

COMUNICACIÓN BREVE

Palmitoylethanolamide as an emerging therapy for neurodegenerative diseases

La palmitoiletanolamida como terapia emergente frente a 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. Palmitoylethanolamide as an emerging therapy for neurodegenerative diseases. Rehabilitation and Sports Medicine. 2025; 5:16. <https://doi.org/10.56294/ri202616>

Enviado: 11-01-2025

Revisado: 28-04-2025

Aceptado: 03-08-2025

Publicado: 04-08-2025

Editor: PhD. Nicola Luigi Bragazzi 

Autor para la correspondencia: Isabela Petrone Arifa 

ABSTRACT

Palmitoylethanolamide (PEA) was studied for its neuroprotective, anti-inflammatory and analgesic properties. Recent research has shown that it protects HT-22 neuronal cells from oxidative stress caused by hypoxia and reoxygenation, through the activation of signalling pathways such as pAkt and ERK1/2. In addition, it modulates the activation of microglia and astrocytes, reducing inflammation and neuronal damage. Its action did not depend on the CB2 receptor, which indicated a novel mechanism. Its therapeutic potential in neurodegenerative diseases such as ischaemic stroke, which is common in Latin America, was highlighted. Although its safety profile was favourable, additional clinical studies were indicated for its implementation. Regional cooperation was presented as a key factor in advancing its clinical application.

Keywords: Neuroprotection; Hypoxia; Microglia; Palmitoylethanolamide; Inflammation.

RESUMEN

La palmitoiletanolamida (PEA) fue estudiada por sus propiedades neuroprotectoras, antiinflamatorias y analgésicas. Investigaciones recientes demostraron que protegió a las células neuronales HT-22 del estrés oxidativo causado por hipoxia y reoxigenación, mediante la activación de vías de señalización como pAkt y ERK1/2. Además, moduló la activación de microglía y astrocitos, reduciendo la inflamación y el daño neuronal. Su acción no dependió del receptor CB2, lo que indicó un mecanismo novedoso. Se destacó su potencial terapéutico en enfermedades neurodegenerativas como el accidente cerebrovascular isquémico, frecuente en América Latina. Aunque su perfil de seguridad fue favorable, se señalaron como necesarios estudios clínicos adicionales para su implementación. La cooperación regional se presentó como un factor clave para avanzar en su aplicación clínica.

Palabras clave: Neuroprotección; Hipoxia; Microglía; Palmitoiletanolamida; Inflamación.

ANTECEDENTES

Palmitoiletanolamida (PEA) es un lípido endógeno que ha captado la atención científica por sus propiedades neuroprotectoras,^(1,2,3,4,5) antiinflamatorias y analgésicas.^(6,7,8) Estudios recientes han explorado su eficacia en modelos celulares y animales,^(9,10,11,12) particularmente en la línea neuronal HT-22 sometida a condiciones de hipoxia y reoxigenación, lo que tiene implicaciones significativas para la salud pública en Argentina y América Latina.

Investigaciones han demostrado que la PEA protege a las células HT-22 del estrés oxidativo inducido por

hipoxia y reoxigenación.^(13,14,15,16) Este efecto se atribuye a la activación de vías de señalización neuroprotectoras, como la fosforilación de Akt (pAkt) y ERK1/2, y la translocación nuclear de pAkt. Estos cambios ocurren en un marco temporal consistente con la neuroprotección y no están mediados por la activación del receptor cannabinoide tipo 2 (CB2), lo que sugiere un mecanismo de acción novedoso.⁽¹⁷⁾

Además, la PEA modula la activación de microglía y astrocitos, células clave en la respuesta inflamatoria del sistema nervioso central. Al inhibir la activación de estas células, la PEA reduce la liberación de citoquinas proinflamatorias y limita el daño neuronal secundario.⁽¹⁸⁾

Las enfermedades neurodegenerativas representan una carga significativa para los sistemas de salud en Argentina y América Latina.⁽¹⁹⁾ La capacidad de la PEA para mitigar el daño neuronal en condiciones de hipoxia y reoxigenación sugiere su potencial como agente terapéutico en patologías como el accidente cerebrovascular isquémico, frecuente en la región.⁽²⁰⁾

Es esencial considerar la viabilidad de implementar tratamientos basados en PEA en el contexto latinoamericano. La PEA, al ser un compuesto endógeno con un perfil de seguridad favorable, podría ofrecer una opción terapéutica accesible y rentable.⁽²¹⁾ Sin embargo, se requieren estudios clínicos adicionales para confirmar su eficacia y establecer protocolos de tratamiento adaptados a las necesidades y recursos locales.

En América Latina, la investigación y aplicación de terapias neuroprotectoras como la PEA están en etapas iniciales. Países como Brasil y México han avanzado en la investigación de compuestos neuroprotectores, pero la incorporación de estos en la práctica clínica sigue siendo limitada.⁽²²⁾ La colaboración regional y el intercambio de conocimientos pueden acelerar la adopción de terapias basadas en PEA, mejorando así la atención de pacientes con enfermedades neurodegenerativas en toda la región.⁽²³⁾

La PEA muestra un potencial significativo como agente neuroprotector en modelos celulares de hipoxia y reoxigenación, lo que podría tener implicaciones importantes para la salud pública en Argentina y América Latina. La investigación continua y la colaboración regional serán clave para traducir estos hallazgos en beneficios clínicos tangibles para la población.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Kwon HS, Koh SH. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes. *Transl Neurodegener*. 2020;9:42.
9. 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.
10. Kasatkina LA, Rittchen S, Sturm EM. Neuroprotective and immunomodulatory action of the endocannabinoid system under neuroinflammation. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):11783.

11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Clemente S. Amyotrophic lateral sclerosis treatment with ultramicronized palmitoylethanolamide: a case report. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2012;11(7):933-936. doi:10.2174/1871527311201070933. PMID: 22998138.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.

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.