

REVISIÓN

Therapeutic potential of palmitoylethanolamide in neurodegenerative diseases

Potencial terapéutico de la palmitoiletanolamida en enfermedades neurodegenerativas

Isabela Petrone Arifa¹  , Lucas Daniel Udovin¹

¹Universidad Abierta Interamericana, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Carrera de Medicina. Buenos Aires, Argentina.

Citar como: Petrone Arifa I, Udovin LD. Therapeutic potential of palmitoylethanolamide in neurodegenerative diseases. South Health and Policy. 2024; 3:140. <https://doi.org/10.56294/shp2024140>

Enviado: 04-08-2023

Revisado: 14-11-2023

Aceptado: 31-03-2024

Publicado: 01-04-2024

Editor: Dr. Telmo Raúl Aveiro-Róbalo 

Autor para la correspondencia: Isabela Petrone Arifa 

ABSTRACT

The therapeutic potential of palmitoylethanolamide (PEA) in the treatment of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's and Parkinson's. He described how PEA, an endogenous compound with anti-inflammatory and neuroprotective properties, acted on neuroinflammation and oxidative stress by activating the PPAR- α receptor. Preclinical and clinical studies were reviewed that showed cognitive and motor improvements after administration, as well as its combination with luteolin to enhance its effect. The need for further research into other diseases such as amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia was also highlighted, emphasising the importance of rigorous methodologies to validate its efficacy.

Keywords: Palmitoleic Acid; Neuroinflammation; Alzheimer's Disease; Parkinson's Disease; Neuroprotection.

RESUMEN

El potencial terapéutico de la palmitoiletanolamida (PEA) en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el Parkinson. Describió cómo la PEA, un compuesto endógeno con propiedades antiinflamatorias y neuroprotectoras, actuó sobre la neuroinflamación y el estrés oxidativo mediante la activación del receptor PPAR- α . Se revisaron estudios preclínicos y clínicos que evidenciaron mejoras cognitivas y motoras tras su administración, así como su combinación con luteolina para potenciar su efecto. También se señaló la necesidad de ampliar la investigación hacia otras patologías como la Esclerosis Lateral Amiotrófica y la Demencia Frontotemporal, destacando la importancia de metodologías rigurosas para validar su eficacia.

Palabras clave: Palmitoiletanolamida; Neuroinflamación; Alzheimer; Parkinson; Neuroprotección.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades neurodegenerativas representan un desafío creciente para la medicina contemporánea debido a su progresiva afectación del sistema nervioso central y la falta de tratamientos curativos efectivos. Entre las más prevalentes se encuentran el Alzheimer y el Parkinson, patologías que implican deterioros significativos en las funciones cognitivas y motoras. Ante este panorama, la investigación científica ha comenzado a explorar nuevas vías terapéuticas centradas en compuestos endógenos con potencial neuroprotector. Uno de estos compuestos es la palmitoiletanolamida (PEA), una amida de ácido graso con propiedades antiinflamatorias y analgésicas que ha mostrado resultados prometedores en estudios preclínicos y clínicos. El presente texto analiza el papel de la PEA en la modulación de procesos neuroinflamatorios y su posible aplicación en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

DESARROLLO

Las enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer y el Parkinson, se caracterizan por el deterioro progresivo del sistema nervioso central, afectando funciones cognitivas y motoras. Dentro de los mecanismos fisiopatológicos involucrados se encuentran la neuroinflamación, el estrés oxidativo, la excitotoxicidad, la disfunción de la barrera hematoencefálica y la pérdida de la homeostasis intracelular.^(1,2) Ante la ausencia de tratamientos curativos y la limitada eficacia de las terapias disponibles, se ha explorado el potencial terapéutico de compuestos endógenos como la palmitoiletanolamida (PEA), una amida de ácido graso con propiedades antiinflamatorias, analgésicas y neuroprotectoras.^(3,4)

La PEA se sintetiza en respuesta al estrés celular y actúa regulando procesos inflamatorios mediante la activación del receptor PPAR- α , con efectos sobre células gliales como los astrocitos y microglía, clave en la neuroinflamación.^(5,6) De esta manera, se ha evidenciado que la PEA puede modular la liberación de citocinas proinflamatorias como TNF- α e IL-1 β , así como reducir la síntesis de óxido nítrico, contribuyendo a la neuroprotección en diversos modelos experimentales.^(7,8,9)

En modelos murinos, particularmente en la línea celular neuronal HT-22 del hipocampo, se ha observado que la administración de PEA puede prevenir o revertir el daño neuronal inducido por hipoxia y reoxigenación, condiciones que simulan eventos de isquemia cerebral y estrés oxidativo.^(5,10) Este modelo resulta útil para explorar efectos moleculares y funcionales de nuevos tratamientos antes de su aplicación en humanos.

Estudios preclínicos y clínicos revisados por Colizzi et al.⁽⁴⁾ sugieren que la PEA podría tener efectos positivos en la mejora de síntomas cognitivos, incluso en estados avanzados de neurodegeneración. En el caso del Parkinson, Brotini et al.^(11,12) documentaron mejoras motoras y funcionales con la administración de PEA ultra-micronizada, ya sea como monoterapia o adyuvante. En el Alzheimer, investigaciones como la de Altamura et al.⁽¹³⁾ y Beggiato et al.⁽¹⁴⁾ han vinculado la acción de la PEA con la preservación de funciones cognitivas, disminución de la neuroinflamación y reducción del glutamato excitotóxico.

La asociación de PEA con otros compuestos como la luteolina, un flavonoide con propiedades antioxidantes, ha demostrado sinergia en la reducción del daño neuronal y el estímulo de la neurogénesis en modelos experimentales.^(6,8) Esta combinación parece potenciar la acción neuroprotectora del tratamiento, lo cual resulta particularmente prometedor para el desarrollo de terapias combinadas.

No obstante, el enfoque mayoritario de los estudios clínicos en humanos ha sido sobre los efectos antiinflamatorios y analgésicos de la PEA, especialmente en cuadros de dolor crónico como la ciática o el síndrome del túnel carpiano,^(15,16) quedando menos explorada su aplicación directa como neuroprotector en enfermedades degenerativas.

Asimismo, aunque los efectos benéficos de otros endocannabinoides como la anandamida (AEA) y la oleoiletanolamida (OEA) han sido también reconocidos en la literatura, el perfil terapéutico de la PEA resalta por su seguridad y escasa interferencia farmacológica, lo que permite su uso combinado con otros tratamientos sin riesgos mayores.^(9,17)

El desafío actual radica en ampliar la investigación sobre la PEA en patologías menos estudiadas como la Esclerosis Lateral Amiotrófica^(18,19) y la Demencia Frontotemporal,^(20,21) dado que la mayoría de los ensayos se han centrado en el Alzheimer y el Parkinson. Además, se requiere mayor uniformidad metodológica en cuanto a dosis, duración de tratamiento y caracterización de las muestras tanto en estudios clínicos como preclínicos.

Finalmente, la revisión de Pardal-Refoyo y Pardal-Peláez⁽²²⁾ destaca la importancia de aplicar criterios rigurosos y sistemáticos en la recolección y análisis de datos en revisiones científicas, subrayando que solo mediante metodologías bien estructuradas se pueden alcanzar conclusiones válidas y generalizables sobre intervenciones emergentes como la PEA.⁽²³⁾

CONCLUSIONES

La palmitoiletanolamida (PEA) emerge como una alternativa terapéutica interesante en el abordaje de enfermedades neurodegenerativas, gracias a su capacidad para modular procesos inflamatorios y proteger las neuronas frente al estrés oxidativo y la excitotoxicidad. Si bien los estudios existentes ofrecen evidencia alentadora, especialmente en modelos de Alzheimer y Parkinson, es necesario profundizar en su evaluación clínica con metodologías más homogéneas y aplicarlas a un espectro más amplio de patologías. La combinación de PEA con otros compuestos, como la luteolina, así como su perfil de seguridad y escasa interferencia farmacológica, la posicionan como una candidata prometedora en el desarrollo de terapias combinadas más eficaces y seguras. El avance en este campo dependerá de investigaciones rigurosas que validen su eficacia y amplíen su campo de aplicación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kempuraj D, Thangavel R, Natteru PA, Selvakumar GP, Saeed D, Zahoor H, et al. Neuroinflammation induces neurodegeneration. *J Neurol Neurosurg Spine*. 2016;1:1003-1017.

2. Kwon HS, Koh SH. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes. *Transl Neurodegener.* 2020;9:42.
3. Keppel Hesselink JM, de Boer T, Witkamp RF. Palmitoylethanolamide: a natural body-own anti-inflammatory agent, effective and safe against influenza and common cold. *Int J Inflam.* 2013;2013:151028. Epub 2013 Aug 27.
4. Colizzi M, Bortoletto R, Colli C, Bonomo E, Pagliaro D, Maso E, et al. Therapeutic effect of palmitoylethanolamide in cognitive decline: a systematic review and preliminary meta-analysis of preclinical and clinical evidence. *Front Psychiatry.* 2022;13:1001274. Published 2022 Oct 28.
5. Koch M, Kreutz S, Böttger C, Benz A, Maronde E, Ghadban C, et al. Palmitoylethanolamide protects dentate gyrus granule cells via peroxisome proliferator-activated receptor- α . *Neurotox Res.* 2011;19(2):330-340. doi:10.1007/s12640-010-9166-2. Epub 2010 Mar 11. PMID: 20221904.
6. Siracusa R, Paterniti I, Impellizzeri D, Cordaro M, Crupi R, Navarra M, et al. The association of palmitoylethanolamide with luteolin decreases neuroinflammation and stimulates autophagy in Parkinson's disease model. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2015;14(10):1350-1365. doi:10.2174/1871527314666150821102823. PMID: 26295827.
7. Crupi R, Impellizzeri D, Cordaro M, et al. N-palmitoylethanolamide prevents Parkinsonian phenotypes in aged mice. *Mol Neurobiol.* 2018;55:8455-8472. doi:10.1007/s12035-018-0959-2.
8. Paterniti I, Cordaro M, Campolo M, Siracusa R, Cornelius C, Navarra M, et al. Neuroprotection by association of palmitoylethanolamide with luteolin in experimental Alzheimer's disease models: the control of neuroinflammation. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2014;13(9):1530-1541. doi:10.2174/1871527313666140806124322. PMID: 25106636.
9. Kasatkina LA, Rittchen S, Sturm EM. Neuroprotective and immunomodulatory action of the endocannabinoid system under neuroinflammation. *Int J Mol Sci.* 2021;22(21):11783.
10. Zhang L, Tang W, Ouyang Y, Zhang M, Li R, Sun L, et al. N-palmitoylethanolamine modulates hippocampal neuroplasticity in rats with stress-induced depressive behavior phenotype. *Eur J Pharmacol.* 2023;957:176041. doi:10.1016/j.ejphar.2023.176041.
11. Brotini S. Palmitoylethanolamide/luteolin as adjuvant therapy to improve an unusual case of camptocormia in a patient with Parkinson's disease: a case report. *Innov Clin Neurosci.* 2021;18:12-14.
12. Brotini S, Schievano C, Guidi L. Ultra-micronized palmitoylethanolamide: an efficacious adjuvant therapy for Parkinson's disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2017;16(6):705-713. doi:10.2174/1871527316666170321124949.
13. Altamura C, Ventriglia M, Martini MG, Montesano D, Errante Y, Piscitelli F, et al. Elevation of plasma 2-arachidonoylglycerol levels in Alzheimer's disease patients as a potential protective mechanism against neurodegenerative decline. *J Alzheimers Dis.* 2015;46(2):497-506. doi:10.3233/JAD-142349. PMID: 25818503.
14. Beggiato S, Tomasini MC, Cassano T, Ferraro L. Chronic oral palmitoylethanolamide administration rescues cognitive deficit and reduces neuroinflammation, oxidative stress, and glutamate levels in a transgenic murine model of Alzheimer's disease. *J Clin Med.* 2020;9(2):428. doi:10.3390/jcm9020428. PMID: 32033363; PMCID: PMC7074257.
15. Keppel Hesselink JM, Kopsky DJ. Palmitoylethanolamide, a nutraceutical, in nerve compression syndromes: efficacy and safety in sciatic pain and carpal tunnel syndrome. *J Pain Res.* 2015;8:729-734. Epub 2015 Oct 23.
16. Paladini A, Fusco M, Cenacchi T, Schievano C, Piroli A, Varrassi G. Palmitoylethanolamide, a special food for medical purposes, in the treatment of chronic pain: a pooled data meta-analysis. *Pain Physician.* 2016;19(2):11-24.

17. Guzman-Martinez L, Maccioni RB, Andrade V, Navarrete LP, Pastor MG, Ramos-Escobar N. Neuroinflammation as a common feature of neurodegenerative disorders. *Front Pharmacol.* 2019;10:1008.
18. Clemente S. Amyotrophic lateral sclerosis treatment with ultramicrosized palmitoylethanolamide: a case report. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2012;11(7):933-936. doi:10.2174/1871527311201070933. PMID: 22998138.
19. Palma E, Reyes-Ruiz JM, Lopercolo D, Roseti C, Bertollini C, Ruffolo G, et al. Acetylcholine receptors from human muscle as pharmacological targets for ALS therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(11):3060-3065. doi:10.1073/pnas.1600251113. Epub 2016 Feb 29. PMID: 26929355; PMCID: PMC4801305.
20. Young JJ, Lavakumar M, Tampi D, Balachandran S, Tampi RR. Frontotemporal dementia: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2018;8:33-48. Epub 2018 Nov 10.
21. Assogna M, Casula EP, Borghi I, Bonni S, Samà D, Motta C, et al. Effects of palmitoylethanolamide combined with luteoline on frontal lobe functions, high frequency oscillations, and GABAergic transmission in patients with frontotemporal dementia. *J Alzheimers Dis.* 2020;76(4):1297-1308. doi:10.3233/JAD-200426. PMID: 32623398.
22. Pardal-Refoyo JL, Pardal-Peláez B. Anotaciones para estructurar una revisión sistemática. *Rev ORL.* 2020;11(2):155-160. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2444-79862020000200005. Epub 2020 Oct 13. doi:10.14201/orl.22882.
23. GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health.* 2022;7(2):e105-e125. Epub 2022 Jan 6.

FINANCIACIÓN

Ninguna.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Conceptualización: Isabela Petrone Arifa, Lucas Daniel Udovin.

Curación de datos: Isabela Petrone Arifa, Lucas Daniel Udovin.

Análisis formal: Isabela Petrone Arifa, Lucas Daniel Udovin.

Investigación: Isabela Petrone Arifa, Lucas Daniel Udovin.

Metodología: Isabela Petrone Arifa, Lucas Daniel Udovin.

Administración del proyecto: Isabela Petrone Arifa, Lucas Daniel Udovin.

Recursos: Isabela Petrone Arifa, Lucas Daniel Udovin.

Software: Isabela Petrone Arifa, Lucas Daniel Udovin.

Supervisión: Isabela Petrone Arifa, Lucas Daniel Udovin.

Validación: Isabela Petrone Arifa, Lucas Daniel Udovin.

Visualización: Isabela Petrone Arifa, Lucas Daniel Udovin.

Redacción - borrador original: Isabela Petrone Arifa, Lucas Daniel Udovin.

Redacción - revisión y edición: Isabela Petrone Arifa, Lucas Daniel Udovin.