

## Contenido:

1. Saludo del Presidente
2. Premio de la 14ª Reunión anual de la SEIC, Barcelona 2013: "Astrogliosis y acumulación de proteoglicanos de condroitín sulfato en un modelo viral de esclerosis múltiple: efecto del Sativex®" (Ana Feliú)
3. Premio de la 14ª Reunión anual de la SEIC, Barcelona 2013: "Papel del receptor CB1 en neuronas glutamatérgicas durante el desarrollo de la obesidad" (Alejandro Aparisi Rey)
4. Agenda
5. Últimas publicaciones sobre cannabinoides de investigadores españoles

## 1. Saludo del Presidente

Estimados socios:

Durante este trimestre hemos continuado con los preparativos de la 15ª reunión científica anual de nuestra Sociedad (Cuenca, 27 a 29 de noviembre de 2014). La segunda circular del evento os fue remitida a mediados de septiembre y, como fechas clave, recordad que el 20 de octubre finaliza el plazo para la inscripción y el envío de abstracts, mientras que el 31 de octubre es el límite para el envío de los artículos candidatos a los Premios a la Mejor Publicación del año (en sus modalidades predoctoral y posdoctoral). Como habréis visto, la reunión mantiene, tanto logística como científicamente hablando, la misma estructura que las últimas reuniones, y preserva las tradicionales cuotas de inscripción en el intervalo del "muy asequibles" en comparación con las de otros eventos científicos.

La mesa redonda de la reunión se centrará en el principal "compañero de a bordo" del THC en la planta, esto es, el CBD, que recientemente ha recibido la designación de medicamento huérfano (Epidiolex®) por la FDA para el tratamiento de algunas epilepsias pediátricas como los síndromes de Dravet y Lennox-Gastaut. La investigación sobre el CBD ha aumentado extraordinariamente en los últimos años a nivel no sólo internacional sino también nacional (léase "en nuestra comunidad SEIC"). Por ello, a través de Pepe Martínez Orgado, Presidente del Comité Organizador de la reunión de Cuenca y (no en vano) uno de los representantes más emblemáticos de la "cannabidiología" mundial, hemos querido hacernos eco de este apasionante tema. Muchas gracias, Pepe, por tu inestimable ayuda en éste y otros muchos aspectos de la organización de nuestra próxima reunión.

Saludos cordiales y nos vemos en Cuenca.

Manuel

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

### Astrogliosis y acumulación de proteoglicanos de condroitín sulfato en un modelo viral de esclerosis múltiple: efecto del Sativex®

A.Feliú  
Instituto Cajal, CSIC, Madrid

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica autoinmune del SNC, que se caracteriza por presentar inflamación, desmielinización y daño axonal (1). Junto con la desmielinización, se dan procesos de remielinización y reparación que a medida que la enfermedad avanza resultan ser menos eficientes generando una desmielinización crónica y una neurodegeneración progresiva. En EM, en las áreas de desmielinización, se produce una acumulación de proteínas de matriz extracelular (ECM), entre las que se encuentran los proteoglicanos de condroitín sulfato (CSPGs) que contribuyen a la formación de la cicatriz glial, que se considera, junto con otros factores, un hecho determinante del fallo del proceso de remielinización (2).

Los CSPGs son macromoléculas que presentan un papel fundamental durante los procesos de migración, en las fases del desarrollo del SNC (3). En situaciones de daño agudo, la acumulación de estas proteínas tiene un papel protector, ya que su función es limitar el daño en el SNC (4). Sin embargo, su síntesis y acumulación en las fases crónicas de EM (5), hace que actúen como moléculas inhibitorias impidiendo la diferenciación de los oligodendrocitos y la consecuente remielinización así como el fallo en la regeneración axonal (6,7,8). En este sentido, datos emergentes indican que los CSPGs y otras ECM podrían ser diana para promover la remielinización en EM (9).

La encefalomiелitis murina por infección con el virus de Theiler (TMEV-IDD) es un modelo bien establecido para el estudio de la EM primaria progresiva (10), y supone una buena herramienta para investigar las alteraciones asociadas con los procesos de desmielinización/remielinización y para estudiar la formación de la cicatriz glial en las lesiones desmielinizantes inflamatorias crónicas. En esta línea, estudios previos indican que la desmielinización crónica que acontece en el modelo de TMEV (cepa BeAN) se ve acompañada por una alteración de las ECM y una

acumulación progresiva de CSPGs en las zonas de daño de la medula espinal junto con una astrogliosis que podrían contribuir al fallo en la regeneración en la fase crónica de la enfermedad (11).

Numerosos estudios muestran que compuestos que interactúan con el sistema canabinoide resultan beneficiosos en EM. El Sativex® es un spray que se administra vía oral y contiene una combinación equimolecular de  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) y cannabidiol (CBD), que se ha aprobado en diferentes países para el tratamiento de espasticidad y dolor en EM. Diversos estudios muestran que los componentes del Sativex® administrados de forma independiente modifican la respuesta inmune en los procesos de neuroinflamación que acontecen en la EM y en sus modelos experimentales (12,13,14). Sin embargo no hay estudios que investiguen la capacidad del Sativex® como agente que modifique el curso progresivo de la enfermedad ni su potencial para modular las ECM y los CSPGs.

Estudios previos del laboratorio muestran que el tratamiento con Sativex® en el modelo de Theiler, una vez iniciada la sintomatología en la fase crónica del modelo (80dpi), mejora los déficits motores asociados al modelo. Particularmente, ejerce un efecto inmunomodulador reduciendo el número de infiltrados en medula espinal, así como la actividad microglial y los niveles de citoquinas proinflamatorias y moléculas de adhesión. Pero además, presenta un efecto protector disminuyendo el daño axonal y reestructurando las vainas de mielina en los animales infectados con el virus de Theiler. A continuación nos preguntamos si estos efectos beneficiosos podrían deberse también a una disminución en la acumulación de CSPGs que podría ayudar al proceso de remielinización.

Los objetivos del estudio fueron; 1.- Analizar si el tratamiento con Sativex® afecta a la astrogliosis y a la expresión de CSPGs en las etapas crónicas del modelo de Theiler. 2.- Debido a que los astrocitos pueden inducir un ambiente permisivo o restrictivo ya que son uno de los principales productores y responsables del aumento de CSPGs en situaciones de daño (3), estudiamos el efecto del Sativex® en la regulación y producción

de CSPGs por astrocitos mediante estudios *in vitro*.

Los resultados muestran una fuerte activación astrogliar (marcaje con GFAP y Vimentina) asociada con una acumulación de CSPGs (marcaje con CS56) en la medula espinal de los animales infectados con el virus de Theiler en la fase crónica del modelo, que se ven disminuidas en los animales tratados con Sativex®.

Estos resultados se confirmaron en cultivos de astrocitos estimulados con la combinación de TGFβ1 y bFGF, que estimulan la producción del CSPG Brevican a las 24h de tratamiento e inducen una liberación de Neurocan al medio de cultivo tanto a las 48h como a las 72h de tratamiento. Sin embargo, el tratamiento con Sativex® a una dosis de 0,5μM disminuyó significativamente la síntesis y la liberación de CSPGs.

Como conclusión, el Sativex® administrado en la fase crónica del modelo del virus de Theiler, mejora la sintomatología asociada al modelo, actuando como inmunomodulador y neuroprotector. Pero además, postulamos que el Sativex® podría actuar como un modulador de la formación de la cicatriz glial reduciendo la astrogliosis y la acumulación de CSPGs *in vivo*, siendo los astrocitos su posible diana celular. Debido a que la acumulación de CSPGs asociados a los procesos de inflamación están involucrados en el fallo del proceso de remielinización tanto en EM como en los modelos desmielinizantes murinos, nuestros resultados sugieren el interés del tratamiento con Sativex® para promover los mecanismos de reparación y remielinización que acontecen en la EM.

#### REFERENCIAS

1. Compston A, Coles A (2008). Multiple sclerosis. *Lancet* 372, 1502-1517
2. Chang A, Staugaitis SM, Dutta R, Batt CE, Easley KE, Chomyk AM, Yong VW, Fox RJ, Kidd GJ, Trapp BD. 2012. Cortical remyelination: a new target for repair therapies in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 72, 918-26.
3. Haylock-Jacobs S, Keough MB, Lau L, Yong VW (2011) Chondroitin sulphate proteoglycans: Extracellular matrix proteins that regulate immunity

of the central nervous system. *Autoimmun Rev*. 10(12):766-72.

4. Silver, J., Miller, J.H., 2004. Regeneration beyond the glial scar. *Nat. Rev. Neurosci.* 5,146-156.
5. Sobel RA, Ahmed AS. White matter extracellular matrix chondroitin sulfate/dermatan sulfate proteoglycans in multiple sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001; 60: 1198-1207.
6. Lau LW, Koeough MB, Haylock-Jacobs S, Cua R, Döring A, Sloka A, Stirling DO, Rivest S, Yong VW. 2012. Chondroitin sulfate proteoglycans in demyelinated lesions impair remyelination. *Ann Neurol*. 72, 419-32
7. Siebert JR, Osterhout DJ (2011). The inhibitory effects of chondroitin sulfate proteoglycans on oligodendrocytes. *J Neurochem* 119:176-188.
8. Harlow DE, Macklin WB (2014) Inhibitors of myelination: ECM changes, CSPGs and PTPs. *Exp Neurol* 251: 39-46
9. Lau LW, Cua R, Keough MB, Haylock-Jacobs S, Yong VW. (2013) Pathophysiology of the brain extracellular matrix: a new target for remyelination. *Nat Rev Neurosci* 14(10):722-9.
10. Lipton HL, Dal Canto MC. 1976. Chronic neurologic disease in Theiler's virus infection of SJL/J mice. *J Neurol Sci* 30(1):201-207.
11. Haist V, Ulrich R, Kalkuhl A, Deschl U, Baumgärtner W. 2012. Distinct spatio-temporal extracellular matrix accumulation within demyelinated spinal cord in Theiler's virus encephalomyelitis. *Brain Pathol.* 22, 188-204.
12. Lyman WD, Sonett JR, Brosnan CF, Elkin R, Bornstein MB. (1989). Delta9 tetrahydrocannabinol: a novel treatment for experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol.* 23(1):73-81.
13. Kozela, E, Lev, N., Kaushansky, N., Eilam, R., Rimmerman, N., Levy, R., Ben-Nun, A., Juknat, A., and Vogel, Z. (2011). Cannabidiol inhibits pathogenic T cells, decreases spinal microglial activation and ameliorates multiple sclerosis-like disease in C57BL/6 mice. *Br J Pharmacol* 163, 1507-1519.
14. Mecha M, Feliú A, Iñigo PM, Mestre L, Carrillo-Salinas FJ, Guaza C (2013). Cannabidiol provides long-lasting protection against the deleterious effects of inflammation in a viral model of multiple sclerosis: A role for A2A receptors. *Neurobiol Dis* 59, 141-50.

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

**Papel del receptor CB1 en neuronas glutamatérgicas durante el desarrollo de obesidad.**

**Alejandro Aparisi Rey.  
Universidad Johannes Gutenberg de Mainz, Alemania.**

La obesidad es una enfermedad en creciente expansión a nivel mundial que afecta no solo a ciudadanos de países desarrollados sino que empieza a ser cada vez más presente en países en vías de desarrollo. La organización mundial de la salud la define como una acumulación excesiva de grasa que aumenta el riesgo de padecer numerosas enfermedades crónicas como la diabetes, problemas cardiovasculares o cáncer entre otras.

Los diferentes estados de obesidad o sobrepeso vienen asociados con un incremento de la actividad del sistema endocannabinoide (1). De hecho, uno de los fármacos más prometedores en el tratamiento de la obesidad fue Acomplia cuyo principio activo es un antagonista del receptor CB1 (Rimonabant; Sanofi). Desgraciadamente, debido a los efectos secundarios derivados de su actividad generalizada en el sistema endocannabinoide de todo el organismo, el fármaco fue eliminado de la farmacopea después de haberse descrito casos de depresión, ansiedad e incluso suicidio (2). No obstante, el receptor CB1 puede seguir siendo una buena diana farmacológica ya que diversos estudios con ratones CB1-Knockout (Ratones genéticamente modificados en los que el receptor CB1 está ausente en todas las poblaciones celulares), demuestran que la ausencia de CB1 conlleva una menor ganancia de peso tanto en animales alimentados con dietas normales como en animales alimentados con dietas ricas en grasas (3). Es precisamente este último modelo (High Fat Diet; HFD-induced obesity;) el que hemos utilizado en nuestro laboratorio para tratar de dilucidar el papel del receptor CB1 en neuronas corticales glutamatérgicas durante el desarrollo de la obesidad.

Para responder a esta cuestión, hemos utilizado una línea de ratones genéticamente modificados en los que el receptor CB1 ha

sido eliminado exclusivamente de neuronas corticales glutamatérgicas (Glu-CB1-KO). Hemos observado que estos ratones presentan una resistencia a desarrollar obesidad cuando son alimentados con HFD a diferencia de los ratones Glu-CB1-WT que engordan hasta un nivel patológico asociado con una intolerancia a la glucosa, característica de los pacientes obesos.

El grupo de Giovanni Marsicano en Burdeos ha demostrado previamente que el receptor CB1 en neuronas glutamatérgicas es esencial en el ampliamente descrito papel orexigénico del sistema endocannabinoide. En este contexto, la presencia del receptor CB1 en esta población neuronal es esencial para promover la ingesta de comida en condiciones de ayuno, el cual está asociado a un incremento de la capacidad olfativa (4). De hecho, los autores de este estudio presentan abundantes evidencias en torno al Núcleo Anterior Olfativo (AON) como centro regulador que conecta la sensación de hambre y el aumento de la capacidad olfativa. En nuestras manos, los ratones Glu-CB1-WT alimentados con HFD (Obesos) presentaron un incremento de la capacidad olfativa en comparación con el mismo tipo de ratones alimentados con una dieta normal (No obesos). Este efecto de la dieta no fue observable en ratones Glu-CB1-KO. De esta manera, nuestros resultados demuestran no solo la importancia del receptor CB1 en neuronas corticales glutamatérgicas en el desarrollo de obesidad sino también el papel determinante que juega en los cambios de la capacidad olfativa asociados con el sobrepeso.

Por último, dadas las observaciones previamente descritas, quisimos investigar si la re-expresión del receptor CB1 en las neuronas glutamatérgicas selectivamente en el AON de ratones Glu-CB1-KO podría alterar la resistencia de estos animales a desarrollar obesidad. Con este objetivo, decidimos utilizar un Virus Adeno-Asociado conteniendo el gen del receptor CB1 precedido de una secuencia Stop floxeada (AAV-Stop/floxed-CB1). En condiciones normales, esta secuencia impide la expresión del gen que precede. No obstante, gracias a los elementos LoxP que flanquean la secuencia Stop, en presencia de la recombinasa Cre la se-

cuencia Stop se escinde permitiendo la expresión de CB1. La inyección de este virus en el AON de ratones Glu-CB1-KO (cuyo genotipo es adquirido precisamente por la expresión de la recombinasa Cre en neuronas corticales glutamatérgicas) conlleva la re-expresión de CB1 solo en aquellas neuronas que previamente carecían de él. Sorprendentemente, aquellos ratones Glu-CB1-KO que re-expresaron CB1 en las neuronas corticales glutamatérgicas del AON comenzaron a ganar peso de manera similar a los ratones Glu-CB1-WT inyectados con el mismo virus o con el virus control; AAV-Stop/floxed-Empty. Así mismo, los ratones Glu-CB1-KO inyectados con el virus control mantuvieron el fenotipo caracterizado por la resistencia a desarrollar obesidad.

Como conclusión, nuestro estudio proporciona nueva información acerca del papel del sistema endocannabinoide en el desarrollo de obesidad. En concreto, nuestros experimentos demuestran que el receptor CB1 en las neuronas corticales glutamatérgicas del AON es fundamental para desarrollar obesi-

dad y por tanto podría representar una nueva diana terapéutica.

#### REFERENCIAS

1. Di Marzo V, Goparaju SK, Wang L, Liu J, Bartolacci S, Ja'rai Z, Fezza F, Miura GI, Palmiter RD, Sugiura T, and Kunos G (2001). Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature* 410, 822–825.
2. Informe de la Agencia Europea del Medicamento sobre la suspensión de Acomplia: [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000666/WC500021280.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000666/WC500021280.pdf).
3. Massa F, Mancini G, Schmidt H, Steindel F, Mackie K, Angioni C, Oliet SH, Geisslinger G, and Lutz B (2010). Alterations in the hippocampal endocannabinoid system in diet-induced obese mice. *J. Neurosci.* 30, 6273– 6281.
4. Soria-Gómez E, Bellocchio L, Reguero L, Lepousez G, Martin C, Bendahmane M, Ruehle S, Remmers F, Desprez T, Matias I, Wiesner T, Canich A, Nissant A, Wadleigh A, Pape HC, Chiarlone AP, Quarta C, Verrier D, Vincent P, Massa F, Lutz B, Guzmán M, Gurden H, Ferreira G, Lledo PM, Grandes P and Marsicano G (2014). The endocannabinoid system controls food intake via olfactory processes. *Nat Neurosci.* 17(3), 407-15

## 4. Agenda

Endocannabinoid pharmacology meeting

17 de octubre

Berna (Suiza)

Más información: <http://gertschgroup.com/home/events>

27<sup>th</sup> 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<sup>a</sup> Reunión Anual de la SEIC

27-29 de noviembre

Cuenca

Más información: <http://www.seic.es/>

## 5. Últimas publicaciones sobre cannabinoides de investigadores españoles

Rubio-Abadal E, Usall J, Barajas A, Carlson J, Iniesta R, Huerta-Ramos E, Baños I, Dolz M, Sánchez B; GENIPE Group, Ochoa S. Relationship between menarche and psychosis onset in women with first episode of psychosis. *Early Interv Psychiatry*. 2014 Sep 27. doi: 10.1111/eip.12194. [Epub ahead of print]

Martín-Banderas L, Muñoz-Rubio I, Alvarez-Fuentes J, Durán-Lobato M, Arias JL, Holgado MA, Fernández-Arévalo M. Engineering of  $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol delivery systems based on surface modified-PLGA nanoplateforms. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2014 Sep 16. pii: S0927-7765(14)00461-5. doi: 10.1016/j.colsurfb.2014.09.002. [Epub ahead of print]

Soria-Gomez E, Bellocchio L, Marsicano G. New insights on food intake control by olfactory processes: The emerging role of the endocannabinoid system. *Mol Cell Endocrinol*. 2014 Sep 26. pii: S0303-7207(14)00303-7. doi: 10.1016/j.mce.2014.09.023. [Epub ahead of print]

Gómez-Gonzalo M, Navarrete M, Perea G, Covelo A, Martín-Fernández M, Shigemoto R, Luján R, Araque A. Endocannabinoids Induce Lateral Long-Term Potentiation of Transmitter Release by Stimulation of Gliotransmission. *Cereb Cortex*. 2014 Sep 26. pii: bhu231.

Valdeolivas S, Navarrete C, Cantarero I, Bellido ML, Muñoz E, Sagredo O. Neuroprotective Properties of Cannabigerol in Huntington's Disease: Studies in R6/2 Mice and 3-Nitropropionate-lesioned Mice. *Neurotherapeutics*. 2014 Sep 25. [Epub ahead of print]

Bhattacharyya S, Falkenberg I, Martin-Santos R, Atakan Z, Crippa JA, Giampietro V, Brammer M, McGuire P. Cannabinoid Modulation of Functional Connectivity within Regions Processing Attentional Salience. *Neuropsychopharmacology*. 2014 Sep 24. doi: 10.1038/npp.2014.258. [Epub ahead of print]

Morales-Muñoz I, Jurado-Barba R, Ponce G, Martínez-Gras I, Angel Jiménez-Arriero M, Moratti S, Rubio G. Characterizing cannabis-induced psychosis: A study with prepulse inhibition of the startle reflex. *Psychiatry Res*. 2014 Aug 20. pii: S0165-1781(14)00706-9. doi: 10.1016/j.psychres.2014.08.010. [Epub ahead of print]

Navarrete M, Díez A, Araque A. Astrocytes in endocannabinoid signalling. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2014 Oct 19;369(1654). pii: 20130599.

Carcolé M, Castany S, Leánez S, Pol O. Treatment with a Heme Oxygenase 1 Inducer Enhances the Antinociceptive Effects of  $\mu$ -Opioid,  $\delta$ -Opioid, and Cannabinoid 2 Receptors during Inflammatory Pain. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014 Oct;351(1):224-32. doi: 10.1124/jpet.114.215681.

Morales-Muñoz I, Jurado-Barba R, Ponce G, Martínez-Gras I, Angel Jiménez-Arriero M, Moratti S, Rubio G. Characterizing cannabis-induced psychosis: A study with prepulse inhibition of the startle reflex. *Psychiatry Res*. 2014 Aug 20. pii: S0165-1781(14)00706-9. doi: 10.1016/j.psychres.2014.08.010. [Epub ahead of print]

González-Blanch C, Gleeson JF, Cotton SM, Crisp K, McGorry PD, Alvarez-Jimenez M. Longitudinal relationship between expressed emotion and cannabis misuse in young people with first-episode psychosis. *Eur Psychiatry*. 2014 Aug 27. pii: S0924-9338(14)00139-4. doi: 10.1016/j.eurpsy.2014.07.002. [Epub ahead of print]

Valverde L, Lischka C, Erlemann S, de Meijer E, de Pancorbo MM, Pfeiffer H, Köhnemann S. Nomenclature proposal and SNPSTR haplotypes for 7 new *Cannabis sativa* L. STR loci. *Forensic Sci Int Genet*. 2014 Aug 9;13C:185-186. doi: 10.1016/j.fsigen.2014.08.002. [Epub ahead of print]

Sánchez López AJ, Román-Vega L, Ramil Tojeiro E, Giuffrida A, García-Merino A. Regulation of cannabinoid receptor gene expression and endocannabinoid levels in lymphocyte subsets by

- IFN- $\beta$ : a longitudinal study in multiple sclerosis patients. *Clin Exp Immunol*. 2014 Aug 28. doi: 10.1111/cei.12443. [Epub ahead of print]
- Secades-Villa R, Garcia-Rodríguez O, Jin CJ, Wang S, Blanco C. Probability and predictors of the cannabis gateway effect: A national study. *Int J Drug Policy*. 2014 Aug 2. pii: S0955-3959(14)00204-7. doi: 10.1016/j.drugpo.2014.07.011. [Epub ahead of print]
- Pichini S, García-Algar O, Alvarez AT, Mercadal M, Mortali C, Gottardi M, Svaizer F, Pacifici R. Pediatric exposure to drugs of abuse by hair testing: monitoring 15 years of evolution in Spain. *Int J Environ Res Public Health*. 2014 Aug 14;11(8):8267-75. doi: 10.3390/ijerph110808267. PubMed PMID: 25153461.
- Aso E, Sánchez-Pla A, Vegas-Lozano E, Maldonado R, Ferrer I. Cannabis-Based Medicine Reduces Multiple Pathological Processes in A $\beta$ PP/PS1 Mice. *J Alzheimers Dis*. 2014 Aug 14. [Epub ahead of print]
- Pietropaolo S, Bellocchio L, Ruiz-Calvo A, Cabanas M, Du Z, Guzmán M, Garret M, Cho YH. Chronic cannabinoid receptor stimulation selectively prevents motor impairments in a mouse model of Huntington's disease. *Neuropharmacology*. 2014 Aug 11. pii: S0028-3908(14)00283-4. doi: 10.1016/j.neuropharm.2014.07.021. [Epub ahead of print].
- Andrés-Costa MJ, Rubio-López N, Morales Suárez-Varela M, Pico Y. Occurrence and removal of drugs of abuse in Wastewater Treatment Plants of Valencia (Spain). *Environ Pollut*. 2014 Nov;194:152-62. doi: 10.1016/j.envpol.2014.07.019. Epub 2014 Aug 8.
- Fernández-Aranda F, Sauchelli S, Pastor A, Gonzalez ML, de la Torre R, Granero R, Jiménez-Murcia S, Baños R, Botella C, Fernández-Real JM, Fernández-García JC, Frühbeck G, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez R, Tinahones FJ, Arcelus J, Fagundo AB, Agüera Z, Miró J, Casanueva FF. Moderate-vigorous physical activity across body mass index in females: moderating effect of endocannabinoids and temperament. *PLoS One*. 2014 Aug 7;9(8):e104534. doi: 10.1371/journal.pone.0104534.
- Soler-Torronteras R, Lara-Chica M, García V, Calzado MA, Muñoz E. Hypoximimetic activity of N-acyl-dopamines. N-arachidonoyl-dopamine stabilizes HIF-1 $\alpha$  protein through a SIAH2-dependent pathway. *Biochim Biophys Acta*. 2014 Nov;1843(11):2730-43. doi: 10.1016/j.bbamcr.2014.07.005. Epub 2014 Aug 2.
- Marco EM, Echeverry-Alzate V, López-Moreno JA, Giné E, Peñasco S, Viveros MP. Consequences of early life stress on the expression of endocannabinoid-related genes in the rat brain. *Behav Pharmacol*. 2014 Sep;25(5-6):547-56. doi: 10.1097/FBP.0000000000000068.
- Morentin B, Ballesteros J, Callado LF, Meana JJ. Recent cocaine use is a significant risk factor for sudden cardiovascular death in 15-49-year-old subjects: a forensic case-control study. *Addiction*. 2014 Jul 21. doi:10.1111/add.12691. [Epub ahead of print].
- Balenga NA, Martínez-Pinilla E, Kargl J, Schröder R, Peinhaupt M, Platzer W, Bálint Z, Zamarbide M, Dopeso-Reyes IG, Ricobaraza A, Pérez-Ortiz JM, Kostenis E, Waldhoer M, Heinemann A, Franco R. Heteromerization of GPR55 and cannabinoid CB<sub>2</sub> receptors modulates signalling. *Br J Pharmacol*. 2014 Jul 22. doi: 10.1111/bph.12850. [Epub ahead of print]
- Erdozain AM, Rubio M, Valdizan EM, Pazos A, Meana JJ, Fernández-Ruiz J, Alexander SP, Callado LF. The endocannabinoid system is altered in the post-mortem prefrontal cortex of alcoholic subjects. *Addict Biol*. 2014 Jul 8. doi: 10.1111/adb.12160. [Epub ahead of print]
- Freeman D, Dunn G, Murray RM, Evans N, Lister R, Antley A, Slater M, Godlewska B, Cornish R, Williams J, Di Simplicio M, Igoumenou A, Brenneisen R, Tunbridge EM, Harrison PJ, Harmer CJ, Cowen P, Morrison PD. How Cannabis Causes Paranoia: Using the Intravenous Administration of  $\Delta$ 9-Tetrahydrocannabinol (THC) to Identify Key Cognitive Mechanisms Leading to Paranoia. *Schizophr Bull*. 2014 Jul 15. pii: sbu098. [Epub ahead of print].

Fernández-Suárez D, Celorrio M, Riezu-Boj JI, Ugarte A, Pacheco R, González H, Oyarzabal J, Hillard CJ, Franco R, Aymerich MS. The monoacylglycerol lipase inhibitor JZL184 is neuroprotective and alters glial cell phenotype in the chronic MPTP mouse model. *Neurobiol Aging*. 2014 Nov;35(11):2603-16. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.05.021. Epub 2014 May 28.

Rihs HP, Armentia A, Sander I, Brüning T, Raulf M, Varga R. IgE-binding properties of a recombinant lipid transfer protein from *Cannabis sativa*. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014 Aug;113(2):233-4. doi: 10.1016/j.anai.2014.05.022. Epub 2014 Jun 20.

Hebert-Chatelain E, Reguero L, Puente N, Lutz B, Chaouloff F, Rossignol R, Piazza PV, Benard G, Grandes P, Marsicano G. Cannabinoid control of brain bioenergetics: Exploring the subcellular localization of the CB1 receptor. *Mol Metab*. 2014 Apr 2;3(4):495-504. doi: 10.1016/j.molmet.2014.03.007. eCollection 2014 Jul. PubMed PMID: 24944910;

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. Targeting CB2-GPR55 receptor heteromers modulates cancer cell signaling. *J Biol Chem*. 2014 Aug 8;289(32):21960-72. doi: 10.1074/jbc.M114.561761. Epub 2014 Jun 18.

Mendoza A, Rodríguez-Gil JL, González-Alonso S, Mastroianni N, López de Alda M, Barceló D, Valcárcel Y. 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. *Environ Int*. 2014 Sep;70:76-87. doi: 10.1016/j.envint.2014.05.009. Epub 2014 Jun 6.

Gómez R, Conde J, Scotece M, López V, Lago F, Gómez Reino JJ, Gualillo O. Endogenous cannabinoid anandamide impairs cell growth and induces apoptosis in chondrocytes. *J Orthop Res*. 2014 Sep;32(9):1137-46. doi: 10.1002/jor.22660. Epub 2014 Jun 6.

Papaseit E, Farré M, Schifano F, Torrens M. Emerging drugs in Europe. *Curr Opin Psychiatry*. 2014 Jul;27(4):243-50. doi: 10.1097/YCO.0000000000000071.

Busquets-García A, Maldonado R, Ozaita A. New insights into the molecular pathophysiology of fragile X syndrome and therapeutic perspectives from the animal model. *Int J Biochem Cell Biol*. 2014 Aug;53:121-6. doi: 10.1016/j.biocel.2014.05.004. Epub 2014 May 14.

Brugarolas M, Navarro G, Martínez-Pinilla E, Angelats E, Casadó V, Lanciego JL, Franco R. G-protein-coupled receptor heteromers as key players in the molecular architecture of the central nervous system. *CNS Neurosci Ther*. 2014 Aug;20(8):703-9. doi: 10.1111/cns.12277.

Bijlsma L, Beltrán E, Boix C, Sancho JV, Hernández F. Improvements in analytical methodology for the determination of frequently consumed illicit drugs in urban wastewater. *Anal Bioanal Chem*. 2014 Jul;406(17):4261-72. doi: 10.1007/s00216-014-7818-4. Epub 2014 Apr 22.

Moure-Rodríguez L, Caamaño-Isorna F, Doallo S, Juan-Salvadores P, Corral M, Rodríguez-Holguín S, Cadaveira F. Heavy drinking and alcohol-related injuries in college students. *Gac Sanit*. 2014 Sep-Oct;28(5):376-80. doi: 10.1016/j.gaceta.2014.02.017. Epub 2014 Apr 13.

Moreno-Martet M, Espejo-Porrás F, Fernández-Ruiz J, de Lago E. 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. *CNS Neurosci Ther*. 2014 Sep;20(9):809-15. doi: 10.1111/cns.12262. Epub 2014 Apr 7.

Burokas A, Martín-García E, Gutiérrez-Cuesta J, Rojas S, Herance JR, Gispert JD, Serra MÁ, Maldonado R. Relationships between serotonergic and cannabinoid system in depressive-like behavior: a PET study with [11C]-DASB. *J Neurochem*. 2014 Jul;130(1):126-35. doi: 10.1111/jnc.12716. Epub 2014 Apr 30.

Coria SM, Roura-Martínez D, Ucha M, Assis MA, Miguéns M, García-Lecumberri C, Higuera-Matas A, Ambrosio E. Strain differences in the expression of endocannabinoid genes and in cannabinoid receptor binding in the brain of Lewis and Fischer 344 rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014 Aug 4;53:15-22. doi: 10.1016/j.pnpbp.2014.02.012. Epub 2014 Mar 6.

Suárez-Pinilla P, López-Gil J, Crespo-Facorro B. Immune system: a possible nexus between cannabinoids and psychosis. *Brain Behav Immun*. 2014 Aug;40:269-82. doi: 10.1016/j.bbi.2014.01.018. Epub 2014 Feb 7.

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. Modulation of brain structure by catechol-O-methyltransferase Val(158) Met polymorphism in chronic cannabis users. *Addict Biol*. 2014 Jul;19(4):722-32. doi: 10.1111/adb.12027. Epub 2013 Jan 14.

## **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](mailto:info@seic.es)  
Dirección Web: <http://www.seic.es>  
Facebook: Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides-SEIC  
Twitter: @SEICannabinoide