

Contenido:

1. Saludo del Presidente.
2. Premio de la 16ª Reunión anual de la SEIC, Granada 2015: CB₁ Cannabinoid Receptor-Dependent Activation of mTORC1/Pax6 Signaling Drives Tbr2 Expression and Basal Progenitor Expansion in the Developing Mouse Cortex. Autor: Javier Díaz Alonso.
3. Premio de la 16ª Reunión anual de la SEIC, Granada 2015: THC como terapia anti-HER2 para el tratamiento del cáncer de mama. Autora: Sandra Blasco Benito.
4. Premio de la 16ª Reunión anual de la SEIC, Granada 2015: Las alteraciones cognitivas inducidas por el THC se producen a través de heterómeros formados por los receptores cannabinoides CB₁ y los receptores de serotonina 5-HT_{2A}. Autor: Xavier Viñals.
5. Agenda.
6. Últimas publicaciones sobre cannabinoides de investigadores españoles.

1. Saludo del Presidente

Estimados socios,

Espero que estéis finalizando el curso académico con resultados satisfactorios y que estéis sobrellevando la canícula con paciencia y resignación. Es momento de hacer balance del curso que termina y de mirar con determinación al que comenzará de forma inminente. Como sabéis, estamos inmersos en la preparación de la Reunión de nuestra Sociedad, que tendrá lugar en Gran Canaria el próximo mes de noviembre. Mientras estamos ultimando los detalles necesarios para que sea otro éxito en colaboración con Moisés García Arencibia, os puedo anticipar que nuestro invitado de honor para pronunciar la conferencia inaugural será en esta ocasión el Dr. David Finn, Profesor de la Universidad Nacional de Irlanda y Presidente de la Pain Society de dicho país.

Otro acontecimiento que esperamos con gran interés es la presentación del Observatorio Español de Cannabis Medicinal, que tendrá lugar en Madrid el próximo 20 de septiembre, y en el que participan de forma destacada algunos de nuestros socios.

Os deseo unas magníficas vacaciones, con tiempo para disfrutar de la familia, los amigos, las lecturas, el ocio y todo aquello que habéis ido dejando pendiente a lo largo del curso.

Un abrazo,

Julián

2. Premio de la 16ª Reunión anual de la SEIC, Granada 2015

CB1 Cannabinoid Receptor-Dependent Activation of mTORC1/Pax6 Signaling Drives Tbr2 Expression and Basal Progenitor Expansion in the Developing Mouse Cortex

Javier Díaz Alonso

Universidad Complutense de Madrid / CIBERNED

Uno de los rasgos característicos de la evolución de los primates, y en particular la de los humanos, es el incremento relativo de la superficie de la corteza cerebral respecto al tamaño del cerebro. Este proceso permitió el desarrollo de las facultades cognitivas más sofisticadas. Para posibilitar dicha expansión de la corteza cerebral emergió, durante la evolución de los mamíferos, un mecanismo que no está presente en otros vertebrados. Aparecieron nuevos tipos de células precursoras capaces de generar neuronas -y glía- corticales durante el desarrollo (Molnar, 2011). Hoy sabemos que la identidad y la actividad neurogénica de estas células progenitoras está gobernada por una serie de factores de transcripción, que delinean la progresión desde las células precursoras pluripotentes hasta las neuronas corticales más especializadas (Englund et al., 2005). Estos factores autónomos están, a su vez, regulados por señales provenientes del nicho, que contribuyen a la sincronización de la autorrenovación y la neurogénesis, es decir, posibilitan la generación de una gran diversidad de neuronas corticales y de glía previniendo el agotamiento prematuro de la población de precursores.

En mamíferos, los precursores de las neuronas piramidales de la corteza cerebral se encuentran localizados en las zonas ventricular (VZ) y subventricular (SVZ) del telencéfalo dorsal. Existen dos poblaciones principales de células progenitoras: las células de glía radial o progenitores apicales, localizados en la VZ y los progenitores intermedios, situados principalmente en la SVZ (Noctor et al., 2004). La generación de la enorme diversidad de neuronas piramidales que pueblan la corteza cerebral adulta en mamíferos requiere de la expansión de la capacidad neurogénica que garantiza la existencia de esta segunda población de progenitores, también llamados amplificadores (Sessa et al., 2010). La proliferación y la salida de ciclo celular de los progenitores corticales esté controlada muy finamente, y de esto se ocupa un complejo programa de regulación de la

expresión génica. Pax6 es un factor de transcripción que controla el mantenimiento de la población de células de glía radial y la conversión de células de este tipo en progenitores intermedios (Sansom et al., 2009). Uno de los principales genes diana de Pax6 es Tbr2, un factor de transcripción esencial para la generación de progenitores intermedios (Arnold et al., 2008). Mientras estos y otros reguladores intrínsecos del destino celular de los progenitores neurales han sido caracterizados en detalle durante los últimos años, el papel de los factores extracelulares en la regulación de este programa de expresión génica es en gran medida desconocido. En este sentido, el Sistema Endocannabinoide (SEC) emerge como una importante plataforma reguladora de la neurogénesis tanto durante el desarrollo (Mulder et al., 2008) como en el cerebro adulto (Aguado et al., 2005). Los progenitores neurales expresan receptores cannabinoides, tanto CB1 como CB2 (Galve-Roperh et al., 2013). Sin embargo, los mecanismos moleculares mediante los cuales la activación de los receptores cannabinoides modula la capacidad de autorrenovación y neurogénesis en las células progenitoras corticales son en gran medida desconocidos.

En este trabajo nos propusimos estudiar en detalle el papel regulador que el receptor CB1 ejerce sobre la proliferación e identidad de los precursores piramidales corticales. Inicialmente realizamos un estudio detallado de la expresión de CB1 en precursores corticales. Para ello empleamos embriones WT, CB1 KO globales y Glu-CB1 KO, en los que la pérdida de expresión del receptor está restringida, en la corteza, a neuronas postmitóticas. La expresión remanente en muestras de corteza en E14.5 procedentes de embriones Glu-CB1 KO refleja, por tanto, la expresión en progenitores corticales, que representa alrededor del 25% del total del receptor presente en estas muestras. A continuación empleamos una variedad de aproximaciones tanto in vitro como in vivo, de ganancia y pérdida de función del receptor por medios tanto farmacológicos

como genéticos para identificar las poblaciones de progenitores corticales afectadas específicamente por la pérdida de CB1. Sorprendentemente, tanto las células de glía radial como los progenitores intermedios sufren una disminución en el tamaño de sus poblaciones tras la pérdida de función de CB1. Observamos que la señalización por CB1 ejerce un efecto facilitador sobre la actividad transcripcional de Pax6 al menos en parte favorecido por un aumento en la unión al DNA diana y, por consiguiente, sobre la expresión de Tbr2 y la generación de progenitores intermedios. A continuación tratamos de desentrañar el mecanismo pro-proliferativo desencadenado por la activación del receptor cannabinoide. Basándonos en evidencias recientes - derivadas en buena medida del trabajo de compañeros de la SEIC (Busquets-Garcia et al., 2013; Puighermanal et al., 2009)-, nos centramos en la ruta de mTORC1 como principal candidata. Observamos que la activación del receptor CB1 incrementa la actividad de la ruta PI3K/Akt/mTORC1 en precursores corticales, y que la inhibición de la misma con rapamicina bloquea la transición glía radial- progenitor intermedio favorecida por CB1.

En resumen, este trabajo sugiere que, en células precursoras de la corteza cerebral, la señalización endocannabinoide a través del del receptor CB1:

Estimula la ruta de señalización PI3K/Akt/mTORC1, propiciando la actividad del factor de transcripción Pax6 en células de glía radial.

Participa en el control del balance entre autorrenovación de la población de células precursoras corticales y neurogénesis, evitando el prematuro agotamiento de los precursores corticales.

Cumple un papel esencial en la transición glía radial-progenitor intermedio, salvaguardando de esta manera la población de precursores amplificadores que garantiza la generación de la cantidad y variedad de neuronas corticales durante el desarrollo.

Quiero hacer mención y agradecer al resto de autores del trabajo, Tania Aguado, Adán de Salas-Quiroga, Zaira Ortega, Manuel Guzmán e Ismael Galve-Roperh, cuya contribución ha sido absolutamente esencial. Agradecimiento especial para Adán, que presentó el trabajo (me consta que

brillantemente) en la última reunión de la Sociedad en Granada. Gracias también al comité de la SEIC por premiar nuestro trabajo.

Bibliografía:

Aguado, T., Monory, K., Palazuelos, J., Stella, N., Cravatt, B., Lutz, B., Marsicano, G., Kokaia, Z., Guzman, M., and Galve-Roperh, I. (2005). The endocannabinoid system drives neural progenitor proliferation. *FASEB* 19, 1704-1706.

Arnold, S. J., Huang, G. J., Cheung, A. F., Era, T., Nishikawa, S., Bikoff, E. K., Molnar, Z., Robertson, E. J., and Groszer, M. (2008). The T-box transcription factor Eomes/Tbr2 regulates neurogenesis in the cortical subventricular zone. *Genes & Development* 22, 2479-2484.

Busquets-Garcia, A., Gomis-Gonzalez, M., Guegan, T., Agustin-Pavon, C., Pastor, A., Mato, S., Perez-Samartin, A., Matute, C., de la Torre, R., Dierssen, M., et al. (2013). Targeting the endocannabinoid system in the treatment of fragile X syndrome. *Nature Medicine* 19, 603-607.

Englund, C., Fink, A., Lau, C., Pham, D., Daza, R. A., Bulfone, A., Kowalczyk, T., and Hevner, R. F. (2005). Pax6, Tbr2, and Tbr1 are expressed sequentially by radial glia, intermediate progenitor cells, and postmitotic neurons in developing neocortex. *Journal of Neuroscience* 25, 247-251.

Galve-Roperh, I., Chiurciu, V., Diaz-Alonso, J., Bari, M., Guzman, M., and Maccarrone, M. (2013). Cannabinoid receptor signaling in progenitor/stem cell proliferation and differentiation. *Progress in Lipid Research* 52, 633-650.

Molnar, Z. (2011). Evolution of cerebral cortical development. *Brain, Behavior and Evolution* 78, 94-107.

Mulder, J., Aguado, T., Keimpema, E., Barabas, K., Ballester Rosado, C. J., Nguyen, L., Monory, K., Marsicano, G., Di Marzo, V., Hurd, Y. L., et al. (2008). Endocannabinoid signaling controls pyramidal cell specification and long-range axon patterning. *PNAS* 105, 8760-8765.

Noctor, S. C., Martinez-Cerdeno, V., Ivic, L.,

and Kriegstein, A. R. (2004). Cortical neurons arise in symmetric and asymmetric division zones and migrate through specific phases. *Nature Neuroscience* 7, 136-144.

Puighermanal, E., Marsicano, G., Busquets-Garcia, A., Lutz, B., Maldonado, R., and Ozaita, A. (2009). Cannabinoid modulation of hippocampal long-term memory is mediated by mTOR signaling. *Nature Neuroscience* 12, 1152-1158.

Sansom, S. N., Griffiths, D. S., Faedo, A., Kleinjan, D. J., Ruan, Y., Smith, J., van Heyningen, V., Rubenstein, J. L., and Livesey, F. J. (2009). The level of the transcription factor Pax6 is essential for

controlling the balance between neural stem cell self-renewal and neurogenesis. *PLoS Genetics* 5, e1000511.

Sessa, A., Mao, C. A., Colasante, G., Nini, A., Klein, W. H., and Broccoli, V. (2010). Tbr2-positive intermediate (basal) neuronal progenitors safeguard cerebral cortex expansion by controlling amplification of pallial glutamatergic neurons and attraction of subpallial GABAergic interneurons. *Genes & Development* 24, 1816-1826.

3. Premio de la 16ª Reunión anual de la SEIC, Granada 2015

THC como terapia anti-HER2 para el tratamiento del cáncer de mama

Sandra Blasco Benito

Grupo de Señalización Celular. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Biología. Universidad Complutense de Madrid.

El cáncer de mama es una enfermedad muy heterogénea que engloba diferentes patologías en términos de marcadores moleculares, pronóstico y tratamiento (1). Uno de los subtipos se caracteriza por la sobreexpresión de HER2 (2-4), un receptor con actividad tirosina quinasa que pertenece a la familia del receptor de EGF (factor de crecimiento epidérmico).

El pronóstico de estas pacientes ha mejorado considerablemente tras la incorporación a la clínica del trastuzumab, un anticuerpo monoclonal dirigido frente al dominio extracelular de HER2 (5), pero aproximadamente un tercio de las pacientes HER2+ presentan resistencia innata a este tratamiento, y un buen número de las inicialmente respondedoras acaban desarrollando resistencia al mismo (6), por lo que sigue siendo necesaria la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas.

Nuestro grupo de investigación está interesado en el estudio del sistema endocannabinoide en este subtipo concreto de cáncer de mama, tanto en su papel fisiológico como en su posible explotación terapéutica a través del uso de cannabinoides exógenos.

En un estudio anterior demostramos que el receptor de cannabinoides CB₂, en ausencia de cannabinoides exógenos, forma heterómeros con el receptor HER2, y lleva a cabo un papel pro-oncogénico a través de la activación de la señalización de HER2 mediada por la proteína tirosina quinasa c-SRC (7).

Por otro lado, se sabe que la activación farmacológica de receptores cannabinoides desencadena respuestas antitumorales tanto en cáncer de mama (8) como en otros tipos de cáncer (9).

Basándonos en estos datos, en el presente trabajo quisimos estudiar el posible efecto del THC sobre la disrupción del eje de señalización pro-tumoral CB₂-HER2-SRC, previamente descrito.

En primer lugar, realizamos estudios de viabilidad celular en distintas líneas de cáncer de mama HER2+. Corroboramos que el THC produce una disminución de la viabilidad celular de manera dosis-dependiente que se previene a través de la pre-incubación con el antagonista de CB₂, lo que indica que en este tipo de tumores el efecto antitumoral del THC está mediado a través de la activación farmacológica del receptor CB₂.

A continuación quisimos estudiar si el THC podría estar afectando a la formación de heterómeros CB₂-HER2 que habíamos descrito previamente. Para ello, utilizamos la técnica de "Proximity Ligation Assay", y observamos una disminución significativa del número de heterómeros tras 4 horas de tratamiento con THC. A partir de estos resultados hipotetizamos que la rotura de los heterómeros podría tener consecuencias en la señalización mediada por HER2, de manera que estudiamos el efecto del THC sobre la señalización de HER2 y SRC.

Observamos que a partir de las 4 horas donde vemos la disminución del número de heterómeros, se produce una disminución de los niveles de activación de la quinasa c-SRC y de los niveles de proteína de HER2, sugiriendo que el THC está apagando la señalización pro-oncogénica mediada por HER2.

Para validar estos resultados *in vivo*, llevamos a cabo un experimento donde generamos tumores en ratonas inmunodeficientes a través de la inyección de una línea de cáncer de mama HER2+. Corroboramos que el tratamiento con THC produce una disminución del crecimiento tumoral que va acompañado a su vez de una disminución de los niveles de proteína de HER2 y de los niveles de activación de c-SRC.

Estos resultados demuestran que el tratamiento con THC a través de la activación farmacológica de CB₂, es capaz de apagar la señalización pro-tumoral de HER2, principal diana en la terapia de este tipo de tumores.

Por esta razón, proponemos que la combinación de terapias que vayan dirigidas específicamente contra CB₂ y contra HER2 podría ser una buena estrategia terapéutica. Para validar esta hipótesis hemos realizado dos experimentos *in vivo* donde hemos tratado a los animales con THC y lapatinib, un inhibidor de la actividad tirosina quinasa del receptor HER2 que se usa actualmente en clínica. Hemos observado un mayor efecto en la

disminución del crecimiento tumoral cuando combinamos ambos compuestos que cuando los administramos por separado, poniendo de manifiesto que sería una buena estrategia terapéutica para este tipo de tumores HER2+.

Bibliografía:

1. Higgins, M.J. & Baselga, J. Targeted therapies for breast cancer. *J Clin Invest* 121, 3797-803 (2011).
2. Curtis, C. et al. The genomic and transcriptomic architecture of 2000 breast tumours reveals novel subgroups. *Nature* 486, 346-352 (2012).
3. Perou, C.M. et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 406, 747-752 (2000).
4. Sorlie, T. et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 98, 10869-10874 (2001).
5. Arteaga, C.L. et al. Treatment of HER2-positive breast cancer: current status and future perspectives. *Nat Rev Clin Oncol* 9, 16-32 (2011).
6. Rexer, B.N. & Arteaga, C.L. Intrinsic and acquired resistance to HER2-targeted therapies in HER2 gene-amplified breast cancer: mechanisms and clinical implications. *Crit Rev Oncog* 17, 1-16 (2012).
7. Pérez-Gómez, E. et al. Role of Cannabinoid Receptor CB₂ in HER2 Pro-oncogenic Signaling in Breast Cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 107 (2015)
8. Caffarel, M.M. et al. Cannabinoids reduce ErbB2-driven breast cancer progression through Akt inhibition. *Mol Cancer* 9, 196 (2010).
9. Velasco G, Sánchez C, Guzmán M. Towards the use of cannabinoids as antitumour agents. *Nat Rev Cancer* 12, 436-44 (2012).

4. Premio de la 16ª Reunión anual de la SEIC, Granada 2015

Las alteraciones cognitivas inducidas por el THC se producen a través de heterómeros formados por los receptores cannabinoides CB₁ y los receptores de serotonina 5-HT_{2A} (1)

Xavier Viñals

Laboratorio de Neurofarmacología-NeuroPhar. Universitat Pompeu Fabra. Barcelona

El cannabis es la droga ilegal más consumida en Europa en todos los grupos de edad. Según el informe Europeo sobre drogas más reciente, se estima que más de 80 millones de personas han consumido cannabis a lo largo de sus vidas, lo que representa casi un 25% de la población adulta en Europa. Este mismo informe refleja que más de 20 millones de europeos han consumido cannabis durante el último año, siendo mayoritariamente la población joven (de 15 a 34 años) la que presenta un mayor consumo de esta sustancia (16.6 millones de consumidores en este rango de edades)(2). En nuestro país, el consumo de cannabis entre la población joven es muy elevado, puesto que más de un 25% de ésta consumió cannabis durante el último año. Este es un dato alarmante debido a que durante la adolescencia el cerebro todavía continúa en proceso de formación y el consumo de cannabis durante este periodo puede producir alteraciones en su desarrollo.

El principal componente psicoactivo del cannabis es el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y sus efectos farmacológicos se han caracterizado extensamente tanto en humanos como en animales de experimentación. El cannabis suele consumirse por sus efectos sobre el estado de ánimo, ya que provoca relajación y euforia. Sin embargo, las propiedades farmacológicas del THC incluyen también potenciales aplicaciones terapéuticas entre las que destacan su efecto analgésico (3), ansiolítico y neuroprotector, además de sus propiedades anti-eméticas y estimulantes del apetito (4). No obstante, el THC también induce efectos indeseables como déficits de memoria (5), ansiedad, dificultades en la coordinación motora, además de generar dependencia (6), factores que limitan su potencialidad terapéutica. La identificación de aquellos mecanismos que permitan disociar los efectos terapéuticos de los efectos indeseados representa hoy en día un reto mayor en la investigación sobre cannabinoides y su descubrimiento podría

permitir potenciar los efectos terapéuticos evitando los efectos indeseados.

Los efectos comportamentales inducidos por los cannabinoides están mediados principalmente por la activación de los receptores cannabinoides de tipo 1 (CB₁) a nivel central (6). La activación de estos receptores modula un amplio rango de sistemas de neurotransmisión en el cerebro, incluyendo el sistema glutamatérgico, gabaérgico, opiáceo, dopaminérgico y serotoninérgico, que pueden mediar las respuestas inducidas por los compuestos cannabinoides (6). Evidencias recientes postulan al sistema serotoninérgico como modulador de determinados efectos inducidos por el THC. Se ha publicado que el THC y otros cannabinoides son capaces de modular respuestas controladas por el sistema serotoninérgico y más concretamente por el receptor de serotonina 2A (5-HT_{2A}) (7) y además, la activación de este receptor estimula la formación y liberación de endocannabinoides (8).

En nuestro estudio, hemos investigado el papel de los receptores 5-HT_{2A} en la modulación de los efectos comportamentales inducidos por el THC. Para ello, hemos realizado una aproximación genética mediante el uso de ratones deficientes del receptor 5-HT_{2A} (KO) así como también una aproximación farmacológica mediante la administración de un antagonista para este receptor (MDL 100907) y hemos estudiado los efectos producidos por el THC en diferentes tests conductuales. En animales, el THC provoca una clara disminución de la actividad locomotora, un efecto hipotérmico marcado y un efecto analgésico, que se ha observado mediante el uso del test de inmersión de la cola y el test de la placa caliente. No se han observado diferencias entre los animales wild-type (WT) y los KO en ninguno de estos tests, indicando que el receptor 5-HT_{2A} no actúa como modulador de estos efectos. Sin embargo, los animales KO presentan un menor efecto amnésico como consecuencia de la administración de THC en el test de reconocimiento de

objetos nuevos. Además, usando el laberinto en cruz elevado se ha estudiado el efecto ansiolítico producido por bajas dosis de THC y los ratones deficientes del receptor 5-HT_{2A} carecen de este efecto, lo cual indica que este receptor está involucrado en la modulación de las respuestas amnésica y ansiolítica producidas por el THC. La implicación de los receptores 5-HT_{2A} se ha corroborado mediante la administración del compuesto MDL 100907, que ha sido capaz de bloquear tanto el déficit de memoria, como el efecto ansiolítico inducido por el THC. Debido a la asociación de los efectos ansiolíticos con cambios en la actividad neuronal del núcleo del raphe dorsal (9), se ha determinado la actividad basal de las neuronas serotoninérgicas de esta área cerebral mediante estudios de electrofisiología en cortes de cerebro. Hemos observado que los ratones KO son menos sensibles a la inhibición de la actividad neuronal producida por la administración de THC, pese a no obtener diferencias de actividad neuronal a nivel basal. Además de estos experimentos realizados tras la administración aguda de THC, también hemos estudiado los efectos reforzantes de los cannabinoides mediante la autoadministración intravenosa del agonista cannabinoide WIN 55212-2. Los datos obtenidos en este experimento no han revelado diferencias entre los ratones WT y KO indicando que los receptores 5-HT_{2A} no están implicados en la modulación de las respuestas reforzantes de los cannabinoides.

A partir de los resultados obtenidos y de evidencias que demuestran que los receptores CB₁ y los receptores 5-HT_{2A} se expresan conjuntamente en determinadas áreas cerebrales como el cerebelo, el hipocampo, el estriado y algunas zonas de la corteza cerebral, en nuestro trabajo hemos evaluado la posibilidad de que estos receptores interactúen de forma directa formando heterómeros. Estos heterómeros formados por los receptores CB₁ y 5-HT_{2A} se describieron primeramente en cultivos celulares y posteriormente se identificaron en muestras de ratón en diferentes áreas cerebrales. Estudios adicionales han permitido determinar que la formación de estos heterómeros comporta cambios en la cascada de señalización intracelular respecto a la señalización de los receptores de forma individual. Así pues, cuando estimulamos los receptores CB₁ estos

activan una cascada de señalización a través de la proteína Gi mientras que los receptores 5-HT_{2A} activan otra cascada de señalización a través de la proteína Gq. Sin embargo, una vez formado el heterómero, la estimulación de ambos receptores de forma individual acaba señalizando a través de la proteína Gi, afectando la señalización producida por la estimulación del receptor 5-HT_{2A}. También hemos analizado que sucede cuando realizamos una estimulación simultánea con agonistas de ambos receptores y el resultado obtenido indica que la co-estimulación de ambos receptores al mismo tiempo produce una reducción de la activación en diferentes pasos de la vía de señalización, si lo comparamos con la estimulación producida por un solo agonista de cualquiera de los receptores. Posteriormente, hemos caracterizado el fenómeno de cross-antagonismo, mediante el cual el antagonista de un receptor es capaz de bloquear el efecto de un agonista del otro receptor y viceversa. Así pues, el efecto inducido por un compuesto cannabinoide puede ser bloqueado por un antagonista del receptor 5-HT_{2A} y de la misma manera, un antagonista del receptor CB₁ es capaz de bloquear los efectos de un compuesto agonista del receptor 5-HT_{2A}. Este efecto del cross-antagonismo no sólo se ha observado en cultivo celular analizando los efectos de los diferentes compuestos sobre la activación de su correspondiente cascada de señalización sino que también se ha comprobado *in vivo*, donde la administración de un antagonista 5-HT_{2A} es capaz de bloquear los efectos amnésicos y ansiolíticos derivados de la administración de THC. Finalmente, para probar que los efectos observados eran producidos por los heterómeros CB₁-5HT_{2A} hemos administrado péptidos interferentes por vía intracerebroventricular con el propósito de que se unieran a los receptores individuales impidiendo la formación de heterómeros. Hemos comprobado que se bloqueaba la formación de heterómeros *in vitro* y también *in vivo* en las distintas áreas cerebrales y además hemos determinado que la administración de estos péptidos es capaz de bloquear los efectos amnésicos inducidos por el THC. Lo más interesante de este estudio no ha sido solamente el hecho de poder bloquear los efectos amnésicos del THC mediante la interferencia de los heterómeros CB₁-5HT_{2A} sino que los efectos con un potencial terapéutico producidos por

el cannabis han permanecido inalterados. Así pues, la generación de compuestos que actúen de forma específica sobre estos heterómeros CB₁-5-HT_{2A} podría permitir disociar los efectos perjudiciales del cannabis de aquellos efectos con potencial terapéutico.

Bibliografía:

1. Viñals, X., Moreno, E., Lanfumey, L., Cordero, A., Pastor A., et al. (2015) Cognitive Impairment Induced by Delta9-tetrahydrocannabinol Occurs through Heteromers between Cannabinoid CB₁ and Serotonin 5-HT_{2A} Receptors. PLoS Biol 13(7): e1002194.
2. Informe Europeo sobre Drogas 2015 del EMCDDA: <http://www.emcdda.europa.eu/edr2016>
3. Walker, J.M., and Hohmann, A.G. (2005). Cannabinoid mechanisms of pain suppression. Handb. Exp. Pharmacol. 509–554.
4. Adams I. B., Martin B. R. (1996). Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans. Addiction 91, 1585–1614.
5. Puighermanal, E., Busquets-Garcia, A., Maldonado, R., and Ozaita, A. (2012). Cellular and intracellular mechanisms involved in the cognitive impairment of cannabinoids. Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 367, 3254–3263.
6. Maldonado, R., Berrendero, F., Ozaita, A., and Robledo, P. (2011). Neurochemical basis of cannabis addiction. Neuroscience 181, 1–17.
7. Darmani, N.A. (2001). Cannabinoids of diverse structure inhibit two DOI-induced 5-HT(2A) receptormediated behaviors in mice. Pharmacol. Biochem. Behav. 68, 311–317.
8. Parrish, J.C., and Nichols, D.E. (2006). Serotonin 5-HT(2A) receptor activation induces 2-arachidonoylglycerol release through a phospholipase c-dependent mechanism. J. Neurochem. 99, 1164–1175.
9. Martin, L.P., Jackson, D.M., Wallsten, C., and Waszczak, B.L. (1999). Electrophysiological comparison of 5-Hydroxytryptamine1A receptor antagonists on dorsal raphe cell firing. J. Pharmacol. Exp. Ther. 288, 820–826.

5. Agenda

10th FENS Forum Neuroscience.
Copenhague, Dinamarca. Julio, 2-6, 2016.
Más información: <http://forum2016.fens.org/>

The International Medical Cannabis Conference
Tel Aviv, Israel. Septiembre, 11-13, 2016.
Más información: <http://canntencon.com/>

29th ECNP Congress.
Viena, Austria. Septiembre, 17-20, 2016.
Más información: <http://www.ecnp-congress.eu/>

Society for Neuroscience 46th Annual Meeting.
San Diego, EEUU. Noviembre, 12-16, 2016.
Más información: <https://www.sfn.org/annual-meeting/neuroscience-2016>

17ª Reunión Anual SEIC.
Las Palmas de Gran Canaria, 24 al 26 de Noviembre de 2016.
Más información: <http://www.seic.es/reunion-anual-seic>

6. Últimas publicaciones sobre cannabinoides de investigadores españoles

MicroRNA let-7d is a target of cannabinoid CB1 receptor and controls cannabinoid signaling. Chiarlone A, Börner C, Martín-Gómez L, Jiménez-González A, García-Concejo A, García-Bermejo ML, Lorente M, Blázquez C, García-Taboada E, de Haro A, Martella E, Höllt V, Rodríguez R, Galve-Roperh I, Kraus J, Guzmán M. *Neuropharmacology*. 2016 Sep;108:345-52. doi: 10.1016/j.neuropharm.2016.05.007.

Activity of muscarinic, galanin and cannabinoid receptors in the prodromal and advanced stages in the triple transgenic mice model of Alzheimer's disease. Manuel I, Lombardero L, LaFerla FM, Giménez-Llort L, Rodríguez-Puertas R. *Neuroscience*. 2016 Aug 4;329:284-93. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.05.012.

Targeting the cannabinoid CB2 receptor to attenuate the progression of motor deficits in LRRK2-transgenic mice. Palomo-Garo C, Gómez-Gálvez Y, García C, Fernández-Ruiz J. *Pharmacol Res*. 2016 Aug;110:181-92. doi: 10.1016/j.phrs.2016.04.004.

Biological characterization of PM226, a chromenoisoxazole, as a selective CB2 receptor agonist with neuroprotective profile. Gómez-Cañas M, Morales P, García-Toscano L, Navarrete C, Muñoz E, Jagerovic N, Fernández-Ruiz J, García-Arencibia M, Pazos MR. *Pharmacol Res*. 2016 Aug;110:205-15. doi: 10.1016/j.phrs.2016.03.021.

Cannabinoid-dopamine interactions in the physiology and pathophysiology of the basal ganglia. García C, Palomo-Garo C, Gómez-Gálvez Y, Fernández-Ruiz J. *Br J Pharmacol*. 2016 Jul;173(13):2069-79. doi: 10.1111/bph.13215.

The cannabinoid WIN 55,212-2 prevents neuroendocrine differentiation of LNCaP prostate cancer cells. Morell C, Bort A, Vara D, Ramos-Torres A, Rodríguez-Henche N, Díaz-Laviada I. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2016 Jun 21. doi: 10.1038/pcan.2016.19.

Fatty acid amide hydrolase inhibition for the symptomatic relief of Parkinson's disease. Celorrio M, Fernández-Suárez D, Rojo-Bustamante E, Echeverry-Alzate V, Ramírez MJ, Hillard CJ, López-Moreno JA, Maldonado R, Oyarzábal J, Franco R, Aymerich MS. *Brain Behav Immun*. 2016 Jun 15. pii: S0889-1591(16)30189-1. doi: 10.1016/j.bbi.2016.06.010.

Endocannabinoid control of glutamate NMDA receptors: the therapeutic potential and consequences of dysfunction. Rodríguez-Muñoz M, Sánchez-Blázquez P, Merlos M, Garzón-Niño J. *Oncotarget*. 2016 Jun 15. doi: 10.18632/oncotarget.10095.

Synthesis of (-)-Cannabimovone and Structural Reassignment of Anhydrocannabimovone through Gold(I)-Catalyzed Cycloisomerization. Carreras J, Kirillova MS, Echavarren AM. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2016 Jun 13;55(25):7121-5. doi: 10.1002/anie.201601834.

Cannabinoid receptor 2 (CB2) agonists and antagonists: a patent update. Morales P, Hernandez-Folgado L, Goya P, Jagerovic N. *Expert Opin Ther Pat*. 2016 Jun 7:1-14.

Screening new psychoactive substances in urban wastewater using high resolution mass spectrometry. González-Mariño I, Gracia-Lor E, Bagnati R, Martins CP, Zuccato E, Castiglioni S. *Anal Bioanal Chem*. 2016 Jun;408(16):4297-309. doi: 10.1007/s00216-016-9521-0.

Cannabinoids and autoimmune diseases: A systematic review. Katchan V, David P, Shoenfeld Y. *Autoimmun Rev*. 2016 Jun;15(6):513-28. doi: 10.1016/j.autrev.2016.02.008.

The role of carbon monoxide on the anti-nociceptive effects and expression of cannabinoid 2 receptors during painful diabetic neuropathy in mice. Castany S, Carcolé M, Leánez S, Pol O. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016 Jun;233(11):2209-19. doi: 10.1007/s00213-016-4271-4.

A double-blind, randomized, cross-over, placebo-controlled, pilot trial with Sativex in Huntington's disease. López-Sendón Moreno JL, García Caldentey J, Trigo Cubillo P, Ruiz Romero C, García Ribas G, Alonso Arias MA, García de Yébenes MJ, Tolón RM, Galve-Roperh I, Sagredo O, Valdeolivas S, Resel E, Ortega-Gutierrez S, García-Bermejo ML, Fernández Ruiz J, Guzmán M, García de Yébenes Prous J. *J Neurol*. 2016 May 9.

A critical review of both the synthesis approach and the receptor profile of the 8-chloro-1-(2',4'-dichlorophenyl)-N-piperidin-1-yl-1,4,5,6-tetrahydrobenzo[6,7]cyclohepta[1,2-c]pyrazole-3-carboxamide and analogue derivatives. Lazzari P, Distinto R, Manca I, Baillie G, Murineddu G, Pira M, Falzoi M, Sani M, Morales P, Ross R, Zanda M, Jagerovic N, Pinna GA. *Eur J Med Chem*. 2016 May 6;121:194-208. doi: 10.1016/j.ejmech.2016.05.011.

CB2 cannabinoid receptor is involved in the anti-inflammatory effects of leptin in a model of traumatic brain injury. Lopez-Rodriguez AB, Mela V, Acáz-Fonseca E, Garcia-Segura LM, Viveros MP. *Exp Neurol*. 2016 May;279:274-82. doi: 10.1016/j.expneurol.2016.03.018.

Gastrointestinal Disorders. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J, Talley NJ. *Gastroenterology*. 2016 May;150(6):1380-92. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.011.

Neuroprotective Effect of JZL184 in MPP(+)-Treated SH-SY5Y Cells Through CB2 Receptors. Aymerich MS, Rojo-Bustamante E, Molina C, Celorrio M, Sánchez-Arias JA, Franco R. *Mol Neurobiol*. 2016 May;53(4):2312-9. doi: 10.1007/s12035-015-9213-3.

Orexin-A represses satiety-inducing POMC neurons and contributes to obesity via stimulation of endocannabinoid signaling. Morello G, Imperatore R, Palomba L, Finelli C, Labruna G, Pasanisi F, Sacchetti L, Buono L, Piscitelli F, Orlando P, Di Marzo V, Cristino L. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Apr 26;113(17):4759-64. doi: 10.1073/pnas.1521304113.

Advances towards the Discovery of GPR55 Ligands. Morales P, Jagerovic N. *Curr Med Chem*. 2016 Apr 25.

Social defeat leads to changes in the endocannabinoid system: An overexpression of calreticulin and motor impairment in mice. Tomas-Roig J, Piscitelli F, Gil V, Del Río JA, Moore TP, Agbemenyah H, Salinas-Riester G, Pommerenke C, Lorenzen S, Beißbarth T, Hoyer-Fender S, Di Marzo V, Havemann-Reinecke U. *Behav Brain Res*. 2016 Apr 15;303:34-43. doi: 10.1016/j.bbr.2016.01.036.

Tricyclic pyrazoles. Part 8. Synthesis, biological evaluation and modelling of tricyclic pyrazole carboxamides as potential CB2 receptor ligands with antagonist/inverse agonist properties. Deiana V, Gómez-Cañas M, Pazos MR, Fernández-Ruiz J, Asproni B, Cichero E, Fossa P, Muñoz E, Deligia F, Murineddu G, García-Arencibia M, Pinna GA. *Eur J Med Chem*. 2016 Apr 13;112:66-80. doi: 10.1016/j.ejmech.2016.02.005.

Involvement of the orexin/hypocretin system in the pharmacological effects induced by Delta(9)-tetrahydrocannabinol. Flores Á, Julià-Hernández M, Maldonado R, Berrendero F. *Br J Pharmacol*. 2016 Apr;173(8):1381-92. doi: 10.1111/bph.13440.

The anti-inflammatory mediator palmitoylethanolamide enhances the levels of 2-arachidonoyl-glycerol and potentiates its actions at TRPV1 cation channels. Petrosino S, Schiano Moriello A, Cerrato S, Fusco M, Puigdemont A, De Petrocellis L, Di Marzo V. *Br J Pharmacol*. 2016 Apr;173(7):1154-62. doi: 10.1111/bph.13084.

Effects of the antipsychotic paliperidone on stress-induced changes in the endocannabinoid system in rat prefrontal cortex. MacDowell KS, Sayd A, García-Bueno B, Caso JR, Madrigal JL, Leza JC. *World J Biol Psychiatry*. 2016 Mar 18:1-14.

Stimulation of brain glucose uptake by cannabinoid CB(2) receptors and its therapeutic potential in Alzheimer's disease. Köfalvi A, Lemos C, Martín-Moreno AM, Pinheiro BS, García-García L, Pozo MA, Valério-Fernandes Â, Beleza RO, Agostinho P, Rodrigues RJ, Pasquaré SJ,

Cunha RA, de Ceballos ML. *Neuropharmacology*. 2016 Mar 11. pii: S0028-3908(16)30087-9. doi: 10.1016/j.neuropharm.2016.03.015.

Identification of Novel GPR55 Modulators Using Cell-Impedance-Based Label-Free Technology. Morales P, Whyte LS, Chicharro R, Gómez-Cañas M, Pazos MR, Goya P, Irving AJ, Fernández-Ruiz J, Ross RA, Jagerovic N. *J Med Chem*. 2016 Mar 10;59(5):1840-53. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b01331.

Dynamic of expression and localization of cannabinoid-degrading enzymes FAAH and MGLL in relation to CB1 during meiotic maturation of human oocytes. Agirregoitia E, Totorikaguena L, Expósito A, Mendoza R, Matorras R, Agirregoitia N. *Cell Tissue Res*. 2016 Mar 7.

Attenuated frontal and sensory inputs to the basal ganglia in cannabis users. Blanco-Hinojo L, Pujol J, Harrison BJ, Macià D, Batalla A, Nogué S, Torrens M, Farré M, Deus J, Martín-Santos R. *Addict Biol*. 2016 Mar 3. doi: 10.1111/adb.12370.

Cannabinoid hyperemesis syndrome. A report of six new cases and a summary of previous reports. Contreras Narváez C, Mola Gilbert M, Batlle de Santiago E, Bigas Farreres J, Giné Servén E, Cañete Crespillo J. *Adicciones*. 2016 Mar 2;28(2):90-98. doi: 10.20882/adicciones.776.

Anticancer mechanisms of cannabinoids. Velasco G, Sánchez C, Guzmán M. *Curr Oncol*. 2016 Mar;23(2):S23-32. doi: 10.3747/co.23.3080.

Composición de la Junta Directiva de la SEIC

<u>Presidente:</u>	Julián Romero (Universidad Francisco de Vitoria, Madrid)
<u>Vicepresidente:</u>	Pedro Grandes (Universidad del País Vasco)
<u>Tesorero:</u>	José Martínez Orgado (Hospital Clínico San Carlos, Madrid)
<u>Vocales:</u>	Manuel Guzmán (Universidad Complutense de Madrid) Cristina Sánchez (Universidad Complutense de Madrid) Onintza Sagredo (Universidad Complutense de Madrid) Susana Mato (Universidad del País Vasco) Juan Suárez (Hospital Carlos Haya, Málaga) Andrés Ozaita (Universidad Pompeu Fabra, Barcelona) Adán de Salas (Universidad Complutense de Madrid)
<u>Secretaria:</u>	Ruth Pazos (Hospital Universitario Fundación Alcorcón, 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
Teléfono: 916219846; fax: 913941691; e-mail: info@seic.es
Dirección Web: <http://www.seic.es>
Facebook: Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides-SEIC
Twitter: @SEICannabinoide