



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA

**REVISIÓN DEL PAPEL DE LOS
RECEPTORES DE CANNABINOIDES EN
LA MODULACIÓN DOPAMINÉRGICA
ESTRIATAL**

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

BIÓLOGA

PRESENTA:

ANDREA IBÁÑEZ ORTEGA

DIRECTOR DE TESINA:

DR. JAIME AURELIO BARRAL CABALLERO

Los Reyes Iztacala, Tlalnepantla, Estado de México

SEPTIEMBRE 2021





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Para la realización del presente trabajo se contó con el financiamiento del **Programa de Apoyo Proyectos a Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) [Proyecto IN216019]** de la **Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA)** de la **Universidad Nacional Autónoma de México**. al **Dr. Jaime Barral**.

El trabajo se realizó en el **Laboratorio de Electrofisiología del Proyecto Neurociencias** en la **Unidad de Investigación Interdisciplinaria en Ciencias de la Salud y Educación (UIICSE)** de la **Facultad de Estudios Superiores Iztacala de la Universidad Nacional Autónoma de México** durante el periodo de enero de 2020 a julio de 2021.

AGRADECIMIENTOS

A lo largo de mi travesía en la licenciatura numerosas personas se cruzaron en mi camino. Estuvieron aquellas que se quedaron, algunas sólo fueron una breve aparición, y de otras, su rostro ya es olvido. Sin embargo, a todos ellos les digo gracias, pues su ocurrencia y ausencia en mi vida, azarosa o no, permitió en cierta medida que lograra la culminación de no sólo esta tesina, sino de mi carrera como bióloga.

La carencia de nombres en este apartado no se debe al temor de olvidar dar un reconocimiento merecido, ni a la complicada tarea de saber cómo jerarquizar. Simplemente, no es necesario. Mi gratitud la he prodigado durante el transcurso de estos años de mil formas: a través de frases reservadas, miradas cómplices, abrazos exacerbados, besos tímidos..., en fin, mi agradecimiento voló y se posó en aquellos merecedores de mi cariño. No obstante, existe un agradecimiento especial del cual he de hacer mención, que nombre no necesita, pues es presencia incorpórea.

He aquí mi gratitud... y despedida.

Al final

A ti dirijo estos versos.
A ti, quien logró apresarme
en un mundo de luz oscuro,
donde el sentimiento culposo
casi logra doblegarme.

A ti mi gratitud, por abrirme
a la vez, tal mundo de maravillas,
que tras un camino tortuoso,
lleno de miedos y pesadillas,
al fin me entrego con dicha.

A ti otorgo mis respetos.
Sé que sufrí bajo tu techo
y tus enseñanzas dolieron,
pero, al final, dichosa te dejo.
Ojalá el adiós sea eterno.

Andrea Ibáñez Ortega

CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS	iii
CONTENIDO.....	iv
ABREVIATURAS.....	vi
RESUMEN	1
1. INTRODUCCIÓN	3
2. EL CUERPO ESTRIADO	6
2.1 Organización anatómica	6
2.2 Composición neuronal	6
3. SISTEMA DOPAMINÉRGICO.....	9
3.1 Ruta metabólica de la dopamina	10
3.2 Receptores a dopamina.....	13
3.3 Elementos del sistema dopaminérgico en el estriado.....	14
4. SISTEMA ENDOCANNABINOIDE	16
4.1 Ruta metabólica de los endocannabinoides	16
4.2 Receptores de endocannabinoides	19
4.3 Mecanismos de señalización	20
5. INTERACCIÓN ENTRE LOS SISTEMAS ENDOCANNABINOIDE Y DOPAMINÉRGICO	23
5.1 Efectos de la señalización endocannabinoide sobre la conducta motivada y el control motor modulados por DA.....	23
5.2 Modulación de la actividad dopaminérgica a través del 2-AG y los RCB1 localizados en la terminal presináptica de neuronas glutamatérgicas y GABAérgicas	26
5.3 Interacción entre RCB1 y receptores D2: LTD de las sinapsis corticoestriatales.....	30

5.4 Interacción entre RCB1 y receptores D2: formación de heterómeros en las MSN.....	35
5.5 Modulación de la actividad dopaminérgica a través de RCB2 o TRPV1 localizados en las neuronas dopaminérgicas	36
5.6 Implicaciones de la interacción entre los sistemas DA – eCB bajo condiciones patológicas: el caso de la enfermedad de Parkinson.....	40
6. CONCLUSIÓN	43
7. PERSPECTIVAS.....	45
REFERENCIAS.....	46

ABREVIATURAS

Δ^9 -THC	Δ^9 - <i>trans</i> -tetrahidrocannabinol
2-AG	2-Araquidonilglicerol
3-MT	3-Metoxitiramina
AADC	L-aminoácido aromático descarboxilasa
AC	Adenilil ciclasa
ACh	Acetilcolina
ADH	Alcohol deshidrogenasa
AEA	N-araquidonoiletanolamida
ALDH	Aldehído deshidrogenasa
BH4	Tetrahidrobiopterina
cAMP	Adenosín monofosfato cíclico
COMT	Catecol O-metiltransferasa
DA	Dopamina
DAG	Diacilglicerol
DAGL α/β	Diacilglicerol lipasa α y β
DAT	Transportador de dopamina
DOPAC	Ácido 3,4-dihidroxifenilacético
DOPAL	3,4-Dihidroxifenilacetaldehído
DOPET	3,4-Dihidroxifeniletanol
DSE	Supresión de la excitación inducida por despolarización
DSI	Supresión de la inhibición inducida por despolarización
eCB	Endocannabinoide
EPSC	Corriente postsináptica excitatoria
FAAH	Hidrolasa de amidas de ácidos grasos
GABA	Ácido γ -aminobutírico
GB	Ganglios basales
GIRK	Canales de K ⁺ de rectificación entrante acoplados a proteínas G
GPCR	Receptores acoplados a proteínas G
GPI	Globo pálido porción interna
GPe	Globo pálido porción externa
HVA	Ácido homovanílico
IPSC	Corriente postsináptica inhibitoria
L-DOPA	L-3,4 dihidroxifenilalanina
L-Tyr	L-tirosina
LTD	Depresión a largo plazo
LTP	Potenciación a largo plazo
MAGL	Monoacilglicerol lipasa
MAPK	Proteínas cinasas activadas por mitógenos

MAO	Monoamino oxidasa
MHPAL	3-Metoxi-4-hidroxifenilacetaldehído
MPTP	1-metil-4-fenil-1,2,3,6 tetrahidropiridina
MSN	Neurona espinosa mediana
NAcc	Núcleo accumbens
NADA	<i>N</i> -araquidonil-dopamina
NAPE	<i>N</i> -araquidonoil-fosfatidiletanolamida
NAPE–PLD	Fosfolipasa D selectiva a <i>N</i> -araquidonoil-fosfatidiletanolamida
NAT	<i>N</i> -acil-transferasa
NC	Núcleo caudado
Noladin éter	2-Araquidonilglicerol éter
PE	Fosfatidil-etanolamina
PIP ₂	Fosfatidilinositol difosfato
PKA	Proteína cinasa A
PPAR	Proliferador de peroxisoma
RCB	Receptor de cannabinoides
R-D2-AChI	Receptores D2 de las interneuronas colinérgicas del estriado
R-D2-iMSN	Receptores D2 de la membrana postsináptica de las neuronas espinosas medianas de la vía indirecta.
RGS4	Regulador de la señalización de la proteína G 4
SK	Canales de K ⁺ de baja conductancia iónica
SNc	Sustancia nigra pars compacta
SNr	Sustancia nigra pars reticulata
STh	Núcleo subtalámico
TH	Tirosina hidroxilasa
TRPV1	Receptor de potencial transitorio V1
VMAT2	Transportador vesicular de monoaminas 2
VTA	Área ventral tegmental

RESUMEN

El estriado es la estructura primaria de entrada de los ganglios basales y está constituido hasta en un 95% por neuronas espinosas medianas GABAérgicas. Esta población neuronal expresa receptores a dopamina y son inervadas densamente por neuronas dopaminérgicas provenientes de la sustancia negra compacta y el área ventral tegmental. Curiosamente, el estriado y las neuronas dopaminérgicas también expresan elementos del sistema endocannabinoide, otro sistema neuromodulador que participa en el control motor, cognición, conducta, neurogénesis y dolor. Debido a la disposición anatómica de ambos sistemas moduladores, pronto se empezó a hipotetizar una posible interacción. Posteriormente, diversos estudios revelaron que la activación del sistema endocannabinoide provoca alteraciones sobre el movimiento y otras conductas dirigidas, además de modificar el patrón de disparo de las neuronas dopaminérgicas y la liberación de dopamina en el estriado.

En la presente revisión se abordan los principales mecanismos de interacción, y otras posibles vías de señalización, a través de los cuales el sistema dopaminérgico y endocannabinoide estarían modulando la actividad estriatal. Finalmente, se mencionan las repercusiones terapéuticas de esta interacción sobre la enfermedad de Parkinson, donde tanto en pacientes como en modelos animales se han logrado observar mejorías en los síntomas e inclusive cierto grado de neuroprotección en respuesta a la administración de cannabinoides.

PALABRAS CLAVE

Sistema endocannabinoide, sistema dopaminérgico, estriado, ganglios basales, enfermedad de Parkinson.

SUMMARY

The striatum is the main input structure of the basal ganglia, and it is constituted up to 95% by GABAergic medium spiny neurons. This neuronal population expresses dopamine receptors, and it is innervated by dopaminergic neurons from the substantia nigra pars compacta and the ventral tegmental area. Interestingly, the striatum and dopaminergic neurons express elements from the endocannabinoid system, which is another modulatory system participating in motor control, cognition, behavior, neurogenesis, and pain. Due to their anatomical arrangement, it soon became clear the existence of a possible interaction between both modulatory systems. Subsequent research revealed that endocannabinoid system activation triggers alterations in movement and other goal-directed behaviors, it also modifies the firing pattern of dopaminergic neurons and dopamine release into the striatum.

In the present review, the main mechanisms of interaction are discussed, as well as alternative signaling pathways, through which both the dopaminergic and endocannabinoid systems could modulate striatal activity. Finally, since improvement of symptoms and even a certain degree of neuroprotection has been seen in both patients and animal models in response to cannabinoid administration, the therapeutic repercussions of this interaction on Parkinson's disease are discussed.

KEY WORDS

Endocannabinoid system, dopaminergic system, striatum, basal ganglia, Parkinson's disease.

1. INTRODUCCIÓN

Los ganglios basales (GB) son un conjunto de núcleos subcorticales mesencefálicos y prosencefálicos íntimamente interconectados, los cuales participan en múltiples funciones ligadas al movimiento, incluyéndose el aprendizaje motor, la formación de hábitos y el control del movimiento voluntario, además de contribuir en la modulación de la conducta emocional y cognitiva (Lanciego et al., 2012; Wree & Schmitt, 2015; Gerfen & Bolam, 2016; Garr, 2019). Los núcleos que integran a los GB (Fig. 1) son el cuerpo estriado, el globo pálido externo (GPe), el núcleo entopeduncular (conocido como globo pálido interno en primates, GPI), el núcleo subtalámico (STh) y la sustancia nigra pars compacta (SNc) y pars reticulata (SNr) (Dudman & Gerfen, 2015; Wree & Schmitt, 2015; Gerfen & Bolam, 2016). De los anteriores, el cuerpo estriado es de vital importancia, pues constituye el principal núcleo de entrada en el circuito de los GB, integra la información sináptica cortical y talámica, y da origen a dos de las vías de flujo de información más importantes, la vía directa y la vía indirecta (Lanciego et al., 2012; Gerfen & Bolam, 2016).

Una de las características más destacadas del estriado es su abundante inervación dopaminérgica, superior al resto de los GB, pues la dopamina (DA) juega un papel crítico sobre la actividad estriatal, interviniendo tanto en la plasticidad sináptica a corto como a largo plazo (Surmeier et al., 2011; Shen et al., 2016; Covey et al., 2017). Por otro lado, aunque el sistema dopaminérgico en el estriado es indispensable para el correcto funcionamiento de los GB, éste también es susceptible de ser modulado por otras sustancias, por ejemplo los endocannabinoides (eCB) (García et al., 2016; Covey et al., 2017). Diversos estudios señalan que la activación de los receptores de cannabinoides (RCB) tiene efectos sobre el patrón de disparo y liberación de neurotransmisor en las neuronas dopaminérgicas (French et al., 1997; Cheer et al., 2003 y 2007). Lo anterior ha sido de particular interés durante las últimas décadas, pues elementos del sistema eCB se han hallado en densidades notables dentro del estriado (Lovinger & Mathur, 2016).

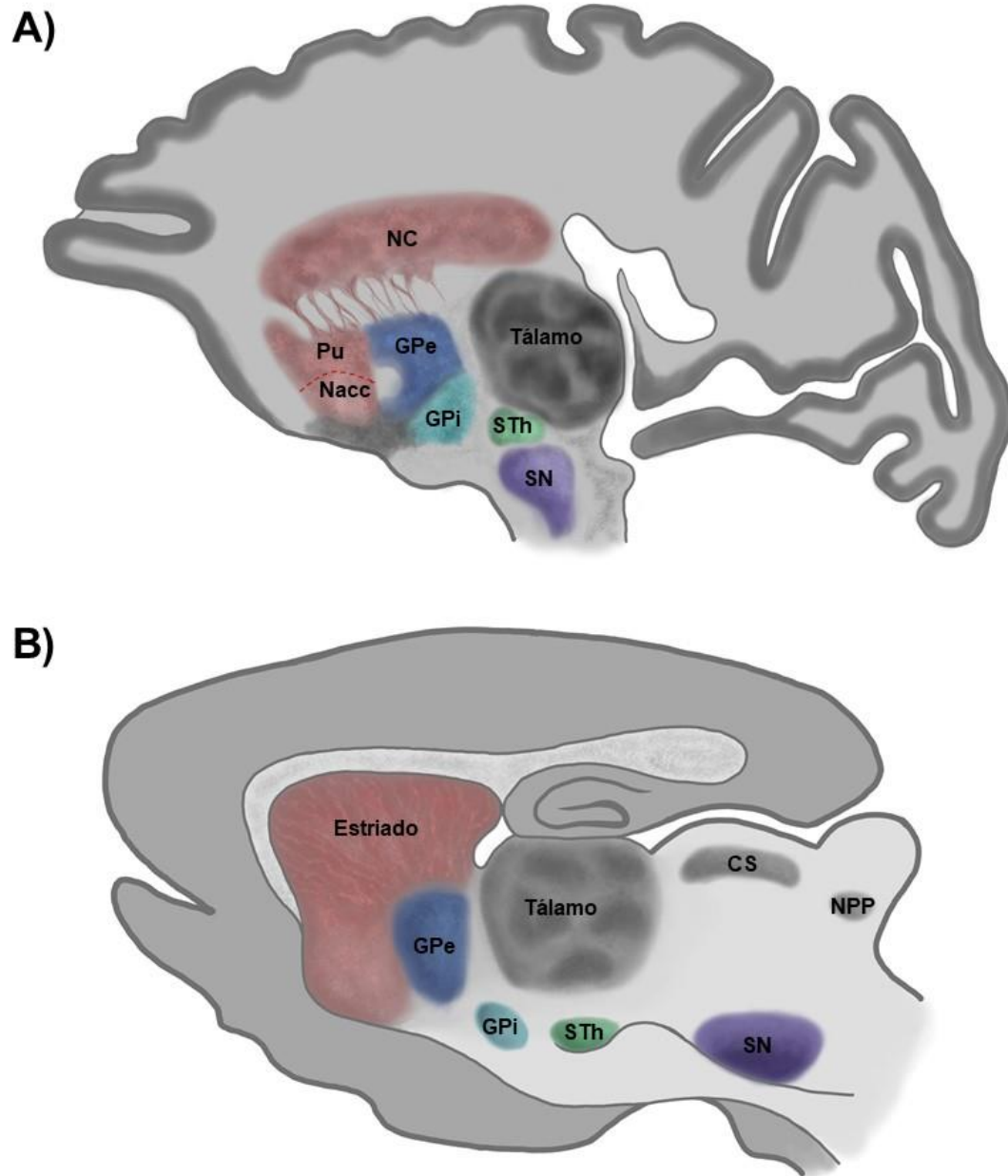


Figura 1. Disposición anatómica general de los ganglios basales en cortes sagitales del cerebro en especímenes del orden Primates (A) y Rodentia (B). GPe: globo pálido porción externa; GPi: globo pálido porción interna; NAcc: núcleo accumbens; NC: núcleo caudado; Pu: putamen; SN: sustancia negra; STh: núcleo subtalámico. En B) además se muestran el colículo superior (CS) y el núcleo pedunculopontino (NPP) como referencias anatómicas.

Si bien la hipótesis sobre la interacción entre los sistemas DA–eCB no es nueva, la evidencia que la sustenta aún se encuentra en desarrollo. Además, caracterizar los mecanismos involucrados en dicha interacción, y que a la vez modulan la actividad estriatal, ha cobrado gran relevancia por diversas razones. En primera instancia está el hecho de conocer el funcionamiento de este sistema en condiciones fisiológicas normales. En segundo lugar, la desregulación en la señalización dopaminérgica, así como en la señalización eCB, se ha relacionado con un amplio espectro de enfermedades del sistema nervioso central, incluidas la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la esquizofrenia, entre otras (Surmeier et al., 2014; Shen et al., 2016; Zou & Kumar, 2018). Particularmente, la enfermedad de Parkinson, uno de los padecimientos neurodegenerativos con mayor prevalencia en la población de adultos mayores (> 60 años), se caracteriza por presentar la muerte progresiva de las neuronas dopaminérgicas de la SNc (Tel & Çakmakli, 2017; Kouli et al., 2018). Asimismo, se han detectado alteraciones en la actividad del sistema eCB en modelos animales y pacientes con Parkinson, principalmente en cuanto a la expresión de receptores y producción de eCB (van der Stelt et al., 2005; Moghaddam et al., 2017; Zou & Kumar, 2018). Por lo tanto, la comprensión de los mecanismos implicados en la interacción de ambos sistemas neuromoduladores podría contribuir a desarrollar nuevos tratamientos para esta enfermedad.

La presente revisión compila los hallazgos más relevantes acerca del papel que desempeña el sistema eCB en la modulación dopaminérgica estriatal, además de proporcionar una actualización respecto a revisiones anteriormente publicadas que abordan temáticas similares (Melis & Pistis, 2007; Fitzgerald et al., 2012; Melis & Pistis, 2012; Morera-Herreras et al., 2012; García et al., 2016; Covey et al., 2017). De igual forma, se pretende elaborar un escrito que aborde la interacción entre los sistemas DA–eCB de manera generalizada, evitando focalizarse en la influencia de ésta sobre la conducta motivada, como es el caso de la revisión más reciente elaborada por Everett y colaboradores (2021).

2. EL CUERPO ESTRIADO

2.1 Organización anatómica

El estriado, también llamado cuerpo estriado en los mamíferos, es el núcleo de mayor tamaño dentro de los GB y constituye la estructura primaria de entrada de dicho circuito (Surmeier et al., 2014; Shen et al., 2016). En el orden Primates, el estriado está subdividido anatómicamente en núcleo accumbens (NAcc), putamen y núcleo caudado (NC), siendo estos dos últimos separados de manera parcial por la cápsula interna (Fig.1A); funcionalmente, se suelen distinguir dos regiones: la región dorsal, integrada por las porciones dorsales del NC y el putamen, y la región ventral, integrada por el NAcc y las porciones más rostrales del NC y el putamen. Por otro lado, en el orden Rodentia no existe una división anatómica evidente; sin embargo, al igual que en los primates, se ha definido una región dorsal (estriado dorsal o neostriado) y una ventral (estriado ventral o núcleo accumbens), determinadas principalmente por el tipo de información que reciben, es decir, entradas corticales motoras y límbicas, respectivamente (Fig.1B) (Lanciego et al., 2012; Wree & Schmitt, 2015; Gerfen & Bolam, 2016). Ambos órdenes son de los modelos animales más comúnmente empleados para el estudio de los GB y, a pesar de las diferencias estructurales, la organización del circuito neuronal es muy similar (Gerfen & Bolam, 2016; Reiner, 2016).

Para fines de esta tesina, el término *estriado* será empleado para hacer referencia al estriado dorsal y ventral en conjunto.

2.2 Composición neuronal

En cuanto a la citoarquitectura de este núcleo, las neuronas espinosas medianas GABAérgicas (MSN) de proyección constituyen entre el 90 y el 95 % de las neuronas estriatales y se caracterizan por poseer un soma de 12–20 μm de diámetro, con 7–10 dendritas principales cubiertas de espinas dendríticas (Gerfen & Bolam, 2016; Garr, 2019). Las MSN, a su vez, se dividen canónicamente en dos grandes poblaciones, con aproximadamente el mismo número de células: las MSN

de la vía directa (dMSN) y las MSN de la vía indirecta (iMSN), las cuales se diferencian por su contenido neuroquímico, los núcleos a los que se proyectan, el patrón de sus colaterales axónicas y el tipo de receptores a DA que expresan (Wree & Schmitt, 2015; Plenz & Wickens, 2016; Prager & Plotkin, 2019). Las dMSN contienen sustancia P y dinorfinas, expresan receptores a DA tipo D1 y se proyectan preferentemente hacia los núcleos de salida de los GB, es decir, al GPi y la SNr (Fig.2). Por otro lado, las iMSN contienen encefalinas, expresan receptores a DA tipo D2 y sus proyecciones axónicas se conectan con núcleos intermediarios de los GB, es decir, al GPe, haciendo fluir de manera indirecta la información hacia los núcleos de salida (Fig. 2) (Calabresi et al., 2014; Plenz & Wickens, 2016).

La vía directa y la vía indirecta conforman el modelo clásico de procesamiento de la información en el circuito de los GB, y su interacción conduce a la selección de programas de acción que resultan en una conducta coordinada (Calabresi et al., 2014; Shen et al., 2016). Tradicionalmente, se señala que la activación de las dMSN produce la inhibición de los núcleos de salida, permitiendo la desinhibición del tálamo y la subsecuente ejecución de movimiento. Por otro lado, la activación de las iMSN desinhibe al GPi y la SNr, ejerciendo una mayor inhibición sobre la actividad talámica y desembocando en una reducción del movimiento (Surmeier et al., 2014; Shen et al., 2016). Sin embargo, aunque por un largo tiempo se ha visualizado a ambas vías como sistemas paralelos, diversos estudios apuntan a que se trata de sistemas entrelazados con mayor complejidad de la que hipotetiza el modelo clásico (Parent et al., 1995; Nadjar et al., 2006; Cui et al., 2013; Calabresi et al., 2014).

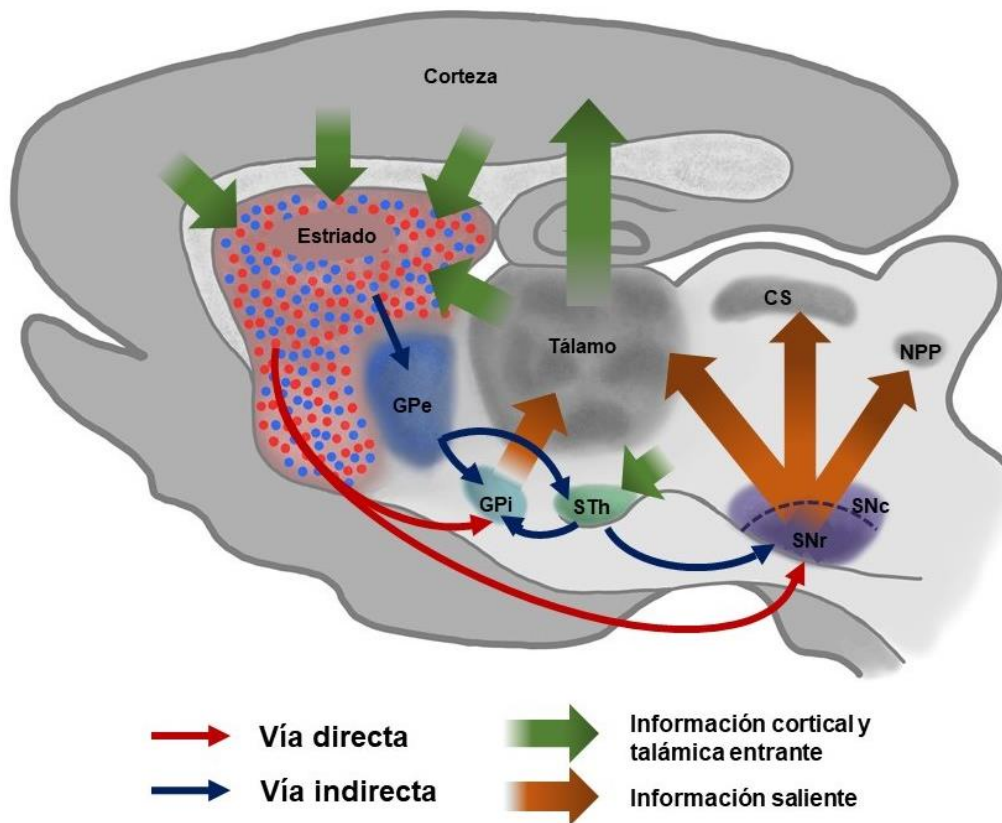


Figura 1. Diagrama que ilustra dos de las principales rutas de procesamiento de la información en el circuito de los ganglios basales: la vía directa y la vía indirecta. En la vía directa las proyecciones estriatales proveen entradas sinápticas a los núcleos de salida, es decir, la porción interna del globo pálido (GPi) y la sustancia nigra pars reticulata (SNr), sin la participación de estructuras intermedias. En cambio, al activarse la vía indirecta, las proyecciones axónicas del estriado dirigen la información hacia la porción externa del globo pálido (GPe), que junto con el núcleo subtalámico (STh) proveen entradas sinápticas a los núcleos de salida. En conjunto, ambas rutas modulan el inicio, ejecución y término de los movimientos. CS: colículo superior; NPP: núcleo pedúnculo-pontino; SNc: sustancia nigra pars compacta.

Finalmente, el porcentaje restante (5–10 %) de las neuronas estriatales está integrado por interneuronas y, de acuerdo con el principal neurotransmisor que liberan, se clasifican en dos grandes grupos: las interneuronas colinérgicas y las interneuronas GABAérgicas, es decir, interneuronas que liberan acetilcolina (ACh) y ácido γ -aminobutírico (GABA), respectivamente (Wree & Schmitt, 2015; Gerfen & Bolam, 2016; Goldberg & Wilson, 2016; Tepper & Koós, 2016). Este tipo de neuronas, de manera general, se caracterizan por la ausencia de espinas

dendríticas y la presencia de proyecciones axónicas delimitadas al estriado. Suelen exhibir tamaños variables, el soma de las interneuronas colinérgicas mide $> 50 \mu\text{m}$ en su eje más largo, mientras que las interneuronas GABAérgicas miden $16\text{--}18 \mu\text{m}$ (Goldberg & Wilson, 2016; Tepper & Koós, 2016). Dentro de las interneuronas estriatales, las de tipo GABAérgico son las más diversas, habiéndose identificado al menos 3 grupos diferentes, ya que además de liberar GABA estas neuronas son: 1) positivas a parvalbúmina; 2) positivas a óxido nítrico sintasa – somatostatina – neuropéptido Y, y 3) positivas a calretinina (Lanciego et al., 2012; Wree & Schmitt, 2015). Sin embargo, se ha sugerido la existencia de más estirpes neuronales (Tepper & Koós, 2016).

3. SISTEMA DOPAMINÉRGICO

La correcta ejecución de la actividad estriatal es vital para el funcionamiento de los GB, y ésta depende de la acción coordinada de las MSN e interneuronas. No obstante, la población neuronal del estriado puede ser modulada por múltiples sustancias, siendo la DA una de las más relevantes (Gerfen & Bolam, 2016; Plenz & Wickens, 2016).

En términos generales, la DA es un neurotransmisor esencial para el sistema nervioso, pues aunque no participa directamente en la transmisión sináptica, modula numerosos circuitos neuronales involucrados en procesos cognitivos, conductuales, hormonales, emocionales y motores (Shen et al., 2016; Covey et al., 2017). Aunque la mayor parte de la síntesis de este neurotransmisor se lleva a cabo fuera del cerebro, existen poblaciones de neuronas dopaminérgicas que, como su nombre lo indica, son capaces de sintetizar y liberar DA (Eisenhofer et al., 1995 y 1997; Meiser et al., 2013; Covey et al., 2017). Los somas de dichas neuronas se originan en núcleos discretos del mesencéfalo, conocidos como campo retrorubral (grupo de células dopaminérgicas A8), área ventral tegmental (grupo A9; VTA) y SNc (Grupo A10) (Marín et al., 1998). Brevemente, estas neuronas inervan densamente el estriado dorsal y ventral, y se proyectan de manera más dispersa a

múltiples regiones del hipocampo y la corteza prefrontal (Covey et al., 2017; Valjent et al., 2019).

Para que la señalización mediada por DA sea exitosa se requieren otros elementos básicos además del neurotransmisor, en este caso, las enzimas encargadas de su síntesis, degradación y transporte, así como sus respectivos receptores (Surmeier et al., 2011; Meiser et al., 2013; Valjent et al., 2019). En conjunto estos componentes integran lo que en adelante se reconocerá como el “sistema dopaminérgico”, expresado en su forma más elemental, pues, al igual que muchos otros sistemas neuronales, es susceptible de ser modulado por diversas sustancias neuromoduladoras (Vanhanen et al., 2016; Covey et al., 2017; López-Ramírez et al., 2020).

3.1 Ruta metabólica de la dopamina

La síntesis de DA se lleva a cabo en el citosol de las neuronas dopaminérgicas. El proceso inicia con la hidroxilación de la L-tirosina (L-Tyr) mediada por la enzima tirosina hidroxilasa (TH); dicha reacción es dependiente del cofactor tetrahidrobiopterina (BH4) y el producto resultante es la L-3,4-dihidroxifenilalanina (L-DOPA). Por último, la L-DOPA es descarboxilada a DA por la enzima L-aminoácido aromático descarboxilasa (AADC) (Fig.3) (Meiser et al., 2013; Covey et al., 2017). La ruta anterior constituye la vía biosintética clásica de la DA, sin embargo, se ha descrito una ruta alternativa mediada por una enzima de la familia P450, nombrada CYP2D (Meiser et al., 2013). En este caso, la L-Tyr o la feniletilamina son descarboxiladas a tiramina por la AADC, la cual será posteriormente oxidada a DA por la CYP2D. No obstante, los aportes de esta ruta alternativa en la concentración del neurotransmisor son considerablemente menores en comparación con la vía clásica (Hiroi et al., 1998; Bromek et al., 2011; Meiser et al., 2013).

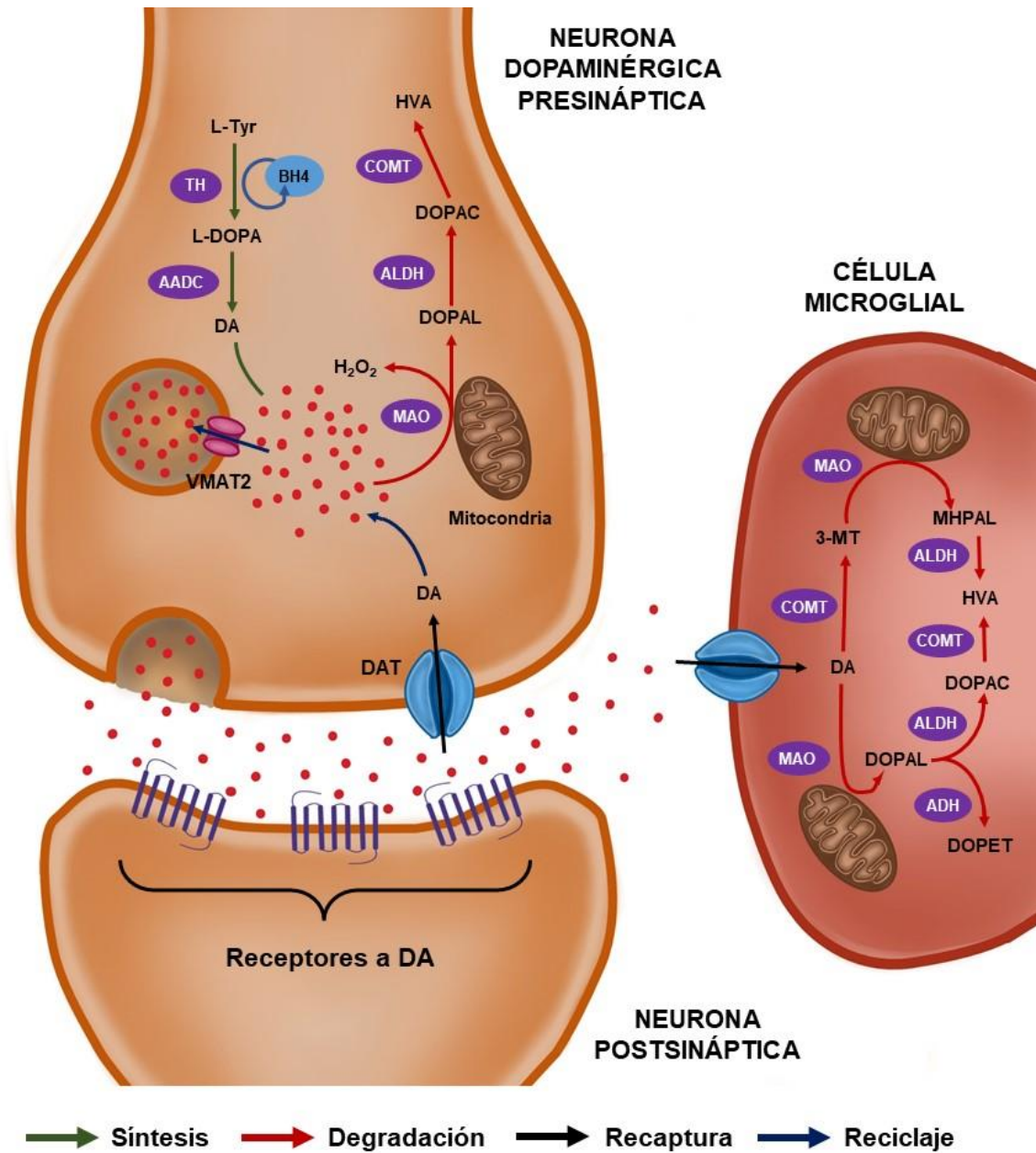


Figura 3. Esquema que ilustra los procesos fundamentales involucrados en la síntesis, degradación y transporte de la dopamina (DA). Este neurotransmisor es sintetizado en las terminales dopaminérgicas, esencialmente mediante la acción de TH y AADC. Posteriormente, la DA es transportada a las vesículas sinápticas por VMAT2. Ante la excitación neuronal, el neurotransmisor es liberado al espacio sináptico, permitiendo la interacción con los receptores a DA. Para detener la señalización, la DA es recapturada por DAT dentro de las neuronas dopaminérgicas o células gliales, donde será reciclada o degradada. La degradación es llevada a cabo por las enzimas MAO, COMT, ADH y ALDH, siendo la generación de DOPAC y HVA los principales productos de desecho.

Posteriormente, una vez sintetizada la DA, ésta es almacenada en vesículas sinápticas mediante transporte activo a través del transportador vesicular de monoaminas 2 (VMAT2) (Fig.3). Lo anterior permite que, ante la excitación de las neuronas dopaminérgicas, la DA contenida en las vesículas sea liberada al espacio sináptico y se una a sus receptores (Meiser et al., 2013; Covey et al., 2017).

Con el fin de detener la señalización dopaminérgica, este neurotransmisor tiene que ser removido del espacio sináptico para, eventualmente, ser reciclado o degradado. El primer paso es realizado por el transportador de DA (DAT), el cual se localiza tanto en neuronas como en células gliales y se encarga de recapturar al neurotransmisor (Meiser et al., 2013; Covey et al., 2017). Dentro de las neuronas dopaminérgicas, la DA puede ser almacenada nuevamente en vesículas sinápticas a través de VMAT2 o degradada por la enzima monoamino oxidasa (MAO). El proceso de degradación (Fig.3) comienza con la desaminación oxidativa de la DA mediada por MAO, la cual resulta en peróxido de hidrógeno y 3,4-dihidroxiifenilacetaldehído (DOPAL). Este último metabolito es altamente tóxico, por lo que rápidamente es reducido a 3,4-dihidroxiifeniletanol (DOPET) mediante la enzima alcohol deshidrogenasa (ADH) u oxidado a ácido 3,4-dihidroxiifenilacético (DOPAC) a través de la aldehído deshidrogenasa (ALDH), siendo esta última la reacción más frecuente. Finalmente, DOPAC es convertido a ácido homovanílico (HVA) por la acción de la enzima catecol-*o*-metiltransferasa (COMT) (Eisenhofer et al., 2004; Meiser et al., 2013; Masato et al., 2019).

Por otra parte, en las células gliales, principalmente en la microglía, se ha descrito otra ruta de degradación además de la mediada por MAO. En este caso, la DA es metabolizada a 3-metoxitiramina (3-MT) por la COMT, después degradada a 3-metoxi-4-hidroxiifenilacetaldehído (MHPAL) por MAO y, finalmente, a HVA por la ALDH (Fig.3), el cual es uno de los principales productos de degradación de la DA (Mannisto et al., 1992; Muñoz et al., 2012; Meiser et al., 2013).

3.2 Receptores a dopamina

Existen al menos cinco diferentes tipos de receptores a DA, todos pertenecientes a la familia de receptores acoplados a proteínas G heterotriméricas (GPCR) (Surmeier et al., 2011; Covey et al., 2017). Usualmente se clasifican dependiendo de su capacidad de estimular o inhibir la producción de adenosín monofosfato cíclico (cAMP), aunque son diversas las cualidades funcionales, estructurales y farmacológicas que los definen. Tradicionalmente se reconocen dos grupos, los receptores a DA tipo D1, que comprenden a las isoformas D₁ y D₅, y los receptores a DA tipo D2, que incluyen a los subtipos D₂, D₃ y D₄ (Nishi et al., 2011; Covey et al., 2017; Martel & Gatti McArthur, 2020; Perez de la Mora et al., 2020).

Los receptores tipo D1 están acoplados a proteínas G_{s/olf} y se expresan preferentemente de manera postsináptica (Neve et al., 2004; Perez de la Mora et al., 2020). La activación de estos receptores estimula, entre otros, a la enzima adenilil ciclasa (AC), promoviendo la elevación en los niveles de cAMP y activando a la proteína cinasa A (PKA), la cual es capaz de fosforilar múltiples proteínas involucradas en la transducción de señales y regulación de la expresión génica (Neve et al., 2004; Nishi et al., 2011; Surmeier et al., 2011; Martel & Gatti McArthur, 2020). Por otro lado, los receptores tipo D2 estimulan a proteínas G_{i/o} y se expresan tanto presináptica como postsinápticamente, dependiendo de la isoforma (Neve et al., 2004; Perez de la Mora et al., 2020). Ante la activación de estos receptores, la subunidad G $\alpha_{i/o}$ inhibe a la PKA, impidiendo la acumulación de cAMP; mientras que, las subunidades G $\beta\gamma$ activan proteínas tipo fosfolipasa C y actúan sobre canales iónicos de Na⁺ (Nav1) y Ca²⁺ (Cav1/2) dependientes de voltaje, así como canales de K⁺ de rectificación entrante (Maurice et al., 2004; Neve et al., 2004; Surmeier et al., 2011; Shen et al., 2016).

Aunado a lo anterior, cabe destacar que, dependiendo de la región del cerebro que se trate, los grupos de receptores D1 y D2 presentan diferentes estados de afinidad por la DA, lo cual repercute directamente en los procesos que modulan. En el caso del estriado, Richfield y colaboradores (1989) señalaron que los receptores tipo D2 se encuentran principalmente en un estado de alta afinidad

por su agonista (índice de alta afinidad, R_H , 77 – 90%), mientras que los receptores tipo D1 se hallan en su mayoría en un estado de baja afinidad (R_H 17 – 23%). Lo anterior sugiere que los receptores tipo D1 son estimulados ante elevaciones transitorias de DA, es decir, cuando las neuronas dopaminérgicas disparan en ráfagas; en tanto que, los receptores D2 serían activados preferentemente ante la actividad tónica de las neuronas, cuando las concentraciones de DA son más bajas (Rice et al., 2011; Surmeier et al., 2011; Martel & Gatti McArthur, 2020).

Por último, cabe mencionar que ambos tipos de receptores se expresan en todo el cerebro, generalmente de forma heterogénea y disgregada, siendo el NAcc, el tubérculo olfatorio y el estriado las estructuras dónde dichos receptores son más abundantes (Weiner et al., 1991; Perez de la Mora et al., 2020).

3.3 Elementos del sistema dopaminérgico en el estriado

Como se ha mencionado, el sistema dopaminérgico está integrado por múltiples vías de señalización, y algunas de ellas convergen en el estriado. Las neuronas dopaminérgicas de la SNc y el VTA se proyectan e inervan principalmente el estriado dorsal y el Nacc, respectivamente, participando así en la modulación de un amplio espectro de funciones conductuales (Melis & Pistis, 2007; Everett et al., 2021). En cualquiera de los casos, las terminales dopaminérgicas están equipadas con toda la maquinaria necesaria para la síntesis, almacenamiento y degradación de DA; en tanto que, los receptores a DA se encuentran, en su mayoría, disgregados a lo largo de las dendritas y terminales axónicas de las MSN e interneuronas del estriado (Surmeier et al., 2011; Valjent et al., 2019). Aunque las cinco isoformas se hallan presentes, se ha reportado que los subtipos D₁ y D₂ son los más abundantes (Surmeier et al., 2011; Shen et al., 2016).

Curiosamente, los receptores a DA se distribuyen de manera diferenciada dentro de las distintas poblaciones neuronales del estriado. Las iMSN expresan mayoritariamente receptores tipo D₂, los cuales reducen las corrientes despolarizantes mediadas por los canales de Na⁺ tipo Nav1 (Surmeier et al., 1992;

Surmeier & Kitai, 1993) y de Ca^{2+} tipo $\text{Cav}1$ y $\text{Cav}2.2$ (antes conocidos como canales tipo L y N, respectivamente) (Hernández-López et al., 2000; Olson et al., 2005; Kisilevsky & Zamponi, 2008); asimismo, promueven la apertura de canales de K^+ de rectificación entrante tipo $\text{Kir}3$, también conocidos como canales de K^+ de rectificación entrante acoplados a proteínas G (GIRK) (Kitai & Surmeier, 1993; Greif et al., 1995; Shen et al., 2016). En consecuencia, la modulación coordinada de estos canales contribuye a una disminución en la excitabilidad celular (Surmeier et al., 2011; Shen et al., 2016). Por otra parte, las dMSN expresan principalmente receptores tipo D1, cuya activación en potenciales membranales de $\sim -55\text{mV}$ promueven un aumento en la excitabilidad celular (Neve et al., 2004; Surmeier et al., 2011; Shen et al., 2016). Lo anterior ocurre a través del incremento de la corriente de Ca^{2+} mediada por $\text{Cav}1$ (Surmeier et al., 1995; Hernández-López et al., 1997) y la reducción de las corrientes de K^+ mediadas por los canales de K^+ dependientes de voltaje tipo $\text{Kv}1$, $\text{Kv}4$ y de canales de rectificación entrante tipo $\text{Kir}2$ (Kitai & Surmeier, 1993; Surmeier et al., 2011; Shen et al., 2016). De igual forma, se reduce la apertura de los canales de Ca^{2+} tipo $\text{Cav}2.1$ y $\text{Cav}2.2$ (antes conocidos como canales tipo P/Q y N, respectivamente), los cuales están acoplados a canales de K^+ dependientes de Ca^{2+} y de baja conductancia iónica (tipo SK) (Surmeier et al., 2011; Shen et al., 2016). Lo único aparentemente incongruente radica en que la activación de D1 también reduce las corrientes excitatorias de Na^+ regulada por $\text{Nav}1$ (Calabresi et al., 1987; Surmeier et al., 1992 y 2011). Finalmente, se ha señalado que las interneuronas colinérgicas coexpresan las isoformas D_2 y D_5 , mientras que algunas variedades de interneuronas GABAérgicas expresan el subtipo D_5 (Surmeier et al., 2011).

Adicionalmente, los receptores a DA se ven involucrados en las dos formas de plasticidad sináptica mejor caracterizadas de las MSN: la depresión a largo plazo (LTD) y la potenciación a largo plazo (LTP). Estudios han reportado que la activación de los receptores D_2 , sumado a la coactivación postsináptica de canales de Ca^{2+} tipo $\text{Cav}1$ y receptores $\text{mGluR}5$, son necesarios para promover la LTD (Lerner & Kreitzer, 2011; Surmeier et al., 2014; Shen et al., 2016). Por su parte, la LTP ha sido más difícil de caracterizar, pues hasta el momento solo se ha podido promover *in*

vitro y bajo condiciones muy específicas, pero se ha dilucidado el requerimiento de la coactivación de receptores tipo D1 y *N*-metil-D-aspartato (NMDA) (Shen et al., 2008; Lerner & Kreitzer, 2011; Surmeier et al., 2011; Shen et al., 2016).

Aunque la modulación dopaminérgica contribuye a regular la actividad estriatal, dicho sistema también está sujeto a ser modulado por otras moléculas, entre ellas los eCB (García et al., 2016; Covey et al., 2017).

4. SISTEMA ENDOCANNABINOIDE

El sistema eCB es un importante mecanismo neuromodulador que participa en procesos relacionados con el control motor, cognición, conducta, neurogénesis y dolor (Castillo et al., 2012; Lu & MacKie, 2016; Zou & Kumar, 2018; Cristino et al., 2020); está integrado canónicamente por cuatro elementos: 1) ligandos endógenos, denominados eCB; 2) proteínas de la ruta biosintética; 3) proteínas de la ruta catabólica, y 4) receptores de cannabinoides (Lu & MacKie, 2016; Zou & Kumar, 2018). Desde que empezó a dilucidarse la existencia del sistema eCB en 1988, con la caracterización del receptor de cannabinoides tipo 1 (RCB1) (Devane et al., 1988), éste se ha vuelto tema de constante investigación, pues no sólo modula numerosas vías de señalización sináptica, sino que, además, alteraciones en su funcionamiento se han relacionado con diversas enfermedades neurológicas, como la enfermedad Parkinson y la esclerosis múltiple (Di Marzo et al., 2015; Zou & Kumar, 2018).

4.1 Ruta metabólica de los endocannabinoides

Los eCB son lípidos endógenos derivados del ácido araquidónico que activan a los RCB, produciendo efectos semejantes a los causados por el Δ^9 -*trans*-tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC) (Lu & MacKie, 2016; Shevyrin et al., 2016; Alves et al., 2020). Aunque a la fecha se han identificado diversas sustancias capaces de activar a los RCB, como el 2-araquidonil-glicerol éter (Noladin éter), la

O-araquidonil-etanolamina (Virodamina) y el *N*-araquidonil-dopamina (NADA) (Grotenhermen, 2005; Jones & Kirkham, 2012), los eCB más estudiados y mejor caracterizados son la *N*-araquidonil-etanolamida (AEA) y el 2-araquidonil-glicerol (2-AG), ambos extraídos y purificados durante la década de los 1990s a partir de cerebro porcino y tejido intestinal canino, respectivamente (Devane et al., 1992; Mechoulam et al., 1995; Woelkart et al., 2008; Lu & MacKie, 2016). Tanto la AEA como el 2-AG actúan como mensajeros retrógrados, es decir, son sintetizados y liberados de la terminal postsináptica y activan a sus receptores localizados en la terminal presináptica (Piomelli, 2003; Castillo et al., 2012; Mechoulam & Parker, 2013).

Es generalmente aceptado que, a diferencia de los neurotransmisores y debido a su naturaleza lipídica, los eCB no son almacenados en vesículas sinápticas, sino que son sintetizados de manera rápida al momento de ser requeridos, a partir de la hidrólisis de precursores fosfolipídicos de la membrana citoplasmática (Piomelli, 2003; Zou & Kumar, 2018). En el caso de la AEA, la ruta biosintética clásica está integrada por dos reacciones (Fig. 4). En primer lugar, la fosfatidil-etanolamina (PE) es hidrolizada por una enzima *N*-acil-transferasa (NAT) dando lugar a *N*-araquidonil-fosfatidiletanolamida (NAPE), la cual es posteriormente metabolizada a AEA mediante la acción de la enzima fosfolipasa D selectiva a NAPE (NAPE-PLD) (Astarita et al., 2008; Ueda et al., 2013; Lovinger & Mathur, 2016; Maccarrone, 2017). Aunque dicha vía es la que aporta las mayores concentraciones de este eCB, cabe mencionar que existen otras rutas biosintéticas (Lu & MacKie, 2016; Maccarrone, 2017). Por otro lado, el 2-AG proviene en su mayor parte de una vía compuesta por dos reacciones (Fig. 4), donde el diacil-glicerol (DAG), un precursor derivado del fosfatidil-inositol difosfato (PIP₂) y la actividad de la fosfolipasa C, es degradado por la enzima diacil-glicerol lipasa α y β (DAGL α/β) (Ueda et al., 2013; Lovinger & Mathur, 2016).

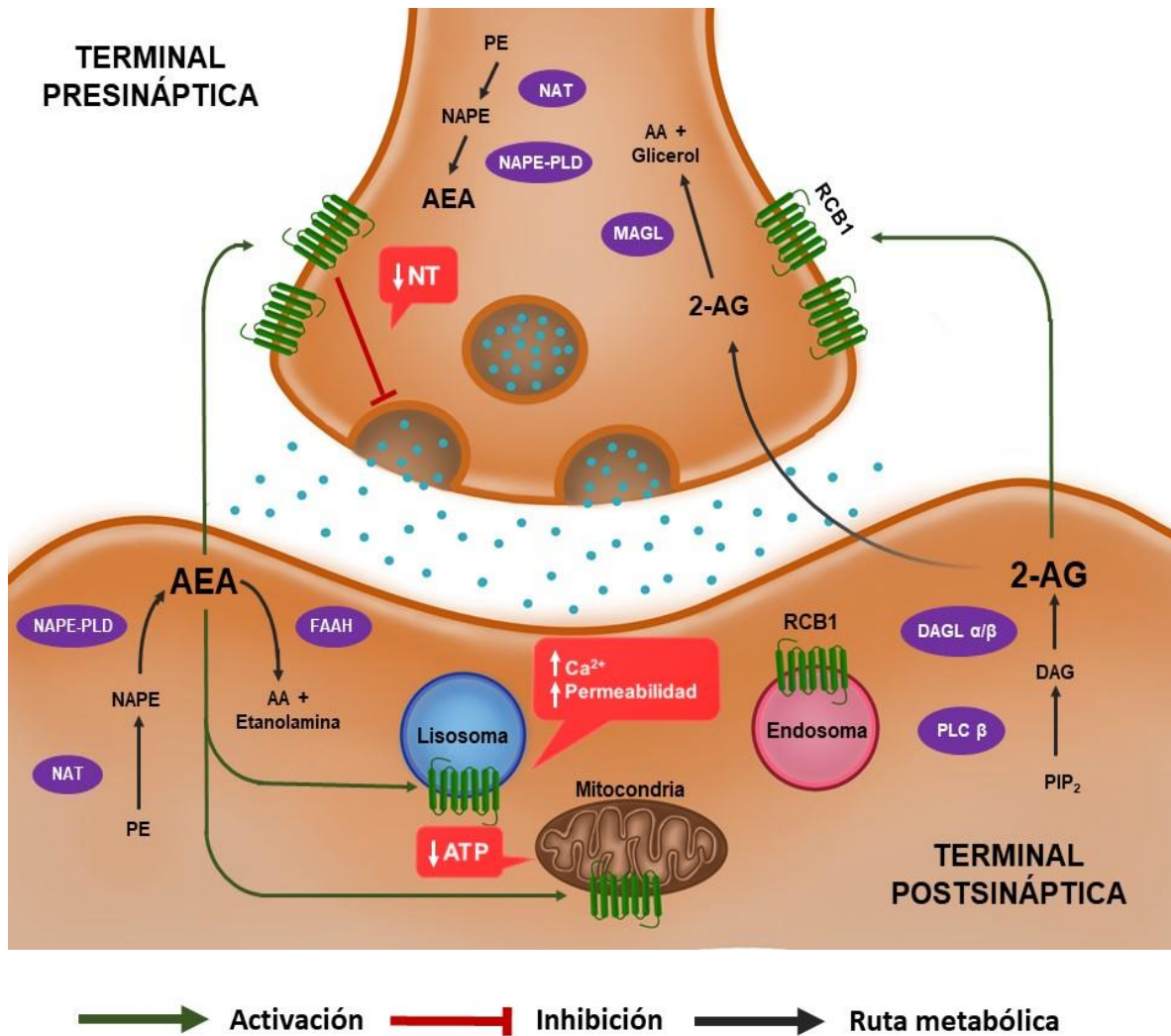


Figura 4. Disposición general de los elementos del sistema eCB, donde se ejemplifica la señalización mediada por RCB1. La activación presináptica del RCB1 tiene como principal consecuencia la inhibición de la liberación de neurotransmisores (NT). Por otro lado, la estimulación postsináptica de los RCB1 localizados en las mitocondrias inhibe la respiración celular, disminuyendo las concentraciones de ATP; mientras que los RCB1 lisosomales liberan Ca²⁺ almacenado en compartimentos intracelulares e incrementan la permeabilidad de los lisosomas.

Una vez liberados, los eCB son rápidamente inactivados y removidos del espacio sináptico para posteriormente ser metabolizados al interior de las células. Al igual que su síntesis, existen múltiples rutas para la degradación de los eCB (Castaneto et al., 2014; Zou & Kumar, 2018). La AEA es principalmente hidrolizada en ácido araquidónico y etanolamina por la enzima hidrolasa de amidas de ácidos

grasos (FAAH), mientras que el 2-AG es metabolizado en ácido araquidónico y glicerol por la enzima monoacil-glicerol lipasa (MAGL) (Fig. 4) (Zou & Kumar, 2018).

4.2 Receptores de endocannabinoides

Los principales receptores del sistema eCB son los tipo 1 y 2, los cuales comparten un 44% de homología en su secuencia proteica (Mechoulam & Parker, 2013; Zou & Kumar, 2018); ambos están acoplados a proteínas G de las clases $G_{i/o}$ y más raramente a proteínas G_s o $G_{q/11}$ (Di Marzo et al., 2015; Lu & MacKie, 2016; Al-Zoubi et al., 2019). El RCB1 fue el primer receptor del sistema eCB en ser caracterizado y clonado (Devane et al., 1988; Matsuda et al., 1990), y actualmente se le considera el GPCR más abundante y ampliamente distribuido del cerebro de los mamíferos, hallándose principalmente en los GB, cerebelo, hipocampo y corteza cerebral (Mechoulam & Parker, 2013; Li et al., 2020). Este receptor se encuentra codificado en el gen *CNR1* y consta de una secuencia de 472 aminoácidos en humanos (Zou & Kumar, 2018). Los RCB1 se localizan preferentemente en las terminales neuronales presinápticas, aunque también se le ha hallado en el soma, dendritas y terminales postsinápticas de neuronas y células gliales, generalmente en compartimentos intracelulares, como mitocondrias, lisosomas y endosomas (Fig. 4) (Lu & MacKie, 2016; Zou & Kumar, 2018; Al-Zoubi et al., 2019; Cristino et al., 2020).

Por su parte, el receptor de cannabinoides tipo 2 (RCB2) está codificado en el gen *CNR2* y consiste en una secuencia de 360 aminoácidos en humanos (Zou & Kumar, 2018). Por muchos años, se pensó que su distribución se restringía únicamente a células del sistema inmune y otros órganos periféricos, no obstante, investigaciones recientes han revelado su expresión dentro del sistema nervioso central, principalmente en células microgliales y elementos vasculares, aunque en cantidades mucho menores en comparación con el RCB1 (Lu & MacKie, 2016; Avalos-Fuentes et al., 2019; Li et al., 2020). Asimismo, este receptor se ha localizado en neuronas de la corteza cerebral, hipocampo, VTA, tallo cerebral, cerebelo, estriado, SN y en las proyecciones subtálamo-nigrales (Van Sickle et al., 2005; Navarrete et al., 2011; Zhang et al., 2014;

Stempel et al., 2016; Zhang et al., 2017; Sánchez-Zavaleta et al., 2018; Stumpf et al., 2018). A nivel celular, el RCB2 se expresa generalmente en la terminal postsináptica, en el soma y las dendritas de las células nerviosas, ya sea en el citoplasma, en la membrana plasmática o asociado a algunos organelos (Brusco et al., 2008; Den Boon et al., 2012; Avalos-Fuentes et al., 2019; Cristino et al., 2020). No obstante, algunos estudios señalan su localización presináptica (Sánchez-Zavaleta et al., 2018).

Además de los RCB tipo 1 y 2, existen otras clases de receptores capaces de ser activados por cannabinoides (Lu & MacKie, 2016; Di Marzo, 2018; Cristino et al., 2020). Uno de ellos es el receptor de potencial transitorio V1 (TRPV1), que es activado por la AEA y el 2-AG *in vitro* e *in vivo* (Lovinger & Mathur, 2016; Di Marzo, 2018; Cristino et al., 2020;). De igual forma, los receptores activados por proliferador de peroxisoma (PPAR) α y γ , los GPCR “huérfanos” 119 y 55, entre otros, son activados por la AEA y otros cannabinoides; sin embargo, su interacción sólo se ha observado *in vitro* y sus efectos *in vivo* aún permanecen sin ser caracterizados (Di Marzo et al., 2015 y 2018; Cristino et al., 2020).

4.3 Mecanismos de señalización

A la fecha, se han identificado múltiples mecanismos a través de los cuales el sistema eCB modula la transmisión sináptica, siendo la señalización retrograda mediada por RCB1 la mejor caracterizada y más comúnmente observada (Fig. 4) (Castillo et al., 2012; Lu & MacKie, 2016; Zou & Kumar, 2018). Dicho tipo de señalización inicia con la síntesis de eCB en la terminal postsináptica, generalmente el 2-AG, la cual es desencadenada ante el incremento en las concentraciones intracelulares de Ca^{2+} y/o la activación de un receptor metabotrópico acoplado a proteínas $G_{q/11}$ (Castillo et al., 2012; Di Marzo et al., 2015; Lu & MacKie, 2016; Zou & Kumar, 2018). Una vez liberados al espacio sináptico, los eCB llegan a la terminal presináptica donde se unen a los RCB1. Cabe mencionar que los mecanismos a través de los cuales ocurre lo anterior aún son inciertos, pues tanto la AEA y el 2-AG poseen una naturaleza lipídica neutra y muestran tendencias a asociarse con membranas, por

lo que se ha hipotetizado la existencia de transportadores (Baggelaar et al., 2018). La activación de este receptor conduce a la inhibición de la enzima AC o de canales de Ca^{2+} tipo Cav1 y Cav2, lo que finalmente desemboca en la inhibición de la liberación de neurotransmisores (Mackie & Hille, 1992; Twitchell et al., 1997; Piomelli, 2003; Kano et al., 2009; Szabó et al., 2014). Además, la estimulación de RCB1 fosforila y activa a proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK), por ejemplo, la MAPK p38 y la cinasa C-Jun N-terminal, los cuales pueden regular la transcripción nuclear (Di Marzo et al., 2015; Al-Zoubi et al., 2019). Si bien este tipo de señalización por mucho tiempo se le atribuyó a RCB1, algunos estudios sugieren que la activación de RCB2 también disminuye la liberación de neurotransmisores (Sánchez-Zavaleta et al., 2018), aunque su localización presináptica aún es controversial (ver apartado 4.2) (Brusco et al., 2008; Sánchez-Zavaleta et al., 2018; Avalos-Fuentes et al., 2019).

A través de la señalización retrograda, los eCB modulan diversas formas de plasticidad sináptica de corta y larga duración, que se conocen como: 1) supresión de la inhibición inducida por despolarización (del inglés *depolarization-induced suppression of inhibition*, DSI); 2) supresión de la excitación inducida por despolarización (del inglés *depolarization-induced suppression of excitation*, DSE), y 3) LTD (del inglés *long term depression*) (Mechoulam & Parker, 2013; Lu & MacKie, 2016; Zou & Kumar, 2018).

Por otra parte, existen mecanismos de señalización de tipo no retrograda mediados por RCB1, RCB2 o TRPV1 (Fig. 4 y 5) (Castillo et al., 2012; Avalos-Fuentes et al., 2019). En el caso de los RCB1 localizados en el soma y terminales postsinápticas, estos juegan un papel muy diferente a los receptores membranales de las terminales axónicas. La activación de los RCB1 mitocondriales inhibe procesos de la respiración celular y la producción de cAMP, regulando así el metabolismo energético de la célula (Bénard et al., 2012; Hebert-Chatelain et al., 2014; Zou & Kumar, 2018), mientras que, los RCB1 lisosomales elevan las concentraciones de Ca^{2+} intracelulares y aumentan la permeabilidad de los lisosomas (Fig. 4) (Brailoiu et al., 2011; Zou & Kumar, 2018).

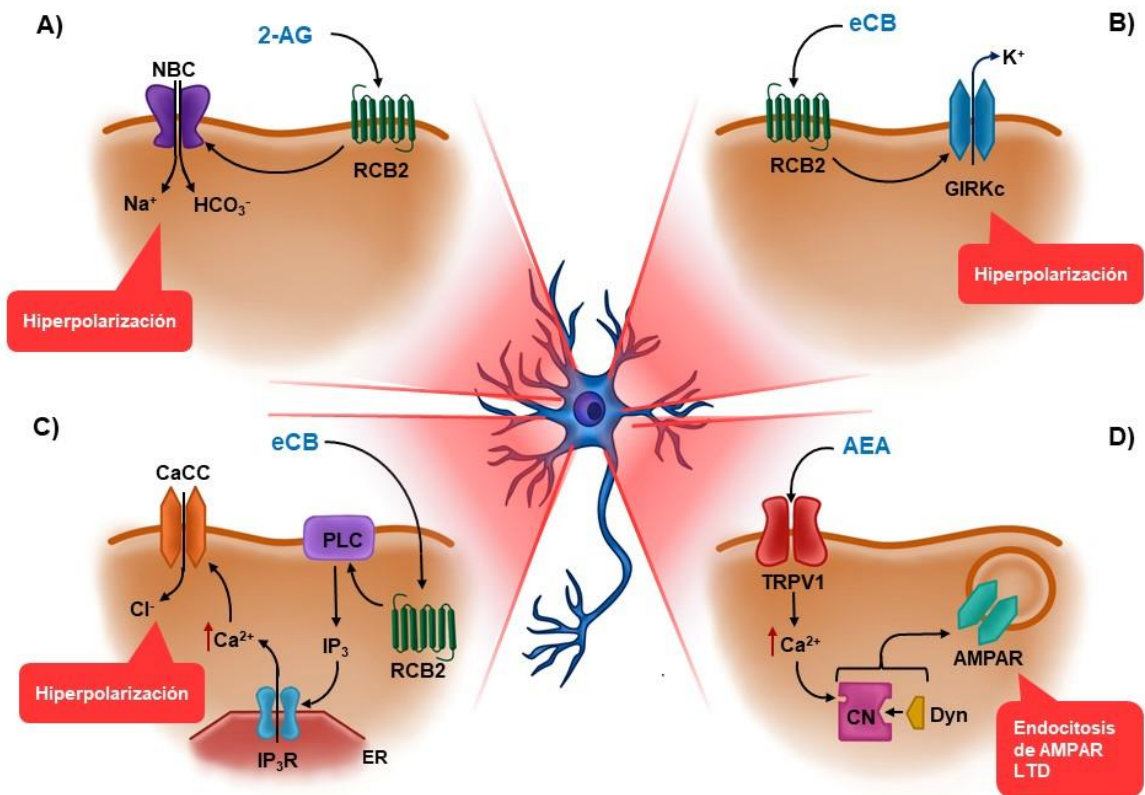


Figura 5. Mecanismos de señalización de tipo no retrograda mediados por RCB2 (A – C) y TRPV1 (D). Tanto en A) como en B) sólo se muestra la estimulación de RCB2 y los canales que al momento se sabe que participan en la cascada de señalización pues se desconocen los demás mecanismos intermedios. AMPAR: receptor del ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico; CaCC: canales de Cl⁻ activados por Ca²⁺; CN: calcineurina; Dyn: dinamina; ER: retículo endoplásmico; GIRKc: canales de K⁺ de rectificación entrante; IP₃: inositol trifosfato; IP₃R: receptor de inositol trifosfato; NBC: cotransportador sodio-bicarbonato; PLC: fosfolipasa C.

Aunque los mecanismos atribuidos a la activación del RCB2 son diversos y aún no se comprenden del todo, la información actual sugiere que producen un decremento en la excitabilidad celular (Avalos-Fuentes et al., 2019). Se ha reportado que en neuronas hipocampales, la estimulación del RCB2 desencadena una vía de señalización que involucra al cotransportador sodio-bicarbonato, provocando la hiperpolarización de la célula (Fig. 5A) (Stempel et al., 2016). De igual forma, Stumpf y colaboradores (2018) señalan que la auto-activación de los RCB2 mediante 2-AG en las neuronas corticales estimula canales GIRK (Fig. 5B); mientras que, Den Boon

y colaboradores (2012) indican que los RCB2 intracelulares de las neuronas piramidales de la corteza prefrontal estimulan la liberación de Ca^{2+} almacenado en compartimentos celulares, lo cual activa canales de Cl^- dependiente de calcio (Fig. 5C). En ambos casos, se provoca la hiperpolarización de la neurona.

Asimismo, se sugiere que los TRPV1 también participan en la modulación sináptica mediada por eCB. En este caso, la producción de la AEA, desencadenada por el receptor de glutamato mGluR5, activa a los TRPV1 en la terminal postsináptica, llevando a un incremento en la señalización regulada por Ca^{2+} . Lo anterior estimula al complejo calcineurina/dinamina, provocando la endocitosis de receptores AMPA y LTD (Fig. 5D) (Castillo et al., 2012).

Dentro de los GB, los RCB, en especial los RCB1, se expresan densamente en la porción dorsolateral del estriado, principalmente en las terminales axónicas de las MSN (Lovinger & Mathur, 2016a; Martín et al., 2008; Van Waes et al., 2012). Por otro lado, las neuronas dopaminérgicas no expresan RCB1, sin embargo, en las últimas décadas se ha observado que expresan RCB2 y TRPV1. En conjunto, la evidencia sugiere que estos elementos participan en la modulación de la actividad estriatal y dopaminérgica (García et al., 2015; Covey et al., 2017).

5. INTERACCIÓN ENTRE LOS SISTEMAS ENDOCANNABINOIDE Y DOPAMINÉRGICO

5.1 Efectos de la señalización endocannabinoide sobre la conducta motivada y el control motor modulados por DA

El primer cannabinoide, el Δ^9 -THC, se sintetizó y definió estereoquímicamente en 1964 (Gaoni & Mechoulam, 1964), mientras que, en 1988, se caracterizó el primer receptor de cannabinoides, el RCB1 (Devane et al., 1988). Por lo tanto, no fue sino hasta las últimas décadas del siglo XX cuando se empezó a indagar sobre los efectos motores y conductuales que tiene el sistema eCB sobre los circuitos estriatales modulados por DA.

En general, los efectos del sistema eCB sobre el control motor son variados y no del todo concluyentes. Algunos estudios sugieren que la estimulación del sistema eCB, en particular la activación de RCB1, genera un efecto hipocinético, es decir, conduce a la inhibición del movimiento (Crawley et al., 1993; Romero et al., 1995; Sañudo-Peña et al., 1998; Shi et al., 2005; Fernández-Ruiz, 2009); mientras que, la inhibición de dichos receptores estimula la actividad locomotora (Compton et al., 1996; Ledent et al., 1999). Al respecto, la administración de diversos cannabinoides, entre los que se incluyen el Δ^9 -THC y la AEA, indujeron una disminución concentración-dependiente de la actividad motora y actividades no ambulatorias espontáneas, como lo son los patrones de acicalamiento y crianza (Crawley et al., 1993; Romero et al., 1995; Shi et al., 2005). Asimismo, otro estudio indicó que la microinyección unilateral en el estriado del agonista no selectivo CP 55940 generó un comportamiento de giro contralateral (Sañudo-Peña et al., 1998), sugiriendo una inhibición ipsilateral del movimiento provocada por la estimulación del sistema eCB. En concordancia con los resultados anteriores, tanto la administración de SR141716A, antagonista selectivo de RCB1 (Compton et al., 1996), como la supresión de RCB1 mediante un mutante *knock-out* (Ledent et al., 1999), exhibieron un incremento en la actividad motora.

Por el contrario, en una investigación realizada por Steiner y colaboradores (1999) reportaron que su modelo experimental, un mutante RCB1-*knock-out* con deleción dirigida al estriado, mostró una marcada disminución de la actividad locomotora y del patrón de crianza, planteando que la interrupción de la señalización mediada por RCB1 provoca un efecto hipocinético. De igual manera, Li y colaboradores (2009 y 2021) han reportado que la eliminación de RCB1 mediante un mutante *knock-out* provoca una marcada disminución de la respuesta locomotora basal y en respuesta a la administración de Δ^9 -THC.

Las diferencias pueden ser explicadas parcialmente por el tipo de modelo experimental utilizado: mutante RCB1-*knock-out* generalizado (Ledent et al., 1999), mutante RCB1-*knock-out* dirigido (Steiner et al., 1999) y mutante RCB1-*knock-out*

generalizado con un antecedente genético diferente (C57BL/6 J; Li et al., 2009 y 2021), lo cual podría estar modificando la señalización eCB de manera distinta.

Por otro lado, a nivel conductual, se ha observado que perturbaciones en la señalización eCB modifica la conducta de búsqueda de recompensa. Bajo condiciones controladas, las neuronas dopaminérgicas disparan en ráfagas ante estímulos ambientales que predicen la disponibilidad de una recompensa (estímulos condicionados), ocasionando transitorios de DA en el NAcc y promoviendo así la conducta dirigida por recompensas (del inglés *reward-directed behavior*) (Arias-Carrión & Pöppel, 2007; Oleson et al., 2012a; Everett et al., 2021). Diversos estudios señalaron que la interrupción de la modulación eCB en el VTA, mediante inhibidores de RCB1 como el SR141716A, redujo significativamente las concentraciones de DA, además disminuyó la proporción de respuesta ante el estímulo condicionado e incrementó el periodo de latencia entre el estímulo y la respuesta, traduciéndose en un decremento en la búsqueda de recompensa (Oleson et al., 2012a; Feja et al., 2020). Asimismo, el aumento del 2-AG, pero no de la AEA, incrementó la tasa de respuesta y disminuyó los periodos de latencia, mostrando ser suficiente para facilitar la búsqueda de recompensa (Oleson et al., 2012a; Feja et al., 2020).

Otro factor influenciado por el sistema eCB es el intervalo de tiempo (del inglés *Interval timing*), el cual puede definirse como la duración de tiempo requerido para organizar una respuesta conductual bajo condiciones en las cuales la disponibilidad de una recompensa es temporalmente predecible (Oleson, et al., 2012a). Al administrarse cannabinoides como WIN 55212-2 y aumentar las concentraciones del 2-AG, pero no de la AEA, se incrementó la liberación de DA y se aceleró el patrón de respuesta en la prueba de intervalo fijo, lo cual fue revertido al aplicarse AM251, un antagonista de RCB1 (Oleson et al., 2014). Lo anterior sugiere que, tanto WIN 55212-2 como el 2-AG son capaces de amplificar la liberación de DA y acelerar el patrón de respuesta temporal (Oleson et al., 2014; Everett et al., 2021).

Finalmente, el comportamiento de evasión es indispensable para que los organismos se alejen de estímulos aversivos y de potenciales situaciones de riesgo

(Wenzel et al., 2018; Everett et al., 2021). Se ha señalado que los transitorios de DA en el NAcc ante una señal de alerta, predicen una evasión exitosa del castigo y codifica señales relacionados con resultados aversivos (Oleson et al., 2012b). Curiosamente, la administración de SR141716A o tetrahidro-lipstatina (un inhibidor de DAGL) disminuyó significativamente la liberación de DA y el comportamiento de evasión, aunque este último puede ser rescatado al estimular optogenéticamente a las neuronas dopaminérgicas (Wenzel et al., 2018). Por lo tanto, se sugiere que la perturbación en la señalización eCB, mediada por el 2-AG y RCB1, interrumpe la conducta de evasión (Everett et al., 2021; Wenzel et al., 2018).

En resumen, las investigaciones que han indagado sobre el efecto a nivel conductual indican que la modulación eCB en el VTA influye en la concentración de DA, el intervalo de tiempo y la conducta motivada dirigida, destacándose la búsqueda de recompensa y la evasión (Arias-Carrión & Pöppel, 2007; Oleson et al., 2012a y 2014; Wenzel et al., 2018; Feja et al., 2020). Aunque los mecanismos que subyacen dichos efectos aún no se han comprendido en su totalidad, los resultados apuntan que la señalización se da principalmente mediante RCB1 y el 2-AG (Oleson et al., 2012a; Wenzel et al., 2018; Feja et al., 2020).

5.2 Modulación de la actividad dopaminérgica a través del 2-AG y los RCB1 localizados en la terminal presináptica de neuronas glutamatérgicas y GABAérgicas

A partir de los resultados conductuales y motores (ver apartado 5.1) se empezó a indagar si realmente la perturbación en la transmisión eCB tenía efectos sobre el patrón de disparo de las neuronas dopaminérgicas y, aunque la mayor parte de la evidencia ha centrado su atención en el VTA, todo parece indicar que la activación de los RCB conduce a un incremento en la tasa de disparo de las neuronas, acompañado de un aumento en la liberación de DA (French et al., 1997; Diana et al., 1998; Gessa et al., 1998; Melis et al., 2000; Cheer et al., 2003, 2004 y 2007; Covey et al., 2017).

En breve, a través de registros electrofisiológicos (French et al., 1997; Diana et al., 1998; Gessa et al., 1998; Melis et al., 2000; Cheer et al., 2003) y voltamétricos (Cheer et al., 2004 y 2007) se estudió el efecto de diversos agonistas – como HU-210, Δ^9 -THC, WIN 55212-2 y CP 55940 – y antagonistas de RCB – principalmente SR141716A – sobre distintas poblaciones de neuronas dopaminérgicas. Los resultados señalaron que la activación del sistema eCB produjo un incremento concentración-dependiente en la tasa de disparo de las neuronas y las concentraciones de DA, aunado a una estimulación de la actividad en ráfagas, lo cual fue revertido ante la aplicación de los antagonistas. Curiosamente, a pesar de que ambas poblaciones de neuronas presentaron los mismos efectos, las neuronas del VTA fueron más sensibles que las localizadas en la SNc (French et al., 1997; Melis et al., 2000), sugiriendo que cada población de neuronas responde de manera diferente ante la modulación eCB.

Uno de los mecanismos propuestos para explicar la influencia del sistema eCB sobre la señalización dopaminérgica se encuentra a nivel somático, a través de los RCB1 localizados en las terminales axónicas tanto de las entradas glutamatérgicas como GABAérgicas de las neuronas dopaminérgicas, las cuales pueden ser inhibidas mediante la señalización retrograda del sistema eCB (Fitzgerald et al., 2012; Melis & Pistis, 2012; Covey et al., 2017; Everett et al., 2021).

Mediante técnicas de microscopía electrónica e inmunohistoquímica se ha podido dilucidar que casi todas las terminales axónicas de las proyecciones glutamatérgicas y GABAérgicas expresan RCB1, mientras que, las neuronas dopaminérgicas expresan DAGL α , lo cual hace factible la inhibición retrógrada de la liberación de neurotransmisores (Mátyás et al., 2008; Kortleven et al., 2011; Fitzgerald et al., 2012).

Aunado a lo anterior, estudios *in vitro* e *in vivo* indicaron que la activación de RCB1, a través de la aplicación de WIN 55212-2 o HU-210, fueron capaces de disminuir la amplitud de las corrientes postsinápticas inhibitorias (IPSC) y excitatorias (EPSC), ocasionando DSI y DSE, respectivamente. Dichos efectos

fueron revertidos al administrar antagonistas de RCB1, como AM281, AM251 o SR141716A (Szabo et al., 2002; Melis et al., 2004a y 2004b; Riegel & Lupica, 2004; Melis et al., 2013). Asimismo, se concluyó que el 2-AG es esencial para la señalización retrógrada, pues al administrar tetrahidro-lipstatina y U73122, inhibidores de DAGL y fosfolipasa C, respectivamente, se bloquearon completamente la DSI y DSE; en tanto que, la administración de JZL184, inhibidor de MAGL, promovió ambos tipos de plasticidad (Fig. 6A) (Melis et al., 2004a; Riegel & Lupica, 2004; Melis et al., 2013).

Previamente se mencionó que la administración de cannabinoides provocaba un aumento en la excitabilidad de la célula y un incremento en la liberación de DA. Lo anterior indica que, a pesar de que la modulación eCB puede desencadenar DSE y DSI, de alguna manera se presenta una tendencia a inhibir la liberación de GABA, permitiendo así un incremento en la tasa de disparo de la neurona con una subsecuente elevación en las concentraciones de DA. Relacionado a esto, un estudio llevado a cabo por Ohno-Shosaku y colaboradores (2002) señalaron que las IPSC fueron más sensibles a la administración de WIN 55212-2 que las EPSC, sugiriendo que la modulación eCB podría afectar principalmente a las terminales GABAérgicas. Además, si se considera que, al menos en la SNc, hasta un 70% de los contactos sinápticos de las neuronas dopaminérgicas son inhibitorios (Paladini & Tepper, 2016), se podría explicar parcialmente por qué se observa un aumento en la excitabilidad neuronal.

Por otro lado, y a pesar de que el mecanismo mejor caracterizado a nivel somático involucra la participación del 2-AG y RCB1, en neuronas aisladas de la SNc se ha identificado otra vía independiente de RCB que promueve la excitabilidad celular. En este caso, la síntesis y movilización del 2-AG es desencadenada ante la activación de receptores metabotrópicos de orexina, neurotensina y glutamato acoplados a proteínas $G_{q/11}$, lo cual provoca una disminución en la corriente de K^+ tipo-A y favorece la excitabilidad intrínseca de la neurona (Fig. 6B) (Gantz & Bean, 2017).

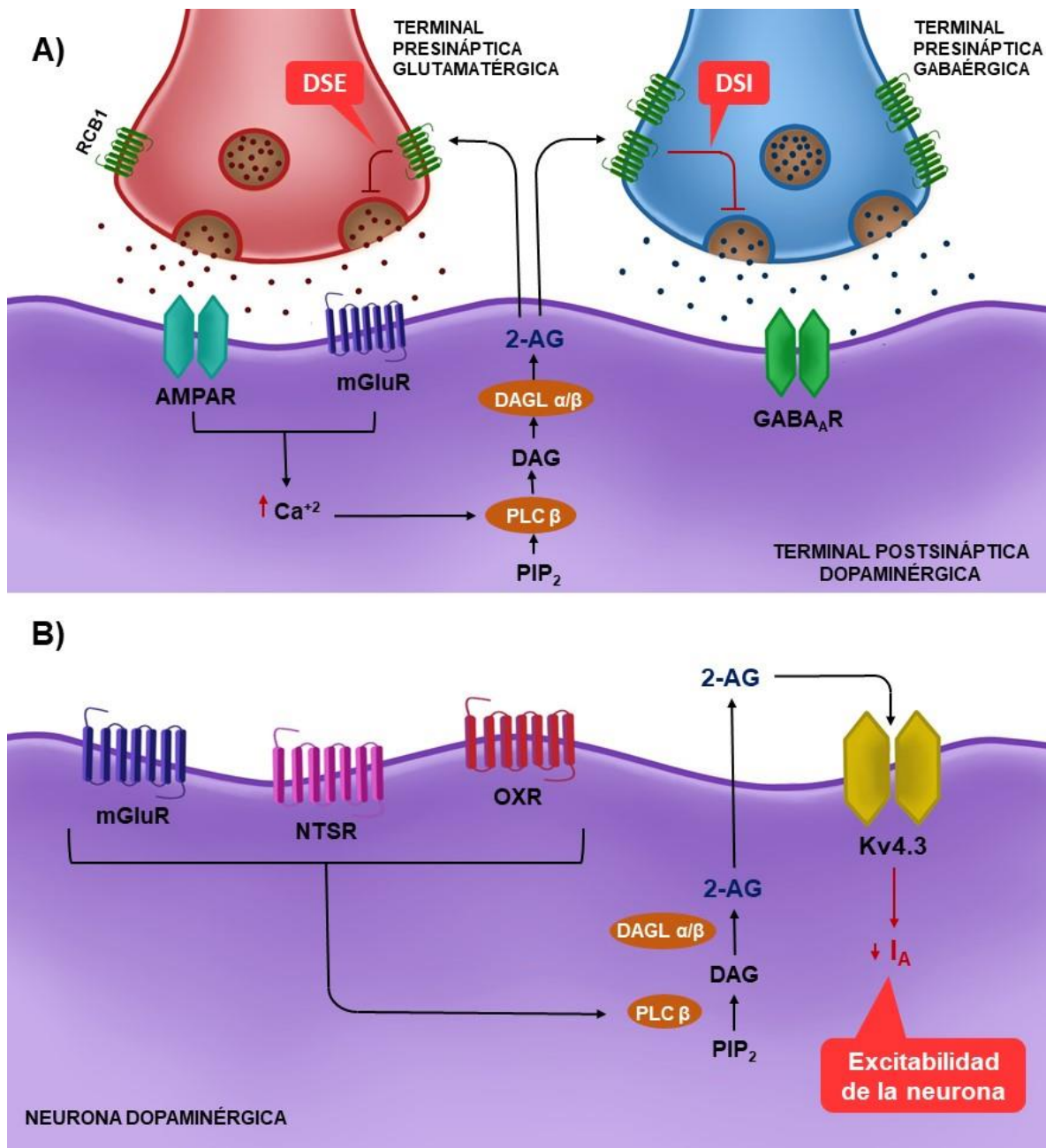


Figura 6. Mecanismos a través de los cuales el sistema eCB modula la actividad dopaminérgica a nivel somático. A) Ante una elevación de Ca^{+2} , las neuronas dopaminérgicas sintetizan y liberan 2-AG, el cual difunde hasta las terminales presinápticas de las neuronas glutamatérgicas y GABAérgicas activando a los RCB1, esto ocasiona la inhibición de liberación de glutamato y GABA, respectivamente. Como resultado se desencadena una supresión de la excitación (DSE) o de la inhibición inducida por despolarización (DSI). En general, se postula que ocurre una DSI, pues ante la administración de cannabinoides lo que se observa es un aumento en la excitabilidad de la neurona y mayor liberación de DA. **B)** La activación de los receptores metabotrópicos de orexina (OXR), neurotensina (NTSR) y glutamato (mGluR) estimulan a la enzima PLC β , promoviendo la síntesis del 2-AG. Este eCB es liberado al espacio extracelular y, a través de la interacción directa con los lípidos de membrana, inhibe la corriente de K⁺ tipo-A (I_A) mediada por el canal Kv4.3, promoviendo así la excitabilidad neuronal.

En las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo, dicha corriente es mediada por canales de K⁺ tipo Kv4.3 y se ha propuesto que el 2-AG, a través de interacciones directas con los lípidos de membrana, inhibe la corriente de K⁺ tipo-A. Esto debido a que experimentos con AmmTx3, un inhibidor de Kv4.3, produjo resultados similares a los obtenidos con el 2-AG; mientras que, la aplicación de antagonistas para RCB1 (AM251) y RCB2 (AM630) no logró revertir los efectos del eCB (Gantz & Bean, 2017). Sin embargo, se requieren de más estudios para determinar si esta vía también se presenta en neuronas del VTA y si se conserva su funcionalidad en experimentos *in vivo*.

Por otra parte, existe evidencia indicando que el sistema eCB no solo modula plasticidad a corto plazo. La investigación realizada por Haj-Dahmane y Shen (2010) reportó que la liberación del 2-AG, aunado a la inhibición presináptica del sistema cAMP/PKA, desencadenó LTD en las terminales glutamatérgicas que conectan con el VTA. De igual forma, el equipo de Kortleven (2011) indicaron que la inducción de LTP puede ser facilitada en las entradas glutamatérgicas del VTA si la acción del 2-AG sobre los RCB1 es inhibida.

Resumiendo, a nivel somático existen potencialmente dos mecanismos a través de los cuales el sistema eCB estaría modulando la actividad dopaminérgica: 1) mediante señalización retrograda llevada a cabo por el 2-AG y RCB1, y 2) a través de la interacción del 2-AG con la membrana celular, lo cual modifica el comportamiento del canal Kv4.3.

5.3 Interacción entre RCB1 y receptores D2: LTD de las sinapsis corticoestriatales

En las sinapsis corticoestriatales, la forma de plasticidad sináptica mejor caracterizada es la depresión a largo plazo dependiente de eCB (eCB-LTD), la cual requiere esencialmente de la activación conjunta de receptores metabotrópicos para glutamato del grupo 1 (mGluR I), canales de Ca⁺² tipo Cav1, receptores a DA tipo D2 y RCB1 (Kreitzer & Malenka, 2008; Lovinger & Mathur, 2016; Covey et al., 2017).

Como su nombre lo indica, la eCB-LTD requiere de la producción y liberación de eCB, proceso que es fomentado por la activación de los receptores D2 (Kreitzer & Malenka, 2008). A pesar de que en este caso la activación del sistema eCB no modifica la señalización dopaminérgica, sus elementos son requeridos en la vía de señalización que modula este tipo de plasticidad sináptica. Por lo tanto, a nivel estriatal, la eCB-LTD es considerada como un tipo de interacción entre los sistemas DA–eCB.

Aunque la eCB-LTD ha sido ampliamente estudiada, aún existen muchas interrogantes. No obstante, es de común acuerdo el requerimiento de la activación presináptica de RCB1, lo cual disminuye la liberación de glutamato proveniente de las proyecciones glutamatérgicas que inervan al estriado (Kreitzer & Malenka, 2008; Covey et al., 2017). Lo anterior se concluyó a partir de estudios que indicaron que el empleo de mutantes RCB1-*knock-out*, así como la administración de antagonistas de RCB1, ya sea SR141716A o AM251, bloquearon completamente la inducción de LTD (Gerdeman & Lovinger, 2001; Gerdeman et al., 2002; Kreitzer & Malenka, 2005; Ronesi et al., 2004). Además, se ha señalado que la activación de RCB1 sólo es necesaria durante los primeros minutos después de la estimulación y despolarización postsináptica, pues una vez establecida la LTD ya no es necesaria la actividad eCB (Ronesi et al., 2004). A pesar de demostrarse que la participación del sistema eCB es necesaria, cabe resaltar que su activación por sí sola no es suficiente para promover la LTD (Ronesi et al., 2004).

Asimismo, varios estudios indicaban que la AEA era el eCB encargado de mediar este tipo de plasticidad sináptica (Giuffrida et al., 1999; Kreitzer & Malenka, 2007); no obstante, más recientemente se halló que el 2-AG también es capaz de desencadenar la LTD (Fino et al., 2010; Lerner et al., 2010). A pesar de tales hallazgos, los mecanismos que promueven la producción de un eCB por sobre el otro aún no son del todo claros.

Posteriormente, mediante el empleo del protocolo de estimulación de alta frecuencia (HFS), se dilucidó que la activación de los mGluR I y la apertura de canales de Ca⁺² tipo Cav1 llevaban a un aumento en los niveles intracelulares de

Ca²⁺, entre otras cascadas de señalización, desencadenando así la producción de eCB pero sin llegar a inducir LTD (Kreitzer & Malenka, 2005 y 2008). Por otro lado, desde finales del siglo pasado, algunas investigaciones ya habían señalado que la administración de quinpirole, un agonista del receptor D2, incrementó hasta en 8 veces las concentraciones de la AEA en el estriado dorsal (Giuffrida et al., 1999; Centonze et al., 2004), sugiriendo la participación del sistema DA durante la inducción de LTD. Más tarde, otros estudios indicaron que la ausencia de DA o el bloqueo de los receptores D2 (mediante el antagonista sulpiride), pero no de D1, abolieron completamente la eCB-LTD (Kreitzer & Malenka, 2007 y 2008). De esta manera, se concluyó que la activación del sistema DA, más específicamente de los receptores D2, contribuía a potenciar la producción de eCB, configurándose como un modulador esencial en la inducción de la eCB-LTD (Kreitzer & Malenka, 2008).

En estudios posteriores, se describió que tras la activación del receptor D2 se inhibía la actividad de la PKA y promovía la disminución en los niveles cAMP, lo cual reducía la tasa de fosforilación del regulador 4 de la señalización de la proteína G (RGS4) y permitía la posterior señalización a través de la subunidad mGluR-G_q (Lerner & Kreitzer, 2012). Asimismo, se identificó la participación del receptor de adenosina A2A, el cual tiene un efecto contrario al receptor D2. En este caso, la activación del receptor A2A inhibió la inducción de eCB-LTD al estimular la señalización cAMP/PKA (Lerner & Kreitzer, 2012). Curiosamente, ambas vías de modulación dependían de RGS4, pues experimentos realizados en mutantes *RGS4-knock-out* exhibieron eCB-LTD aún ante la administración de sulpiride y CGS21680, antagonista de D2 y agonista de A2A, respectivamente (Lerner & Kreitzer, 2012).

Aunque se habían respondido algunas incógnitas respecto al mecanismo detrás de la eCB-LTD, durante años permaneció la controversia de si este tipo de plasticidad sináptica sólo se presentaba en las iMSN, dado que las dMSN no expresan receptores D2. Posteriormente, surgió evidencia señalando que ambas poblaciones de neuronas exhibían eCB-LTD (Wang et al., 2006; Bagetta et al., 2011; Augustin et al., 2018), siendo Wang y colaboradores (2006) quienes

además ahondaron en las posibles vías detrás de la eCB-LTD en las dMSN. De acuerdo con sus resultados, ambas poblaciones de neuronas presentaron una eCB-LTD similar en magnitud y cinética, dependiente de la activación de los receptores D2 localizados en las interneuronas colinérgicas del estriado (R-D2-AChI) y no de los receptores D2 ubicados en la membrana postsináptica de las iMSN (R-D2-iMSN). Resultados muy parecidos obtuvieron más recientemente Augustin y colaboradores (2018), quienes también encontraron una fuerte modulación sobre la eCB-LTD ejercida por los R-D2-AChI; no obstante, y contrario a lo expuesto por Wang y colaboradores (2006), también se encontró cierta participación de los R-D2-iMSN. Mediante el uso de mutantes *knock-out* dirigidos se halló que la supresión de R-D2-AChI bloqueó la inducción de LTD en ambas poblaciones de MSN, mientras que la supresión de R-D2-iMSN sólo abolió la LTD en las iMSN, aunque en este último caso se rescató al administrar quinpirole (Augustin et al., 2018).

Recopilando los hallazgos anteriores, se propone el siguiente modelo. La activación de los R-D2-AChI produciría una disminución en la liberación de acetilcolina, reduciendo así la señalización a través del receptor muscarínico M1 – expresado ampliamente en ambos tipos de MSN – y liberando de su inhibición a los canales de Ca^{+2} tipo Cav1.3 (Wang et al., 2006; Augustin et al., 2018). Esto último permitiría que haya corrientes entrantes de Ca^{+2} que, aunado a la señalización mediada por mGluR I, desencadenaría la síntesis y liberación de eCB, los cuales serían transportados a la terminal glutamatérgica presináptica activando a los RCB1, inhibiendo la liberación de neurotransmisores e induciendo LTD (Fig. 7) (Gerdeman et al., 2002; Ronesi et al., 2004; Kreitzer & Malenka, 2005; Lerner & Kreitzer, 2012). Además, dado que las iMSN expresan sus propios receptores D2, estos estarían modulando en menor medida la estimulación de LTD en estas neuronas, probablemente mediada por RGS4. La activación de R-D2-iMSN inhibiría la actividad de la PKA y reduciría los niveles de cAMP, disminuyendo la actividad de RGS4 y facilitando la señalización a través de mGluR I, contribuyendo de esta manera a la producción de eCB (Fig. 7B) (Lerner & Kreitzer, 2012).

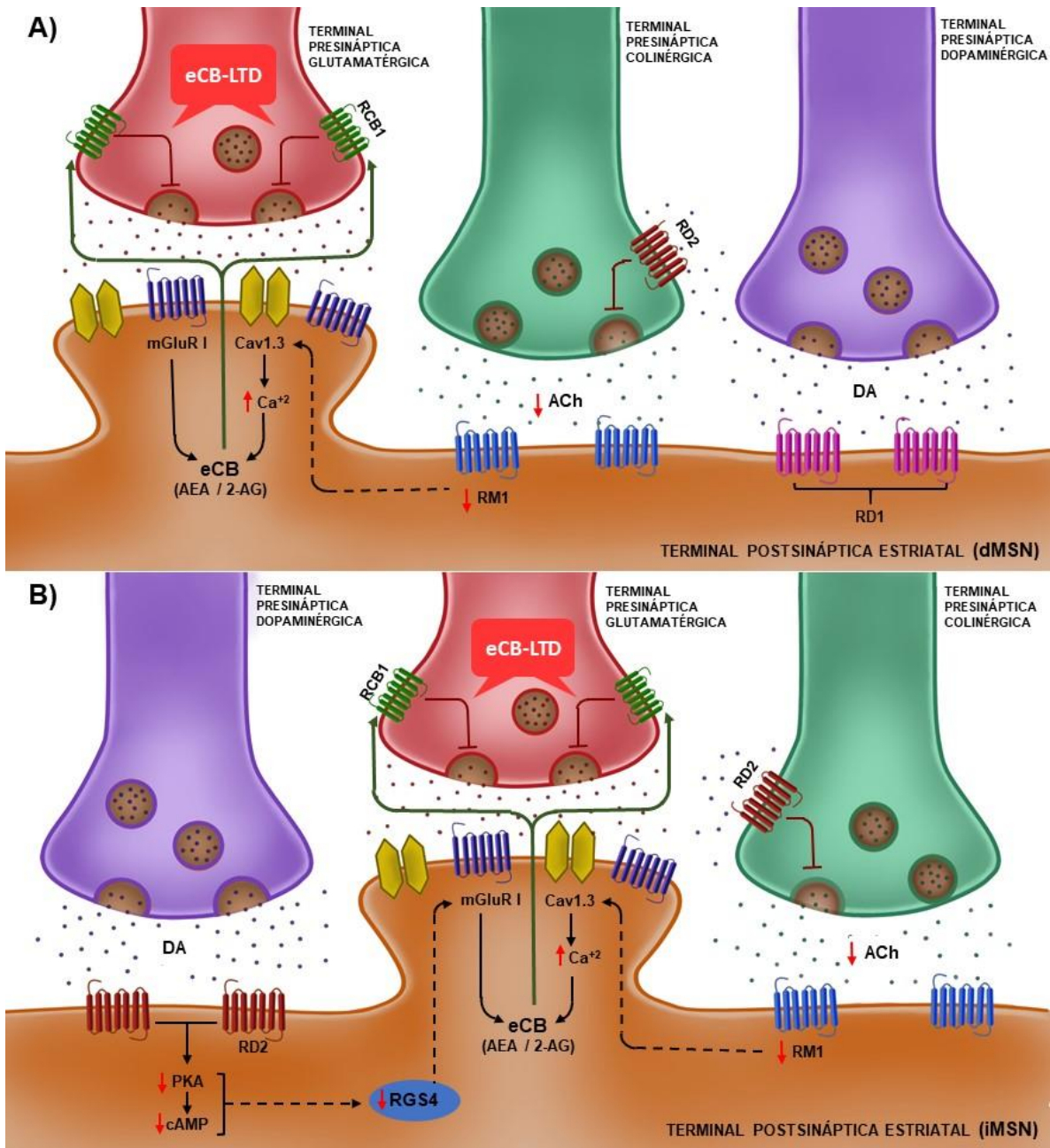


Figura 7. Mecanismos que participan en la inducción de eCB-LTD en las MSN de la vía directa (A) e indirecta (B). En ambas poblaciones neuronales se presenta modulación dopaminérgica a través de los receptores D2 (RD2) localizados en las interneuronas colinérgicas del estriado, **donde** a través de la disminución de la señalización mediada por el receptor muscarínico M1 (RM1), se permite la elevación de las concentraciones de Ca²⁺ intracelular, lo que contribuye a desencadenar la síntesis de eCB. En el caso de las iMSN (B), estas expresan sus propios RD2, los cuales al ser activados reducen la actividad de RGS4, promoviendo así señalización a través de mGluR I y, a su vez, la producción de eCB. Finalmente, estos eCB son liberados al espacio sináptico, viajan de manera retrógrada hasta las terminales glutamatérgicas, activan a los RCB1 e inducen LTD. ACh: Acetilcolina.

5.4 Interacción entre RCB1 y receptores D2: formación de heterómeros en las MSN

A nivel estriatal, la interacción más evidente entre los sistemas DA – eCB es a través de la eCB-LTD. Sin embargo, múltiples investigaciones han señalado que el receptor D2 es capaz de formar heterómeros, es decir, acoplarse con otros receptores o proteínas, por ejemplo, con otros receptores de DA, receptores de adenosina, etc. (Perreault et al., 2014), y, aunque la evidencia aún es poca, algunos estudios señalan que el acoplamiento entre los receptores D2/CB1 es factible (Kearn et al., 2005; Khan & Lee, 2014; Everett et al., 2021). Este hecho ha llamado la atención dentro de la comunidad científica pues, regularmente, los heterómeros exhiben propiedades farmacológicas y funcionales distintas a los presentados por las proteínas que los componen (Kearn et al., 2005; Perreault et al., 2014).

En relación con lo anterior, experimentos *in vitro* han coexpresado a los receptores D2 y CB1 en cultivos celulares y hallaron que su coactivación incrementó la cantidad de RCB1 co-inmunoprecipitado con receptor D2, sugiriendo que la activación simultánea de ambos receptores promueve su dimerización (Kearn et al., 2005). Asimismo, otros estudios han indicado que los receptores D2 y CB1 coexpresados en cultivos celulares (HEK-293T) pueden formar heterómeros estables (Marcellino et al., 2008; Khan & Lee, 2014), aparentemente a través de una interacción proteína–proteína mediada por la porción carboxilo–terminal del RCB1 y la tercera asa intracelular del receptor D2 (Khan & Lee, 2014).

A la fecha no existe suficiente evidencia que demuestre la presencia de este heterómero *in vivo*, no obstante, se ha encontrado inmunoreactividad de RCB1 y receptor D2 sobrepuestas en el soma y dendritas de las MSNs del NAcc (Pickel et al., 2006), sugiriendo la posible existencia postsináptica del heterómero D2/CB1.

Por otra parte, otra gran interrogante ha sido cuál es la función de estos heterómeros D2/CB1 en el estriado en caso de existir. Varios estudios han tratado de abordar esta pregunta, sin embargo, aún no se tienen respuestas concluyentes. Previo a indagar sobre la posible dimerización entre los receptores D2 y CB1, se

evaluó el efecto que tendría su coactivación. Los resultados indicaron que la activación individual de cada receptor provocó la inhibición de la acumulación de cAMP; mientras que su coactivación generó el efecto opuesto, es decir, una elevación en la concentración de cAMP (Glass & Felder, 1997). Resultados similares fueron obtenidos por el equipo de Kearns y colaboradores (2005), quienes además de hallar evidencia de dimerización, encontraron que la coactivación de ambos receptores incrementó los niveles de cAMP. Inesperadamente, la señalización parece ser mediada por una proteína $G\alpha_s$ y no $G\alpha_i$, siendo esta última la proteína G a la que comúnmente están acoplados los receptores D2 y CB1 (Kearns et al., 2005). En cambio, Khan y Lee (2014) resaltaron que la coactivación de los receptores D2 y CB1 provocó una pérdida de la inhibición de la acumulación de cAMP, en otras palabras, no se observó un aumento en los niveles de esta molécula, pero sí se perdió el efecto inhibitorio que resulta de la activación individual de cada receptor. Finalmente, un estudio con resultados completamente diferentes señaló que se presentan interacciones antagónicas entre los receptores. En este caso, la administración del agonista de RCB1, CP 55940, redujo la afinidad por los sitios de unión del receptor D2 (Marcellino et al., 2008).

Si bien los pocos estudios realizados parecen indicar que la formación de heterómeros D2/CB1 es factible y estable, es necesaria la realización de más investigaciones que ahonden acerca de su ocurrencia *in vivo* y su posible función, la cual es aún menos clara.

5.5 Modulación de la actividad dopaminérgica a través de RCB2 o TRPV1 localizados en las neuronas dopaminérgicas

Debido a la creencia generalizada de que los RCB2 sólo se distribuían en elementos del sistema inmune y otros órganos periféricos (Avalos-Fuentes et al., 2019; Lu & MacKie, 2016), durante muchos años no se indagó si estos receptores se expresaban en las neuronas mesencefálicas o si desencadenaban algún tipo de respuesta. Sin embargo, durante la segunda década del siglo XXI, algunos grupos de investigadores reportaron la expresión de este receptor en las neuronas

dopaminérgicas tanto del VTA como de la SNc en algunas especies de roedores y humanos (Zhang et al., 2014 y 2015; García et al., 2015; Zhang et al., 2016; López-Ramírez et al., 2020), sugiriendo la posible participación del sistema eCB en la modulación de la actividad dopaminérgica a través de mecanismos independientes de RCB1.

Curiosamente, aunque se ha detectado la presencia de RCB2 en ratas y ratones, se han hallado diferencias significativas en la expresión, *splicing* alternativo, secuencia proteica y respuesta funcional entre ambos modelos animales (Zhang et al., 2014, 2015 y 2016). En primer lugar, se detectaron cuatro isoformas del mRNA de RCB2 en la rata, mientras que, en ratones, sólo se detectaron dos (Zhang et al., 2015). Asimismo, aunque los sitios de unión del agonista JWH133 están conservados en primates y roedores, en la secuencia de aminoácidos del RCB2 de ratas y ratones se encontraron sustituciones en múltiples aminoácidos (Zhang et al., 2015), lo cual parece influir en la actividad del receptor, pues se hallaron diferencias funcionales al evaluar el efecto ante la autoadministración de cocaína (Zhang et al., 2015). Los hallazgos anteriores sugieren que los mecanismos dilucidados en una especie pueden no ser fácilmente transponibles a otras, por lo que hay que ser cautelosos al generalizar vías de señalización.

Fisiológicamente, y a pesar de las disimilitudes entre ambas especies, la evidencia parece indicar que la activación de RCB2 en las neuronas dopaminérgicas del VTA conduce a un decremento en la excitabilidad celular y a una subsecuente disminución en los niveles de DA extracelular (Xi et al., 2011; Zhang et al., 2014 y 2016; Ma et al., 2019). La aplicación sistémica de agonistas específicos de RCB2, principalmente JHW133, disminuyó de manera concentración–dependiente la tasa de disparo de las neuronas dopaminérgicas y redujo la liberación de DA en el NAcc. Dichos efectos se presentaron solamente en individuos silvestres y mutantes RCB1-*knock-out*, pero no en mutantes RCB2-*knock-out*; de igual manera, los efectos fueron revertidos ante la administración del antagonista AM630 (Xi et al., 2011; Zhang et al., 2014 y 2016; Ma et al., 2019). Cabe destacar que, en los experimentos *in vivo*, tanto la administración sistémica como local de los agonistas lograron

desencadenar los efectos mencionados en ratones (Xi et al., 2011) pero sólo la administración local surtió efecto en ratas (Zhang et al., 2016).

Los mecanismos a través de los cuales ocurre lo anterior aún están bajo investigación, no obstante, un estudio realizado por Ma y colaboradores (2019) sugirió que la activación de los RCB2 somato–dendríticos ubicados en las neuronas dopaminérgicas, a través de la proteína G_i , reduce los niveles intracelulares de cAMP, lo que promueve la actividad del canal de K^+ tipo M y provoca una disminución de la excitabilidad neuronal (Fig. 8A). Sin embargo, se requieren más investigaciones que corroboren e indaguen más al respecto, pues *in vivo* otros elementos celulares también expresan RCB2, como las células gliales (Avalos-Fuentes et al., 2019).

Por otra parte, una historia diferente parece presentarse en la SNc. Se ha reportado que la activación de RCB2 incrementó la liberación de DA en el estriado dorsal, aunque paradójicamente, también aumentó la corriente de K^+ (López-Ramírez et al., 2020), pero en general se observó un efecto excitatorio. Diversos experimentos permitieron detectar que el bloqueo de los autorreceptores de DA tipo D2, mediante sulpiride, previno el efecto excitatorio y, al contrario, disminuyó la liberación de DA. Asimismo, la coactivación de los receptores CB2 y D2, mediante GW833972A y quinpirole, estimuló la acumulación de cAMP y promovió la liberación de DA, mientras que, su activación individual produjo el efecto opuesto (López-Ramírez et al., 2020). Para identificar la localización de los RCB2 se realizaron inmunotinciones, que revelaron su presencia sobre neuronas dopaminérgicas y otros elementos TH-negativos. De igual forma, ensayos de coprecipitación y ensayos de ligación por proximidad plantearon la posibilidad que ambos receptores estén formando un heterómero, como ocurre con RCB1 en otras estructuras del cerebro, sin embargo, esto último aún no se ha demostrado a cabalidad (López-Ramírez et al., 2020). En conclusión, la activación de RCB2 en la terminal presináptica dopaminérgica inhibe la acumulación de cAMP y la liberación de DA, sin embargo, su activación simultánea con el receptor D2 es capaz de provocar el efecto opuesto (Fig. 8B) (López-Ramírez et al., 2020).

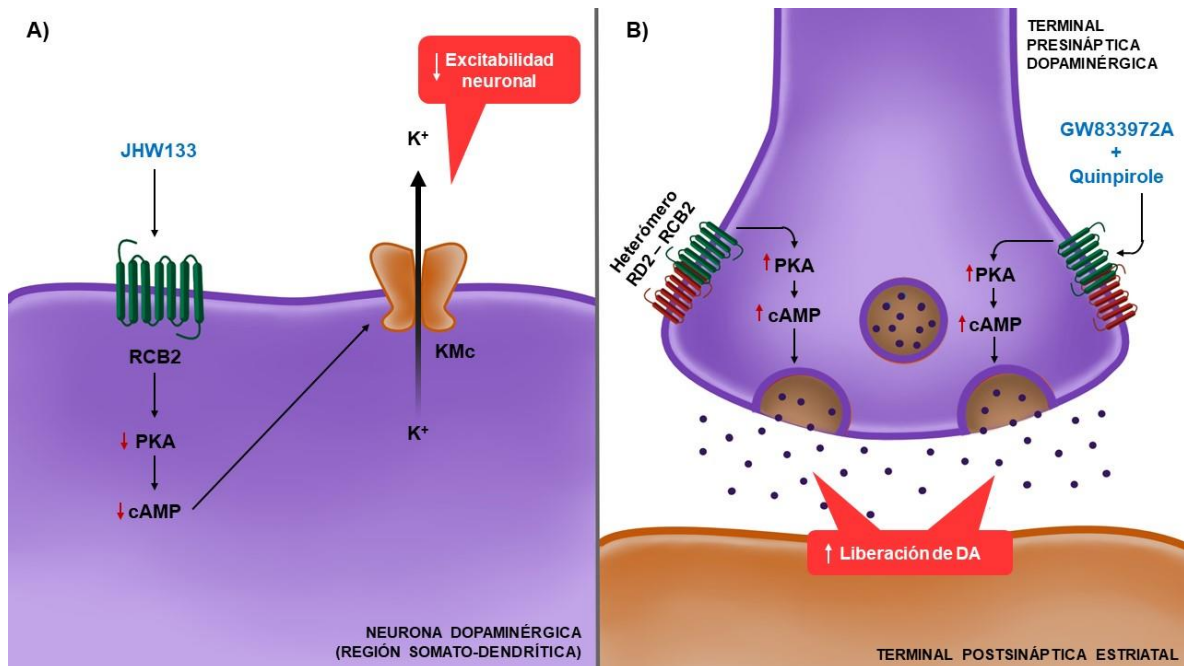


Figura 8. Posibles mecanismos presentes en las neuronas dopaminérgicas que son moduladas por RCB2. A) En las neuronas del VTA, la activación de este receptor conduce a un decremento de la excitabilidad neuronal, esto a través de la estimulación del canal de K⁺ tipo M (KMc). B) Por otra parte, se ha planteado que en la terminal presináptica de las neuronas de la SNC, RCB2 forma un heterómero con los auto-receptores D2, el cual ante su activación desencadena un efecto estimulador, es decir, incrementa la liberación de DA.

Finalmente, respecto a los receptores TRPV1, aunque se sabe que son expresados por las neuronas dopaminérgicas, principalmente en el soma, dendritas y terminales axónicas (Marinelli et al., 2007), aún se desconoce el papel funcional que desempeñan. La aplicación del agonista capsaicina incrementó la tasa de disparo de las neuronas dopaminérgicas del VTA, y en algunas (44%) indujo disparo en ráfagas; dicho efecto fue revertido ante la co-administración del antagonista iodoresiniferatoxin (Marinelli et al., 2005). Otro estudio señaló que la activación de TRPV1 en las neuronas de la SNc incrementó la frecuencia de las EPSC espontáneas, aparentemente a través de la facilitación de la transmisión glutamatérgica (Marinelli et al., 2007). Tales resultados sugieren que el incremento en la excitabilidad neuronal se debe a la participación de los TRPV1 expresados en las terminales presinápticas glutamatérgicas y no a los TRPV1 localizados en las

neuronas dopaminérgicas (Marinelli et al., 2005 y 2007). No obstante, se requieren de más investigaciones para comprobar dicha hipótesis.

5.6 Implicaciones de la interacción entre los sistemas DA – eCB bajo condiciones patológicas: el caso de la enfermedad de Parkinson

La actividad moduladora del sistema DA es esencial en múltiples procesos dentro del sistema nervioso, por lo que las alteraciones en este sistema están implicadas en numerosos padecimientos, entre ellos la enfermedad de Parkinson (Surmeier et al., 2014; Shen et al., 2016). Brevemente, la enfermedad de Parkinson es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común después de la enfermedad de Alzheimer, afectando alrededor del 1% de la población de adultos mayores (Tel & Çakmakli, 2017; Berman et al., 2018; Kouli et al., 2018). Clínicamente, se diagnostica por la presencia de bradicinesia, rigidez, temblores e inestabilidad postural (Hamani & Lozano, 2003; Williams-Gray et al., 2006; Crippa et al., 2019; Han et al., 2020); no obstante, este padecimiento también exhibe un amplio espectro de síntomas no motores, entre los que se incluyen dificultades del habla, desórdenes del sueño, dolor, fatiga, disfunción sexual y urinaria, psicosis, depresión, ansiedad y demencia (Hamani & Lozano, 2003; Williams-Gray et al., 2006; Chaudhuri & Schapira, 2009; Kouli et al., 2018)

Patológicamente, la enfermedad de Parkinson involucra la degeneración y muerte de las neuronas dopaminérgicas que se proyectan desde la SNc al estriado dorsal (Tel & Çakmakli, 2017; Berman et al., 2018; Crippa et al., 2019). Lo anterior genera una disminución sustancial de DA estriatal, desembocando en una serie de alteraciones en la actividad de los GB, núcleos cuya función está relacionada con el aprendizaje motor, la formación de hábitos y el control del movimiento voluntario (Dudman & Gerfen, 2015; Gerfen & Bolam, 2016; Tel & Çakmakli, 2017). Por otro lado, esta enfermedad también se caracteriza por la presencia de cuerpos o neuritas de Lewy, es decir, de agregaciones intracelulares proteicas compuestos

mayoritariamente de α -sinucleína (Bellucci et al., 2012; Schulz-Schaeffer, 2015; Crippa et al., 2019; Han et al., 2020).

Aunado a lo anterior, diversos estudios han señalado alteraciones en la expresión (Moghaddam et al., 2017) y, probablemente, señalización del sistema eCB. En diversos modelos animales con roedores, incluidos lesión en el estriado con 6-hidroxidopamina, lipopolisacárido, rotenona y ácido policitídílico, la expresión del RCB2 incrementó en proporción a la actividad glial (Concannon et al., 2015 y 2016). Además, un estudio reveló que la lesión de primates mediante 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) elevó los niveles del 2-AG (88%) y la AEA (97%) en el estriado (van der Stelt et al., 2005). Aunque en humanos los estudios son más limitados, se ha reportado que en muestras congeladas de pacientes con Parkinson hubo alteraciones en la expresión de RCB tipo 1 y 2, así como en la expresión de MAGL, enzima encargada de degradar al 2-AG (Navarrete et al., 2018). La expresión de RCB1 se vio incrementada en el putamen y RCB2 aumentó su expresión hasta 4 veces en la SN pero disminuyó en el putamen. Curiosamente, la distribución de este último solo se logró detectar en astrocitos. Por otra parte, la expresión de MAGL incrementó en el putamen pero se redujo en la SN (Navarrete et al., 2018). Finalmente, se analizó el plasma sanguíneo y el fluido cerebroespinal de pacientes con Parkinson, detectándose que los niveles del 2-AG disminuyeron respecto a los controles, mientras que los niveles de la AEA aumentaron (Marchioni et al., 2020). Las implicaciones fisiológicas de los resultados anteriores permanecen sin entenderse del todo.

A pesar de ello, algunos estudios clínicos han evaluado el efecto de los cannabinoides sobre la enfermedad de Parkinson, generalmente a través del uso de *Cannabis* spp., reportando ciertas mejorías en los síntomas de los pacientes (Venderová et al., 2004; Lotan et al., 2014; Balash et al., 2017), aunque otras investigaciones señalan la ausencia de efectos (Carroll et al., 2004). Debido a lo anterior, a nivel clínico aún existen bastantes controversias, sin embargo, numerosos estudios *in vitro* e *in vivo* en modelos animales han evidenciado efectos

positivos de los cannabinoides sobre esta enfermedad neurodegenerativa (Crippa et al., 2019; Han et al., 2020).

La administración de los agonistas no selectivos para RCB, WIN 55212-2 y HU-210, han mostrado revertir las deficiencias motoras generadas en ratones expuestos a MPTP, es decir, el acortamiento en la longitud del paso de las extremidades anteriores y las fallas en la marcha disminuyeron (Chung et al., 2011; Price et al., 2009). Del mismo modo, AM-1241, un agonista específico de RCB2, disminuyó las alteraciones motoras en el modelo de Parkinson expuesto a MPTP, tanto en animales silvestres (He et al., 2020; J. Shi et al., 2017) como en organismos RCB1-*knock-out*, pero no en organismos RCB2-*knock-out* (He et al., 2020), sugiriendo la participación del RCB2 en el alivio de los síntomas motores. Por otro lado, también se ha evaluado el efecto de los eCB, generalmente mediante el uso de inhibidores de FAAH (URB597) y MAGL (JZL184), esto con la finalidad de elevar indirectamente las concentraciones de la AEA y el 2-AG, respectivamente (Ren et al., 2020). En el primer caso, se reportó que la aplicación de URB597 en ratones expuestos a MPTP previno las deficiencias motoras, logrando un incremento en la actividad locomotora, equilibrio y longitud de la zancada, así como una disminución de la rigidez muscular (Celorrio et al., 2016; Viveros-Paredes et al., 2019); no obstante, no se preservaron los niveles de DA estriatal o la regulación de la actividad glial (Celorrio et al., 2016). En el caso del inhibidor de MAGL, JZL184 exhibió resultados similares, pues también previno las deficiencias motoras inducidas por MPTP (Fernández-Suárez et al., 2014).

Actualmente, el tratamiento más efectivo para controlar los síntomas de la enfermedad de Parkinson es la L-DOPA; no obstante, su uso prolongado provoca movimientos anormales involuntarios, como distonía, corea y atetosis. Este tipo de complicaciones motoras se conocen globalmente como discinesias inducidas por L-DOPA (Tel & Çakmakli, 2017; Tronci & Francardo, 2018). En este sentido, la administración del cannabidiol por sí sola no posee ningún efecto antidiscinético, pero si es coadministrado con capsazepina, un antagonista de TRPV1, resulta en una disminución de la discinesia (dos-Santos-Pereira et al., 2016). En cambio, la

aplicación de WIN 55212-2 por sí solo atenuó significativamente la mayoría de las discinesias e hiperactividad (Morgese et al., 2007; Martínez et al., 2012), exceptuando los de tipo locomotor (Morgese et al., 2007). En todos los casos, se mantuvieron los efectos antiparkinsonianos de la L-DOPA.

A la fecha, numerosos estudios evidencian la capacidad neuroprotectora que ejercen los cannabinoides en la enfermedad de Parkinson, desembocando en el alivio de los síntomas motores y no motores (Fernández-Suárez et al., 2014; Shi et al., 2017; Viveros-Paredes et al., 2019; García et al., 2011; He et al., 2020; Rodrigues da Silva et al., 2020). Estudios *in vivo* e *in vitro* señalan que la administración de Δ^9 -THC, cannabidiol y cannabinoides sintéticos, como WIN 55212-2 y HU-210, disminuye la muerte de neuronas TH-positivas y conservan parcialmente los niveles de DA (Lastres-Becker et al., 2005; García-Arencibia et al., 2007; Carroll et al., 2012; Moldzio et al., 2012; Gugliandolo et al., 2020). Asimismo, el incremento del 2-AG mediante el uso de inhibidores de MAGL, , conservó parcialmente los niveles de DA y redujo la pérdida de neuronas dopaminérgicas (Fernández-Suárez et al., 2014; Aymerich et al., 2016; Pasquarelli et al., 2017).

Los mecanismos a través de los cuales los cannabinoides ejercen sus efectos son numerosos, pues no sólo actúan a través de los RCB, y varían dependiendo el tipo de cannabinoide que se utilice. No obstante, la evidencia indica que estos compuestos son candidatos promisorios para el desarrollo de terapias novedosas para tratar la enfermedad de Parkinson.

6. CONCLUSIÓN

El estriado es una estructura esencial para el íntegro funcionamiento de los GB, el cual posee una abundante inervación dopaminérgica, pero también una extensa presencia de elementos del sistema eCB. Poco después de la caracterización del sistema eCB, se haría evidente la interacción entre ambos sistemas y la modulación que ejercen sobre la actividad estriatal.

En general, la activación de los RCB provoca un aumento en el patrón de disparo de las neuronas dopaminérgicas y un incremento en la liberación de DA, aunado a modificaciones conductuales, como hipocinesia y alteraciones sobre la búsqueda de recompensa y la evasión. Tales efectos se deben principalmente a mecanismos indirectos, pues las neuronas dopaminérgicas que se proyectan al estriado no expresan RCB1, pero las terminales presinápticas de sus entradas glutamatérgicas y GABAérgicas sí lo hacen. La activación de estos receptores, especialmente los ubicados en las terminales axónicas GABAérgicas, provoca DSI, lo cual disminuye los niveles de GABA y contribuye al aumento de la excitabilidad celular. No obstante, las neuronas dopaminérgicas expresan otros receptores que pueden ser activados por eCB, en este caso RCB2 y TRPV1. Aunque su papel fisiológico aún no se ha caracterizado del todo, se sugiere que la activación por sí sola de RCB2 causa un decremento en la excitabilidad celular, mientras que su coactivación con los autorreceptores D2 genera efectos excitatorios. Las consecuencias ante la activación de TRPV1 aún no son concluyentes.

Por otra parte, la interacción a nivel estriatal más notoria entre los sistemas eCB y DA es la eCB-LTD, donde la activación de los receptores D2 fomenta la producción del 2-AG o la AEA, promoviendo así la señalización mediada por los eCB. Asimismo, se ha sugerido la existencia de heterómeros D2–CB1 en las MSN, sin embargo, hasta al momento sólo se ha demostrado su funcionalidad y estabilidad *in vitro*.

Finalmente, se ha despertado un interés en el ámbito terapéutico, especialmente en la enfermedad de Parkinson, donde se ve implicada la muerte progresiva de neuronas dopaminérgicas de la SNc. Esto debido a que la administración de cannabinoides ha mostrado ser efectiva para el alivio de síntomas motores y no motores, además de exhibir efectos neuroprotectores.

La interacción de los sistemas DA–eCB es esencial en la modulación de la actividad del estriado y ocurre a diferentes niveles, en esta revisión se han clasificado principalmente en dos, somática y estriatal. Además, dicha relación parece tener un alto potencial terapéutico para tratar la enfermedad de Parkinson.

7. PERSPECTIVAS

En esta revisión se señalaron los principales mecanismos de interacción entre los sistemas DA–eCB, los cuales cabe mencionar están mayoritariamente mediados por RCB1. Lo anterior debido a la investigación polarizada hacia este receptor, sin embargo, hay otros elementos, como RCB2 y TRPV1, capaces de ser activados por cannabinoides, por lo que se sugiere ahondar en los mecanismos regulados por estos receptores y si estos provocan alteraciones en la conducta o el movimiento.

Por otro lado, en los apartados 5.2 y 5.5 se resaltó que, a pesar de pertenecer a la población de MSN o neuronas dopaminérgicas, existen diferencias en las respuestas observadas en el estriado dorsal y en el estriado ventral. La mayoría de los estudios consultados centraron su atención en las neuronas dopaminérgicas del VTA, es decir, aquellas que inervan el estriado ventral. Tomando en cuenta que es la porción dorsolateral del estriado la que expresa los mayores niveles de RCB, es necesario evaluar los mecanismos y efectos de la interacción DA–eCB en esta porción del estriado y en las neuronas de la SNc.

Asimismo, y aunque no es una tarea simple, es momento de empezar a investigar cómo se interrelacionan los mecanismos a través de los cuales interactúan los sistemas DA y eCB. En esta revisión se abordaron por separado, no obstante, *in vivo* es poco probable que actúen de manera aislada. Actualmente, por ejemplo, podrían usarse aproximaciones con modelos *knock-out* dirigidos para evaluar los efectos de los eCB sobre dos o más rutas de señalización DA.

Finalmente, no se puede obviar la importancia terapéutica de ambos sistemas neuromoduladores en la enfermedad de Parkinson. Como se menciona en el apartado 5.6, ya se han hecho algunas aproximaciones y, aunque en este escrito no se ahondo en los mecanismos, se sugiere evaluar el efecto de RCB2 sobre diferentes modelos de Parkinson, pues es el elemento del sistema eCB que incrementa sustancialmente sus niveles bajo condiciones patológicas.

REFERENCIAS

- Al-Zoubi, R., Morales, P., & Reggio, P. H. (2019). Structural insights into CB1 receptor biased signaling. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(8). <https://doi.org/10.3390/ijms20081837>
- Alves, V. L., Gonçalves, J. L., Aguiar, J., Teixeira, H. M., & Câmara, J. S. (2020). The synthetic cannabinoids phenomenon: from structure to toxicological properties. A review. *Critical Reviews in Toxicology*, *50*(5), 359–382. <https://doi.org/10.1080/10408444.2020.1762539>
- Arias-Carrión, O., & Pöppel, E. (2007). Dopamine, learning, and reward-seeking behavior. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, *67*(4), 481–488.
- Astarita, G., Ahmed, F., & Piomelli, D. (2008). Identification of biosynthetic precursors for the endocannabinoid anandamide in the rat brain. *Journal of Lipid Research*, *49*(1), 48–57. <https://doi.org/10.1194/jlr.M700354-JLR200>
- Augustin, S. M., Chancey, J. H., & Lovinger, D. M. (2018). Dual Dopaminergic Regulation of Corticostriatal Plasticity by Cholinergic Interneurons and Indirect Pathway Medium Spiny Neurons. *Cell Reports*, *24*(11), 2883–2893. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.08.042>
- Avalos-Fuentes, J. A., López-Ramírez, G., Recillas-Morales, S., Cortés, H., & Florán Garduño, B. (2019). CB2 Receptors in neurons of the Central Nervous System. *Physiological Mini Reviews*, *12*(4), 40–48.
- Aymerich, M. S., Rojo-Bustamante, E., Molina, C., Celorrio, M., Sánchez-Arias, J. A., & Franco, R. (2016). Neuroprotective Effect of JZL184 in MPP+-Treated SH-SY5Y Cells Through CB2 Receptors. *Molecular Neurobiology*, *53*(4), 2312–2319. <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9213-3>
- Bagetta, V., Picconi, B., Marinucci, S., Sgobio, C., Pendolino, V., Ghiglieri, V., Fusco, F. R., Giampà, C., & Calabresi, P. (2011). Dopamine-dependent long-term depression is expressed in striatal spiny neurons of both direct and indirect pathways: Implications for Parkinson's disease. *Journal of Neuroscience*, *31*(35), 12513–12522. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2236-11.2011>
- Baggelaar, M. P., Maccarrone, M., & van der Stelt, M. (2018). 2-Arachidonoylglycerol: A signaling lipid with manifold actions in the brain. *Progress in Lipid Research*, *71*(May), 1–17. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2018.05.002>
- Balash, Y., Bar-Lev Schleider, L., Korczyn, A. D., Shabtai, H., Knaani, J., Rosenberg, A., Baruch, Y., Djaldetti, R., Giladi, N., & Gurevich, T. (2017). Medical Cannabis in Parkinson Disease: Real-Life Patients' Experience. *Clinical Neuropharmacology*, *40*(6), 268–272. <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000246>

- Bellucci, A., Zaltieri, M., Navarra, L., Grigoletto, J., Missale, C., & Spano, P. (2012). From α -synuclein to synaptic dysfunctions: New insights into the pathophysiology of Parkinson's disease. *Brain Research*, *1476*(11), 183–202. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.04.014>
- Bénard, G., Massa, F., Puente, N., Lourenço, J., Bellocchio, L., Soria-Gómez, E., Matias, I., Delamarre, A., Metna-Laurent, M., Cannich, A., Hebert-Chatelain, E., Mulle, C., Ortega-Gutiérrez, S., Martín-Fontecha, M., Klugmann, M., Guggenhuber, S., Lutz, B., Gertsch, J., Chaouloff, F., ... Marsicano, G. (2012). Mitochondrial CB 1 receptors regulate neuronal energy metabolism. *Nature Neuroscience*, *15*(4), 558–564. <https://doi.org/10.1038/nn.3053>
- Berman, P., Futoran, K., Lewitus, G. M., Mukha, D., Benami, M., Shlomi, T., & Meiri, D. (2018). A new ESI-LC/MS approach for comprehensive metabolic profiling of phytocannabinoids in Cannabis. *Scientific Reports*, *8*(1), 14280. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-32651-4>
- Brailoiu, G. C., Oprea, T. I., Zhao, P., Abood, M. E., & Brailoiu, E. (2011). Intracellular cannabinoid type 1 (CB1) receptors are activated by anandamide. *Journal of Biological Chemistry*, *286*(33), 29166–29174. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.217463>
- Bromek, E., Haduch, A., Gołembiowska, K., & Daniel, W. A. (2011). Cytochrome P450 mediates dopamine formation in the brain in vivo. *Journal of Neurochemistry*, *118*(5), 806–815. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2011.07339.x>
- Brusco, A., Tagliaferro, P. A., Saez, T., & Onaivi, E. S. (2008). Ultrastructural localization of neuronal brain CB2 cannabinoid receptors. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1139*, 450–457. <https://doi.org/10.1196/annals.1432.037>
- Calabresi, P., Mercuri, N., Stanzione, P., Stefani, A., & Bernardi, G. (1987). Intracellular studies on the dopamine-induced firing inhibition of neostriatal neurons in vitro: Evidence for D1 receptor involvement. *Neuroscience*, *20*(3), 757–771. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(87\)90239-9](https://doi.org/10.1016/0306-4522(87)90239-9)
- Calabresi, Paolo, Picconi, B., Tozzi, A., Ghiglieri, V., & Di Filippo, M. (2014). Direct and indirect pathways of basal ganglia: A critical reappraisal. In *Nature Neuroscience* (Vol. 17, Issue 8, pp. 1022–1030). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nn.3743>
- Carroll, C. B., Bain, P. O., Teare, L., Liu, X., Joint, C., Wroath, C., Parkin, S. G., Fox, P., Wright, D., Hobart, J., & Zajicek, J. P. (2004). Cannabis for dyskinesia in Parkinson disease: A randomized double-blind crossover study. *Neurology*, *63*(7), 1245–1250. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000140288.48796.8E>
- Carroll, C. B., Zeissler, M. L., Hanemann, C. O., & Zajicek, J. P. (2012). Δ^9 -

- tetrahydrocannabinol (Δ 9-THC) exerts a direct neuroprotective effect in a human cell culture model of Parkinson's disease. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 38(6), 535–547. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2011.01248.x>
- Castaneto, M. S., Gorelick, D. A., Desrosiers, N. A., Hartman, R. L., Pirard, S., & Huestis, M. A. (2014). Synthetic cannabinoids: Epidemiology, pharmacodynamics, and clinical implications. *Drug and Alcohol Dependence*, 144, 12–41. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.08.005>
- Castillo, P. E., Younts, T. J., Chávez, A. E., & Hashimotodani, Y. (2012). Endocannabinoid Signaling and Synaptic Function. *Neuron*, 76(1), 70–81. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.09.020>
- Celorio, M., Fernández-Suárez, D., Rojo-Bustamante, E., Echeverry-Alzate, V., Ramírez, M. J., Hillard, C. J., López-Moreno, J. A., Maldonado, R., Oyarzábal, J., Franco, R., & Aymerich, M. S. (2016). Fatty acid amide hydrolase inhibition for the symptomatic relief of Parkinson's disease. *Brain, Behavior, and Immunity*, 57, 94–105. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.06.010>
- Centonze, D., Battista, N., Rossi, S., Mercuri, N. B., Finazzi-Agrò, A., Bernardi, G., Calabresi, P., & Maccarrone, M. (2004). A critical interaction between dopamine D2 receptors and endocannabinoids mediates the effects of cocaine on striatal GABAergic transmission. *Neuropsychopharmacology*, 29(8), 1488–1497. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300458>
- Chaudhuri, K. R., & Schapira, A. H. (2009). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *The Lancet Neurology*, 8(5), 464–474. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70068-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70068-7)
- Cheer, J. F., Kendall, D. A., Mason, R., & Marsden, C. A. (2003). Differential cannabinoid-induced electrophysiological effects in rat ventral tegmentum. *Neuropharmacology*, 44(5), 633–641. [https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(03\)00029-7](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(03)00029-7)
- Cheer, Joseph F., Wassum, K. M., Heien, M. L. A. V., Phillips, P. E. M., & Wightman, R. M. (2004). Cannabinoids Enhance Subsecond Dopamine Release in the Nucleus Accumbens of Awake Rats. *Journal of Neuroscience*, 24(18), 4393–4400. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0529-04.2004>
- Cheer, Joseph F., Wassum, K. M., Sombers, L. A., Heien, M. L. A. V., Ariansen, J. L., Aragona, B. J., Phillips, P. E. M., & Wightman, R. M. (2007). Phasic dopamine release evoked by abused substances requires cannabinoid receptor activation. *Journal of Neuroscience*, 27(4), 791–795. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4152-06.2007>
- Chung, Y. C., Bok, E., Huh, S. H., Park, J.-Y., Yoon, S.-H., Kim, S. R., Kim, Y.-S., Maeng, S., Hyun Park, S., & Jin, B. K. (2011). Cannabinoid Receptor Type 1

Protects Nigrostriatal Dopaminergic Neurons against MPTP Neurotoxicity by Inhibiting Microglial Activation. *The Journal of Immunology*, 187(12), 6508–6517. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1102435>

Compton, D. R., Aceto, M. D., Lowe, J., & Martin, B. R. (1996). In vivo characterization of a specific cannabinoid receptor antagonist (SR141716A): inhibition of delta 9-tetrahydrocannabinol-induced responses and apparent agonist activity. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 277(2), 586–594.

Concannon, R. M., Okine, B. N., Finn, D. P., & Dowd, E. (2015). Differential upregulation of the cannabinoid CB2 receptor in neurotoxic and inflammation-driven rat models of Parkinson's disease. *Experimental Neurology*, 269, 133–141. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2015.04.007>

Concannon, R. M., Okine, B. N., Finn, D. P., & Dowd, E. (2016). Upregulation of the cannabinoid CB 2 receptor in environmental and viral inflammation-driven rat models of Parkinson's disease. *Experimental Neurology*, 283, 204–212. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2016.06.014>

Covey, D. P., Mateo, Y., Sulzer, D., Cheer, J. F., & Lovinger, D. M. (2017). Endocannabinoid modulation of dopamine neurotransmission. *Neuropharmacology*, 124, 52–61. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.04.033>

Crawley, J. N., Corwin, R. L., Robinson, J. K., Felder, C. C., Devane, W. A., & Axelrod, J. (1993). Anandamide, an endogenous ligand of the cannabinoid receptor, induces hypomotility and hypothermia in vivo in rodents. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 46(4), 967–972. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(93\)90230-Q](https://doi.org/10.1016/0091-3057(93)90230-Q)

Crippa, J. A. S., Hallak, J. E. C., Zuardi, A. W., Guimarães, F. S., Tumas, V., & dos Santos, R. G. (2019). Is cannabidiol the ideal drug to treat non-motor Parkinson's disease symptoms? *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 269(1), 121–133. <https://doi.org/10.1007/s00406-019-00982-6>

Cristino, L., Bisogno, T., & Di Marzo, V. (2020). Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. *Nature Reviews Neurology*, 16(1), 9–29. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0284-z>

Cui, G., Jun, S. B., Jin, X., Pham, M. D., Vogel, S. S., Lovinger, D. M., & Costa, R. M. (2013). Concurrent activation of striatal direct and indirect pathways during action initiation. *Nature*, 494, 238–242. <https://doi.org/10.1038/nature11846>

Den Boon, F. S., Chameau, P., Schaafsma-Zhao, Q., Van Aken, W., Bari, M., Oddi, S., Kruse, C. G., Maccarrone, M., Wadman, W. J., & Werkmana, T. R. (2012). Excitability of prefrontal cortical pyramidal neurons is modulated by activation of intracellular type-2 cannabinoid receptors. *Proceedings of the National*

Academy of Sciences of the United States of America, 109(9), 3534–3539.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1118167109>

Devane, W. A., Dysarz, F. A., Johnson, M. R., Melvin, L. S., & Howlett, A. C. (1988). Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Molecular Pharmacology*, 34(5), 605–613.

Devane, William A., Hanuš, L., Breuer, A., Pertwee, R. G., Stevenson, L. A., Griffin, G., Gibson, D., Mandelbaum, A., Etinger, A., & Mechoulam, R. (1992). Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*, 258(5090), 1946–1949. <https://doi.org/10.1126/science.1470919>

Di Marzo, V. (2018). New approaches and challenges to targeting the endocannabinoid system. In *Nature Reviews Drug Discovery* (Vol. 17, Issue 9, pp. 623–639). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrd.2018.115>

Di Marzo, V., Stella, N., & Zimmer, A. (2015). Endocannabinoid signalling and the deteriorating brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(1), 30–42. <https://doi.org/10.1038/nrn3876>

Diana, M., Melis, M., & Gessa, G. L. (1998). Increase in meso-prefrontal dopaminergic activity after stimulation of CB1 receptors by cannabinoids. *European Journal of Neuroscience*, 10(9), 2825–2830. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1998.00292.x>

dos-Santos-Pereira, M., da-Silva, C. A., Guimarães, F. S., & Del-Bel, E. (2016). Co-administration of cannabidiol and capsazepine reduces L-DOPA-induced dyskinesia in mice: Possible mechanism of action. *Neurobiology of Disease*, 94(2016), 179–195. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2016.06.013>

Dudman, J. T., & Gerfen, C. R. (2015). The Basal Ganglia. In G. Paxinos (Ed.), *The Rat Nervous System* (4th edition, pp. 391–440). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374245-2.00017-6>

Eisenhofer, G., Aneman, A., Hooper, D., Holmes, C., Goldstein, D. S., & Friberg, P. (1995). Production and metabolism of dopamine and norepinephrine in mesenteric organs and liver of swine. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*, 268(4 31-4), 641–649. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1995.268.4.g641>

Eisenhofer, Graeme, Aneman, Å., Friberg, P., Hooper, D., Fåndriks, L., Lonroth, H., Hunyady, B., & Mezey, E. (1997). Substantial production of Dopamine in the human gastrointestinal tract. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82(11), 3864–3871. <https://doi.org/10.1210/jcem.82.11.4339>

Eisenhofer, Graeme, Kopin, I. J., & Goldstein, D. S. (2004). Catecholamine metabolism: A contemporary view with implications for physiology and medicine. *Pharmacological Reviews*, 56(3), 331–349.

<https://doi.org/10.1124/pr.56.3.1>

- Everett, T. J., Gomez, D. M., Hamilton, L. R., & Oleson, E. B. (2021). Endocannabinoid modulation of dopamine release during reward seeking, interval timing, and avoidance. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *104*, 110031. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110031>
- Feja, M., Leigh, M. P. K., Baidur, A. N., McGraw, J. J., Wakabayashi, K. T., Cravatt, B. F., & Bass, C. E. (2020). The novel MAGL inhibitor MJN110 enhances responding to reward-predictive incentive cues by activation of CB1 receptors. *Neuropharmacology*, *162*, 107814. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107814>
- Fernández-Ruiz, J. (2009). The endocannabinoid system as a target for the treatment of motor dysfunction. *British Journal of Pharmacology*, *156*(7), 1029–1040. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2008.00088.x>
- Fernández-Suárez, D., Celorrio, M., Riezu-Boj, J. I., Ugarte, A., Pacheco, R., González, H., Oyarzabal, J., Hillard, C. J., Franco, R., & Aymerich, M. S. (2014). The monoacylglycerol lipase inhibitor JZL184 is neuroprotective and alters glial cell phenotype in the chronic MPTP mouse model. *Neurobiology of Aging*, *35*(11), 2603–2616. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.05.021>
- Fino, E., Paille, V., Cui, Y., Morera-Herreras, T., Deniau, J. M., & Venance, L. (2010). Distinct coincidence detectors govern the corticostriatal spike timing-dependent plasticity. *Journal of Physiology*, *588*(16), 3045–3062. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.188466>
- Fitzgerald, M. L., Shobin, E., & Pickel, V. M. (2012). Cannabinoid modulation of the dopaminergic circuitry: Implications for limbic and striatal output. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *38*(1), 21–29. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.12.004>
- French, E. D., Dillon, K., & Wu, X. (1997). Cannabinoids excite dopamine neurons in the ventral tegmentum and substantia nigra. *NeuroReport*, *8*(3), 649–652. <https://doi.org/10.1097/00001756-199702100-00014>
- Gantz, S. C., & Bean, B. P. (2017). Cell-Autonomous Excitation of Midbrain Dopamine Neurons by Endocannabinoid-Dependent Lipid Signaling. *Neuron*, *93*(6), 1375–1387.e2. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.02.025>
- Gaoni, Y., & Mechoulam, R. (1964). Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish. *Journal of the American Chemical Society*, *86*(8), 1646–1647. <https://doi.org/10.1021/ja01062a046>
- García-Arencibia, M., González, S., de Lago, E., Ramos, J. A., Mechoulam, R., & Fernández-Ruiz, J. (2007). Evaluation of the neuroprotective effect of

- cannabinoids in a rat model of Parkinson's disease: Importance of antioxidant and cannabinoid receptor-independent properties. *Brain Research*, 1134(1), 162–170. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.11.063>
- García, C., Palomo-Garo, C., García-Arencibia, M., Ramos, J. A., Pertwee, R. G., & Fernández-Ruiz, J. (2011). Symptom-relieving and neuroprotective effects of the phytocannabinoid Δ 9-THCV in animal models of Parkinson's disease. *British Journal of Pharmacology*, 163(7), 1495–1506. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01278.x>
- García, Concepción, Palomo-Garo, C., Gómez-Gálvez, Y., & Fernández-Ruiz, J. (2016). Cannabinoid–dopamine interactions in the physiology and physiopathology of the basal ganglia. *British Journal of Pharmacology*, 2069–2079. <https://doi.org/10.1111/bph.13215>
- García, M. C., Cinquina, V., Palomo-Garo, C., Rábano, A., & Fernández-Ruiz, J. (2015). Identification of CB2 receptors in human nigral neurons that degenerate in Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, 587, 1–4. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.12.003>
- Garr, E. (2019). Contributions of the basal ganglia to action sequence learning and performance. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 107, 279–295. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.09.017>
- Gerdeman, G. L., Ronesi, J., & Lovinger, D. M. (2002). Postsynaptic endocannabinoid release is critical to long-term depression in the striatum. *Nature Neuroscience*, 5(5), 446–451. <https://doi.org/10.1038/nn832>
- Gerdeman, G., & Lovinger, D. M. (2001). CB1 cannabinoid receptor inhibits synaptic release of glutamate in rat dorsolateral striatum. *Journal of Neurophysiology*, 85(1), 468–471. <https://doi.org/10.1152/jn.2001.85.1.468>
- Gerfen, C. R., & Bolam, J. P. (2016). The Neuroanatomical Organization of the Basal Ganglia. In H. Steiner & K. Y. Tseng (Eds.), *Handbook of Behavioral Neuroscience* (2^o edition, Vol. 24, pp. 3–32). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802206-1.00001-5>
- Gessa, G., Melis, M., Muntoni, A., & Diana, M. (1998). Cannabinoids activate mesolimbic dopamine neurons by an action on cannabinoid CB1 receptors. *European Journal of Pharmacology*, 341(1), 39–44. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(97\)01442-8](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(97)01442-8)
- Giuffrida, A., Parsons, L. H., Kerr, T. M., Rodríguez De Fonseca, F., Navarro, M., & Piomelli, D. (1999). Dopamine activation of endogenous cannabinoid signaling in dorsal striatum. *Nature Neuroscience*, 2(4), 358–363. <https://doi.org/10.1038/7268>
- Glass, M., & Felder, C. C. (1997). Concurrent stimulation of cannabinoid CB1 and

- dopamine D2 receptors augments cAMP accumulation in striatal neurons: Evidence for a G(s) linkage to the CB1 receptor. *Journal of Neuroscience*, 17(14), 5327–5333. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.17-14-05327.1997>
- Goldberg, J. A., & Wilson, C. J. (2016). The Cholinergic Interneuron of the Striatum. In H. Steiner & K. Y. Tseng (Eds.), *Handbook of Behavioral Neuroscience* (2^o edition, Vol. 24). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802206-1.00007-6>
- Greif, G. J., Lin, Y. J., Liu, J. C., & Freedman, J. E. (1995). Dopamine-modulated potassium channels on rat striatal neurons: Specific activation and cellular expression. *Journal of Neuroscience*, 15(6), 4533–4544. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.15-06-04533.1995>
- Grotenhermen, F. (2005). Cannabinoids. *Current Drug Targets. CNS and Neurological Disorders*, 4(5), 507–530. <https://doi.org/10.2174/156800705774322111>
- Gugliandolo, A., Pollastro, F., Bramanti, P., & Mazzon, E. (2020). Cannabidiol exerts protective effects in an in vitro model of Parkinson's disease activating AKT/mTOR pathway. *Fitoterapia*, 143(March), 104553. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2020.104553>
- Haj-Dahmane, S., & Shen, R. Y. (2010). Regulation of plasticity of glutamate synapses by endocannabinoids and the cyclic-AMP/protein kinase A pathway in midbrain dopamine neurons. *Journal of Physiology*, 588(14), 2589–2604. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.190066>
- Hamani, C., & Lozano, A. L. (2003). Physiology and pathophysiology of Parkinson's disease. *New York Academy of Sciences*, 991, 15–21.
- Han, Q. W., Yuan, Y. H., & Chen, N. H. (2020). The therapeutic role of cannabinoid receptors and its agonists or antagonists in Parkinson's disease. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 96(August 2019). <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109745>
- He, X., Yang, L., Huang, R., Lin, L., Shen, Y., Cheng, L., Jin, L., Wang, S., & Zhu, R. (2020). Activation of CB2R with AM1241 ameliorates neurodegeneration via the Xist/miR-133b-3p/Pitx3 axis. *Journal of Cellular Physiology*, 235(9), 6032–6042. <https://doi.org/10.1002/jcp.29530>
- Hebert-Chatelain, E., Reguero, L., Puente, N., Lutz, B., Chaouloff, F., Rossignol, R., Piazza, P. V., Benard, G., Grandes, P., & Marsicano, G. (2014). Cannabinoid control of brain bioenergetics: Exploring the subcellular localization of the CB1 receptor. *Molecular Metabolism*, 3(4), 495–504. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2014.03.007>
- Hernández-López, S., Tkatch, T., Perez-Garci, E., Galarraga, E., Bargas, J., Hamm,

- H., & Surmeier, D. J. (2000). D2 dopamine receptors in striatal medium spiny neurons reduce L-type Ca²⁺ currents and excitability via a novel PLCβ1-IP3-Calcineurin-signaling cascade. *Journal of Neuroscience*, *20*(24), 8987–8995. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.20-24-08987.2000>
- Hernández-López, S., Bargas, J., Surmeier, D. J., Reyes, A., & Galarraga, E. (1997). Receptor activation enhances evoked discharge in neostriatal medium spiny neurons by modulating an L-type Ca²⁺ conductance. *Journal of Neuroscience*, *17*(9), 3334–3342. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.17-09-03334.1997>
- Hiroi, T., Imaoka, S., & Funae, Y. (1998). Dopamine formation from tyramine by CYP2D6. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *249*(3), 838–843. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1998.9232>
- Jones, E. K., & Kirkham, T. C. (2012). Noladin ether, a putative endocannabinoid, enhances motivation to eat after acute systemic administration in rats. *British Journal of Pharmacology*, *166*(6), 1815–1821. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01888.x>
- Kano, M., Ohno-Shosaku, T., Hashimotodani, Y., Uchigashima, M., & Watanabe, M. (2009). Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. In *Physiological Reviews* (Vol. 89, Issue 1, pp. 309–380). American Physiological Society. <https://doi.org/10.1152/physrev.00019.2008>
- Kearn, C. S., Blake-Palmer, K., Daniel, E., Mackie, K., & Glass, M. (2005). Concurrent stimulation of cannabinoid CB1 and dopamine D2 receptors enhances heterodimer formation: A mechanism for receptor cross-talk? *Molecular Pharmacology*, *67*(5), 1697–1704. <https://doi.org/10.1124/mol.104.006882>
- Khan, S. S., & Lee, F. J. S. (2014). Delineation of domains within the cannabinoid CB1 and dopamine D2 receptors that mediate the formation of the heterodimer complex. *Journal of Molecular Neuroscience*, *53*(1), 10–21. <https://doi.org/10.1007/s12031-013-0181-7>
- Kisilevsky, A. E., & Zamponi, G. W. (2008). D2 dopamine receptors interact directly with N-type calcium channels and regulate channel surface expression levels. *Channels*, *2*(4), 269–277. <https://doi.org/10.4161/chan.2.4.6402>
- Kitai, S. T., & Surmeier, D. J. (1993). Cholinergic and dopaminergic modulation of potassium conductances in neostriatal neurons. *Advances in Neurology*, *60*, 40–52. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8380527/>
- Kortleven, C., Fasano, C., Thibault, D., Lacaille, J. C., & Trudeau, L. E. (2011). The endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol inhibits long-term potentiation of glutamatergic synapses onto ventral tegmental area dopamine neurons in mice. *European Journal of Neuroscience*, *33*(10), 1751–1760. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2011.07648.x>

- Kouli, A., Torsney, K. M., & Kuan, W.-L. (2018). Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis. In T. B. Stoker & J. C. Greenland (Eds.), *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects* (pp. 3–26). Codon Publications.
<https://doi.org/10.15586/codonpublications.parkinsonsdisease.2018.ch1>
- Kreitzer, A. C., & Malenka, R. C. (2005). Dopamine modulation of state-dependent endocannabinoid release and long-term depression in the striatum. *Journal of Neuroscience*, *25*(45), 10537–10545.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2959-05.2005>
- Kreitzer, A. C., & Malenka, R. C. (2007). Endocannabinoid-mediated rescue of striatal LTD and motor deficits in Parkinson's disease models. *Nature*, *445*(7128), 643–647. <https://doi.org/10.1038/nature05506>
- Kreitzer, A. C., & Malenka, R. C. (2008). Striatal plasticity and basal ganglia circuit function. *Neuron*, *60*(4), 543–554. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.11.005>
- Lanciego, J. L., Luquin, N., & Obeso, J. A. (2012). Neuroanatomy of the basal ganglia. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, *2*(12), 1–20.
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009621>
- Lastres-Becker, I., Molina-Holgado, F., Ramos, J. A., Mechoulam, R., & Fernández-Ruiz, J. (2005). Cannabinoids provide neuroprotection against 6-hydroxydopamine toxicity in vivo and in vitro: Relevance to Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*, *19*(1–2), 96–107.
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2004.11.009>
- Ledent, C., Valverde, O., Cossu, G., Petitet, F., Aubert, J. F., Beslot, F., Böhme, G. A., Imperato, A., Pedrazzini, T., Roques, B. P., Vassart, G., Fratta, W., & Parmentier, M. (1999). Unresponsiveness to cannabinoids and reduced addictive effects of opiates in CB1 receptor knockout mice. *Science*, *283*(5400), 401–404. <https://doi.org/10.1126/science.283.5400.401>
- Lerner, T. N., Horne, E. A., Stella, N., & Kreitzer, A. C. (2010). Endocannabinoid signaling mediates psychomotor activation by adenosine A2A antagonists. *Journal of Neuroscience*, *30*(6), 2160–2164.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5844-09.2010>
- Lerner, T. N., & Kreitzer, A. C. (2011). Neuromodulatory control of striatal plasticity and behavior. In *Current Opinion in Neurobiology* (Vol. 21, Issue 2, pp. 322–327). NIH Public Access. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2011.01.005>
- Lerner, T. N., & Kreitzer, A. C. (2012). RGS4 Is Required for Dopaminergic Control of Striatal LTD and Susceptibility to Parkinsonian Motor Deficits. *Neuron*, *73*(2), 347–359. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.11.015>
- Li, Xia, Hempel, B. J., Yang, H. J., Han, X., Bi, G. H., Gardner, E. L., & Xi, Z. X.

- (2021). Dissecting the role of CB1 and CB2 receptors in cannabinoid reward versus aversion using transgenic CB1- and CB2-knockout mice. *European Neuropsychopharmacology*, 43, 38–51. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.11.019>
- Li, Xia, Hoffman, A. F., Peng, X. Q., Lupica, C. R., Gardner, E. L., & Xi, Z. X. (2009). Attenuation of basal and cocaine-enhanced locomotion and nucleus accumbens dopamine in cannabinoid CB1-receptor-knockout mice. *Psychopharmacology*, 204(1), 1–11. <https://doi.org/10.1007/s00213-008-1432-0>
- Li, Xiaoting, Shen, L., Hua, T., & Liu, Z. J. (2020). Structural and Functional Insights into Cannabinoid Receptors. *Trends in Pharmacological Sciences*, 41(9), 665–677. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2020.06.010>
- López-Ramírez, G., Sánchez-Zavaleta, R., Ávalos-Fuentes, A., José Sierra, J., Paz-Bermúdez, F., Leyva-Gómez, G., Segovia Vila, J., Cortés, H., & Florán, B. (2020). D2 autoreceptor switches CB2 receptor effects on [3H]-dopamine release in the striatum. *Synapse*, 74(3), 1–20. <https://doi.org/10.1002/syn.22139>
- Lotan, I., Treves, T. A., Roditi, Y., & Djaldetti, R. (2014). Cannabis (Medical Marijuana) treatment for motor and non-motor symptoms of parkinson disease: An open-label observational study. *Clinical Neuropharmacology*, 37(2), 41–44. <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000016>
- Lovinger, D. M., & Mathur, B. N. (2016). Endocannabinoid Signaling in the Striatum. In *Handbook of Behavioral Neuroscience* (Vol. 24, pp. 197–215). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802206-1.00010-6>
- Lu, H. C., & Mackie, K. (2016). An introduction to the endogenous cannabinoid system. *Biological Psychiatry*, 79(7), 516–525. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.07.028>
- Ma, Z., Gao, F., Larsen, B., Gao, M., Luo, Z., Chen, D., Ma, X., Qiu, S., Zhou, Y., Xie, J., Xi, Z. X., & Wu, J. (2019). Mechanisms of cannabinoid CB 2 receptor-mediated reduction of dopamine neuronal excitability in mouse ventral tegmental area. *EBioMedicine*, 42, 225–237. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.03.040>
- Maccarrone, M. (2017). Metabolism of the endocannabinoid anandamide: Open questions after 25 years. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 10(May), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00166>
- Mackie, K., & Hille, B. (1992). Cannabinoids inhibit N-type calcium channels in neuroblastoma-glioma cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 89(9), 3825–3829. <https://doi.org/10.1073/pnas.89.9.3825>

- Mannisto, P. T., Ulmanen, I., Lundstrom, K., Taskinen, J., Tenhunen, J., Tilgmann, C., & Kaakkola, S. (1992). Characteristics of catechol O-methyltransferase (COMT) and properties of selective COMT inhibitors. *Progress in Drug Research*, 39, 291–350. https://doi.org/10.1007/978-3-0348-7144-0_9
- Marcellino, D., Carriba, P., Filip, M., Borgkvist, A., Frankowska, M., Bellido, I., Tanganelli, S., Müller, C. E., Fisone, G., Lluís, C., Agnati, L. F., Franco, R., & Fuxe, K. (2008). Antagonistic cannabinoid CB1/dopamine D2 receptor interactions in striatal CB1/D2 heteromers. A combined neurochemical and behavioral analysis. *Neuropharmacology*, 54(5), 815–823. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2007.12.011>
- Marchioni, C., Santos-Lobato, B. L., Queiroz, M. E. C., Crippa, J. A. S., & Tumas, V. (2020). Endocannabinoid levels in patients with Parkinson's disease with and without levodopa-induced dyskinesias. *Journal of Neural Transmission*, 127(10), 1359–1367. <https://doi.org/10.1007/s00702-020-02240-9>
- Marín, O., Smeets, W. J. A. J., & González, A. (1998). Evolution of the basal ganglia in tetrapods: A new perspective based on recent studies in amphibians. *Trends in Neurosciences*, 21(11), 487–494. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(98\)01297-1](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(98)01297-1)
- Marinelli, S., Di Marzo, V., Florenzano, F., Fezza, F., Viscomi, M. T., Van Der Stelt, M., Bernardi, G., Molinari, M., Maccarrone, M., & Mercuri, N. B. (2007). N-arachidonoyl-dopamine tunes synaptic transmission onto dopaminergic neurons by activating both cannabinoid and vanilloid receptors. *Neuropsychopharmacology*, 32(2), 298–308. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301118>
- Marinelli, S., Pascucci, T., Bernardi, G., Puglisi-Allegra, S., & Mercuri, N. B. (2005). Activation of TRPV1 in the VTA excites dopaminergic neurons and increases chemical- and noxious-induced dopamine release in the nucleus accumbens. *Neuropsychopharmacology*, 30(5), 864–870. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300615>
- Martel, J. C., & Gatti McArthur, S. (2020). Dopamine Receptor Subtypes, Physiology and Pharmacology: New Ligands and Concepts in Schizophrenia. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 1003. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01003>
- Martín, A. B., Fernandez-Espejo, E., Ferrer, B., Gorriti, M. A., Bilbao, A., Navarro, M., Rodríguez De Fonseca, F., & Moratalla, R. (2008). Expression and function of CB1 receptor in the rat striatum: Localization and effects on D1 and D2 dopamine receptor-mediated motor behaviors. *Neuropsychopharmacology*, 33(7), 1667–1679. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301558>
- Martinez, A., Macheda, T., Morgese, M. G., Trabace, L., & Giuffrida, A. (2012). The cannabinoid agonist WIN55212-2 decreases I-DOPA-induced PKA activation and dyskinesia in 6-OHDA-treated rats. *Neuroscience Research*, 72(3),

236–242. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2011.12.006>

- Masato, A., Plotegher, N., Boassa, D., & Bubacco, L. (2019). Impaired dopamine metabolism in Parkinson's disease pathogenesis. *Molecular Neurodegeneration*, *14*(1), 1–21. <https://doi.org/10.1186/s13024-019-0332-6>
- Matsuda, L. A., Lolait, S. J., Brownstein, M. J., Young, A. C., & Bonner, T. I. (1990). Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*, *346*(6284), 561–564. <https://doi.org/10.1038/346561a0>
- Mátyás, F., Urbán, G. M., Watanabe, M., Mackie, K., Freund, T. F., & Katona, I. (2008). Identification of the sites of 2-arachidonoylglycerol synthesis and action imply retrograde endocannabinoid signaling at both GABAergic and glutamatergic synapses in the ventral tegmental area. *Neuropharmacology*, *54*(1), 95–107. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2007.05.028>
- Maurice, N., Mercer, J., Chan, C. S., Hernandez-Lopez, S., Held, J., Tkatch, T., & Surmeier, D. J. (2004). D2 dopamine receptor-mediated modulation of voltage-dependent Na⁺ channels reduces autonomous activity in striatal cholinergic interneurons. *Journal of Neuroscience*, *24*(46), 10289–10301. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2155-04.2004>
- Mechoulam, R., Ben-Shabat, S., Hanus, L., Ligumsky, M., Kaminski, N. E., Schatz, A. R., Gopher, A., Almog, S., Martin, B. R., Compton, D. R., Pertwee, R. G., Griffin, G., Bayewitch, M., Barg, J., & Vogel, Z. (1995). Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochemical Pharmacology*, *50*(1), 83–90. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(95\)00109-D](https://doi.org/10.1016/0006-2952(95)00109-D)
- Mechoulam, R., & Parker, L. A. (2013). The endocannabinoid system and the brain. In *Annual Review of Psychology* (Vol. 64, Issue 1, pp. 21–47). Annual Reviews Inc. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143739>
- Meiser, J., Weindl, D., & Hiller, K. (2013). Complexity of dopamine metabolism. *Cell Communication and Signaling*, *11*(1), 34. <https://doi.org/10.1186/1478-811X-11-34>
- Melis, M., & Pistis, M. (2007). Endocannabinoid Signaling in Midbrain Dopamine Neurons: More than Physiology? *Current Neuropharmacology*, *5*(4), 268–277. <https://doi.org/10.2174/157015907782793612>
- Melis, Miriam, De Felice, M., Lecca, S., Fattore, L., & Pistis, M. (2013). Sex-specific tonic 2-arachidonoylglycerol signaling at inhibitory inputs onto dopamine neurons of Lister hooded rats. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, *7*(DEC), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fnint.2013.00093>
- Melis, Miriam, Gessa, G. L., & Diana, M. (2000). Different mechanisms for dopaminergic excitation induced by opiates and cannabinoids in the rat

midbrain. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 24(6), 993–1006. [https://doi.org/10.1016/S0278-5846\(00\)00119-6](https://doi.org/10.1016/S0278-5846(00)00119-6)

Melis, Miriam, Perra, S., Muntoni, A. L., Pillolla, G., Lutz, B., Marsicano, G., Di Marzo, V., Gessa, G. L., & Pistis, M. (2004a). Prefrontal cortex stimulation induces 2-arachidonoyl-glycerol-mediated suppression of excitation in dopamine neurons. *Journal of Neuroscience*, 24(47), 10707–10715. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3502-04.2004>

Melis, Miriam, & Pistis, M. (2012). Hub and switches: Endocannabinoid signalling in midbrain dopamine neurons. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 367(1607), 3276–3285. <https://doi.org/10.1098/rstb.2011.0383>

Melis, Miriam, Pistis, M., Perra, S., Muntoni, A. L., Pillolla, G., & Gessa, G. L. (2004b). Endocannabinoids Mediate Presynaptic Inhibition of Glutamatergic Transmission in Rat Ventral Tegmental Area Dopamine Neurons through Activation of CB1 Receptors. *Journal of Neuroscience*, 24(1), 53–62. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4503-03.2004>

Moghaddam, H. S., Zare-Shahabadi, A., Rahmani, F., & Rezaei, N. (2017). Neurotransmission systems in Parkinson's disease. *Reviews in the Neurosciences*, 28(5), 509–536. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2016-0068>

Moldzio, R., Pacher, T., Krewenka, C., Kranner, B., Novak, J., Duvigneau, J. C., & Rausch, W. D. (2012). Effects of cannabinoids $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol, $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinolic acid and cannabidiol in MPP+ affected murine mesencephalic cultures. *Phytomedicine*, 19(8–9), 819–824. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2012.04.002>

Morera-Herreras, T., Miguelez, C., Aristieta, A., Ruiz-Ortega, J. A., & Ugedo, L. (2012). Endocannabinoid modulation of dopaminergic motor circuits. *Frontiers in Pharmacology*, 3, 1–7. <https://doi.org/10.3389/fphar.2012.00110>

Morgese, M. G., Cassano, T., Cuomo, V., & Giuffrida, A. (2007). Anti-dyskinetic effects of cannabinoids in a rat model of Parkinson's disease: Role of CB1 and TRPV1 receptors. *Experimental Neurology*, 208(1), 110–119. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2007.07.021>

Muñoz, P., Huenchuguala, S., Paris, I., & Segura-Aguilar, J. (2012). Dopamine oxidation and autophagy. *Parkinson's Disease*, August. <https://doi.org/10.1155/2012/920953>

Nadjar, A., Brotchie, J. M., Guigoni, C., Li, Q., Zhou, S. B., Wang, G. J., Ravenscroft, P., Georges, F., Crossman, A. R., & Bezard, E. (2006). Phenotype of striatofugal medium spiny neurons in parkinsonian and dyskinetic nonhuman primates: A call for a reappraisal of the functional organization of the basal ganglia. *Journal of Neuroscience*, 26(34), 8653–8661.

<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2582-06.2006>

- Navarrete, F., García-Gutiérrez, M. S., Aracil-Fernández, A., Lanciego, J. L., & Manzanares, J. (2018). Cannabinoid cb1 and cb2 receptors, and monoacylglycerol lipase gene expression alterations in the basal ganglia of patients with parkinson's disease. *Neurotherapeutics*, *15*(2), 459–469. <https://doi.org/10.1007/s13311-018-0603-x>
- Navarrete, F., Pérez-Ortiz, J. M., & Manzanares, J. (2012). Cannabinoid CB 2 receptor-mediated regulation of impulsive-like behaviour in DBA/2 mice. *British Journal of Pharmacology*, *165*(1), 260–273. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01542.x>
- Neve, K. A., Seamans, J. K., & Trantham-Davidson, H. (2004). Dopamine receptor signaling. *Journal of Receptors and Signal Transduction*, *24*(3), 165–205. <https://doi.org/10.1081/RRS-200029981>
- Nishi, A., Kuroiwa, M., & Shuto, T. (2011). Mechanisms for the modulation of dopamine D 1 receptor signaling in striatal neurons. *Frontiers in Neuroanatomy*, *5*, 43. <https://doi.org/10.3389/fnana.2011.00043>
- Ohno-Shosaku, T., Tsubokawa, H., Mizushima, I., Yoneda, N., Zimmer, A., & Kano, M. (2002). Presynaptic Cannabinoid Sensitivity Is a Major Determinant of Depolarization-Induced Retrograde Suppression at Hippocampal Synapses. *Journal of Neuroscience*, *22*(10), 3864–3872. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.22-10-03864.2002>
- Oleson, E. B., Beckert, M. V., Morra, J. T., Lansink, C. S., Cachope, R., Abdullah, R. A., Loriaux, A. L., Schettters, D., Pattij, T., Roitman, M. F., Lichtman, A. H., & Cheer, J. F. (2012a). Endocannabinoids Shape Accumbal Encoding of Cue-Motivated Behavior via CB1 Receptor Activation in the Ventral Tegmentum. *Neuron*, *73*(2), 360–373. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.11.018>
- Oleson, E. B., Cachope, R., Fitoussi, A., Tsutsui, K., Wu, S., Gallegos, J. A., & Cheer, J. F. (2014). Cannabinoid receptor activation shifts temporally engendered patterns of dopamine release. *Neuropsychopharmacology*, *39*(6), 1441–1452. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.340>
- Oleson, E. B., Gentry, R. N., Chioma, V. C., & Cheer, J. F. (2012b). Subsecond dopamine release in the nucleus accumbens predicts conditioned punishment and its successful avoidance. *Journal of Neuroscience*, *32*(42), 14804–14808. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3087-12.2012>
- Olson, P. A., Tkatch, T., Hernandez-Lopez, S., Ulrich, S., Ilijic, E., Mugnaini, E., Zhang, H., Bezprozvanny, I., & Surmeier, D. J. (2005). G-protein-coupled receptor modulation of striatal Cav1.3 L-type Ca²⁺ channels is dependent on a shank-binding domain. *Journal of Neuroscience*, *25*(5), 1050–1062. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3327-04.2005>

- Paladini, C. A., & Tepper, J. M. (2016). Neurophysiology of Substantia Nigra Dopamine Neurons: Modulation by GABA and Glutamate. In *Handbook of Behavioral Neuroscience* (Vol. 24, Issue January, pp. 335–359). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802206-1.00017-9>
- Parent, A., Charara, A., & Pinault, D. (1995). Single striatofugal axons arborizing in both pallidal segments and in the substantia nigra in primates. *Brain Research*, 698(1–2), 280–284. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(95\)01017-P](https://doi.org/10.1016/0006-8993(95)01017-P)
- Pasquarelli, N., Porazik, C., Bayer, H., Buck, E., Schildknecht, S., Weydt, P., Witting, A., & Ferger, B. (2017). Contrasting effects of selective MAGL and FAAH inhibition on dopamine depletion and GDNF expression in a chronic MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Neurochemistry International*, 110, 14–24. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2017.08.003>
- Perez de la Mora, M., Hernandez-Mondragon, C., Crespo-Ramirez, M., Rejon-Orantes, J., Borroto-Escuela, D. O., & Fuxe, K. (2020). Conventional and Novel Pharmacological Approaches to Treat Dopamine-Related Disorders: Focus on Parkinson's Disease and Schizophrenia. *Neuroscience*, 439, 301–318. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.07.026>
- Perreault, M. L., Hasbi, A., O'dowd, B. F., & George, S. R. (2014). Heteromeric dopamine receptor signaling complexes: Emerging neurobiology and disease relevance. *Neuropsychopharmacology*, 39(1), 156–168. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.148>
- Pickel, V. M., Chan, J., Kearns, C. S., & Mackie, K. (2006). Targeting dopamine D2 and cannabinoid-1 (CB1) receptors in rat nucleus accumbens. *Journal of Comparative Neurology*, 495(3), 299–313. <https://doi.org/10.1002/cne.20881>
- Piomelli, D. (2003). The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(11), 873–884. <https://doi.org/10.1038/nrn1247>
- Plenz, D., & Wickens, J. R. (2016). The Striatal Skeleton: Medium Spiny Projection Neurons and Their Lateral Connections. In H. Steiner & K. Y. Tseng (Eds.), *Handbook of Behavioral Neuroscience* (2^o edition, Vol. 24). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802206-1.00006-4>
- Prager, E. M., & Plotkin, J. L. (2019). Compartmental function and modulation of the striatum. In *Journal of Neuroscience Research* (Vol. 97, Issue 12, pp. 1503–1514). <https://doi.org/10.1002/jnr.24522>
- Price, D. a, Martinez, A. a, Seillier, A., Koek, W., Acosta, Y., Fernandez, E., Strong, J. R., Lutz, B., Marsicano, G., Robert, James, L., & Giuffrida, A. (2009). WIN55,212-2, a Cannabinoid Receptor Agonist, Protects Against Nigrostriatal Cell Loss in the MPTP Mouse Model of Parkinson's Disease. *European Journal of Neuroscience*, 29(11), 2177–2186. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.06764.x.WIN55>

- Reiner, A. (2016). The Conservative Evolution of the Vertebrate Basal Ganglia. In *Handbook of Behavioral Neuroscience* (Vol. 24). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802206-1.00004-0>
- Ren, S. yu, Wang, Z. zhen, Zhang, Y., & Chen, N. hong. (2020). Potential application of endocannabinoid system agents in neuropsychiatric and neurodegenerative diseases—focusing on FAAH/MAGL inhibitors. *Acta Pharmacologica Sinica*, December 2019, 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41401-020-0385-7>
- Rice, M. E., Patel, J. C., & Cragg, S. J. (2011). Dopamine release in the basal ganglia. *Neuroscience*, 198, 112–137. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.08.066>
- Richfield, E. K., Penney, J. B., & Young, A. B. (1989). Anatomical and affinity state comparisons between dopamine D1 and D2 receptors in the rat central nervous system. *Neuroscience*, 30(3), 767–777. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(89\)90168-1](https://doi.org/10.1016/0306-4522(89)90168-1)
- Riegel, A. C., & Lupica, C. R. (2004). Independent presynaptic and postsynaptic mechanisms regulate endocannabinoid signaling at multiple synapses in the ventral tegmental area. *Journal of Neuroscience*, 24(49), 11070–11078. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3695-04.2004>
- Rodrigues da Silva, N., Gomes, F. V., Sonogo, A. B., Silva, N. R. da, & Guimarães, F. S. (2020). Cannabidiol attenuates behavioral changes in a rodent model of schizophrenia through 5-HT_{1A}, but not CB₁ and CB₂ receptors. *Pharmacological Research*, 156(March), 104749. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104749>
- Romero, J., Garcia, L., Cebeira, M., Zadrozny, D., Fernández-Ruiz, J. J., & Ramos, J. A. (1995). The endogenous cannabinoid receptor ligand, anandamide, inhibits the motor behavior: role of nigrostriatal dopaminergic neurons. *Life Sciences*, 56(23–24), 2033–2040. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(95\)00186-A](https://doi.org/10.1016/0024-3205(95)00186-A)
- Ronesi, J., Gerdeman, G. L., & Lovinger, D. M. (2004). Disruption of Endocannabinoid Release and Striatal Long-Term Depression by Postsynaptic Blockade of Endocannabinoid Membrane Transport. *Journal of Neuroscience*, 24(7), 1673–1679. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5214-03.2004>
- Sánchez-Zavaleta, R., Cortés, H., Avalos-Fuentes, J. A., García, U., Segovia-Vila, J., Erlij, D., & Florán, B. (2018). Presynaptic cannabinoid CB₂ receptors modulate [³ H]-Glutamate release at subthalamo-nigral terminals of the rat. *Synapse*, 72(11), e22061. <https://doi.org/10.1002/syn.22061>
- Sañudo-Peña, M. C., Kang Tsou, M. F., Miller, A. S., & Walker, J. M. (1998). Effects of Intrastratial Cannabinoids on Rotational Behavior in Rats: Interactions With the Dopaminergic System. *Synapse*, 30(1), 221–226.

[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2396\(199810\)30:2<221::AID-SYN12>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2396(199810)30:2<221::AID-SYN12>3.0.CO;2-4)

- Schulz-Schaeffer, W. J. (2015). Is cell death primary or secondary in the pathophysiology of idiopathic Parkinson's disease? *Biomolecules*, *5*(3), 1467–1479. <https://doi.org/10.3390/biom5031467>
- Shen, W., Plokin, J. L., Zhai, S., & Surmeier, D. J. (2016). Dopaminergic Modulation of Glutamatergic Signaling in Striatal Spiny Projection Neurons. In H. Steiner & K. Y. Tseng (Eds.), *Handbook of Behavioral Neuroscience* (2^o edition, Vol. 24, pp. 179–196). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802206-1.00009-X>
- Shen, Weixing, Flajolet, M., Greengard, P., & Surmeier, D. J. (2008). Dichotomous dopaminergic control of striatal synaptic plasticity. *Science*, *321*(5890), 848–851. <https://doi.org/10.1126/science.1160575>
- Shevyrin, V., Melkozerov, V., Endres, G. W., Shafran, Y., & Morzherin, Y. (2016). On a New Cannabinoid Classification System: A Slight on the Illegal Market of Novel Psychoactive Substances. In *Cannabis and Cannabinoid Research* (Vol. 1, Issue 1, pp. 186–194). Mary Ann Liebert Inc. <https://doi.org/10.1089/can.2016.0004>
- Shi, J., Cai, Q., Zhang, J., He, X., Liu, Y., Zhu, R., & Jin, L. (2017). AM1241 alleviates MPTP-induced Parkinson's disease and promotes the regeneration of DA neurons in PD mice. *Oncotarget*, *8*(40), 67837–67850. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18871>
- Shi, L. H., Luo, F., Woodward, D. J., & Chang, J. Y. (2005). Dose and behavioral context dependent inhibition of movement and basal ganglia neural activity by Δ -9-tetrahydrocannabinol during spontaneous and treadmill locomotion tasks in rats. *Synapse*, *55*(1), 1–16. <https://doi.org/10.1002/syn.20088>
- Steiner, H., Bonner, T. I., Zimmer, A. M., Kitai, S. T., & Zimmer, A. (1999). Altered gene expression in striatal projection neurons in CB1 cannabinoid receptor knockout mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *96*(10), 5786–5790. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.10.5786>
- Stempel, A. V., Stumpf, A., Zhang, H. Y., Özdoğan, T., Pannasch, U., Theis, A. K., Otte, D. M., Wojtalla, A., Rácz, I., Ponomarenko, A., Xi, Z. X., Zimmer, A., & Schmitz, D. (2016). Cannabinoid Type 2 Receptors Mediate a Cell Type-Specific Plasticity in the Hippocampus. *Neuron*, *90*(4), 795–809. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.03.034>
- Stumpf, A., Parthier, D., Sammons, R. P., Stempel, A. V., Breustedt, J., Rost, B. R., & Schmitz, D. (2018). Cannabinoid type 2 receptors mediate a cell type-specific self-inhibition in cortical neurons. *Neuropharmacology*, *139*, 217–225. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.07.020>

- Surmeier, D. J., Carrillo-Reid, L., & Bargas, J. (2011). Dopaminergic modulation of striatal neurons, circuits, and assemblies. *Neuroscience*, *198*, 3–18. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.08.051>
- Surmeier, D. J., & Kitai, S. T. (1993). D1 and D2 dopamine receptor modulation of sodium and potassium currents in rat neostriatal neurons. *Progress in Brain Research*, *99*, 309–324. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)61354-0](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)61354-0)
- Surmeier, D. James, Bargas, J., Hemmings, H. C., Nairn, A. C., & Greengard, P. (1995). Modulation of calcium currents by a D1 dopaminergic protein kinase/phosphatase cascade in rat neostriatal neurons. *Neuron*, *14*(2), 385–397. [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(95\)90294-5](https://doi.org/10.1016/0896-6273(95)90294-5)
- Surmeier, D. James, Graves, S. M., & Shen, W. (2014). Dopaminergic modulation of striatal networks in health and Parkinson's disease. *Current Opinion in Neurobiology*, *29*, 109–117. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2014.07.008>
- Surmeier, D J, Eberwine, J., Wilson, C. J., Cao, Y., Stefani, A., & Kitai, S. T. (1992). Dopamine receptor subtypes colocalize in rat striatonigral neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *89*(21), 10178–10182. <https://doi.org/10.1073/pnas.89.21.10178>
- Szabo, B., Siemes, S., & Wallmichrath, I. (2002). Inhibition of GABAergic neurotransmission in the ventral tegmental area by cannabinoids. *European Journal of Neuroscience*, *15*(12), 2057–2061. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2002.02041.x>
- Szabó, G. G., Lenkey, N., Holderith, N., András, T., Nusser, Z., & Hájos, N. (2014). Presynaptic calcium channel inhibition underlies CB1 cannabinoid receptor-mediated suppression of GABA release. *Journal of Neuroscience*, *34*(23), 7958–7963. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0247-14.2014>
- Tel, B. C., & Çakmakli, G. Y. (2017). Parkinson ' s Disease. In Y. Gürsoy-Özdemir, S. Bozdağ-Pehlivan, & E. Sekerdag (Eds.), *Nanotechnology Methods for Neurological Diseases and Brain Tumors. Drug Delivery across the Blood-Brain Barrier*. (pp. 241–269). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803796-6/00013-7>
- Tepper, J. M., & Koós, T. (2016). GABAergic Interneurons of the Striatum. In H. Steiner & K. Y. Tseng (Eds.), *Handbook of Behavioral Neuroscience* (2° edition, Vol. 24). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802206-1.00008-8>
- Tronci, E., & Francardo, V. (2018). Animal models of l-DOPA-induced dyskinesia: the 6-OHDA-lesioned rat and mouse. *Journal of Neural Transmission*, *125*(8), 1137–1144. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1825-5>
- Twitchell, W., Brown, S., & Mackie, K. (1997). Cannabinoids inhibit n- and p/q-type calcium channels in cultured rat hippocampal neurons. *Journal of*

Neurophysiology, 78(1), 43–50. <https://doi.org/10.1152/jn.1997.78.1.43>

- Ueda, N., Tsuboi, K., & Uyama, T. (2013). Metabolism of endocannabinoids and related N-acyl ethanolamines: Canonical and alternative pathways. *FEBS Journal*, 280(9), 1874–1894. <https://doi.org/10.1111/febs.12152>
- Valjent, E., Biever, A., Gangarossa, G., & Puighermanal, E. (2019). Dopamine signaling in the striatum. In *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology* (1st ed., Vol. 116, pp. 375–396). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2019.01.004>
- van der Stelt, M., Fox, S. H., Hill, M., Crossman, A. R., Petrosino, S., Di Marzo, V., & Brotchie, J. M. (2005). A role for endocannabinoids in the generation of parkinsonism and levodopa-induced dyskinesia in MPTP-lesioned non-human primate models of Parkinson's disease. *The FASEB Journal*, 19(9), 1140–1142. <https://doi.org/10.1096/fj.04-3010fje>
- Van Sickle, M. D., Duncan, M., Kingsley, P. J., Mouihate, A., Urbani, P., Mackie, K., Stella, N., Makriyannis, A., Piomelli, D., Davison, J. S., Marnett, L. J., Di Marzo, V., Pittman, Q. J., Patel, K. D., & Sharkey, K. A. (2005). Neuroscience: Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB2 receptors. *Science*, 310(5746), 329–332. <https://doi.org/10.1126/science.1115740>
- Van Waes, V., Beverley, J. A., Siman, H., Tseng, K. Y., & Steiner, H. (2012). CB1 cannabinoid receptor expression in the striatum: Association with corticostriatal circuits and developmental regulation. *Frontiers in Pharmacology*, 3, 21. <https://doi.org/10.3389/fphar.2012.00021>
- Vanhanen, J. K., Nuutinen, S., Tuominen, M., & Panula, P. (2016). Histamine H3 receptor regulates sensorimotor gating and dopaminergic signaling in the striatum. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 357(2), 264–272. <https://doi.org/10.1124/jpet.115.230771>
- Venderová, K., Ružička, E., Vorříššek, V., & Višňovský, P. (2004). Survey on cannabis use in Parkinson's disease: Subjective improvement of motor symptoms. *Movement Disorders*, 19(9), 1102–1106. <https://doi.org/10.1002/mds.20111>
- Viveros-Paredes, J. M., Gonzalez-Castañeda, R. E., Escalante-Castañeda, A., Tejada-Martínez, A. R., Castañeda-Achutiguí, F., & Flores-Soto, M. E. (2019). Effect of inhibition of fatty acid amide hydrolase on MPTP-induced dopaminergic neuronal damage. *Neurologia*, 34(3), 143–152. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.11.008>
- Wang, Z., Kai, L., Day, M., Ronesi, J., Yin, H. H., Ding, J., Tkatch, T., Lovinger, D. M., & Surmeier, D. J. (2006). Dopaminergic Control of Corticostriatal Long-Term Synaptic Depression in Medium Spiny Neurons Is Mediated by Cholinergic

Interneurons. *Neuron*, 50(3), 443–452.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.04.010>

Weiner, D. M., Levey, A. I., Sunahara, R. K., Niznik, H. B., O'Dowd, B. F., Seeman, P., & Brann, M. R. (1991). D1 and D2 dopamine receptor mRNA in rat brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 88(5), 1859–1863. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.5.1859>

Wenzel, J. M., Oleson, E. B., Gove, W. N., Cole, A. B., Gyawali, U., Dantrassy, H. M., Bluett, R. J., Dryanovski, D. I., Stuber, G. D., Mathur, B. N., Patel, S., Lupica, C. R., & Cheer, J. F. (2018). Phasic Dopamine Signals in the Nucleus Accumbens that Cause Active Avoidance Require Endocannabinoid Mobilization in the Midbrain. *Current Biology*, 28(9), 1392–1404. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.03.037>

Williams-Gray, C. H., Foltynie, T., Lewis, S. J. G., & Barker, R. A. (2006). Cognitive deficits and psychosis in Parkinson's disease: A review of pathophysiology and therapeutic options. In *CNS Drugs* (Vol. 20, Issue 6, pp. 477–505). Springer. <https://doi.org/10.2165/00023210-200620060-00004>

Woelkart, K., Salo-Ahen, O., & Bauer, R. (2008). CB Receptor Ligands from Plants. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 8(3), 173–186. <https://doi.org/10.2174/156802608783498023>

Wree, A., & Schmitt, O. (2015). Basal Ganglia. In *Brain Mapping: An Encyclopedic Reference* (Vol. 2, Issue November, pp. 217–227). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397025-1.00215-3>

Xi, Z.-X., Peng, X.-Q., Li, X., Song, R., Zhang, H.-Y., Liu, Q.-R., Yang, H.-J., Bi, G.-H., Li, J., & Gardner, E. L. (2011). Brain cannabinoid CB2 receptors modulate cocaine's actions in mice. *Nature Neuroscience*, 17(9), 1059–1059. <https://doi.org/10.1038/nm.2483>

Zhang, H., Gao, M., Shen, H., Bi, G., Yang, H., Liu, Q., Wu, J., Gardner, E. L., Bonci, A., & Xi, Z. (2016). Expression of functional cannabinoid CB 2 receptor in VTA dopamine neurons in rats. *Addiction Biology*, 22(3), 752–765. <https://doi.org/10.1111/adb.12367>

Zhang, H. Y., Bi, G. H., Li, X., Li, J., Qu, H., Zhang, S. J., Li, C. Y., Onaivi, E. S., Gardner, E. L., Xi, Z. X., & Liu, Q. R. (2015). Species differences in cannabinoid receptor 2 and receptor responses to cocaine self-administration in mice and rats. *Neuropsychopharmacology*, 40(4), 1037–1051. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.297>

Zhang, H. Y., Gao, M., Liu, Q. R., Bi, G. H., Li, X., Yang, H. J., Gardner, E. L., Wu, J., & Xi, Z. X. (2014a). Cannabinoid CB2 receptors modulate midbrain dopamine neuronal activity and dopamine-related behavior in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(46),

E5007–E5015. <https://doi.org/10.1073/pnas.1413210111>

Zhang, H. Y., Gao, M., Liu, Q. R., Bi, G. H., Li, X., Yang, H. J., Gardner, E. L., Wu, J., & Xi, Z. X. (2014b). Cannabinoid CB2 receptors modulate midbrain dopamine neuronal activity and dopamine-related behavior in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *111*(46), E5007–E5015. <https://doi.org/10.1073/pnas.1413210111>

Zhang, H. Y., Gao, M., Shen, H., Bi, G. H., Yang, H. J., Liu, Q. R., Wu, J., Gardner, E. L., Bonci, A., & Xi, Z. X. (2017). Expression of functional cannabinoid CB2 receptor in VTA dopamine neurons in rats. *Addiction Biology*, *22*(3), 752–765. <https://doi.org/10.1111/adb.12367>

Zou, S., & Kumar, U. (2018). Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: Signaling and function in the central nervous system. *International Journal of Molecular Sciences*, *19*(3). <https://doi.org/10.3390/ijms19030833>