

Contenido:

1. Saludo del Presidente.
2. Crónica sobre la actividad *¿Qué hace el Cannabis en tu cerebro?* realizada por la Comisión de Divulgación de la SEIC en el marco de la Semana de la Ciencia 2017. Autora: Onintza Sagredo.
3. Premio de la 18ª Reunión anual de la SEIC, categoría Póster Postdoctoral: Los consumidores de cannabis muestran una expresión incrementada de heterómeros CB₁-5HT_{2A} en células del neuroepitelio olfativo. Autora: Estefanía Moreno Guillén.
4. Premio de la 18ª Reunión anual de la SEIC, categoría Comunicación Oral Predoctoral: Abordando los efectos del THC crónico en relación con los síntomas psicóticos: Estudio de la funcionalidad de los receptores de serotonina 5-HT_{2A} y de la vía de señalización de la Akt/mTOR. Autora: Inés Ibarra.
5. Entrevista a Ken Mackie (Department of Psychological and Brain Sciences and Program in Neuroscience. Indiana University, Indiana, EEUU).
6. Agenda.
7. Últimas publicaciones sobre cannabinoides de investigadores españoles.

1. Saludo del Presidente

Queridos todos,

Afrontamos los últimos días de este 2017 con el buen sabor de boca que nos ha dejado la pasada Reunión Anual de nuestra Sociedad en Bilbao. Os anticipo que la encuesta de evaluación sobre la misma (cuyos datos estamos terminando de recoger) parece arrojar un alto grado de satisfacción con los principales aspectos organizativos. Además, algunos de vosotros habéis aportado comentarios interesantes que, con total seguridad, nos ayudarán a mejorar próximas actividades.

Quisiera destacar la percepción que muchos de los asistentes tuvimos acerca del magnífico nivel de los ponentes y, en especial, de los más jóvenes. Fue un placer constatar la capacidad de exponer en público (y en muchos casos, en inglés) de estos jóvenes miembros de nuestra Sociedad. Así mismo, también quiero reiterar mi agradecimiento a Koldo por su presentación

del "hot topic" de este año acerca de los cannabinoides sintéticos, que nos ha permitido familiarizarnos algo más con ellos y con su problemática.

Ya he agradecido en varias ocasiones a Ruth Pazos, Susana Mato y Pedro Grandes su labor crucial para que todo fuera rodado, pero también es de justicia ampliar este agradecimiento a todos los miembros de sus equipos que colaboraron de forma intensa y generosa. Gracias a todos.

Por último, os mando mis mejores deseos para estas Navidades y ojalá que 2018 nos traiga nuevos proyectos, publicaciones, ciencia de calidad y, por supuesto, salud y felicidad en nuestras vidas.

Un fuerte abrazo,

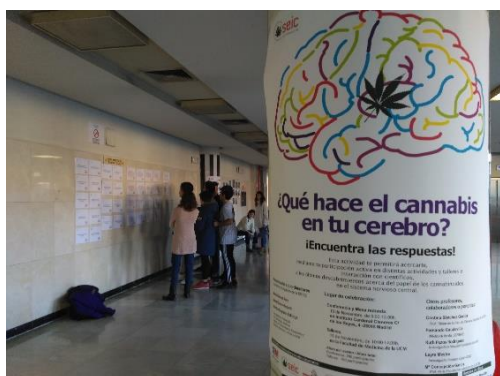
Julián

2. Semana de la Ciencia 2017: *¿Qué hace el Cannabis en tu cerebro?*

Onintza Sagredo

Comisión de Divulgación de la SEIC

Los días 16 y 17 de Noviembre de 2017 el Comité de Divulgación de la Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides (SEIC) organizó la actividad **¿Qué hace el Cannabis en tu cerebro?** enmarcada en la Semana de la Ciencia 2017 en Madrid. La actividad pretendía acercar la ciencia al conjunto de la sociedad y en particular a adolescentes con el objetivo de dar a conocer los últimos descubrimientos acerca del papel de los cannabinoides en el sistema nervioso y en el organismo en general.



El primer día de la actividad fue en el Instituto Cardenal Cisneros (Madrid) y los

inscritos asistieron a una conferencia impartida por Onintza Sagredo (Universidad Complutense de Madrid) en la que se describió el papel del sistema endocannabinoide y el consumo del cannabis en la regulación de diversas funciones fisiológicas del organismo con especial atención al sistema nervioso. Posteriormente, hubo una segunda conferencia en la cual Ismael Galve-Roperh (Universidad Complutense de Madrid) discutió con los participantes sobre las implicaciones en salud del consumo de cannabis, sus riesgos y cómo reducirlos. La mesa redonda que siguió a continuación de ambas conferencias resultó muy activa con numerosas e interesantes preguntas por parte de las alumnas y alumnos inscritos que fueron respondidas por los ponentes.

El segundo día de la actividad fue en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense y consistió en diversos talleres en la que los participantes pudieron conocer mejor cómo funciona el sistema nervioso y cómo son algunas de las técnicas moleculares utilizadas por los investigadores

a la hora de estudiar el sistema endocannabinoide. Los estudiantes realizaron una disección de cerebro, una tinción histológica y observación al microscopio, discutieron sobre las funciones de las diferentes áreas cerebrales y el impacto del cannabis en cada una de ellas.



La valoración de la actividad es muy positiva, tanto por los profesores y tutores de los estudiantes, como por los propios participantes que mostraban un gran interés

por conocer más sobre los efectos del consumo de cannabis. La Comisión de Divulgación de la SEIC apuesta por esta actividad por considerar que tiene un gran valor formativo no solo para la educación y prevención de daños provocados por el consumo de cannabis, pero también una oportunidad para fomentar el interés de los estudiantes por el funcionamiento del cerebro y la salud mental.



3. Los consumidores de cannabis muestran una expresión incrementada de heterómeros CB₁-5HT_{2A} en células del neuroepitelio olfativo.

Premio de la 18ª Reunión Anual de la SEIC, categoría Póster Postdoctoral. Bilbao (2017).

**Estefanía Moreno Guillén
Grupo de Neurobiología Molecular. Departamento de Bioquímica y Biomedicina Molecular. Facultad de Biología. Universidad de Barcelona. Barcelona**

El *Cannabis sativa* es una droga recreativa ampliamente consumida en Europa y en los Estados Unidos, donde la prevalencia de su uso ha aumentado en la última década [1]. Además, el consumo de cannabis durante la adolescencia plantea importantes preocupaciones con respecto a sus posibles efectos perjudiciales sobre el procesamiento cognitivo en esta población vulnerable, y en el aumento del riesgo de desarrollar trastornos por consumo de sustancias [2]. En consecuencia,

caracterizar los efectos moleculares del consumo de cannabis y desvelar nuevos biomarcadores de confianza para identificar poblaciones en riesgo, para prevención y tratamiento, se ha convertido en un importante desafío.

Los receptores cannabinoides tipo 1 (CB₁R) son receptores acoplados a proteína G (GPCRs) localizados en el sistema nervioso central (SNC) principalmente en la corteza, los ganglios basales, el hipocampo, la amígdala y el cerebelo [3]. Estos

receptores son moduladores de varios neurotransmisores que incluyen la serotonina (5-HT) y la dopamina (DA). El delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), principal componente psicoactivo del cannabis, produce efectos de recompensa, cambios en la percepción sensorial, deficiencias psicomotoras y déficits cognitivos [4, 5]. Tradicionalmente, los GPCRs se han considerado unidades funcionales que actúan individualmente a nivel de la membrana celular. Sin embargo, actualmente se sabe que algunos GPCRs interactúan molecularmente entre sí de manera específica para formar complejos proteína-proteína, denominados heterómeros [6, 7]. Recientemente, demostramos que los heterómeros formados entre el receptor de serotonina 2A (5HT_{2A}R) y el receptor CB₁R son expresados y funcionalmente activos en el cerebro de ratón, donde median específicamente los déficits de memoria inducidos por el THC [8]. Sin embargo, aún se desconoce si la expresión de este heterómero es modulado por el uso crónico de cannabis en humanos.

La mucosa olfativa tiene un gran potencial como herramienta para examinar procesos neurofisiológicos en trastornos psiquiátricos [9]. Las neuronas sensoriales olfativas son reemplazadas continuamente a lo largo de la vida del adulto mediante neurogénesis a partir de células precursoras/progenitoras neuronales localizados en las membranas apical y basal [10]. Por lo tanto, el neuroepitelio olfativo (NO) contiene células pluripotentes que pueden proliferar in vitro y diferenciarse en múltiples tipos de células, incluidas las neuronas y la glía [11]. Estudios en células del NO de pacientes que sufren diferentes tipos de trastornos neuropsiquiátricos muestran alteraciones específicas en la función celular [12]. Así, este tejido periférico se puede utilizar como un sustituto de la función del sistema nervioso central (SNC) [9], y puede proporcionar información relevante relacionada con la neuropatología observada en diferentes enfermedades mentales, incluidas los trastornos por consumo de sustancias. Estudios previos

han demostrado que las células del NO en humanos exhiben varios tipos de receptores que incluyen receptores 5-HT_{2C} y vías de señalización relacionadas con el olfato y otros aspectos funcionales del SNC [13]. Del mismo modo, la expresión de CB₁R y el endocannabinoide, 2-araquidonilglicerol, se ha encontrado en estas células de animales de experimentación [14]. Aunque las alteraciones en los niveles de CB₁R han sido descritas en el cerebro de consumidores de cannabis [15, 16], y los cambios en los niveles de endocannabinoides se detectan en plasma después de la administración de THC a voluntarios sanos [17], aún no se han proporcionado datos con respecto a los cambios en 5HT_{2A}R a nivel central o periférico en esta población. No obstante, las adaptaciones en ambos receptores se han reportado en trastornos neuropsiquiátricos que presentan deficiencias cognitivas como la enfermedad de Alzheimer [18] y la esquizofrenia [19, 20].

Así, en este estudio nos centramos en las células del NO, un tejido periférico estrechamente relacionado con el SNC, para investigar si la expresión y la funcionalidad del heterómero CB₁R-5HT_{2A}R estarían moduladas por el consumo crónico de cannabis, y evaluar su papel en los procesos cognitivos. En las células derivadas de controles (n=16) y consumidores de cannabis (n=17), demostramos la expresión de marcadores neuronales como β III-tubulina y nestina, y niveles de expresión similares de genes relacionados con diferenciación de células madre, auto-renovación celular, y generación de células de cresta neural (NANOG, TWIST, RET y P63). Estas células también presentan canales de Na⁺ dependientes de voltaje, y la densidad y la activación de estas corrientes no mostraron diferencias entre controles y consumidores de cannabis. A continuación, determinamos los niveles de expresión de los heterómeros CB₁R-5HT_{2A}R en células del NO de consumidores de cannabis y sujetos control a través de la técnica de ligación por proximidad (*proximity ligation assay*, PLA). Los resultados mostraron un aumento

significativo en la expresión del heterómero en células de consumidores de cannabis con respecto a controles, independientemente de su etapa de diferenciación. Para estudiar la funcionalidad de los heterómeros, determinamos sus características bioquímicas y moleculares a través del estudio de la vía de la adenilato ciclasa mediante el análisis de los niveles de AMPc y los estudios de señalización de la vía de las ERK 1/2. Cuando las células fueron co-activadas con agonistas de CB₁R y 5HT_{2A}R, la señalización global fue menor que cuando se activó un solo receptor, indicando un *cross-talk* negativo. De manera importante, encontramos que esta interacción fue más intensa en las células de consumidores de cannabis que en controles. Además, los antagonistas de cada receptor fueron capaces de bloquear la señalización inducida por ambos agonistas en un fenómeno de *cross-antagonism*. Estos datos sugieren que una población importante de CB₁R y 5HT_{2A}R en estas células están formando heterómeros funcionales.

También evaluamos si los niveles de expresión de los heterómeros se correlacionaban con el consumo de cannabis mediante el estudio de las concentraciones plasmáticas de metabolitos del THC, como el THC-COOH, y con el rendimiento cognitivo en pruebas neuropsicológicas. Se observó que la expresión del heterómero se correlacionaba positivamente con la cantidad de cannabis consumida, y negativamente con la edad de inicio del consumo de cannabis. Además, se encontró una correlación negativa entre los niveles de expresión de heterómeros y las medidas de atención y de memoria de trabajo en consumidores de cannabis y sujetos control. Nuestros resultados demuestran claramente la presencia de heterómeros funcionales CB₁R-5HT_{2A}R en el NO humano, y proporcionan un vínculo entre el consumo de cannabis y la formación de este heterómero, sugiriendo que este consumo regula la formación de estos heterómeros. Asimismo, nuestro

estudio identifica una correlación entre la expresión de estos heterómeros y alteraciones en funciones cognitivas. Estos hallazgos contribuyen a la creciente evidencia de que el NO es un modelo relevante para estudiar trastornos neuropsiquiátricos, y apuntan a que el heterómero CB₁R-5HT_{2A}R podría ser una diana terapéutica para un amplio espectro de enfermedades en las cuales las funciones neuropsicológicas están comprometidas.

Bibliografía

1. Azofeifa, A. et al. National Estimates of Marijuana Use and Related Indicators – National Survey on Drug Use and Health, United States, 2002-2014. *MMWR Surveill Summ.* 65,1–28 (2016).
2. Malone, DT. et al. Adolescent cannabis use and psychosis: epidemiology and neurodevelopmental models. *Br J Pharmacol.* 160, 511–522 (2010).
3. Mackie, K. Distribution of cannabinoid receptors in the central and peripheral nervous system. *Handb Exp Pharmacol.* 299–325 (2005).
4. Ameri, A. The effects of cannabinoids on the brain. *Prog Neurobiol.* 58, 315–48 (1999).
5. Curran, HV. et al. Cognitive and subjective dose-response effects of acute oral Delta 9 tetrahydrocannabinol (THC) in infrequent cannabis users. *Psychopharmacology (Berl).* 164, 61–70 (2002).
6. Ferré, S. et al. G Protein-Coupled Receptor Oligomerization Revisited: Functional and Pharmacological Perspectives. *Pharmacol Rev.* 66, 413–434 (2014).
7. Ferré, S. The GPCR heterotetramer: challenging classical pharmacology. *Trends Pharmacol Sci.* 36,145–152 (2015).
8. Viñals, X. et al. Cognitive Impairment Induced by Delta9-tetrahydrocannabinol Occurs through Heteromers between Cannabinoid CB₁ and Serotonin 5-HT_{2A} Receptors. *PLoS Biol.* 13,e1002194 (2015).

9. Lavoie, J. et al. Application of olfactory tissue and its neural progenitors to schizophrenia and psychiatric research. *Curr Opin Psychiatry* 30, 176–183 (2017).
10. Leung, CT. et al. Contribution of olfactory neural stem cells to tissue maintenance and regeneration. *Nat Neurosci.* 10, 720–726 (2007).
11. Matigian, N. et al. Disease-specific, neurosphere-derived cells as models for brain disorders. *Dis Model Mech.* 3, 785–798 (2010).
12. Benítez-King, G. et al. The microtubular cytoskeleton of olfactory neurons derived from patients with schizophrenia or with bipolar disorder: Implications for biomarker characterization, neuronal physiology and pharmacological screening. *Mol Cell Neurosci.* 73, 84–95 (2016).
13. Borgmann-Winter, KE. et al. Human olfactory epithelial cells generated in vitro express diverse neuronal characteristics. *Neuroscience.* 158, 642–53 (2009).
14. Hutch, CR. et al. An endocannabinoid system is present in the mouse olfactory epithelium but does not modulate olfaction. *Neuroscience.* 300, 539–53 (2015).
15. D’Souza, DC. et al. Rapid Changes in Cannabinoid 1 Receptor Availability in Cannabis-Dependent Male Subjects After Abstinence From Cannabis. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging.* 1,60–67 (2016).
16. Mizrahi, R. et al. Mechanisms contributing to cognitive deficits in cannabis users. *Neuropharmacology.* (2017).
17. Thieme, U. et al. Quantification of anandamide and 2-arachidonoylglycerol plasma levels to examine potential influences of tetrahydrocannabinol application on the endocannabinoid system in humans. *Drug Test Anal.* 6, 17–23 (2014).
18. Salmon, E. A review of the literature on neuroimaging of serotonergic function in Alzheimer’s disease and related disorders. *J Neural Transm.* 114, 1179–85 (2007).
19. Muguruza, C. et al. Dysregulated 5-HT(2A) receptor binding in postmortem frontal cortex of schizophrenic subjects. *Eur Neuropsychopharmacol.* 23,852–64 (2013).
20. Zavitsanou, K. et al. Selective antagonist [³H] SR141716A binding to cannabinoid CB₁ receptors is increased in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 28, 355–60 (2004).

4. Abordando los efectos del THC crónico en relación con los síntomas psicóticos: Estudio de la funcionalidad de los receptores de serotonina 5-HT_{2A} y de la vía de señalización de la Akt/mTOR

Premio de la 18ª Reunión Anual de la SEIC, categoría Comunicación Oral Predoctoral. Bilbao (2017).

Inés Ibarra

Departamento de Farmacología. Universidad del País Vasco (UPV/EHU)

El abuso de cannabis comienza a ser motivo de preocupación en muchos países, principalmente porque el comienzo de consumo cada vez es más precoz y las variedades consumidas contienen concentraciones cada vez más altas de THC (1). Este componente es capaz de producir psicosis agudas transitorias. Además, el consumo crónico de cannabis rico en THC, especialmente en la adolescencia, se ha asociado con un incremento en el riesgo de padecer esquizofrenia (2). Los mecanismos que subyacen a esta asociación, sin embargo, aún no han sido aclarados.

Un candidato podría ser el receptor de serotonina de tipo 2A (5-HT_{2A}). Distintos estudios han demostrado que este receptor participa en los mecanismos moleculares responsables de los síntomas psicóticos (3,4). También se han descrito cambios en la expresión y funcionalidad de este receptor en la corteza frontal de pacientes con esquizofrenia (5,6). Sin embargo, Los estudios sobre este receptor en relación al consumo de cannabis son escasos a día de hoy.

Otra reciente hipótesis propone una relación entre la esquizofrenia y disrupciones en la vía de señalización de mTOR (7). El complejo mTOR media diversas funciones, entre ellas la plasticidad sináptica y la arborización dendrítica. Alteraciones de la Akt, kinasa reguladora de este complejo aguas arriba, se han asociado con esquizofrenia así como con psicosis inducidas por el consumo de cannabis (8,9). Estudios en animales han descrito que el THC activa esta vía de señalización tanto en células como en el cerebro (10-12).

En nuestro estudio, quisimos investigar si la exposición crónica a THC en ratones jóvenes modula la funcionalidad in vivo e in vitro del 5-HT_{2A} en la corteza cerebral, así como la posible implicación de la vía de señalización de la Akt/mTOR en los posibles efectos observados.

Para ello, realizamos un tratamiento crónico con THC (10 mg/kg diario, 30 días, i.p.) en ratones macho CD-1 y, tras 5 días de lavado para descartar los efectos agudos de la presencia del compuesto en el organismo del animal, realizamos la prueba comportamental de la inhibición prepulso (PPI), que evalúa el filtrado sensoriomotor. Esta prueba se llevó a cabo tanto en estado basal como tras la administración aguda del fármaco agonista del 5-HT_{2A} (\pm)-DOI (0.5 mg/kg, i.p.). Tras sacrificar los animales, evaluamos la expresión cortical de 5-HT_{2A}, así como su funcionalidad. También evaluamos el estado de la vía Akt/mTOR mediante el estudio de la expresión de Akt y de la proteína ribosomal S6 en sus formas totales y fosforiladas/activas. Todas estas pruebas se evaluaron posteriormente en animales tratados con THC con la misma pauta (10 mg/kg diario, 30 días, i.p.), además de con rapamicina, un inhibidor del complejo mTOR (5 mg/kg días alternos, 4 días/semana, 30 días, i.p.)

En este estudio demostramos que el tratamiento crónico con THC no produce cambios en el PPI, pero sí sensibiliza al efecto del (\pm)-DOI en esta prueba. Esta observación nos llevó a evaluar el 5-HT_{2A} en la corteza cerebral de estos animales. Observamos entonces que el THC modula no tanto la expresión, sino la señalización

del receptor 5-HT_{2A}R en la corteza cerebral, aumentando ésta concretamente hacia vías inhibitorias (subtipos Gai1, Gai3, Gao y Gaz). Esta exposición crónica parece inducir una conformación "pro-alucinógena" del receptor, que exacerbaría los efectos pro-psicóticos del (±)-DOI, como son la disminución de PPI. Este efecto nos parece relevante ya que asemeja un endofenotipo característico en sujetos con esquizofrenia (13,14). Además, el aumento de la señalización del 5-HT_{2A}R hacia proteínas Gi/o también se ha observado en la corteza frontal de pacientes con esquizofrenia (datos no publicados).

Observamos también que el THC crónico activa la vía de señalización de la Akt/mTOR en la corteza cerebral, y el bloqueo de esta vía con rapamicina crónica evita la modulación de la señalización del 5-HT_{2A}R, así como la supersensibilidad al efecto del (±)-DOI.

Los resultados de este estudio arrojan evidencias de una posible explicación mecánica de la relación entre el abuso de cannabis en etapas tempranas y el incremento de riesgo de padecer enfermedades con componentes psicóticos, como la esquizofrenia. A pesar de que los mecanismos que subyacen a estas observaciones aún no están estudiados con la suficiente profundidad, creemos que pueden estar jugando un papel importante en la supersensibilidad a eventos psicóticos que presentan los consumidores de cannabis.

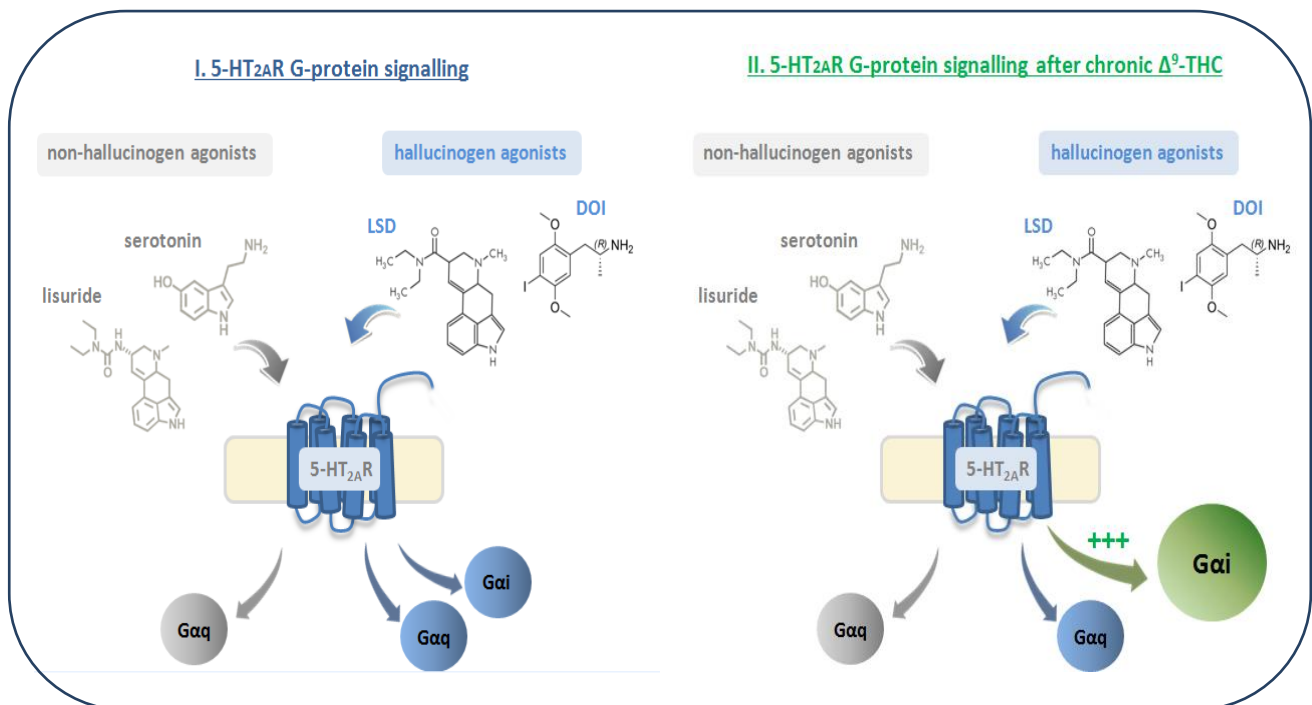
Bibliografía

- (1) Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Results from the 2013 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings. 2014.
- (2) Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: Longitudinal prospective study. *Br Med J* 2002;325(7374):1212-1213.
- (3) González-Maeso J, Weisstaub NV, Zhou M, Chan P, Ivic L, Ang R, et al. Hallucinogens Recruit Specific Cortical 5-HT_{2A} Receptor-Mediated Signaling Pathways to Affect Behavior. *Neuron* 2007;53(3):439-452.
- (4) Gonzalez-Maeso J, Ang RL, Yuen T, Chan P, Weisstaub NV, Lopez-Gimenez JF, et al. Identification of a serotonin/glutamate receptor complex implicated in psychosis. *Nature* 2008 Mar 6;452(7183):93-97.
- (5) Inayama Y, Yoneda H, Sakai T, Ishida T, Nonomura Y, Kono Y, et al. Positive association between a DNA sequence variant in the serotonin 2A receptor gene and schizophrenia. *Am J Med Genet Semin Med Genet* 1996;67(1):103-105.
- (6) Sujitha SP, Nair A, Banerjee M, Lakshmanan S, Harshavaradhan S, Gunasekaran S, et al. 5-Hydroxytryptamine (Serotonin) 2A receptor gene polymorphism is associated with schizophrenia. *Indian J Med Res* 2014;140(DEC):736-743.
- (7) Gururajan A, van den Buuse M. Is the mTOR-signalling cascade disrupted in Schizophrenia? *J Neurochem* 2014 May;129(3):377-387.
- (8) Emamian ES, Hall D, Birnbaum MJ, Karayiorgou M, Gogos JA. Convergent evidence for impaired AKT1-GSK3beta signaling in schizophrenia. *Nat Genet* 2004 Feb;36(2):131-137.
- (9) Morgan CJ, Freeman TP, Powell J, Curran HV. AKT1 genotype moderates the acute psychotomimetic effects of naturalistically smoked cannabis in young cannabis smokers. *Transl Psychiatry* 2016 Feb 16;6:e738.
- (10) Gomez del Pulgar T, Velasco G, Guzman M. The CB1 cannabinoid receptor is coupled to the activation of protein kinase B/Akt. *Biochem J* 2000 Apr 15;347(Pt 2):369-373.
- (11) Ozaita A, Puighermanal E, Maldonado R. Regulation of PI3K/Akt/GSK-3 pathway by cannabinoids in the brain. *J Neurochem* 2007 Aug;102(4):1105-1114.
- (12) Puighermanal E, Marsicano G, Busquets-Garcia A, Lutz B, Maldonado R, Ozaita A. Cannabinoid modulation of hippocampal long-term memory is mediated by mTOR signaling. *Nat Neurosci* 2009 Sep;12(9):1152-1158.

(13) Braff D, Stone C, Callaway E, Geyer M, Glick I, Bali L. Prestimulus effects on human startle reflex in normals and schizophrenics. *Psychophysiology* 1978 Jul;15(4):339-343.

(14) Swerdlow NR, Light GA, Thomas ML, Sprock J, Calkins ME, Green MF, et al.

Deficient prepulse inhibition in schizophrenia in a multi-site cohort: Internal replication and extension. *Schizophr Res* 2017 May 23.



4. Entrevista al Doctor Ken Mackie

Ken Mackie

Department of Psychological and Brain Sciences and Program in Neuroscience. Indiana University, Indiana, EEUU.



En la 18ª Reunión anual de la SEIC tuvimos el placer de contar con la presencia del Doctor Ken Mackie durante conferencia inaugural.

En la siguiente entrevista, le hemos preguntado su opinión sobre la reunión de este año, cuál fue su experiencia personal, qué aspectos encontró más interesantes y que cosas mejoraría.

What do you think about the existence of the SEIC (society) in Spain and the organization of an annual meeting?

I've always appreciated the strong Spanish tradition of endocannabinoid research dating back to the early 1990's when I began working in the field. I think the SEIC is an excellent way to continue this tradition, as well as to bring new trainees in the endocannabinoid field.

Which was your personal experience in this meeting? Which are the good and the bad things for you?

This was an excellent meeting for me, the science was at a very high level, especially for a conference comprised of short trainee talks. I felt I learned a lot, and left very impressed with the quality of endocannabinoid research being done in Spain. (Of course, visiting Bilbao (the first time for me) was also very special.) The most challenging part of the meeting were the questions after the talks in Spanish. While it was possible to follow the talks because most slides were quite clear, it was impossible for me (with my very limited Spanish) to follow the questions afterwards. This experience did emphasize to me how important it is to make clear slides for my talks, which may have attendees with limited English.

How do you see, in general, the cannabinoid field research?

I think there is still much to be learned both to better understand the basic science of cannabinoids, as well as their potential therapeutic applications. If there is one core concept of the cannabinoid field, it is that nothing is as simple as we would like it to be.

How do you see the research world for the young PhDs and postdocs?

This is a particularly challenging time to be a young scientist. We are going through a cycle where many countries seem to be underappreciating the importance of basic science research in bettering the human condition as well being a major driver of economic development—too much emphasis on short term returns. From my perspective as an older scientist is that I've seen several such cycles since I was a trainee, so I hold out hope that the

research environment will improve over time.

Which will be your advice to a young scientist that want to work in the cannabinoid field?

Part of the advice is the same I give to all young scientists no matter their field: Science is hard work, but can also be incredibly rewarding. Thus, one should be working on problems and with techniques that one enjoys. The hours are too long, and the pay too poor to be doing it "as just a job". There are few careers where you are the one who sees or understands a process for the first time in human history. Experiencing, or sharing in that experience, is something that keeps me in Science, despite all of the difficulties and challenges that we face day-to-day.

More specific for cannabinoids. I think there is still much to learn about the cannabinoids and endocannabinoids. In your training, train for a variety of techniques. The "hot" technique of today, may be relatively unimportant tomorrow. Personally, I find projects most rewarding when a variety of techniques are combined to arise at an answer. Even more important than learning techniques is to learn to identify interesting problems and rigorous ways to address them. I think the best way to accomplish this is to work with good, careful scientists throughout your training. For problems, don't follow problems just because everyone else is working in that system. Identify the problems that are most interesting to you, and figure out the best way to address them. Don't be afraid to extend beyond the "dogma" of the field and test out new concepts. In the end, it's important to have fun and enjoy the scientific process and where it leads!

6. Agenda

28th Annual ICRS Symposium on the Cannabinoids

Leiden (Holanda) del 30 de junio al 5 de Julio 2018

Más información: <http://icrs.co/SYMPOSIUM.2018/ICRS2018.LEIDEN.Advert.Proto.Bigger.pdf>

Neuroscience 2018

San Diego (California) del 3 al 7 de Noviembre 2018

Más información: <https://www.sfn.org/annual-meeting/neuroscience-2018>

19ª Reunión Anual de la SEIC

Madrid, Noviembre de 2018

Más información: <https://www.seic.es>

7. Últimas publicaciones sobre cannabinoides de investigadores españoles

Barral C, Rodríguez-Cintas L, Grau-López L, Daigre C, Ros-Cucurull E, Calvo N, Ferrer M, Roncero C. Substance-induced psychotic symptoms in Borderline Personality Disorder among substance use disorder samples in Spain. *Psychiatry Res.* Dec 6; 260:313-317 (2017)

López-Torrecillas F, López-Quirantes EM, Maldonado A, Albein-Urios N, Rueda MDM, Verdejo-García A. Decisional balance and processes of change in community-recruited with moderate-high versus mild severity of cannabis dependence. *PLoS One.* Dec 4; 12(12):e0188476 (2017)

Ruz-Maldonado I, Pingitore A, Liu B, Atanes P, Huang GC, Baker D, Alonso FJ, Bermúdez-Silva FJ, Persaud SJ. LH-21 and Abn-CBD improve β -cell function in isolated human and mouse islets through GPR55-dependent and -independent signalling. *Diabetes Obes Metab.* Dec 5 (2017)

Mendiguren A, Aostri E, Pineda J. Regulation of noradrenergic and serotonergic systems by cannabinoids: relevance to cannabinoid-induced effects. *Life Sci.* Nov 20. pii: S0024-3205(17)30606-9 (2017)

Corchado AI, Díaz-Aguado Jalón MJ, Martínez-Arias R. Is being Punished at School an Indicator of Psychosocial Risk? *Span J Psychol.* Nov 20; 20:E65 (2017)

Fernández-Calderón F, Cleland CM, Palamar JJ. Polysubstance use profiles among electronic dance music party attendees in New York City and their relation to use of new psychoactive substances. *Addict Behav.* Nov 4; 78:85-93 (2017)

Martínez-Pinilla E, Varani K, Reyes-Resina I, Angelats E, Vincenzi F, Ferreiro-Vera C, Oyarzabal J, Canela EI, Lanciego JL, Nadal X, Navarro G, Borea PA, Franco R. Binding and Signaling Studies Disclose a Potential Allosteric Site for Cannabidiol in Cannabinoid CB(2) Receptors. *Front Pharmacol.* Oct 23; 8:744 (2017)

Werner FM, Coveñas R. Long-term administration of antipsychotic drugs in schizophrenia and influence of substance and drug abuse on the disease outcome. *Curr Drug Abuse Rev.* Oct 20 (2017)

Roncero C, Ros-Cucurull E, Palma-Álvarez RF, Abad AC, Fadeuilhe C, Casas M, Grau-López L. Inhaled Loxapine for Agitation in Intoxicated Patients: A Case Series. *Clin Neuropharmacol.* Nov/Dec; 40(6):281-285 (2017)

Gomila I, Barceló B, Rosell A, Avella S, Sahuquillo L, Dastis M. Cross-Reactivity of Pantoprazole with Three Commercial Cannabinoids Immunoassays in Urine. *J Anal Toxicol.* Nov 1; 41(9):760-764 (2017)

- Perri PF, Rueda García MDM, Cobo Rodríguez B. Multiple sensitive estimation and optimal sample size allocation in the item sum technique. *Biom J.* Sep 27 (2017)
- Robles-Martínez M, Abad AC, Pérez-Rodríguez V, Ros-Cucurull E, Esojo A, Roncero C. Delayed Urinary Symptoms Induced by Ketamine. *J Psychoactive Drugs.* Sep 21:1-4 (2017)
- Kim J, de Castro A, Lendoiro E, Cruz-Landeira A, López-Rivadulla M, Concheiro M. Detection of in utero cannabis exposure by umbilical cord analysis. *Drug Test Anal.* Sep 25 (2017)
- Causanilles A, Baz-Lomba JA, Burgard DA, Emke E, González-Mariño I, Krizman-Matasic I, Li A, Löve ASC, McCall AK, Montes R, van Nuijs ALN, Ort C, Quintana JB, Senta I, Terzic S, Hernandez F, de Voogt P, Bijlsma L. Improving wastewater-based epidemiology to estimate cannabis use: focus on the initial aspects of the analytical procedure. *Anal Chim Acta.* Oct 2; 988:27-33 (2017)
- Ayllón S, Ferreira-Batista NN. Unemployment, drugs and attitudes among European youth. *J Health Econ.* Aug 26. pii: S0167-6296(16)30298-3 (2017)
- González-García C, Torres IM, García-Hernández R, Campos-Ruiz L, Esparragoza LR, Coronado MJ, Grande AG, García-Merino A, Sánchez López AJ. Mechanisms of action of cannabidiol in adoptively transferred experimental autoimmune encephalomyelitis. *Exp Neurol.* Dec; 298(Pt A):57-67 (2017)
- Herzog S, Shanahan M, Grimison P, Tran A, Wong N, Lintzeris N, Simes J, Stockler M, Morton RL. Systematic Review of the Costs and Benefits of Prescribed Cannabis-Based Medicines for the Management of Chronic Illness: Lessons from Multiple Sclerosis. *Pharmacoeconomics.* Sep 2 (2017)
- Cordovilla-Guardia S, Vilar-López R, Lardelli-Claret P, Guerrero-López F, Fernández-Mondéjar E. Alcohol or Drug Use and Trauma Recidivism. *Nurs Res.* Sep/Oct;66 (5):399-404 (2017)
- Nadal X, Del Río C, Casano S, Palomares B, Ferreiro-Vera C, Navarrete C, Sánchez-Carnerero C, Cantarero I, Bellido ML, Meyer S, Morello G, Appendino G, Muñoz E. Tetrahydrocannabinolic acid is a potent PPAR γ agonist with neuroprotective activity. *Br J Pharmacol.* Dec;174(23):4263-4276 (2017)
- Navarro G, Borroto-Escuela D, Angelats E, Etayo Í, Reyes-Resina I, Pulido-Salgado M, Rodríguez-Pérez AI, Canela EI, Saura J, Lanciego JL, Labandeira-García JL, Saura CA, Fuxe K, Franco R. Receptor-heteromer mediated regulation of endocannabinoid signaling in activated microglia. Role of CB(1) and CB(2) receptors and relevance for Alzheimer's disease and levodopa-induced dyskinesia. *Brain Behav Immun.* Jan; 67:139-151 (2018)
- Setién-Suero E, Neergaard K, Ramírez-Bonilla M, Correa-Ghisays P, Fañanas L, Crespo-Facorro B, Ayasa-Arriola R. Cannabis use in male and female first episode of non-affective psychosis patients: Long-term clinical, neuropsychological and functional differences. *PLoS One.* Aug 23; 12(8):e0183613 (2017)
- Davidson C, Opacka-Juffry J, Arevalo-Martin A, Garcia-Ovejero D, Molina-Holgado E, Molina-Holgado F. Spicing Up Pharmacology: A Review of Synthetic Cannabinoids From Structure to Adverse Events. *Adv Pharmacol.* 80:135-168 (2017)
- Busquets-García A, Gomis-González M, Salgado-Mendialdúa V, Galera-López L, Puighermanal E, Martín-García E, Maldonado R, Ozaita A. Hippocampal Protein Kinase C Signaling Mediates the Short-Term Memory Impairment Induced by Delta9-Tetrahydrocannabinol. *Neuropsychopharmacology.* Aug 17 (2017)
- Celorrio M, Rojo-Bustamante E, Fernández-Suárez D, Sáez E, Estella-Hermoso de Mendoza A, Müller CE, Ramírez MJ, Oyarzábal J, Franco R, Aymerich MS. GPR55: A therapeutic target for Parkinson's disease? *Neuropharmacology.* Oct; 125:319-332 (2017)

Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, Iñiguez-Romo A. Tobacco, illicit drugs use and risk of cardiovascular disease in patients living with HIV. *Curr Opin HIV AIDS*. Nov; 12(6):523-527 (2017)

Mastroianni N, López-García E, Postigo C, Barceló D, López de Alda M. Five-year monitoring of 19 illicit and legal substances of abuse at the inlet of a wastewater treatment plant in Barcelona (NE Spain) and estimation of drug consumption patterns and trends. *Sci Total Environ*. Dec 31; 609:916-926 (2017)

Domingo-Salvany A, Herrero MJ, Fernandez B, Perez J, Del Real P, González-Luque JC, de la Torre R. Prevalence of psychoactive substances, alcohol and illicit drugs, in Spanish drivers: A roadside study in 2015. *Forensic Sci. Int. Sep*; 278:253-259 (2017)

Berrocoso E, Rey-Brea R, Fernández-Arévalo M, Micó JA, Martín-Banderas L. Single oral dose of cannabinoid derivate loaded PLGA nanocarriers relieves neuropathic pain for eleven days. *Nanomedicine*. Nov; 13(8):2623-2632 (2017)

Lago-Fernandez A, Redondo V, Hernandez-Folgado L, Figuerola-Asencio L, Jagerovic N. New Methods for the Synthesis of Cannabidiol Derivatives. *Methods Enzymol*. 593:237-257 (2017)

Fernández-Ruiz J, Gómez-Ruiz M, García C, Hernández M, Ramos JA. Modeling Neurodegenerative Disorders for Developing Cannabinoid-Based Neuroprotective Therapies. *Methods Enzymol*. 593:175-198 (2017)

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; e-mail: info@seic.es
Dirección Web: <http://www.seic.es>
Facebook: Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides-SEIC
Twitter: @SEICannabinoide