

Contenido:

1. Saludo del Presidente
2. Premio de la 14ª Reunión anual de la SEIC, Barcelona 2013: "Participación de los receptores 2a de serotonina en la regulación de los efectos inducidos por el THC en ratones" (Xavier Viñals)
3. Premio de la 14ª Reunión anual de la SEIC, Barcelona 2013: "Papel del receptor cannabinoide CB2 en cáncer de mama HER2 positivo" (Sandra Blasco Benito)
4. Artículo de opinión: "El despegue del cannabidiol en el mercado" (M.Luz Bellido y Stefan Meyer)
5. Agenda
6. Últimas publicaciones sobre cannabinoides de investigadores españoles

1. Saludo del Presidente

Estimados socios:

Recién finalizada la reunión anual de la ICRS (Baveno), de la que espero muchos (entre otros los 6 jóvenes investigadores "becados" por la SEIC) hayáis podido disfrutar, en un vuelo llegará nuestra 15ª reunión anual (Cuenca), cuya primera circular os hemos enviado hace poco tras haber cerrado algunos detalles logísticos que teníamos pendientes.

En práctica coincidencia espacio-temporal con la reunión de la ICRS se celebró el FENS Forum (Milán), en el cual organizamos nuestra presencia en un stand que compartimos con la SENC para publicitar ambas Sociedades en ese importante foro neurocientífico. Muchas gracias a los cuatro voluntarios de la SEIC (Pedro Grandes, Leire Reguero, Nagore Puente y Anna Chiarlone) que asistieron al evento e hicieron turnos para atender dicho stand, así como a la SENC por facilitaros esta posibilidad.



Nagore, Anna y Leire vendiendo camisetas de la SEIC en el stand SENC-SEIC del FENS Forum de Milán

Por otro lado, recordaros que desde hace casi dos meses están a la venta las camisetas institucionales de la SEIC, en distintas tallas y modelos, con el diseño tan chulo que hizo Miguel Moreno-Martet. ¡Daros prisa para comprarlas, que nos las están quitando de las manos!

Por último, animaros una vez más a que nos ayudéis a mantener vivas nuestras cuentas de Facebook y Twitter, así como nuestra Web, para conseguir una amplia difusión de nuestras actividades.

Saludos cordiales,

Manuel

2. Premio de la 14ª Reunión anual de la SEIC, Barcelona 2013

Participación de los receptores 2a de serotonina en la regulación de los efectos inducidos por el THC en ratones

Xavier Viñals
Universidad Pompeu Fabra

El cannabis es la droga ilegal más consumida en Europa en todos los grupos de edad, según se ha publicado recientemente en el informe Europeo sobre drogas. Se estima que cerca de 80 millones de adultos ha consumido cannabis a lo largo de sus vidas, lo que representa más de un 20% de la población adulta en Europa. Los datos muestran que un 5.3% de la población adulta consumió cannabis en el último año y estos valores se duplican en la población joven (de 15 a 34 años), llegando a alcanzar un 11.2%. Además, el consumo de cannabis fue la causa principal del inicio de tratamiento de la drogodependencia por primera vez (1).

El principal componente psicoactivo del cannabis es el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y sus efectos farmacológicos se han caracterizado extensamente tanto en humanos como en animales de experimentación. El cannabis suele consumirse por sus efectos sobre el estado de ánimo, ya que provoca relajación y euforia. Sin embargo, las propiedades farmacológicas del THC incluyen también potenciales aplicaciones terapéuticas entre las que destacan su efecto analgésico (2), ansiolítico y neuroprotector, además de sus propiedades anti-eméticas y estimulantes del apetito (3). No obstante, el THC también induce efectos indeseables como déficits de memoria (4), ansiedad, dificultades en la coordinación motora, además de generar dependencia (5), factores que limitan su potencialidad terapéutica. La identificación de aquellos mecanismos que permitan disociar los efectos terapéuticos de los efectos indeseados representa hoy en día un reto mayor en la investigación sobre cannabinoides y su descubrimiento podría permitir potenciar los efectos terapéuticos evitando los efectos indeseados.

Los efectos comportamentales inducidos por los cannabinoides están mediados principalmente por la activación de los receptores cannabinoides de tipo 1 (CB1) a nivel central (5). La activación de estos receptores modula un amplio rango de sistemas de

neurotransmisión en el cerebro, incluyendo el sistema glutamatérgico, gabaérgico, opioide, dopaminérgico y serotoninérgico, que pueden mediar las respuestas inducidas por los compuestos cannabinoides (5). Evidencias recientes postulan al sistema serotoninérgico como modulador de determinados efectos inducidos por el THC. Se ha publicado que el THC y otros cannabinoides son capaces de modular respuestas controladas por el sistema serotoninérgico y más concretamente por el receptor de serotonina 2A (5-HT2A) (6) y además, la activación de este receptor estimula la formación y liberación de endocannabinoides (7).

En nuestro estudio, hemos querido investigar el papel de los receptores 5-HT2A en la modulación de los efectos comportamentales inducidos por el THC. Para ello, hemos realizado una aproximación genética mediante el uso de ratones deficientes del receptor 5-HT2A (KO) así como también una aproximación farmacológica mediante la administración de un antagonista para este receptor (MDL 100907) y hemos estudiado los efectos producidos por el THC en diferentes tests conductuales. En animales, el THC provoca una clara disminución de la actividad locomotora, un efecto hipotérmico marcado y un efecto analgésico, que se ha observado mediante el uso del test de inmersión de la cola y el test de la placa caliente. No se han observado diferencias entre los animales wild-type (WT) y los KO en ninguno de estos tests, indicando que el receptor 5-HT2A no actúa como modulador de estos efectos. Sin embargo, los animales KO presentan un menor efecto amnésico como consecuencia de la administración de THC en el test de reconocimiento de objetos nuevos. Además, usando el laberinto en cruz elevado se ha estudiado el efecto ansiolítico producido por bajas dosis de THC y los ratones deficientes del receptor 5-HT2A carecen de este efecto, lo cual indica que este receptor modula las respuestas amnésicas y ansiolíticas producidas por el THC. La implicación de los receptores 5-HT2A se ha corroborado mediante la administración del compuesto MDL 100907 (antagonista selectivo 5-HT2A) que ha sido capaz de bloquear tanto el déficit de memoria, como el efecto ansiolítico inducido por el THC. Debido a la asociación de los efectos ansiolíticos con cambios en la actividad neuronal del núcleo del raphe dor-

sal (8), se ha determinado la actividad basal de las neuronas serotoninérgicas de esta área cerebral mediante estudios de electrofisiología en cortes de cerebro. Hemos observado que los ratones KO son menos sensibles a la inhibición de la actividad neuronal producida por la administración de THC, pese a no obtener diferencias de actividad neuronal a nivel basal. Además de estos experimentos realizados tras la administración aguda de THC, también hemos tratado animales WT y KO crónicamente con altas dosis de THC para estudiar el síndrome de abstinencia a esta droga y hemos estudiado los efectos reforzantes mediante la autoadministración del agonista cannabinoide WIN 55212-2.

Mediante la administración de SR141716, un agonista inverso de los receptores CB1 hemos inducido el síndrome de abstinencia en los ratones y hemos revelado que los animales deficientes del receptor 5-HT_{2A} presentan una disminución en la severidad de este síndrome, evidenciada por un valor inferior en la puntuación global de abstinencia. Este valor contempla el conjunto de diversos signos y respuestas producidos como consecuencia de la inducción del síndrome de abstinencia. Este resultado indica que los receptores 5-HT_{2A} son necesarios para que se produzca un síndrome de abstinencia completo al THC. Por otra parte, los datos obtenidos en el experimento de autoadministración de WIN 55212-2 no han revelado diferencias entre los ratones WT y KO indicando que los receptores 5-HT_{2A} no están implicados en la modulación de las respuestas reforzantes de los cannabinoides. Finalmente, se han examinado los niveles de receptor CB1 en los ratones WT y KO tratados crónicamente con THC mediante western blot. No se han apreciado cambios en los niveles de receptor CB1 en condiciones basales entre animales WT y KO. Como era de esperar, los niveles de CB1 han disminuido significativamente en las diferentes áreas cerebrales estudiadas (hipocampo y cerebelo), como consecuencia del tratamiento crónico con THC, tanto en ratones WT como en KO.

Estos resultados nos permiten afirmar que los receptores 5-HT_{2A} modulan diferentes efectos inducidos por el THC, aunque los mecanismos moleculares que permitirían

explicar esta modulación son todavía desconocidos y requieren de la realización de más estudios. Nuestros datos sugieren que se podrían considerar los antagonistas 5-HT_{2A} como una nueva herramienta farmacológica para disociar los efectos terapéuticos del cannabis de los efectos indeseados. Por otra parte, estos resultados pueden impulsar investigaciones en campos donde los receptores CB1 conjuntamente con los 5-HT_{2A} presentan un papel importante como por ejemplo en diversos procesos psiquiátricos en los que el receptor 5-HT_{2A} es una diana terapéutica y en los que el consumo temprano de cannabis parece estar relacionado con la aparición de síntomas psicóticos (9).

1. Informe Europeo sobre Drogas 2014 del EMCDDA (<http://www.emcdda.europa.eu/edr2014>)
2. Walker, J.M., and Hohmann, A.G. (2005). Cannabinoid mechanisms of pain suppression. *Handb. Exp. Pharmacol.* 509–554.
3. Adams I. B., Martin B. R. (1996). Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction* 91, 1585–1614.
4. Puighermanal, E., Busquets-Garcia, A., Maldonado, R., and Ozaita, A. (2012). Cellular and intracellular mechanisms involved in the cognitive impairment of cannabinoids. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 367, 3254–3263.
5. Maldonado, R., Berrendero, F., Ozaita, A., and Robledo, P. (2011). Neurochemical basis of cannabis addiction. *Neuroscience* 181, 1–17.
6. Darmani, N.A. (2001). Cannabinoids of diverse structure inhibit two DOI- induced 5-HT(2A) receptor-mediated behaviors in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 68, 311–317.
7. Parrish, J.C., and Nichols, D.E. (2006). Serotonin 5-HT(2A) receptor activation induces 2-arachidonoylglycerol release through a phospholipase c-dependent mechanism. *J. Neurochem.* 99, 1164–1175.
8. Martin, L.P., Jackson, D.M., Wallsten, C., and Waszczak, B.L. (1999). Electrophysiological comparison of 5-Hydroxytryptamine_{1A} receptor antagonists on dorsal raphe cell firing. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 288, 820–826.
9. González-Maeso, J., Weisstaub, N. V, Zhou, M., Chan, P., Ivic, L., Ang, R., Lira, A., Bradley-Moore, M., Ge, Y., Zhou, Q., et al., (2007). Hallucinogens recruit specific cortical 5-HT(2A) receptor-mediated signalling pathways to affect behavior. *Neuron* 53, 439–452.

3. Premio de la 14ª Reunión anual de la SEIC, Barcelona 2013

Papel del receptor cannabinoide CB₂ en cáncer de mama HER2 positivo"

Sandra Blasco Benito
Universidad Complutense

El cáncer de mama se encuentra entre las principales causas de muerte en mujeres en los países desarrollados. Se trata de una enfermedad heterogénea que comprende múltiples subgrupos, con distinta identidad molecular, prognosis, y tratamientos efectivos (1). Uno de dichos subtipos es el denominado HER2 positivo, que se caracteriza por la sobreexpresión de este receptor con actividad tirosina quinasa que pertenece a la familia del receptor de EGF (factor de crecimiento epidérmico) (2). Estos tumores representan aproximadamente un 20-30% de los tumores de cáncer de mama, y se caracterizan por ser muy agresivos y estar asociados a una baja tasa de supervivencia de las pacientes (3).

Numerosos trabajos han demostrado que los cannabinoides desencadenan efectos antiproliferativos, antiangiogénicos y antimetastásicos, lo que los convierte en potenciales agentes antitumorales (4). Aunque está bien demostrado que la activación farmacológica del sistema endocannabinoide desencadena los efectos antitumorales mencionados, existe muy poca información sobre el papel que desempeña en la fisiopatología del cáncer.

Nuestro laboratorio ha descrito la existencia de una fuerte asociación entre los tumores de mama HER2 positivos y la alta expresión de CB₂, no así con CB₁ (5). Hemos ampliado este estudio analizando la expresión de CB₂ mediante inmunohistoquímica en una amplia serie de microarrays de tejido compuesto por 649 muestras humanas de tejido mamario sano y tumoral. Para el estudio de la expresión de CB₂ se establecieron 4 categorías: (0) sin expresión, (1) baja expresión, (2) moderada expresión, (3) alta expresión. Mientras que no detectamos expresión de CB₂ en el tejido mamario no tumoral, encontramos expresión de CB₂ en una amplia fracción de adenocarcinomas de mama humanos (467 de un total de 629,

76%). Además, observamos que la expresión de CB₂ estaba altamente asociada a los tumores HER2+ (el 97% de estos tumores expresaba CB₂), mientras que no se detectó ninguna asociación con el resto de subtipos de cáncer de mama (dependiente de hormonas o triple negativo). Al analizar el historial clínico de las pacientes con tumores HER2+ y alta expresión de CB₂, encontramos que tenían una menor supervivencia y mayor probabilidad de desarrollar recidiva local y metástasis que el grupo de pacientes con tumores HER2 positivos y baja expresión de CB₂. Estas observaciones se confirmaron en distintas bases de datos públicas de microarrays de ADN.

Para profundizar en la consecuencia biológica de la expresión de CB₂ en un contexto tumoral HER2 positivo, utilizamos una línea celular de cáncer de mama triple negativo (que no expresa ni HER2 ni receptores hormonales), MDA-MB-231, donde sobre-expresamos el receptor HER2 (231-HER2). El silenciamiento de CB₂ en este modelo produjo una disminución de la viabilidad y la invasividad celular, así como una disminución de la capacidad de generar clones en agar, funciones celulares estrechamente relacionadas con la agresividad celular. Además, el crecimiento de tumores en modelos animales ortotópicos y la generación de metástasis pulmonares, se redujeron significativamente tras el silenciamiento estable de CB₂.

El siguiente objetivo fue determinar si la asociación funcional entre ambos receptores se podía deber a una interacción física. Primero, observamos mediante un análisis de inmunofluorescencia en una línea celular HER2+, que ambos receptores colocalizaban. Confirmamos además que co-inmunoprecipitaban y que daban señal positiva en ensayos de "Proximity Ligation Assay", lo que sugiere en conjunto que CB₂ y HER2 forman heterómeros.

A continuación, nos preguntamos sobre posibles dianas de CB₂ implicadas en su acción pro-tumoral en este contexto HER2 positivo. Para abordar esta cuestión, modulamos la expresión de CB₂ y HER2 en la

línea celular MDA-MB-231 y analizamos los cambios de expresión mediante un array de proteínas quinasas fosforiladas. Detectamos alteraciones significativas en la forma fosforilada de c-SRC, proteína tirosina quinasa implicada en el desarrollo y la progresión tumoral (6). Observamos que la forma activa de esta proteína se encuentra aumentada tras la sobreexpresión de HER2, mientras que disminuye su estado de fosforilación al silenciar CB₂.

Por último, para confirmar el papel de c-SRC en la acción pro-tumoral mediada por CB₂, realizamos un ensayo de formación de clones en agar. Observamos que los fibroblastos embrionarios de ratón NIH/3T3 adquirirían la capacidad oncogénica de formación de clones tras la sobreexpresión de HER2 y CB₂, y este fenotipo se bloqueaba en aquellas células tratadas con el dominante negativo de c-SRC.

En resumen, nuestros datos ponen de manifiesto el papel pro-oncogénico de CB₂ en los tumores de mama HER2 positivos, a

través de la activación de la proteína tirosina quinasa c-SRC.

Referencias

1. Higgins, M.J. & Baselga, J. Targeted therapies for breast cancer. *J Clin Invest* 121, 3797-803 (2011)
2. Hurvitz, S.A., Hu, Y., O'Brien, N. & Finn, R.S. Current approaches and future directions in the treatment of HER2-positive breast cancer. *Cancer treatment reviews* 39, 219-29 (2013)
3. Baselga, J. Treatment of HER2-overexpressing breast cancer. *Ann Oncol* 21 Suppl 7, 36-40 (2010)
4. Velasco G, S.C., Guzmán M. Towards the use of cannabinoids as antitumour agents. *Nat Rev Cancer* 12, 436-44 (2012)
5. Caffarel, M.M. et al. Cannabinoids reduce ErbB2-driven breast cancer progression through Akt inhibition. *Mol Cancer* 9, 196 (2010)
6. Yeatman, T.J. A renaissance for SRC. *Nat Rev Cancer* 4, 470-480 (2004)

4. Artículo de Opinión: "El despegue del cannabidiol en el mercado"

Stefan Meyer
Director General, PhytoPlant Research SL

María Luz Bellido
Directora General, VivaCell Biotechnology España, SL

A pesar de que la comunidad científica ha divulgado ampliamente el prometedor potencial terapéutico del cannabidiol (CBD), su introducción en el mercado como fármaco ha sido más lenta de lo que podría esperarse a priori. Desde que en 2005 GW Pharmaceuticals introdujera en Canadá el primer medicamento que incluye CBD en su composición (Sativex®), no ha tenido competencia en el mercado farmacéutico. Incluso como componente de Sativex®, el CBD ejerce una función más moduladora de los efectos del ⁹Δ-THC que un efecto terapéutico per sé sobre la espasticidad muscular asociada a la esclerosis múltiple.

El primer medicamento basado casi exclusivamente en CBD será con gran probabilidad

Epidiolex® (98% CBD) de GW Pharmaceuticals, que en 2014 ha comenzado los ensayos clínicos bajo la Designación de Medicamento Huérfano por la FDA para el tratamiento de varios tipos de epilepsia pediátrica de baja prevalencia (síndrome de Dravet, síndrome de Lennox-Gastaut y otros). La aprobación por la FDA de estos ensayos clínicos ha supuesto un gran progreso para el desarrollo de medicamentos derivados de Cannabis en USA, siendo un anhelo avanzado para distintos colectivos de pacientes. También en las últimas semanas la empresa americana Insys Therapeutics ha conseguido que su producto basado en CBD sintético obtenga la Designación de Medicamento Huérfano por la FDA para el tratamiento de estas infrecuentes epilepsias infantiles. Otra compañía farmacéutica con programas de desarrollo en marcha para el uso terapéutico de CBD es la europea Echo Pharmaceuticals para el tratamiento de la esquizofrenia.

Este bajo interés de las farmacéuticas por el CBD está motivado sin duda por razones de propiedad intelectual y por tanto de competencia de mercado, que unido al coste de la producción del fármaco cuestiona el retorno de la inversión necesaria para su desarrollo. La estrategia de obtener la Designación de Medicamento Huérfano reduce dicha inversión aprovechando las ventajas que la FDA y EMEA otorgan a los medicamentos con esta designación, y que se basan en la concesión de exclusividad de mercado durante varios años y la reducción del tiempo y coste para su desarrollo.

Sin embargo es fuera de la estricta regulación farmacéutica tradicional donde el mercado de los productos que incluyen CBD en su formulación parece haber iniciado una escalada imparable en USA. Por un lado, el CBD es uno de los principios activos más demandados en los pacientes que consumen marihuana medicinal en aquellos estados donde se ha autorizado su uso. Dentro de este contexto es posible utilizar el CBD siempre bajo supervisión médica y en condiciones de dosificación y calidad controladas.

Pero además por otro lado es posible adquirir fácilmente en internet productos con elevado contenido en CBD y en diferentes formatos de administración, como se muestra en la tabla adjunta. En estos casos, la calidad, trazabilidad y contenido real del CBD incluido en estos productos parece no estar siendo muy controlado por las autoridades sanitarias. De hecho, a pesar de su total falta de potencial adictivo o de cualquier peligro racional, el CBD puro o como componente de cualquier preparado está prohibido en USA, ya que está incluido en el listado de sustancias Clase I en USA (código 7372), y por tanto su consumo está prohibido al igual que el del resto de los cannabinoides presentes en el Cannabis. La situación es diferente en muchos otros países,

donde el CBD no se controla en absoluto.

El resquicio legal utilizado para comercializar CBD fuera del mercado farmacéutico es la importación de aceite enriquecido en CBD y obtenido de cáñamo industrial cultivado en otros países distintos de USA. La comercialización de este aceite requiere además que su contenido en THC sea menor al 0,3% de acuerdo con la normativa sobre productos derivados de cáñamo industrial. De este modo, estas empresas reivindican la comercialización del CBD como un complemento nutricional y por tanto regulado por las normativas aplicables a productos alimenticios en USA. De cara al mercado, la principal desventaja de estos productos es que para ajustarse a la regulación vigente en materia de alimentación, no pueden publicitar ni hacer referencia a beneficios terapéuticos o preventivos del CBD hasta que sea demostrada su eficacia clínica. No obstante, esta circunstancia no parece un gran impedimento teniendo en cuenta que el mercado objetivo para estos productos es el de pacientes de distintas afecciones bien informados de los beneficios que los cannabinoides pueden tener para aliviar sus dolencias.

Es de esperar que, tras la estela del interés por el CBD levantada por GW Pharmaceuticals, los productos con CBD en su composición tengan un mercado creciente a corto plazo. Su principal ventaja será mejorar el precio del fármaco, y sus mayores retos el clarificar la calidad y trazabilidad del CBD incluido en su composición, así como mantener su regulación como suplementos nutricionales.

A día de hoy se pueden encontrar, disponibles en la web, varios productos ricos en CBD, si bien entendemos que el estatus jurídico de los mismos podría plantear algunas dudas.

Producto	Formulación	web
CanChew Chewable Tablets	Chicle	canchewgum.com
CBD olja	Aceite enriquecidos / capsulas	cbdolja.com
Cibaderm™ Hemp Calm™	Pomada	hempmedspx.com/cibaderm
Cibdex	Aceite enriquecidos / capsulas	cibdex.com
Dixie Botanicals	Aceite enriquecidos / capsulas	dixiebotanicals.com

Endoca	Aceites / Formulas magistrales	endoca.com/Endoca_Drops
Hempotion	Pomadas/aceites enriquecidos	hempotion.weebly.com
Real Scientific Hemp Oil™	Jeringa con extracto	hempmedspx.com/real-scientific-hemp-oil
Tasty Hemp Oil	Aceites / Formulas magistrales	tastyhempoil.com
Trompetol	Pomada	www.vitrovit.com/pomada.html

5. Agenda

27th ECNP Congress
 18-21 de octubre
 Berlín (Alemania)
 Más información: <http://www.ecnp-congress.eu/>

Neuroscience 2014
 15-19 de noviembre
 Washington DC, EEUU
 Más información: <http://www.sfn.org/annual-meeting/neuroscience-2014>

15^a Reunión Anual de la SEIC
 27-29 de noviembre
 Cuenca
 Más información: <http://www.seic.es/>

6. Últimas publicaciones sobre cannabinoides de investigadores españoles

The monoacylglycerol lipase inhibitor JZL184 is neuroprotective and alters glial cell phenotype in the chronic MPTP mouse model. Fernández-Suárez D, Celorrio M, Riezu-Boj JI, Ugarte A, Pacheco R, González H, Oyarzabal J, Hillard CJ, Franco R, Aymerich MS. *Neurobiol Aging*. 2014 May 28. pii: S0197-4580(14)00384-4. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.05.021

Detection of cannabinoid receptors CB1 and CB2 within basal ganglia output neurons in macaques: changes following experimental parkinsonism. Sierra S, Luquin N, Rico AJ, Gómez-Bautista V, Roda E, Dopeso-Reyes IG, Vázquez A, Martínez-Pinilla E, Labandeira-García JL, Franco R, Lanciego JL. *Brain Struct Funct*. 2014 Jun 28

CB1 and GPR55 receptors are co-expressed and form heteromers in rat and monkey striatum. Martínez-Pinilla E, Reyes-Resina I, Oñatibia-Astibia A, Zamarbide M, Ricobaraza A, Navarro G, Moreno E, Dopeso-Reyes IG, Sierra S, Rico AJ, Roda E, Lanciego JL, Franco R. *Exp Neurol*. 2014 Jun 23. pii: S0014-4886(14)00204-0. doi: 10.1016/j.expneurol.2014.06.017

Type-1 Cannabinoid Receptor Activity During Alzheimer's Disease Progression. Manuel I, de San Román EG, Giralt MT, Ferrer I, Rodríguez-Puertas R. *J Alzheimers Dis*. 2014 Jun 19

Cannabinoid control of brain bioenergetics: Exploring the subcellular localization of the CB1 receptor. Hebert-Chatelain E, Reguero L, Puente N, Lutz B, Chaoulouff F, Rossignol R, Piazza PV, Benard G, Grandes P, Marsicano G. *Mol Metab*. 2014 Apr 2;3(4):495-504.

Targeting CB2-GPR55 Receptor Heteromers Modulates Cancer Cell Signaling. Moreno E, Andradas C, Medrano M, Caffarel MM, Pérez-Gómez E, Blasco-Benito S, Gómez-Cañas M, Pazos MR, Irving AJ, Lluís C, Canela EI, Fernández-Ruiz J, Guzmán M, McCormick PJ, Sánchez C. *J Biol Chem*. 2014 Jun 18. pii: jbc.M114.561761

The VMAT-2 Inhibitor Tetrabenazine Affects Effort-Related Decision Making in a Progressive Ratio/Chow Feeding Choice Task: Reversal with Antidepressant Drugs. Randall PA, Lee CA, Nunes EJ, Yohn SE, Nowak V, Khan B, Shah P, Pandit S, Vemuri VK, Makriyannis A, Baqi Y, Müller CE, Correa M, Salamone JD. *PLoS One*. 2014 Jun 17;9(6):e99320.

Detection and characterization of emerging psychoactive substances by ion mobility spectrometry. Armenta S, Garrigues S, de la Guardia M, Brassier J, Alcalà M, Blanco M, Perez-Alfonso C, Galipienso N. *Drug Test Anal*. 2014 Jun 16. doi: 10.1002/dta.1678

Drugs of abuse and benzodiazepines in the Madrid Region (Central Spain): Seasonal variation in river waters, occurrence in tap water and potential environmental and human risk. Mendoza A, Rodríguez-Gil JL, González-Alonso S, Mastroianni N, López de Alda M, Barceló D, Valcárcel Y. *Environ Int*. 2014 Jun 5;70C:76-87. doi: 10.1016/j.envint.2014.05.009

Endogenous cannabinoid anandamide impairs cell growth and induces apoptosis in chondrocytes. Gómez R, Conde J, Scotecce M, López V, Lago F, Gómez Reino JJ, Gualillo O. *J Orthop Res*. 2014 Jun 6. doi: 10.1002/jor.22660

Endocannabinoid receptors gene expression in morbidly obese women with nonalcoholic Fatty liver disease. Auguet T, Berlanga A, Guiu-Jurado E, Terra X, Martínez S, Aguilar C, Filii E, Alibalic A, Sabench F, Hernández M, Del Castillo D, Richart C. *Biomed Res Int*. 2014;2014:502542. doi: 10.1155/2014/502542

A restricted population of CB1 cannabinoid receptors with neuroprotective activity. Chiarlone A, Bellocchio L, Blázquez C, Resel E, Soria-Gómez E, Cannich A, Ferrero JJ, Sagredo O, Benito C, Romero J, Sánchez-Prieto J, Lutz B, Fernández-Ruiz J, Galve-Roperh I, Guzmán M. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Jun 3;111(22):8257-62

Emerging drugs in Europe. Papaseit E, Farré M, Schifano F, Torrens M. *Curr Opin Psychiatry*. 2014 Jul;27(4):243-50

New insights into the molecular pathophysiology of fragile X syndrome and therapeutic perspectives from the animal model. Busquets-Garcia A, Maldonado R, Ozaita A. *Int J Biochem Cell Biol*. 2014 May 14;53C:121-126

G-Protein-Coupled Receptor Heteromers as Key Players in the Molecular Architecture of the Central Nervous System. Brugarolas M, Navarro G, Martínez-Pinilla E, Angelats E, Casadó V, Lanciego JL, Franco R. *CNS Neurosci Ther*. 2014 May 9. doi: 10.1111/cns.12277

Neuroprotective potential of adenosine A2A and cannabinoid CB1 receptor antagonists in an animal model of Parkinson disease. Cerri S, Levandis G, Ambrosi G, Montepeloso E, Antoninetti GF, Franco R, Lanciego JL, Baqi Y, Müller CE, Pinna A, Blandini F, Armentero MT. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2014 May;73(5):414-24

Prenatal corticosterone and adolescent URB597 administration modulate emotionality and CB1 receptor expression in mice. Ceci C, Mela V, Macrì S, Marco EM, Viveros MP, Laviola G. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014 May;231(10):2131-44.

Changes in Endocannabinoid Receptors and Enzymes in the Spinal Cord of SOD1G93A Transgenic Mice and Evaluation of a Sativex® -like Combination of Phytocannabinoids: Interest for Future Therapies in Amyotrophic Lateral Sclerosis. Moreno-Martet M, Espejo-Porras F, Fernández-Ruiz J, de Lago E. *CNS Neurosci Ther*. 2014 Apr 7. doi: 10.1111/cns.12262

Relationships between serotonergic and cannabinoid system in depressive-like behavior: a PET study with [(11) C]-DASB. Burokas A, Martín-García E, Gutiérrez-Cuesta J, Rojas S, Herance JR, Gispert JD, Serra MÁ, Maldonado R. *J Neurochem*. 2014 Jul;130(1):126-35

Regulatory lymphocytes are key factors in MHC-independent resistance to EAE Marín N, Mecha M, Espejo C, Mestre L, Eixarch H, Montalban X, Álvarez-Cermeño JC, Guaza C, Villar LM. *J Immunol Res.* 2014;2014:156380. doi: 10.1155/2014/156380. Epub 2014 Apr 27.

A cannabigerol derivative suppresses immune responses and protects mice from experimental autoimmune encephalomyelitis. Carrillo-Salinas FJ, Navarrete C, Mecha M, Feliú A, Collado JA, Cantarero I, Bellido ML, Muñoz E, Guaza C. *PLoS One.* 2014 Apr 11;9(4):e94733.

Comprehensive Study of Early Features in Spinocerebellar Ataxia 2: Delineating the Prodromal Stage of the Disease. Velázquez-Pérez L, Rodríguez-Labrada R, Cruz-Rivas EM, Fernández-Ruiz J, Vaca-Palomares I, Lilia-Campins J, Cisneros B, Peña-Acosta A, Vázquez-Mojena Y, Díaz R, Magaña-Aguirre JJ, Cruz-Mariño T, Estupiñán-Rodríguez A, Laffita-Mesa JM, González-Piña R, Canales-Ochoa N, González-Zaldivar Y. *Cerebellum.* 2014 Jun 7. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24906824.

Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders Devinsky O, Cilio MR, Cross H, Fernandez-Ruiz J, French J, Hill C, Katz R, Di Marzo V, Jutras-Aswad D, Notcutt WG, Martinez-Orgado J, Robson PJ, Rohrback BG, Thiele E, Whalley B, Friedman D. *Epilepsia.* 2014 Jun;55(6):791-802. doi: 10.1111/epi.12631.

Changes in Endocannabinoid Receptors and Enzymes in the Spinal Cord of SOD1(G93A) Transgenic Mice and Evaluation of a Sativex(®) -like Combination of Phytocannabinoids: Interest for Future Therapies in Amyotrophic Lateral Sclerosis. Moreno-Martet M, Espejo-Porras F, Fernández-Ruiz J, de Lago E. *CNS Neurosci Ther.* 2014 Apr 7. doi: 10.1111/cns.12262.

Studying mitochondrial CB1 receptors: Yes we can. Hebert-Chatelain E, Reguero L, Puente N, Lutz B, Chaouloff F, Rossignol R, Piazza PV, Benard G, Grandes P, Marsicano G. *Mol Metab.* 2014 Apr 12;3(4):339.

Composición de la Junta Directiva de la SEIC

Presidente: Manuel Guzmán (Universidad Complutense de Madrid)
Vicepresidente: Julián Romero (Fundación Hospital Alcorcón, Madrid)
Tesorera: Onintza sagredo (Universidad Complutense de Madrid)
Vocales: Ester Aso (Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona)
Koldo Callado (Universidad del País Vasco)
Pedro Grandes (Universidad del País Vasco)
José Martínez Orgado (Hospital Univ. de Alcorcón, Madrid)
Susana Mato (Universidad del País Vasco)
Juan Suárez (Hospital Carlos Haya, Málaga)
Secretaria: 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: info@seic.es
Dirección Web: <http://www.seic.es>
Facebook: Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides-SEIC
Twitter: @SEICannabinoide