

Contenido:

1. Saludo del Presidente
2. Premio de la 15ª Reunión anual de la SEIC, Cuenca 2014: "Estudio del papel del receptor CB₁ en el proceso de neurogénesis a partir de células troncales" (Juan Paraíso Luna)
3. Artículo: "Gestión del uso terapéutico del cannabis desde la Federación Madrileña de Asociaciones Cannábicas" (Carola Pérez)
4. Artículo: "Are the cancer sufferers who are self-administering cannabis extracts following the hype or the science?" (Jeff Ditchfield)
5. Agenda
6. Últimas publicaciones sobre cannabinoides de investigadores españoles

1. Saludo del Presidente

Estimados socios:

Cerramos 2014 con la celebración en Cuenca de nuestra 15ª reunión científica anual (muchas gracias de nuevo, Pepe, por tu excelente trabajo en la organización del evento) y comenzamos ahora un 2015 que espero y deseo sea muy feliz personal y profesionalmente hablando para todos vosotros.

Entre las acciones generales que este nuevo año perseguirá la SEIC destacaría, una vez más, apoyar a sus investigadores jóvenes. En primer lugar, sacaremos en breve la 3ª convocatoria anual de ayudas de viaje para las principales reuniones internacionales de investigación sobre cannabinoides del año en curso (en 2015 serán las de GRC-Italia, ICRS-Canadá y EWCR/IACM-Italia), convocatoria que, como recordaréis, aprobamos en nuestra última Asamblea General. En segundo lugar, seguiremos dando el máximo protagonismo científico a los jóvenes y ofreciendo para ellos cuotas de inscripción asequibles en nuestra reunión científica anual (reunión conjunta con la SENC; Granada, 22 y 23 de septiembre de 2015). Para todo ello, y como prioridad asociada, deberemos mantener saneadas las arcas de la SEIC, lo cual depende, entre otros factores, del ingreso de ayudas de patrocinadores externos (responsabilidad mayoritariamente de la Junta Directiva) y del pago puntual de las cuotas de socio (responsabilidad de todos y cada uno de nosotros). Nos gustaría también continuar realizando divulgación científica de interés para diversos colectivos sociales y seguir contribuyendo a apoyar iniciativas encaminadas a evitar recortes al sistema de I+D+i de nuestro entorno.

Es previsible que en 2015 siga aumentando el interés de pacientes, médicos, empresas, comunicadores, administraciones y otros colectivos socio-económicos por el uso medicinal de los cannabinoides. El Sativex, el Epidiolex y otros medicamentos similares ampliarán muy probablemente sus miras tanto en número de países en los que se encuentren licenciados como en indicaciones de uso. Otros medicamentos cannabinoides, como los desarrollados por las compañías Bedrocan, Insys, STI y Echo, posiblemente entrarán en diversos estudios clínicos (ojalá que nuestros colegas de VivaCell y Phytoplant nos dieran también una sorpresa en este terreno). Los programas de dispensación de cannabis estandarizado que se están desarrollando por ejemplo en EEUU, Canadá e Israel seguirán casi con toda seguridad en marcha. Por último, el uso "pseudocontrolado" de cannabis medicinal (sobre todo en forma de aceite) por muchos pacientes es una realidad social cada vez más extendida en numerosos países del mundo, incluido el nuestro.

No me cabe duda de que la intensa actividad colaborativa de investigación científica sobre el sistema endocannabinoide que la SEIC lleva a cabo está contribuyendo a conocer más profundamente y difundir más ampliamente el potencial terapéutico de los cannabinoides. Prueba de ello es, por ejemplo, que muchos miembros de la SEIC participamos cada vez más frecuentemente en actividades de divulgación sobre el uso medicinal de los cannabinoides y que nuestras reuniones científicas anuales cuentan con un número cada vez mayor de asistentes "no científicos" tales como pacientes, responsables de asociaciones de consumidores, educadores, abogados y empresarios. La SEIC, por su bagaje y reputación como sociedad científica líder en este campo, desempeña por tanto hoy en día en nuestro país un papel clave en la articulación de esa "interfaz" entre los investigadores del sistema endocannabinoide y los antedichos colectivos sociales interesados en el uso medicinal del cannabis. Este rol se ha reflejado también en algunos de los últimos números de nuestro boletín. Así, tal y como comentamos en la última Asamblea General, nos consta que artículos como los escritos por M^a Luz Bellido y Stefan Meyer sobre el mercado de CBD, Luis Núñez sobre el consumo de cannabinoides sintéticos y Javier Pedraza sobre los clubs sociales de cannabis han sido leídos por una audiencia muy amplia y diversa. Continuando con esta línea, que obviamente no "reemplaza" de ninguna manera la misión y contenido más puramente científicos del boletín, incluimos en este número dos artículos, elaborados respectivamente por Carola Pérez y Jeff Ditchfield, que nos permiten profundizar un poco más en esta nueva realidad clínico-social y que pueden, por tanto, aportarnos nuevos elementos de juicio para hacer cada vez más efectivo el "puente" entre nuestra investigación científico-traslacional y las necesidades de muchos enfermos que utilizan el cannabis para paliar dolencias severas.

Esperemos pues que 2015 nos depare buenas noticias no sólo en el terreno de la investigación científica sobre cannabinoides sino también en relación a que los pacientes puedan beneficiarse cada vez más amplia y efectivamente de los medicamentos basados en estos compuestos.

Saludos cordiales y (de nuevo) muy feliz año nuevo.

Manuel

2. Premio de la 15^a Reunión anual de la SEIC, Cuenca 2014

Estudio del papel del receptor CB₁ en el proceso de neurogénesis a partir de células troncales

Juan Paraíso Luna
Universidad Complutense, Madrid

La corteza cerebral es una estructura muy compleja y organizada, compuesta por una amplia diversidad de subtipos neuronales que pueblan áreas y capas específicas. Es responsable, entre otras, de las funciones cognitivas y asociativas del sistema nervioso. Existen dos clases principales de neuronas corticales: interneuronas (de carácter GABAérgico inhibitorio que establecen conexiones locales) y neuronas de proyección (las cuales son glutamatérgicas excitatorias y extienden sus axones hacia zonas intracorticales, subcorticales y subcerebrales)¹. El desarrollo de la corteza implica la formación secuencial y especificación de las poblaciones de neuronas excitadoras en las 6 capas (I-VI) que constituyen la estructura laminar cortical; este proceso está gobernado por un complejo programa de factores de

transcripción que coordinan la salida del ciclo celular, la migración neuronal y la expresión génica específica que dicta la identidad de dichas neuronas en capas superiores o profundas y su conectividad axonal². Estos factores de transcripción se emplean como marcadores específicos de cada una de las capas corticales de forma que permiten identificar los diferentes subtipos de neuronas generadas. La aproximación mediante un modelo reduccionista *in vitro*³ supone una gran ayuda para el estudio del desarrollo, función y enfermedades relacionadas con la corteza cerebral. Y en este sentido, las células troncales constituyen una excelente herramienta en este campo al permitir la diferenciación dirigida *in vitro* hacia diferentes subtipos neuronales.

Una célula troncal (SC) es aquella con capacidad de auto-renovarse y diferenciarse en tipos celulares de acuerdo a su potencial. Pueden ser clasificadas en: totipotentes (capaces de diferenciarse en todos los tipos celulares del organismo), pluripotentes (capaces de diferenciarse en todos los tipos celulares derivados de las 3 líneas germinales: ectodermo, mesodermo y endodermo) y multipotentes (capaces de generar todos los tipos celulares de un linaje determinado). Las células troncales embrionarias (ESC) son un ejemplo de células pluripotentes, aisladas en una etapa temprana del desarrollo embrionario, de la masa celular interna del blastocisto (4-5 días post-fertilización en humanos y 3.5 días en ratón)⁴.

En nuestro grupo hemos abordado la generación de neuronas corticales de proyección *in vitro* con el objetivo de estudiar los mecanismos moleculares responsables del proceso de corticogénesis. Se ha puesto a punto un protocolo de diferenciación por defecto de ESC hacia neuronas de fenotipo cortical, con el que logramos obtener un mayor porcentaje de neuronas glutamatérgicas frente a las GABAérgicas, así como un pequeño número de astrocitos. Además, siguiendo este protocolo se han logrado generar neuronas con características de las capas corticales superficiales y profundas.

Un hándicap de las SC es que van perdiendo el potencial de diferenciación a medida que avanza el tiempo de desarrollo. Sin embargo, en el adulto han sido encontradas SC multipotentes específicas de tejido como las SC hematopoyéticas de la médula ósea o las mesenquimales en el tejido conectivo. También existen regiones del sistema nervioso central de mamíferos que contienen este tipo de células, como son la zona subventricular⁵ y la zona subgranular del giro dentado del hipocampo⁶. Las células troncales neurales (NSC) son células multipotentes, con un carácter más restringido, ya que sólo son capaces de generar las células del tejido nervioso, neuronas y glía⁷.

El receptor cannabinoide CB₁ es el receptor metabotrópico más abundante en el cerebro de mamíferos. Tanto CB₁ como otros elementos del sistema endocannabinoide (SEC) se expresan y son funcionales desde estadios tempranos del desarrollo del sistema nervioso central⁸. CB₁ está presente en SC y en progenitores neurales, controlando su auto-renovación, proliferación y diferenciación^{9,10} y persiste en los nichos de SC rema-

nentes en el cerebro adulto, participando activamente en el proceso de neurogénesis.

Con el objetivo de investigar el papel del receptor CB₁ en el proceso de generación de neuronas y/o astrocitos realizamos estudios de pérdida y ganancia de función de este receptor mediante ensayos de silenciamiento y sobreexpresión en un modelo de NSC humanas. La sobreexpresión de CB₁ promueve un aumento de la diferenciación neuronal en detrimento de la astrogliogénesis; situación que se invierte al silenciar dicho receptor, lo que promueve una reducción de la diferenciación neuronal en favor de la astrogliogénesis. Estos estudios confirman que el receptor CB₁ regula los procesos de neurogénesis y astrogliogénesis de NSC.

El SEC, vía receptor CB₁, ejerce un papel regulador crucial en el desarrollo de la corteza cerebral, controlando desde estadios tempranos las poblaciones de progenitores neurales corticales, la conectividad y crecimiento axonal⁸ e influyendo en la generación de neuronas de proyección y su especificación. Este papel del SEC plantea la posibilidad de que alteraciones en el desarrollo y maduración del sistema nervioso provocadas por la desregulación de la función cannabinoide estén implicadas en la etiopatología de diversos trastornos de la actividad neuronal, cognitivos y neuropsiquiátricos, tales como epilepsia y esquizofrenia¹¹. La inactivación de este receptor reduce la proliferación de progenitores neurales en las zonas ventricular y subventricular y provoca alteraciones en la fasciculación axonal que afectan principalmente a la conectividad subcortical¹². Estas alteraciones se relacionan con los cambios que provoca la ausencia del receptor CB₁ en el proceso de laminarización de la corteza mediante la regulación de la expresión y actividad de los factores de transcripción implicados en la especificación piramidal¹³.

En nuestro grupo hemos generado una línea de ESC murinas con el gen que codifica para el receptor de cannabinoides CB₁ flanqueado por secuencias loxP. Dicho modelo nos permitirá delecionar este receptor CB₁ de forma aguda en distintos momentos del proceso de especificación neuronal, mediante el uso de la recombinasa Cre o Cre-ER que permita el control espacial y temporal de dicha proteína, y por tanto estudiar en profundidad el efecto de la delección de CB₁ en procesos clave del desarrollo de la corteza cerebral.

REFERENCIAS

1. Anderson SA, Kaznowski CE, Horn C, Rubenstein JL, McConnell SK. Distinct origins of neocortical projection neurons and interneurons *in vivo*. *Cereb Cortex*, 12(7):702-709, 2002.
2. Molyneaux BJ, Arlotta P, Menezes JR, Macklis JD. Neuronal subtype specification in the cerebral cortex. *Nat Rev Neurosci*. 8(6):427-437, 2007.
3. Gaspard N, Bouschet T, Herpoel A, Naeije G, van den Amele J, Vanderhaeghen P. Generation of cortical neurons from mouse embryonic stem cells. *Nat Protoc.*, 4(10):1454-1463, 2009.
4. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, Jones JM. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*, 282(5391):1145-1147, 1998.
5. Álvarez-Buylla A, García-Verdugo JM. Neurogenesis in adult subventricular zone. *J Neurosci.*, 22(3):629-634, 2002.
6. Gage FH. Neurogenesis in the adult brain. *J Neurosci.*, 22:612-613, 2002.
7. Martínez-Morales PL, Revilla A, Ocaña I, González C, Sainz P, McGuire D, Liste I. Progress in stem cell therapy for major human neurological disorders. *Stem Cell Rev.*, 9(5):685-699, 2013.
8. Harkany T, Guzman M, Galve-Roperh I, Berghuis P, Devi LA, Mackie K. The emerging functions of endocannabinoid signaling during CNS development. *Trends Pharmacol Sci.*, 28(2):83-92, 2007.
9. Aguado T, Monory K, Palazuelos J, Stella N, Cravatt B, Lutz B, Marsicano G, Kokaia Z, Guzman M, Galve-Roperh I. The endocannabinoid system drives neural progenitor proliferation. *FASEB J.*, 19:1704-1706, 2005.
10. Galve-Roperh I, Chiurchiù V, Díaz-Alonso J, Bari M, Guzmán M, Maccarrone M. Cannabinoid receptor signaling in progenitor/stem cell proliferation and differentiation. *Prog Lipid Res.*, 52(4):633-50, 2013.
11. Galve-Roperh I, Palazuelos J, Aguado T, Guzmán M. The endocannabinoid system and the regulation of neural development: potential implications in psychiatric disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.*, 259(7):371-382, 2009.
12. Mulder J, Aguado T, Keimpema E, Barabas K, Ballester Rosado CJ, Nguyen L, et al. Endocannabinoid signaling controls pyramidal cell specification and long-range axon patterning. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 105(25):8760-8765, 2008.
13. Díaz-Alonso J, Aguado T, Wu CS, Palazuelos J, Hofmann C, Garcez P, Guillemot F, Lu HC, Lutz B, Guzmán M, Galve-Roperh I. The CB₁ cannabinoid receptor drives corticospinal motor neuron differentiation through the Ctip2/Satb2 transcriptional regulation axis. *J Neurosci.*, 32(47):16651-16665, 2012.

3. Artículo: "Gestión del uso terapéutico del cannabis desde la Federación Madrileña de Asociaciones Cannábicas"

Carolina Pérez Federación Madrileña de Asociaciones Cannábicas

Mi nombre es Carolina Pérez, tengo 36 años y actualmente dedico la mayor parte de mi tiempo a ayudar y asesorar a los usuarios terapéuticos a consumir cannabis de un modo controlado y responsable mediante la asociación dosemociones y el Gabinete Terapéutico de la Federación Madrileña de Asociaciones Cannábicas (MadFAC, <http://www.madfacc.com/>) con su equipo médico. Me gustaría compartir con vosotros, los investigadores básicos y clínicos de la SEIC, nuestra experiencia: el por qué y cómo llegamos a esto; qué hacemos y cómo lo hacemos para ayudar a los usuarios terapéuticos a vivir con la mejor calidad de vida

posible, utilizando el cannabis como ayudante y sin medios ni ayudas externas.

Para todo esto, necesito comenzar en un punto de partida: mi propia experiencia. A la edad de 11 años sufrí una caída fuerte, desde una altura de más de 2 metros, patinando. Me rompí el coxis de tal modo que fue imposible arreglarlo. Tras años de infructuosas terapias, cuando paré de crecer, a los 18 años, optaron por quitarme el coxis entero. La cirugía salió correctamente, pero me dejó unas secuelas que casi han sido peores que el propio estado que tenía previamente: dolor crónico neuropático bastante elevado. Llegaron a suministrarme hasta

17 pastillas diarias, morfina, lidocaína y finalmente me colocaron dos neuroestimuladores en la espalda. Pero mi calidad de vida comenzó a mejorar realmente con la aparición del cannabis combinado con mi actual tratamiento. Lo consumía primero a base de infusiones y luego vaporizando y fumando. Estuve mucho tiempo sin saber qué estaba fumando ni cómo estaba fumando. Muchas veces me costaba mucho encontrar alguien que me facilitara la sustancia. Muchas veces me hacía un tipo de efecto un día y otro día otro. Y a pesar de que me sentaba bien, no podía, por ejemplo, prever los efectos psicoactivos porque no sabía lo que estaba consumiendo.

Por medio de un amigo conocí La Santa Le Club, una de las más antiguas asociaciones cannábicas de Madrid. En Madrid, habrá un total aproximado de 30 asociaciones, y 19 de ellas pertenecemos en la actualidad a la Federación Madrileña de Asociaciones Cannábicas (MadFAC). En La Santa Le Club comencé a adquirir conocimiento a través de libros, conversaciones con gente que lleva mucho tiempo en el uso del cannabis, etc. y comenzamos a crear un protocolo para todos los usuarios terapéuticos que allí estábamos. Poco tiempo después, ya desde MadFAC, se crea el Gabinete Terapéutico de la Federación, el cual aglutina a los usuarios terapéuticos de todas las asociaciones que la integran. En dicho gabinete realizamos una entrevista/conversación con el usuario, para poder consultar después con uno de nuestros doctores (Javier Pedraza y Mariano García Palau) si su dolencia es, según los criterios establecidos por la IACM (International Association For Cannabinoid Medicines), susceptible de ser paliada y/o mejorada mediante el uso de cannabinoides.

Una vez que ha pasado el filtro y aprobación del doctor, se deriva al paciente a una de las asociaciones, no sin antes recibir las pautas de consumo adecuadas para su dolencia, y las proporciones adecuadas para su caso y medicación ya existente, que nos indican previamente los médicos. Asesoramos sobre cuál es la pauta de consumo adecuada, variedad de cannabis, etc.

Tras el paso de más de 200 usuarios terapéuticos por el Gabinete, hemos observado pacientes con similares patologías, síntomas, etc...haciendo un seguimiento de aquellos usuarios en los que el doctor así lo requiera.

Además, dentro del Gabinete Terapéutico organizamos conferencias con doctores, investigadores, técnicos en prevención de riesgos, y aquellas personas que consideramos que pueden aportar información útil a nuestros socios terapéuticos. A veces hacemos reuniones exclusivas de enfermos de Esclerosis o Parálisis Cerebral, Fibromialgia y Ansiedad de las distintas asociaciones, y la experiencia es muy gratificante para todos.

Recientemente he decidido desarrollar la primera asociación de asesoramiento e información a usuarios terapéuticos (dosemociones), en la que no se dispensa cannabis, y cuyo principal fin consiste en asesorar a los usuarios terapéuticos, facilitándoles una información veraz mediante el acceso a las consultas de los doctores, a las sesiones que realizamos con mujeres, meditaciones, charlas, conferencias con expertos, etc. y a la vez recibir información en prevención y reducción de riesgos asociados al consumo, mejores vías de administración y poder llevar el consumo de cannabis dentro de la normalidad y de la manera más inocua posible.

El problema que reconocen muchos usuarios terapéuticos, es que no tienen un correcto acceso a las pautas de consumo, normalmente por desconocimiento, y lo notamos cuando algunos comparten que suelen sufrir un "efecto rebote" y sentir hipersensibilidad, ansiedad incluso durante algunos minutos si la dosis es alta, que en cuanto es ajustada desaparece. Es por ello que el beneficio del cannabis viene cuando el usuario consigue esa justa dosis y se mantiene en ella. Y si es posible, hacer una pequeña pausa en el consumo. Esto sucede cuando comienza a conocer la planta, y a adaptarse a ella según sus propias necesidades. Pero al menos, no va a ciegas. Dentro de la prueba/error que supone estar tratando con una sustancia psicoactiva con apenas información "facultativa" de uso, partimos de una mejor base: el conocimiento y la experiencia, junto con la opinión de los profesionales (cada vez más) que colaboran con nuestro proyecto. Por ejemplo, ahora conocemos el extracto puro de CBD. El uso del CBD está resultando muy útil a muchos usuarios, porque no tiene efecto psicoactivo, pero ayuda a relajar, es antiinflamatorio, etc.

Para finalizar, quiero compartir esta necesidad real. El cannabis es una medicina, y como usuaria terapéutica me gustaría viajar

sin tener que esconder el cannabis, sin sentirme una delincuente. Me gustaría poder conseguirlo en cualquier asociación, en cualquier sitio, con el mejor método y pauta de administración. Ojalá los facultativos nos ayudaran en este camino. Ojalá el gobierno

os ayude a vosotros a seguir y continuar con vuestra labor de investigación. Pero ahora mismo no podemos hacer más que ayudar a que el boca oreja haga que todos los enfermos podamos vivir un poco mejor.

4. Artículo: "Are the cancer sufferers who are self-administering cannabis extracts following the hype or the science?"

Jeff Ditchfield
Independent cannabis consultant

Background

I have been studying and researching the medicinal properties and application of cannabis and cannabis preparations since 2000. I am the author of Cannabis Cultivator ⁽¹⁾ and co-author of The Medical Cannabis Handbook ⁽²⁾, I have also recently been involved with a documentary following 6 terminal cancer patients self-medicating with cannabis oil (Project Storm ⁽³⁾).

Cannabis Medications

Although the conventional path to market for new medicines is a very long and arduous road, all cannabinoid medications and treatments will have to complete the regulatory process ⁽⁴⁾. In Europe new medicinal products come under the authority of The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products ⁽⁵⁾ which is the EU equivalent of the US Food and Drug Administration ⁽⁶⁾. Both EMEA and the FDA have similar mandates; their main requirement is to demonstrate the efficacy and safety of new drugs.

From laboratory to patient

Due to the length of the regulatory process it is usually many years before the work of academics is translated into medications and treatments available to the public, however in relation to cannabis, cannabis extracts and preparations many individuals are choosing to self-medicate.

It is virtually unheard of for a patient to self-administer an experimental drug that is going through preclinical and/or phased trials, however due to the unique circumstances surrounding cannabis (political, cultural & legal) we find ourselves in somewhat uncharted territory.

An example of the work of academics directly influencing individual's actions is the cannabinoid research conducted at Madrid Complutense University. Their experiments in vitro and in vivo in relation to gliomas indicate that equal amounts of THC and CBD may be more effective than either THC or CBD alone ⁽⁷⁾. It is now becoming more common to find glioma patients (and indeed sufferers of other cancers) self-administering 1:1 THC:CBD cannabis oils; previously the preferred choice was for a high THC oil.

The availability of 1:1 oils has been made possible as some cannabis breeders have (through cross breeding) introduced CBD to existing high THC varieties of cannabis creating CBD rich strains, there are now a wide range of stable 1:1 cannabis strains commercially available ⁽⁸⁾.

Here in Spain I have access to a wide variety of cannabinoid profiles ranging from high THC producing plants (22% THC by dry weight) with zero CBD to 28:1 CBD:THC strains.

Below is one of my (ethanol) extractions made from a 1:1 THC:CBD strain, Skunk Haze ⁽⁹⁾. The HPLC test indicates almost complete decarboxylation of the phytocannabinoids with zero amounts of CBD-A and 5.6 mg/g of THC-A.

cause a significant increase in BBB permeability (Agrawal et al. 1989)."

The inclusion of terpenes could be beneficial in the treatment of glioma patients.

An example: Although terpenes are present

Signal 1: DAD1 A, Sig=219,4 Ref=450,80

RetTime [min]	Type	Area [mAU*s]	Ant/Area	Amount [mg/g]	Grp	Name
2.707	VB	2.53031e4	3.15290e-5	398.89136		cbd
3.018		-	-			cbd-a
3.212	BB	92.00233	3.15290e-5	1.45037		cbg?
3.938	BV	3137.50562	1.79087e-5	28.09426		cbn
4.108	VB	487.65082	1.79089e-5	4.36665		cbn-a
4.636	VB	2.07813e4	3.18261e-5	330.69415		thc
5.481	VV	1839.76819	3.18259e-5	29.27612		thcv?
7.845	BV	352.15976	3.18254e-5	5.60381		thc-a

Totals : 1:1 oil 798.37673
www.budbuddies.co.uk

At 39.9% CBD and 33.1% THC, with an overall cannabinoid content of 79.8%, this is a well-balanced whole plant extraction.

An added advantage of CBD is that it can mitigate the psychoactive effects of THC.

Which are more effective? Individual cannabinoids or whole plant extracts?

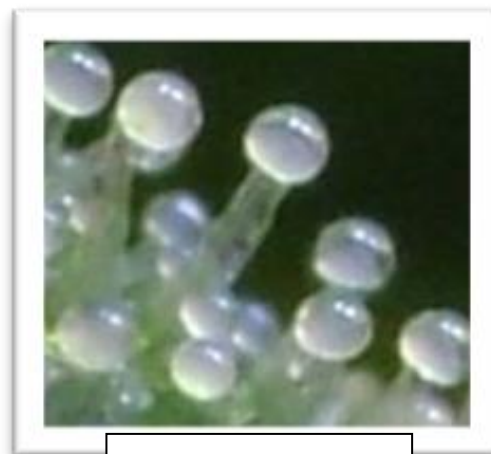
From what I observe in the academic world, the majority of the research currently being undertaken involves the use of individual (pure) cannabinoids, either alone or in combination.

There are over 5,000 strains of cannabis plant and cannabis consumers are very aware that strains can often express varying psychological and physical effects despite having very similar cannabinoid profiles. The differing effects are due in part to the terpenoids, which are another pharmacologically active constituent of cannabis, McPartland & Russo's 2001 paper *Cannabis and Cannabis Extracts: Greater Than the Sum of Their Parts?* ⁽¹⁰⁾ reports:

"Terpenoids may alter the pharmacokinetics of THC by changing the Blood Brain Barrier (BBB); cannabis extracts are known to

in whole plant extracts some are lost during the decarboxylation process due to their low boiling points, the most abundant of the terpenoids found in decarboxylated whole plant extracts is Beta-caryophyllene which interacts with the CB₂ receptor. Beta-caryophyllene is also an effective anti-inflammatory ⁽¹¹⁾ and it can also help to moderate the effects of the psychoactive cannabinoids.

Terpenes are produced (like cannabinoids) within the trichome.



Glandular trichome

Often referred to as, resin, the trichome is a glandular structure, predominantly found in the flowering tops of the female plants; trichomes are the chemical factories of the cannabis plant.

Terpenes also have a pharmacological effect and whole plant extractions using the correct methodology retain the terpenes.

The terpenoids-cannabinoids entourage effect ⁽¹²⁾, is a term coined by Dr. Ethan Russo (of GW Pharma) in his 2011 paper published by the British Journal of Pharmacology which describes the importance of the synergistic contribution of terpenoids ⁽¹³⁾.

I am currently working with The Beckley Foundation ⁽¹⁴⁾ and the newly formed "Cannabinoid Research Group". We will shortly be funding research (here in Spain) to discover if whole plant extracts or individual cannabinoids are more effective as anti-cancer agents than individual *pure* cannabinoids.

Other areas of research for The Beckley Foundation Cannabinoid Research Group:

To discover the mechanism of action of CBD.

Investigate the bio-availability of cannabinoids, including dosage, & methods of administration.

To investigate why some people cancer sufferers consuming cannabis extracts experience remission but not others.

I am sure we can all agree that the pharmacology of cannabinoids is a fascinating subject and regarding the question; "Are the cancer sufferers who are self-administering cannabis extracts following the hype or the science?" The answer is: some are indeed following the science.

REFERENCES

1. [Cannabis Cultivator](#)
2. [The Medical Cannabis Handbook](#)
3. [Project storm](#)
4. [The European regulatory system for medicines and the EMA](#)
5. [The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products](#)
6. [US Food and Drug Administration](#)
7. [A Combined Preclinical Therapy of Cannabinoids & Temozolomide against Glioma](#)
8. [CBD Crew](#)
9. [Skunk Haze](#)
10. [Cannabis and Cannabis Extracts: Greater Than the Sum of Their Parts?](#)
11. [The Endocannabinoid System and Plant-Derived Cannabinoids in Diabetes and Diabetic Complications](#)
12. [Entourage Effect](#)
13. [Taming THC: potential cannabis synergy & phytocannabinoid-terpenoid entourage effects](#)
14. [The Beckley Foundation](#)

5. Agenda

Gordon Research Conference: Cannabinoid Function in the CNS
24-29 de mayo
Lucca, Italia
Más información: <http://www.grc.org/programs.aspx?id=13318>

25th Meeting International Cannabinoid Research Society (ICRS)
28 de junio-3 de julio
Nueva Escocia, Canadá
Más información: <http://www.icrs2015.org/>

IACM 8th Conference on Cannabinoids in Medicine and 7th European Workshop on Cannabinoid Research
17-19 de septiembre
Sestri Levante, Italia
Más información: <http://www.cannabinoidconference2015.org/>

6. Últimas publicaciones sobre cannabinoides de investigadores españoles

Blanco E, Pavón FJ, Palomino A, Luque-Rojas MJ, Serrano A, Rivera P, Bilbao A, Alen F, Vida M, Suárez J, Rodríguez de Fonseca F. Cocaine-Induced Behavioral Sensitization Is Associated With Changes in the Expression of Endocannabinoid and Glutamatergic Signaling Systems in the Mouse Prefrontal Cortex. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014 Oct 31. pii: pyu024. doi: 10.1093/ijnp/pyu024. [Epub ahead of print]

Bhattacharyya S, Atakan Z, Martin-Santos R, Crippa JA, Kambeitz J, Malhi S, Giampietro V, Williams S, Brammer M, Rubia K, Collier DA, McGuire PK. Impairment of inhibitory control processing related to acute psychotomimetic effects of cannabis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014 Dec 4. pii: S0924-977X(14)00329-0. doi: 10.1016/j.euroneuro.2014.11.018. [Epub ahead of print]

García MC, Cinquina V, Palomo-Garo C, Rábano A, Fernández-Ruiz J. Identification of CB₂ receptors in human nigral neurons that degenerate in Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 2014 Dec 3;587C:1-4. doi: 10.1016/j.neulet.2014.12.003. [Epub ahead of print]

Caballero FJ, Soler-Torronteras R, Lara-Chica M, García V, Fiebich BL, Muñoz E, Calzado MA. AM404 inhibits NFAT and NF-κB signaling pathways and impairs migration and invasiveness of neuroblastoma cells. *Eur J Pharmacol*. 2015 Jan 5;746:221-32. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.11.023. Epub 2014 Nov 25.

Pascual AC, Martín-Moreno AM, Giusto NM, de Ceballos ML, Pasquaré SJ. Normal aging in rats and pathological aging in human Alzheimer's disease decrease FAAH activity: Modulation by cannabinoid agonists. *Exp Gerontol*. 2014 Dec;60:92-9. doi: 10.1016/j.exger.2014.10.011. Epub 2014 Oct 18.

Cardinal P, Bellocchio L, Guzmán-Quevedo O, André C, Clark S, Elie M, Leste-Lasserre T, Gonzales D, Cannich A, Marsicano G, Cota D. Cannabinoid type 1 (CB₁) receptors on Sim1-expressing neurons regulate energy expenditure in male mice. *Endocrinology*. 2014 Dec 2;en20141437. [Epub ahead of print]

Bagüés A, Martín MI, Sánchez-Robles EM. Involvement of central and peripheral cannabinoid receptors on antinociceptive effect of tetrahydrocannabinol in muscle pain. *Eur J Pharmacol*. 2014 Dec 15;745:69-75. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.10.016. Epub 2014 Oct 19.

Fresno N, Pérez-Fernández R, Goicoechea C, Alkorta I, Fernández-Carvajal A, de la Torre-Martínez R, Quirce S, Ferrer-Montiel A, Martín MI, Goya P, Elguero J. Adamantyl Analogues of Paracetamol as Potent Analgesic Drugs via Inhibition of TRPA1. *PLoS One*. 2014 Dec 1;9(12):e113841. doi: 10.1371/journal.pone.0113841. eCollection 2014.

Zorrilla I, Aguado J, Haro JM, Barbeito S, López Zurbano S, Ortiz A, López P, Gonzalez-Pinto A. Cannabis and bipolar disorder: does quitting cannabis use during manic/mixed episode improve clinical/functional outcomes? *Acta Psychiatr Scand*. 2015 Feb;131(2):100-10. doi: 10.1111/acps.12366. Epub 2014 Nov 28.

Maccarrone M, Guzmán M, Mackie K, Doherty P, Harkany T. Programming of neural cells by (endo)cannabinoids: from physiological rules to emerging therapies. *Nat Rev Neurosci*. 2014 Dec;15(12):786-801. doi: 10.1038/nrn3846.

López-Pelayo H, Batalla A, Balcells MM, Colom J, Gual A. Assessment of cannabis use disorders: a systematic review of screening and diagnostic instruments. *Psychol Med*. 2014 Nov 4;1-13. [Epub ahead of print]

Aizpurua-Olaizola O, Omar J, Navarro P, Olivares M, Etxebarria N, Usobiaga A. Identification and quantification of cannabinoids in *Cannabis sativa* L. plants by high performance liquid chromatography-mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem*. 2014 Nov;406(29):7549-60. doi: 10.1007/s00216-014-8177-x. Epub 2014 Oct 23.

Moreno Torres I, Sanchez AJ, Garcia-Merino A. Evaluation of the tolerability and efficacy of Sativex in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2014 Nov;14(11):1243-50. doi: 10.1586/14737175.2014.971758.

García Del Caño G, Aretxabala X, González-Burguera I, Montaña M, López de Jesús M, Barrondo S, Barrio RJ, Sampedro C, Goicolea MA, Sallés J. Nuclear diacylglycerol lipase- α in rat brain cortical neurons: evidence of 2-arachidonoylglycerol production in concert with phospholipase C- β activity. *J Neurochem*. 2014 Oct 12. doi: 10.1111/jnc.12963. [Epub ahead of print]

Hernández-Torres G, Cipriano M, Hedén E, Björklund E, Canales A, Zian D, Feliú A, Mecha M, Guaza C, Fowler CJ, Ortega-Gutiérrez S, López-Rodríguez ML. A reversible and selective inhibitor of monoacylglycerol lipase ameliorates multiple sclerosis. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2014 Dec 8;53(50):13765-70. doi: 10.1002/anie.201407807. Epub 2014 Oct 8.

Fierro I, González-Luque JC, Alvarez FJ. The relationship between observed signs of impairment and THC concentration in oral fluid. *Drug Alcohol Depend*. 2014 Nov 1;144:231-8. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2014.09.770. Epub 2014 Sep 28.

Martín-Banderas L, Muñoz-Rubio I, Alvarez-Fuentes J, Durán-Lobato M, Arias JL, Holgado MÁ, Fernández-Arévalo M. Engineering of $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol delivery systems based on surface modified-PLGA nanoplateforms. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2014 Nov 1;123:114-22. doi: 10.1016/j.colsurfb.2014.09.002. Epub 2014 Sep 16.

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 Nov;397(1-2):59-66. doi: 10.1016/j.mce.2014.09.023. Epub 2014 Sep 27. Review.

Navarrete M, Díez A, Araque A. Astrocytes in endocannabinoid signalling. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2014 Oct 19;369(1654):20130599. doi: 10.1098/rstb.2013.0599.

Carcolé M, Castany S, Leánez S, Pol O. Treatment with a heme oxygenase 1 inducer enhances the antinociceptive effects of μ -opioid, δ -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 Dec 15;220(1-2):535-40. doi: 10.1016/j.psychres.2014.08.010. Epub 2014 Aug 20.

Soler-Torronteras R, Lara-Chica M, García V, Calzado MA, Muñoz E. Hypoximimetic activity of N-acyl-dopamines. N-arachidonoyl-dopamine stabilizes HIF-1 α 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.

Ooms M, Rietjens R, Rangarajan JR, Vunckx K, Valdeolivas S, Maes F, Himmelreich U, Fernandez-Ruiz J, Bormans G, Van Laere K, Casteels C. Early decrease of type 1 cannabinoid receptor binding and phosphodiesterase 10A activity in vivo in R6/2 Huntington mice. *Neurobiol Aging*. 2014 Dec;35(12):2858-69. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.06.010. Epub 2014 Jun 16.

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.

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. CB1 and GPR55 receptors are co-expressed and form heteromers in rat and monkey striatum. *Exp Neurol*. 2014 Nov;261:44-52. doi: 10.1016/j.expneurol.2014.06.017. Epub 2014 Jun 23.

Sánchez-Blázquez P, Rodríguez-Muñoz M, Herrero-Labrador R, Burgueño J, Zamanillo D, Garzón J. The calcium-sensitive Sigma-1 receptor prevents cannabinoids from provoking glutamate NMDA receptor hypofunction: implications in antinociception and psychotic diseases. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014 Dec;17(12):1943-55. doi: 10.1017/S1461145714000029. Epub 2014 Jan 31.

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