

Mtra. María Elena Contreras Garfias  
Directora de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud  
**PRESENTE**

Por este medio le informo del término del Servicio Social, cuyos datos son los siguientes :

Fecha de Recepción	Día	Mes	Año	Fecha de Aprobación	Día	Mes	Año
					07	12	2021

**Datos del Alumno**

Nombre : **Gilberto Santillán Cruzado**

Matrícula : 2133026965      Licenciatura : **Química Farmacéutica Biológica**

Domicilio : **Casa 130, calle 5 y 8, colonia Jardines de Santaclara**

Teléfono : 57757761      Celular : 5541363611

Correo Electrónico : 2133026965@alumnos.xoc.uam.mx      CURP : SACG950616HMCNRL03

**Datos del Proyecto**

Nombre del Proyecto : **Efecto protector de los cannabinoides en modelos de epilepsia en roedores**

Lugar donde se realizó el Servicio Social : **UAM Xochimilco: Laboratorio de neurofarmacología molecular**

Dependencia : **UAM: Xochimilco**

Entidad Federativa : **Distrito Federal**

Municipio : **Coyoacán**      Localidad : **Calz. del Hueso 1100, Coapa, Villa Quietud**

Fecha de Inicio	Día	Mes	Año	Fecha de Término	Día	Mes	Año
	29	3	2021		29	9	2021

**PARA SER LLENADO POR LOS ASESORES**

Sector: **3.- Público**      Tipo: **2.- Interno**

Orientación: **6.- Educación y Comunicación**

**FIRMAS**

**Dra Tomasa Verónica Barón Flores 26848**

Asesor Interno  
Nombre, firma y No. Económico

**Dr. Luis Camilo Ríos Castañeda 16190**

Asesor Externo  
Nombre, firma y No. Económico

**Gilberto Santillán Cruzado**

Alumno  
Nombre, firma

**Tomasa Verónica Barón Flores**

Vo. Bo. de la Comisión  
Nombre y firma de la persona que autoriza



Casa abierta al tiempo

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA**  
**Unidad Xochimilco**

México CDMX a 03 de noviembre de 2021

**Dr. Juan Esteban Barranco Florido**  
**Jefe del Departamento de Sistemas Biológicos**  
**Presente**

Por medio de la presente me permito comunicar a usted que el alumno: Gilberto Santillán Cruzado, matrícula 2133026965 concluyó el proyecto de Servicio Social Efecto protector de los cannabinoideos en modelos de epilepsia en roedores. Que se realizó en la Universidad Autónoma Metropolitana: Unidad Xochimilco. Ubicado en Calz. del Hueso 1100, Coapa, Villa Quietud, Coyoacán, 04960 Ciudad de México, CDMX del 29 de marzo de 2021 al 29 de septiembre de 2021, bajo mi asesoría. Cubriendo un total de 480 horas.

ATENTAMENTE

---

Dra. Tomasa Verónica Barón Flores

26848

c.c.p. Mtra. María Elena Contreras Garfias  
Directora de la División de CBS UAM-X



Casa abierta al tiempo

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA**  
**Unidad Xochimilco**

México CDMX a 03 de noviembre de 2021

**Dr. Juan Esteban Barranco Florido**  
**Jefe del Departamento de Sistemas Biológicos**  
**Presente**

Por medio de la presente me permito comunicar a usted que el alumno: Gilberto Santillán Cruzado, matrícula 2133026965 concluyó el proyecto de Servicio Social Efecto protector de los cannabinoideos en modelos de epilepsia en roedores. Que se realizó en la Universidad Autónoma Metropolitana: Unidad Xochimilco. Ubicado en Calz. del Hueso 1100, Coapa, Villa Quietud, Coyoacán, 04960 Ciudad de México, CDMX del 29 de marzo de 2021 al 29 de septiembre de 2021, bajo mi asesoría. Cubriendo un total de 480 horas.

ATENTAMENTE

---

Dr. Luis Camilo Ríos Castañeda

16190

c.c.p. Mtra. María Elena Contreras Garfias  
Directora de la División de CBS UAM-X



Casa abierta al tiempo

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA**  
**Unidad Xochimilco**

México CDMX a 03 de noviembre de 2021

**Dr. Juan Esteban Barranco Florido**  
**Jefe del Departamento de Sistemas Biológicos**  
**Presente**

Por medio de la presente me permito informar la terminación de mi servicio social, el cual lleve a cabo en la Universidad Autónoma Metropolitana en el departamento de Farmacología. El nombre del proyecto que realicé es Efecto protector de los cannabinoides en modelos de epilepsia en roedores. Bajo la asesoría de la Dra. Tomasa Verónica Barón Flores y el Dr. Luis Camilo Ríos Castañeda, cubriendo un total de 480 horas del 29 de marzo de 2021 al 29 de septiembre de 2021.

ATENTAMENTE

---

Gilberto Santillán Cruzado  
Matrícula 2133026965

c.c.p. Mtra. María Elena Contreras Garfias  
Directora de la División de CBS UAM-X



Casa abierta al tiempo

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA**  
**UNIDAD XOCHIMILCO**

Universidad de Ciencias Biológicas y de la Salud  
Química Farmacéutica Biológica

**Informe de actividades del servicio social:**  
**“Efecto protector de los cannabinoides en modelos de epilepsia  
en roedores”**

**Proyecto Genérico:**  
Evaluación de productos relacionados con la salud

**Etapa:**  
Desarrollo de métodos y técnicas analíticas para el control físico, químico, biológico y o  
microbiológico de productos relacionados con la salud

**Alumno:** Gilberto Santillán Cruzado  
**Matrícula:** 2133026965

**Asesor Internos:**  
Dra. Tomasa Verónica Barón Flores 26848  
Dr. Luis Camilo Ríos Castañeda 16190

Fecha de Inicio: 29 de marzo de 2021

Fecha de término: 29 de septiembre de 2021

# INDICE

1. MARCO TEÓRICO.....	1
1.1 Introducción.....	1
1.2 Definición de epilepsia.....	1
1.3 Clasificación de epilepsia.....	2
1.4 Fisiología y fisiopatología de la epilepsia.....	3
1.5 Modelos animales en rata para tratar la epilepsia.....	4
1.5.1 Modelos agudos.....	4
1.5.2 Modelos de Kindling.....	5
1.5.3 Modelos post-estado epiléptico con convulsiones recurrentes.....	5
1.6 Sistema endocannabinoide.....	6
1.7 Epileptogénesis en el sistema endocannabinoide.....	7
1.8 Efecto neuroprotector de los cannabinoides en pruebas preclínicas aplicadas en roedores.....	9
1.9 Efectos anticonvulsivos de los fitocannabinoides aplicados en modelos de roedor.....	10
1.9.1 Cannabidiol.....	10
1.9.2 Cannabidivarina.....	10
1.9.3 Cannabigerol.....	11
1.9.4 Cannabicromevarina.....	12
1.9.5 Ácido cannabidiólico.....	12
1.9.6 $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol.....	12
1.9.7 $\Delta^9$ -Tetrahidrocannabivarina.....	13
1.9.8 $\Delta^9$ - Ácido tetrahidrocannabinólico.....	13
1.10 Efectos anticonvulsivos de cannabinoides sintéticos en modelos de roedor.....	14
1.10.1 Agonistas de los receptores CB1.....	14
1.10.2 Moduladores alostéricos.....	17
1.10.3 Inhibidores de enzimas.....	17
2. OBJETIVOS.....	18
2.1 Objetivo General.....	18
2.2 Objetivos Específicos.....	18
3. METODOLOGÍA.....	18
4. CONCLUSIÓN.....	18
5. REFERENCIAS.....	19

# 1. MARCO TEÓRICO.

## 1.1 Introducción

La epilepsia es una enfermedad neuronal que trae consigo una carga social, principalmente por la aparición de convulsiones recurrentes y espontáneas que pueden impactar a los familiares y conocidos de las personas que padecen esta enfermedad <sup>1</sup>. A pesar de que existen terapias farmacológicas que pueden controlar la epilepsia y actuar contra las convulsiones, existe el problema de que los pacientes puedan generar farmacoresistencia <sup>2</sup>.

Uno de los candidatos más prometedores para tratar la epilepsia, son los compuestos cannabinoides que provienen de la planta *Cannabis sativa* <sup>2</sup>. Actualmente, tanto la planta como los compuestos cannabinoides, son ilegales en muchos países, pero poco a poco se ha abierto la oportunidad de generar una mayor cantidad de estudios clínicos y preclínicos que permitan comprender la interacción de los cannabinoides en el Sistema Nervioso Central (SNC) y su potencial efecto terapéutico anticonvulsivo o antiepiléptico.

Si bien se ha reconocido desde hace mucho tiempo que el  $\Delta 9$ -tetrahidrocannabinol (THC) es el principal ingrediente psicoactivo de la *Cannabis sativa*, el interés por otros componentes de *Cannabis sativa* ha persistido, como es el caso del Cannabidiol (CBD) <sup>3</sup>. Uno de los problemas que hay con estos dos compuestos, es que en el caso del CBD, aún se desconoce con claridad los mecanismos de acción, pero es el compuesto con mayor potencial para tratar la epilepsia; caso muy distinto con el THC, el cual se cuenta con un mayor entendimiento de sus mecanismos de acción, pero sus efectos psicoactivos lo suelen descartar como un tratamiento antiepiléptico. Existen investigaciones que han combinado THC y CBD, pero sus resultados parecen ser contradictorios <sup>4</sup>. Todo esto genera una oportunidad para realizar más investigaciones sobre los compuestos cannabinoides.

Para tener una mayor comprensión de los efectos que tienen los compuestos cannabinoides, es necesario realizar ensayos preclínicos, como son los modelos de animales en roedores, porque las pruebas clínicas en seres humanos pueden resultar peligrosas e incluso letales. La búsqueda de mecanismos convulsivos puede proporcionar información sobre las funciones cerebrales y la conciencia en general, y los modelos animales de epilepsia continuarán promoviendo el progreso de la investigación tanto de la epilepsia como de la neurofisiología <sup>5</sup>.

En el presente trabajo se recopilará y revisará información bibliográfica de manera sistematizada, sobre la importancia que tienen los cannabinoides como neuroprotectores del sistema nervioso para tratar la epilepsia, destacando los modelos in vivo aplicados en roedores

## 1.2 Definición de epilepsia

Según la Internacional league against epilepsy (ILAE) define la epilepsia como una enfermedad del cerebro (más no un trastorno), que hace que las personas sean más susceptibles a tener crisis epilépticas no provocadas, las cuales son episodios breves de movimientos involuntarios que pueden afectar al cuerpo de manera focal o generalizada, y se considera resulta (no curada) cuando el paciente no ha manifestado convulsiones durante los últimos 10 años. Estos episodios convulsivos son el resultado de actividad eléctrica anormal o acelerada en el sistema nervioso, particularmente en las neuronas, lo que causa cambios súbitos de movimiento, comportamiento o conciencia <sup>6</sup>.

Las palabras crisis epilépticas y epilepsia no son exactamente lo mismo. Una crisis epiléptica es una ocurrencia transitoria de signos y / o síntomas debido a una actividad neuronal excesiva o sincrónica anormal en el cerebro. La epilepsia es una enfermedad caracterizada por una predisposición duradera para generar convulsiones epilépticas y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta afección. En pocas palabras, se podría decir que una crisis epiléptica es un evento y la epilepsia es una enfermedad que involucra convulsiones recurrentes que no son inducidas a propósito (no provocadas) <sup>6</sup>.

Un concepto que no puede faltar cuando se habla de epilepsia es el término “convulsión”, que se usa para referirse a una actividad motora sustancial durante una crisis epiléptica. Esta actividad puede ser tónica, clónica, mioclónica o tónica-clónica. Sin embargo, la misma ILAE ha descartado este término desde el 2017, debido a su ambigüedad y su uso no oficial <sup>7, 8</sup>.

### 1.3 Clasificación de epilepsia

La misma ILAE desarrolló una clasificación que divide las crisis epilépticas en tres categorías: inicio focal, inicio generalizado e inicio desconocido (Figura 1). Las crisis epilépticas de inicio focal se originan en un área pequeña que se limita a un hemisferio, mientras que las de inicio generalizado se originan simultáneamente en ambos hemisferios. En caso de que una crisis epiléptica no pueda encajar en alguna categoría (inicio focal o inicio generalizado) se le asigna la categoría de inicio desconocido <sup>7, 8</sup>. Cabe mencionar que para clasificar el tipo de crisis y el tipo de epilepsia es necesario contar con datos de investigación como la electroencefalografía (EEG) y los estudios de neuroimagen, así como estudios que exploran la etiología de la epilepsia <sup>7, 8</sup>.

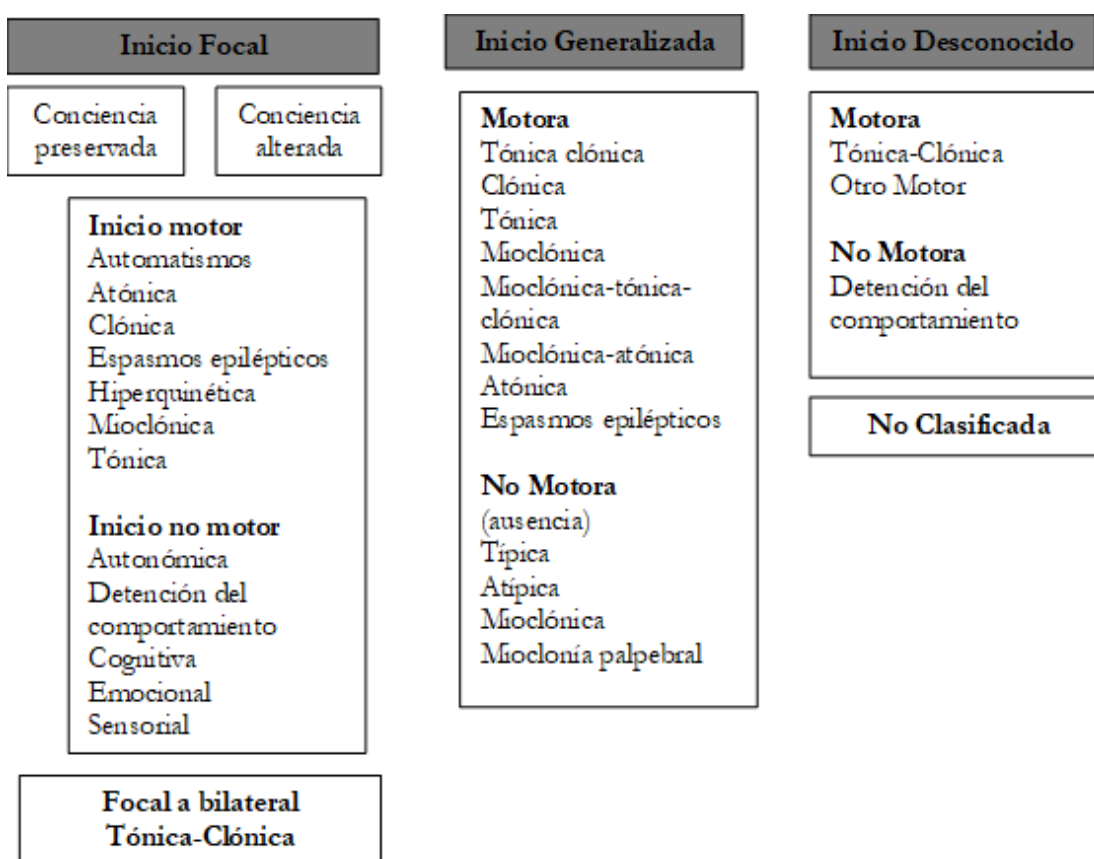


Figura 1. Clasificación de epilepsia

#### 1.3.1 Crisis epiléptica de inicio focal

Las crisis de inicio focal se caracterizan por comenzar en una zona específica que se limita a un solo hemisferio cerebral. Las manifestaciones de los síntomas de inicio focal van a depender del área en la que se origina la crisis, estos pueden ser trastornos unifocales y multifocales, así como aquellas crisis epilépticas que afectan a todo un hemisferio. Algo que caracteriza a este tipo de crisis es que el paciente puede estar consciente (consciencia preservada) o inconsciente (consciencia alterada) durante la crisis epiléptica, algo que no ocurre en las crisis generalizadas <sup>7, 8</sup>.

- **Crisis motoras de inicio focal**

Las crisis motoras provocan un cambio en la actividad muscular, como sacudidas de un dedo, rigidez de una parte del cuerpo o debilidad en músculos específicos. Los movimientos pueden extenderse desde un área e involucrar un lado del cuerpo o, a veces, extenderse para involucrar los músculos de



ambos lados del cuerpo. A veces, las convulsiones motoras se presentan con debilidad. Esto puede afectar músculos específicos o afectar el habla. Otros síntomas de las crisis motoras incluyen acciones coordinadas, por ejemplo, movimientos automáticos repetitivos de la mano, denominados automatismos.

- **Crisis no motoras de inicio focal**

Las crisis no motoras pueden provocar cambios en cualquiera de los sentidos. Generalmente, una persona que experimenta una crisis no motora de inicio focal permanece alerta y puede interactuar, y estos tipos de convulsiones generalmente duran desde segundos hasta menos de dos minutos.

- **Crisis no motoras de inicio focal**

Comienzan en un área específica en un lado del cerebro y se diseminan para involucrar ambos lados del cerebro.

### 1.3.2 Crisis epiléptica de inicio generalizado

Las convulsiones de inicio generalizado tienen una afectación de ambos hemisferios cerebrales, además de que hay una pérdida de conciencia desde el comienzo, algo que difiere con las crisis de inicio focal, que ocurren en partes de un solo hemisferio y el paciente puede estar consciente <sup>7,8</sup>.

- **Crisis motoras de inicio generalizado**

Cuando la mayoría de la gente piensa en una “convulsión convulsiva”, por lo general está pensando en una convulsión motora de inicio general. Estas convulsiones se presentan con cambios de rigidez (tónicos) y espasmos (clónicos) en la actividad muscular.

- **Crisis no motora de inicio generalizado**

Se les conoce como crisis de ausencia y suelen presentar un breve período de “pérdida de conocimiento” o de mirar fijamente al espacio.

### 1.3.3 Crisis epiléptica de inicio desconocido

Una convulsión puede no clasificarse debido a información inadecuada que permita ubicarla en las categorías de inicio focal, generalizado o desconocido. Esto puede ocurrir si no se observó al inicio, o si los resultados de las investigaciones (como el EEG y las imágenes) aún no están disponibles. Aun así, este tipo de crisis epilépticas se pueden describir como motoras o no motoras <sup>7,8</sup>.

## 1.4 Fisiología y fisiopatología de la epilepsia

La epilepsia al ser un término general para referirse a una gran variedad de síndromes, se vuelve en una enfermedad muy compleja que puede resultar difícil de diagnosticar y catalogar adecuadamente, a pesar de que se han buscado formas de optimizarlo <sup>9</sup>. Una característica que comparten todos estos síndromes es la recurrencia sincrónica en las neuronas centrales, llamadas convulsiones o crisis epilépticas. Una de las herramientas más importantes para diagnosticar y clasificar el tipo de crisis epiléptica y los síndromes epilépticos es el electroencefalograma, que desde hace varias décadas sigue siendo una prueba neurológica segura, no invasiva y de bajo costo <sup>10</sup>. Su metodología consiste en colocar electrodos de superficie adheridos al cuero cabelludo por un gel conductor, que servirán para recoger y registrar una señal de la actividad eléctrica en cada región cerebral a través de la superficie craneal donde se realizan estudios de topografía, polaridad y su variación espacial temporal, mediante la amplificación de la diferencia de potencial entre electrodos receptores de la señal. Estos electrodos también se pueden colocar en la superficie cortical, o intracerebrales <sup>11</sup>.

Fisiológicamente hablando, la epilepsia siempre va a implicar una condición crítica (paroxística) que se caracteriza por un proceso de convulsiones transitorias (crisis epiléptica) repetidas o separadas por periodos extensos de actividad cerebral normal (interictal), llamado ictogénesis. Este proceso incluye un estado preictal, con signos clínicos específicos y una electrofisiología distinta que puede brindar oportunidades para anticipar, o incluso prevenir, las convulsiones <sup>12</sup>. No obstante, la epilepsia también involucra mecanismos moleculares en las células del sistema nervioso que funcionan como reguladores de

señales electroquímicas en las conexiones sinápticas. Los mecanismos biológicos de la ictogénesis siguen siendo poco conocidos y pueden variar según las condiciones o el tipo de síndrome que se quiera tratar, pero las investigaciones sugieren que la señalización de los GABAérgicos, glutamatérgicos y perturbaciones iónicas podrían influir en la desregularización del potencial de acción <sup>13</sup>.

Se sabe que el sistema nervioso está conformado por millones de neuronas que pueden comunicarse entre sí mediante señales eléctricas y electroquímicas. Los lugares donde las neuronas pueden conectarse y realizar adecuadamente su comunicación se denominan sinapsis. Una sinapsis siempre se compone de una terminal presináptica y postsináptica. Las conexiones sinápticas pueden hacerse entre dos neuronas cercanas, en diferentes regiones del cerebro o consigo mismas <sup>14</sup>. Independientemente de cómo esté conformada la conexión, los espacios sinápticos generan impulsos eléctricos llamados potenciales de acción que se desplazan gracias al flujo de iones que entran y salen a través de los canales proteicos de las neuronas postsinápticas y presinápticas <sup>15</sup>. En una crisis epiléptica ocurre un cambio de despolarización paroxística en un grupo específico de neuronas que se comunican entre ellas y que envía un gran número de impulsos eléctricos de forma repetida y momentánea <sup>16</sup>. A nivel molecular, se expresa un desequilibrio en la conductancia sináptica dependiente del voltaje, ya sea bloqueando sus inhibidores o activando sus excitadores sinápticos; los mecanismos potencialmente ictogénicos de la plasticidad sináptica a corto plazo incluyen la depresión o facilitación de las sinapsis glutamatérgicas y GABAérgica, es por esto que los fármacos anticonvulsivos consisten en modular la hiperexcitabilidad neuronal <sup>17</sup>. Los mecanismos principales sobre los que actúan estos fármacos antiepilépticos pueden ser 1) aumentar la capacidad inhibitoria del sistema GABAérgico, como ocurre con el fenobarbital, la fenitoína y las benzodiazepinas; 2) bloquear los canales de sodio dependientes de voltaje, como es el caso de la carbamazepina, oxcarbazepina y lamotrigina; 3) reducir la circulación de calcio que afectan los circuitos talámico-corticales usando fármacos como gabapentina, pregabalina; por último 4) reducir la excitabilidad neuronal dependiente de glutamato, tal es el caso del perampánol <sup>18</sup>.

## 1.5 Modelos animales en rata para tratar la epilepsia

Los modelos animales para tratar la epilepsia se diseñaron, en un principio, para crear métodos reproducibles y validados que permitan identificar fármacos con efectos anticonvulsivos <sup>19</sup>. En un principio se había creado el Programa de Detección de Anticonvulsivos (ASP por sus siglas en inglés) el que se encargaba de cumplir con esta tarea <sup>20, 21</sup>. Años después, surge el Programa de Detección de la Terapia de la Epilepsia (ETSP por sus siglas en inglés) que tiene como objetivo detectar fármacos anticonvulsivos que puedan hacer frente a los problemas de la resistencia a los medicamentos, un menor número de reacciones adversas y que sean capaces de prevenir la epileptogénesis <sup>22</sup>.

De manera general estos modelos pueden dividirse en focales (convulsiones inducidas eléctricamente o químicamente) y generalizadas (tónico clónicas o crisis de ausencia), que a su vez pueden subdividirse en modelos agudos (MES, 6 Hz, PTZ,) y crónicos <sup>23</sup>. En los modelos agudos, las crisis epilépticas se inducen sólo una vez y de manera rápida en un animal normal, generalmente en una sola sesión por medios físicos o químicos; son útiles para estudiar los mecanismos de inducción y detención de la actividad epiléptica, así como las alteraciones postictales <sup>24</sup>. Los modelos crónicos requieren de una actividad repetida y prolongada, de hasta varios días, que permitan la generación de crisis epilépticas espontáneas o actividad epiléptica persistente; son útiles para entender los procesos de epileptogénesis, así como las consecuencias postictales e interictales que la actividad epiléptica persistente causa en el animal de estudio <sup>24</sup>.

### 1.5.1 Modelos agudos

#### 1.5.1.1 Electrochoque máximo (MES)

El modelo de electrochoque máximo (MES, por sus siglas en inglés: Máximal Electroshock Seizure) se utiliza para identificar actividad anticonvulsiva con acción sobre convulsiones generalizadas tónico clónicas. En un ensayo de rutina, los roedores reciben un estímulo eléctrico lo suficientemente alto para alcanzar el umbral convulsivo, que genere las crisis epilépticas en las que se observa una pérdida de conocimiento y contracciones musculares muy violentas <sup>25</sup>.

### **1.5.1.2 Pentilentetrazol**

El pentilentetrazol (PTZ) es un antagonista no competitivo del receptor GABAA que puede administrarse por vía subcutánea e intraperitoneal en animales sanos <sup>26</sup>. En el caso de los roedores, alrededor de 30 minutos después de inyectarse el fármaco presentan crisis epilépticas en las que se puede observar movimiento de bigotes, movimiento de cabeza, piloerección, sacudidas mioclónicas y crisis tónicas generalizadas <sup>27</sup>. Este método además de usarse para investigar fármacos anticonvulsivos también se utiliza para investigar el daño neuronal después de ataques epilépticos, cuyos cambios histológicos pueden ser observados en los cerebros afectados durante el estudio <sup>28</sup>.

### **1.5.1.3 Estimulación eléctrica de baja frecuencia (6 Hz)**

Al igual que el modelo MES los animales reciben una estimulación eléctrica, sólo que de baja frecuencia (6 Hz), con una duración de 3 segundos y se emplean electrodos corneales. Este modelo genera crisis epilépticas que se caracterizan por inmovilidad o rigidez, convulsiones clónicas en extremidades y comportamiento automatizado <sup>29</sup>. Los estudios que se realizan empleando este modelo, además de identificar fármacos que pueden servir para tratar las crisis epilépticas, también puede ser una herramienta muy útil para detectar convulsiones relacionadas con la farmacoresistencia <sup>30</sup>.

## **1.5.2 Modelos de Kindling**

El fenómeno de “kindling” o “encendido” involucra la estimulación de una estructura del sistema límbico (amígdala o hipocampo), con métodos químicos o eléctricos. El estímulo efectuado es inicialmente proconvulsivo pero con el tiempo se produce un aumento de la excitabilidad neuronal y, por lo tanto, una reducción en el umbral de convulsión. Los cambios que ocurren durante este estudio pueden ser indicados en un electroencefalograma y en el comportamiento de los animales de estudio <sup>31</sup>. Estos modelos pueden ser útiles tanto para evaluar la actividad antiepiléptica como antiepileptogénica dependiendo de la etapa del modelo en el que se evalúan los fármacos <sup>32</sup>.

## **1.5.3 Modelos post-estado epiléptico con convulsiones recurrentes**

Los modelos de crisis espontáneas recurrentes seguidas de estado epiléptico (EE) que son utilizados en la evaluación de fármacos, consisten en inducir un estado epiléptico como, con el fin de causar un daño cerebral inicial y, de este modo, predisponer a los animales a ser epilépticos, lo que significa que, después de un período de latencia, ocurre la aparición de convulsiones espontáneas recurrentes acompañadas de eventos electroencefalográficos convulsivos, esclerosis del hipocampo y reorganización sináptica que afecta principalmente a las fibras musgosas de la capa molecular interior del giro dentado. Todas estas manifestaciones son características de la epilepsia del lóbulo temporal <sup>33</sup>.

Los modelos de convulsiones recurrentes tienen la particularidad de permitir la evaluación de la capacidad de los fármacos para prevenir o reducir la gravedad y frecuencia de las convulsiones espontáneas en animales epilépticos, pero también permiten la evaluación de otros efectos de los fármacos como su capacidad para prevenir el desarrollo de estado epiléptico, o para evitar la epileptogénesis después del mismo. Los estímulos más utilizados son ácido kaínico (AK), pilocarpina (PILO) <sup>33</sup>.

### **1.5.3.1 Modelo pilocarpina**

La pilocarpina es un agonista colinérgico disponible por vía oral que se utiliza para tratar los síntomas de la boca seca en pacientes con queratoconjuntivitis seca <sup>34</sup>. El modelo de pilocarpina (PILO) cambios secuenciales de comportamiento y electrográficos como la presentación de un estado epiléptico límbico con una duración limitada y posteriormente la manifestación de convulsiones recurrentes <sup>35</sup>. Sin embargo, estos procesos están influenciados por condiciones experimentales tales como especies de roedores, cepa, género, edad, dosis y vías de administración de pilocarpina, así como combinaciones con otros fármacos administrados antes y / o después del EE. El modelo de pilocarpina permite comprender la fisiopatología de la epilepsia del lóbulo temporal (TLE, por sus siglas en inglés: “Temporal Lobe Epilepsy”), así como evaluar la mortalidad y los padecimientos que genera la administración de pilocarpina en roedores <sup>36</sup>. El

modelo de pilocarpina, ha sido adaptado en diferentes laboratorios dependiendo del propósito de los experimentos, por lo que no es de sorprender que uno encuentre reportes con diferencias en cuanto a la dosis de pilocarpina, la duración del estado epiléptico, los pretratamientos, la especie y la cepa de animales.

### 1.5.3.2 Modelo ácido kaínico

El ácido kaínico (AK) es un agonista de los receptores ionotrópicos de glutamato correspondientes a la subclase kainato <sup>37</sup>. Es un análogo estable de glutamato, 30 veces más neurotóxico <sup>38</sup>. La administración de AK a los roedores causa un síndrome convulsivo bien caracterizado. El AK puede ser administrado por vía intravenosa, intraperitoneal, intranasal o mediante microinyecciones en amígdala o hipocampo. Las convulsiones registradas electrográficamente pueden ser no convulsivas o crisis motoras convulsivas <sup>39</sup>.

## 1.6 Sistema endocannabinoide

El sistema endocannabinoide (SEC) es un objetivo terapéutico atractivo debido a su capacidad de modular la transmisión sináptica para oponerse a la hiperexcitabilidad, así como atenuar el daño neuronal asociada con la epilepsia <sup>40</sup>.

El SEC está conformado por los receptores de cannabinoides, los cannabinoides endógenos (endocannabinoides) y las enzimas que se encargan de la síntesis y degradación de los endocannabinoides. Los receptores más abundantes del SEC son los receptores cannabinoides tipo 1 y 2 (CB1 y CB2), de igual forma comprende otros receptores acoplados a la proteína G (RAPG) como el receptor N-araquidonil glicina (RPG18), el receptor lisofosfatidilinositol (RPG55), el RPG119 e incluye los receptores de potencial transitorio V1 y V2 (TRPV1 y TRPV2) <sup>41</sup>.

CB1 suele actuar en muchos tipos de células (neuronas o gliales) y puede desempeñar una gran variedad de funciones como es inhibir la nocicepción y la actividad locomotora, regular el estado de ánimo, la memoria, activar las vías de recompensa, etc. <sup>42</sup>. CB2 se expresa en bajos niveles dentro del sistema nervioso central, pero se expresa principalmente en tejidos inmunes y su activación inhibe la respuesta inflamatoria en los linfocitos y la microglía, lo que le brinda una función reguladora del sistema inmune <sup>43</sup>. Las funciones del RPG55 no son muy claras, pero se sabe que este receptor se expresa en el cerebelo, osteoclastos y osteoblastos, además de que se ha considerado como candidato para tratar ciertos padecimientos como es el dolor, el cáncer y la ansiedad <sup>44, 45</sup>. No se sabe con certeza si RPG18 se expresa realmente en el sistema nervioso central, pero ha mostrado cierto interés para tratar la presión arterial <sup>46, 47</sup>. En el caso del RPG119 se ha demostrado que tiene la capacidad de aumentar farmacológicamente la secreción de glucagón cuando es activado en islotes pancreáticos y ha mostrado mucho interés en ser una diana terapéutica para tratar la diabetes mellitus tipo 2 <sup>48, 49, 50</sup>. Los canales de iones, incluido el TRPV1, se encuentran típicamente en la membrana plasmática formando un pasaje de un lado a otro para darle paso a los canales de iones, además pueden activarse tanto por estímulos químicos endógenos como exógenos, como son los fitocannabinoides, derivados del ácido araquidónico (AA) y vaniloides y se considera como un blanco terapéutico para modular respuestas emocionales y la ansiedad <sup>51, 52</sup>. En el caso del TRPV2 puede expresarse en variedad de tejidos humanos, incluido el corazón humano, los glóbulos blancos, el páncreas, los sistemas nerviosos centrales y periféricos, la próstata y la vejiga, no obstante, este canal se considera como blanco terapéutico para tratar enfermedades cardiovasculares y enfermedades cancerígenas <sup>53, 54</sup>.

Todos los procesos fisiopatológicos dependientes de la actividad como la epileptogénesis y la epilepsia, la síntesis de endocannabinoides ocurre típicamente a demanda de los fosfolípidos de la membrana postsináptica (Figura 2), aunque las reservas de endocannabinoides presintetizadas también están contenidas dentro de los orgánulos de almacenamiento intracelular <sup>55, 56</sup>. No obstante, la despolarización neuronal postsináptica desencadena la degradación de los fosfolípidos de la membrana por las enzimas diacilglicerol lipasa y fosfolipasa D hidrolizante de N-acilfosfatidiletanolamina para formar 2-AG y AEA respectivamente. Después de su síntesis, los endocannabinoides se difunden pasivamente a través de la presinapsis de manera retrógrada para unirse ortostéricamente y activar CB1 presinápticamente ubicado para inhibir la liberación de glutamato o GABA de las neuronas principales o GABAérgicas, respectivamente. Las inhibiciones mediadas por endocannabinoides del glutamato excitador o la liberación

inhibitoria de GABA se conocen respectivamente como supresión de la excitación inducida por despolarización o inhibición <sup>57</sup>.

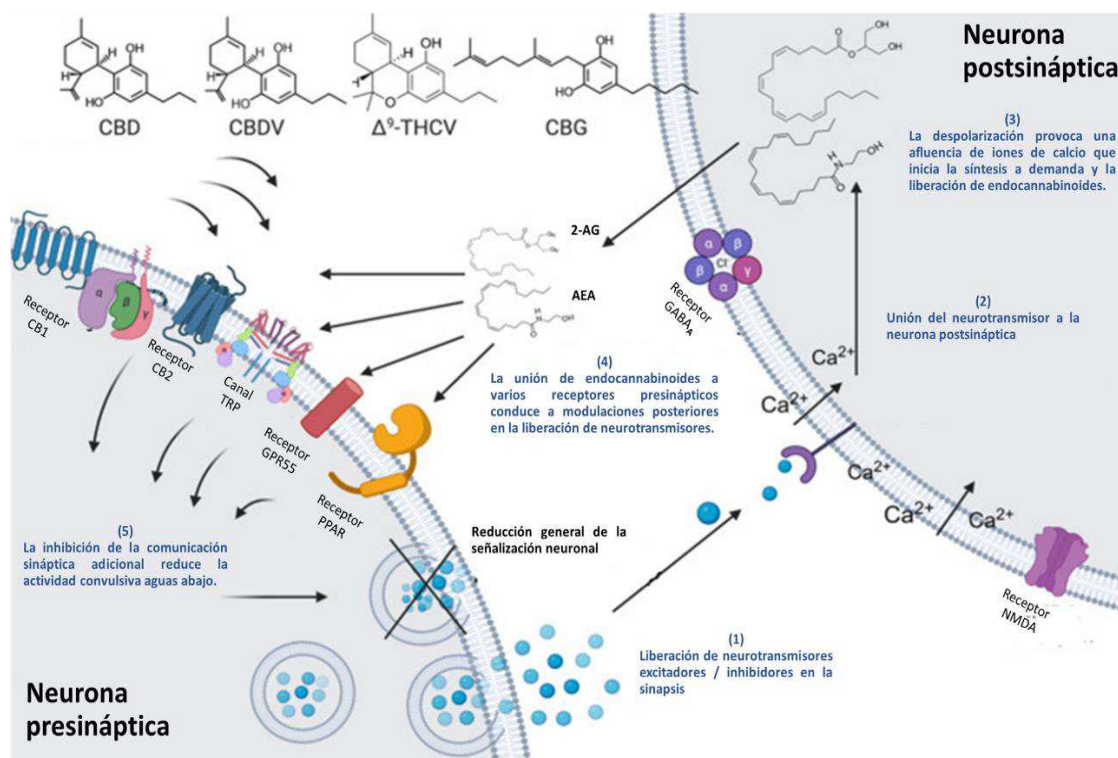


Figura 2. Sistema endocannabinoide

Como complemento de la síntesis postsináptica inducida por la despolarización, los endocannabinoides también se sintetizan tras la activación de los receptores metabotrópicos de glutamato y acetilcolina <sup>58</sup>. Por lo tanto, además del control fásico dependiente de la actividad de la liberación de neurotransmisores descrito anteriormente, este control tónico de la liberación de endocannabinoides mediada por receptores de pares de proteínas G puede desempeñar un papel importante en la epileptogénesis <sup>59</sup>. Además, las complejidades de la señalización endocannabinoide también se extienden a las propiedades farmacológicas de los dos endocannabinoides principales; el 2-araquidionilglicerol (2-AG), aunque actúa como un agonista completo en CB1R, exhibe menor afinidad por el receptor CB1 que la anandamida (AEA) <sup>60</sup>. En el caso del canal TRPV1 por AEA puede desencadenar una mayor liberación de glutamato tras un aumento de las concentraciones de Ca<sup>2+</sup> intracelular, aunque esta activación de TRPV1 conduce rápidamente a una desensibilización que podría conducir a una actividad neuronal reducida <sup>61</sup>.

## 1.7 Epileptogénesis en el sistema endocannabinoide

La epileptogénesis es el proceso por el cual el cerebro previamente normal se altera funcionalmente y se predispone hacia la generación de la actividad eléctrica anormal que favorece las convulsiones crónicas, como serían las lesiones cerebrales o ataques focalizados <sup>62</sup>. Clásicamente se piensa que el proceso de epileptogénesis ocurre en tres fases: primero, la aparición de una lesión o evento precipitante; en segundo lugar, un período "latente" durante el cual los cambios iniciados por la lesión anterior actúan para transformar el cerebro previamente normal en un cerebro epiléptico; y tercero, epilepsia crónica establecida. Es durante el período de latencia cuando se cree que se fusiona el proceso de epileptogénesis adquirida, y es en este punto del proceso que se pueden utilizar las intervenciones para prevenir el desarrollo posterior de la epilepsia <sup>63</sup>.

Tanto las acciones directas (es decir, el agonismo y antagonismo del receptor CB1) como las indirectas (inhibición del catabolismo endocannabinoide o modulación alostérica) pueden dificultar la epileptogénesis en modelos animales, por lo que se requiere una consideración cuidadosa del esquema de dosificación, la edad del animal, el periodo de administración del fármaco y el impacto que puedan tener

los medicamentos administrados, si es que se desea comprender el papel que desempeña el sistema endocannabinoide en la epileptogénesis <sup>55</sup>.

Los agonistas del receptor CB1 demuestran principalmente efectos anticonvulsivos en modelos crónicos <sup>55</sup>. La administración crónica del agonista completo de CB1 WIN55,212-2 (4 mg / kg / día, ip, durante 11 días, 30 min antes de la estimulación) exhibió propiedades antiepilépticas en el modelo de epilepsia del lóbulo temporal de la amígdala en ratones al retrasar la aparición de la epilepsia del lóbulo temporal. progresión de la gravedad de las convulsiones <sup>64</sup>. También se ha demostrado que una dosis única de WIN55,212-2 (4 mg / kg, sc) administrada al inicio del proceso de activación epileptógena prolonga el desarrollo de las convulsiones por un período de dos semanas en ratas Krushinsky-Molodkina (KM) con enfermedades genéticas epilepsia audiogénica <sup>65</sup>. Otro estudio mostró que las dosis repetidas de WIN55,212-2 (2 mg / kg / día, sc, durante 15 días a partir de las 24 h posteriores a la agresión epileptogénica) suprimieron la gravedad, la duración y la frecuencia de las convulsiones recurrentes espontáneas que se manifiestan al final de la fase latente. período en el modelo inducido por pilocarpina de TLE en ratas <sup>66</sup>. Sin embargo, mientras que una sola inyección de WIN55,212-2 (5 mg / kg, ip) administrada cuatro horas después del cese del estado epiléptico en el modelo de litio-pilocarpina de TLE redujo la aparición de la frecuencia, la mortalidad y la muerte celular tempranas de las convulsiones en el hilio dentado en ratas, no logró reducir la frecuencia de las convulsiones recurrentes espontáneas 1 a 4 meses después de la EE, lo que indica sólo un efecto parcial sobre el proceso epileptogénico <sup>67</sup>.

Los antagonistas del receptor CB1 ejercen efectos mixtos, según el momento y la dosis del fármaco, ya que varios estudios indican que los antagonistas de CB1 ejercen un efecto proconvulsivo, como lo predice el efecto principalmente antiepiléptico de los agonistas de CB1 <sup>55</sup> Un estudio realizó la administración oral durante cinco días del antagonista específico de CB1, SR141716A (rimonabant, 30 mg / kg), aumentó el número de ratas susceptibles a convulsiones audiogénicas, así como la duración de las convulsiones, lo que sugiere un efecto proepileptogénico <sup>68</sup>. Además, SR141716A (10 mg / kg, i.p.) administrado 2 h antes del tratamiento con pilocarpina aumentó la frecuencia y duración de las convulsiones <sup>68</sup>. Sin embargo, otros resultados demuestran un efecto anti-epileptogénico de los antagonistas de CB1, ya que estos compuestos también pueden restringir la desinhibición mediada por cannabinoides. Las convulsiones febriles en ratas inmaduras (P10) mejoraron la expresión de CB1 en las presinapsis inhibitoras más que las presinapsis excitadoras, haciendo que las terminales inhibitoras fueran más sensibles a la supresión de la inhibición inducida por despolarización, produciendo una hiperexcitabilidad neta <sup>69,70</sup>. La administración del antagonista de CB1, SR141716A (1 mg / kg, i.p., 1 h antes de la inducción de convulsiones), inmediatamente antes de la agresión hipertérmica bloqueó este aumento en la expresión de CB1 y el cambio resultante en DSI en cortes de hipocampo <sup>69, 70</sup>. Se observó un efecto similar en un modelo de lesión cerebral traumática inducida por percusión lateral de fluido en ratas donde una sola administración rápida de SR141716A (1, 2 o 10 mg / kg, ip) atenuó la susceptibilidad a las convulsiones a largo plazo y suprimió el proceso epileptogénico <sup>71</sup>. Es notable que, en algunos casos, el tratamiento con SR141716A sólo es eficaz cuando se administra antes o durante la agresión utilizada para desencadenar la epileptogénesis; p.ej. Los efectos antiepilépticos se perdieron cuando la administración se retrasó hasta 20 min después del traumatismo craneoencefálico <sup>72</sup>. Sin embargo, una dosis única de SR141716A (1 y 10 mg / kg, i.p) administrada 7 días después de la inducción de convulsiones febriles en ratas inmaduras (P8) atenuó la etapa máxima de convulsiones inducidas por descarga eléctrica <sup>73</sup>. En contraste con los estudios anteriores, SR141716A (10 mg / kg, i.p.) no tuvo ningún efecto sobre la epileptogénesis en un modelo de kainato de epilepsia del lóbulo temporal en ratas, incluso cuando se administró inmediatamente después del desarrollo del estado epiléptico <sup>74</sup>. En general, aunque los efectos anticonvulsivos del agonismo de CB1 en las convulsiones agudas son evidentes. En estos casos, es esencial considerar el modelo, la especie, el momento, la dosis y el área del cerebro en la que se administran los antagonistas de CB1.

Varios cannabinoides vegetales ejercen efectos anticonvulsivos significativos que podrían influir en la epileptogénesis <sup>57</sup>. En el caso del  $\Delta^9$ -THC, en sus primeros estudios demostró tener capacidad para tratar convulsiones y estado epiléptico inducido en roedores <sup>75, 76, 77, 78, 79</sup>, pero estudios más recientes han demostrado que el  $\Delta^9$ -THC es un fitocannabinoide pro-convulsivo cuya administración repetida induce convulsiones en ratas y ratones, por lo que no se considera un cannabinoide confiable para tratar padecimientos asociados con la epilepsia <sup>80</sup>. Un caso completamente distinto es el cannabidiol (CBD) y la Cannabidivarina (CBDV) los cuales han mostrado efectos antiepilépticos en varios modelos animales a través de un mecanismo independiente de CB1 / CB2. El CBD (1, 10, 100 mg / kg, i.p.) redujo la

incidencia de convulsiones y la mortalidad cuando se administró 1 h antes de la epileptogénesis inducida por pilocarpina o penicilina en ratas <sup>81</sup>. El CBD (0,3 a 3 mg / kg i.p.), administrado a intervalos de 30 min después del encendido límbico (60-300 min), disminuyó la duración y amplitud de las convulsiones y aumentó el umbral de convulsiones en ratas. En otros informes de convulsiones inducidas por pilocarpina, el CBDV no tuvo un efecto significativo (200 mg / kg, ip, 1 h antes de la prueba) <sup>63</sup>. Aunque las sustancias de origen botánico a base de cannabis enriquecidas con CBDV redujeron la gravedad de las convulsiones inducidas por pilocarpina (200 mg / kg, ip). Además, la administración del mismo extracto de cannabis CBDV enriquecido (50-200 mg / kg, i.p.) limitó las convulsiones audiogénicas y la mortalidad en ratones DBA / 2, cuando se administró 1 h antes de la prueba <sup>82, 83</sup>.

Un área de estudio que parece tener futuro en los estudios preclínicos son las cepas audiogénicas, como las ratas genéticamente propensas a la epilepsia, las ratas audiogénicas Wistar y Krushinsky-Molodkina, son herramientas útiles para estudiar la epilepsia y su relación con los cannabinoides para tratar la epilepsia <sup>84</sup>. Datos recientes mostraron que el CBD atenuó las convulsiones y restauró la neurotransmisión GABAérgica del hipocampo alterada observada en un modelo animal de síndrome de Dravet <sup>85</sup>. Así mismo, los animales susceptibles a convulsiones audiogénicas de la cepa WAR presentan una actividad GABAérgica reducida en el hipocampo y la evaluación de los efectos del CBD en la red hipocampal GABAérgica de WAR y otras cepas audiogénicas podría aportar información importante sobre los efectos del CBD en el proceso epileptogénico <sup>86</sup>.

## **1.8 Efecto neuroprotector de los cannabinoides en pruebas preclínicas aplicadas en roedores**

El término neuroprotección se refiere a cualquier medida profiláctica que garantice la preservación relativa del funcionamiento y la estructura neuronal, por lo tanto, el principal objetivo de la neuroprotección es prevenir el daño neuronal generado por diferentes enfermedades neurológicas (accidente cerebrovascular, Alzheimer, epilepsia, etc) en un tiempo determinado (agudo o crónico) <sup>87</sup>. El estado de hiperexcitación sostenido en el que se mantienen las neuronas durante una convulsión a menudo conduce a la pérdida subsiguiente de función y / o muerte celular excitotóxica <sup>88</sup>. El sistema endocannabinoide está involucrado en proteger al cerebro contra la hiperexcitabilidad y excitotoxicidad de la red, pero también es susceptible desregularizarse profundamente por agresiones cerebrales agudas <sup>67</sup>. Además, durante estados convulsivos prolongados (por ejemplo, estado epiléptico) la despolarización neuronal sostenida conduce a la privación de energía y, en consecuencia, a una lesión cerebral isquémica hipóxica <sup>89</sup>.

En el modelo de convulsiones inducidas por ácido caínico (KA) en ratones, los endocannabinoides ejercen una acción neuroprotectora activando el receptor CB1 del hipocampo presináptico para inhibir la liberación excesiva de glutamato y así obstaculizar la excitotoxicidad posterior <sup>90</sup>. La muerte celular excitotóxica también está limitada después de la sobreexpresión condicional de CB1 en un modelo agudo de convulsiones inducidas por KA en el ratón <sup>91</sup>. En tales casos, la AEA elevada protegió a las células principales del hipocampo de la excitotoxicidad mediada por convulsiones inducidas por KA en ratones; sin embargo, los niveles de AEA disminuyeron y los niveles de 2-AG aumentaron con el aumento de la edad en ratas inducidas por KA <sup>92, 93</sup>. En apoyo de estos hallazgos, la inhibición de la hidrólisis de AEA por una sola dosis del inhibidor de FAAH AM5206 (8 mg / kg, i.p.) redujo el daño citoesquelético y retrasó la disminución de proteínas sinápticas en las convulsiones inducidas por KA en ratas <sup>94</sup>. Una única inyección de un agonista de CB1 sintético WIN55,212-2 (5 mg / kg, i.p.), 4 h después de la terminación de SE, protegió a las células de la muerte como se observó en la región hilar dentada de cortes de hipocampo cinco meses después de EE <sup>67</sup>. Además, WIN55,212-2 (10 mg / kg, i.p.) confirió una protección significativa contra la hiperexcitabilidad en el modelo de activación dentada máxima (MDA) de la epilepsia del lóbulo temporal en ratas; además, el mismo estudio demostró que la coadministración del antagonista de TRPV1, capsazepina (2 mg / kg, ip) mejoró el efecto neuroprotector de WIN55,212-2 (10 mg / kg, ip), lo que sugiere una posible Interacción del sistema endocannabinoide-endovaniloide en la neuroprotección <sup>95</sup>.

El CBD ha sido un fitocannabinoide que al ser capaz de atenuar el daño cerebral asociado con afecciones neurodegenerativas y/o isquémicas, también tiene la capacidad de regular la hiperexcitabilidad generada

por las crisis convulsivas, así como reducir el daño cerebral <sup>96</sup>. Un estudio se encargó de evaluar los efectos conductuales, electrofisiológicos y neuropatológicos del cannabidiol (CBD) en el modelo de pilocarpina aplicado en ratas, donde se administró el CBD antes y después de inducir el EE; al final los hallazgos de este estudio demostraron los efectos anticonvulsivos y neuroprotectores del tratamiento preventivo con CBD, ya que se observó una disminución de las crisis convulsivas y una menor neurodegeneración ocasionada por las mismas crisis <sup>97</sup>.

Otro fitocannabinoide que ha llamado la atención es el fitocannabinoide cannabidivarina CBDV. Uno de sus estudios más recientes evaluó las propiedades anticonvulsivas de CBDV en los modelos de PTZ, DMCM y MES en ratas Wistar inmaduras, donde la administración de CBDV (50-200 mg / kg) además de suprimir las convulsiones, también disminuyó la neurodegeneración <sup>98</sup>.

## 1.9 Efectos anticonvulsivos de los fitocannabinoides aplicados en modelos de roedor

Se han examinado varios cannabinoides derivados de la *Cannabis Sativa* y lo que se encontramos que el agonismo agudo del receptor de CB1 en modelos simples de convulsiones agudas en roedores típicamente produce efectos anticonvulsivos mientras que los antagonistas del receptor CB1 ejercen efectos opuestos en los mismos modelos <sup>67</sup>.

### 1.9.1 Cannabidiol

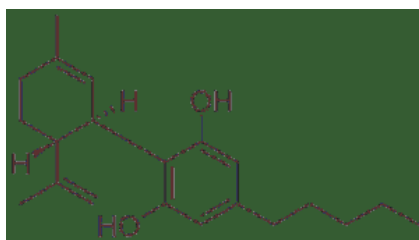


Figura 3. Estructura química de cannabidiol

El cannabidiol (CBD) es un componente activo importante de la planta de cannabis (Figura 3), que, a diferencia del tetrahidrocannabinol (THC), carece de propiedades inductoras de euforia. Durante los últimos 10 años, ha habido un interés creciente en el uso de productos enriquecidos con CBD para el tratamiento de la epilepsia <sup>99</sup>. El CBD es anticonvulsivo efectivo en muchos modelos animales agudos, pero hay datos limitados en modelos crónicos <sup>100</sup>. Se desconocen los mecanismos antiepilépticos del CBD, pero pueden incluir efectos sobre el transportador equilibrador de nucleósidos; el receptor huérfano acoplado a proteína G GPR55; el potencial receptor transitorio del canal vainilloide tipo 1; el receptor 5-HT1a; y los receptores de glicina  $\alpha 3$  y  $\alpha 1$  <sup>101</sup>.

En varios estudios preclínicos orientados en roedores, el cannabidiol ejerce actividad anticonvulsiva en una gran variedad de modelos epilépticos. Se encontró que es activo en una variedad de modelos de convulsiones agudas en roedores, incluido el electrochoque máximo (MES) y las convulsiones inducidas por 6 Hz, convulsiones audiogénicas, así como convulsiones inducidas por isoniazida, cocaína y varios antagonistas del receptor GABA, es decir, pentilenetetrazol, bicucullina y picrotoxina <sup>102, 103</sup>. Además, el cannabidiol mostró efectos anticonvulsivos en el modelo de pilocarpina aguda de convulsión del lóbulo temporal y el modelo de penicilina de convulsión parcial en ratas <sup>84, 100</sup>. También redujo el número de ratas que desarrollaron estado epiléptico después de la inyección de pilocarpina intrahipocámpal <sup>97</sup>. Por el contrario, existen pocos datos sobre el efecto del cannabidiol en modelos animales de epilepsia crónica y epileptogénesis. <sup>57</sup>. Por último, Se observó un efecto anticonvulsivo del cannabidiol en el modelo de activación inducida por pentilenetetrazol en ratas <sup>104</sup>.

### 1.9.2 Cannabidivarina



La cannabidivarina (Figura 4), también conocido cannabidivarol o CBDV es un fitocannabinoides análogo al CBD, que puede modular la actividad fisiológica del *Cannabis sativa* <sup>105</sup>. En sus primeros estudios preclínicos se investigó el perfil anticonvulsivo de CBDV en cuatro modelos aplicados en roedores (MES y audiogénica en ratones, y PTZ y PILO en ratas), y también se evaluó los efectos del CBDV en combinación con los fármacos antiepilépticos de uso común; los resultados mostraron que el CBDV (100 mg / Kg) es un anticonvulsivo eficaz en una amplia gama de modelos de convulsiones, aunque el CBDV (200 mg / Kg) solo no tuvo ningún efecto contra las convulsiones inducidas por pilocarpina, pero atenuó significativamente estas convulsiones cuando se administró con valproato o fenobarbital en esta dosis <sup>82</sup>. Posteriormente se realizó otro estudio que investigó el perfil anticonvulsivo de fitocannabinoides derivados del cannabis que eran ricos en CBDV y CBD en tres modelos animales de convulsiones agudas (PTZ, PILO y audiogénica), los resultados mostraron que los efectos anticonvulsivos fueron muy notorios cuando se administraba CBDV y CBD conjuntamente y podían abrir nuevas opciones terapéuticas <sup>83</sup>. Para examinar los cambios en la expresión génica relacionada con la epilepsia después del tratamiento con convulsivos químicos y su modulación con fitocannabinoides, se evaluó conductualmente los efectos de CBDV (400 mg /Kg) en pentilentetrazol agudo, donde mostró que el tratamiento con PTZ solo produjo convulsiones generalizadas y la administración de CBDV disminuyó significativamente la gravedad las convulsiones inducidas; en ese proceso se observó la expresión de genes como Fos, Egr1, Arc, Ccl4 y Bdnf, que confirman un mecanismo de acción <sup>106</sup>.

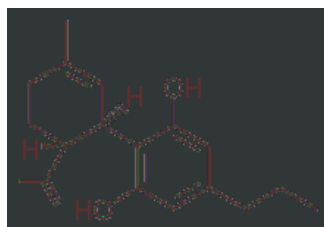


Figura 4. Estructura química de cannabidivarina

En investigaciones recientes se evaluó la seguridad y eficacia de CBDV usando varios modelos de convulsiones (PTZ, PILO, DMCM y MES) en ratas con edad de 10 (P10) y 20 (20P) días postnatales, así como el impacto del CBDV sobre la neurotoxicidad aguda en estas ratas inmaduras; esto dio como resultado que el CBDV (50-200 mg / kg) mostrara un perfil de acción anticonvulsiva para edades tempranas al ser capaz de suprimir las convulsiones en los diferentes modelos y evitar la degeneración neuronal en ratas inmaduras <sup>107</sup>.

### 1.9.3 Cannabigerol

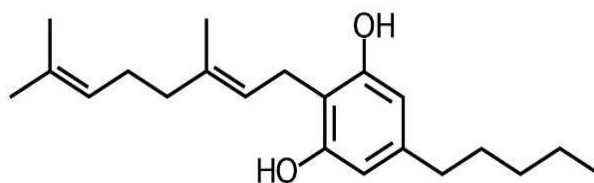


Figura 5. Estructura química de cannabigerol

El CBG (Figura 5) es uno de los principales fitocannabinoides presentes en *Cannabis sativa* que, desde hace décadas, ha demostrado no ser un psicoactivo como su homólogo el THC <sup>108</sup>. En un estudio donde se evaluó el efecto anticonvulsivo de varios fitocannabinoides, como el CBG, en ratas Wistar a las que se les provocaron convulsiones en el modelo PTZ y el CBG (50 a 200 mg / kg) no mostró efectos anticonvulsivos, pero si demostraron un efecto sobre los canales de Na<sup>+</sup> en un grado similar al del CBD <sup>109</sup>. Hay una escasa investigación encargada de estudiar específicamente la eficacia del CBG como anticonvulsivo, aunque se ha identificado sus efectos en relación con otros cannabinoides <sup>57</sup>.

### 1.9.4 Cannabicromevarina

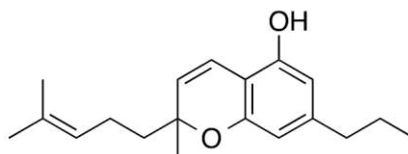


Figura 6. Estructura química de cannabicromevarina

El cannabicromeno (CBC) es un fitocannabinoide (Figura 6) que se detecta con frecuencia en los aceites de cannabis artesanales utilizados en la comunidad por pacientes con epilepsia infantil <sup>110</sup>. Un estudio comparó los efectos anticonvulsivos de CBC, cannabicromevarina (CBCV) y el ácido cannabicromevarínico (CBCVA) en modelo de ratón Scn1a +/- del síndrome de Dravet, donde se mostró eficacia anticonvulsiva de CBC, CBCA y CBCVA, cada uno de los cuales aumentó significativamente el umbral de temperatura en el que los ratones Scn1a +/- tenían una convulsión tónico-clónica generalizada. Esto lo postula como un candidato para el tratamiento de epilepsia en infantes <sup>111</sup>.

### 1.9.5 Ácido cannabidiólico

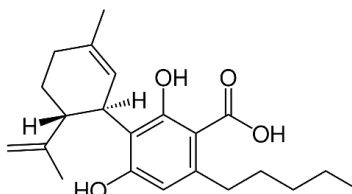


Figura 7. Estructura química del ácido cannabidiólico

El ácido cannabidiólico, también conocido como CBDA (Figura 7), es farmacológicamente único del cannabidiol (CBD), pero su inestabilidad química plantea desafíos para su potencial utilidad clínica y preclínica <sup>112</sup>. En un estudio que buscó evaluar los efectos anticonvulsivos de este fitocannabinoide, se usaron iones de magnesio para estabilizar dos extractos de cáñamo enriquecidos con ácido cannabidiólico (Mg-CBDA y Chylobinoid, el último de los cuales también contiene componentes cannabinoides menores) y comparamos sus actividades anticonvulsivas con CBD en la prueba de convulsiones por electrochoque máximo (MES) en ratas Sprague-Dawley, cuyos resultados mostraron que los cáñamo enriquecidos con CBDA tienen una protección dependiente de la dosis en el modelo MES, pero no más efectivas que el CBD <sup>113</sup>. Otro estudio examinó si CBDA era anticonvulsivo en un modelo de síndrome de Dravet en ratones Scn1aRX / + usando como vehículo Tween 80, donde se observó que CBDA fue altamente penetrante en el cerebro cuando se administró con el vehículo mencionado y exhibió propiedades anticonvulsivas muy significativas que lo catapultan como un potencial tratamiento contra la epilepsia <sup>114</sup>.

### 1.9.6 $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol

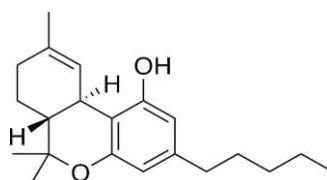


Figura 8. Estructura química de  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol

$\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol (Figura 8), también conocido como THC, es un agonista parcial en los receptores CB1 y CB2, puede inducir efectos psicotomiméticos, antiinflamatorios y convulsivos, incluso la evidencia señala que el cannabidiol puede disminuir algunos de los efectos psicotomiméticos y convulsivos del THC <sup>115</sup>. Los primeros estudios que usaron modelos de convulsiones MES en ratones indicaron efectos variados, algunos fueron capaces de suprimir las convulsiones, otros señalaron un aumento de las mismas, y otros fueron capaces de reducir las crisis epilépticas en el modelo MES cuando se administró THC en

combinación del fenobarbital <sup>116, 117, 118</sup>. Esto sugirió que el THC, al ser un agonista de los receptores CB1 y CB2, así como un activador de los canales de TRP, podría provocar efectos más complejos sobre la excitabilidad de los neurotransmisores y afectar en las crisis epilépticas; el estudio realizado mostró que la administración de  $\Delta^9$ -THC (1-100 mg / kg, i.p.) redujo la incidencia de convulsiones cuando se administró 2 h antes de la inducción de convulsiones MES en ratones <sup>119</sup>. En las convulsiones inducidas por PTZ no ejerció ningún efecto significativo cuando se administró 30 minutos antes de la prueba en ratones (hasta 80 mg / kg) e incluso se ha mostrado efectos pro-convulsivos <sup>120, 121</sup>. Un estudio reciente donde se administró THC (10 mg / kg) o un cannabinoide sintético JWH-018 (2.5 mg / kg) en ratones, provocaron convulsiones que fueron registradas en un electroencefalograma y videografía; para suprimir sus efectos otros ratones se les administró previamente AM-251 (5 mg / kg), el cual fue capaz de mostrar su potencial terapéutico <sup>80</sup>. Teniendo esto en cuenta,  $\Delta^9$ -THC produce efectos muy variables que no lo favorecen como un futuro tratamiento contra la epilepsia.

### 1.9.7 $\Delta^9$ -Tetrahidrocannabivarina

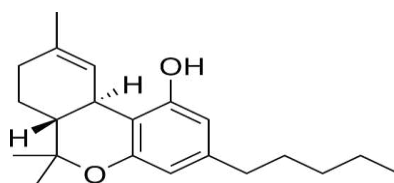


Figura 9. Estructura química de  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabivarina

Los análisis directos que intentan específicamente comprender la capacidad del  $\Delta^9$ -THCV (Figura 9) como anticonvulsivo son escasos, y la mayoría de los datos de investigación preclínica sobre el potencial del  $\Delta^9$ -THCV como anticonvulsivo derivado de diseños in vitro, por lo que se usó más para mapear los mecanismos de acción de  $\Delta^9$ -THCV, en lugar de analizar su eficacia explícita como anticonvulsivante <sup>80</sup>. En un experimento centrado en métodos in vitro (modelo de corteza piriforme-corte de cerebro) e in vivo (modelo de convulsión PTZ), se mostró que 0,25 mg / kg de  $\Delta^9$ -THCV redujeron significativamente la incidencia de convulsiones en el modelo de epilepsia PTZ; estos datos preliminares prometedores recibieron poco seguimiento, y aún queda por saber si su capacidad anticonvulsiva es efectiva en varios modelos de convulsiones <sup>122</sup>.

### 1.9.8 $\Delta^9$ - Ácido tetrahidrocannabinólico

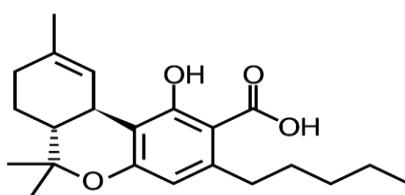


Figura 10. Estructura química de  $\Delta^9$ -ácido tetrahidrocannabinólico

El ácido  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinólico ( $\Delta^9$ -THCA) es el precursor ácido del  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol (Figura 10) se considera como un fármaco prometedor porque se ha demostrado que este fitocannabinoide ejerce una variedad de actividades terapéuticas <sup>123</sup>. Un estudio evaluó el efecto anticonvulsivo de  $\Delta^9$ -THCA en varios modelos de convulsiones como el modelo hipertermia Scn1a + en ratones de síndrome, y los modelos MES 6 Hz en ratones suizos exoguiados. Los resultados mostraron efectos anticonvulsivos y pro-convulsivos mixtos en los diferentes modelos; en el caso de las convulsiones inducidas por hipertermia en ratones Scn1a + no hubo un efecto notorio, esto también ocurrió en la prueba umbral de 6 Hz y en la prueba umbral de MES el  $\Delta^9$ -THCA tuvo efectos pro-convulsivos <sup>124</sup>. Actualmente es un fitocannabinoide que resulta muy problemático que necesita más investigaciones para comprender sus mecanismos de acción y sus oportunidades terapéuticas

## 1.10 Efectos anticonvulsivos de cannabinoides sintéticos en modelos de roedor

### 1.10.1 Agonistas de los receptores CB1

#### 1.10.1.1 WIN 55,212-2

Aunque hay una gran diversidad de cannabinoides sintéticos, una gran parte de las investigaciones se han enfocado en el compuesto WIN55,212-2 (Figura 11), que es un agonista no selectivo de CB1 y CB2 <sup>23</sup>. WIN55,212-2, en coadministración con otros medicamentos, ha sido capaz de potenciar sus efectos en modelos de convulsiones agudas, pero en tratamientos crónicos no muestra la misma eficacia, además de que algunos estudios en animales muestran que la administración repetida de WIN55,212-2 ha producido intoxicación y tolerancia a lo largo del tiempo, lo que demuestra las posibles limitaciones de la activación directa del receptor CB1 <sup>125, 126, 127, 128</sup>.

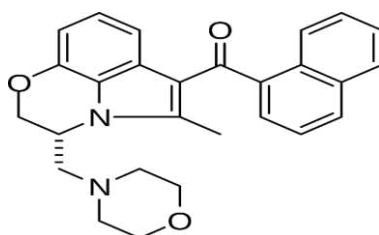


Figura 11. Estructura química de WIN 55,212-2

- **Modelo convulsiones agudas**

En los modelos MES aplicados en ratones y en conjunto con otros fármacos, se observó que WIN55,212-2 potenció la supresión de las convulsiones tónico clónicas en fármacos como clobazam, diazepam, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y valproato, sin afectar en las reacciones adversas; aunque también hubo otros medicamentos como lacosamida que no potenciaron los efectos anticonvulsivos y en otros casos se requería de una dosis específica para que ocurriera, aunque si permitía la neuroprotección contra reacciones adversas <sup>129, 130, 131, 132</sup>. En el modelo de convulsiones inducidas por PTZ en ratones, al administrar WIN55,212-2 (15 mg / kg, i.p.) junto con otros fármacos como etosuximida, fenobarbital, clonazepam y valproato, mejoró notoriamente la acción anticonvulsiva de estos medicamentos antiepilépticos clásicos y deteniendo las convulsiones clónicas provocadas por el PTZ, aunque en el caso del clonazepam no se vio ninguna mejora y tampoco se redujeron las convulsiones cuando se administró WIN55,212-2 a dosis menores (5 y 10 mg / kg, i.p.) junto con los otros fármacos anticonvulsivos <sup>133</sup>. Estudios posteriores, donde se inyectó WIN55,212-2 (0,3-3 mg / kg, no selectivo) en ratas Wistar macho con convulsiones inducidas por PTZ, con el fin de comparar sus efectos anticonvulsivos con otros cannabinoides sintéticos como URB-597 (0,3-3 mg / kg) y ACEA (1-4 mg / kg, CB1-selectivo), se observó que tanto WIN-55,212-2 (1 mg / kg) como ACEA (1-4 mg / kg) redujeron el umbral de convulsiones mioclónicas y aumentaron la actividad epileptiforme del electroencefalograma (efectos pro-convulsivos) mientras que URB-597 (1 mg / kg) tuvo un aumento del umbral para la aparición de convulsiones mínimas y redujo la actividad epileptiforme del electroencefalograma (efecto anticonvulsivo) <sup>134</sup>. En el modelo de convulsiones psicomotoras inducidas por 6 Hz en ratones albinos, se probó la efectividad de WIN55,212-2 (5 mg / kg, administrado por vía intraperitoneal) junto con otros medicamentos en donde se demostró su capacidad para potenciar los efectos antiepilépticos del clonazepam, fenobarbital y valproato, aunque no en el clobazam y tampoco en dosis menores de WIN55,212-2 (2.5 mg / kg, administrado por vía intraperitoneal) <sup>135</sup>. Estos datos preclínicos sugieren que WIN55,212-2 en combinación con otros medicamentos antiepilépticos pueden generar una sinergia en sus efectos, aunque esto no ocurre con todos los fármacos y solamente en determinadas concentraciones.

- **Modelo audiogénico**

En un estudio se evaluaron los efectos agudos y a largo plazo de WIN-55,212-2 (4 mg/ kg) en ratas Krushinsky-Molodkina (KM), que se caracterizan por tener epilepsia audiogénica. Las convulsiones

fueron provocadas por una sonda acústica estándar (13 a 85 kHz, 50 a 60 dB) que duró hasta el inicio de la convulsión, siendo un total de quince convulsiones audiogénicas, con intervalos de 2-3 días entre las convulsiones. Una hora antes de la cuarta convulsión audiogénica, cada rata recibió una única inyección subcutánea de WIN55,212-2 (4 mg / kg; 2 mg / ml). Posteriormente se observó un retraso en el desarrollo de las convulsiones durante dos semanas, esto sugiere que la potenciación a corto plazo del SEC podría modificar el proceso de la enfermedad epileptogénica <sup>65</sup>. Otro estudio donde se evaluaron los efectos de WIN55,212-2 junto con otros agonistas de CB como araquidonil-2'-cloroetilamida (ACEA) y N-palmitoiletanolamina (PEA), así como una coadministración de carbamazepina, diazepam, felbamato, gabapentina, fenobarbital, topiramato y valproato en convulsiones audiogénicas en ratones DBA / 2. Los resultados indicaron que la administración de WIN55,212-2 y los otros agonistas tienen efectos anticonvulsivos y potencian los efectos de varios medicamentos anticonvulsivos, lo que sugiere nuevos tratamientos <sup>136</sup>.

- **Modelo de pilocarpina**

Un estudio realizó el modelo de pilocarpina en ratas Wistar, donde se inyectó WIN 55,212-2 después de un episodio de estado epiléptico. El tratamiento subagudo con WIN 55,212-2 (durante 15 días a partir de las 24 horas posteriores a la inyección de PILO) atenuó drásticamente la gravedad, la duración y la frecuencia de las convulsiones recurrentes espontáneas, lo cual abrió la posibilidad de nuevo tratamiento capaz prevenir los eventos epileptogénicos que resultan en daño epiléptico crónico <sup>66</sup>. No obstante, otro estudio enfocando en el modelo de litio-pilocarpina administró el cannabinoide sintético WIN55,212-2 en ratas con una lesión cerebral provocada, donde se observó que una dosis única de WIN55,212-2 (5 mg / kg) administrada cuatro horas después del final del estado epiléptico (EE) redujo la incidencia de convulsiones tempranas durante los dos primeros días posteriores al EE, pero no evitó la aparición de convulsiones recurrentes espontáneas en el período crónico <sup>137</sup>. Otro estudio se enfocó en la administración temprana de WIN-55,212-2 sobre el desarrollo de convulsiones espontáneas, alteraciones del comportamiento y de la memoria a largo plazo y neurodegeneración en el hipocampo en el modelo de estado epiléptico (EE) de litio-pilocarpina, así como el papel de las convulsiones espontáneas en el desarrollo de consecuencias patológicas del estado epiléptico. Los resultados mostraron que la administración temprana del agonista endocannabinoide WIN-55,212-2 atenuó los cambios de comportamiento y redujo la neurodegeneración en el hipocampo, pero no evitó el desarrollo de convulsiones espontáneas, hiperactividad y la degeneración de la memoria espacial en el período crónico posterior al estado epiléptico; todo esto señala que, en el modelo de litio-pilocarpina, la acción farmacológica de WIN-55,212-2 en el sistema endocannabinoide brinda efectos beneficiosos contra el estado epiléptico y la neuroprotección, aunque no previene la epileptogénesis ni trata por completo las patologías generadas por la epilepsia, pero abren la posibilidad hacia nuevos tratamientos <sup>128</sup>. Una alternativa que se investigó fue la interacción de los receptores CB1 y 5-HT<sub>2R</sub> para prevenir el estado epiléptico inducido por pilocarpina en ratas Wistar, donde se administró WIN-55,212-2 y RO60-0175 y los antagonistas AM251 y MDL11,939; esto dio como resultado una interacción sinérgica entre los receptores CB1 / 5 HT<sub>2B</sub> que permitió un control de las convulsiones conductuales, pero no electrográficas <sup>138</sup>.

### 1.10.1.2 Araquidonil-2'-cloroetilamida

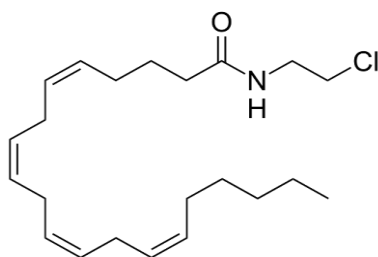


Figura 12. Estructura química de Araquidonil-2'-cloroetilamida

Un compuesto interesante es araquidonil-2'-cloroetilamida (ACEA), que es un agonista del receptor cannabinoide CB1 (Figura 12) altamente selectivo y que ha mostrado ser un compuesto que tiene efectos

sinérgicos con otros fármacos antiepilépticos <sup>139</sup>. Se realizó un estudio para evaluar la acción protectora en medicamentos anticonvulsivos clonazepam, etosuximida, fenobarbital y valproato contra las convulsiones clónicas inducidas por pentilnetetrazol (PTZ). Los resultados indicaron que ACEA (10 mg / kg, ip) coadministrado con fluoruro de fenilmetilsulfonilo (PMSF-una sustancia que protege a ACEA contra la degradación por la hidrolasa de ácido graso; 30 mg / kg, ip) potenció significativamente la actividad anticonvulsivante de etosuximida, fenobarbital y valproato. en el modelo de convulsiones clónicas inducidas por PTZ de ratón al reducir sus dosis medianas efectivas, excepto por el clonazepam <sup>140</sup>. En el modelo de estimulación corneal de 6 Hz se hicieron pruebas en ACEA en coadministración de PMSF para conocer su capacidad de potenciar los efectos anticonvulsiva de varios fármacos antiepilépticos (levetiracetam, clobazam, lacosamida, fenobarbital, tiagabina y valproato) en ratones suizos albinos, donde se observó que los efectos anticonvulsivos fueron potenciados <sup>141</sup>. También se evaluó el efecto anticonvulsivo de ACEA combinando con clobazam, lacosamida y pregabalina en el modelo de convulsiones inducidas por MES en ratones albinos, donde se observó que la administración intraperitoneal de ACEA (2,5 mg / kg) mejoró significativamente la potencia anticonvulsiva de pregabalina, pero no ocurrió lo mismo con clobazam y lacosamida <sup>142</sup>.

También se realizó un estudio enfocado en el modelo de epilepsia con pilocarpina en ratones CB57 / BL machos para evaluar el efecto la neurogénesis de ACEA sólo (en coadministración de PMSF) y combinado con ácido valproico, donde se observó que la combinación de ACEA, PMSF y ácido valproico estimuló considerablemente el proceso de creación de nuevas células, particularmente neuronas, mientras que la administración crónica de ácido valproico en sí no tuvo influencia sobre la neurogénesis en el modelo de epilepsia de pilocarpina, pero indica una propiedad neuroprotectora del compuesto ACEA <sup>143</sup>. Un estudio similar, probó el efecto de neurogénesis de ACEA en una terapia a largo plazo con levetiracetam en el modelo pilocarpina en ratones CB57 / BL machos adolescentes, al final se observó un aumento de neuronas en la combinación de ACEA y levetiracetam) pero por sí solos no hubo un resultado sobresaliente, lo cual indica que ACEA combinado con otros fármacos anticonvulsivos puede resultar beneficioso <sup>144</sup>.

### 1.10.1.3 JWH-018

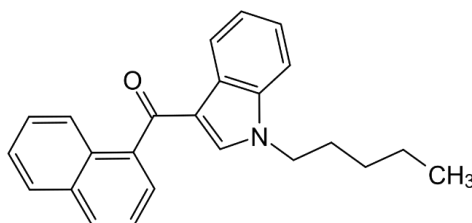


Figura 13. Estructura química de JWH-018

Es un cannabinoide sintético (Figura 13) que se encuentra en los productos ilegales conocidos como "Spice" (mezcla de hierbas) que funciona como un alucinógeno suave con prominentes efectos parecidos a la *Cannabis sativa* <sup>145</sup>. Se ha demostrado que este compuesto funciona como agonista del receptor CB1 que puede generar múltiples efectos, dentro de los cuales son las crisis epilépticas. En un estudio donde se realizó una batería de pruebas de comportamiento, la administración de JWH-018 inhibió las respuestas sensoriomotoras a dosis más bajas (0,01 a 0,1 mg / kg), redujo la locomoción espontánea a dosis intermedias / altas (1 a 6 mg / kg) e indujo convulsiones, mioclonía e hiperreflexia a dosis altas (6 mg / kg) <sup>146</sup>. Otro estudio comparó los derivados halogenados de JWH-018, (JWH-018 Cl y JWH-018 Br) donde se observó que estos cannabinoides sintéticos (0,01-6 mg / kg i.p.) generan una menor actividad convulsiva que JWH-018, aunque alteraron la actividad motora e indujeron catalepsia en ratones y sus efectos fueron más graves con respecto a los evocados por  $\Delta$  (9) -THC <sup>147</sup>. También se probaron otros cannabinoides sintéticos que se encuentran en "spice" como JWH-250 y JWH-073, que tienen afinidad a los receptores CB1 y CB2; los estudios mostraron que JWH-250 y JWH-073, administrados por separado y en combinación, indujeron convulsiones, mioclonía, hiperreflexia y promueve la agresividad en ratones <sup>148</sup>. Un estudio reciente buscó comparar los efectos convulsivos de JWH-018, junto con otros cannabinoides sintéticos y PTZ; los compuestos fueron administrados en ratones y las convulsiones provocadas se atenuaron con rimonabant (SR141716A) y diazepam. Los resultados mostraron que diazepam y

rimonabant atenuaron las convulsiones provocadas por PTZ sin alterar los efectos convulsivos inducidos por los otros cannabinoides sintéticos y la administración repetida de PTZ encendió los efectos convulsivos, pero esto no se observó en JWH-018, incluso generó tolerancia en las convulsiones <sup>149</sup>.

#### 1.10.1.4 SR141716A

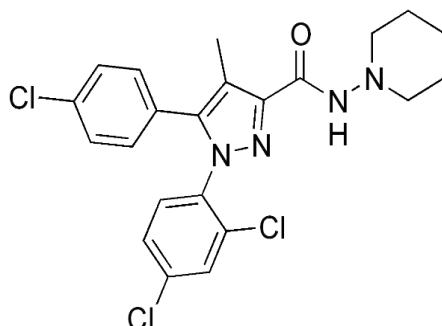


Figura 14. Estructura química de SR141716A

Este compuesto también se le conoce como rimonabant (Figura 14) es un potente y selectivo antagonista del receptor de cannabinoides. También actúan como un agonista inverso que invierte los efectos inhibitorios de WIN-55,212-2. Es uno de los primeros antagonistas del SEC que se ha empleado como herramienta para diversas investigaciones como serían la epilepsia y las crisis epilépticas en modelos animales <sup>150, 151, 152</sup>.

#### 1.10.1.5 Otros agonistas

Hubo evidencia que ha revelado el potencial anticonvulsivo de cannabinoides sintéticos como arvanil, olvanil, AM1172 y LY2183240, que interactuaron con los sistemas endocannabinoides y endovaniloides como agonistas. Para ello, se inyectó arvanil y olvanil por vía intraperitoneal 30 min antes de la prueba MES en ratones y en el caso de AM1172 y LY2183240 se administraron 60 min antes. Los resultados mostraron que estos cuatro compuestos brindan efectos anticonvulsivos en la prueba MES, siendo arvanil el que tuvo mayor magnitud y LY2183240 el que tuvo menor magnitud <sup>153</sup>.

### 1.10.2 Moduladores alostéricos

En el caso de los moduladores del SEC, se han realizado estudios en roedores con la idea de que las propiedades terapéuticas y neuroprotectoras de la activación de CB1 pueden potenciarse si un fármaco no actúa directamente en el CB1 (modulador alostérico positivo) en combinación de un ligando que activa directamente al CB1 (modulador ortostérico) <sup>154</sup>. Dentro de estos compuestos, tenemos GAT211 y GAT229, los cuales son cannabinoides sintéticos que se usaron en ratas con epilepsia de ausencia genética de Estrasburgo (GAERS) y han demostrado una disminución de las descargas de ondas y picos corticales (SWDs por sus siglas en inglés: Spike and Waves Discharge) y se consideran adecuados para el tratamiento de las crisis de ausencia <sup>155</sup>.

### 1.10.3 Inhibidores de enzimas

La mayoría de los fármacos inhibidores de enzimas del SEC se han centrado en el inhibidor de amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH), como es el caso del compuesto URB597 y AM5206 <sup>23</sup>.

En un estudio se comparó el efecto inhibitor de FAAH del compuesto URB597 con el efecto agonista CB directo de WIN55,212-2 frente a las convulsiones límbicas inducidas por el modelo de activación dentada máxima (MDA) en ratas usando el compuesto AM251 como antagonista del receptor del CB1, donde se encontró que ambos cannabinoides sintéticos mostraron efectos anticonvulsivos y en el caso particular de URB597, se observó una disminución de alteraciones y morbilidades ocasionadas por las convulsiones inducidas <sup>156</sup>. En otro estudio, donde se indujo el estado epiléptico en ratas Wistar por

microinyección de ácido kaínico en el ventrículo lateral y posteriormente se inyectó URB597 o un vehículo (DMSO al 10%) vía intracerebrovascular a los animales 24 h después de la microinyección de KA y luego diariamente durante nueve días. El comportamiento de los animales se monitoreó con un sistema de video. La intensidad de EE varió significativamente en diferentes animales. Se reconocieron crisis epilépticas convulsivas y no convulsivas. También se produjo una pérdida significativa de células del hipocampo en animales con inyecciones de KA. El grado de lesión celular dependió de la gravedad del EE. URB597 previno o disminuyó las alteraciones provocadas por convulsiones moderadas, pero las convulsiones fuertes indujeron daños en su mayoría irreversibles <sup>157</sup>. A pesar de que los resultados del URB597 no fueron tan sobresalientes, el impacto beneficioso del inhibidor de este compuesto puede impulsar el desarrollo de nuevas estrategias neuroprotectoras.

En el caso del AM5206, el estudio más reciente consistió en usar ratas Sprague-Dawley a las que se les administró ácido kaínico excitotóxico para aumentar los niveles de anandamida en el cerebro. Inmediatamente después de la inyección de KA, a un grupo de ratas se les inyectó un vehículo y a otro grupo de ratas se les administró el AM5206. Los animales fueron monitoreados y puntuados en cuanto a la actividad convulsiva. A las 48 h posteriores a la inyección, los cerebros se extrajeron rápidamente con tampón helado que contenía un cóctel inhibidor de proteasa. Los hipocampos se homogeneizaron en tampón de lisis con inhibidores de proteasa. Cuando se inyectó AM5206 inmediatamente después de KA en ratas, las puntuaciones de convulsiones se redujeron notablemente al igual que los niveles de daño citoesquelético y disminución de proteínas sinápticas. Las proteínas presinápticas y postsinápticas fueron protegidas por el inhibidor de FAAH a niveles comparables a los encontrados en cerebros de control sanos. Estos datos apoyan la idea de que los endocannabinoides se liberan y convergen en vía reguladoras que previenen la progresión excitotóxica <sup>158</sup>.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo General

Analizar los avances realizados de los compuestos cannabinoides para tratar la epilepsia en pruebas preclínicas en modelos in vivo, aplicados en roedores.

### 2.2 Objetivos Específicos

- Revisar los compuestos cannabinoides que han demostrado un potencial efecto anticonvulsivo y que puedan ser útiles para tratar la epilepsia, así como su aplicación en modelos de roedores.
- Conocer la farmacología que se conoce sobre los compuestos cannabinoides que se utilizan para tratar la epilepsia.
- Describir los modelos in vivo realizados en roedores, donde se inducen los episodios convulsivos, su forma de tratarlos, así como su aplicación en los compuestos cannabinoides que puedan demostrar su potencial efecto terapéutico contra la epilepsia.

## 3. METODOLOGÍA

Se realizó, durante 6 meses, una búsqueda y revisión sistematizada de información bibliográfica de diversas fuentes y diferentes bases de datos científicas (PubMed, Elsevier, Scielo, BIDI UAM, etc.) que abordaban los avances de los cannabinoides para el tratamiento de la epilepsia en pruebas preclínicas en modelos de roedores. La información obtenida se resumió para explicar la situación actual de la terapia con cannabinoides para tratar y prevenir episodios convulsivos.

## 4. CONCLUSIÓN

En general, los hallazgos obtenidos en la búsqueda sistémica de información y literatura relacionada con el estudio de cannabinoides en roedores, indican que aún no se ha aprovechado todas las posibilidades que pueden brindar para tratar las crisis convulsivas o los padecimientos relacionados con la epilepsia, ya que hay cannabinoides sintéticos y fitocannabinoides que no se han realizado los suficientes estudios para



garantizar su eficacia y seguridad, pero que cuenta con el potencial de ser fármacos anticonvulsivos. Algunos cannabinoides como CBD o WIN55,212-2, son capaces de mejorar la supresión de convulsiones cuando se combina con otros medicamentos anticonvulsivos e incluso pueden atenuar la neurodegeneración provocada por el estado epiléptico o la crisis epiléptica, aunque en algunos casos se puede tener un efecto nulo o contraproducente. El cannabidiol sigue siendo el candidato más prometedor para tratar la epilepsia y uno de los fitocannabinoides que cuenta con una extensa investigación, pero aún se desconoce todo el mecanismo de acción y la forma que interactúa con sus blancos moleculares. Tampoco se han realizado los estudios suficientes para tratar los diferentes síndromes epilépticos, aunque el síndrome de Dravet ha sido uno de los más investigados. Esto hace necesario que los cannabinoides, tanto los sintéticos como los fitocannabinoides, requieran continuar con los estudios preclínicos en roedores para comprender su mecanismo, función farmacológica, blancos moleculares y ampliar la ventana de oportunidades terapéuticas.

## 5. REFERENCIAS

1. Torralba Fernández L, Amador Fernández N. Elaboración de una guía de Seguimiento Farmacoterapéutico en el paciente con epilepsia. *Ars Pharm.* 2019;60(1):35-40. DOI:10.30827/ars.v60i1.8019
2. Espinosa-Jovel CA, Sobrino-Mejía FE. Farmacorresistencia en epilepsia. Conceptos clínicos y neurobiológicos. *Rev Neurol.* 2015;61(4):159-166. DOI: 10.33588/rn.6104.2015181.
3. Friedman D, Devinsky O. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy. *N Engl J Med.* 2015;373(11):1048-58. DOI: 10.1056/NEJMr1407304.
4. Varvel SA, Wiley JL, Yang R, Bridgen DT, Long K, Lichtman AH, Martin BR. Interactions between THC and cannabidiol in mouse models of cannabinoid activity. *Psychopharmacology (Berl).* 2006;186(2):226-34. DOI: 10.1007/s00213-006-0356-9.
5. Kandravicius L, Balista PA, Lopes-Aguiar C, et al. . Animal models of epilepsy: use and limitations. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;9(10):1693-1705. DOI: 10.2147/NDT.S50371.
6. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J Jr, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 2014;55(4):475-82. DOI: 10.1111/epi.12550.
7. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshé SL, Peltola J, Roulet Perez E, Scheffer IE, Zuberi SM. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017;58(4):522-530. DOI: 10.1111/epi.13670.
8. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017;58(4):512-521. DOI: 10.1111/epi.13709.
9. Sarmast ST, Abdullahi AM, Jahan N. Current Classification of Seizures and Epilepsies: Scope, Limitations and Recommendations for Future Action. *Cureus.* 2020;12(9):e10549. DOI: 10.7759/cureus.10549.
10. Sharmila A, Mahalakshmi P. Wavelet-based feature extraction for classification of epileptic seizure EEG signal. *J Med Eng Technol.* 2017;41(8):670-680. DOI: 10.1080/03091902.2017.1394388.
11. Tatum WO, Rubboli G, Kaplan PW, Mirsatari SM, Radhakrishnan K, Gloss D, Caboclo LO, Drislane FW, Koutroumanidis M, Schomer DL, Kasteleijn-Nolst Trenite D, Cook M, Beniczky S.

- Clinical utility of EEG in diagnosing and monitoring epilepsy in adults. *Clin Neurophysiol.* 2018;129(5):1056-1082. DOI: 10.1016/j.clinph.2018.01.019.
12. San-Juan D, Rodríguez-Méndez DA. Epilepsy as a disease affecting neural networks: A neurophysiological perspective. *Neurologia (Engl Ed)*. 2020;S0213-4853(20)30213-9. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.nrl.2020.06.010.
  13. Blauwblomme T, Jiruska P, Huberfeld G. Mechanisms of ictogenesis. *Int Rev Neurobiol.* 2014;114:155-85. DOI: 10.1016/B978-0-12-418693-4.00007-8.
  14. Caire MJ, Reddy V, Varacallo M. Physiology, Synapse. In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021; PMID: 30252303.
  15. Pereda AE. Electrical synapses and their functional interactions with chemical synapses. *Nat Rev Neurosci.* 2014;15(4):250-63. DOI: 10.1038/nrn3708.
  16. Kubista H, Boehm S, Hotka M. The Paroxysmal Depolarization Shift: Reconsidering Its Role in Epilepsy, Epileptogenesis and Beyond. *Int J Mol Sci.* 2019;20(3):577. DOI: 10.3390/ijms20030577.
  17. Staley K. Molecular mechanisms of epilepsy. *Nat Neurosci.* 2015;18(3):367-72. DOI: 10.1038/nn.3947.
  18. Abou-Khalil BW. Antiepileptic Drugs. *Continuum (Minneap Minn)*. 2016;22(1 Epilepsy):132-56. DOI: 10.1212/CON.0000000000000289.
  19. Barker-Haliski M, Steve White H. Validated animal models for antiseizure drug (ASD) discovery: Advantages and potential pitfalls in ASD screening. *Neuropharmacology.* 2020;167:107750. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2019.107750.
  20. Rho JM, White HS. Brief history of anti-seizure drug development. *Epilepsia Open.* 2018;24;3(Suppl Suppl 2):114-119. DOI: 10.1002/epi4.12268.
  21. Löscher W. Animal Models of Seizures and Epilepsy: Past, Present, and Future Role for the Discovery of Antiseizure Drugs. *Neurochem Res.* 2017;42(7):1873-1888. DOI: 10.1007/s11064-017-2222-z.
  22. Kehne JH, Klein BD, Raeissi S, Sharma S. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) Epilepsy Therapy Screening Program (ETSP). *Neurochem Res.* 2017;42(7):1894-1903. DOI: 10.1007/s11064-017-2275-z.
  23. Smolyakova AM, Zagzoog A, Brandt AL, Black T, Mohamed K, Laprairie RB. The Endocannabinoid System and Synthetic Cannabinoids in Preclinical Models of Seizure and Epilepsy. *J Clin Neurophysiol.* 2020;37(1):15-27. DOI: 10.1097/WNP.0000000000000633.
  24. Kandravicius L, Balista PA, Lopes-Aguiar C, Ruggiero RN, Umeoka EH, Garcia-Cairasco N, Bueno-Junior LS, Leite JP. Animal models of epilepsy: use and limitations. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;10:1693-705. DOI: 10.2147/NDT.S50371.
  25. Castel-Branco MM, Alves GL, Figueiredo IV, Falcão AC, Caramona MM. The maximal electroshock seizure (MES) model in the preclinical assessment of potential new antiepileptic drugs. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2009;31(2):101-6. DOI: 10.1358/mf.2009.31.2.1338414.
  26. Rocha L. Subchronic treatment with antiepileptic drugs modifies pentylenetetrazol-induced seizures in mice: Its correlation with benzodiazepine receptor binding. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2008;4(3):619-25. DOI: 10.2147/ndt.s2118.

27. Dhir A. Pentylentetrazol (PTZ) kindling model of epilepsy. *Curr Protoc Neurosci.* 2012;Chapter 9:Unit9.3. DOI: 10.1002/0471142301.ns0937s58.
28. Shimada T, Yamagata K. Pentylentetrazole-Induced Kindling Mouse Model. *J Vis Exp.* 2018;(136):56573. doi: 10.3791/56573.
29. Barton ME, Klein BD, Wolf HH, White HS. Pharmacological characterization of the 6 Hz psychomotor seizure model of partial epilepsy. *Epilepsy Res.* 2001 Dec;47(3):217-27. DOI: 10.1016/s0920-1211(01)00302-3.
30. Metcalf CS, West PJ, Thomson KE, Edwards SF, Smith MD, White HS, Wilcox KS. Development and pharmacologic characterization of the rat 6 Hz model of partial seizures. *Epilepsia.* 2017; 58(6):1073-1084. DOI: 10.1111/epi.13764.
31. McNamara JO. Kindling model of epilepsy. *Adv Neurol.* 1986; 44:303-18. PMID: 2871721.
32. Potschka H. Animal models of drug-resistant epilepsy. *Epileptic Disord.* 2012; 14(3):226-34. DOI: 10.1684/epd.2012.0532.
33. McCarren HS, Eisen MR, Nguyen DL, Dubée PB, Ardinger CE, Dunn EN, Haines KM, Santoro AN, Bodner PM, Ondeck CA, Honnold CL, McDonough JH, Beske PH, McNutt PM. Characterization and treatment of spontaneous recurrent seizures following nerve agent-induced status epilepticus in mice. *Epilepsy Res.* 2020; 162:106320. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2020.106320.
34. Panarese V, Moshirfar M. Pilocarpine. 2021 Jul 25. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. PMID: 32310588.
35. Cavalheiro EA. The pilocarpine model of epilepsy. *Ital J Neurol Sci.* 1995; 16(1-2):33-7. DOI: 10.1007/BF02229072.
36. Curia G, Longo D, Biagini G, Jones RS, Avoli M. The pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *J Neurosci Methods.* 2008; 172(2):143-57. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2008.04.019.
37. Jandová K, Riljak V, Pokorný J, Langmeier M. Kainic acid and nitrergic neurons in immature hippocampus. *Prague Med Rep.* 2006;107(4):409-20. PMID: 17402554..
38. Coyle JT, Ferkany JW, Zaczek R. Kainic acid: insights from a neurotoxin into the pathophysiology of Huntington's disease. *Neurobehav Toxicol Teratol.* 1983; 5(6):617-24. PMID: 6142425.
39. Lévesque M, Avoli M. The kainic acid model of temporal lobe epilepsy. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013; 37(10 Pt 2):2887-99. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2013.10.011.
40. Schonhofen P, Bristot IJ, Crippa JA, Hallak JEC, Zuardi AW, Parsons RB, Klamt F. Cannabinoid-Based Therapies and Brain Development: Potential Harmful Effect of Early Modulation of the Endocannabinoid System. *CNS Drugs.* 2018; 32(8):697-712. DOI: 10.1007/s40263-018-0550-4.
41. Stasiulewicz A, Znajdek K, Grudziń M, Pawiński T, Sulkowska AJI. A Guide to Targeting the Endocannabinoid System in Drug Design. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(8):2778. DOI: 10.3390/ijms21082778.
42. Busquets Garcia A, Soria-Gomez E, Bellocchio L, Marsicano G. Cannabinoid receptor type-1: breaking the dogmas. *F1000Res.* 2016; 5:F1000 Faculty Rev-990. DOI: 10.12688/f1000research.8245.1.
43. Turcotte C, Blanchet MR, Laviolette M, Flamand N. The CB2 receptor and its role as a regulator of inflammation. *Cell Mol Life Sci.* 2016;73(23):4449-4470. DOI: 10.1007/s00018-016-2300-4.

44. Shi Qx., Yang Lk., Shi Wl. The novel cannabinoid receptor GPR55 mediates anxiolytic-like effects in the medial orbital cortex of mice with acute stress. *Mol Brain*. 2017; 10, 38. DOI: 10.1186/s13041-017-0318-7.
45. Anavi-Goffer S, Baillie G, Irving AJ, Gertsch J, Greig IR, Pertwee RG, Ross RA. Modulation of L- $\alpha$ -lysophosphatidylinositol/GPR55 mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling by cannabinoids. *J Biol Chem*. 2012;287(1):91-104. DOI: 10.1074/jbc.M111.296020.
46. Penumarti A, Abdel-Rahman AA. The novel endocannabinoid receptor GPR18 is expressed in the rostral ventrolateral medulla and exerts tonic restraining influence on blood pressure. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014;349(1):29-38. DOI: 10.1124/jpet.113.209213.
47. Matouk AI, Taye A, El-Moselhy MA, Heeba GH, Abdel-Rahman AA. The Effect of Chronic Activation of the Novel Endocannabinoid Receptor GPR18 on Myocardial Function and Blood Pressure in Conscious Rats. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2017;69(1):23-33. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000438.
48. Li NX, Brown S, Kowalski T, Wu M, Yang L, Dai G, Petrov A, Ding Y, Dlugos T, Wood HB, Wang L, Erion M, Sherwin R, Kelley DE. GPR119 Agonism Increases Glucagon Secretion During Insulin-Induced Hypoglycemia. *Diabetes*. 2018;67(7):1401-1413. DOI: 10.2337/db18-0031.
49. Panaro BL, Flock GB, Campbell JE, Beaudry JL, Cao X, Drucker DJ.  $\beta$ -Cell Inactivation of Gpr119 Unmasks Incretin Dependence of GPR119-Mediated Glucoregulation. *Diabetes*. 2017;66(6):1626-1635. DOI: 10.2337/db17-0017.
50. Tyurenkov IN, Kurkin DV, Bakulin DA, Volotova EV, Morkovin EI, Chafeev MA, Karapetian RN. Chemistry and Hypoglycemic Activity of GPR119 Agonist ZB-16. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Sep;9:543. DOI: 10.3389/fendo.2018.00543.
51. De Petrocellis L, Nabissi M, Santoni G, Ligresti A. Actions and Regulation of Ionotropic Cannabinoid Receptors. *Adv Pharmacol*. 2017;80:249-289. DOI: 10.1016/bs.apha.2017.04.001.
52. Pardo-García TR, Yusif-Rodriguez N, Yudowski G, Maldonado-Vlaar CS. Blockade of the endovanilloid receptor, TRPV1, and of the endocannabinoid enzyme, FAAH, within the nucleus accumbens shell elicits anxiolytic-like effects in male rats. *Neurosci Lett*. 2020;732:135023. DOI: 10.1016/j.neulet.2020.135023.
53. Luo H, Declèves X, Cisternino S. Transient Receptor Potential Vanilloid in the Brain Gliovascular Unit: Prospective Targets in Therapy. *Pharmaceutics*. 2021;13(3):334. DOI: 10.3390/pharmaceutics13030334.
54. Pumroy RA, Samanta A, Liu Y, Hughes TE, Zhao S, Yudin Y, Rohacs T, Han S, Moiseenkova-Bell VY. Molecular mechanism of TRPV2 channel modulation by cannabidiol. *Elife*. 2019;8:e48792. DOI: 10.7554/eLife.48792.
55. Rosenberg EC, Patra PH, Whalley BJ. Therapeutic effects of cannabinoids in animal models of seizures, epilepsy, epileptogenesis, and epilepsy-related neuroprotection. *Epilepsy Behav*. 2017;70(Pt B):319-327. DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.11.006.
56. Min R, Di Marzo V, Mansvelder HD. DAG lipase involvement in depolarization-induced suppression of inhibition: does endocannabinoid biosynthesis always meet the demand? *Neuroscientist*. 2010;16(6):608-13. DOI: 10.1177/1073858410373281.
57. Farrelly AM, Vlachou S, Grintzalis K. Efficacy of Phytocannabinoids in Epilepsy Treatment: Novel Approaches and Recent Advances. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(8):3993. DOI: 10.3390/ijerph18083993.

58. Rodríguez-Muñoz M, Sánchez-Blázquez P, Merlos M, Garzón-Niño J. Endocannabinoid control of glutamate NMDA receptors: the therapeutic potential and consequences of dysfunction. *Oncotarget*. 2016;7(34):55840-55862. DOI: 10.3390/ijerph18083993.
59. Alger BE. Seizing an opportunity for the endocannabinoid system. *Epilepsy Curr*. 2014;14(5):272-6. DOI: 10.5698/1535-7597-14.5.272.
60. Katona I, Freund TF. Multiple functions of endocannabinoid signaling in the brain. *Annu Rev Neurosci*. 2012;35:529-58. DOI: 10.1146/annurev-neuro-062111-150420.
61. Carletti F, Gambino G, Rizzo V, Ferraro G, Sardo P. Involvement of TRPV1 channels in the activity of the cannabinoid WIN 55,212-2 in an acute rat model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 2016;122:56-65. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2016.02.005.
62. Pitkänen A, Engel J Jr. Past and present definitions of epileptogenesis and its biomarkers. *Neurotherapeutics*. 2014;11(2):231-41. DOI: 10.1007/s13311-014-0257-2.
63. Goldberg EM, Coulter DA. Mechanisms of epileptogenesis: a convergence on neural circuit dysfunction. *Nat Rev Neurosci*. 2013;14(5):337-49. DOI: 10.1038/nrn3482.
64. Wendt H, Soerensen J, Wotjak CT, Potschka H. Targeting the endocannabinoid system in the amygdala kindling model of temporal lobe epilepsy in mice. *Epilepsia*. 2011;52(7):e62-5. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03079.x.
65. Vinogradova LV, van Rijn CM. Long-term disease-modifying effect of the endocannabinoid agonist WIN55,212-2 in a rat model of audiogenic epilepsy. *Pharmacol Rep*. 2015;67(3):501-3. DOI: 10.1016/j.pharep.2014.12.002.
66. Di Maio R, Cannon JR, Greenamyre JT. Post-status epilepticus treatment with the cannabinoid agonist WIN 55,212-2 prevents chronic epileptic hippocampal damage in rats. *Neurobiol Dis*. 2015;73:356-65. DOI: 10.1016/j.nbd.2014.10.018.
67. Suleymanova EM, Shangaraeva VA, van Rijn CM, Vinogradova LV. The cannabinoid receptor agonist WIN55,212 reduces consequences of status epilepticus in rats. *Neuroscience*. 2016;334:191-200. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.08.004.
68. Vinogradova LV, Shatskova AB, van Rijn CM. Pro-epileptic effects of the cannabinoid receptor antagonist SR141716 in a model of audiogenic epilepsy. *Epilepsy Res*. 2011;96(3):250-6. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2011.06.007.
69. Diana MA, Marty A. Endocannabinoid-mediated short-term synaptic plasticity: depolarization-induced suppression of inhibition (DSI) and depolarization-induced suppression of excitation (DSE). *Br J Pharmacol*. 2004;142(1):9-19. DOI: 10.1038/sj.bjp.0705726.
70. Chen K, Ratzliff A, Hilgenberg L, Gulyás A, Freund TF, Smith M, Dinh TP, Piomelli D, Mackie K, Soltesz I. Long-term plasticity of endocannabinoid signaling induced by developmental febrile seizures. *Neuron*. 2003;39(4):599-611. DOI: 10.1016/s0896-6273(03)00499-9.
71. Wang X, Wang Y, Zhang C, Liu C, Zhao B, Wei N, Zhang JG, Zhang K. CB1 receptor antagonism prevents long-term hyperexcitability after head injury by regulation of dynorphin-KOR system and mGluR5 in rat hippocampus. *Brain Res*. 2016;1646:174-181. DOI: 10.1016/j.brainres.2016.05.055.
72. Echegoyen J, Armstrong C, Morgan RJ, Soltesz I. Single application of a CB1 receptor antagonist rapidly following head injury prevents long-term hyperexcitability in a rat model. *Epilepsy Res*. 2009;85(1):123-7. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2009.02.019.

73. Feng B, Tang Y, Chen B, Xu C, Wang Y, Dai Y, Wu D, Zhu J, Wang S, Zhou Y, Shi L, Hu W, Zhang X, Chen Z. Transient increase of interleukin-1 $\beta$  after prolonged febrile seizures promotes adult epileptogenesis through long-lasting upregulating endocannabinoid signaling. *Sci Rep.* 2016;6:21931. DOI: 10.1038/srep21931.
74. Dudek FE, Pouliot WA, Rossi CA, Staley KJ. The effect of the cannabinoid-receptor antagonist, SR141716, on the early stage of kainate-induced epileptogenesis in the adult rat. *Epilepsia.* 2010;51 Suppl 3(Suppl 3):126-30. DOI: 10.1038/srep21931.
75. Wallace MJ, Blair RE, Falenski KW, Martin BR, DeLorenzo RJ. The endogenous cannabinoid system regulates seizure frequency and duration in a model of temporal lobe epilepsy. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003;307(1):129-37. DOI: 10.1124/jpet.103.051920.
76. Corcoran ME, McCaughran JA Jr, Wada JA. Acute antiepileptic effects of 9-tetrahydrocannabinol in rats with kindled seizures. *Exp Neurol.* 1973;40(2):471-83. DOI: 10.1016/0014-4886(73)90088-5.
77. Wada JA, Wake A, Sato M, Corcoran ME. Antiepileptic and prophylactic effects of tetrahydrocannabinols in amygdaloid kindled cats. *Epilepsia.* 1975;16(3):503-10. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1975.tb06080.x.
78. Ten Ham M, Loskota WJ, Lomax P. Acute and chronic effects of beta9-tetrahydrocannabinol on seizures in the gerbil. *Eur J Pharmacol.* 1975;31(1):148-52. DOI: 10.1016/0014-2999(75)90087-4.
79. Boggan WO, Steele RA, Freedman DX. 9-Tetrahydrocannabinol effect on audiogenic seizure susceptibility. *Psychopharmacologia.* 1973;29(2):101-6. DOI: 10.1007/BF00422641.
80. Malyshevskaya O, Aritake K, Kaushik MK, Uchiyama N, Cherasse Y, Kikura-Hanajiri R, Urade Y. Natural ( $\Delta^9$ -THC) and synthetic (JWH-018) cannabinoids induce seizures by acting through the cannabinoid CB1 receptor. *Sci Rep.* 2017;7(1):10516. DOI: 10.1038/s41598-017-10447-2.
81. Jones NA, Glyn SE, Akiyama S, Hill TD, Hill AJ, Weston SE, Burnett MD, Yamasaki Y, Stephens GJ, Whalley BJ, Williams CM. Cannabidiol exerts anti-convulsant effects in animal models of temporal lobe and partial seizures. *Seizure.* 2012;21(5):344-52. DOI: 10.1016/j.seizure.2012.03.001.
82. Hill AJ, Mercier MS, Hill TD, Glyn SE, Jones NA, Yamasaki Y, Futamura T, Duncan M, Stott CG, Stephens GJ, Williams CM, Whalley BJ. Cannabidiol is anticonvulsant in mouse and rat. *Br J Pharmacol.* 2012;167(8):1629-42. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2012.02207.x.
83. Hill TD, Cascio MG, Romano B, Duncan M, Pertwee RG, Williams CM, Whalley BJ, Hill AJ. Cannabidiol-rich cannabis extracts are anticonvulsant in mouse and rat via a CB1 receptor-independent mechanism. *Br J Pharmacol.* 2013;170(3):679-92. DOI: 10.1111/bph.12321.
84. Lazarini-Lopes W, Do Val-da Silva RA, da Silva-Júnior RMP, Cunha AOS, Garcia-Cairasco N. Cannabinoids in Audiogenic Seizures: From Neuronal Networks to Future Perspectives for Epilepsy Treatment. *Front Behav Neurosci.* 2021;15:611902. DOI: 10.3389/fnbeh.2021.611902.
85. Kaplan JS, Stella N, Catterall WA, Westenbroek RE. Cannabidiol attenuates seizures and social deficits in a mouse model of Dravet syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(42):11229-11234. DOI: 10.1073/pnas.1711351114.
86. Cunha AOS, Ceballos CC, de Deus JL, Pena RFO, de Oliveira JAC, Roque AC, Garcia-Cairasco N, Leão RM. Intrinsic and synaptic properties of hippocampal CA1 pyramidal neurons of the Wistar Audiogenic Rat (WAR) strain, a genetic model of epilepsy. *Sci Rep.* 2018;10(8(1)):10412. DOI: 10.1038/s41598-018-28725-y.

87. Wiendl H, Elger C, Förstl H, Hartung HP, Oertel W, Reichmann H, Schwab S. Gaps Between Aims and Achievements in Therapeutic Modification of Neuronal Damage ("Neuroprotection"). *Neurotherapeutics*. 2015;12(2):449-54. DOI: 10.1007/s13311-015-0348-8
88. Halász P, Rásonyi G. Neuroprotection and epilepsy. *Adv Exp Med Biol*. 2004;541:91-109. DOI: 10.1007/978-1-4419-8969-7\_6.
89. Cilio MR, Ferriero DM. Synergistic neuroprotective therapies with hypothermia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010;15:293–8. DOI: 10.1016/j.siny.2010.02.002.
90. Monory K, Massa F, Egertová M, Eder M, Blaudzun H, Westenbroek R, et al. The endocannabinoid system controls key epileptogenic circuits in the hippocampus. *Neuron*. 2006;51:455–66. DOI: 10.1016/j.neuron.2006.07.006.
91. Guggenhuber S, Monory K, Lutz B, Klugmann M. AAV vector-mediated overexpression of CB1 cannabinoid receptor in pyramidal neurons of the hippocampus protects against seizure-induced excitotoxicity. *PLoS One*. 2010;5:e15707. DOI: 10.1371/journal.pone.0015707.
92. Marsicano G, Goodenough S, Monory K, Hermann H, Eder M, Cannich A, et al. CB1 cannabinoid receptors and on-demand defense against excitotoxicity. *Science*. 2003;302:84–8. DOI: 10.1126/science.1088208.
93. Fezza F, Marrone MC, Avvisati R, Di Tommaso M, Lanuti M, Rapino C, et al. Distinct modulation of the endocannabinoid system upon kainic acid-induced in vivo seizures and in vitro epileptiform bursting. *Mol Cell Neurosci*. 2014;62:1–9. DOI: 10.1016/j.mcn.2014.07.003.
94. Naidoo V, Nikas SP, Karanian DA, Hwang J, Zhao J, Wood JT, et al. A new generation fatty acid amide hydrolase inhibitor protects against kainate-induced excitotoxicity. *J Mol Neurosci*. 2011;43:493–502. DOI: 10.1007/s12031-010-9472-4.
95. Carletti F, Gambino G, Rizzo V, Ferraro G, Sardo P. Involvement of TRPV1 channels in the activity of the cannabinoid WIN 55,212-2 in an acute rat model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 2016;122:56–65. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2016.02.005.
96. Campos AC, Fogaça MV, Sonogo AB, Guimarães FS. Cannabidiol, neuroprotection and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Res*. 2016;112:119-127. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.01.033.
97. Do Val-da Silva RA, Peixoto-Santos JE, Kandratavicius L, De Ross JB, Esteves I, De Martinis BS, Alves MN, Scanduzzi RC, Hallak JE, Zuardi AW, Crippa JA, Leite JP. Protective Effects of Cannabidiol against Seizures and Neuronal Death in a Rat Model of Mesial Temporal Lobe Epilepsy. *Front Pharmacol*. 2017;8:131. DOI: 10.3389/fphar.2017.00131.
98. Huizenga MN, Sepulveda-Rodriguez A, Forcelli PA. Preclinical safety and efficacy of cannabidivarin for early life seizures. *Neuropharmacology*. 2019;148:189-198. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2019.01.002.
99. Silvestro S, Mammana S, Cavalli E, Bramanti P, Mazzon E. Use of Cannabidiol in the Treatment of Epilepsy: Efficacy and Security in Clinical Trials. *Molecules*. 2019;24(8):1459. DOI: 10.3390/molecules24081459.
100. Patra PH, Barker-Haliski M, White HS, Whalley BJ, Glyn S, Sandhu H, Jones N, Bazelot M, Williams CM, McNeish AJ. Cannabidiol reduces seizures and associated behavioral comorbidities in a range of animal seizure and epilepsy models. *Epilepsia*. 2019;60(2):303-314. DOI: 10.1111/epi.14629.

101. Gray RA, Stott CG, Jones NA, Di Marzo V, Whalley BJ. Anticonvulsive Properties of Cannabidiol in a Model of Generalized Seizure Are Transient Receptor Potential Vanilloid 1 Dependent. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2020;5(2):145-149. DOI: 10.1089/can.2019.0028.
102. Devinsky O, Cilio MR, Cross H, Fernandez-Ruiz J, French J, Hill C, Katz R, Di Marzo V, Jutras-Aswad D, Notcutt WG, Martinez-Orgado J, Robson PJ, Rohrback BG, Thiele E, Whalley B, Friedman D. Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia.* 2014;55(6):791-802. DOI: 10.1111/epi.12631.
103. Perucca E. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Hard Evidence at Last? *J Epilepsy Res.* 2017;7(2):61-76. DOI: 10.14581/jer.17012.
104. Mao K, You C, Lei D, Zhang H. High dosage of cannabidiol (CBD) alleviates pentylenetetrazole-induced epilepsy in rats by exerting an anticonvulsive effect. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(6):8820-7. PMID: 26309534.
105. Iannotti FA, Hill CL, Leo A, Alhusaini A, Soubrane C, Mazzarella E, Russo E, Whalley BJ, Di Marzo V, Stephens GJ. Nonpsychotropic plant cannabinoids, cannabidivarin (CBDV) and cannabidiol (CBD), activate and desensitize transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) channels in vitro: potential for the treatment of neuronal hyperexcitability. *ACS Chem Neurosci.* 2014;5(11):1131-41. DOI: 10.1021/cn5000524.
106. Amada N, Yamasaki Y, Williams CM, Whalley BJ. Cannabidivarin (CBDV) suppresses pentylenetetrazole (PTZ)-induced increases in epilepsy-related gene expression. *PeerJ.* 2013;1:e214. DOI: 10.7717/peerj.214.
107. dos Santos RG, Hallak JE, Leite JP, Zuardi AW, Crippa JA. Phytocannabinoids and epilepsy. *J Clin Pharm Ther.* 2015;40(2):135-43. DOI: 10.1111/jcpt.12235.
108. Gaoni Y., Mechoulam R. Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J. Am. Chem. Soc.* 1964;86:1646–1647. DOI: 10.1021/ja01062a046.
109. Hill AJ, Jones NA, Smith I, Hill CL, Williams CM, Stephens GJ, Whalley BJ. Voltage-gated sodium (NaV) channel blockade by plant cannabinoids does not confer anticonvulsant effects per se. *Neurosci Lett.* 2014;566:269-74. DOI: 10.1016/j.neulet.2014.03.013.
110. DeLong GT, Wolf CE, Poklis A, Lichtman AH. Pharmacological evaluation of the natural constituent of *Cannabis sativa*, cannabichromene and its modulation by  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol. *Drug Alcohol Depend.* 2010; 112(1-2):126-33. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2010.05.019.
111. Anderson LL, Ametovski A, Lin Luo J, Everett-Morgan D, McGregor IS, Banister SD, Arnold JC. Cannabichromene, Related Phytocannabinoids, and 5-Fluoro-cannabichromene Have Anticonvulsant Properties in a Mouse Model of Dravet Syndrome. *ACS Chem Neurosci.* 2021;12(2):330-339. DOI: 10.1021/acchemneuro.0c00677.
112. Formato M, Crescente G, Scognamiglio M, Fiorentino A, Pecoraro MT, Piccolella S, Catauro M, Pacifico S. (-)-Cannabidiolic Acid, a Still Overlooked Bioactive Compound: An Introductory Review and Preliminary Research. *Molecules.* 2020;25(11):2638. DOI: 10.3390/molecules25112638.
113. Goerl B, Watkins S, Metcalf C, Smith M, Beenhakker M. Cannabidiolic acid exhibits entourage-like improvements of anticonvulsant activity in an acute rat model of seizures. *Epilepsy Res.* 2021;169:106525. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2020.106525.
114. Anderson LL, Low IK, Banister SD, McGregor IS, Arnold JC. Pharmacokinetics of Phytocannabinoid Acids and Anticonvulsant Effect of Cannabidiolic Acid in a Mouse Model of Dravet Syndrome. *J Nat Prod.* 2019;82(11):3047-3055. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.9b00600.



115. Boggs DL, Peckham A, Boggs AA, Ranganathan M. Delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol: Separating the chemicals from the "weed," a pharmacodynamic discussion. *Ment Health Clin.* 2016;6(6):277-284. DOI: 10.9740/mhc.2016.11.277.
116. Chesher GB, Jackson DM. Anticonvulsant effects of cannabinoids in mice: drug interactions within cannabinoids and cannabinoid interactions with phenytoin. *Psychopharmacologia.* 1974;37:255–64. DOI: 10.1007/BF00421539.
117. Chesher GB, Jackson DM, Malor RM. Interaction of delta9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol with phenobarbitone in protecting mice from electrically induced convulsions. *J Pharm Pharmacol.* 1975;27:608–9. DOI: 10.1111/j.2042-7158.1975.tb09515.x.
118. Karler R, Turkanis SA. Subacute cannabinoid treatment: anticonvulsant activity and withdrawal excitability in mice. *Br J Pharmacol.* 1980;68(3):479-84. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1980.tb14562.x.
119. Wallace MJ, Wiley JL, Martin BR, DeLorenzo RJ. Assessment of the role of CB1 receptors in cannabinoid anticonvulsant effects. *Eur J Pharmacol.* 2001;428(1):51-7. DOI: 10.1016/s0014-2999(01)01243-2.
120. Sofia RD, Kubena RK, Barry H 3rd. Comparison among four vehicles and four routes for administering delta9-tetrahydrocannabinol. *J Pharm Sci.* 1974;63(6):939-41. DOI: 10.1002/jps.2600630630.
121. de Salas-Quiroga A, Díaz-Alonso J, García-Rincón D, Remmers F, Vega D, Gómez-Cañas M, Lutz B, Guzmán M, Galve-Roperh I. Prenatal exposure to cannabinoids evokes long-lasting functional alterations by targeting CB1 receptors on developing cortical neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(44):13693-8. DOI: 10.1073/pnas.1514962112.
122. Hill AJ, Weston SE, Jones NA, Smith I, Bevan SA, Williamson EM, Stephens GJ, Williams CM, Whalley BJ.  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol suppresses in vitro epileptiform and in vivo seizure activity in adult rats. *Epilepsia.* 2010;51(8):1522-32. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02523.x.
123. Taura F. Studies on tetrahydrocannabinolic acid synthase that produces the acidic precursor of tetrahydrocannabinol, the pharmacologically active cannabinoid in marijuana. *Drug Discov Ther.* 2009 Jun;3(3):83-7. PMID: 22495534.
124. Benson MJ, Anderson LL, Low IK, Luo JL, Kevin RC, Zhou C, McGregor IS, Arnold JC. Evaluation of the Possible Anticonvulsant Effect of  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinolic Acid in Murine Seizure Models. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2020. DOI: 10.1089/can.2020.0073.
125. Huizenga MN, mimbre E, Beck VC, Forcelli PA. Anticonvulsant effect of cannabinoid receptor agonists in seizure models in developing rats. *Epilepsia* 2017; 58: 1593–1602. DOI: 10.1111/epi.13842.
126. Florek-Luszczki M, Wlaz A, Zagaja M, Andres-Mach M, Kondrat-Wrobel MW, Luszczki JJ. Effects of WIN 55,212-2 (a synthetic cannabinoid CB1 and CB2 receptor agonist) on the anticonvulsant activity of various novel antiepileptic drugs against 6 Hz-induced psychomotor seizures in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 2015;130:53–58. DOI: 10.1007/s00702-014-1173-7.
127. Citraro R, Russo E, Ngomba RT, et al. CB1 agonists, locally applied to the cortico-thalamic circuit of rats with genetic absence epilepsy, reduce epileptic manifestations. *Epilepsy Res* 2013; 106: 74–82. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2013.06.004.
128. Suleymanova EM, Borisova MA, Vinogradova LV. Early endocannabinoid system activation attenuates behavioral impairments induced by initial impact but does not prevent epileptogenesis

- in lithium-pilocarpine status epilepticus model. *Epilepsy Behav.* 2019;92:71-78. DOI: 10.1016/j.yebeh.2018.12.001.
129. Florek-Luszczki M, Zagaja M, Luszczki JJ. Influence of WIN 55,212-2 on the anticonvulsant and acute neurotoxic potential of clobazam and lacosamide in the maximal electroshock-induced seizure model and chimney test in mice. *Epilepsy Res.* 2014;108(10):1728-33. DOI:10.1016/j.eplesyres.2014.10.004.
  130. Luszczki JJ, Wlaz A, Karwan S, Florek-Luszczki M, Czuczwar SJ. Effects of WIN 55,212-2 mesylate on the anticonvulsant action of lamotrigine, oxcarbazepine, pregabalin and topiramate against maximal electroshock-induced seizures in mice. *Eur J Pharmacol.* 2013;720(1-3):247-54. DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.10.020.
  131. Luszczki JJ, Misiuta-Krzesinska M, Florek M, Tutka P, Czuczwar SJ. Synthetic cannabinoid WIN 55,212-2 mesylate enhances the protective action of four classical antiepileptic drugs against maximal electroshock-induced seizures in mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 2011;98(2):261-7. DOI: 10.1016/j.pbb.2011.01.002.
  132. Naderi N, Aziz Ahari F, Shafaghi B, Najarkolaei AH, Motamedi F. Evaluation of interactions between cannabinoid compounds and diazepam in electroshock-induced seizure model in mice. *J Neural Transm (Vienna).* 2008;115(11):1501-11. DOI: 10.1007/s00702-008-0076-x.
  133. Luszczki JJ, Andres-Mach M, Barcicka-Klosowska B, Florek-Luszczki M, Haratym-Maj A, Czuczwar SJ. Effects of WIN 55,212-2 mesylate (a synthetic cannabinoid) on the protective action of clonazepam, ethosuximide, phenobarbital and valproate against pentylenetetrazole-induced clonic seizures in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011;35(8):1870. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2011.07.001.
  134. Vilela LR, Medeiros DC, Rezende GH, de Oliveira AC, Moraes MF, Moreira FA. Effects of cannabinoids and endocannabinoid hydrolysis inhibition on pentylenetetrazole-induced seizure and electroencephalographic activity in rats. *Epilepsy Res.* 2013;104(3):195-202. DOI: 10.1016/j.eplesyres.2012.11.006
  135. Florek-Luszczki M, Wlaz A, Kondrat-Wrobel MW, Tutka P, Luszczki JJ. Effects of WIN 55,212-2 (a non-selective cannabinoid CB1 and CB 2 receptor agonist) on the protective action of various classical antiepileptic drugs in the mouse 6 Hz psychomotor seizure model. *J Neural Transm (Vienna).* 2014;121(7):707-15. DOI: 10.1007/s00702-014-1173-7
  136. Citraro R, Russo E, Leo A, Russo R, Avagliano C, Navarra M, Calignano A, De Sarro G. Pharmacokinetic-pharmacodynamic influence of N-palmitoylethanolamine, arachidonyl-2'-chloroethylamide and WIN 55,212-2 on the anticonvulsant activity of antiepileptic drugs against audiogenic seizures in DBA/2 mice. *Eur J Pharmacol.* 2016;791:523-534. DOI: 10.1016/j.ejphar.2016.09.029.
  137. Suleymanova EM, Shangaraeva VA, van Rijn CM, Vinogradova LV. The cannabinoid receptor agonist WIN55.212 reduces consequences of status epilepticus in rats. *Neuroscience.* 2016;334:191-200. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.08.004.
  138. Colangeli R, Di Maio R, Pierucci M, Deidda G, Casarrubea M, Di Giovanni G. Synergistic action of CB1 and 5-HT<sub>2B</sub> receptors in preventing pilocarpine-induced status epilepticus in rats. *Neurobiol Dis.* 2019;125:135-145. DOI: 10.1016/j.nbd.2019.01.026
  139. Luszczki JJ, Czuczwar P, Cioczek-Czuczwar A, Dudra-Jastrzebska M, Andres-Mach M, Czuczwar SJ. Effect of arachidonyl-2'-chloroethylamide, a selective cannabinoid CB1 receptor agonist, on the protective action of the various antiepileptic drugs in the mouse maximal electroshock-induced seizure model. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2010;34(1):18-25. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2009.09.005

140. Andres-Mach M, Zolkowska D, Barcicka-Klosowska B, Haratym-Maj A, Florek-Luszczki M, Luszczki JJ. Effect of ACEA--a selective cannabinoid CB1 receptor agonist on the protective action of different antiepileptic drugs in the mouse pentylenetetrazole-induced seizure model. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012;39(2):301-9. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2012.07.001.
141. Luszczki JJ, Patrzylas P, Zagaja M, Andres-Mach M, Zaluska K, Kondrat-Wrobel MW, Szpringer M, Chmielewski J, Florek-Luszczki M. Effects of arachidonyl-2'-chloroethylamide (ACEA) on the protective action of various antiepileptic drugs in the 6-Hz corneal stimulation model in mice. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183873. DOI: 10.1371/journal.pone.0183873.
142. Florek-Luszczki M, Zagaja M, Luszczki JJ. Influence of arachidonyl-2'-chloroethylamide, a selective cannabinoid CB1 receptor agonist, on the anticonvulsant and acute side-effect potentials of clobazam, lacosamide, and pregabalin in the maximal electroshock-induced seizure model and chimney test in mice. *Fundam Clin Pharmacol*. 2015;29(4):382-93. DOI: 10.1111/fcp.12123.
143. Andres-Mach M, Zagaja M, Haratym-Maj A, Rola R, Maj M, Haratym J, Dudra-Jastrzębska M, Luszczki JJ. A Long-Term Treatment with Arachidonyl-2'-Chloroethylamide Combined with Valproate Increases Neurogenesis in a Mouse Pilocarpine Model of Epilepsy. *Int J Mol Sci*. 2017;18(5):900. DOI: 10.3390/ijms18050900
144. Zagaja M, Szewczyk A, Haratym-Maj A, Rola R, Maj M, Luszczki J J et al. Increased neurogenesis after ACEA and levetiracetam treatment in mouse pilocarpine model of epilepsy. *J Pre Clin Clin Res*. 2017;11(2):136-141. DOI: 10.26444/jpccr/81283.
145. Atwood BK, Huffman J, Straiker A, Mackie K. JWH018, a common constituent of 'Spice' herbal blends, is a potent and efficacious cannabinoid CB receptor agonist. *Br J Pharmacol*. 2010;160(3):585-93. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00582.x.
146. Ossato A, Vigolo A, Trapella C, et al. JWH-018 impairs sensorimotor functions in mice. *Neurosci* 2015;300:174–188. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.05.021
147. Vigolo A, Ossato A, Trapella C, et al. Novel halogenated derivatives of JWH-018: behavioral and binding studies in mice. *Neuropharmacol* 2015;95:68–82. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2015.02.008
148. Ossato A, Canazza I, Marti M. Effect of JWH-250, JWH-073 and their interaction on "tetrad", sensorimotor, neurological and neurochemical responses in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psych* 2016; 67: 31–50. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2016.01.007.
149. Wilson CD, Tai S, Ewing L, Crane J, Lockhart T, Fujiwara R, Radomska-Pandya A, Fantegrossi WE. Convulsant Effects of Abused Synthetic Cannabinoids JWH-018 and 5F-AB-PINACA Are Mediated by Agonist Actions at CB1 Receptors in Mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2019;368(2):146-156. DOI: 10.1124/jpet.118.251157
150. Richardson JD, Aanonsen L, Hargreaves KM. SR 141716A, a cannabinoid receptor antagonist, produces hyperalgesia in untreated mice. *Eur J Pharmacol*. 1997;319(2-3):R3-4. DOI: 10.1016/s0014-2999(96)00952-1.
151. Malyshevskaya O, Aritake K, Kaushik MK, Uchiyama N, Cherasse Y, Kikura-Hanajiri R, Urade Y. Natural ( $\Delta^9$ -THC) and synthetic (JWH-018) cannabinoids induce seizures by acting through the cannabinoid CB1 receptor. *Sci Rep*. 2017;7(1):10516. DOI: 10.1038/s41598-017-10447-2.
152. Nissinen J, Andrade P, Natunen T, Hiltunen M, Malm T, Kanninen K, Soares JJ, Shatillo O, Sallinen J, Ndode-Ekane XE, Pitkänen A. *Epilepsy Res*. 2017;136:18-34. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2017.07.005

153. Tutka P, Właż A, Florek-Łuszczki M, Kolodziejczyk P, Bartusik-Aebisher D, Łuszczki JJ. Arvanil, olvanil, AM 1172 and LY 2183240 (various cannabinoid CB1 receptor agonists) increase the threshold for maximal electroshock-induced seizures in mice. *Pharmacol Rep.* 2018;70(1):106-109. DOI: 10.1016/j.pharep.2017.08.006
154. Polini B, Cervetto C, Carpi S, Pelassa S, Gado F, Ferrisi R, Bertini S, Nieri P, Marcoli M, Manera C. Positive Allosteric Modulation of CB1 and CB2 Cannabinoid Receptors Enhances the Neuroprotective Activity of a Dual CB1R/CB2R Orthosteric Agonist. *Life (Basel).* 2020;10(12):333. DOI: 10.1016/j.pharep.2017.08.006
155. Roebuck AJ, Greba Q, Smolyakova AM, Alaverdashvili M, Marks WN, Garai S, Baglot SL, Petrie G, Cain SM, Snutch TP, Thakur GA, Hill MN, Howland JG, Laprairie RB. Positive allosteric modulation of type 1 cannabinoid receptors reduces spike-and-wave discharges in Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg. *Neuropharmacology.* 2021;190:108553. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2021.108553.
156. Colangeli R, Pierucci M, Benigno A, Campiani G, Butini S, Di Giovanni G. The FAAH inhibitor URB597 suppresses hippocampal maximal dentate afterdischarges and restores seizure-induced impairment of short and long-term synaptic plasticity. *Sci Rep.* 2017 Sep;7(1):11152. DOI: 10.1038/s41598-017-11606-1.
157. Mikheeva IB, Shubina L, Matveeva N, Pavlik LL, Kitchigina VF. Fatty acid amide hydrolase inhibitor URB597 may protect against kainic acid-induced damage to hippocampal neurons: Dependence on the degree of injury. *Epilepsy Res.* 2017 Nov;137:84-94. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2017.09.017
158. Naidoo V, Nikas SP, Karanian DA, Hwang J, Zhao J, Wood JT, Alapafuja SO, Vadivel SK, Butler D, Makriyannis A, Bahr BA. A new generation fatty acid amide hydrolase inhibitor protects against kainate-induced excitotoxicity. *J Mol Neurosci.* 2011;43(3):493-502. DOI: 10.1007/s12031-010-9472-4.

**No. de páginas:** 32

**Lugar de realización:** UAM Xochimilco: Laboratorio de neurofarmacología molecular

**Prácticas realizadas en:** A distancia

**Proyecto genérico:** Evaluación de productos relacionados con la salud

**Contiene:**

- |                                      |   |
|--------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> Fotografías | <input checked="" type="checkbox"/> Ilustraciones |
| <input type="checkbox"/> Gráficas    | <input type="checkbox"/> Mapas                    |
| <input type="checkbox"/> Tablas      | <input checked="" type="checkbox"/> Diagramas     |
| <input type="checkbox"/> Trípticos   |   |

**Vo.Bo. Asesor:** Dra. Tomasa Verónica Barón Flores



**Fecha liberación texto completo:** 20210929

**NOTA:** La versión digital de este reporte, solo podrá ser consultada en cualquier Unidad académica de la Universidad, incluyendo a Rectoría General



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA  
U  
División de Ciencias Exactas e Ingeniería

**Departamento de Sistemas Biológicos**  
**Licenciatura en Química Farmacéutica**

Efecto protector de los cannabinoides en  
roedores

**Asesores**

Ríos Castañeda, Luis Camilo

Barón Flores, Tomasa Verónica



Sistemas Biológicos  
Química Farmacéutica Biológica

Efecto protector de los cannabinoides en modelos de epilepsia en roedores

,

Ríos Castañeda, Luis Camilo  
Barón Flores, Tomasa Verónica

03 de Noviembre de 2021

32

UAM Xochimilco: Laboratorio de neurofarmacología molecular

A distancia

Evaluación de productos relacionados con la salud

X

X

20210929