

## Efecto del CBD sobre el envejecimiento de hígado, pulmón y el sistema inmunitario

Este estudio se ha llevado a cabo para profundizar en los mecanismos moleculares involucrados en el daño tisular secundario al envejecimiento y el posible efecto protector del CBD frente a las lesiones generadas en hígado, pulmón y sistema inmunitario.

**JESÚS A. FDZ. - TRESGUERRES HERNANDEZ, LISA RANCAN, BEATRIZ LINILLOS PRADILLO, SERGIO PAREDES, JULIA CENTENO Y ELENA VARA**

DEPARTAMENTOS DE FISIOLÓGIA Y DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR EN FACULTAD DE MEDICINA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE MADRID

**S**e administró CBD de la marca Phexia durante 2,5 meses a la dosis de 10 mg / Kg de peso en la comida a ratas viejas Long Evans de 13 meses. La mitad de ellas (un total de 14) se alimentaron durante 2,5 meses con el CBD y la otra mitad con comida standard. Se utilizaron además animales de 2 meses y de 5 meses como controles jóvenes para comparar. Se estudió el tejido hepático y el pulmonar para investigar por PCR la expresión génica y por Western Blot la cantidad de proteína de los parámetros de estrés oxidativo, inflamación y apoptosis más comunes. También se estudió en la

sangre y en el bazo la función inmunitaria a través de la actividad NK, de la linfoproliferación y del estado redox de la misma. Se puede observar que los animales viejos presentan un incremento muy significativo de parámetros de estrés oxidativo, de inflamación y de apoptosis tanto en músculo, hígado, como en pulmón; así como una disminución de la función inmunitaria en comparación con los animales jóvenes, y, que la administración de CBD Phexia es capaz de retornar dichos parámetros a valores similares a los de los animales jóvenes con lo que podemos deducir que el CBD es un excelente protector frente al daño tisular inducido por el envejecimiento.

### Introducción

El presente estudio se ha llevado a cabo en la Facultad de Medicina de la Universidad

Complutense de Madrid en los departamentos de Fisiología y Bioquímica y Biología molecular para investigar el efecto del cannabidiol o CBD (cedido por la marca Phexia) sobre los procesos de que conducen al envejecimiento. Las reacciones metabólicas de nuestro cuerpo además de generar energía en los “motorcitos celulares” o mitocondrias, comienzan poco a poco a generar radicales libres con muy alta capacidad destructiva tisular por lo que se inicia un proceso de deterioro de los órganos y tejidos que al principio es muy lento para después con los años irse acelerando de forma exponencial. Esto se debe a que con el tiempo la producción de radicales libres por las mitocondrias va aumentando a la vez que van disminuyendo la producción de antioxidantes capaces de neutralizarlos. Si hacemos un símil podemos considerar que el motor de un coche nue-

vo está muy bien ajustado y genera mucha energía y que según va envejeciendo cada vez produce menos fuerza y además empieza a calentarse. En definitiva, envejece.

Aunque los mecanismos moleculares implicados en los procesos de envejecimiento no son totalmente conocidos, se acepta, de forma general, que el incremento del estrés oxidativo y/o de los procesos inflamatorios juntamente con el de la muerte celular programada, juegan un papel central en los daños secundarios al envejecimiento (Dalleau et al 2013). Además, sabemos que no todos los órganos de nuestro cuerpo envejecen al mismo tiempo ni de la misma manera. Y, tampoco envejecen igual los distintos individuos.

Es imposible evitar el envejecimiento de nuestro organismo, pero es posible retardarlo. Muchos estudios han demostrado que un aporte suplementario de algunos antioxidantes es capaz de reducir el deterioro tisular y de mejorar el estado de salud. La terapia con antioxidantes específicos como melatonina o resveratrol puede no solo ofrecer un

tratamiento efectivo contra la progresión del daño tisular, sino que puede reducir los efectos secundarios asociados a muchos de los tratamientos que se aplican en la actualidad así a mejorar la calidad de vida de las personas (Tresguerres et al 2012, Paredes Rollano et al 2015, Gines et al 2017).

#### CBD

El CBD es un cannabinoide presente en el cáñamo indio y uno de los ingredientes fundamentales de la marihuana. Al revés de lo que ocurre con el Tetrahidrocannabinol (THC) carece de efectos psicotrópicos y su uso es legal en la mayoría de los países del mundo occidental (Zuardi et al 2006, Bonini et al 2018).

Se ha sugerido que este compuesto podría participar activamente en la protección contra enfermedades cardiovasculares y en la reducción de fenómenos oxidativos responsables del envejecimiento del organismo (Costa et al 2007). Su mecanismo de acción no está todavía completamente claro hoy,

aunque se conocen muchos receptores a través de los que ejerce su acción (Atalay et al 2020).

El presente estudio pretende profundizar precisamente en los mecanismos moleculares involucrados en los daños secundarios al envejecimiento y el posible efecto protector de un tratamiento crónico con CBD frente a dichas lesiones.

Se ha procedido a investigar el efecto protector/curativo que la administración crónica de CBD (10 mg/kg) durante 2,5 meses es capaz de ejercer sobre el incremento en los parámetros de inflamación, estrés oxidativo y apoptosis del musculo, hígado, pulmón y sistema inmunitario que aparece en los animales viejos en comparación con los jóvenes de 2 ó 5 mediante la medida de parámetros específicos de estas tres situaciones y de la actividad inmunitaria.

El CBD full spectrum ha sido facilitado por la marca española Phexia. Tiene una pureza superior al 99% y un contenido en THC inferior al 0,05% y se ha administrado por vía



STOELZLE PHARMA  
HEALTH & SAFETY

SUSTAINABLE PACKAGING FOR

## CBD PRODUCTS

DISCOVER OUR ALL-IN-ONE SOLUTIONS



oral en la comida para dar una dosis de 10 mg Kg/día a las ratas.

## Resultados y discusión

**ESTUDIO INMUNITARIO**—Se realizó un cultivo de sangre, bazo y timo tras el sacrificio de todos los animales una vez terminadas las 10 semanas de tratamiento con CBD o comida standard en los animales viejos para estudiar las funciones inmunitarias. Se determinó la actividad NK, la linfoproliferación y el estrés oxidativo. Las mismas medidas se llevaron a cabo en los dos grupos de animales jóvenes sin tratamiento como comparación.

No existen diferencias en el nivel de estrés oxidativo en sangre medido en forma de Malonildialdehído (TBARS) (Ayala et al 2014) entre los dos grupos de animales jóvenes de 2 ó 5 meses. Se produce sin embargo un aumento significativo a los 15 meses que es neutralizado al menos parcialmente por el tratamiento con CBD. También se produce un aumento en los animales viejos de glutatión oxidado que es neutralizado totalmente por el tratamiento con CBD. Por el contrario, el glutatión reducido disminuye a los 15 meses y es restablecido por el tratamiento con CBD.

En lo que respecta a la actividad de las células NK se produce una disminución significativa en los animales viejos con respecto a los jóvenes que se restablece de manera muy evidente con el tratamiento con CBD.

La quimiotaxis se ve incrementada en bazo en las ratas de 15 meses mientras que el tratamiento con CBD lo restablece. Todo ello nos indica que el CBD es capaz de restablecer casi totalmente la función inmunitaria en los animales viejos de la misma forma que se había demostrado anteriormente por nuestro grupo con la administración de melatonina y otras hormonas (Baeza et al 2009).

## Efecto sobre el músculo

En el sacrificio de los animales se obtiene muestras de los músculos digástrico y gastrocnemio que son sometidos al estudio de su función oxidativa. Puede observarse que los animales viejos tienen un aumento de estrés oxidativo medido en forma de MDA muscular tanto absoluto como cuando se establece una relación con los mg de proteína. Este efecto es neutralizado por el tratamiento con CBD con lo que de nuevo vemos como el CBD es capaz de rejuvenecer los músculos como habíamos demostrado previamente con la administración de GH (Brioche et al 2014).



## Efecto sobre el hígado

En las muestras de hígado se han determinado parámetros que tienen que ver con el estrés oxidativo como son el glutatión reductasa, glutatión peroxidasa y la glutatión S transferasa, con la inflamación como el TNF alfa, el NFkB y la IL1 beta y con la apoptosis como es el BAX y el AIF y la caspasa 1. Los niveles de Malonildialdehído (MDA) marcador de estrés oxidativo están significativamente incrementados en los animales viejos y el tratamiento con CBD los retorna a los valores de las ratas jóvenes (Juknat et al 2013).

Los niveles de IL 1, marcador de inflamación, en el hígado se incrementan mucho con el envejecimiento y el tratamiento con CBD es capaz de evitar dicho incremento (Rajesh et al 2010). De la misma forma ocurre con el TNF alfa que es otro marcador de inflamación se incrementa mucho con el envejecimiento y el tratamiento con CBD lo impide.

El NFkB que es otro marcador muy importante de inflamación experimenta también un incremento significativo con el envejecimiento que sin embargo se restablece al tratar a las ratas con CBD como habían visto (Pan et al 2008) en otro modelo experimental. Como parámetros de estrés oxidativo tenemos también la glutatión reductasa, la glutatión S transferasa y la glutatión peroxidasa. Las tres sufren una reducción marcada con el envejecimiento que es bloqueada por el tratamiento con CBD.

Finalmente, si estudiamos la apoptosis en el hígado vemos como los niveles de BAX, AIF y caspasa 1 que son proapoptóticas se incrementan mucho con el envejecimiento y el tratamiento con CBD lo impide de manera muy evidente.

Todos los cambios inducidos por el tratamiento con CBD son altamente significativos y nos indican un claro efecto de protección del CBD sobre los procesos de envejecimiento del hígado con la correspondiente reducción del daño tisular. Resultados similares se habían obtenido previamente por nuestro grupo con la administración de melatonina

(Kireev et al 2013 Tresguerres et al 2012) y por otros grupos con la administración de CBD (Fouad et al 2013, Gallelli et al 2018).

## Efectos a nivel del pulmón

A nivel del pulmón se vuelven a estudiar los mismos parámetros que en el hígado encontrando que ocurre exactamente igual que en



el primero, esto es que se atenúan los procesos de oxidación inflamación y apoptosis que se observan en los animales viejos por lo que se rejuvenece el tejido pulmonar. Datos similares se habían obtenido por nuestro grupo con la administración de melatonina (Puig et al 2016).

De todos estos datos puede deducirse que el CBD es capaz de reducir el estrés oxidativo, la inflamación y la apoptosis en todos los tejidos estudiados el músculo, el hígado y el pulmón a la vez que se potencian las acciones del sistema inmunitario por lo que supone un excelente tratamiento para el envejecimiento ●

## Bibliografía

- Ayala A., Muñoz M.F., Argüelles S. Lipid peroxidation: Production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxidative Med. Cell. Longev.* 2014;2014 doi: 10.1155/2014/360438.
- Atalay S, Jarocka-Karpowicz I, Skrzydlewska E. Antioxidative and anti-inflammatory properties of cannabidiol. *Antioxidants.* 2020;9(1):21.
- Baeza I, Alvarado Alvarez Pc, Salazar V, Castillo C, Ariznavarreta C Tresguerres Jaf, De La Fuente M Improvement of leucocyte functions in ovariectomized aged rats after treatment with GH, melatonin, oestrogens or phytoestrogens *J Reproductive Immunology* 80:70-79( 2009)
- Bonini SA, Premoli M, Tambaro S, Kumar A, Maccarinelli G, Memo M, et al. Cannabis sativa: a comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *J Ethnopharmacol* 2018;227:300e15
- Brioche T1,2\*, Cuesta S3\*, Gomez-Cabrera MC1, Gratas-De lamarche A2, Tresguerres JA3, and Viña J1 Growth hormone replacement therapy prevents sarcopenia by a dual mechanism: stimulation of protein synthesis and of antioxidant defenses *Journals of Gerontology Series A Biological Sciences* 69:1186-98 ( 2014)/doi:10.1093/gerona/glt187DOI
- Costa B., Trovato A.E., Comelli F., Giagnoni G., Colleoni M. The non-psychoactive cannabis constituent cannabidiol is an orally effective therapeutic agent in rat chronic inflammatory

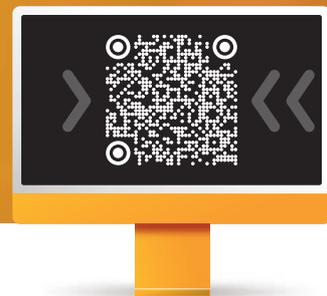
and neuropathic pain. Eur. J. Pharmacol. 2007;556:75–83. doi: 10.1016/j.ejphar.2006.11.006.

- Dalleau S., Baradat M., Guéraud F., Huc L. Cell death and diseases related to oxidative stress: 4-hydroxynonenal (HNE) in the balance. Cell Death Differ. 2013;12:1615–1630. doi: 10.1038/cdd.2013.138.
- Fouad A.A., Albuali W.H., Al-Mulhim A.S., Jresat I. Cardioprotective effect of cannabidiol in rats exposed to doxorubicin toxicity. Environ. Toxicol. Pharmacol. 2013;36:347–357. doi: 10.1016/j.etap.2013.04.018.
- Gallelli C.A., Calcagnini S., Romano A., Koczwara J.B., De Ceglia M., Dante D., Villani R., Giudetti A.M., Cassano T., Gaetani S. Modulation of the Oxidative Stress and Lipid Peroxidation by Endocannabinoids and Their Lipid Analogues. Antioxidants. 2018;7:93. doi: 10.3390/antiox7070093.
- Gines C., Sara Cuesta, Roman Kireev, Cruz Garcia, Lisa Rancan, Sergio D. Paredes, Elena Vara, Jesus A.F. Tresguerres Protective effect of resveratrol against inflammation, oxidative stress and apoptosis in pancreas of aged SAMP8 mice Experimental Gerontology 90: 61–70 (2017)
- Juknat A., Pietr M., Kozela E., Rimmerman N., Levy R., Gao F., Coppola G., Geschwind D., Vogel Z. Microarray and pathway analysis reveal distinct mechanisms underlying cannabinoid-mediated modulation of LPS-induced activation of BV-2 microglial cells. PLoS ONE. 2013;8:e61462. doi: 10.1371/journal.pone.0061462.
- Kireev RA, Bitoun S, Vara E, Tresguerres JAF Melatonin treatment protects steatotic liver after ischemia/reperfusion by diminishing inflammation, oxidative stress and apoptosis. Clinical Nutrition (Impact Factor: 3.94). 09/2013; 32:S45–S46.
- Luczaj W, Gegotek A, Skrzydiewska E. Antioxidants and HNE in redox homeostasis. Free Radic. Biol. Med. 2017;111:87–101. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.11.03344.
- Milne G.L., Yin H., Hardy K.D., Davies S.S., Roberts L.J. Isoprostane generation and function. Chem. Rev. 2011;111:5973–5996. doi: 10.1021/cr200160h.
- Oh, Y. T., Lee, J. Y., Lee, J., Lee, J. H., Kim, J. E., Ha, J., et al. (2010). Oleamide suppresses lipopolysaccharide-induced expression of iNOS and COX-2 through inhibition of NF-kappaB activation in BV2 murine microglial cells. Neurosci. Lett. 474 (3), 148–153. doi:10.1016/j.neulet.2010.03.026
- Pan H., Mukhopadhyay P., Rajesh M., Patel V., Mukhopadhyay B., Gao B., Haskó G., Pacher P. Cannabidiol attenuates cisplatin-induced nephrotoxicity by decreasing oxidative/nitrosative stress, inflammation, and cell death. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2008;328:708–714. doi: 10.1124/jpet.108.147181.
- Paredes SD, Lisa Rancan, M. Cruz Garcia Elena Vara and Jesus A. F. Tresguerres Chapter 10 Resveratrol and Aging Resveratrol: State-of-the-Art Science and Health. 2018
- Puig, Á., Rancan, L., Paredes, S.D., Carrasco, A., Vara, E., Tresguerres, J. Melatonin decreases the expression of inflammation and apoptosis markers in the lung of a senescence accelerated mice model: Exp. Gerontol. 75: 1–7 (2016) II 3.3 Q2
- Rajesh M., Mukhopadhyay P., Bátkai S., Haskó G., Liaudet L., Drel V.R., Obrosova I.G., Pacher P. Cannabidiol attenuates high glucose-induced endothelial cell inflammatory response and barrier disruption. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2007;293:610–619. doi: 10.1152/ajpheart.00236.2007.
- Rajesh M., Mukhopadhyay P., Bátkai S., Patel V., Saito K., Matsumoto S., Kashiwaya Y., Horváth B., Mukhopadhyay B., Becker L., et al. Cannabidiol attenuates cardiac dysfunction, oxidative stress, fibrosis, and inflammatory and cell death signaling pathways in diabetic cardiomyopathy. J. Am. Coll. Cardiol. 2010;56:2115–2125. doi: 10.1016/j.jacc.2010.07.033.
- Sottero B., Leonarduzzi G., Testa G., Gargiulo S., Poli G., Biasi F. Lipid Oxidation Derived Aldehydes and Oxysterols Between Health and Disease. Eur. J. Lipid Sci. Technol. 2018;121 doi: 10.1002/ejlt.201700047.
- Tham M, Yilmaz O, Alaverdashvili M, Kelly ME, Denovan-Wright EM, Laprairie RB. Allosteric and orthosteric pharmacology of cannabidiol and cannabidiol-dimethylheptyl at the type 1 and type 2 cannabinoid receptors. Br J Pharmacol 2019;176(10):1455e69.
- Tresguerres JAF, Roman Kireev1, Katherine Forman, Sara Cuesta, Ana F Tresguerres and Elena Vara Effect of Chronic Melatonin Administration on Several Physiological Parameters from Old Wistar Rats and Samp8 Mice Current Aging Science, 2012, 5: 242–253 Vomund S., Schäfer A., Parnham M.J., Brüne B., von Knethen A. Nr2f, the Master Regulator of Anti-Oxidative Responses. Int. J. Mol. Sci. 2017;18:12. doi: 10.3390/ijms18122772.
- Zuardi A W History of cannabis as a medicine: a review Braz J of Psychiatry 2006 28:153 -157

## Asegura el éxito de tu proyecto de Cannabis Medicinal

Soporte desde las primeras fases de I+D hasta la fabricación y distribución.

Para obtener más información, contáctanos:



Descubre todos **nuestros servicios**



**PQE** GROUP  
GLOBAL QUALITY SOLUTIONS

[pqegroup.com/es](http://pqegroup.com/es)