

Contenido:

1. Saludo del Presidente
2. Premio de la 15ª Reunión anual de la SEIC, Cuenca 2014: "El Sistema Endocannabinoide promueve la migración neuronal en el desarrollo de la corteza cerebral a través de la modulación del citoesqueleto" (Adán de Salas)
3. Premio de la 15ª Reunión anual de la SEIC, Cuenca 2014: "Un nuevo derivado de Cannabidiol induce la polarización hacia macrófagos M2, la estabilización de Hif1 α y reduce la neuroinflamación en diferentes modelos animales de esclerosis múltiple" (Carmen Navarrete y F.J. Carrillo-Salinas)
4. Artículo: "El receptor CB1 en astrocitos y mitocondrias: posibles implicaciones funcionales" (Arnau Busquets-García)
5. Agenda
6. Últimas publicaciones sobre cannabinoides de investigadores españoles

1. Saludo del Presidente

Estimados socios:

Ya estamos a las puertas de la reunión anual de la ICRS (Canadá), de la que espero muchos (incluidos los jóvenes investigadores "becados" por la SEIC) podáis disfrutar, y enseguida llegarán, tras el descanso del verano, el congreso europeo/IACM (Italia) y nuestra 16ª reunión científica anual (Granada), cuya segunda circular os enviamos recientemente. Deciros que continuamos ultimando los preparativos de dicha reunión (esquema general disponible en <http://www.senc2015.com>), que todo marcha de momento adecuadamente, que no olvidéis que la fecha límite de inscripción y envío de comunicaciones es el 3 de julio, y que esperamos que esta nueva experiencia de compartir congreso con la SENC sea del agrado de todos.

Saludos cordiales y buenas vacaciones.

Manuel

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

El Sistema Endocannabinoide promueve la migración neuronal en el desarrollo de la corteza cerebral a través de la modulación del citoesqueleto

Adán de Salas
Universidad Complutense, Madrid

El receptor cannabinoide CB1 ejerce un papel neuromodulador bien caracterizado en las sinapsis del cerebro adulto, pero en los últimos años también se ha ido abriendo paso como un importante regulador de multitud de procesos clave que tienen lugar durante el desarrollo embrionario cerebral de mamíferos. Como alguno de estos procesos

podemos destacar el control ejercido por CB1 sobre la modulación de la proliferación y salida de ciclo celular de distintas poblaciones de progenitores corticales, la regulación de la migración radial de las neuronas recién nacidas, la adquisición de un determinado destino celular así como la determi-

nación de una correcta morfogénesis en el proceso de maduración neuronal.

Si bien se sabía que CB1 estaba implicado en el proceso de migración radial, muy poco se conocía sobre los mecanismos moleculares implicados, como también se carecía de un modelo fisiológico. Así pues, en este proyecto nos centramos en caracterizar en profundidad este proceso.

Evaluando la pérdida de función del receptor CB1 cannabinoide mediante diversas aproximaciones *in vivo* (electroporación *in utero* de siRNA's, shRNA's, expresión de la Cre recombinasa en contexto CB1f/f, modelos knockout, etc), hemos sido capaces de determinar que este receptor es necesario para la correcta migración de las neuronas piramidales de manera autónoma celular. Una mayoría de las células deficientes en el receptor CB1 quedan "arrestadas" en compartimentos proliferativos de la corteza embrionaria, de manera permanente, pues encontramos estas agrupaciones neuronales ectópicas en diversos estadios postnatales, llegando incluso a observarlas en ratones de 3 meses de edad en los que se había interferido la expresión del receptor CB1 exclusivamente durante el desarrollo embrionario. Alteraciones de esta índole, tanto en humanos como en modelos experimentales, conllevan una formación aberrante de los circuitos y predisponen un estado hiperexcitable que se traduce en mayor susceptibilidad a trastornos epilépticos. De acuerdo con esto, los animales que fueron sometidos a una pérdida de función transitoria del receptor CB1 mostraron menor latencia a la generación de crisis epilépticas desencadenadas por la exposición a un agente convulsionante.

Otra pregunta a contestar era si el receptor CB1 ostenta ese control exclusivamente sobre esos subtipos de neuronas piramidales o si, en cambio, es un mecanismo más general. Para contestar esta pregunta, afectamos distintos estadios del desarrollo embrionario, en los que tiene lugar la generación de distintos subtipos neuronales, y encontramos el mismo efecto de alteración de la migración tras la pérdida de función de CB1, enmarcando su regulación de la migración como un mecanismo generalizado.

Dado que mediante electroporación *in utero* se introduce la construcción de interés en las primeras capas de células en contacto con el ventrículo, que son precisamente células progenitoras neurales, también impor-

tantes para la migración radial, nos planteamos adscribir el fenotipo migratorio observado a la posible contribución de la pérdida de función de CB1 en células en ciclo (progenitores) o a la pérdida de función en las neuronas postmitóticas recién generadas. Para contestar esta pregunta hicimos uso de una construcción que expresa la recombinasa Cre bajo un promotor específico de neuronas recién nacidas. Al electroporar esta construcción en embriones CB1f/f observamos el mismo defecto migratorio, tanto a corto como a largo plazo, denotando así que el control ejercido por CB1 sobre el proceso de migración radial es autónomo para las neuronas recién generadas.

Por otro lado, fuimos capaces de adscribir un perfil quimiotáctico para los endocannabinoides más abundantes (2-AG y AEA), dado que neuronas piramidales inmaduras mostraron una tendencia a migrar hacia fuentes de ambos endocannabinoides, de manera dependiente de la activación del receptor CB1.

Todo proceso cinético o migratorio requiere de profundas modificaciones del citoesqueleto. Además, hay evidencias en la literatura que sitúan al receptor CB1 como un importante modulador de este último. Así pues, evaluamos si el fenotipo migratorio de la pérdida de función de CB1 podría ser consecuencia de alteraciones en el control del citoesqueleto, lo que conllevaría cambios morfológicos perceptibles. En efecto, al examinar neuronas en migración deficientes en el receptor CB1, observamos notorios defectos morfológicos en el número de neuritas primarias. Tras esto, quisimos encontrar una molécula, por debajo de CB1, responsable de estos cambios. Mediante análisis celulares y bioquímicos *in vivo* e *in vitro*, llegamos a detectar un incremento de los niveles de cierta proteína G pequeña tras la pérdida de función de CB1. Diversas aproximaciones confirmaron un acoplamiento de la activación del receptor CB1 con la degradación de esta GTPasa. Previamente, se había demostrado que las neuronas recién nacidas han de "apagar" la expresión de esta proteína al comenzar la migración. Por lo tanto, hipotizamos que la pérdida de función de CB1 en neuronas piramidales podría conllevar una disminución de la degradación de esta molécula, lo que a su vez desencadenaría su acumulación, perjudicando así los cambios morfológicos necesarios en el proceso de migración radial. Para contrastar esta hipótesis, decidimos co-electroporar un shRNA

dirigido contra la proteína G pequeña junto a un siRNA frente a CB1 y encontramos un rescate total del fenotipo migratorio observado con anterioridad. De igual manera, al evaluar la susceptibilidad epileptogénica en estos animales, encontramos que el silenciamiento de la GTPasa concomitante a la pérdida de función de CB1 rescata completamente el tiempo de latencia para la generación de crisis epilépticas desencadenadas por el fármaco convulsionante, confirmando así el papel mediador de esta proteína.

Para concluir, en este trabajo hemos descrito un importante rol ejercido por el receptor

CB1 de cannabinoides como regulador del proceso de migración radial. Hemos caracterizado también los mecanismos moleculares

implicados en esta acción y, por primera vez, aportamos evidencias de una relación directa entre el sistema endocannabinoide y la proteostasis de un importante modulador del citoesqueleto, lo que abre una ventana a la posible implicación de alteraciones en la funcionalidad de este sistema en la generación de malformaciones del desarrollo cerebral humanas, una vía que, sin duda, merece ser explorada en el futuro.

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

Un nuevo derivado de Cannabidiol induce la polarización hacia macrófagos M2, la estabilización de Hif1 α y reduce la neuroinflamación en diferentes modelos animales de esclerosis múltiple

Carmen Navarrete¹, Fran Carrillo-Salinas²

¹ Vivacell Biotechnology España; ² Instituto Cajal, CSIC, Madrid

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica inflamatoria del Sistema Nervioso Central (SNC) y representa la principal causa de discapacidad neurológica no traumática en adultos jóvenes. Aunque la causa exacta de la EM aún no ha sido establecida, los procesos inflamatorios en el SNC juegan un papel clave en el desarrollo de la enfermedad. Durante el desarrollo de la EM, células T autoreactivas y macrófagos que son estimulados en tejidos linfoides periféricos, infiltran el SNC y producen moléculas inflamatorias desencadenando la muerte de oligodendrocitos, pérdida de mielina y daño axonal en el SNC (1). De hecho, se observan placas focales de desmielinización tanto en la sustancia blanca cerebral como a nivel de la médula espinal (2).

El proceso de remielinización por parte de nuevos oligodendrocitos, que consiste en la formación de vainas de mielina alrededor de los axones dañados, puede ocurrir de manera eficiente tras la desmielinización. Un componente principal en este proceso regenerativo es la respuesta inmune innata en la que participan tanto macrófagos periféricos como residentes en el SNC (microglía) (3). Aunque estos macrófagos/microglía están implicados en procesos autoinmunes en el SNC vía secreción de moléculas tóxicas y presentación antigénica

a linfocitos citotóxicos, también muestran actividades regenerativas mediante fagocitosis de restos de mielina y secreción de factores de crecimiento/neurotróficos (4). Las propiedades regenerativas de macrófagos y microglía están asociadas con el fenotipo alternativo M2 (especialmente Arg1⁺) que secretan citoquinas anti-inflamatorias así como factores de crecimiento. Ha sido descrito que los macrófagos M2 están implicados en los procesos de diferenciación de oligodendrocitos (5). Además, la estabilización del factor de hipoxia inducible-1 α (Hif-1 α) y el aumento en la expresión de la eritropoyetina (Epo) en oligodendrocitos protege a este tipo celular frente a excitotoxicidad (6).

Los fitocannabinoides carentes de efectos psicotrópicos son considerados de especial interés como agentes terapéuticos en enfermedades del SNC. De este modo, en estudios previos hemos demostrado que un derivado quinona del cannabigerol denominado VCE003, suprime la respuesta inmune y protege frente a la EM en el modelo de EAE (7). Como parte de nuestro estudio sobre la relación entre estructura y actividad del cannabidiol (CBD), hemos generado nuevas moléculas no-electrofílicas derivadas del compuesto CBD quinona que activan PPAR γ . De una serie de compuestos hemos seleccionado el compuesto CBD-Q-8

para su posterior caracterización y estudiar su eficacia en esclerosis múltiple. CBD-Q-8 es un agonista dual de PPAR γ y CB2, una combinación de propiedades farmacodinámicas muy interesantes para enfermedades que cursan con procesos inflamatorios como el que tiene lugar en la EM (8).

Dado que los macrófagos son las principales células efectoras que median la respuesta inmune en EM, estudiamos el efecto del CBD-Q-8 sobre la polarización de los mismos. Como resultado de estos estudios hemos podido comprobar que el CBD-Q-8 reduce la polarización a M1 inducida por IL-17 ya que inhibe la expresión de marcadores de macrófagos M1 tales como: TNF- α , IL-6, Ccl2 y Ccl4. En contra a estos resultados, hemos observado que el tratamiento con el nuevo derivado del CBD promueve la polarización a macrófago M2, principalmente a macrófagos Arg1⁺. Este efecto sobre la polarización es independiente de PPAR γ . La microglía, al igual que los macrófagos periféricos, presenta dos estados de activación diferentes conocidos como activación clásica (M1) o activación alternativa (M2). En experimentos llevados a cabo en la línea celular BV2, el CBD-Q-8 también induce la polarización a fenotipo M2, aumentando significativamente la expresión de Arg1. En relación a estos resultados, hemos comprobado en células de microglía primaria, que el CBD-Q-8 inhibe la expresión de COX-2 así como la liberación de la prostaglandina pro-inflamatoria PGE₂.

El proceso de neurodegeneración es la principal causa de discapacidad neurológica irreversible en pacientes con EM (9). En este sentido, estudiamos la capacidad neuroprotectora de nuestro compuesto en dos líneas celulares neuronales. Como resultado de estos estudios, hemos comprobado que el CBD-Q-8 protege a las células N2a y NSC-34 del daño inducido por glutamato y H₂O₂ respectivamente.

Estudios previos han descrito que la estabilización del factor Hif-1 α , así como el aumento en la expresión del gen de la eritropoyetina (Epo), protege a los oligodendrocitos frente a procesos de excitotoxicidad. Resultados obtenidos en la línea celular de oligodendrocitos MO3.13 han demostrado que el compuesto CBD-Q-8 induce la estabilización de Hif-1 α y además aumenta la actividad transcripcional sobre el promotor de Epo.

Una vez comprobadas las actividades anti-inflamatoria y neuroprotectora (*in vitro*) del compuesto CBD-Q-8, procedimos a determinar su efecto en dos modelos de EM: 1) modelo de encefalomiелitis murina experimental (EAE) y 2) modelo de encefalomiелitis murina por infección con el virus de Theiler (TMEV). En ambos modelos se ha observado que el tratamiento con CBD-Q-8 atenúa la sintomatología clínica y la neuropatología asociada al desarrollo de la enfermedad. De este modo, el CBD-Q-8 reduce notablemente la activación microglial (marcaje con Iba1⁺), el número de infiltrados celulares, así como el de células T CD4⁺ positivas. Además, el tratamiento con CBD-Q-8 contribuye al mantenimiento de la estructura de la mielina y reduce el daño axonal.

Finalmente, mediante un array específico para esclerosis múltiple se analizaron las muestras de médula, encontrando un perfil inflamatorio diferente entre los modelos de EAE y el de TMEV. En ambos modelos el tratamiento con el compuesto CBD-Q-8 inhibía la expresión de varios genes, incluyendo citoquinas, quimioquinas y moléculas de adhesión que están íntimamente ligadas a la fisiopatología de la EM.

En conclusión, este estudio revela el potencial terapéutico del nuevo derivado CBD-Q-8 para el tratamiento de enfermedades neuroinflamatorias como la esclerosis múltiple.

REFERENCIAS

1. Lassmann H (2010) Axonal and neuronal pathology in multiple sclerosis: what have we learnt from animal models. *Exp Neurol* 225: 2–8
2. Compston A, Coles A (2008) Multiple sclerosis. *Lancet* 372: 1502–1517.
3. Moore CS, et al., (2015) Direct and indirect effects of immune and central nervous system-resident cells on human oligodendrocyte progenitor cell differentiation. *J Immunol.* 2015 Jan 15;194(2):761-72.
4. Veronique E. Miron, et al., (2014) Macrophages and CNS Remyelination. *Journal of Neurochemistry.* 2014 (130): 165-171.
5. Veronique E. Miron, et al., (2013) M2 microglia/macrophages drive oligodendrocyte differentiation during CNS remyelination. *Nat Neurosci.* 2013 September ; 16(9): 1211–1218.
6. Yu-Yo Sun, et al., (2010) Glucocorticoid Protection of Oligodendrocytes against Excitotoxin Involving Hypoxia-Inducible Factor-1 in a Cell-Type-Specific Manner. *The Journal of Neurosci-*

ence, July 14, 2010, 30(28):9621–9630.

7. Carrillo-Salinas F.J. et al., (2014) A cannabigerol derivative suppresses immune responses and protects mice from experimental autoimmune encephalomyelitis. PLoS One. 2014 Apr 11;9(4).

8. Arévalo-Martin A, et al., (2008) CB2 cannabinoid receptors as an emerging target for de-

myelinating diseases: from neuroimmune interactions to cell replacement strategies. Br J Pharmacol. 2008;153(2):216–225.

9. Manuel A. Friese, et al., (2014) Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in multiple sclerosis. Nat Rev Neurol. 2014 Apr; 10 (4):225-38.

4. Artículo: “El receptor CB1 en astrocitos y mitocondrias: posibles implicaciones funcionales”

Arnau Busquets-García
NeuroCentre Magendie, Burdeos, Francia

En el 90% de presentaciones, cuando introducimos el sistema endocannabinoide (SEC) hablamos de sus dos receptores, CB1 y/o CB2, de sus ligandos endógenos, Anandamida y/o 2-AG, y de los enzimas que sintetizan y degradan estos endocannabinoides. Además, siempre dibujamos la típica sinapsis neuronal con su neurona postsináptica y su neurona presináptica, ponemos el receptor cannabinoide en el terminal presináptico y explicamos que los endocannabinoides se liberan de forma retrógrada del terminal post- al pre-sináptico para inhibir la neurotransmisión. La ciencia no sería apasionante si los viejos dogmas no se discutieran y en la última década distintos trabajos han demostrado que el SEC puede ser mucho más complicado que esta visión más simplista. Posibles receptores distintos a CB1 o CB2 y posibles nuevos ligandos endógenos han aparecido en el esquema. En este artículo nos centraremos en nuevas posibles localizaciones del receptor CB1 que demuestran que éste no solo está en la neurona presináptica si no que lo podemos encontrar en astrocitos o en orgánulos intracelulares como las mitocondrias dónde pueden controlar distintas funciones importantes.

Los últimos años los receptores CB1 se han descrito en distintas células neuronales (gabaérgicas, glutamatérgicas, serotoninérgicas o noradrenérgicas) (Marsicano y Kuner, 2008) y en distintas regiones cerebrales como el hipocampo, cerebelo o amígdala (Freund et al. 2003). Después de algunos años de resultados contradictorios, el grupo del Dr. Alfonso Araque demostró mediante experimentos de electrofisiología que el receptor CB1 es funcional en astrocito.

Además se vio que la activación de este receptor específico podía aumentar la concentración de calcio en el astrocito y también liberar glutamato (Navarrete et al. 2010). Más tarde, se generó un ratón con una delección condicional del receptor CB1 en astrocito y una colaboración entre el grupo del Dr. Pedro Grandes y del Dr. Giovanni Marsicano aportó evidencias anatómicas con microscopía electrónica (Han et al. 2012). Si esto no fuera suficiente, el uso del ratón que no tiene el receptor CB1 en el astrocito ha podido demostrar que este receptor mediaría algunos efectos de los agonistas cannabinoide exógenos como los déficits en memoria de trabajo o la depresión de la plasticidad sináptica del hipocampo (Han et al. 2012). Hasta hace unos años se consideraban los astrocitos como células de soporte y de aporte de nutrientes para las neuronas. A día de hoy se empieza a aceptar el concepto de sinapsis tripartita donde destacan 3 conceptos básicos: i) Los astrocitos desempeñan una actividad importante en numerosos aspectos del desarrollo, el metabolismo y la patología del sistema nervioso. ii) Hay una estrecha relación física entre neuronas y astrocitos que favorece su interacción. iii) Los astrocitos no solo responden a la actividad neuronal, también pueden enviar señales de comunicación a las neuronas (gliotransmisores). En los próximos años será muy importante ver qué papel tiene el receptor CB1 en la comunicación neurona-astrocito y cómo puede afectar a la actividad de las sinapsis afectando funciones fisiológicas o patológicas.

Si esto no fuera suficiente, hace 3 años el laboratorio del Dr. Giovanni Marsicano, en colaboración con el Dr. Pedro Grandes, pu-

blicó un hallazgo totalmente novedoso como fue la demostración de la presencia de receptor CB1 en orgánulos intracelulares como son las mitocondrias (Benard et al. 2012). Además, en este trabajo se demostró que la activación de este receptor podía afectar funciones mitocondriales (ej. Respiración mitocondrial) y en consecuencia producir efectos en la plasticidad sináptica (Benard et al. 2012). Este resultado fue discutido por una publicación posterior donde se ponía en duda los resultados (Morozov et al. 2013). Aun así, en el laboratorio del Dr. Giovanni Marsicano hicieron todos los controles y cuantificaciones necesarias para demostrar con más firmeza sus hallazgos. Tanto es así, que los mismos autores que criticaban la publicación han publicado recientemente un trabajo donde también muestran la presencia de receptor CB1 en las mitocondrias del hipotálamo (Koch et al. 2015). Es importante saber que las mitocondrias aportan gran parte de la energía que necesitan las células. Si pensamos en las neuronas, cualquier sinapsis, cualquier liberación de neurotransmisores, cualquier crecimiento o eliminación de espinas dendríticas, necesita energía. Si un receptor mitocondrial, como es el CB1, puede modular funciones mitocondriales como la producción de energía, será muy importante saber que impacto tiene en comportamiento, en condiciones fisiológicas y también en condiciones patológicas.

Estos dos descubrimientos sorprendentes demuestran que en biología no todos los proyectos deben confirmar resultados o ideas previas. La ciencia se siente cómoda con las ideas clásicas y proponer hipótesis

totalmente novedosas que rompen con los dogmas siempre es difícil de aceptar. Pero todos sabemos que la ciencia avanza gracias a este tipo de hallazgos y es trabajo de los autores convencer con resultados claros sus nuevas ideas o hipótesis.

REFERENCIAS

1. Benard G, Massa F, Puente N, Lourenco J, et al. 2012. Mitochondrial CB(1) receptors regulate neuronal energy metabolism. *Nature neuroscience* 15: 558-64.
2. Han J, Kesner P, Metna-Laurent M, Duan T, et al. 2012. Acute Cannabinoids Impair Working Memory through Astroglial CB(1) Receptor Modulation of Hippocampal LTD. *Cell* 148: 1039-50.
3. Katona I, Freund TF. 2012. Multiple functions of endocannabinoid signaling in the brain. *Annual review of neuroscience* 35: 529-58.
4. Koch M, Varela L, Kim JG, Kim JD, et al. 2015. Hypothalamic POMC neurons promote cannabinoid-induced feeding. *Nature* 519: 45-50.
5. Marsicano G, Kuner R. 2008. Anatomical distribution of receptors, ligands and enzymes in the brain and the spinal cord: circuitries and neurochemistry. In Kofalvi A, ed; *Cannabinoids and the brain*. New York: Springer. p 161-202.
6. Morozov YM, Dominguez MH, Varela L, Shanabrough M, et al. Antibodies to cannabinoid type 1 receptor co-react with stomatin-like protein 2 in mouse brain mitochondria. *Eur J Neurosci*. 2013;38(3):2341-8.
7. Navarrete M, Araque A. 2010. Endocannabinoids potentiate synaptic transmission through stimulation of astrocytes. *Neuron* 68: 113-26.

5. Agenda

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/>

28th European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) meeting

29 de agosto-1 de septiembre

Amsterdam, Holanda

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

European Behavioural Pharmacology Society (EBPS) meeting

12-15 de septiembre

Verona, Italia

Más información: <http://ebbsebpsverona2015jointmeeting.info/general-info>

16ª 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

Visualization by high resolution immunoelectron microscopy of the transient receptor potential vanilloid-1 at inhibitory synapses of the mouse dentate gyrus. Canduela MJ, Mendizabal-Zubiaga J, Puente N, Reguero L, Elezgarai I, Ramos-Uriarte A, Gerrikagoitia I, Grandes P. PLoS One. 2015 Mar 16;10(3):e0119401. doi: 10.1371/journal.pone.0119401.

The transient receptor potential vanilloid-1 is localized at excitatory synapses in the mouse dentate gyrus. Puente N, Reguero L, Elezgarai I, Canduela MJ, Mendizabal-Zubiaga J, Ramos-Uriarte A, Fernández-Espejo E, Grandes P. Brain Struct Funct. 2015 Mar;220(2):1187-94. doi: 10.1007/s00429-014-0711-2.

Effect of immigration background and country-of-origin contextual factors on adolescent substance use in Spain. Sarasa-Renedo A, Sordo L, Pulido J, Guitart A, González-González R, Hoyos J, Bravo MJ, Barrio G. Drug Alcohol Depend. 2015 Jun 6. pii: S0376-8716(15)00294-X. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2015.05.040

Evidence against a critical role of CB1 receptors in adaptation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and other consequences of daily repeated stress. Rabasa C, Pastor-Ciurana J, Delgado-Morales R, Gómez-Román A, Carrasco J, Gagliano H, García-Gutiérrez MS, Manzanares J, Armario A. Eur Neuropsychopharmacol. 2015 May 5. pii: S0924-977X(15)00146-7. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.04.026

Endocannabinoids drive the acquisition of an alternative phenotype in microglia. Mecha M, Feiliú A, Carrillo-Salinas FJ, Rueda-Zubiaurre A, Ortega-Gutiérrez S, de Sola RG, Guaza C. Brain Behav Immun. 2015 Jun 15. pii: S0889-1591(15)00153-1. doi: 10.1016/j.bbi.2015.06.002

Comprehensive monitoring of the occurrence of 22 drugs of abuse and transformation products in airborne particulate matter in the city of Barcelona. Mastroianni N, Postigo C, López de Alda M, Viana M, Rodríguez A, Alastuey A, Querol X, Barceló D. Sci Total Environ. 2015 Jun 13;532:344-352. doi: 10.1016/j.scitotenv.2015.06.027

Detection of tetrahydrocannabinol residues on hands by ion-mobility spectrometry (IMS). Correlation of IMS data with saliva analysis. Sonnberg S, Armenta S, Garrigues S, de la Guardia M. Anal Bioanal Chem. 2015 Jun 14. [Epub ahead of print]

The use of cannabinoids as anticancer agents. Velasco G, Hernández-Tiedra S, Dávila D, Lorente M. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2015 Jun 10. pii: S0278-5846(15)00119-0. doi: 10.1016/j.pnpbp.2015.05.010

Brain structural and clinical changes after first episode psychosis: Focus on cannabinoid receptor 1 polymorphisms. Suárez-Pinilla P, Roiz-Santiañez R, Ortiz-García de la Foz V, Guest PC, Ayesa-Arriola R, Córdova-Palomera A, Tordesillas-Gutierrez D, Crespo-Facorro B. Psychiatry Res. 2015 May 21. pii: S0925-4927(15)00112-2. doi: 10.1016/j.psychres.2015.05.005

Role of the endocannabinoid system in the emotional manifestations of osteoarthritis pain. La Porta C, Bura AS, Llorente-Onaindia J, Pastor A, Navarrete F, García-Gutiérrez MS, De la Torre R, Manzanares J, Monfort J, Maldonado R. Pain. 2015 Jun 9. [Epub ahead of print]

Cannabinoid-dopamine interactions in the physiology and physiopathology of the basal ganglia.

García C, Palomo-Garo C, Gómez-Gálvez Y, Fernández-Ruiz J. *Br J Pharmacol*. 2015 Jun 8. doi: 10.1111/bph.13215

The association of both self-reported and behavioral impulsivity with the annual prevalence of substance use among early adolescents. Martínez-Loredo V, Fernández-Hermida JR, Fernández-Artamendi S, Carballo JL, García-Cueto E, García-Rodríguez O. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2015 Jun 10;10(1):23.

Changes in cannabinoid receptors, aquaporin 4 and vimentin expression after traumatic brain injury in adolescent male mice. Association with edema and neurological deficit. Lopez-Rodriguez AB, Acáz-Fonseca E, Viveros MP, Garcia-Segura LM. *PLoS One*. 2015 Jun 3;10(6):e0128782. doi: 10.1371/journal.pone.0128782

Substance Use among Medical Students: A Literature Review 1988- 2013. Roncero C, Egado A, Rodríguez-Cintas L, Pérez-Pazos J, Collazos F, Casas M. *Actas Esp Psiquiatr*. 2015 May;43(3):109-21

Neonatal treatment with a pegylated leptin antagonist induces sexually dimorphic effects on neurons and glial cells, and on markers of synaptic plasticity in the developing rat hippocampal formation. López-Gallardo M, Antón-Fernández A, Llorente R, Mela V, Llorente-Berzal A, Prada C, Viveros MP. *J Neuroendocrinol*. 2015 May 15. doi: 10.1111/jne.12294

Neuroprotective Effect of JZL184 in MPP+-Treated SH-SY5Y Cells Through CB 2 Receptors. Aymerich MS, Rojo-Bustamante E, Molina C, Celorrio M, Sánchez-Arias JA, Franco R. *Mol Neurobiol*. 2015 May 15

Long-term consequences of perinatal and adolescent cannabinoid exposure on neural and psychological processes. Higuera-Matas A, Ucha M, Ambrosio E. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015 May 8;55:119-146. doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.04.020

Epigenetic and Proteomic Expression Changes Promoted by Eating Addictive-Like Behavior. Mancino S, Burokas A, Gutiérrez-Cuesta J, Gutiérrez-Martos M, Martín-García E, Pucci M, Falconi A, D'Addario C, Maccarrone M, Maldonado R. *Neuropsychopharmacology*. 2015 May 6. doi: 10.1038/npp.2015.129

Role of CB2 receptors in social and aggressive behavior in male mice. Rodríguez-Arias M, Navarrete F, Blanco-Gandia MC, Arenas MC, Aguilar MA, Bartoll-Andrés A, Valverde O, Miñarro J, Manzanares J. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015 Apr 29.

Endocannabinoids regulate the activity of astrocytic hemichannels and the microglial response against an injury: In vivo studies. Vázquez C, Tolón RM, Pazos MR, Moreno M, Koester EC, Cravatt BF, Hillard CJ, Romero J. *Neurobiol Dis*. 2015 Jul;79:41-50. doi: 10.1016/j.nbd.2015.04.005

Interaction between orexin A and cannabinoid system in the lateral hypothalamus of rats and effects of subchronic intraperitoneal administration of cannabinoid receptor inverse agonist on food intake and the nutritive utilization of protein. Merroun I, El Mlili N, Martinez R, Porres JM, Llopis J, Ahabrach H, Aranda P, Sanchez Gonzalez C, Errami M, Lopez-Jurado M. *J Physiol Pharmacol*. 2015 Apr;66(2):181-90

A Basal Tone of 2-Arachidonoylglycerol Contributes to Early Oligodendrocyte Progenitor Proliferation by Activating Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K)/AKT and the Mammalian Target of Rapamycin (MTOR) Pathways. Gomez O, Sanchez-Rodriguez MA, Ortega-Gutierrez S, Vazquez-Villa H, Guaza C, Molina-Holgado F, Molina-Holgado E. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2015 Jun;10(2):309-17. doi: 10.1007/s11481-015-9609-x.

Differential Pharmacological Regulation of Sensorimotor Gating Deficit in CB1 Knockout Mice and Associated Neurochemical and Histological Alterations. Ortega-Álvaro A, Navarrete F, Aracil-Fernández A, Navarro D, Berbel P, Manzanares J. *Neuropsychopharmacology*. 2015 Apr 21.

doi: 10.1038/npp.2015.113

Birth weight and obstetric complications determine age at onset in first episode of psychosis. Rubio-Abadal E, Ochoa S, Barajas A, Baños I, Dolz M, Sanchez B, Del Cacho N, Carlson J, Huerta-Ramos E; GENIPE Group, Usall J. *J Psychiatr Res.* 2015 Jun;65:108-14. doi: 10.1016/j.jpsychires.2015.03.018

Alcohol consumption, illicit substances, and intimate partner violence in a sample of batterers in psychological treatment. Redondo Rodríguez N, Graña Gómez JL. *Adicciones.* 2015 Mar 1;27(1):27-36

Do cigarette smoking and alcohol consumption associate with cannabis use and problem gambling among Spanish adolescents? Míguez Varela Mdel C, Becoña E. *Adicciones.* 2015 Mar 1;27(1):8-16

Subclinical depressive symptoms and continued cannabis use: predictors of negative outcomes in first episode psychosis. González-Ortega I, Alberich S, Echeburúa E, Aizpuru F, Millán E, Vieta E, Matute C, González-Pinto A. *PLoS One.* 2015 Apr 15;10(4):e0123707. doi: 10.1371/journal.pone.0123707

WIN 55,212-2, agonist of cannabinoid receptors, prevents amyloid β 1-42 effects on astrocytes in primary culture. Aguirre-Rueda D, Guerra-Ojeda S, Aldasoro M, Iradi A, Obrador E, Mauricio MD, Vila JM, Marchio P, Valles SL. *PLoS One.* 2015 Apr 13;10(4):e0122843. doi: 10.1371/journal.pone.0122843

Pharmacological blockade of the fatty acid amide hydrolase (FAAH) alters neural proliferation, apoptosis and gliosis in the rat hippocampus, hypothalamus and striatum in a negative energy context. Rivera P, Bindila L, Pastor A, Pérez-Martín M, Pavón FJ, Serrano A, de la Torre R, Lutz B, Rodríguez de Fonseca F, Suárez J. *Front Cell Neurosci.* 2015 Mar 27;9:98. doi: 10.3389/fncel.2015.00098

Potential of the cannabinoid CB₂ receptor as a pharmacological target against inflammation in Parkinson's disease. Gómez-Gálvez Y, Palomo-Garo C, Fernández-Ruiz J, García C. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2015 Apr 9. pii: S0278-5846(15)00066-4. doi: 10.1016/j.pnpbp.2015.03.017

Cannabinoids receptor type 2, CB₂, expression correlates with human colon cancer progression and predicts patient survival. Martínez-Martínez E, Gómez I, Martín P, Sánchez A, Román L, Tejerina E, Bonilla F, Merino AG, de Herreros AG, Provencio M, García JM. *Oncoscience.* 2015 Feb 9;2(2):131-41

A Sativex® -like combination of phytocannabinoids as a disease-modifying therapy in a viral model of multiple sclerosis. Feliú A, Moreno-Martet M, Mecha M, Carrillo-Salinas FJ, de Lago E, Fernández-Ruiz J, Guaza C. *Br J Pharmacol.* 2015 Apr 8. doi: 10.1111/bph.13159

Role of cannabinoid receptor CB₂ in HER2 pro-oncogenic signaling in breast cancer. Pérez-Gómez E, Andradas C, Blasco-Benito S, Caffarel MM, García-Taboada E, Villa-Morales M, Moreno E, Hamann S, Martín-Villar E, Flores JM, Wenners A, Alkatout I, Klapper W, Röcken C, Bronsert P, Stickeler E, Staebler A, Bauer M, Arnold N, Soriano J, Pérez-Martínez M, Megías D, Moreno-Bueno G, Ortega-Gutiérrez S, Artola M, Vázquez-Villa H, Quintanilla M, Fernández-Piqueras J, Canela EI, McCormick PJ, Guzmán M, Sánchez C. *J Natl Cancer Inst.* 2015 Apr 8;107(6):dju077. doi: 10.1093/jnci/dju077

Alternatively activated microglia and macrophages in the central nervous system. Franco R, Fernández-Suárez D. *Prog Neurobiol.* 2015 Jun 8. pii: S0301-0082(15)00056-8. doi: 10.1016/j.pneurobio.2015.05.003.

Lipid nanoparticles as an emerging platform for cannabinoid delivery: physicochemical optimization and biocompatibility. Durán-Lobato M, Martín-Banderas L, Lopes R, Gonçalves LM, Fer-

nández-Arévalo M, Almeida AJ. *Drug Dev Ind Pharm*. 2015 May 21:1-9.

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 Jun;20(6):772-7. 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 Jun;10(2):233-44. doi: 10.1007/s11481-015-9602-4.

$\Delta(9)$ -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 Jun;25(6):958-65. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.02.001.

Cannabis in cancer care. Abrams DI, Guzman M. *Clin Pharmacol Ther*. 2015 Jun;97(6):575-86. doi: 10.1002/cpt.108.

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 Jun;15(3):379-91. doi: 10.1586/14737167.2015.1025759.

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 May;164(1-3):155-63. 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 Jun;135(6):1629-37. doi: 10.1038/jid.2015.45.

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;51:151-63. doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.01.015.

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.

Cannabinoid modulation of functional connectivity within regions processing attentional salience. Bhattacharyya S, Falkenberg I, Martin-Santos R, Atakan Z, Crippa JA, Giampietro V, Brammer M, McGuire P. *Neuropsychopharmacology*. 2015 May;40(6):1343-52. doi: 10.1038/npp.2014.258.

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 Clínico San Carlos, 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