

REVISÃO INTEGRATIVA SOBRE O PAPEL DO BDNF E DO CANABIDIOL NA NEUROPLASTICIDADE

Suélen de Paula Sousa Miracco¹ - Universidade São Judas Tadeu – Email: suelensousa.9720@aluno.saojudas.br; Antonio Palma Miracco² - Universidade São Judas Tadeu – Email: antoniomiracco.3116@alunosaojudas.br; Bruna Zorzo Marques³ - Universidade São Judas Tadeu – Email: brunamarques.4879@aluno.saojudas.br; Rafaela Oliveira Cochito⁴ – Universidade São Judas Tadeu – Email: rafaela_cochito@hotmail.com; Roberto Fontanella Dinatt⁵ – Universidade São Judas Tadeu – Email: robertodinatt.4888@aluno.saojudas.br; José Luiz da Costa Neto⁶ – Universidade São Judas Tadeu – Email: joseluiz1.7@hotmail.com; Matheus Shoit Mizoguchi Sakamoto⁷ – Universidade São Judas Tadeu – Email: mat.sakamoto@gmail.com; Dr^a Aline Gavioli⁸ (orientadora) – Universidade São Judas Tadeu – Email: alinegavi93@gmail.com; Dr^a Sandra Regina Mota Ortiz⁹ (orientadora) – Universidade São Judas Tadeu – Email: Sandra.ortiz@saojudas.br

RESUMO:

A neuroplasticidade é o processo de adaptação do sistema nervoso central em resposta a diferentes estímulos sensoriais. O BDNF é um fator neurotrófico que atua como um importante regulador da plasticidade neuronal, promovendo a sobrevivência e a diferenciação neuronal. O Canabidiol ajuda a modular a neuroplasticidade agindo nos níveis de BDNF. Uma revisão integrativa está sendo feita utilizando estes temas, para analisar os papéis do CBD e do BDNF na neuroplasticidade.

INTRODUÇÃO:

A neuroplasticidade, a capacidade do sistema nervoso de ajustar sua função em respostas a estímulos ambientais, tem sido um tópico central no campo da neurociência. Como a neuroplasticidade desempenha um papel crucial em processos como, memória, recuperação de lesões e neurodesenvolvimento, é de grande importância compreender os mecanismos subjacentes a este fenômeno. Diversos fatores estão envolvidos na regulação da neuroplasticidade, incluindo o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF, do inglês Brain-Derived Neurotrophic Factor) e compostos com potencial terapêutico, como o canabidiol (CBD). O BDNF é uma proteína que desempenha um papel importante no estímulo do crescimento, sobrevivência e diferenciação neuronal, e também é um dos principais reguladores da plasticidade neuronal. Ele está localizado em maiores concentrações no

hipocampo e no córtex cerebral. Após sua síntese, o BDNF se liga ao seu receptor de alta afinidade TrkB que, após a autofosforilação, estimula, principalmente, as vias da via tirosina quinase B, aumentando dessa maneira, a síntese de membranas sinápticas e de proteínas pré e pós-sinápticas; essa via está envolvida com o aprendizado e a memória. Estudos mostram que vários compostos botânicos e naturais, incluindo o CBF, modulam a neuroplasticidade agindo nos níveis de BDNF. O canabidiol (CBD) é um fitocanabinóide contido nas plantas *Cannabis sativa*, sem efeito psicoativo, mas com grande atividade farmacológica de amplo aspecto. Os CBDs podem estar ligados à estimulação de neurogênese embrionária e adulta, orientação axonal, migração celular, formação de sinapses e sobrevivência de neurônios durante o desenvolvimento, esses processos são afetados pelo envelhecimento e pela neurodegeneração, onde a desregulação do sistema endocanabinoide (SEC) pode estar envolvida com tais fatores. (KENDALL; YUDOWSKI, 2017).

PALAVRAS-CHAVE:

Canabidiol (CBD), Fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), Neuroplasticidade.

MÉTODOS:

Os objetivos gerais visam explorar de forma abrangente e sistemática o papel do BDNF e do canabidiol na regulação da neuroplasticidade. Como objetivos específicos, iremos apresentar os principais conceitos relacionados à neuroplasticidade, bem como as vias de sinalização do BDNF e do canabidiol, avaliando o papel destes na neuroplasticidade.

Para cumprir essa revisão integrativa da literatura, foram utilizadas as bases de dados eletrônicas, via Pubmed (<http://www.pubmed.gov>) e Bireme (<https://bvsalud.org/>). Além disso, foram respeitados os critérios definidos pelo PRISMA (www.prisma-statement.org).

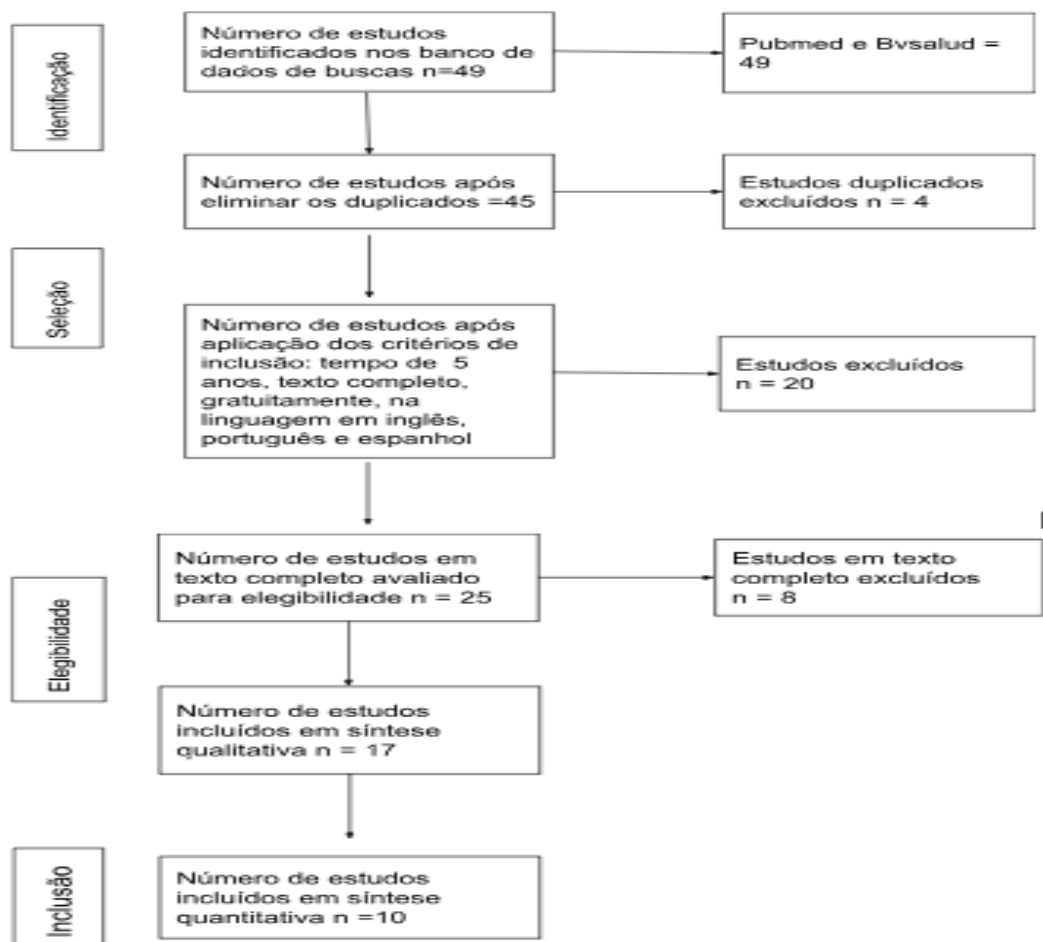
As análises dos estudos foram definidos por meio da estruturação do acrônimo PICO (Participante, Intervenção, Comparador, Outcomes), Foram utilizados os seguintes descritores (((cannabinoids) AND (brain-derived neurotrophic factor) OR (neuroplasticity)).

A seleção dos estudos foi realizada por dois revisores independentes. Os estudos elegíveis foram então lidos na íntegra e categorizados como incluídos ou excluídos.

Critérios de inclusão: relação entre Canabidiol e neuroplasticidade, sistema endocanabinóide e BDNF.

Critérios de exclusão: administração de canabidiol conjunta com THC, revisões sistemáticas, meta-análise e métodos terapêuticos somados a administração de Canabidiol.

RESULTADOS E DISCUSSÕES:



Foi alcançado ao final: 10 estudos.

CONCLUSÕES:

A revisão ainda está em andamento, por isso são conclusões apenas preliminares. Após explorar de forma abrangente e sistemática a relação do

BNDF e do Canabidiol na neuroplasticidade, concluímos até o presente momento, que o CBD apresenta efeitos neuroprotetores. Foi verificado também que o tratamento com CBD resulta no aumento da expressão de BDNF no hipocampo e diminuição dos níveis de citocinas pró- inflamatórias no hipocampo (TNF- α) e no córtex pré-frontal (IL-6). A concentração de CBD no plasma aumenta de forma dependente da dose, em condições experimentais. O CBD interage com o fator neurotrófico derivado do cérebro (BNDF), que responde a inflamação, desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e muitos outros desequilíbrios. Além disso, o CBD também estimula a neurogênese e promove a reestruturação dendrítica no hipocampo dos animais. E em curto prazo, o CBD promove efeitos neuroprotetores, sustentados em camundongos que foram submetidos ao modelo BCCAO de isquemia cerebral.

REFERÊNCIAS:

Campos AC, Brant F, Miranda AS, Machado FS, Teixeira AL. Cannabidiol increases survival and promotes rescue of cognitive function in a murine model of cerebral malaria. *Neuroscience*. 2015 Mar 19;289:166-80. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.12.051. Epub 2015 Jan 13. PMID: 25595981.

Tito PAL, Bernardino TCS, Bellozi PMQ, da Silva MCM, de Miranda AS, Vieira ÉLM, Moreira FA, Palotás A, de Oliveira ACP, Reis HJ. Cannabidiol prevents lipopolysaccharide-induced sickness behavior and alters cytokine and neurotrophic factor levels in the brain. *Pharmacol Rep*. 2021 Dec;73(6):1680-1693. doi: 10.1007/s43440-021-00301-8. Epub 2021 Jul 3. PMID: 34218397; PMCID: PMC8254454.

Meyer, E., Bonato, J.M., Mori, M.A. *et al*. Cannabidiol Confers Neuroprotection in Rats in a Model of Transient Global Cerebral Ischemia: Impact of Hippocampal Synaptic Neuroplasticity. *Mol Neurobiol* 58, 5338–5355 (2021). <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02479-7>.

Mottarlini F, Fumagalli M, Castillo-Díaz F, Piazza S, Targa G, Sangiovanni E, Pacchetti B, Sodergren MH, Dell'Agli M, Fumagalli F, Caffino L. Single and Repeated Exposure to Cannabidiol Differently Modulate BDNF Expression and Signaling in the Cortico-Striatal Brain Network. *Biomedicines*. 2022 Aug

1;10(8):1853. doi: 10.3390/biomedicines10081853. PMID: 36009400; PMCID: PMC9405391.

Koch, G., Mori, F., Codecà, C., Kusayanagi, H., Monteleone, F., Buttari, F., ... Centonze, D. (2009). Cannabis-based treatment induces polarity-reversing plasticity assessed by theta burst stimulation in humans. *Brain Stimulation*, 2(4), 229–233. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2009.03.001>.

Yarar E. Role and Function of Endocannabinoid System in Major Depressive Disease. *Med Cannabis Cannabinoids*. 2020 Dec 11;4(1):1-12. doi: 10.1159/000511979. PMID: 34676346; PMCID: PMC8525214.

Huseyin, B., Dilruba, D., Salih, S., (2020). Brain-Derived Neurotrophic Factor and Oxidative Stress in Cannabis Dependence. *Neuropsychobiology* (2020) 79 (3): 186–190. <https://doi.org/10.1159/000504626>.

Mori MA, Meyer E, Soares LM, Milani H, Guimarães FS, de Oliveira RMW. Cannabidiol reduces neuroinflammation and promotes neuroplasticity and functional recovery after brain ischemia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2017 Apr 3;75:94-105. doi: 10.1016/j.pnpbp.2016.11.005. Epub 2016 Nov 23. PMID: 27889412.

Sales AJ, Fogaça MV, Sartim AG, Pereira VS, Wegener G, Guimarães FS, Joca SRL. Cannabidiol Induces Rapid and Sustained Antidepressant-Like Effects Through Increased BDNF Signaling and Synaptogenesis in the Prefrontal Cortex. *Mol Neurobiol*. 2019 Feb;56(2):1070-1081. doi: 10.1007/s12035-018-1143-4. Epub 2018 Jun 4. PMID: 29869197.

Xu C, Chang T, Du Y, Yu C, Tan X, Li X. Pharmacokinetics of oral and intravenous cannabidiol and its antidepressant-like effects in chronic mild stress mouse model. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2019 Aug;70:103202. doi: 10.1016/j.etap.2019.103202. Epub 2019 May 30. PMID: 31173966.

FOMENTO:

Não Houve fomento ou bolsa para a realização do projeto.