

Contenido:

1. Saludo del Presidente.
2. Premio de la 17ª Reunión anual de la SEIC, comunicación oral, categoría Predoctoral: La combinación de cannabinoides e inhibidores del eje Midkina/ALK como potencial estrategia terapéutica frente a las Glioma-Initiating-Cells. Autor: Israel López Valero
3. Premio de la 17ª Reunión anual de la SEIC, comunicación oral, categoría Predoctoral: Papel neuroprotector del sistema endocannabinoide de los astrocitos en el circuito corticoestriatal. Autora: Irene B. Maroto
4. Entrevista a Mariano García de Palau, director médico de Kalapa Clinic.
5. Agenda.
6. Últimas publicaciones sobre cannabinoides de investigadores españoles.

1. Saludo del Presidente

Queridos todos,

No cabe duda de que estamos viviendo tiempos muy intensos en el mundo cannabinoide.

Mientras múltiples ensayos clínicos siguen su curso con el horizonte puesto en la obtención de un medicamento que poner en el mercado para mejorar la calidad de vida de los pacientes, se multiplican las iniciativas para profundizar en el uso medicinal del cannabis en diversos países, incluido el nuestro.

Al mismo tiempo, los cannabinoides sintéticos empiezan a convertirse en una epidemia que asombra por su virulencia y que los sitúa en primera línea en cuanto a su peligro potencial, según las autoridades. Como sociedad científica, debemos estar atentos a todos estos frentes y a otros que puedan surgir en el futuro inmediato.

Como siempre en esta época del año, se nos presentan varias opciones atractivas de congresos y simposia de gran interés, que podréis encontrar al final del boletín. Seguro que todos ellos supondrán un empujón en nuestra formación y una mejora en nuestras investigaciones.

Recibid un cordial saludo,

Julián

2. La combinación de cannabinoides e inhibidores del eje Midkina/ALK como potencial estrategia terapéutica frente a las Glioma-Initiating-Cells

Premio Comunicación Oral Predoctoral, 17^a Reunión anual de la SEIC, Las Palmas de Gran Canaria (2016)

Israel López Valero
Universidad Complutense de Madrid

El glioblastoma multiforme (GBM) es el tumor cerebral primario más frecuente y uno de los tumores más agresivos y resistentes a los tratamientos utilizados actualmente, los cuales consiguen aumentar de forma muy discreta la esperanza de vida de los pacientes¹. Se ha propuesto que estas características mostradas por los gliomas pueden deberse, al menos en parte, a la presencia dentro del tumor de células con características troncales o stem, denominadas Glioma Initiating Cells (GICs). Estas células tienen la capacidad para iniciar y mantener el crecimiento del tumor siendo igualmente muy resistentes a los tratamientos convencionales utilizados en la clínica².

Estudios previos llevados a cabo en nuestro laboratorio han demostrado que el factor de crecimiento Midkina (Mdk) constituye un factor de resistencia a la acción antitumoral de los cannabinoides en modelos animales de glioma, una acción que depende, al menos en parte, de su unión al receptor ALK3. La Mdk actúa como un factor neurotrófico durante el desarrollo, pero ha sido relacionada también con la carcinogénesis y la progresión tumoral al encontrarse sobre-expresada en diferentes tipos de tumores, entre ellos los gliomas⁴. Dado que la Mdk es importante en la proliferación y autorrenovación de células stem⁵, nos preguntamos si el eje Mdk/ALK podría ser relevante en la regulación de las propiedades de las GICs y si la utilización de inhibidores de este eje, en combinación con cannabinoides, podría ser una buena estrategia terapéutica para actuar sobre esta población de GICs.

Para testar nuestras hipótesis trabajamos con distintos cultivos enriquecidos en GICs procedentes de biopsias de pacientes diagnosticados con GBM, los cuales presentan unos niveles incrementados de Mdk en el medio extracelular en comparación con sus correspondientes células diferenciadas, sugiriendo que la Mdk podría estar

participando en las características stem de estas células. Para estudiar las consecuencias de la inhibición de este eje disponemos de herramientas tanto genéticas (partículas lentivirales capaces de infectar nuestros cultivos y que expresan de forma inducible un shRNA frente a Mdk o ALK) como farmacológicas (anticuerpos monoclonales IPs dirigidos frente a la Mdk así como inhibidores de la actividad Tyr-Kinasa de ALK como Crizotinib o Lorlatinib). De este modo, observamos que la inhibición genética o farmacológica del eje Mdk/ALK provoca un fuerte efecto antiproliferativo y disminuye la capacidad de autorrenovación de las GICs, sensibilizando estas células a la acción del THC.

Desde un punto de vista mecanístico, la inhibición del eje Mdk/ALK induce la pérdida de algunos de los marcadores característicos de células troncales y que son expresados también por las GICs, tales como Musashi-1, CD133 o nestina. Esta respuesta es, al menos en parte, dependiente de autofagia (un mecanismo celular implicado en la regulación de la homeostasis celular mediante la degradación de proteínas o macromoléculas implicadas en distintos procesos clave como la diferenciación celular), ya que la inhibición de genes esenciales de este proceso como ATG5 o ATG7 previene la pérdida de fenotipo stem. Además, la combinación de inhibidores del eje Mdk/ALK con cannabinoides induce una respuesta autofágica más intensa y prolongada que conlleva el desarrollo de apoptosis en nuestros cultivos de GICs.

Con la finalidad de confirmar la relevancia de estas terapias combinadas in vivo, generamos tumores subcutáneos e intracraneales en el estriado de ratones nude con nuestros cultivos de GICs. Posteriormente, estos ratones fueron tratados con inhibidores de la actividad Tyr-Kinasa de ALK como Crizotinib y Lorlatinib (que presentan distinto grado de especificidad por el receptor y distinta capacidad para atravesar la BHE),

cannabinoides (en concreto una combinación de THC y CBD en proporción 1:1 semejante al fármaco Sativex) o temozolomida (el agente quimioterapéutico estándar en la clínica para el tratamiento del GBM).

Los tratamientos individuales con los inhibidores de ALK reducen de forma moderada el crecimiento de estos tumores subcutáneos (disminuyendo del mismo modo la expresión de algunos marcadores de stemicidad como ocurre in vitro), pero su combinación con cannabinoides o temozolomida ejerce un efecto antitumoral significativamente mayor. Sin embargo, estos tratamientos combinados tienen un efecto limitado en tumores generados intracranalmente, lo que sugiere que la barrera hematoencefálica podría ser un obstáculo para la acción de estos inhibidores. La utilización de dosis más elevadas de estos fármacos que sean compatibles con la ausencia de efectos tóxicos es una vía a explorar en próximos experimentos.

Del mismo modo, estudios preliminares con anticuerpos neutralizantes de Mdk han mostrado un efecto antitumoral significativo en combinación con cannabinoides en tumores generados subcutáneamente, sentando las bases para poder evaluar ahora su acción en xenografts intracraniales.

En conjunto, estos resultados muestran que la inhibición del eje Mdk/ALK, especialmente en combinación con cannabinoides o temozolomida, podría ser

una potencial estrategia terapéutica para actuar sobre la población de GICs en pacientes con GBM.

Bibliografía:

1. Stupp R, et al (2005). Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 352(10):987-96.
2. Valent P, et al (2012). Cancer stem cell definitions and terminology: the devil is in the details. *Nature Reviews Cancer.* 12(11):767-75.
3. Lorente M, et al (2011). Stimulation of the midkine/ALK axis renders glioma cells resistant to cannabinoid antitumoral action. *Cell Death and Diff.* 18: 959-973.
4. Ma J, et al (2014). Co-expression of midkine and pleiotrophin predicts poor survival in human glioma. *J. Clin. Neurosci.* 21(11):1885-90.
5. Yao X, et al (2010). Promotion of self-renewal of embryonic stem cells by midkine. *Acta Pharmacol Sin.* 31(5):629-37.

3. Papel neuroprotector del sistema endocannabinoide de los astrocitos en el circuito corticoestriatal.

Premio Comunicación Oral Predoctoral, 17ª Reunión anual de la SEIC, Las Palmas de Gran Canaria (2016)

Irene B. Maroto
Universidad Complutense de Madrid

El sistema endocannabinoide presenta funciones protectoras sobre las neuronas en distintos modelos de daño cerebral y degeneración crónica, a través del control de excitotoxicidad (1), la promoción de señales de supervivencia y sus propiedades antioxidantes (2). Otras células del cerebro, los astrocitos, también expresan el receptor cannabinoide de tipo 1 (CB1R), metabolizan

endocannabinoides (3) y modulan la transmisión endocannabinérgica (4). Presentan, además, reconocidas funciones neuroprotectoras, que pueden ser moduladas por los cannabinoides (5,6,7) pero aún no hay datos in vivo que evalúen si el sistema endocannabinoide del astrocito ejerce neuroprotección.

En este proyecto quisimos estudiar el papel neuroprotector del sistema endocannabinoide astrogliar en el circuito corticoestriatal. Para ello utilizamos un modelo de daño provocado por la expresión de la proteína huntingtina mutada (mHtt). Esta mutación es la causante de la enfermedad de Huntington, caracterizada por la degeneración selectiva de las neuronas más abundantes del estriado, las medium spiny neurons (MSNs, gabaérgicas), así como de neuronas de corteza (glutamatérgicas) resultando en alteraciones motoras, psiquiátricas y cognitivas (8). Los astrocitos también acumulan agregados de mHtt en pacientes y modelos animales de la enfermedad y contribuyen al progreso de la patología (9), al menos en parte debido a alteraciones en la homeostasis del glutamato (10). Para expresar la proteína utilizamos vectores virales adeno-asociados que codifican para un fragmento del exon 1 de la mHtt humana (conteniendo una expansión de 94 tripletes CAG) bajo el control del promotor de GFAP para causar un modelo de toxicidad derivado específicamente de astrocitos.

La expresión selectiva de mHtt en astrocitos del estriado de ratón provocó una pérdida de coordinación motora en los animales (medido en el test de Rotarod) y alteraciones de los marcadores de integridad neuronal en el estriado (DARPP32, NeuN y PSD95). Sin embargo, cuando los animales fueron tratados durante 2 semanas con Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) (1 mg/kg/día, i.p.), el principal compuesto bioactivo del cannabis, o JZL-184 (8 mg/kg/día, i.p.), un inhibidor selectivo de la monoacilglicerol lipasa (MGL), enzima de degradación de 2-AG, se rescataron los efectos deletéreos provocados por la mHtt astrogliar.

Para explicar estos resultados quisimos explorar (1) el papel del CB1R astrogliar y (2) el papel de la MGL astrogliar en la neuroprotección observada frente al daño estriatal inducido por mHtt en astrocitos. Primero, infectamos el estriado de un modelo de ratón KO condicional inducible para el CB1R de los astrocitos. La inactivación genética selectiva de CB1R en astrocitos no sensibilizó a las MSN frente al daño inducido por la expresión de mHtt astrogliar. Sin embargo, cuando se expresó la mHtt en astrocitos estriatales de un

modelo KO condicional para CB1R de las neuronas glutamatérgicas telencefálicas (representadas en el estriado por las proyecciones corticoestriatales) encontramos que la inactivación selectiva de este receptor exacerbaba la pérdida de marcadores estriatales y coordinación motora. Además, la administración de MK-801 (0.03 mg/kg/día, i.p.), antagonista selectivo de NMDAR, a estos ratones rescató la pérdida de marcadores estriatales y coordinación motora de los animales. Por otro lado, infectamos el estriado de ratones KO condicionales para la MGL de astrocitos y observamos que la inactivación selectiva de la MGL en este tipo celular prevenía la pérdida de coordinación motora y marcadores estriatales causada por la mHtt astrogliar.

En conjunto, los resultados del trabajo demuestran que cuando la mHtt se expresa específicamente en los astrocitos del estriado se genera un daño sobre las neuronas estriatales. En este contexto, los cannabinoides ejercen un papel neuroprotector a través de la activación del CB1R cortical, el cual, concebiblemente, reduce la transmisión glutamatérgica y por tanto la excitotoxicidad en el tejido. El bloqueo de la MGL expresada en astrocitos controla la disponibilidad de 2-AG y previene el daño en las neuronas estriatales, probablemente a través de la activación del CB1R corticoestriatal. Estos datos constituyen un ejemplo más de la estrecha comunicación entre el astrocito y la neurona en el control de la señalización corticoestriatal.

Bibliografía:

1. Marsicano G, Goodenough S, Monory K, Hermann H, Eder M, Cannich A, Azad SC, Cascio MG, Gutierrez SO, van der Stelt M, Lopez-Rodriguez ML, Casanova E, Schütz G, Zieglgänsberger W, Di Marzo V, Behl C, Lutz B. 2003. CB1 cannabinoid receptors and on-demand defense against excitotoxicity. *Science* 302:84–88.
2. Fernández-Ruiz J, Romero J, Ramos JA. 2015. Endocannabinoid and Neurodegenerative Disorders: Parkinson's Disease, Huntington's Chorea, Alzheimer's Disease, and Others. *Handb Exp Pharmacol.*;231:233-59.

3. Suarez J, Romero-Zerbo SY, Rivera P, Bermúdez-Silva FJ, Pérez J, De Fonseca FR, Fernández-Llebrez P. 2010. Endocannabinoid system in the adult rat circumventricular areas: An immunohistochemical study. *J Comp Neurol* 518:3065–3085.

4. Navarrete M, Araque A. 2010. Endocannabinoids potentiate synaptic transmission through stimulation of astrocytes. *Neuron* 68:113–126.

5. Shivachar AC. 2007. Cannabinoids inhibit sodium-dependent, high-affinity excitatory amino acid transport in cultured rat cortical astrocytes. *Biochem Pharmacol* 73:2004–2011.

6. Molina-Holgado F, Molina-Holgado E, Guaza C, Rothwell NJ. 2002. Role of CB1 and CB2 receptors in the inhibitory effects of cannabinoids on lipopolysaccharide-induced nitric oxide release in astrocyte cultures. *J Neurosci Res* 67:829–836.

7. Carracedo A, Geelen MJ, Diez M, Hanada K, Guzmán M, Velasco G. 2004. Ceramide sensitizes astrocytes to oxidative stress: protective role of cannabinoids. *Biochem J*. Jun 1;380 (Pt 2):435-40.

8. Ghosh R, Tabrizi SJ. 2015. Clinical aspects of Huntington's disease. *Curr Top Behav Neurosci* 22:3–31.
Shin JY, Fang ZH, Yu ZX, Wang CE, Li SH, Li XJ. 2005. Expression of mutant huntingtin in glial cells contributes to neuronal excitotoxicity. *J Cell Biol* 171:1001–1012.

9. Tong X, Ao Y, Faas GC, Nwaobi SE, Xu J, Hausteiner MD, Anderson MA, Mody I, Olsen ML, Sofroniew MV, Khakh BS. 2014. Astrocyte Kir4.1 ion channel deficits contribute to neuronal dysfunction in Huntington's disease model mice. *Nat Neurosci* 17:694 –703.

4. Entrevista a Mariano García de Palau, director médico de Kalapa Clinic.

Leyre Mestre y Miriam Mecha

Laboratorio de Neuroinmunología, Instituto Cajal (CSIC)

1. Tras una extensa carrera como médico de urgencias en el ámbito de la medicina laboral, actualmente dirige una clínica pionera en terapias alternativas con cannabinoides. ¿Cómo ha sido esa transición?

Pues todo empezó a partir de mi interés por el sistema endocannabinoide, y en concreto me parecían muy interesantes los mecanismos de acción de los cannabinoides. Me informaba a través de los estudios y trabajos preclínicos que se publicaban. Los cannabinoides son sustancias muy interesantes desde el punto de vista terapéutico, y pienso que también lúdico, son moléculas de baja toxicidad, y de manejo mucho más seguro que el alcohol, por ejemplo, que es una droga lúdica y ritual legal.

Hace unos 10 años, a través de la web THCTerapeutico, respondía a las preguntas de usuarios de cannabis en relación únicamente a su uso terapéutico, con la

intención de aplicar mis conocimientos sobre el cannabis y poner un poco de orden en los conceptos y en el conocimiento contrastado sobre la planta y los cannabinoides,

para que los usuarios pudieran acceder de manera totalmente gratuita a información sobre el uso terapéutico del cannabis.

Actualmente trabajo en Kalapa Clinic, donde asesoramos en tratamientos con cannabinoides. Tratamos diferentes patologías como dolor crónico, enfermedades neurodegenerativas, pacientes oncológicos, epilepsias refractarias en niños, enfermedades inflamatorias intestinales como la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa,



enfermedades autoinmunes, trastornos del sueño, cuadros ansioso-depresivos, etc. Siempre valorando la indicación en cada caso, aunque la inmensa mayoría de pacientes que visitamos no tienen alternativa terapéutica o la medicación previa prescrita no les resulta efectiva o les genera efectos secundarios que hacen abandonar el tratamiento.

2. ¿Cómo son valorados los médicos pro cannábicos dentro de la comunidad médica? ¿Existe aceptación o cierto rechazo?

Pues en la situación actual, en la que tenemos que insistir en la falta de ensayos clínicos con cannabinoides, la comunidad científica aduce falta de datos contrastados para tener en cuenta los cannabinoides. Pero en el ámbito de la medicina llamémosla convencional, creo que se inicia un periodo en el cual ya deberían la mayoría de mis colegas tener interés cuanto menos por información objetiva sobre el uso de los cannabinoides, ya que a nivel mundial son muchos ya los países que están regulando y normalizando la situación del cannabis terapéutico.

Personalmente creo indignante que los culpables de la situación legal del cannabis, los estados unidos de américa, estén disfrutando ya en numerosos estados de la legalización del cannabis terapéutico, sin haber sugerido que se rectifique sobre la decisión de la Convención de Ginebra de 1961, en la que el cannabis quedaba situado en la lista 1 como sustancia estupefaciente.

Aunque consideremos el cannabis como un estupefaciente, su uso debería estar regulado, ino ser ilegal o "alegal"! Debería tener un acceso regulado, el estado incumple la ley, ya que no puede negar el acceso a los estupefacientes, solo tiene que regular su uso.

3. ¿Y los pacientes?, se muestran abiertos o reacios a los tratamientos basados en el cannabis.

Pues a través de estos años, me ha sorprendido el amplio espectro social que acude en busca de información sobre los tratamientos con cannabinoides para sus patologías. A través de internet la mayoría de pacientes se informa sobre este uso, pero no siempre acuden con la información

correcta, y en otros casos, hay un responsable en el entorno familiar que aconseja acudir para ser informado de las posibilidades de los tratamientos.

Un porcentaje muy alto de pacientes, inicia el tratamiento, y sobre un 60% de pacientes, refieren mejoría con los tratamientos, en las patologías que tratamos.

Es importante informar de manera objetiva al paciente, sobre las posibilidades del tratamiento, y de los posibles efectos secundarios que puede presentar por el uso de cannabis. Suele preocupar la posibilidad de presentar efecto psicoactivo, y hay que hacer hincapié, en que los tratamientos que realizamos se basan por supuesto en la ausencia de efecto psicoactivo, ya que supone una limitación importante para el paciente en muchos casos, y no puede realizar las actividades cotidianas. Los tratamientos se realizan con pautas que evitan la aparición del efecto psicoactivo aunque usemos THC.

4. ¿Cuáles son las principales dificultades que se encuentran los pacientes que quieren acceder a tratamientos con cannabinoides en España? ¿Crees que es necesario dar más visibilidad a esta realidad?

La primera dificultad deriva de la estigmatización que todavía conlleva el uso de cannabis, no tenemos ningún problema social en aceptar el alcohol, pero el cannabis sigue siendo rechazado por un gran sector de la población todavía.

La segunda dificultad creo que lo determina el precio de los tratamientos con productos debidamente analizados y estandarizados. Cuando tenemos que llegar ciertas dosis de cannabinoides, dosis medias o altas, con la mayoría de los productos comercializados, y me refiere claro a los productos con CBD, nos encontramos con precios que dificultan en muchos casos poder acceder a los tratamientos, y más en pacientes crónicos.

5. En septiembre se presentó el I observatorio español del cannabis medicinal. ¿Estamos avanzando en la comunicación entre investigadores, clínicos y pacientes?

El OECM nace precisamente con la

intención de ser un vínculo de comunicación entre los investigadores, clínicos, y pacientes por supuesto.

Dentro de estos estamentos, pensamos que los pacientes son los protagonistas de la historia, ya que el trabajo del resto va dirigido a ellos finalmente. Los datos aportados por los investigadores son fundamentales a la hora de realizar trabajo clínico. Y quizás el trabajo clínico en ocasiones puede dar pie a líneas de investigación.

Pero los clínicos tenemos un problema, y es que la mayor parte de la información de que disponemos, es preclínica, y hay muy pocos ensayos clínicos que nos aporten los datos necesarios para trabajar de manera más científica, aunque se ha hecho un esfuerzo importante en este sentido, y a día de hoy podemos dosificar por ejemplo THC o CBD en mg/Kg, de manera precisa, con productos estandarizados y correctamente analizados.

Se investigan por ejemplo las propiedades antitumorales de los cannabinoides en ratones actualmente, pero ya tenemos al paciente delante solicitando ayuda, sin que tengamos resultados de ensayos clínicos realmente valorables.

6. ¿Cómo valoras la proposición no de ley para regular los derivados del cannabis para uso medicinal? ¿Crees que llegará el día en el que se normalice el uso de cannabinoides en la clínica como sucedió con los opiáceos?

Pues sería lógico pensar que si en el caso de los opiáceos se ha normalizado su uso terapéutico, con el cannabis debería ocurrir lo mismo. En ambos casos estas drogas se han utilizado con fines lúdicos, pero los opiáceos tienen una dosis letal muy asequible, sobre todo cuando trabajamos con opiáceos mayores, además del riesgo de adicción y la aparición de efectos secundarios frecuentes. También los cannabinoides pueden generar adicción, y presentan efectos secundarios en algunos casos, pero son moléculas mucho más seguras en su uso que los opiáceos. La intoxicación aguda por cannabis nunca ha matado a nadie.

Espero que se abra el debate en el congreso, y predomine el sentido común, además de las bases científicas en las que basamos nuestro trabajo, y seguro que tanto pacientes, como investigadores y clínicos podremos realizar mejor nuestro trabajo. Ya es hora de que los pacientes debidamente informados sobre las alternativas terapéuticas a sus patologías, puedan decidir cuál de ellas les parece más interesante y efectiva.

5. Agenda

Cann10

Tel Aviv (Israel) del 4 al 6 de Junio 2017

Más información:

http://2017.canntencon.com/?utm_source=Google&utm_medium=cpc&utm_campaign=Ads&clid=CK706qOkx9MCFRcTGwodfmgIqQ

27th Annual ICRS Symposium on the Cannabinoids

Montréal (Canadá) del 22 al 27 de Junio 2017

Más información: <http://www.icrs2017.org/>

XIII European Meeting on Glial Cells in Health and Disease

Edimburgo (Escocia) del 8 al 11 de Julio 2017

Más información: <http://www.glia2017.eu/>

Cannabinoid Function in the CNS. Gordon Research Conferences

Waterville Valley (Boston; EEUU) del 20 al 25 de Agosto 2017

Más información: <http://www.grc.org/programs.aspx?id=13319>

ISN-ESN Biennial Meeting

Paris (Francia) del 20 al 24 de Agosto 2017

Más información: <https://www.neurochemistry.org/biennial-meeting/isn-2017-biennial-meeting.html>

8th European Workshop on Cannabinoid Research

University of Roehampton, London (Reino Unido) del 31 de Agosto al 2 de Septiembre 2017

Más información: <https://www.bps.ac.uk/news-events/future-scientific-meetings/2017/8th-european-workshop-on-cannabinoid-research#Overview>

IACM 8th Conference on Cannabinoids in Medicine

Cologne (Alemania) del 29 al 30 de Septiembre 2017

Más información: <https://cannabis-med.org/index.php?tpl=page&id=272&lng=en>

18ª Reunión Anual de la SEIC

Bilbao del 23 al 25 de Noviembre 2017

Más información: <http://www.seic.es/reunion-anual-seic>

I Congreso Internacional sobre cannabis y sus derivados: educación, salud y Ley

Catoira (Pontevedra) 24-25 Noviembre de 2017

Más información: <http://congresocannabis.es/>

6. Últimas publicaciones sobre cannabinoides de investigadores españoles

Arellano AL, Papaseit E, Romaguera A, Torrens M, Farré M. Neuropsychiatric and general interactions of natural and synthetic cannabinoids with drugs of abuse and medicines. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. Apr 13. (2017).

Chye Y, Solowij N, Suo C, Batalla A, Cousijn J, Goudriaan AE, Martin-Santos R, Whittle S, Lorenzetti V, Yücel M. Orbitofrontal and caudate volumes in cannabis users: a multi-site mega-analysis comparing dependent versus non-dependent users. *Psychopharmacology (Berl)*. Apr 1. (2017).

Prego-Meleiro P, Lendoiro E, Concheiro M, Cruz A, López-Rivadulla M, de Castro A. Development and validation of a liquid chromatography tandem mass spectrometry method for the determination of cannabinoids and phase I and II metabolites in meconium. *J Chromatogr A*. May 12;1497:118-126 (2017).

García-Moya I, Ortiz Barón MJ, Moreno C. Emotional and Psychosocial Factors Associated With Drunkenness and the Use of Tobacco and Cannabis in Adolescence: Independent or Interactive Effects? *Subst Use Misuse*. Mar 21;1-12. (2017).

González-Mariño I, Thomas KV, Reid MJ. Determination of cannabinoid and synthetic cannabinoid metabolites in wastewater by liquid-liquid extraction and ultrahigh performance supercritical fluid chromatography-tandem mass spectrometry. *Drug Test Anal*. Mar 31. (2017).

De la Asunción-Nadal V, Armenta S, Garrigues S, de la Guardia M. Identification and determination of synthetic cannabinoids in herbal products by dry film attenuated total reflectance-infrared spectroscopy. *Talanta*. May 15;167:344-351. (2017).

- Mascini M, Montesano C, Perez G, Wang J, Compagnone D, Sergi M. Selective solid phase extraction of JWH synthetic cannabinoids by using computationally designed peptides. *Talanta*. May 15;167:126-133. (2017).
- Valdeolivas S, Sagredo O, Delgado M, Pozo MA, Fernández-Ruiz J. Effects of a Sativex-Like Combination of Phytocannabinoids on Disease Progression in R6/2 Mice, an Experimental Model of Huntington's Disease. *Int J Mol Sci*. Mar 23;18(4). (2017).
- Escrivá Ú, Andrés-Costa MJ, Andreu V, Picó Y. Analysis of cannabinoids by liquid chromatography-mass spectrometry in milk, liver and hemp seed to ensure food safety. *Food Chem*. Aug 1;228:177-185. (2017).
- Maccarrone M, Maldonado R, Casas M, Henze T, Centonze D. Cannabinoids therapeutic use: what is our current understanding following the introduction of THC, THC:CBD oromucosal spray and others? *Expert Rev Clin Pharmacol*. Apr;10(4):443-455. (2017).
- Vera G, López-Pérez AE, Uranga JA, Girón R, Martín-Fontelles MI, Abalo R. Involvement of Cannabinoid Signaling in Vincristine-Induced Gastrointestinal Dysmotility in the Rat. *Front Pharmacol*. Feb 6;8:37. (2017).
- Tudurí E, Imbernon M, Hernández-Bautista RJ, Tojo M, Fernø J, Diéguez C, Nogueiras R. GPR55: a new promising target for metabolism? *J Mol Endocrinol*. Apr;58(3):R191-R202. (2017).
- Mané A, Bergé D, Penzol MJ, Parellada M, Bioque M, Lobo A, González-Pinto A, Corripio I, Cabrera B, Sánchez-Torres AM, Saiz-Ruiz J, Bernardo M, Group P. Cannabis use, COMT, BDNF and age at first-episode psychosis. *Psychiatry Res*. Apr;250:38-43. (2017)
- Barceló B, Pichini S, López-Corominas V, Gomila I, Yates C, Busardò FP, Pellegrini M. Acute intoxication caused by synthetic cannabinoids 5F-ADB and MMB-2201: A case series. *Forensic Sci Int*. 2017 Apr;273:e10-e14. (2017)
- Burillo-Putze G, Llorens P, Roman F. Use of Capsaicin Cream in Cannabis Hyperemesis Syndrome. *J Emerg Med*. Mar 5. pii: S0736-4679(17)30112-9. (2017).
- Tapia M, Dominguez A, Zhang W, Del Puerto A, Ciorraga M, Benitez MJ, Guaza C, Garrido JJ. Cannabinoid Receptors Modulate Neuronal Morphology and AnkyrinG Density at the Axon Initial Segment. *Front Cell Neurosci*. Jan 25;11:5. (2017).
- Roca Comas A, Vila Domènech JS, Massa Solé J, Timoneda Paz P, Peñas Boira M, Herrero Espinet FJ, Sánchez Jiménez J, Ballester Martínez A. Prevalence of illicit drug use at the end of pregnancy: a cross-sectional study at the time of birth. *Minerva Pediatr*. Feb 7. (2017).
- Utomo WK, de Vries M, Braat H, Bruno MJ, Parikh K, Comalada M, Peppelenbosch MP, van Goor H, Fuhler GM. Modulation of Human Peripheral Blood Mononuclear Cell Signaling by Medicinal Cannabinoids. *Front Mol Neurosci*. Jan 24;10:14. (2017).
- Fuster D, Sanvisens A, Bolao F, Zuluaga P, Rivas I, Farré M, Tor J, Muga R. Cannabis as Secondary Drug Is Not Associated With a Greater Risk of Death in Patients With Opiate, Cocaine, or Alcohol Dependence. *J Addict Med*. Jan/Feb;11(1):34-39. (2017).
- Fernández-Trapero M, Espejo-Porrás F, Rodríguez-Cueto C, Coates JR, Pérez-Díaz C, de Lago E, Fernández-Ruiz J. Up-regulation of CB2 receptors in reactive astrocytes in canine degenerative myelopathy, a disease model of amyotrophic lateral sclerosis. *Dis Model Mech*. Jan 9. (2017).

Giné E, Echeverry-Alzate V, Lopez-Moreno JA, Rodriguez de Fonseca F, Perez-Castillo A, Santos A. The CB1 receptor is required for the establishment of the hyperlocomotor phenotype in developmentally-induced hypothyroidism in mice. *Neuropharmacology*. Apr;116:132-141. (2017).

Composición de la Junta Directiva de la SEIC

Presidente: Julián Romero (Universidad Francisco de Vitoria, Madrid)
Vicepresidente: Pedro Grandes (Universidad del País Vasco)
Tesorero: José Martínez Orgado (Hospital Clínico San Carlos, Madrid)
Vocales: 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 i Fabra)
Adán de Salas (Universidad Complutense de Madrid)
Secretaria: 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; e-mail: info@seic.es
Dirección Web: <http://www.seic.es>
Facebook: Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides-SEIC
Twitter: @SEICannabinoide