

Contenido:

1. Saludo del Presidente
2. Premio de la 15ª Reunión anual de la SEIC, Cuenca 2014: "Aproximaciones farmacológicas y genéticas que involucran al sistema endocannabinoide en el tratamiento del Síndrome del Cromosoma X Frágil" (María Gomis)
3. Artículo: "2014 y el cannabis" (Luis Núñez)
4. Artículo: "CBD en epilepsia infantil" (Javier Pedraza)
5. Agenda
6. Últimas publicaciones sobre cannabinoides de investigadores españoles

1. Saludo del Presidente

Estimados socios:

Os actualizo las actividades más relevantes que la SEIC ha realizado durante este primer trimestre del año. Como sabéis, hemos sacado y resuelto la 3ª convocatoria anual de ayudas de viaje para las principales reuniones internacionales de investigación sobre cannabinoides del año en curso, que en 2015 serán concretamente las de GRC (Italia), ICRS (Canadá) y EWCR/IACM (Italia). Se han concedido 6 ayudas de entre 300 y 500 € a sendos investigadores jóvenes de distintos equipos investigadores de nuestra Sociedad. Habéis recibido también información acerca de la actualización del pago de las cuotas de socio, proceso que activamos habitualmente en estas fechas y que, afortunadamente, ha podido ser finalizado más tempranamente que otros años. Quería agradecer a Onitza y Cristina su exhaustiva dedicación a este importante asunto, así como a todos vosotros por haber colaborado eficazmente en él. Por último, comunicaros que continuamos con los preparativos de la 16ª reunión científica anual de nuestra Sociedad (reunión conjunta con la SENC; Granada, 22 y 23 de septiembre de 2015; esquema general de la reunión disponible en <http://www.senc2015.com/esquema.html>). A causa del adelanto de un par de meses con respecto a la fecha habitual de nuestras reuniones anuales (finales de noviembre), no olvidéis que la fecha de inscripción y envío de comunicaciones se adelantará este año al mes de junio-julio. Os enviaremos en cualquier caso una primera circular del evento tan pronto como cerremos algunos detalles logísticos aún pendientes.

Saludos cordiales,

Manuel

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

Aproximaciones farmacológicas y genéticas que involucran al sistema endocannabinoide en el tratamiento del síndrome del cromosoma X frágil.

María Gomis
Universidad Pompeu fabra

El síndrome del cromosoma X frágil (SXF) es la forma más común de discapacidad intelectual heredada y la causa monogénica más común entre los trastornos del espectro autista (1). En la mayoría de casos conocidos,

la mutación causante de la enfermedad es la expansión de un trinucleótido CGG en la región promotora del gen *FMR1*. Cuando el número de copias de este trinucleótido es superior a 200 se produce una hipermetila-

ción y silenciamiento del gen, lo que deriva en la pérdida de expresión de la proteína FMRP. La ausencia de esta proteína produce, entre otras cosas, un desarrollo dendrítico anormal que conduce a las manifestaciones clínicas que definen el síndrome (2)(3).

A partir de aproximaciones farmacológicas y genéticas, estudios previos realizados en nuestro grupo de investigación demostraron que, mediante la utilización de un modelo de ratón para este síndrome en el que se interrumpió el gen *Fmr1* murino (el modelo *Fmr1* knockout, *Fmr1* KO)(4), el sistema endocannabinoide podía ser una buena diana terapéutica para el tratamiento del SXF (5). La administración de rimonabant, un antagonista/agonista inverso del receptor cannabinoide CB1, a una dosis reducida (1 mg/kg) fue capaz de normalizar y/o de reducir algunos de los fenotipos presentes en el ratón tales como el déficit cognitivo, la incrementada susceptibilidad a sufrir crisis epilépticas audiogénicas, la sensibilidad reducida al dolor o la anomalía en las espinas dendríticas. Los resultados descritos fueron reproducidos mediante la generación de un ratón doble mutante obtenido del cruce entre un ratón *Fmr1* KO y un ratón CB1 KO, con la finalidad de reducir genéticamente la expresión del receptor CB1 en el modelo del síndrome (*Fmr1* KO:CB1 HZ).

Con la finalidad de entender mejor la relevancia del sistema endocannabinoide como diana terapéutica para el tratamiento de este síndrome, en el presente trabajo centramos nuestra atención en tres fenotipos característicos de la enfermedad para los cuales hemos desarrollado modelos experimentales: el déficit cognitivo, el déficit social y la desensibilización al dolor.

En esta ocasión demostramos que el empleo de una dosis hasta 10 veces menor (0.1 mg/kg) de rimonabant, administrada de forma subcrónica durante 7 días, seguía siendo efectiva para revertir el déficit cognitivo. Además, esta mejora cognitiva también se observó tras seguir un protocolo de administración del fármaco en días alternos (7 días de tratamiento en 14 días). Por otro lado, también observamos que un antagonista neutro del receptor CB1, descrito y caracterizado recientemente (6)(7), el NNESS0327 (N-piperidinyl-[8-chloro-1-(2,4-dichlorophenyl)-1,4,5,6-tetrahydrobenzo[6,7]cyclohepta[1,2-c]pyrazole-3-carboxamide), administrado de forma subcrónica (7 días), revertía el déficit cognitivo en el ratón *Fmr1* KO.

En segundo lugar estudiamos si la sociabilidad alterada en el modelo animal de este síndrome era sensible a la reducción genética de la expresión del receptor CB1, con objetivo de determinar si el bloqueo de este receptor puede ser una buena diana terapéutica para el tratamiento de este fenotipo. Con este objetivo, utilizamos un test conductual consistente en tres fases, que nos permite medir sociabilidad y preferencia por la novedad social en las fases 2 y 3 del mismo, respectivamente. Mientras que en la fase 2 no se encontraron diferencias entre ratones control y *Fmr1* KO, en la fase 3 se observó que el modelo murino para la enfermedad mostraba una disminuida preferencia por la novedad social. Este fenotipo de conducta social alterada fue similar al detectado en el ratón *Fmr1* KO:CB1 HZ. Al contrario que para otros rasgos, en este caso no se observó una mejora significativa en la preferencia por la novedad social en los ratones *Fmr1* KO:CB1 HZ.

Por último, estudiamos si la reducida sensibilidad al dolor presente en el ratón *Fmr1* KO y que está relacionada con episodios de autolesión en pacientes, se vería modificada por la reducción genética de la expresión del receptor CB1. Para ello utilizamos un modelo de dolor neuropático (estado de dolor crónico provocado por una lesión o enfermedad del sistema nervioso somatosensorial), obtenido mediante la ligadura parcial del nervio ciático. Los ratones *Fmr1* KO con lesión en el nervio ciático muestran una fuerte desensibilización en el test de alodinia mecánica (prueba de *Von Frey*) y en el test de hiperalgesia térmica (prueba de la estimulación plantar) comparado con los ratones lesionados controles. En este caso, los ratones *Fmr1* KO:CB1 HZ mostraron que la reducción genética del receptor CB1 era capaz de normalizar la sensibilidad nociceptiva.

Los resultados presentados demuestran la importancia de la modulación del receptor CB1 en la mejora de algunos de los fenotipos del síndrome del cromosoma X frágil (déficit cognitivo y reducida sensibilidad al dolor), a la vez que nos plantea nuevos retos para encontrar dianas terapéuticas adecuadas para el tratamiento de las alteraciones en sociabilidad de esta patología.

REFERENCIAS

(1) De Vries, B.B., Halley, D.J., Oostra, B.A. & Niermeijer, M.F. The fragile X syndrome. *J. Med. Genet.* **35**, 579-589 (1998)

(2) Verkerk, A.J. *et al.* Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell* **65**, 905-914 (1991)

(3) Darnell, J.C. *et al.* FMRP stalls ribosomal translocation on mRNAs linked to synaptic function and autism. *Cell* **146**, 247-261 (2011).

(4) Bakker, C.E. *et al.* Fmr1 knockout mice: a model to study fragile X mental retardation. The Dutch-Belgian Fragile X Consortium. *Cell* **78**, 23-33 (1994).

(5) Busquets-Garcia A. *et al.* Targeting the endocannabinoid system in the treatment of fragile X syndrome. *Nat. Med.* **19**, 603-609 (2013)

(6) Ruiu S. *et al.* Synthesis and characterization of NESS0327: a novel putative antagonist of the CB1 cannabinoid receptor. *J. Pharmacol. Ther.* **306**, 363-370 (2003)

(7) Meye F.J. *et al.* Neutral antagonism at the cannabinoid 1 receptor: a safer treatment for obesity. *Mol. Psychiatry* **18**, 1294-1301 (2013)

3. Artículo: "2014 y el cannabis"

Luis Núñez
Centro Infanta Elena, Pamplona

El año 2014 pasará a ser recordado, entre otras muchas cosas, como el año en que se extendió la liberalización del consumo de cannabis en países como Uruguay o estados americanos como Colorado y como el año del descubrimiento del potencial terapéutico del CBD. Con respecto a lo primero, está claro que el debate aún está en vigor, con posturas en muchas ocasiones radicalizadas y de marcada tendencia ideológica y poca base científica. Ya se han publicado diversos "efectos secundarios" de la legalización del consumo (por ejemplo, el aumento de demandas en Urgencias por consumo de cannabis en Colorado) o el aumento de accidentes de tráfico en los estados americanos en los que se ha generalizado el consumo en comparación con los que no se ha extendido el consumo. Y entiendo que se irán publicando cada vez más, dado que el debate es intenso y se prevé largo. Como ejemplo, citar la postura de la Asociación Americana de Pediatría (en Pediatrics) con un rechazo frontal a la legalización del consumo, dado que los estudios muestran que el inicio del consumo en adolescencia aumenta el riesgo de todo un poco.

Con respecto al CBD, los datos actuales me hacen pensar que su futuro es prometedor como tratamiento de diversas patologías, con un perfil de seguridad y tolerancia mayores que con el cannabis como tal, o sea, la mezcla THC/CBD disponibles hoy en día. En este sentido os remito a una reciente publicación de Michael E. Schatman en Medscape, que hace un amplio resumen del uso terapéutico de los cannabinoides, riesgos, peligros, ventajas, desventajas, estando la segunda parte del mismo referido al CBD, con una muy amplia revisión actuali-

zada en este aspecto y unas conclusiones que considero muy acertadas. El enlace es el siguiente:

http://www.medscape.com/viewarticle/839149_6.

Destacar la prudencia del autor en sus conclusiones, que me parece muy atinada, ya que grandes fueron las expectativas creadas en torno al uso del THC como tratamiento de diversas enfermedades, hecho que no se ha concretado, bien por no eficacia en humanos, bien por presencia de demasiados efectos secundarios, bien por la no mayor eficacia del THC sobre tratamientos ya existentes.

Por otra parte, se siguen publicando numerosos trabajos relacionados con los efectos nocivos del consumo de cannabis en el humano, tanto a nivel psicológico como físico (por ejemplo, hiperémesis). En muchos casos se ha mencionado el uso terapéutico de los mismos, aunque revisiones recientes han discutido su empleo como tratamiento, por ejemplo, en epilepsia (American Association of Neurology), en esquizofrenia, o en demencia. Además parece que la dependencia de cannabis tiene un difícil tratamiento (que según estudios recientes se da en 1 de cada 3 personas que consumen cannabis). Todo ello sin nombrar los diversos estudios que han demostrado la relación del uso de cannabis en la adolescencia y cuadros psicóticos (Van Gastel *et al.*, 2014), maníacos (Gibbs *et al.*, 2015) o en los fetos (Lamis *et al.*, 2014).

Debatamos pues, pero dese la evidencia científica, con estudios serios y bien estructurados y no desde los datos de casos clínicos aislados o posiciones politizadas y ses-

gadas. Como dice Michael E. Schatman, "el cannabis ha venido para quedarse, ahora sólo falta buscarle su sitio real". Eso se nos debe suponer a una Sociedad Científica como la nuestra

REFERENCIAS

Gibbs M, Winsper C, Marwaha S, Gilbert E, Broome M, Singh SP. Systematic Review: Efficacy and Safety of Medical Marijuana in Selected Neurologic Disorders. American Association of Neurology. 2014.
<https://www.aan.com/Guidelines/home/ByTopic?topicId=23>

Lamy S, Laqueille X, Thibaut F. Cannabis use and mania symptoms: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2015 Jan 15;171:39-47. doi: 10.1016/j.jad.2014.09.016.

Van Gastel WA, Vreeker A, Schubart CD, MacCabe JH, Kahn RS, Boks MP. Consequences of tobacco, cocaine and cannabis consumption during pregnancy on the pregnancy itself, on the newborn and on child development: A review. *Encephale.* 2014 Oct 28. S0013-7006(14)00202-4.

4. Artículo: "CBD en epilepsia infantil"

Javier Pedraza

Hospital José María Grande, Portalegre, Portugal

Desde que saltó a los medios de comunicación el caso de Charlotte Figi, una niña americana con un tipo de epilepsia resistente a medicamentos convencionales conocida como Síndrome de Dravet, y cuyos padres comenzaron a medicar con aceite de cannabis rico en CBD con éxito (1), el revuelo que se ha montado sobre la utilización de cannabis en niños no tiene precedentes en la historia de la medicina. Padres mudándose desde todas las partes del mundo a Colorado para poder tener acceso a un tratamiento con cannabis supervisado por médicos sin ningún tipo de escollo legal, empresas productoras de extractos de CBD saliendo de debajo de las piedras, vendiendo a precios desorbitantes productos que en algunos casos resultaron estar contaminados con metales pesados, y grandes compañías farmacéuticas frotándose las manos ante el potencial de mercado para este producto. Todo esto con pediatras y neuropediatras que son cogidos por sorpresa en medio de esta hecatombe de informaciones (2).

La parte que toca a los padres es, sin duda, la más fácil de entender, y la más difícil de digerir. Con el acceso a información que existe gracias a internet, los padres de niños con epilepsia resistente tienen acceso a una cantidad de datos muy importante, que se va modificando según se obtienen otros nuevos. Además de estar extremadamente bien informados, son padres muy exigentes, que cuestionan constantemente el porqué, el cómo y el cuándo de todo lo que rodea a la enfermedad de sus hijos, ya sea pautas, dosis, composición de los productos

u origen de los mismos, llegando en muchas ocasiones a transmitir al neuropediatra una sensación de desconfianza que altera negativamente la relación médico-paciente. Ésta es la parte más difícil de digerir en esta historia. Los padres quieren una solución para el problema de sus hijos. Un problema que altera su buen rendimiento escolar y que en los casos más graves puede poner en peligro la vida de estos pacientes. Y de repente, oyen historias de padres que administrando cannabis a sus hijos acabaron por resolver el problema. Un problema que, recordemos bien, es un tipo de epilepsia resistente a la medicación convencional, lo que agrava enormemente el sufrimiento de estos padres, así como el estado de ansiedad que transmiten a los profesionales sanitarios que los orientan. Los casos más extremos los veo aquí en España, con familias enteras mudándose a Colorado para que sus hijos puedan recibir el tratamiento con cannabis sin tener que esconderse de la ley.

Por otro lado tenemos las empresas que surgen específicamente a raíz de este fenómeno. Hacen sus extractos de cáñamo industrial, que es la única variedad, o mejor dicho "tipo" de cannabis que se puede cultivar a gran escala sin necesitar permisos específicos. Aunque las concentraciones de CBD de estas variedades alcanzan como mucho el 3-4%, con los adecuados métodos de extracción podemos alcanzar concentrados que rondan el 25-30% de CBD (esto sin hablar de la superextracción con CO₂, que alcanza valores superiores al 90%). Los precios de estos extractos no

nos dejan indiferentes. Así, una jeringuilla de 10 ml de extracto de cáñamo industrial con un porcentaje de CBD del 30% tiene un precio de venta de 499 euros. Pensando que un gramo de extracto de cannabis ocupa un volumen aproximado de 0,9-0,95 ml y si echamos cuentas con los precios que se manejan en internet, el precio de un gramo de CBD es de, aproximadamente 185 euros (3)(4).

Para echar más fuego al asunto, se han descrito casos de niños con síntomas de intoxicación tras consumir algunas marcas específicas de este tipo de productos, productos estos que tras posteriores análisis presentaban valores tóxicos de metales pesados (fruto de la utilización de materias primas, cáñamo en este caso, provenientes de países que realizan cultivos no ecológicos en tierras de dudosa idoneidad). Las empresas que manufacturaron este tipo de productos ni siquiera se preocuparon de certificarse de que el producto que se iba a utilizar era adecuado para consumo humano (5).

En el lado más "laboratorial" tenemos a GW Pharmaceuticals, que tras acaparar el mercado de medicamentos cannabinoides con su archiconocido Sativex, ahora pone toda la carne en el asador con su Epidiolex, un producto con 98% de CBD que ya ha recibido la designación de medicamento huérfano por la Agencia Europea del Medicamento, esto es, se le reconoce la necesidad de apoyos económicos por parte del estado para ser producido, ya que no resulta económicamente interesante para las compañías farmacéuticas por el escaso número de pacientes que sufren la enfermedad para la que se destina, siendo esta enfermedad potencialmente letal o de consecuencias suficientemente graves como para considerar que el medicamento en cuestión debe ser producido por una cuestión de salud pública (6). La FDA autorizó un ensayo clínico en niños con Epidiolex, comenzando con dosis de 5mg/kg/día y aumentando progresivamente hasta dosis de 25 mg/kg/día (7). En este estudio aparecieron varios efectos secundarios poco relacionados con el CBD hasta el momento, como somnolencia, aumento o pérdida de peso, aumento o pérdida de apetito, náuseas y vómitos o diarrea, aunque muy probablemente estos efectos sean secundarios no al CBD, sino al aumento de vida media de la medicación antiepiléptica que los sujetos del estudio continuaron a tomar debido a que tanto el CBD co-

mo estos medicamentos se metabolizan por el citocromo P450 (8)(9).

Y por último tenemos a los médicos, que por desgracia tenemos tendencia para no dar mucha atención a las nuevas sustancias que desconocemos aunque resulten prometedoras, ya que eso implica tener que reprogramar nuestras estructuras mentales en lo que a dosis y mecanismos de acción se refiere. Además, todo lo que nos suene a cannabis nos despierta nuestros fantasmas sobre esquizofrenia y dependencia, que fue lo único que se nos enseñó en la facultad de medicina sobre esta sustancia. Así, las academias de neurología y de pediatría brasileña ya han puesto el grito en el cielo tras la autorización del gobierno de Brasil para importar productos con CBD, advirtiendo sobre los peligros de utilizar una sustancia tan poco conocida como el cannabidiol, sobre los efectos secundarios que aparecieron en el único ensayo clínico realizado hasta ahora y desaconsejando rotundamente el consumo de cannabis "recreativo" en casos de epilepsia por estar completamente "contraindicado" (10).

Esperemos que el uso de CBD en la epilepsia infantil ayude a muchas familias que se encuentran en gran sufrimiento en estos momentos, por un lado, y que ayude, por otro, a que la sociedad deje de ver al cannabis tan sólo como una sustancia de abuso y pase a verla como lo que realmente es: la planta medicinal con mayor potencial que el ser humano haya conocido en toda su historia.

REFERENCIAS

1. Maa E, Figi P. The case for medical marijuana in epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Jun;55(6):783-6.
2. Mathern GW, Beninsig L, Nehlig A. Fewer specialists support using medical marijuana and CBD in treating epilepsy patients compared with other medical professionals and patients: result of Epilepsia's survey. *Epilepsia*. 2015 Jan;56(1):1-6.
3. [http://www.endoca.com/Products1-7-Hemp_Oil_Paste_3000mg_CBD\(cannabidiol\)_30#.VSY0xkJEiHo](http://www.endoca.com/Products1-7-Hemp_Oil_Paste_3000mg_CBD(cannabidiol)_30#.VSY0xkJEiHo)
4. <http://www.golyolicbdoil.com/pure-cbd-oil-20-2-pack>
5. http://www.projectcbd.org/wp-content/uploads/2014/10/ProjectCBD_Special-Report_Medical-Marijuana-Inc-HempMeds-Kannaway1.pdf

6. <http://www.gwpharm.com/LGS%20Orphan%20Designation.aspx>
7. [https://www.aesnet.org/sites/default/files/file_attach/Meeting/Press/New%20Reports%20of%20Epidiolex%20Efficacy%20and%20Safety%20Presented%20at%20the%20AES%20Annual%20Meeting%20\(1\).pdf](https://www.aesnet.org/sites/default/files/file_attach/Meeting/Press/New%20Reports%20of%20Epidiolex%20Efficacy%20and%20Safety%20Presented%20at%20the%20AES%20Annual%20Meeting%20(1).pdf)
8. Jiang R, Yamaori S, Takeda S, Yamamoto I, Watanabe K. Identification of cytochrome P450 enzymes responsible for metabolism of cannabidiol by human liver microsomes. *Life Sci.* 2011 Aug 1;89(5-6):165-70.
9. Saldaña-Cruz AM¹, Sánchez-Corona J, Márquez de Santiago DA, García-Zapién AG, Flores-Martínez SE. [Pharmacogenetics and antiepileptic drug metabolism: implication of genetic variants in cytochromes P450]. *Rev Neurol.* 2013 May 1;56(9):471-9.
10. <http://www.sbp.com.br/entrevistas-direto-ao-ponto/uso-do-cannabidiol-no-tratamento-de-criancas-e-adolescentes/>

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/>

16^a Reunión Anual de la SEIC (Simposio Satélite Congreso SENC)

22-23 de septiembre

Granada

Más información: <http://www.senc2015.com/index.htm>

6. Últimas publicaciones sobre cannabinoides de investigadores españoles

Telling true from false: cannabis users show increased susceptibility to false memories. Riba J, Valle M, Sampedro F, Rodríguez-Pujadas A, Martínez-Horta S, Kulisevsky J, Rodríguez-Fornells A. *Mol Psychiatry.* 2015 Mar 31. doi: 10.1038/mp.2015.36.

Changes in the endocannabinoid signaling system in CNS structures of TDP-43 transgenic mice: relevance for a neuroprotective therapy in TDP-43-related disorders. Espejo-Porrás F, Piscitelli F, Verde R, Ramos JA, Di Marzo V, de Lago E, Fernández-Ruiz J. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2015 Mar 29. [Epub ahead of print]

2-AG promotes the expression of conditioned fear via cannabinoid receptor type 1 on GABAergic neurons. Llorente-Berzal A, Terzian AL, di Marzo V, Micale V, Viveros MP, Wotjak CT. *Psychopharmacology (Berl).* 2015 Mar 28. [Epub ahead of print]

Cannabinoids to treat spinal cord injury. Arevalo-Martin A, Molina-Holgado E, Garcia-Ovejero D. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2015 Mar 21. pii: S0278-5846(15)00057-3. doi: 10.1016/j.pnpbp.2015.03.008.

Δ^9 -Tetrahydrocannabinol alone and combined with cannabidiol mitigate fear memory through reconsolidation disruption. Stern CA, Gazarini L, Vanvossen AC, Zuardi AW, Galve-Roperh I, Guimaraes FS, Takahashi RN, Bertoglio LJ. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015 Feb 16. pii: S0924-977X(15)00027-9. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.02.001.

Economic crisis and changes in drug use in the Spanish economically-active population. Colell E, Sánchez-Niubò A, Delclos GL, Benavides FG, Domingo-Salvany A. *Addiction*. 2015 Mar 16. doi: 10.1111/add.12923.

Cost-effectiveness of Sativex in multiple sclerosis spasticity: new data and application to Italy. Slof J, Ruiz L, Vila C. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2015 Mar 16:1-13.

Effects of a High-Protein/Low-Carbohydrate versus a Standard Hypocaloric Diet on Weight and Cardiovascular Risk Factors during 9 Months: Role of a Genetic Variation in the Cannabinoid Receptor Gene (CNR1) (G1359A Polymorphism). de Luis DA, Aller R, Izaola O, Díaz Soto G, López Gómez JJ, Gómez Hoyos E, Torres B, Villar A, Romero E. *Ann Nutr Metab*. 2015 Mar 5;66(2-3):125-131.

Sex differences in psychiatric comorbidity and plasma biomarkers for cocaine addiction in abstinent cocaine-addicted subjects in outpatient settings. Pedraz M, Araos P, García-Marchena N, Serrano A, Romero-Sanchiz P, Suárez J, Castilla-Ortega E, Mayoral-Cleries F, Ruiz JJ, Pastor A, Barrios V, Chowen JA, Argente J, Torrens M, de la Torre R, Rodríguez De Fonseca F, Pavón FJ. *Front Psychiatry*. 2015 Feb 16;6:17. doi: 10.3389/fpsy.2015.00017.

Age, sex and personality in early cannabis use. Muro I Rodríguez A. *Eur Psychiatry*. 2015 Mar 5. pii: S0924-9338(15)00074-7. doi: 10.1016/j.eurpsy.2015.02.008.

Need for sedation and analgesia in patients with a history of substance misuse admitted to an intensive care unit. Ruiz-García T, Nogué-Xarau S, Zavala-Zegarra E, Cirera-Guasch A, Ríos-Guillermo J. *Nurs Crit Care*. 2015 Feb 28. doi: 10.1111/nicc.12117.

Cannabis abuse effects on prepulse inhibition in patients with first episode psychosis in schizophrenia. Morales-Muñoz I, Jurado-Barba R, Caballero M, Rodríguez-Jiménez R, Jiménez-Arriero MÁ, Fernández-Guinea S, Rubio G. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2015 Winter;27(1):48-53. doi: 10.1176/appi.neuropsych.12120398.

The CB₁ cannabinoid receptor signals striatal neuroprotection via a PI3K/Akt/mTORC1/BDNF pathway. Blázquez C, Chiarlone A, Bellocchio L, Resel E, Pruunsild P, García-Rincón D, Sendtner M, Timmusk T, Lutz B, Galve-Roperh I, Guzmán M. *Cell Death Differ*. 2015 Feb 20. doi: 10.1038/cdd.2015.11.

Polymorphism G1359A of the cannabinoid receptor gene (CNR1): allelic frequencies and influence on cardiovascular risk factors in a multicentre study of Castilla-Leon. de Luis DA, Ballesteros M, Lopez Guzman A, Ruiz E, Muñoz C, Penacho MA, Iglesias P, Maldonado A, San Martin L, Izaola O, Delgado M. *J Hum Nutr Diet*. 2015 Feb 15. doi: 10.1111/jhn.12297.

Profiles of substance use disorders in patients of therapeutic communities: Link to social, medical and psychiatric characteristics. Fernández-Calderón D, Fernández F, Ruiz-Curado S, Verdejo-García A, Lozano ÓM. *Drug Alcohol Depend*. 2015 Apr 1;149:31-9. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2015.01.013.

Decreased glial reactivity could be involved in the antipsychotic-like effect of cannabidiol. Gomes FV, Llorente R, Del Bel EA, Viveros MP, López-Gallardo M, Guimarães FS. *Schizophr Res*. 2015 Feb 10. pii: S0920-9964(15)00019-5. doi: 10.1016/j.schres.2015.01.015.

Exploiting Cannabinoid-Induced Cytotoxic Autophagy to Drive Melanoma Cell Death. Armstrong JL, Hill DS, McKee CS, Hernandez-Tiedra S, Lorente M, Lopez-Valero I, Eleni Anagnostou M, Babatunde F, Corazzari M, Redfern CP, Velasco G, Lovat PE. *J Invest Dermatol*. 2015 Feb 10. doi: 10.1038/jid.2015.45.

Selective, Nontoxic CB2 Cannabinoid o-Quinone with in Vivo Activity against Triple-Negative Breast Cancer. Morales P, Blasco-Benito S, Andradas C, Gómez-Cañas M, Flores JM, Goya P, Fernández-Ruiz J, Sánchez C, Jagerovic N. *J Med Chem*. 2015 Mar 12;58(5):2256-64. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b00078.

Association of G1359A polymorphism of the cannabinoid receptor gene (CNR1) with macronutrient intakes in obese females. de Luis DA, Izaola O, Aller R, Lopez JJ, Torres B, Diaz G, Gomez E, Romero E. *J Hum Nutr Diet*. 2015 Feb 9. doi: 10.1111/jhn.12298.

Lack of Hypophagia in CB1 Null Mice is Associated to Decreased Hypothalamic POMC and CART Expression. Lage R, Parisi C, Seoane-Collazo P, Fernø J, Mazza R, Bosch F, Seoane LM, Nogueiras R, Diéguez C, Quarta C, López M. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015 Feb 5. pii: pyv011. doi: 10.1093/ijnp/pyv011.

The maternal deprivation animal model revisited. Marco EM, Llorente R, López-Gallardo M, Meila V, Llorente-Berzal Á, Prada C, Viveros MP. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015 Apr;51:151-163. doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.01.015.

Common single nucleotide variants underlying drug addiction: more than a decade of research. Bühler KM, Giné E, Echeverry-Alzate V, Calleja-Conde J, de Fonseca FR, López-Moreno JA. *Addict Biol*. 2015 Jan 21. doi: 10.1111/adb.12204.

Cannabinoid agonists rearrange synaptic vesicles at excitatory synapses and depress motoneuron activity in vivo. García-Morales V, Montero F, Moreno-López B. *Neuropharmacology*. 2015 May;92:69-79. doi: 10.1016/j.neuropharm.2014.12.036.

Impairment of inhibitory control processing related to acute psychotomimetic effects of cannabis. 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. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015 Jan;25(1):26-37. doi: 10.1016/j.euroneuro.2014.11.018.

Identification of CB₂ receptors in human nigral neurons that degenerate in Parkinson's disease. García MC, Cinquina V, Palomo-Garo C, Rábano A, Fernández-Ruiz J. *Neurosci Lett*. 2015 Feb 5;587:1-4. doi: 10.1016/j.neulet.2014.12.003.

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

Cannabinoid type 1 (CB1) receptors on Sim1-expressing neurons regulate energy expenditure in male mice. Cardinal P, Bellocchio L, Guzmán-Quevedo O, André C, Clark S, Elie M, Leste-Lasserre T, Gonzales D, Cannich A, Marsicano G, Cota D. *Endocrinology*. 2015 Feb;156(2):411-8. doi: 10.1210/en.2014-1437.

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

Reliability and validity of the Spanish version of the substance dependence severity scale. Vélez-Moreno A, González-Saiz F, Rojas AJ, Torrico-Linares E, Fernández-Calderón F, Ramírez-López J, Lozano OM. *Eur Addict Res*. 2015;21(1):39-46. doi: 10.1159/000365282.

Childhood abuse in the etiological continuum underlying psychosis from first-episode psychosis to psychotic experiences. Alemany S, Ayesa-Arriola R, Arias B, Fatjó-Vilas M, Ibáñez MI, Ortet G, Crespo-Facorro B, Fañanás L. *Eur Psychiatry*. 2015 Jan;30(1):38-42. doi: 10.1016/j.eurpsy.2014.08.005.

Neuroprotective properties of cannabigerol in Huntington's disease: studies in R6/2 mice and 3-nitropropionate-lesioned mice. Valdeolivas S, Navarrete C, Cantarero I, Bellido ML, Muñoz E, Sagredo O. *Neurotherapeutics*. 2015 Jan;12(1):185-99. doi: 10.1007/s13311-014-0304-z.

Longitudinal relationship between expressed emotion and cannabis misuse in young people with first-episode psychosis. González-Blanch C, Gleeson JF, Cotton SM, Crisp K, McGorry PD, Alvarez-Jimenez M. *Eur Psychiatry*. 2015 Jan;30(1):20-5. doi: 10.1016/j.eurpsy.2014.07.002.

Regulation of cannabinoid receptor gene expression and endocannabinoid levels in lymphocyte subsets by interferon- β : a longitudinal study in multiple sclerosis patients. Sánchez López AJ, Román-Vega L, Ramil Tojeiro E, Giuffrida A, García-Merino A. *Clin Exp Immunol*. 2015 Jan;179(1):119-27. doi: 10.1111/cei.12443.

Probability and predictors of the cannabis gateway effect: a national study. Secades-Villa R, Garcia-Rodríguez O, Jin CJ, Wang S, Blanco C. *Int J Drug Policy*. 2015 Feb;26(2):135-42. doi: 10.1016/j.drugpo.2014.07.011.

Blockade of monoacylglycerol lipase inhibits oligodendrocyte excitotoxicity and prevents demyelination in vivo. Bernal-Chico A, Canedo M, Manterola A, Victoria Sánchez-Gómez M, Pérez-Samartín A, Rodríguez-Puertas R, Matute C, Mato S. *Glia*. 2015 Jan;63(1):163-76. doi: 10.1002/glia.22742.

Cannabis-based medicine reduces multiple pathological processes in A β PP/PS1 mice. Aso E, Sánchez-Pla A, Vegas-Lozano E, Maldonado R, Ferrer I. *J Alzheimers Dis*. 2015;43(3):977-91. doi: 10.3233/JAD-141014.

Chronic cannabinoid receptor stimulation selectively prevents motor impairments in a mouse model of Huntington's disease. Pietropaolo S, Bellocchio L, Ruiz-Calvo A, Cabanas M, Du Z, Guzmán M, Garret M, Cho YH. *Neuropharmacology*. 2015 Feb;89:368-74. doi: 10.1016/j.neuropharm.2014.07.021.

Contact urticaria to Cannabis sativa due to a lipid transfer protein (LTP). Rojas Pérez-Ezquerria P, Sánchez-Morillas L, Davila-Ferandez G, Ruiz-Hornillos FJ, Carrasco García I, Herranz Mañas M, Laguna Martínez JJ, Bartolomé B. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015 Mar-Apr;43(2):231-3. doi: 10.1016/j.aller.2013.10.002.

CB1 and CB2 cannabinoid receptor antagonists prevent minocycline-induced neuroprotection following traumatic brain injury in mice. Lopez-Rodriguez AB, Siopi E, Finn DP, Marchand-Leroux C, Garcia-Segura LM, Jafarian-Tehrani M, Viveros MP. *Cereb Cortex*. 2015 Jan;25(1):35-45. doi: 10.1093/cercor/bht202.

Role of cannabinoid CB2 receptor in the reinforcing actions of ethanol. Ortega-Álvaro A, Ter-nianov A, Aracil-Fernández A, Navarrete F, García-Gutiérrez MS, Manzanares J. *Addict Biol*. 2015 Jan;20(1):43-55. doi: 10.1111/adb.12076.

Cannabis in cancer care. Abrams DI, Guzman M. *Clin Pharmacol Ther*. 2015 Mar 16. doi: 10.1002/cpt.108.

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 Universitario 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