

Contenido:

1. Saludo del Presidente
2. Premio de la 12ª Reunión anual de la SEIC, Madrid 2012: "Localización subcelular de las enzimas de biosíntesis de endocannabinoides NAPE-PLD y DAGL- α en el núcleo ventromedial del hipotálamo de ratón" (Leire Reguero)
3. Premio de la 13ª Reunión anual de la SEIC, Madrid 2012: "Extractos botánicos enriquecidos en Δ^9 -THC y cannabidiol reducen el fenotipo de tipo Alzheimer en los ratones APP/PS1" (Ester Aso)
4. Artículo: "Una puesta al día en las relaciones entre cannabis y psicosis" (Luis Núñez)
5. Artículo: "Asociaciones de cannabis y automedicación" (Javier Pedraza)
6. Agenda
7. Últimas publicaciones sobre cannabinoides de investigadores españoles

1. Saludo del Presidente

Estimados socios:

Me resulta difícil comenzar este Saludo por un tema que no sea el de los drásticos e indignantes recortes en inversión en I+D+i que el Gobierno nacional, así como muchos Gobiernos autonómicos y otras instituciones, nos están aplicando a lo largo de estos últimos tiempos, los cuales causarán, sin duda alguna, un serio daño al cada vez más debilitado sistema de investigación de nuestro entorno. Como ya os anunciamos, la SEIC se adhirió a la carta de protesta que la COSCE envió al Presidente del Gobierno el pasado 27 de febrero y perseverará en sus esfuerzos por sumarse a iniciativas similares.

(http://www.cosce.org/pdf/CartaPresidenciaGobiernoCOSCE_firmas_sociedades.pdf)

Por otro lado, habréis recibido recientemente por correo electrónico información acerca de la actualización del pago de las cuotas de socio, proceso que activamos habitualmente en estas fechas y que esperamos pueda ser finalizado con premura. Quería agradeceros de antemano vuestra colaboración en tan importante asunto, ya que, como bien sabéis, el disponer de este pequeño pero muy valioso "fondo de cohesión" nos permite llevar a cabo actividades para apoyar a los investigadores jóvenes tales como la reciente convocatoria de ayudas de viaje para el próximo *6th European Workshop on Cannabinoid Research* (Dublín).

Por último, comunicaros que continuamos con los preparativos de la 14ª reunión científica anual de la SEIC (Barcelona) y recordaros que, desde hace aproximadamente un mes, tenemos una página en *Facebook* (Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides-SEIC) y una cuenta en *Twitter* (@SEICannabinoide). Esperamos que os sean de utilidad y os animamos encarecidamente a utilizarlas para conseguir una amplia difusión de nuestras actividades.

Saludos cordiales,

Manuel

2. Premio de la 13ª Reunión anual de la SEIC, Madrid 2012

LOCALIZACIÓN SUBCELULAR DE LAS ENZIMAS DE BIOSÍNTESIS DE ENDOCANNABINOIDES NAPE-PLD Y DAGL- α EN EL NÚCLEO VENTROMEDIAL DEL HIPOTÁLAMO DE RATÓN

Leire Reguero

Universidad del País Vasco (UPV/EHU)

Es bien conocido que el sistema endocannabinoide (receptores, cannabinoides endógenos y sus proteínas de síntesis, transporte y degradación) y el hipotálamo, entre otros el núcleo ventromedial (VMH), participan en funciones homeostáticas y comportamentales, tales como la regulación de la ingesta y el balance energético. De tal modo, el sistema endocannabinoide ejerce un control modulador de la actividad neuronal a través de la activación presináptica de receptores CB₁ localizados en vías nerviosas excitadoras e inhibitoras, que integran las redes cerebrales encargadas de regular la función hipotalámica (Di Marzo y Matias, 2005). Por otra parte, los niveles hipotalámicos de los dos principales endocannabinoides, 2-araquidonilglicerol (2-AG) y anandamida, aumentan durante el ayuno y disminuyen después de la ingesta, hasta alcanzar el punto crítico que favorece un nuevo estado motivacional para la toma de alimentos (Pagotto y cols., 2006). En el VMH, CB₁ está distribuido en terminales sinápticas GABAérgicas, glutamatérgicas de origen subcortical y, en menor medida, de origen cortical (Reguero y cols., 2011). Sin embargo, la distribución en este núcleo de N-acilfosfatidiletanolamina fosfolipasa D (NAPE-PLD), enzima biosintética de anandamida y de otros compuestos bioactivos relacionados, y de diacilglicerol lipasa- α (DAGL- α), la principal enzima de síntesis de 2-AG en el cerebro, es de momento un enigma.

Por todo ello, el objetivo de esta investigación ha sido el estudio de la localización ultraestructural de NAPE-PLD y DAGL- α en el VMH de ratones C57 silvestres. Utilizamos para tal fin anticuerpos específicos frente a NAPE-PLD (4 μ g/ml, producido en cobaya, Frontier Science, Japón) y frente a DAGL- α (2 μ g/ml, producido en conejo, Frontier Science, Japón) combinados con una técnica de alta resolución de inmuno-oro intensificado con plata preinclusión para microscopía electrónica. En paralelo a estos experimen-

tos, los anticuerpos fueron testados en el VMH de ratones mutantes carentes de NAPE-PLD (suministrados generosamente por el Dr. Juan Suárez) y DAGL- α (suministrados generosamente por el Dr. Masahiko Watanabe). En estos tejidos, el patrón de distribución de las correspondientes enzimas no fue observado.

La enzima NAPE-PLD se localiza a nivel subcelular en membranas de dendritas postsinápticas y de terminales presinápticas. A su vez, está en el interior de estos compartimentos neuronales y también en ocasiones los orgánulos intracelulares, como el retículo endoplasmático liso, presentan inmunopartículas. El 45,2% del marcado se distribuye en perfiles dendríticos y el 41,5% en terminales sinápticas. Sin embargo, el porcentaje de dendritas inmunopositivas para NAPE-PLD (49,5%) es significativamente mayor ($\chi^2=13,71$, $p=0,0002$) que el porcentaje de terminales positivas (30,9%). Asimismo, DAGL- α se localiza mayoritariamente sobre las membranas de dendritas y espinas dendríticas postsinápticas (56,7% de las inmunopartículas). De la misma manera, el porcentaje de dendritas (54,4%) y espinas DAGL- α inmunopositivas (44,4%) resulta bastante elevado.

Por lo tanto en el VMH, la enzima NAPE-PLD se localiza a nivel presináptico y postsináptico, mostrando un patrón subcelular con preferencia dendrítica; DAGL- α es postsináptica, distribuida principalmente sobre membranas de dendritas y espinas dendríticas. La localización presináptica y postsináptica de NAPE-PLD sugiere que la anandamida y/u otras N-aciletanolaminas pueden actuar como mensajeros anterógrados y/o retrógrados en el VMH. Queda por esclarecer el papel que juega la anandamida en todos estos procesos de señalización sináptica, y entender los mecanismos por los cuales la administración de anandamida en el VMH estimula el apetito (Jamshidi y Taylor, 2001). Por otra parte, los niveles de 2-AG disponibles para alcanzar los receptores CB₁ presinápticos distribuidos en las sinapsis excitadoras o inhibitoras del VMH (Reguero y cols., 2011), dependerán de la precisa localización subcelular de DAGL- α demostrada en esta investigación. Esto es importante pues, al menos en parte, el control de la transmisión glutamatérgica y GABAérgica por CB₁ es responsable de la función orexigénica y anorexigénica, respectivamente, de los cannabinoides

en ingesta estimulada (Bellocchio y cols., 2010).

En conclusión, el núcleo ventromedial del hipotálamo debe entenderse como un lugar donde el sistema endocannabinoide participa en las conductas alimentarias, a través de la modulación, por los cannabinoides producidos endógenamente, de la neurotransmisión inhibitoria y excitadora controlada por los receptores CB₁. Los resultados anatómicos presentados contribuyen a la mejor comprensión de la compleja regulación del balance energético ejercida por el sistema endocannabinoide.

FINANCIACIÓN:

El laboratorio del Dr. Pedro Grandes está financiado por GIC07/70-IT-432-07, SAF2009-07065 y RETICS-RTA RD07/0001/2001. L. Reguero dispone de un contrato de especialización postdoctoral de la Universidad del País Vasco UPV/EHU.

BIBLIOGRAFÍA:

Bellocchio L, Lafenêtre P, Cannich A, Cota D, Puente N, Grandes P, Chaouloff F, Piazza PV, Marsicano G (2010) Bimodal control of stimulated food intake by the endocannabinoid system. *Nat Neurosci*, 13: 281-283.

Di Marzo V, Matias I (2005) Endocannabinoid control of food intake and energy balance. *Nat Neurosci*, 8: 585-589.

Jamshidi N, Taylor DA (2001) Anandamide administration into the ventromedial hypothalamus stimulates appetite in rats. *Br J Pharmacol*, 134: 1151-1154.

Pagotto U, Marsicano G, Cota D, Lutz B, Pasquali R (2006) The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocr Rev*, 27: 73-100.

Reguero L, Puente N, Elezgarai I, Mendizabal-Zubiaga J, Canduela MJ, Buceta I, Ramos A, Suárez J, Rodríguez de Fonseca F, Marsicano G, Grandes P (2011) GABAergic and cortical and subcortical glutamatergic axon terminals contain CB1 cannabinoid receptors in the ventromedial nucleus of the hypothalamus. *PLoS One*, 6: e26167.

3. Premio de la 13^a Reunión anual de la SEIC, Madrid 2012

EXTRACTOS BOTÁNICOS ENRIQUECIDOS EN Δ⁹-THC Y CANNABIDIOL REDUCEN EL FENOTIPO DE TIPO ALZHEIMER EN LOS RATONES APP/PS1

Ester Aso

Hospital Universitari de Bellvitge

La enfermedad de Alzheimer (EA) se considera un proceso neurodegenerativo multifactorial en el que, además de los característicos depósitos extracelulares del péptido β-amiloide (Aβ) y de la hiperfosforilación de la proteína tau en forma de ovillos neurofibrilares, numerosos procesos celulares se hayan alterados, desencadenando un fallo energético severo, estrés oxidativo excesivo e inflamación crónica, que pueden comprometer de manera irremediable la viabilidad neuronal (Ferrer, 2012; Selkoe, 2012).

La manipulación del sistema endocannabinoide podría suponer una aproximación versátil para el tratamiento de la EA teniendo en cuenta las numerosas evidencias que indican que los compuestos cannabinoides proporcionan neuroprotección mediante la reducción de la pérdida neuronal, de la neuroinflamación y del estrés oxidativo, así como mediante la estimulación de

los mecanismos intrínsecos de reparación cerebral (Campbell & Gowran, 2007). Estudios previos basados en muestras humanas *post mortem* o en modelos experimentales de la EA sugieren la participación del sistema endocannabinoide en la patofisiología de la enfermedad. Así, el análisis de muestras cerebrales de la EA reveló un incremento de la expresión de los receptores CB₁ y CB₂ en la microglía circundante a las placas seniles y una reducción en la expresión de CB₁ en las neuronas más alejadas de las placas (Benito et al., 2003; Ramírez et al., 2005). En línea con la hipótesis neuroprotectora de los cannabinoides, recientemente se han publicado resultados prometedores que demuestran una mejora en el rendimiento cognitivo de dos modelos murinos de la EA después de un tratamiento crónico con dosis no psicotrópicas de un agonista específico del receptor CB₁ (Aso *et al.*, 2012) o bien con agonistas CB₂ (Martín-Moreno *et al.*, 2012). En ambos casos, la mejora sintomática parece estar relacionada con la reducción de la respuesta inflamatoria asociada a la deposición del péptido Aβ, así como a la reducción de sus efectos tóxicos.

Teniendo en cuenta las evidencias mencionadas anteriormente, el objetivo principal de nuestro trabajo fue evaluar el efecto de

los componentes del Sativex® a nivel cognitivo y molecular en un modelo animal de la EA, el ratón doble transgénico APP/PS1. Sativex® es el primer medicamento basado en cannabinoides que ha sido aprobado en UK, Canadá y España para el tratamiento de la espasticidad asociada a la esclerosis múltiple y se haya en fase de ensayo clínico para otras aplicaciones terapéuticas. Los componentes principales de Sativex® son dos extractos botánicos enriquecidos en Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) y en cannabidiol (CBD).

Administramos diariamente durante 5 semanas el extracto botánico enriquecido en THC a una dosis no amnésica (0.75 mg/kg, i.p.), el extracto botánico enriquecido en CBD (0.75 mg/kg, i.p.) o la combinación de ambos (0.75 mg/kg THC + 0.75 mg/kg CBD) a un grupo de ratones wild-type y APP/PS1 de 6 meses de edad, que es considerada la fase sintomática inicial en los ratones APP/PS1 (Aso *et al.*, 2011). Tras un periodo de *wash-out* (1 semana), evaluamos la capacidad cognitiva de los animales. Tanto el extracto rico en THC como en CBD produjeron una mejora en el rendimiento de los animales en el test de reconocimiento de dos objetos, aunque no redujeron el déficit de aprendizaje que presentan los ratones APP/PS1 en el test de la evitación activa. En cambio, la combinación de THC+CBD (Sativex®) indujo una mejora significativa tanto en el test de memoria como en el test de aprendizaje, sugiriendo una potenciación de los efectos positivos de ambos compuestos cuando son administrados de forma combinada. Cabe destacar que, a pesar del efecto positivo observado en los animales APP/PS1, la administración crónica de THC produjo un déficit en el reconocimiento de objetos de los animales wild-type.

En cuanto a los posibles mecanismos moleculares subyacentes a la mejora cognitiva inducida por el Sativex® en nuestro modelo animal de la EA, lo más destacado de cuánto hemos podido analizar hasta la fecha es la reducción en la corteza de los animales tratados con THC+CBD del contenido del péptido soluble $A\beta_{1-42}$, que es considerada la forma más tóxica del péptido $A\beta$. Esta reducción en el contenido de $A\beta_{1-42}$ inducida por los cannabinoides parece estar relacionada con una disminución de la actividad y expresión de la β -secretasa, uno de los en-

zimas responsables del procesamiento de la proteína precursora de amiloide (APP) que participa en la formación de $A\beta$. Además, la combinación de THC y CBD indujo la reducción de la reactividad astrocitaria y microglial observada alrededor de las placas seniles, así como de otros parámetros inflamatorios, como se esperaba teniendo en cuenta la literatura previa.

El análisis de la expresión génica diferencial mediante el uso de microarrays nos ha permitido identificar otros mecanismos implicados en los efectos del THC y el CBD en los ratones APP/PS1. Un primer estudio funcional de los genes cuya expresión se vio significativamente alterada por los extractos cannabinoides sugiere que ciertas vías asociadas con el metabolismo y la oxidación, con los procesos intracelulares implicados en la degradación de moléculas, y con la inmunomodulación, así como otras vías de señalización, pueden considerarse como los mecanismos subyacentes a los efectos beneficiosos de los cannabinoides en nuestro modelo de la EA. Confiamos en que futuros estudios nos permitan discernir la relevancia de estos hallazgos e incrementar el conocimiento sobre el potencial terapéutico de los cannabinoides en la EA.

BIBLIOGRAFÍA

- Aso, E., Lomoio, S., López-González, I., Joda, L., Carmona, M., Fernández-Yagüe, N., Moreno, J., Juvés, S., Pujol, A., Pamplona, R., Portero-Otín, M., Martín, V., Díaz, M., & Ferrer, I. (2011) Amyloid generation and dysfunctional immunoproteasome activation with disease progression in animal model of familial Alzheimer disease. *Brain Pathology*, **22**, 636-653.
- Aso, E., Palomer, E., Juvés, S., Maldonado, R., Muñoz, F.J., & Ferrer, I. (2012) CB1 agonist ACEA protects neurons and reduces the cognitive impairment of A β PP/PS1 mice. *Journal of Alzheimer's Disease*, **30**, 439-459.
- Benito, C., Núñez, E., Tolón, R.M., Carrier, E.J., Rábano, A., Hillard, C.J., & Romero, J. (2003) Cannabinoid CB2 receptors and fatty acid amide hydrolase are selectively overexpressed in neuritic plaque-associated glia in Alzheimer's disease brains. *Journal of Neuroscience*, **23**, 11136-11141.
- Campbell, V. a & Gowran, a (2007) Alzheimer's disease; taking the edge off with cannabinoids? *British Journal of Pharmacology*, **152**, 655-662.
- Ferrer, I. (2012) Defining Alzheimer as a common age-related neurodegenerative process not inevitably leading to dementia. *Progress in Neurobiology*, **97**, 38-51.
- Martín-Moreno, A.M., Brera, B., Spuch, C., Carro, E., García-García, L., Delgado, M., Pozo, M. a,

Innamorato, N.G., Cuadrado, A., & De Ceballos, M.L. (2012) Prolonged oral cannabinoid administration prevents neuroinflammation, lowers β -amyloid levels and improves cognitive performance in Tg APP 2576 mice. *Journal of Neuroinflammation*, **9**, 8.

Ramírez, B.G., Blázquez, C., Gómez del Pulgar, T., Guzmán, M., & De Ceballos, M.L. (2005) Prevention of Alzheimer's disease pathology by cannabinoids:

neuroprotection mediated by blockade of microglial activation. *Journal of Neuroscience*, **25**, 1904–1913.

Selkoe, D.J. (2012) Preventing Alzheimer's disease. *Science* **337**, 1488–1492.

4. Artículo: "Una puesta al día en las relaciones entre cannabis y psicosis"

Luis Núñez

Centro Médico de Pamplona

El primer estudio que encontró relación entre consumo de cannabis y la psicosis fue el de Andreassen et al., (1987), en una muestra de 45,570 soldados, a los que siguieron durante 15 años. Encontraron que los consumidores presentaban 2,4 más riesgo (6 si habían consumido más de 50 veces durante toda su vida) que los no consumidores de presentar un cuadro psicótico (principalmente esquizofrenia). Fue muy criticado por no evaluar rasgos prepsicóticos previos, no se incluyó el consumo de otras sustancias, el dato de consumo fue descrito por los sujetos y además, el consumo de cannabis podría ser una consecuencia de la esquizofrenia.

En los años 2002 y 2003 se publicaron varios estudios de cohortes llevados a cabo en diversos países del mundo, con muestras muy amplias y una metodología muy cuidada. Dichos estudios mostraron que el consumo de cannabis en la adolescencia incrementaba de manera importante (más de 2,5 veces de media) el riesgo de presentar síntomas o una enfermedad del espectro psicótico. Posteriores revisiones, como la de Semple y cols. (2005) concluyeron en la misma línea: el consumo de cannabis es un factor independiente para el desarrollo de la psicosis.

Más tarde se llevaron a cabo más estudios de cohortes, con muestras menores, pero con resultados similares: factor de riesgo si el inicio del consumo se da en la adolescencia, a pesar del uso de otras sustancias.

En 2007 Moore y cols llevaron a cabo un profundo metanálisis, del que se concluyen los siguientes puntos:

1. El uso de cannabis incrementa el riesgo de presentar psicosis, a pesar de la presencia de factores de confusión (60)
2. La edad de inicio del consumo puede no ser un importante factor en esta relación (¿importancia del consumo prolongado como efecto acumulativo?)
3. La relación tiene un carácter dosis-dependiente
4. La presencia de la COMT puede jugar un papel en algunos casos.

Más recientemente se han llevado a cabo nuevos estudios de cohortes, de los que destacamos aquellos que muestran mayor relevancia en alguno de los siguientes puntos:

En lo relativo a globalidad de datos, destacar el trabajo de Van Gastel et al., (2011) con 4552 estudiantes de secundaria, con edades comprendidas entre 12 y 16 años: los datos muestran una clara relación entre inicio precoz del consumo y síntomas psicóticos positivos subclínicos, incluso tras una abstinencia de 1 año.

Con respecto al factor "Edad de inicio", Schubart et al., (2010) estudian 17698 adolescentes, en un estudio transversal y encuentran que un inicio de consumo a los 12 años o antes se asocia a síntomas psicóticos subclínicos.

En este mismo trabajo se destaca la importancia del factor Dosis-dependiente: entre los consumidores más importantes encuentran una asociación con las dimensiones positiva, negativa y depresiva de la psicosis.

En cuanto a los factores genéticos, el peso de la influencia de la variante de la COMT en esta relación ha sido prácticamente des-

cartado en el trabajo de Zammit y cols de 2011, apareciendo el gen AKT1 como nuevo objetivo a estudiar (Di Forti et al., (2012). Lo mismo sucede con el factor Abuso sexual en la Infancia (Murphy et al., (2012).

CONCLUSIONES

Del resumen de estudios llevados a cabo recientemente sobre las relaciones entre el consumo de cannabis y las psicosis podemos concluir que

1. Existe una clara relación entre el consumo de cannabis y la presencia de síntomas y/o cuadros psicóticos
2. Es de gran importancia la edad de inicio de consumo de cannabis (14 años o menos)
3. La relación es dosis dependiente, tanto en cuanto al consumo diario de cannabis, como al cociente THC/CBD presente en el consumo
4. Los factores genéticos pueden jugar un cierto papel (AKT1?)
5. Parecen existir otros factores (abuso sexual en la infancia?) que pueden modular esta relación

BIBLIOGRAFÍA

Andréasson S, Allebeck P, Engström A, Rydberg U.(1987) Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet*.;2:1483-6

Di Forti M, Iyegbe C, Sallis H, Kolliakou A, Falcone MA, Paparelli A, Sirianni M, La Cascia C, Stilo SA, Marques TR, Handley R, Mondelli V, Dazzan P, Pariante C, David AS, Morgan C, Powell J, Murray RM. (2012) Confirmation that the AKT1 (rs2494732) genotype influences the risk of psychosis in cannabis users. *Biol Psychiatry*. 72(10):811-6.

Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M, Lewis G. (2007) Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet*. 28;370:319-28.

Murphy J, Houston JE, Shevlin M, Adamson G. (2012) Childhood sexual trauma, cannabis use and psychosis: statistically controlling for pre-trauma psychosis and psychopathology. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2012 Sep 29. [Epub ahead of print]

Semple DM, McIntosh AM, Lawrie SM.(2005) Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review.*J Psychopharmacol*.19(2):187-94.

Schubart CD, van Gastel WA, Breetvelt EJ, Beetz SL, Ophoff RA, Sommer IE, Kahn RS, Boks MP.(2010) Cannabis use at a young age is associated with psychotic experiences. *Psychol Med*. 2010 Oct 7:1-10.

van Gastel WA, Wigman JT, Monshouwer K, Kahn RS, van Os J, Boks MP, Vollebergh WA. (2012)Cannabis use and subclinical positive psychotic experiences in early adolescence: findings from a Dutch survey. *Addiction*. 107(2):381-7..

Zammit S, Owen MJ, Evans J, Heron J, Lewis G. (2011) Cannabis, COMT and psychotic experiences.*Br J Psychiatry*.;199(5):380-5.

5. Artículo: "Asociaciones de cannabis y automedicación"

Javier Pedraza
Hospital Espiritu Santo de Évora

Poco a poco, en nuestro país, se ha ido creando, a lo largo de los años, una cultura cannábica que ha crecido de forma exponencial hasta la realidad que tenemos a día de hoy, con varias centenas de asociaciones de usuarios de cannabis repartidos por toda la península.

Partiendo de la premisa de que el consumo de cannabis en lugar privado no es delito, estas asociaciones pretenden ofrecer un espacio para que los usuarios de cannabis puedan consumir la sustancia en un ambiente privado sin temor a tener problemas legales.

A día de hoy las asociaciones de consumidores han sabido ajustarse a la ley tan al

milímetro que sus actividades no pueden considerarse ilegales, no queriendo decir esto que sean legales desde un punto de vista estricto. Basándose en conceptos como la adquisición compartida, el cultivo colectivo y el circuito cerrado, estas instituciones consiguen mantenerse "alegales", es decir, no realizan actos claramente ilegales, al mismo tiempo que estos mismos actos no se pueden considerar legales porque no hay una ley que las regule. Basándose en esta esfera de "alegalidad", hoy es posible hacerse socio de cualquiera de estas asociaciones donde se puede acceder a nuestra parte del "cultivo compartido", o formar parte de una "adquisición compartida".

¿Y qué tiene todo esto que ver con el cannabis medicinal? Pues que precisamente es en estos clubs donde los pacientes encuentran una fuente de cannabis para tratar sus

síntomas sin tener que recurrir al mercado negro en el sentido más estricto del concepto. Fue en estas asociaciones donde algunos de los miembros de la Asociación Ágata obtenían su cannabis de calidad para paliar los efectos secundarios de la quimioterapia a la que eran sometidos para tratar sus problemas oncológicos. Y fue gracias a la presión ejercida por esta asociación sobre el gobierno que se dio luz verde al primer estudio en España para investigar la utilidad de un derivado del cannabis (Sativex ®) en ciertos problemas de salud.

El País Vasco y Cataluña fueron las dos comunidades donde las primeras asociaciones empezaron una labor de dispensación de cannabis procedente de cultivadores particulares a aquellos pacientes que recurrían a las mismas con la esperanza de conseguir cannabis de calidad para paliar los síntomas de sus enfermedades. No sólo conseguían cannabis de calidad, sino que además, en la mayor parte de los casos lo obtenían de manera completamente gratuita. Se creó de esa forma una corriente de pacientes que, encontrando en el cannabis el alivio a muchos de sus problemas de salud, habían encontrado también un lugar donde obtenerlo de buena calidad y aun precio justo, cuando no nulo.

Las asociaciones de consumidores de cannabis siguen siendo, junto a las tiendas de cultivo, los principales puntos de información donde los pacientes buscan respuestas en lo que se refiere al uso terapéutico del cannabis. Ante la imposibilidad de proporcionar cannabis a estos pacientes, las tien-

das de cultivo derivan a los pacientes a las asociaciones de consumidores, de la misma forma que hacen muchos profesionales de la salud con sus pacientes. Esta realidad se da a lo largo y ancho de la península, siendo prácticas comunes que de una forma no oficial y bajo cuerda, médicos y enfermeros, conscientes de la efectividad del cannabis como antiemético y como estimulante del apetito, deriven a sus enfermos oncológicos a las asociaciones más cercanas para que éstos puedan obtener un producto de calidad.

De lo que no cabe duda es que el crecimiento exponencial de los clubs sociales de cannabis ha multiplicado las posibilidades de que los pacientes encuentren una fuente adecuada de productos cannábicos. Lo que empezó siendo como un punto de reparto de "cannabis comunal" en su forma vegetal, ahora contempla las más variadas presentaciones. A día de hoy el "inexistente porro terapéutico" como ya se encargaron de catalogar algunos políticos, ha dado paso a tinturas, galletas, aceites y un sinfín de formas de consumo.

El principal problema de estos clubs sociales de cannabis, o asociaciones cannábicas, como prefiramos llamarlas, es que a día de hoy son escasos los médicos que están dispuestos a implicarse de una forma seria en el proceso de aconsejar a estos pacientes que han decidido utilizar el cannabis como automedicación, y no es de extrañar; en la facultad de medicina nunca se nos habló de las aplicaciones terapéuticas del cannabis.....

6. Agenda

6th European Workshop on Cannabinoid Research

18-20 de abril de 2013

Dublín, Irlanda

Más información: <http://www.bps.ac.uk/meetings/137a2bf33cd>

23rd Annual International Cannabinoid Research Society Symposium on the Cannabinoids

21-26 de junio de 2013

Vancouver, Canadá

Más información: <http://www.icrs2013.org/>

Gordon Conference on Cannabinoid Function in the CNS

4-9 de agosto de 2013

Waterville Valley, New Hampshire, EEUU

Más información: <http://www.grc.org/programs.aspx?year=2013&program=cannab>

7th Conference on Cannabinoids (IACM Conference 2013)

27–28 de septiembre de 2013

Colonia, Alemania

Más información: <http://www.cannabis-med.org/index.php?tpl=page&id=272&lng=en>

26th European College of Neuropsychopharmacology

5-9 de octubre de 2013

Barcelona, España

Más información: <http://www.ecnp-congress.eu/>

7. Últimas publicaciones sobre cannabinoides de investigadores españoles

Targeting the endocannabinoid system in the treatment of fragile X syndrome. Busquets-García A, Gomis-González M, Guegan T, Agustín-Pavón C, Pastor A, Mato S, Pérez-Samartín A, Matute C, de la Torre R, Dierssen M, Maldonado R, Ozaita A. *Nat Med*. 2013 Mar 31. doi: 10.1038/nm.3127. [Epub ahead of print]

Involvement of the opioid and cannabinoid systems in pain control: New insights from knock-out studies. Nadal X, La Porta C, Andreea Bura S, Maldonado R. *Eur J Pharmacol*. 2013 Mar 20. doi:pii: S0014-2999(13)00180-5. 10.1016/j.ejphar.2013.01.077. [Epub ahead of print]

Screening for substance use disorders in first-episode psychosis: Implications for readmission. Batalla A, García-Rizo C, Castellví P, Fernández-Egea E, Yücel M, Parellada E, Kirkpatrick B, Martín-Santos R, Bernardo M. *Schizophr Res*. 2013 Mar 18. doi:pii: S0920-9964(13)00123-0. 10.1016/j.schres.2013.02.031. [Epub ahead of print]

CB2 Cannabinoid Receptor Agonist Ameliorates Alzheimer-Like Phenotype in A β PP/PS1 Mice. Aso E, Juvés S, Maldonado R, Ferrer I. *J Alzheimers Dis*. 2013 Mar 20. [Epub ahead of print]

Optimisation and characterisation of marijuana extracts obtained by supercritical fluid extraction and focused ultrasound extraction and retention time locking GC-MS. Omar J, Olivares M, Alzaga M, Etxebarria N. *J Sep Sci*. 2013 Feb 8. doi: 10.1002/jssc.201201103. [Epub ahead of print]

Endocannabinoid system and drug addiction: new insights from mutant mice approaches. Maldonado R, Robledo P, Berrendero F. *Curr Opin Neurobiol*. 2013 Mar 11. doi:pii: S0959-4388(13)00052-4. 10.1016/j.conb.2013.02.004. [Epub ahead of print]

Evaluation of the effectiveness of a school-based cannabis prevention program. Ariza C, Pérez A, Sánchez-Martínez F, Diéguez M, Espelt A, Pasarín MI, Suelves JM, De la Torre R, Nebot M. *Drug Alcohol Depend*. 2013 Mar 8. doi:pii: S0376-8716(13)00061-6. 10.1016/j.drugalcdep.2013.02.012. [Epub ahead of print]

Activation of the sympathetic nervous system mediates hypophagic and anxiety-like effects of CB1 receptor blockade. Bellocchio L, Soria-Gómez E, Quarta C, Metna-Laurent M, Cardinal P, Binder E, Cannich A, Delamarre A, Häring M, Martín-Fontecha M, Vega D, Leste-Lasserre T, Bartsch D, Monory K, Lutz B, Chaouloff F, Pagotto U, Guzman M, Cota D, Marsicano G. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Mar 19;110(12):4786-91.

Natural Cannabinoids Improve Dopamine Neurotransmission and Tau and Amyloid Pathology in a Mouse Model of Tauopathy. Casarejos MJ, Perucho J, Gomez A, Muñoz MP, Fernández-Estevez M, Sagredo O, Fernández Ruiz J, Guzman M, de Yébenes JG, Mena MA. *Trajectories of*

symptom dimensions in short-term response to antipsychotic treatment in patients with a first episode of non-affective psychosis. Pelayo-Terán JM, Diaz FJ, Pérez-Iglesias R, Suárez-Pinilla P, Tabarés-Seisdedos R, de León J, Crespo-Facorro B. *Psychol Med*. 2013 Mar 6:1-14.

Characterization of cannabinoid-induced relief of neuropathic pain in a rat model of cisplatin-induced neuropathy. Vera G, Cabezos PA, Martín MI, Abalo R. *Pharmacol Biochem Behav*. 2013 Feb 27;105C:205-212.

Neuroprotective effects of topical CB1 agonist WIN 55212-2 on retinal ganglion cells after acute rise in intraocular pressure induced ischemia in rat. Pinar-Sueiro S, Zorrilla Hurtado JA, Veiga-Crespo P, Sharma SC, Vecino E. *Exp Eye Res*. 2013 Feb 20;110C:55-58.

COMT val158met and 5-HTTLPR Genetic Polymorphisms Moderate Executive Control in CannabisUsers. Verdejo-García A, Beatriz Fagundo A, Cuenca A, Rodriguez J, Cuyás E, Langohr K, de Sola Llopis S, Civit E, Farré M, Peña-Casanova J, de la Torre R. *Neuropsychopharmacology*. 2013 Feb 28. doi: 10.1038/npp.2013.59. [Epub ahead of print]

Incidence Trends of Cannabis and Cocaine Use from Periodic Spanish General Population Surveys: effect of standardizing results by age structure. Sánchez-Niubò A, Sordo L, Fortiana J, Brugal MT, Domingo-Salvany A. *Addiction*. 2013 Feb 28. doi: 10.1111/add.12170. [Epub ahead of print]

Psychosis-inducing effects of cannabis are related to both childhood abuse and COMT genotypes. Alemany S, Arias B, Fatjó-Vilas M, Villa H, Moya J, Ibáñez MI, Ortet G, Gastó C, Fañanás L. *Acta Psychiatr Scand*. 2013 Feb 28. doi: 10.1111/acps.12108. [Epub ahead of print]

Novel antiobesity agents: Synthesis and pharmacological evaluation of analogues of Rimobant and of LH21. Alvarado M, Decara J, Luque MJ, Hernandez-Folgado L, Gómez-Cañas M, Gómez-Ruiz M, Fernández-Ruiz J, Elguero J, Jagerovic N, Serrano A, Goya P, de Fonseca FR. *Bioorg Med Chem*. 2013 Apr 1;21(7):1708-16.

Screening genetic variability at the CNR1 gene in both major depression etiology and clinical response to citalopram treatment. Mitjans M, Serretti A, Fabbri C, Gastó C, Catalán R, Fañanás L, Arias B. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013 Feb 14. [Epub ahead of print]

Endocannabinoid system modulator use in everyday clinical practice in the UK and Spain. García-Merino A. *Expert Rev Neurother*. 2013 Feb;13(3 Suppl 1):9-13.

Structural and functional imaging studies in chronic cannabis users: a systematic review of adolescent and adult findings. Batalla A, Bhattacharyya S, Yücel M, Fusar-Poli P, Crippa JA, Nogué S, Torrens M, Pujol J, Farré M, Martin-Santos R. *PLoS One*. 2013;8(2):e55821. doi: 10.1371/journal.pone.0055821. Epub 2013 Feb 4.

Description of a bivalent cannabinoid ligand with hypophagic properties. Fernández-Fernández C, Decara J, Bermúdez-Silva FJ, Sánchez E, Morales P, Gómez-Cañas M, Gómez-Ruiz M, Callado LF, Goya P, Rodríguez de Fonseca F, Martín MI, Fernández-Ruiz J, Meana JJ, Jagerovic N. *Arch Pharm (Weinheim)*. 2013 Mar;346(3):171-9. doi: 10.1002/ardp.201200392. Epub 2013 Feb 1.

Multitarget Cannabinoids as Novel Strategy for Alzheimer Disease. González-Naranjo P, Campillo NE, Pérez C, Páez JA. *Curr Alzheimer Res*. 2013 Jan 29. [Epub ahead of print]

Dissociation of the Pharmacological Effects of THC by mTOR Blockade. Puighermanal E, Busquets-García A, Gomis-González M, Marsicano G, Maldonado R, Ozaita A. *Neuropsychopharmacology*. 2013 Jan 28. doi: 10.1038/npp.2013.31. [Epub ahead of print]

Treatment with Carbon Monoxide-Releasing Molecules and an HO-1 Inducer Enhances the Effects and Expression of μ -Opioid Receptors during Neuropathic Pain. Hervera A, Leáñez S, Motterlini R, Pol O. *Anesthesiology*. 2013 Jan 25. [Epub ahead of print]

Local delivery of cannabinoid-loaded microparticles inhibits tumor growth in a murine xenograft model of glioblastoma multiforme. Hernán Pérez de la Ossa D, Lorente M, Gil-Alegre ME, Torres S, García-Taboada E, Aberturas Mdel R, Molpeceres J, Velasco G, Torres-Suárez AI. *PLoS One*. 2013;8(1):e54795. doi: 10.1371/journal.pone.0054795. Epub 2013 Jan 22.

A spontaneous deletion of α -Synuclein is associated with an increase in CB1 mRNA transcript and receptor expression in the hippocampus and amygdala: Effects on alcohol consumption. López-Jiménez A, Walter NA, Giné E, Santos A, Echeverry-Alzate V, Bühler KM, Olmos P, Giezendanner S, Moratalla R, Montoliu L, Buck KJ, López-Moreno JA. *Synapse*. 2013 Jan 24. doi: 10.1002/syn.21639. [Epub ahead of print]

Genetic variation in the cannabinoid receptor gene (CNR1) (G1359A polymorphism) and their influence on anthropometric parameters and metabolic parameters under a high monounsaturated vs. high polyunsaturated fat hypocaloric diets. de Luis DA, Aller R, Sagrado MG, Conde R, Izaola O, de la Fuente B. *J Nutr Biochem*. 2013 Jan 18. doi:pil: S0955-2863(12)00299-9. 10.1016/j.jnutbio.2012.12.001. [Epub ahead of print]

Genetic variation in the endocannabinoid degrading enzyme fatty acid amide hydrolase (FAAH) and their influence on weight loss and insulin resistance under a high monounsaturated fat hypocaloric diet. de Luis D, Aller R, Izaola O, Conde R, de la Fuente B, Sagrado MG. *J Diabetes Complications*. 2013 Jan 16. doi:pil: S1056-8727(12)00328-5. 10.1016/j.jdiacomp.2012.11.001. [Epub ahead of print]

Cannabinoid CB(1) receptor is expressed in chromophobe renal cell carcinoma and renal oncocytoma. Larrinaga G, Sanz B, Blanco L, Perez I, Candenias ML, Pinto FM, Irazusta A, Gil J, López JJ. *Clin Biochem*. 2013 Jan 12. doi:pil: S0009-9120(13)00006-4. 10.1016/j.clinbiochem.2012.12.023. [Epub ahead of print]

Modulation of brain structure by catechol-O-methyltransferase Val(158) Met polymorphism in chroniccannabis users. Batalla A, Soriano-Mas C, López-Solà M, Torrens M, Crippa JA, Bhattacharyya S, Blanco-Hinojo L, Fagundo AB, Harrison BJ, Nogué S, de la Torre R, Farré M, Pujol J, Martín-Santos R. *Addict Biol*. 2013 Jan 14. doi: 10.1111/adb.12027. [Epub ahead of print]

Detection of receptor heteromers involving dopamine receptors by the sequential BRET-FRET technology. Navarro G, McCormick PJ, Mallol J, Lluís C, Franco R, Cortés A, Casadó V, Canela EI, Ferré S. *Methods Mol Biol*. 2013;964:95-105. doi: 10.1007/978-1-62703-251-3_7.

Striatal GABAergic and cortical glutamatergic neurons mediate contrasting effects of cannabinoidson cortical network synchrony. Sales-Carbonell C, Rueda-Orozco PE, Soria-Gómez E, Buzsáki G, Marsicano G, Robbe D. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Jan 8;110(2):719-24.

Types of polydrug use among Spanish adolescents. Font-Mayolas S, Gras ME, Cebrián N, Salamó A, Planes M, Sullman MJ. *Addict Behav*. 2013 Mar;38(3):1605-9.

Role of CB1 and CB2 cannabinoid receptors in the development of joint pain induced by monosodium iodoacetate. La Porta C, Bura SA, Aracil-Fernández A, Manzanares J, Maldonado R. *Pain*. 2013 Jan;154(1):160-74.

Developmentally-induced hypothyroidism alters the expression of Egr-1 and Arc genes and the sensitivity to cannabinoid agonists in the hippocampus. Possible implications for memory and learning. Giné E, Echeverry-Alzate V, López-Moreno JA, López-Jimenez A, Torres-Romero D, Perez-Castillo A, Santos A.

Mol Cell Endocrinol. 2013 Jan 5;365(1):119-28.

Diet-dependent modulation of hippocampal expression of endocannabinoid signaling-related proteins in cannabinoid antagonist-treated obese rats. Rivera P, Luque-Rojas MJ, Pastor A, Blanco E, Pavón FJ, Serrano A, Crespillo A, Vida M, Grondona JM, Cifuentes M, Bermúdez-Silva FJ, de la Torre R, de Fonseca FR, Suárez J. Eur J Neurosci. 2013 Jan;37(1):105-17.

Motivation for change and barriers to treatment among young cannabis users. Fernández-Artamendi S, Fernández-Hermida JR, García-Fernández G, Secades-Villa R, García-Rodríguez O. Eur Addict Res. 2013;19(1):29-41.

Road rage among drug dependent patients. Benavidez DC, Flores AM, Fierro I, Alvarez FJ. Accid Anal Prev. 2013 Jan;50:848-53.

A cell population that strongly expresses the CB1 cannabinoid receptor in the ependyma of the rat spinal cord. Garcia-Ovejero D, Arevalo-Martin A, Paniagua-Torija B, Sierra-Palomares Y, Molina-Holgado E. J Comp Neurol. 2013 Jan 1;521(1):233-51.

CB2 receptor and amyloid pathology in frontal cortex of Alzheimer's disease patients. Solas M, Francis PT, Franco R, Ramirez MJ. Neurobiol Aging. 2013 Mar;34(3):805-8.

Factors associated with relapse in patients with schizophrenia. San L, Bernardo M, Gómez A, Peña M. Int J Psychiatry Clin Pract. 2013 Feb;17(1):2-9.

Cannabidiol for neurodegenerative disorders: important new clinical applications for this phyto-cannabinoid? Fernández-Ruiz J, Sagredo O, Pazos MR, García C, Pertwee R, Mechoulam R, Martínez-Orgado J. Br J Clin Pharmacol. 2013 Feb;75(2):323-33.

Operant behavior to obtain palatable food modifies neuronal plasticity in the brain reward circuit. Guegan T, Cutando L, Ayuso E, Santini E, Fisone G, Bosch F, Martinez A, Valjent E, Maldonado R, Martin M. Eur Neuropsychopharmacol. 2013 Feb;23(2):146-59.

Operant behavior to obtain palatable food modifies ERK activity in the brain reward circuit. Guegan T, Cutando L, Gangarossa G, Santini E, Fisone G, Martinez A, Valjent E, Maldonado R, Martin M. Eur Neuropsychopharmacol. 2013 Mar;23(3):240-52.

Gonadal hormones and the control of reactive gliosis. Arevalo MA, Santos-Galindo M, Acáz-Fonseca E, Azcoitia I, Garcia-Segura LM. Horm Behav. 2013 Feb;63(2):216-21.

Risk factors for cocaine-induced psychosis in cocaine-dependent patients. Roncero C, Daigre C, Gonzalvo B, Valero S, Castells X, Grau-López L, Eiroa-Orosa FJ, Casas M. Eur Psychiatry. 2013 Mar;28(3):141-6.

Pregabalin and topiramate regulate behavioural and brain gene transcription changes induced by spontaneous cannabinoid withdrawal in mice. Aracil-Fernández A, Almela P, Manzanares J. Addict Biol. 2013 Mar;18(2):252-62.

The anxiolytic effect of cannabidiol on chronically stressed mice depends on hippocampal neurogenesis: involvement of the endocannabinoid system. Campos AC, Ortega Z, Palazuelos J, Fogaça MV, Aguiar DC, Díaz-Alonso J, Ortega-Gutiérrez S, Vázquez-Villa H, Moreira FA, Guzmán M, Galve-Roperh I, Guimarães FS. Int J Neuropsychopharmacol. 2013 Jan 9:1-13.

Brain molecules and appetite: the case of oleoylethanolamide. Sarro-Ramirez A, Sanchez-Lopez D, Tejeda-Padron A, Frias C, Zaldivar-Rae J, Murillo-Rodriguez E. Cent Nerv Syst Agents Med Chem. 2013 Mar 1;13(1):88-91.

Composición de la Junta Directiva de la SEIC

<u>Presidente:</u>	Manuel Guzmán (Universidad Complutense de Madrid)
<u>Vicepresidente:</u>	Julián Romero (Fundación Hospital Alcorcón, Madrid)
<u>Tesorera:</u>	Onintza sagredo (Universidad Complutense de Madrid)
<u>Vocales:</u>	Javier Fernández Ruiz (Universidad Complutense de Madrid) Koldo Callado (Universidad del País Vasco) Emilio Fernández Espejo (Universidad de Sevilla) Eduardo Muñoz (Universidad de Córdoba) Ester Aso (Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona) Luis Núñez (Centro Médico de Pamplona)
<u>Secretaria:</u>	Cristina Sánchez (Universidad Complutense de Madrid)

Dirección de contacto de la SEIC

Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides (SEIC)
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular III
Facultad de Medicina, Universidad Complutense
Ciudad Universitaria, s/n, 28040 Madrid
Teléfonos: 913941450/913941454; fax: 913941691; e-mail: seic@med.ucm.es
Dirección Web: <http://www.ucm.es/info/seic-web>
Facebook: Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides-SEIC
Twitter: @SEICannabinoide