

Contenido:

1. Saludo del Presidente.
2. Premio a la mejor Publicación Predoctoral 2020, 21ª Reunión anual de la SEIC, Málaga (2021): Identificación de BiP como una nueva proteína interactora del receptor CB1 que regula su actividad en neuronas GABAérgicas. Carlos Costas-Insúa.
3. Premio a la mejor Presentación Oral Predoctoral, 21ª Reunión anual de la SEIC, Málaga (2021): Papel de FAAH en cáncer de mama. Isabel Tundidor.
4. Premio a la mejor Comunicación Poster Posdoctoral, 21ª Reunión anual de la SEIC, Málaga (2021): *WIN55,212-2 modulates long-chain sphingolipid components of myelin in a rat lesion model of Alzheimer's disease*. Marta Moreno-Rodríguez.
5. Premio a la mejor Comunicación Poster Predoctoral, 21ª Reunión anual de la SEIC, Málaga (2021): La androgenización perinatal, un modelo de ratón con síndrome de ovario poliquístico resulta en intolerancia a la glucosa asociada con alteraciones de la insulina cerebral y de la señalización de endocannabinoides. Juan Antonio Navarro Galera.
6. Breve reseña de la actividad de la Semana de la Ciencia y la Innovación coorganizada por la SEIC y el Instituto Universitario de Investigación Neuroquímica (IUIN) de la Universidad Complutense de Madrid.
7. Agenda.
8. Últimas publicaciones sobre cannabinoides de investigadoras e investigadores españoles (octubre 2020 a marzo 2022).

1. Saludo del Presidente

Estimada y estimado miembro de la SEIC,

Con el recién estrenado verano, parece que nos adentramos en un periodo más tranquilo de compromisos profesionales. Nada más lejos de la realidad: reuniones, simposios y congresos científicos, defensas de tesis doctorales, convocatorias de

diferente índole y otros muchos eventos más, se suceden o incluso coinciden. A la hora de escribir estas líneas, acaba de concluir el simposio anual de la ICRS en la que han participado miembros de nuestra Sociedad, donde además ha dado una conferencia nuestro querido compañero Javier Fernández Ruiz que ha recibido el premio "ICRS Mechoulam Award 2022". ¡Enhorabuena Javier! También recientemente se ha realizado Cannalatan-ISN School en la que miembros de la SEIC han participado tanto a nivel organizativo como en las diferentes sesiones científicas. Mientras tanto, acaba de aprobarse por la Subcomisión de Sanidad del Congreso el documento en el que se establecen las bases para la regulación del cannabis para uso medicinal, para cuya elaboración la Subcomisión escuchó a personas expertas procedentes de distintos ámbitos de conocimiento y experiencia, entre las que se encontraban miembros de la SEIC. Aprovecho para felicitar a nuestros compañeros por su trabajo y aportaciones a la Subcomisión.

Seguimos con la organización de la 22ª Reunión Anual de la SEIC en Pamplona, dentro de poco recibiréis la primera circular con información al respecto. Os deseo unas estupendas y relajantes merecidas vacaciones.

Un gran abrazo,
Pedro.

2. IDENTIFICACIÓN DE BIP COMO UNA NUEVA PROTEÍNA INTERACTORA DEL RECEPTOR CB1 QUE REGULA SU ACTIVIDAD EN NEURONAS GABAÉRGICAS.

Premio a la mejor Publicación Predoctoral 2020, 21ª Reunión anual de la SEIC, Málaga (2021):

Carlos Costas-Insúa.

Universidad Complutense de Madrid (UCM).

Preparaciones de la planta Cannabis sativa se han utilizado con fines medicinales, religiosos e incluso recreativos desde hace milenios. Sus efectos en el cuerpo humano se deben en su mayoría a la presencia de compuestos derivados de terpenos conocidos como fitocannabinoides, entre los que destaca el delta-9-tetrahidrocannabinol, comúnmente conocido como THC (Mechoulam et al., 2014). Las principales dianas farmacológicas del THC son los receptores cannabinoides tipo 1 y tipo 2 (CB1R y CB2R), dos proteínas con siete fragmentos transmembrana que transducen señales gracias a su unión a proteínas G, es decir, son miembros de la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G (GPCRs).

El receptor CB1 se expresa en multitud de tipos celulares presentes en diversos tejidos, siendo su expresión notablemente elevada en el cerebro, mientras que la presencia del receptor CB2 se limita a tejidos inmunes, apareciendo en otras localizaciones en ciertas enfermedades (Pertwee et al., 2010). Debido a su notable expresión en el sistema nervioso central, CB1R media la gran mayoría de efectos psicotrópicos y/o terapéuticos que origina el consumo de THC, y constituye, por tanto, una importante diana farmacológica. Sin embargo, pese al gran número de estudios realizados en las últimas décadas, todavía no se conocen en detalle qué vías moleculares son activadas por CB1R según el contexto en el que el receptor se encuentre (e.g., el tipo celular en el que se encuentra

expresado, el tipo de agonista empleado, o la situación fisiopatológica del tejido), pero sí se han hallado varias evidencias de la existencia de esta variabilidad y su importancia. Entre estas evidencias, cabe destacar, por ejemplo, i), pese a que clásicamente la activación de CB1R inhibe la producción de AMP cíclico, la mayoría de los efectos observados tras activar CB1R en astrocitos parecen depender de variaciones en la concentración de Ca²⁺ intracelular, lo que sugiere una vía señalizadora divergente en este tipo celular; ii) la eficacia en la unión a la proteína G es diferente entre subtipos neuronales, siendo mucho mayor en neuronas excitadoras que en inhibitoras, aunque la expresión del receptor es aproximadamente mil veces mayor en este último subtipo neuronal. Que factores ayudan a aumentar esta eficiencia no son todavía conocidos; o iii) aunque muchos estudios han demostrado efectos neuroprotectores con agonistas de CB1R, también se han observado efectos citotóxicos en ciertos contextos patológicos, como el glioblastoma. Por todo ello, conocer en profundidad la regulación de la actividad del receptor CB1 teniendo en cuenta particularidades referentes al tipo celular y el estado fisiopatológico, es crucial para el desarrollo de terapias más eficaces y seguras dirigidas a este GPCR (Busquets-Garcia et al., 2018).

En los últimos años, nuestro grupo ha trabajado con la hipótesis de que la acción del receptor CB1 es modulada por la unión física a otras proteínas, cuyos niveles de expresión (y, por tanto, interacción con CB1R) oscilarían entre diferentes tipos celulares (Costas-Insua et al., 2021).

Para identificar estas proteínas potencialmente interactoras, inicialmente realizamos un ensayo utilizando la superficie del receptor más grande expuesta al interior celular, su dominio carboxilo-terminal (CTD), empleando la técnica de doble híbrido en levadura, que permite detectar

interacciones proteína-proteína gracias a la generación de un compuesto coloreado. Tras analizar una librería con más de 10 millones de clones, identificamos una región de la proteína BiP, también conocida como GRP78 o Hspa5, como posible interactor de CB1R.

La unión entre ambas proteínas fue posteriormente confirmada utilizando diversas técnicas (e.g., co-inmunoprecipitación, polarización de fluorescencia, o complementación por bioluminiscencia-fluorescencia) y se identificaron las correspondientes zonas de interacción.

A continuación, decidimos estudiar las implicaciones de la unión de BiP en la transducción de señales mediadas por la activación de CB1R. Combinando técnicas vanguardistas con aproximaciones clásicas, fuimos capaces de demostrar que el receptor CB1 en un modelo heterólogo utiliza una vía dependiente de la subunidad Gαq/11 para activar la vía de ERK, y que la unión de BiP inhibe selectivamente esta ruta. Además, ratones deficientes de un alelo de BiP (BiP-HET), presentan un mayor acoplamiento CB1R-Gαq/11 en el hipocampo. Conjuntamente, estas aproximaciones demuestran que BiP se une al receptor CB1 y bloquea selectivamente su activación.

Posteriormente, decidimos estudiar la presencia de complejos BiP-CB1R en cerebro de ratón combinando ensayos de ligación por proximidad, que permiten detectar mediante imagen proteínas que se encuentran muy cerca en muestras biológicas, con cortes coronales de ratones carentes de, o que expresaban exclusivamente, CB1R en diferentes tipos celulares. En conjunto, estos experimentos demostraron que el complejo BiP-CB1R se encuentra, mayoritariamente, en interneuronas GABAérgicas del prosencéfalo.

Finalmente, para evaluar la importancia de los complejos BiP-CB1R en la fisiología de CB1R, realizamos

ensayos conductuales en ratones BiP-HET sometidos a un tratamiento agudo con el agonista THC. En línea con nuestros anteriores resultados, que indicaban que BiP actúa como un inhibidor del receptor y que los complejos ocurren en interneuronas GABAérgicas, estos experimentos demostraron que funciones de CB1R que dependen de neuronas de proyección, como la tetrada cannabinoide, no están afectadas en estos animales frente a sus respectivos hermanos control, mientras que la ansiogénesis, una función ejercida por moléculas de CB1R presentes en neuronas GABAérgicas, y uno de los principales efectos no deseados del consumo del THC; se encontraba exacerbada en los animales BiP-HET.

En conjunto, este estudio ha demostrado cómo la proteína BiP, a través de la interacción directa con el receptor CB1, es capaz de modular su actividad y controlar su señalización en un tipo celular concreto. Como la generación de ansiedad es habitual tras el consumo de THC, reforzar la interacción entre BiP y CB1R podría suponer un mecanismo fisiológico, y terapéuticamente explotable, para limitar este proceso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Busquets-Garcia, A., Bains, J., & Marsicano, G. (2018). CB1 receptor signaling in the brain: extracting specificity from ubiquity. *Neuropsychopharmacology*, 43(1), 4–20. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.206>
2. Costas-Insua, C., Moreno, E., Maroto, I. B., Ruiz-Calvo, A., Bajo-Grañeras, R., Martín-Gutiérrez, D., Díez-Alarcia, R., Teresa Vilaró, M., Cortés, R., García-Font, N., Martín, R., Espina, M., Botta, J., Ginés, S., McCormick, P. J., Sánchez-Prieto, J., Galve-Roperh, I., Mengod, G.,
3. Mechoulam, R., Hanuš, L. O., Pertwee, R., & Howlett, A. C. (2014). Early phytocannabinoid chemistry to endocannabinoids and beyond. *Nature Reviews Neuroscience*, 15(11), 757–764. <https://doi.org/10.1038/nrn3811>
4. Pertwee, R. G., Howlett, A. C., Abood, M. E., Alexander, S. P. H., Di Marzo, V., Elphick, M. R., Greasley, P. J., Hansen, H. S., Kunos, G., Mackie, K., Mechoulam, R., & Ross, R. A. (2010). International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB₁ and CB₂. *Pharmacological Reviews*, 62(4), 588–631. <https://doi.org/10.1124/pr.110.003004>
5. Bedse, G., Romano, A., Lavecchia, A.M., Cassano, T., Gaetani, S. (2015). The role of endocannabinoid signaling in the molecular mechanisms of neurodegeneration in Alzheimer's disease. *J. Alzheimers. Dis.* 2015, 43, 1115–1136. <https://doi.org/10.3233/JAD-141635>
6. Oakley, H.; Cole, S.L.; Logan, S.; Maus, E.; Shao, P.; Craft, J.; Guillozet-Bongaarts, A.; Ohno, M.; Disterhoft, J.; Van Eldik, L.; et al. (2006). Intraneuronal beta-amyloid aggregates, neurodegeneration, and neuron loss in transgenic mice with five familial Alzheimer's disease mutations: Potential factors in amyloid plaque formation. *J. Neurosci.* 26(40):10129-10140.
7. Urigüen, L., ... Guzmán, M. (2021). Identification of BiP as a CB1 receptor-interacting protein that fine-tunes cannabinoid signaling in the mouse brain. *Journal of Neuroscience*, 41(38), 7924–7941. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0821-21.2021>

3. PAPEL DE FAAH EN CÁNCER DE MAMA.

Premio a la mejor Presentación Oral Predoctoral, 21ª Reunión anual de la SEIC, Málaga (2021).

Isabel Tundidor.

Universidad Complutense de Madrid (UCM).

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en el mundo. Gracias al diagnóstico precoz y a la aparición de terapias dirigidas para los subtipos mayoritarios, el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama en etapa temprana ha mejorado notablemente en los últimos años. Sin embargo, la enfermedad metastásica afecta a un 30 % de las pacientes y, aunque es potencialmente tratable, a día de hoy se considera incurable (1). Todo esto hace necesaria la búsqueda de nuevas terapias, así como de nuevas herramientas de cribado que identifiquen a las pacientes con mayor probabilidad de sufrir metástasis y permitan adaptar su manejo clínico.

A lo largo de las últimas décadas, se han reportado frecuentes alteraciones en la expresión de distintos elementos del sistema endocannabinoide (SEC) en tejido tumoral con respecto a su contraparte no tumoral (2). Sin embargo, la significancia de estas alteraciones aún se desconoce, es decir, muy pocos estudios han abordado cuál es el papel del SEC en la generación y progresión del cáncer. Debido a que los efectos de los endocannabinoides dependen directamente de sus niveles en la célula, y que estos, a su vez, dependen en gran parte de la expresión y/o actividad de las enzimas encargadas de hidrolizarlos, la modulación de la expresión y/o actividad de las principales enzimas hidrolíticas del SEC ofrece una herramienta muy valiosa

para investigar el papel de este sistema en un contexto dado.

Por ello, nuestro objetivo en este trabajo, y a modo de aproximación al estudio del SEC en cáncer de mama, ha sido el estudio del papel de enzima hidrolítica de anandamida (la amidohidrolasa de ácidos grasos o FAAH), en cáncer de mama.

En primer lugar, estudiamos los niveles de RNA mensajero y de proteína de FAAH en tumores humanos correspondientes a los distintos subtipos moleculares de cáncer de mama. Con ello, observamos que una alta expresión de esta enzima se asocia fuertemente al subtipo luminal (el subtipo menos agresivo de cáncer de mama), a un mejor pronóstico de las pacientes y a una menor tasa de metástasis.

Para comprobar si estas observaciones eran meramente correlativas o por el contrario, FAAH está jugando un papel en el cáncer de mama, utilizamos un modelo animal de generación espontánea de tumores de mama, el ratón MMTV-Neu (3). Cruzando estos ratones con ratones FAAH ^{+/-}, obtuvimos ratones MMTV-Neu:FAAH ^{+/+} y MMTV-Neu:FAAH ^{-/-} en los que pudimos estudiar la presencia o la ausencia de la enzima en la generación y el crecimiento tumoral, así como en la metástasis en cáncer de mama. Gracias a este modelo, descubrimos que los ratones MMTV-Neu:FAAH ^{-/-} generaban tumores que

crecían más rápido y que generaban metástasis a pulmón con mayor frecuencia que su contraparte MMTV-Neu:FAAH^{+/+}.

En la misma línea de resultados, el silenciamiento de FAAH en líneas celulares humanas de cáncer de mama aumentó su capacidad invasiva y la expresión de genes relacionados con la progresión tumoral y la metástasis específica a pulmón, mientras que su sobreexpresión redujo tanto la capacidad invasiva como la firma prometastásica. Además, una variante de la línea celular MDA-MB-231 educada para metastatizar a pulmón tras ser inyectada en la vena de la cola de ratones inmunodeprimidos (4) redujo drásticamente su capacidad de formar metástasis tras la sobreexpresión de FAAH. Estos resultados sugieren que FAAH actúa como supresor de la progresión tumoral y la metástasis específica de pulmón en cáncer de mama.

Con la intención de indagar en las vías de señalización a través de las cuales FAAH controla el comportamiento metastático de las células tumorales, realizamos una serie de análisis transcriptómicos (RNA-seq y PCR Array) en las líneas celulares en las que previamente habíamos modulado su expresión. Estas pruebas revelaron que FAAH regula negativamente la expresión de CXCR4, un receptor de citoquinas profundamente implicado en los procesos de migración, invasión y metástasis a pulmón en el cáncer de mama (5).

Finalmente, comprobamos que el tratamiento de las células tumorales con meta-anandamida (un análogo no hidrolizable de la anandamida) fenocopiaba el silenciamiento de FAAH en estas células, es decir, aumentaba la expresión de CXCR4 y la invasión mediada por el mismo. Todos estos datos sugieren que FAAH controla la capacidad invasiva y metastásica de las células de cáncer de mama a través de la modulación de los niveles

intracelulares de anandamida que, a su vez, son capaces de regular la expresión del receptor CXCR4.

En conjunto, estos resultados establecen por primera vez que FAAH tiene un papel como supresor tumoral en cáncer de mama y que, por tanto, ofrece potencial para ser estudiado como biomarcador con valor pronóstico y como diana terapéutica en esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Harbeck, N., Penault-Llorca, F., Cortes, J., Gnant, M., Houssami, N., Poortmans, P., Ruddy, K., Tsang, J., Cardoso, F (2019). Breast cancer. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1), 66.
2. Fraguas-Sánchez, A. I., Martín-Sabroso, C., & Torres-Suárez, A. I. (2018). Insights into the effects of the endocannabinoid system in cancer: a review. *British journal of pharmacology*, 175(13), 2566-2580.
3. Guy, C. T., Webster, M. A., Schaller, M., Parsons, T. J., Cardiff, R. D., & Muller, W. J. (1992). Expression of the neu protooncogene in the mammary epithelium of transgenic mice induces metastatic disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 89(22), 10578-10582.
4. Minn, A. J., Gupta, G. P., Siegel, P. M., Bos, P. D., Shu, W., Giri, D. D., ... & Massagué, J. (2005). Genes that mediate breast cancer metastasis to lung. *Nature*, 436(7050), 518-524.
5. Müller, A., Homey, B., Soto, H., Ge, N., Catron, D., Buchanan, M. E., ... & Barrera, J. L. (2001). Involvement of chemokine receptors in breast cancer

metastasis. nature, 410(6824), 50-56.

4. WIN55,212-2 MODULATES LONG-CHAIN SPHINGOLIPID COMPONENTS OF MYELIN IN A RAT LESION MODEL OF ALZHEIMER'S DISEASE.

Premio a la mejor Comunicación Poster Posdoctoral, 21ª Reunión anual de la SEIC, Málaga (2021).

Marta Moreno-Rodríguez.

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine and Nursing, University of the Basque Country (UPV/EHU), Leioa, Spain.

La enfermedad de Alzheimer (EA) clínicamente se caracteriza por un deterioro progresivo de las funciones cognitivas. La corteza recibe una extensa inervación colinérgica que surge de las neuronas ubicadas dentro de la región del núcleo basal/sustancia innominada del prosencéfalo basal¹, que desempeña un papel en la modulación de los comportamientos cognitivos, motivacionales y atencionales². Cuando las células corticales mueren, sus axones se degeneran, por lo que se produce la destrucción de las vainas de mielina y fallo de la conectividad cortical³.

La mielina es una membrana rica en lípidos que actúa como aislante axonal y contribuye a su soporte metabólico⁴. Fallos en la remielinización provocan disfunción del sistema nervioso central con el envejecimiento y facilita la progresión de enfermedades neurodegenerativas como la esclerosis múltiple o la EA⁵.

El sistema cannabinoide se ha descrito alterado en modelos de patologías relacionadas con procesos de desmielinización, como en modelos de enfermedad de Alzheimer⁶⁻⁷. Además, estudios recientes demostraron el potencial de los agonistas cannabinoides para modificar la homeostasis de la

mielina⁸. Por todo ello el objetivo de este estudio fue evaluar el efecto del agonista cannabinoide WIN55,212-2 sobre la composición lipídica y cambios en la estructura de la mielina en un modelo de rata de lesión específica del prosencéfalo basal. Para ello se utilizaron 4 grupos de animales (control: aCSF, lesionado: 192IgG-SAP, control tratado: aCSF+W, lesionado tratado: 192IgG-SAP+W).

El tratamiento consistió en una dosis diaria de WIN55,212-2 (0,5 mg/kg) durante 5 días, ó del vehículo. El efecto de la lesión sobre el aprendizaje y la memoria se evaluó mediante la prueba de evitación pasiva (PA) en los cuatro grupos (aCSF, 192IgG-SAP, aCSF+W, 192IgG-SAP+W).

La inmunofluorescencia de la proteína básica de mielina (MBP) se utilizó para analizar la estructura de la mielina y la espectrometría de masas de desorción/ionización láser asistida por matriz (MALDI-MSI) para estudiar la composición lipídica de la mielina.

Los resultados de este estudio mostraron que, aunque tanto la lesión como el tratamiento afectan la memoria aversiva, la inmunorreactividad de MBP fue menor en el grupo 192IgG-SAP en la capa I-II de la corteza que en el grupo aCSF, mientras que 192IgG-SAP+WIN restableció los niveles de aCSF (aCSF:

5,64 ± 1 a.u., 192IgG-SAP: 1,49 ± 1 a.u., aCSF+W: 6,27 ± 1 a.u., 192IgG-SAP+W: 4,7 ± 1 a.u.). Además, la MBP aumentó significativamente en el grupo 192IgG-SAP+WIN en comparación con el grupo 192IgG-SAP en el cuerpo caloso (192IgG-SAP: 12,26 ± 1 a.u., 192IgG-SAP+W: 21,12 ± 2 a.u.). El análisis lipídico mostró que el tratamiento con WIN55,212-2 modificó específicamente lípidos exclusivos de mielina, como sulfátidos (p. ej., ST(d18:1/18:0)-, ST(d18:1/24:0)-, ST(d18:1/24:1)-), algunas fosfatidiletanolaminas (p. ej., PE 36:0+K⁺ y PE 34:0+K⁺) y algunas fosfatidilserinas (p. ej., PS(P-20:0/22:2)+Cl⁻ y PS(P-20:0/22:1)+Cl⁻) en la capa I-II de la corteza. Por otro lado, las ceramidas (Cer 40:2;O2+H-H₂O y Cer 42:2;O2+H-H₂O) y las galactosilceramidas (GalCer 42:2;O2+K⁺) de cadena larga también se incrementaron en la sustancia blanca en ambos grupos tratados.

En resumen, el tratamiento subcrónico de WIN55,212-2 produjo un proceso de remielinización. Este proceso parece estar mediado por la estimulación de la vía de los esfingolípidos, ya que aumenta tras el tratamiento. Ya se había descrito que los cannabinoides y especialmente WIN55,212-2, inducen la remielinización de la sustancia^{9,10}.

En nuestro modelo de rata de lesión colinérgica observamos ligeros procesos de desmielinización en la corteza y en el cuerpo caloso. El tratamiento con WIN55,212-2 indujo la remielinización en nuestro modelo y aumentó las ceramidas y los glicoesfingolípidos de cadena muy larga (C22:0 y C24:0) en la mielina. La responsable de la síntesis de estos esfingolípidos es la ceramida sintasa 2, que podría ser la que promueve el proceso de remielinización en nuestro modelo tras el tratamiento.

Se ha descrito previamente que la pérdida de la actividad de la ceramida sintasa en la mielina precede a la

aparición de la patología de los ovillos neurofibrilares en las regiones corticales en pacientes de AD^{11,12}. Por lo que la modulación de los esfingolípidos de cadena larga por los cannabinoides podría ser una terapia prometedora para los trastornos neurodegenerativos asociados con procesos desmielinizantes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mesulam MM, Mufson EJ, Wainer BH, Levey AI. Central cholinergic pathways in the rat: an overview based on an alternative nomenclature (Ch1-Ch6). *Neuroscience*. (1983) Dec;10(4):1185-1201. [https://doi: 10.1016/0306-4522\(83\)90108-2](https://doi.org/10.1016/0306-4522(83)90108-2). PMID: 6320048.
2. Mesulam MM. Cholinergic circuitry of the human nucleus basalis and its fate in Alzheimer's disease. *J Comp Neurol*. (2013) Dec 15;521(18):4124-4144. [https://doi: 10.1002/cne.23415](https://doi.org/10.1002/cne.23415). PMID: 23852922; PMCID: PMC4175400.
3. Ferris JK, Greeley B, Vavasour IM, Kraeutner SN, Rinat S, Ramirez J, Black SE, Boyd LA. In vivo myelin imaging and tissue microstructure in white matter hyperintensities and perilesional white matter. *Brain Commun*. (2022) Jun 6;4(3):fcac142. [https://doi:10.1093/braincomms/fcac142](https://doi.org/10.1093/braincomms/fcac142). PMID: 35694147; PMCID: PMC9178967.
4. Stadelmann C, Timmler S, Barrantes-Freer A, Simons M. Myelin in the Central Nervous System: Structure, Function, and Pathology. *Physiol Rev*. (2019) Jul 1;99(3):1381-1431.

- [https://doi:
10.1152/physrev.00031.2018](https://doi.org/10.1152/physrev.00031.2018).
PMID: 31066630.
5. Mahmood A, Miron VE. Microglia as therapeutic targets for central nervous system remyelination. *Curr Opin Pharmacol.* (2022) Apr;63:102188.
[https://doi:
10.1016/j.coph.2022.102188](https://doi.org/10.1016/j.coph.2022.102188).
Epub 2022 Feb 23. PMID: 35219055.
 6. González de San Román E, Llorente-Ovejero A, Martínez-Gardeazabal J, Moreno-Rodríguez M, Giménez-Llort L, Manuel I, Rodríguez-Puertas R. Modulation of Neurolipid Signaling and Specific Lipid Species in the Triple Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* (2021) Nov 12;22(22):12256.
[https://doi:
10.3390/ijms222212256](https://doi.org/10.3390/ijms222212256). PMID: 34830150; PMCID: PMC8620566.
 7. Llorente-Ovejero A, Manuel I, Giralt MT, Rodríguez-Puertas R. Increase in cortical endocannabinoid signaling in a rat model of basal forebrain cholinergic dysfunction. *Neuroscience.* (2017) Oct 24;362:206-218.
[https://doi:
10.1016/j.neuroscience.2017.08.008](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.08.008). Epub 2017 Aug 18. PMID: 28827178.
 8. Sun J, Fang Y, Chen T, Guo J, Yan J, Song S, Zhang L, Liao H. WIN55, 212-2 promotes differentiation of oligodendrocyte precursor cells and improve remyelination through regulation of the phosphorylation level of the ERK 1/2 via cannabinoid receptor 1 after stroke-induced demyelination. *Brain Res.* (2013) Jan 23;1491:225-35.
[https://doi:
10.1016/j.brainres.2012.11.006](https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.11.006).
Epub 2012 Nov 10. PMID: 23148948.
 9. Aguado T, Huerga-Gómez A, Sánchez-de la Torre A, Resel E, Chara JC, Matute C, Mato S, Galve-Roperh I, Guzman M, Palazuelos J. Δ^9 -Tetrahydrocannabinol promotes functional remyelination in the mouse brain. *Br J Pharmacol.* (2021) Oct;178(20):4176-4192.
[https://doi: 10.1111/bph.15608](https://doi.org/10.1111/bph.15608).
Epub 2021 Aug 2. PMID: 34216154.
 10. Tomas-Roig J, Agbemenyah HY, Celarain N, Quintana E, Ramió-Torrentà L, Havemann-Reinecke U. Dose-dependent effect of cannabinoid WIN-55,212-2 on myelin repair following a demyelinating insult. *Sci Rep.* (2020) Jan 17;10(1):590.
[https://doi: 10.1038/s41598-019-57290-1](https://doi.org/10.1038/s41598-019-57290-1). PMID: 31953431; PMCID: PMC6969154.
 11. Couttas TA, Kain N, Suchowerska AK, Quek LE, Turner N, Fath T, Garner B, Don AS. Loss of ceramide synthase 2 activity, necessary for myelin biosynthesis, precedes tau pathology in the cortical pathogenesis of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* (2016) Jul;43:89-100.
[https://doi:
10.1016/j.neurobiolaging.2016.03.027](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.03.027). Epub 2016 Apr 4. PMID: 27255818.
 12. Raichur S. Ceramide Synthases Are Attractive Drug Targets for Treating Metabolic Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne).* (2020) Jul 29;11:483.
[https://doi:
10.3389/fendo.2020.00483](https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00483).
PMID: 32849276; PMCID: PMC7403459.

Acknowledgements: Supported by grants from the regional Basque Government IT975-16 to the "Neurochemistry and Neurodegeneration" consolidated

research group and Project "PI20/00153", funded by Instituto de Salud Carlos III and co-funded by the European Union (ERDF "A way to make Europe").

5. LA ANDROGENIZACIÓN PERINATAL, UN MODELO DE RATÓN CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO RESULTA EN INTOLERANCIA A LA GLUCOSA ASOCIADA CON ALTERACIONES DE LA INSULINA CEREBRAL Y DE LA SEÑALIZACIÓN DE ENDOCANNABINOIDES.

Premio a la mejor Comunicación Poster Predoctoral, 21ª Reunión anual de la SEIC, Málaga (2021):

Juan Antonio Navarro Galera.

Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Universidad de Málaga.

El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP o PCOS, de sus siglas en inglés) es un trastorno metabólico-reproductivo que afecta al 5%-25% de las mujeres de edad reproductiva, causando problemas de ovulación y menstruación, hiperandrogenismo, poliquistosis en ovarios y, en la mayoría de los casos, infertilidad¹⁻⁴.

La disfunción metabólica asociada al SOP incluye resistencia a la glucosa e insulina, dislipidemia, diabetes mellitus tipo 2, un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares y el aumento de la prevalencia de obesidad⁵. Si bien se desconocen las causas del SOP, puede ser provocado por la sobreproducción de andrógenos en los primeros años de vida, esta estrategia de exceso de andrógenos se ha convertido en la más utilizada para inducir poliquistosis en ovarios en animales⁶, y es la usada en este trabajo.

En este estudio, examinamos si la inducción de SOP por androgenización perinatal también puede provocar resistencia a la insulina en cerebro. Con este objetivo, estudiamos la cascada de señalización de la proteína AKT (IRS1,

PI3K, AKT, GSK3 β), principal mecanismo por el que la insulina ejerce sus funciones en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos. Además, dado que tanto los estrógenos como los andrógenos pueden modular la expresión de los receptores CB1 del cerebro⁷, también examinamos el impacto del fenotipo del síndrome de ovario poliquístico en la expresión de las proteínas relacionadas con el sistema endocannabinoides en cerebro (CB1, CB2, NAPE-PLD, DAGLa, MAGL, FAAH). Por último, estudiamos proteínas como tau, p25-p35 o CDK5, cuya desregulación se ha descrito que está asociada a procesos de deterioro cognitivo.

Para el desarrollo experimental de este estudio se eligieron ratones hembra CD-1 y se dividieron en 3 grupos, el grupo control en el que se usaron ratonas envejecidas de 8 meses de edad sin tratamiento y dos grupos para generar modelos de SOP de formas diferentes, usando Dihidrotestosterona (DHT) y usando Propionato de Testosterona (PT).

Para el grupo con DHT se partió de hembras CD-1 adultas de 2 meses de edad, estas hembras se emparejaron con machos y se revisaron los tapones copulatorios, la fecha del tapón se registró como día 1 de gestación. A estas ratonas preñadas se les inyectó 50 µL de aceite de sésamo que contenía 250 µg de dihidrotestosterona en los días 16, 17 y 18 de gestación, y se usaron sus crías hembras como sujetos del estudio.

Para el grupo con TP, a las hembras CD-1 se les inyectó el día de su nacimiento 100 µg de propionato de testosterona diluido en aceite. A los animales de los 3 grupos se les permitió el libre acceso al agua y la comida. Las ratonas tratadas con DHT y PT fueron sacrificadas con 4 meses de edad y se les extrajo diferentes tejidos (ovarios, sangre, cerebro, etc).

Después de preparar cortes histológicos de los ovarios, vemos como los animales tratados con andrógenos, en comparación con las ratonas envejecidas control, muestran un significativo aumento del número de quistes y de folículos que podrían derivar en quistes, además de una disminución del número de cuerpos lúteos, es decir, se corrobora el SOP en los animales androgenizados. También se realizó un test de tolerancia a la glucosa después de una noche de ayuno y se observó intolerancia a la glucosa en el modelo DHT, pero no en el modelo TP.

Por otro lado, en corteza prefrontal e hipocampo, comprobamos el estado de fosforilación/activación, y la cantidad relativa de diferentes proteínas de la ruta de señalización de la insulina, del sistema endocannabinoide, así como proteínas asociadas a procesos cognitivos (tau). Los datos muestran que en corteza prefrontal ambos tratamientos (DHT y PT) alteraron el estado de fosforilación de AKT y GSK3β, sin afectar a la fosforilación de tau. En esta área cerebral también vemos una mayor expresión de CB1, CB2 y FAAH.

En hipocampo observamos efectos similares sobre AKT y GSK3β, pero esta vez sí aparece una marcada fosforilación de tau y, sin embargo, en esta región la androgenización neonatal solo produjo una disminución en la expresión de MAGL, sin afectar a la expresión de los receptores de cannabinoides.

En conclusión, estos resultados muestran que la androgenización neonatal altera la señalización de AKT en el cerebro, lo que probablemente conduce a la resistencia a la insulina cerebral. Precisamente, el impacto de la androgenización temprana afectó principalmente a la corteza prefrontal, lo que indica la existencia de diferencias regionales en las acciones de los andrógenos perinatales sobre el cerebro. Dado que los receptores de cannabinoides modulan la respiración mitocondrial y el consumo de energía⁸, podemos esperar que la androgenización neonatal provoque alteraciones cognitivas y conductuales causadas por la acción simultánea de la resistencia a la insulina y la disfunción endocannabinoide. Por otro lado, el hallazgo de una mayor fosforilación de tau, asociada con un aumento de P35/CDK5, sugiere la necesidad de investigar si la androgenización temprana podría contribuir a la aparición de tauopatías, incluida la enfermedad de Alzheimer.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pericuesta, E. et al. D-chiro-inositol treatment affects oocyte and embryo quality and improves glucose intolerance in both aged mice and mouse models of polycystic ovarian syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*. (2020); 21(17), 1–19.
2. March, W.A. et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic

- criteria. Hum. Reprod. (2010); 25, 544–551.
3. Costello, M.F. et al. Evidence summaries and recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome: Assessment and treatment of infertility. Hum. Reprod. Open (2019), , hoy021.
 4. Azziz, R. et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. J. Clin. Endocrinol. Metab. (2004); 89, 2745–2749.
 5. Franks, S. Polycystic ovary syndrome. N. Engl. J. Med. (1995); 333, 853–861.
 6. van Houten, E.L. and Visser, J.A. Mouse models to study polycystic ovary syndrome: A possible link between metabolism and ovarian function? Reprod. Biol. (2014); 14, 32–43.
 7. Rodríguez de Fonseca, F. et al. Cannabinoid receptors in rat brain areas: sexual differences, fluctuations during estrous cycle and changes after gonadectomy and sex steroid replacement. Life Sciences. (1994); 54, 159-170.
 8. Bénard, G. et al. Mitochondrial CB₁ receptors regulate neuronal energy metabolism. Nat Neurosci. (2012); 15(4):558-564.

6. Breve reseña de la actividad de la semana de la ciencia y la innovación coorganizada por la SEIC y el Instituto Universitario de Investigación Neuroquímica (IUIN) de la Universidad Complutense de Madrid.

Como ya está siendo habitual en los últimos años, en noviembre de 2021 y desde la SEIC y el IUIN, se organizó una actividad en el marco de la Semana de la Ciencia en la que se impartieron dos charlas relacionadas con los cannabinoides y posteriormente unos talleres prácticos para que los participantes se acercaran de una manera cercana y visual a la estructura y funcionamiento del cerebro. Las organizadoras fueron nuestras compañeras de la SEIC Onintza Sagredo y Carmen Rodríguez Cueto y los demostradores en los talleres gente tan estupenda como Cristina Alonso, José Antonio Guimarães, María Gómez Cañas, Marta Gómez Almería, Raquel Martín, Santi Rodríguez, Sonia Burgaz y Valentina Satta. Los asistentes fueron estudiantes de colegios e institutos, algunos de ellos de Formación Profesional.

La primera de las charlas fue impartida por el Dr. Guillermo Velasco y estuvo orientada a explicar de una manera didáctica qué son los endocannabinoides y el sistema endocannabinoide. Durante la charla se hizo un esfuerzo por transmitir a la audiencia - formada fundamentalmente por alumnos de Instituto - la idea de que el sistema endocannabinoide es un sistema de comunicación entre células que desempeña importantes funciones en nuestro organismo fundamentalmente en el sistema nervioso. Además, también abordó el potencial terapéutico que tienen los cannabinoides para el tratamiento de diversas enfermedades.

La segunda de las charlas, impartida por el Dr. Alejandro Higuera Matas, tuvo como objetivo ofrecer, desde una panorámica basada en datos, una perspectiva científica pero también cercana y amena sobre los efectos que tiene el cannabis en el cerebro, sobre cómo modula las funciones cognitivas, emocionales y motivacionales y

sobre cuáles son los efectos potenciales a largo plazo de su consumo durante la adolescencia. En todo momento se intentó dar una visión basada en la evidencia, fomentando el pensamiento crítico y rompiendo algunas falsas ideas presentes en los jóvenes. Se debatió sobre los efectos potencialmente nocivos, pero también sobre el potencial terapéutico que a nivel psicológico podrían tener algunos cannabinoides.

Posteriormente, tras las charlas, se abrió un debate en el que los estudiantes preguntaron algunas dudas relacionadas con el potencial terapéutico de los cannabinoides y los riesgos asociados a su consumo, sobre todo a nivel psicológico. Creemos que las charlas les resultaron cercanas, que sirvieron para encender su curiosidad y sobre todo para aumentar, aunque sea manera general, el conocimiento acerca de cómo actúan los cannabinoides en el organismo, sobre lo que es un sistema de señalización y sobre la necesidad de tener ideas basadas en la evidencia, sobre todo acerca de todo lo relacionado con los efectos nocivos y beneficiosos del cannabis.



Tras las charlas, los y las asistentes participaron en talleres en los que pudieron ver, en primera persona, la estructura macro y microscópica del cerebro y aprender sobre los fundamentos de la transmisión neuronal. En las fotos que acompañan a esta crónica podéis ver algunos detalles y apreciar el interés con el que los participantes se involucraban en las actividades.

Como es habitual, la actividad fue realmente gratificante, ¡y muy entretenida! Las chavalas y los chavales asistentes estuvieron muy animados y participativos y creemos que se llevaron muy buen sabor de boca.

Y para este año 2022, ¡irepetiremos!



7. Agenda

La información que se indica a continuación es susceptible a cambios, debido a la situación excepcional a nivel mundial por la pandemia de COVID-19. Por ello se aconseja una consulta periódica de las páginas webs proporcionadas.

British Pharmacological Society's Annual Meeting – Pharmacology 2022

Liverpool (Reino Unido), del 13 al 14 de septiembre de 2022

Más información:

https://meetings.bps.ac.uk/bpsevents/frontend/reg/thome.csp?pageID=41018&ef_sel_menu=428&eventID=68

35th ECNP Congress

Viena (Austria), del 15 al 18 de octubre de 2022

Más información: <https://www.ecnp.eu/Congress2022/ECNPcongress>

Cannabinoid Conference 2022

12th IACM Conference on Cannabinoids in Medicine/1st SSCM Conference on Cannabis in Medicine

Basilea (Suiza), del 20 al 21 de Octubre de 2022

Más información: <https://cannabismedicinalis.com/>

Neuroscience 2022 – Society for Neuroscience Annual Meeting

San Diego (Estados Unidos), del 12 al 16 de noviembre de 2022

Más información: <https://www.sfn.org/meetings/neuroscience-2022>

22^a Reunión Anual de la SEIC

Pamplona (España), del 24 al 26 de noviembre de 2022

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

8. Últimas publicaciones sobre cannabinoides de investigadoras e investigadores españoles (periodo abril a 30 junio 2022)

Abichabki N, Zacharias LV, Moreira NC, Bellissimo-Rodrigues F, Moreira FL, Benzi JRL, Ogasawara TMC, Ferreira JC, Ribeiro CM, Pavan FR, Pereira LRL, Brancini GTP, Braga GÚL, Zuardi AW, Hallak JEC, Crippa JAS, Lanchote VL, Cantón R, Darini ALC, Andrade LN. [Potential cannabidiol \(CBD\) repurposing as antibacterial and promising therapy of CBD plus polymyxin B \(PB\) against PB-resistant gram-negative bacilli](#). Sci Rep. 2022 Apr 19;12(1):6454. doi: 10.1038/s41598-022-10393-8. PubMed PMID: 35440801; PubMed Central PMCID: PMC9018834.

- Alías-Ferri M, Pellegrini M, Marchei E, Pacifici R, Rotolo MC, Pichini S, Pérez-Mañá C, Papaseit E, Muga R, Fonseca F, Torrens M, Farré M. [New Psychoactive Substances Consumption in Opioid-Use Disorder Patients](#). *Biology* (Basel). 2022 Apr 22;11(5). doi: 10.3390/biology11050645. PubMed PMID: 35625373.
- Alonso Y, Miralles C, Algora MJ, Valiente-Pallejà A, Sánchez-Gistau V, Muntané G, Labad J, Vilella E, Martorell L. [Risk factors for metabolic syndrome in individuals with recent-onset psychosis at disease onset and after 1-year follow-up](#). *Sci Rep*. 2022 Jul 6;12(1):11386. doi: 10.1038/s41598-022-15479-x. PubMed PMID: 35794221.
- Amador AP, Cordero AS, Risco PS. [Acute intermittent porphyria: is oseltamivir safe in these patients?](#). *Clin Med (Lond)*. 2022 May;22(3):280-281. doi: 10.7861/clinmed.2022-0100. PubMed PMID: 35584827.
- Austrich-Olivares A, García-Gutiérrez MS, Illescas L, Gasparyan A, Manzanares J. [Cannabinoid CB1 Receptor Involvement in the Actions of CBD on Anxiety and Coping Behaviors in Mice](#). *Pharmaceuticals* (Basel). 2022 Apr 13;15(4). doi: 10.3390/ph15040473. PubMed PMID: 35455470; PubMed Central PMCID: PMC9027088.
- Aznar F, Negral L, Moreno-Grau S, Elvira-Rendueles B, Costa-Gómez I, Moreno JM. [Cannabis, an emerging aeroallergen in southeastern Spain \(Region of Murcia\)](#). *Sci Total Environ*. 2022 Aug 10;833:155156. doi: 10.1016/j.scitotenv.2022.155156. Epub 2022 Apr 11. PubMed PMID: 35421463.
- Bagues A, López-Tofiño Y, Llorente-Berzal Á, Abalo R. [Cannabinoid drugs against chemotherapy-induced adverse effects: focus on nausea/vomiting, peripheral neuropathy and chemofog in animal models](#). *Behav Pharmacol*. 2022 Apr 1;33(2&3):105-129. doi: 10.1097/FBP.0000000000000667. PubMed PMID: 35045012.
- Basurte-Villamor I, Vega P, Roncero C, Martínez-Raga J, Grau-López L, Aguilar L, Torrens M, Szerman N. [A Feasibility Study of Patients with Major Depression and Substance Use Disorders: Vortioxetine as Maintenance Treatment](#). *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2022;18:965-976. doi: 10.2147/NDT.S358782. eCollection 2022. PubMed PMID: 35547266; PubMed Central PMCID: PMC9081619.
- Caballeria E, López-Pelayo H, Matrai S, Gual A. [Telemedicine in the treatment of addictions](#). *Curr Opin Psychiatry*. 2022 Jul 1;35(4):227-236. doi: 10.1097/YCO.0000000000000795. Epub 2022 Jun 9. Review. PubMed PMID: 35674721.
- Calvillo-Robledo A, Cervantes-Villagrana RD, Morales P, Marichal-Cancino BA. [The oncogenic lysophosphatidylinositol \(LPI\)/GPR55 signaling](#). *Life Sci*. 2022 Jul 15;301:120596. doi: 10.1016/j.lfs.2022.120596. Epub 2022 Apr 30. Review. PubMed PMID: 35500681.
- Carod-Artal FJ, Adjajian P, Vila Silván C, Bagul M, Gasperini C. [A systematic review of European regional and national guidelines: a focus on the recommended use of nabiximols in the management of spasticity in multiple sclerosis](#). *Expert Rev Neurother*. 2022 Jun;22(6):499-511. doi: 10.1080/14737175.2022.2075263. Epub 2022 Jun 1. PubMed PMID: 35582858.
- Chan A, Silván CV. [Evidence-based management of multiple sclerosis spasticity with nabiximols oromucosal spray in clinical practice: a 10-year recap](#). *Neurodegener Dis Manag*. 2022 Jun;12(3):141-154. doi: 10.2217/nmt-2022-0002. Epub 2022 Apr 4. Review. PubMed PMID: 35377770.

- Dacosta-Sánchez D, González-Ponce BM, Fernández-Calderón F, Sánchez-García M, Lozano OM. [Retention in treatment and therapeutic adherence: How are these associated with therapeutic success? An analysis using real-world data.](#) Int J Methods Psychiatr Res. 2022 Jun 28;:e1929. doi: 10.1002/mpr.1929. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 35765238.
- Dadiotis E, Mitsis V, Melliou E, Magiatis P. [Direct Quantitation of Phytocannabinoids by One-Dimensional ¹H qNMR and Two-Dimensional ¹H-¹H COSY qNMR in Complex Natural Mixtures.](#) Molecules. 2022 May 5;27(9). doi: 10.3390/molecules27092965. PubMed PMID: 35566314; PubMed Central PMCID: PMC9103933.
- de Andres-Sanchez J, Belzunegui-Eraso A. [Explaining Cannabis Use by Adolescents: A Comparative Assessment of Fuzzy Set Qualitative Comparative Analysis and Ordered Logistic Regression.](#) Healthcare (Basel). 2022 Apr 2;10(4). doi: 10.3390/healthcare10040669. PubMed PMID: 35455846; PubMed Central PMCID: PMC9025184.
- Díaz-Rúa A, Chivite M, Velasco C, Comesaña S, Soengas JL, Conde-Sieira M. [Periprandial response of central cannabinoid system to different feeding conditions in rainbow trout *Oncorhynchus mykiss*.](#) Nutr Neurosci. 2022 Jun;25(6):1265-1276. doi: 10.1080/1028415X.2020.1853412. Epub 2020 Dec 29. PubMed PMID: 33373267.
- Dragioti E, Radua J, Solmi M, Arango C, Oliver D, Cortese S, Jones PB, Il Shin J, Correll CU, Fusar-Poli P. [Global population attributable fraction of potentially modifiable risk factors for mental disorders: a meta-umbrella systematic review.](#) Mol Psychiatry. 2022 Apr 28;. doi: 10.1038/s41380-022-01586-8. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 35484237.
- Edwards RJ, Mohammed A, Lavia LO, Edwards J, Verma S, Reddy S, Boyce G. [Correlates of prevalent syphilis infection among men who have sex with men \(MSM\) living with HIV attending the HIV clinic in Trinidad.](#) PLoS One. 2022;17(3):e0265909. doi: 10.1371/journal.pone.0265909. eCollection 2022. PubMed PMID: 35358217; PubMed Central PMCID: PMC8970382.
- Estévez-Danta A, Bijlsma L, Capela R, Cela R, Celma A, Hernández F, Lertxundi U, Matias J, Montes R, Orive G, Prieto A, Santos MM, Rodil R, Quintana JB. [Use of illicit drugs, alcohol and tobacco in Spain and Portugal during the COVID-19 crisis in 2020 as measured by wastewater-based epidemiology.](#) Sci Total Environ. 2022 Aug 25;836:155697. doi: 10.1016/j.scitotenv.2022.155697. Epub 2022 May 4. PubMed PMID: 35523346; PubMed Central PMCID: PMC9065690.
- Franco R, Morales P, Navarro G, Jagerovic N, Reyes-Resina I. [The Binding Mode to Orthosteric Sites and/or Exosites Underlies the Therapeutic Potential of Drugs Targeting Cannabinoid CB₂ Receptors.](#) Front Pharmacol. 2022;13:852631. doi: 10.3389/fphar.2022.852631. eCollection 2022. Review. PubMed PMID: 35250601; PubMed Central PMCID: PMC8889005.
- Gabri AC, Galanti MR, Orsini N, Magnusson C. [Changes in cannabis policy and prevalence of recreational cannabis use among adolescents and young adults in Europe-An interrupted time-series analysis.](#) PLoS One. 2022;17(1):e0261885. doi: 10.1371/journal.pone.0261885. eCollection 2022. PubMed PMID: 35020763; PubMed Central PMCID: PMC8754285.
- García-Couceiro N, Isorna M, Braña T, Varela J, Gandoy-Crego M, Rial A. [Waterpipe use among adolescents. Possible implications and related variables.](#) Adicciones. 2022

Apr 21;0(0):1744. doi: 10.20882/adicciones.1744. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 35472154.

- García-Gutiérrez MS, Navarrete F, Gasparyan A, Navarro D, Morcuende Á, Femenía T, Manzanares J. [Role of Cannabinoid CB2 Receptor in Alcohol Use Disorders: From Animal to Human Studies.](#) *Int J Mol Sci.* 2022 May 25;23(11). doi: 10.3390/ijms23115908. Review. PubMed PMID: 35682586.
- Garmpis N, Damaskos C, Dimitroulis D, Garmpi A, Diamantis E, Sarantis P, Georgakopoulou VE, Patsouras A, Prevezanos D, Syllaios A, Kyriakos G, Koustas E, Despotidis M, Vallilas C, Papalexis P, Antoniou EA, Kontzoglou K, Kouraklis G. [Targeting the Endocannabinoid System: From the Need for New Therapies to the Development of a Promising Strategy. What About Pancreatic Cancer?.](#) *In Vivo.* 2022 Mar-Apr;36(2):543-555. doi: 10.21873/invivo.12736. Review. PubMed PMID: 35241505; PubMed Central PMCID: PMC8931882.
- Gazzi T, Brennecke B, Atz K, Korn C, Sykes D, Forn-Cuni G, Pfaff P, Sarott RC, Westphal MV, Mostinski Y, Mach L, Wasinska-Kalwa M, Weise M, Hoare BL, Miljuš T, Mexi M, Roth N, Koers EJ, Guba W, Alker A, Rufer AC, Kuznir EA, Huber S, Raposo C, Zirwes EA, Osterwald A, Pavlovic A, Moes S, Beck J, Nettekoven M, Benito-Cuesta I, Grande T, Drawnel F, Widmer G, Holzer D, van der Wel T, Mandhair H, Honer M, Fingerle J, Scheffel J, Broichhagen J, Gawrisch K, Romero J, Hillard CJ, Varga ZV, van der Stelt M, Pacher P, Gertsch J, Ullmer C, McCormick PJ, Oddi S, Spaink HP, Maccarrone M, Veprintsev DB, Carreira EM, Grether U, Nazaré M. [Detection of cannabinoid receptor type 2 in native cells and zebrafish with a highly potent, cell-permeable fluorescent probe.](#) *Chem Sci.* 2022 May 18;13(19):5539-5545. doi: 10.1039/d1sc06659e. eCollection 2022 May 18. PubMed PMID: 35694350; PubMed Central PMCID: PMC9116301.
- Gómez-Sánchez-Lafuente C, Guzman-Parra J, Suarez-Perez J, Bordallo-Aragon A, Rodriguez-de-Fonseca F, Mayoral-Cleries F. [Trends in Psychiatric Hospitalizations of Patients With Dual Diagnosis in Spain.](#) *J Dual Diagn.* 2022 Apr-Jun;18(2):92-100. doi: 10.1080/15504263.2022.2053770. Epub 2022 Apr 7. PubMed PMID: 35387575.
- González-Ortega I, Echeburúa E, Alberich S, Bernardo M, Vieta E, de Pablo GS, González-Pinto A. [Cognitive Behavioral Therapy Program for Cannabis Use Cessation in First-Episode Psychosis Patients: A 1-Year Randomized Controlled Trial.](#) *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Jun 15;19(12). doi: 10.3390/ijerph19127325. PubMed PMID: 35742573.
- Harding BN, Austin TR, Floyd JS, Smith BM, Szklo M, Heckbert SR. [Self-reported marijuana use and cardiac arrhythmias \(from the Multiethnic Study of Atherosclerosis\).](#) *Am J Cardiol.* 2022 Jun 17;. doi: 10.1016/j.amjcard.2022.05.004. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 35725675.
- Íncera-Fernández D, Román FJ, Gámez-Guadix M. [Risky Sexual Practices, Sexually Transmitted Infections, Motivations, and Mental Health among Heterosexual Women and Men Who Practice Sexualized Drug Use in Spain.](#) *Int J Environ Res Public Health.* 2022 May 24;19(11). doi: 10.3390/ijerph19116387. PubMed PMID: 35681972.
- Ioannidis K, Tomprou I, Mitsis V. [An Alternative In Vitro Propagation Protocol of Cannabis sativa L. \(Cannabaceae\) Presenting Efficient Rooting, for Commercial Production.](#) *Plants (Basel).* 2022 May 18;11(10). doi: 10.3390/plants11101333. PubMed PMID: 35631759.

- Jiménez-Vinaja R, Imbernón M, Parés-Bayerri A, Ona G, Parés O, Bouso JC. [Jailhouse rock: health status, patterns of use, and subjective benefits of cannabis use in a sample of inmates in Spanish prisons.](#) Rev Esp Sanid Penit. 2022 Jan-Apr;24(1):9-14. doi: 10.18176/resp.00044. PubMed PMID: 35411912; PubMed Central PMCID: PMC9017606.
- Ledesma-Corvi S, Hernández-Hernández E, García-Fuster MJ. [Exploring pharmacological options for adolescent depression: a preclinical evaluation with a sex perspective.](#) Transl Psychiatry. 2022 Jun 1;12(1):220. doi: 10.1038/s41398-022-01994-y. PubMed PMID: 35650182.
- Lin X, Xu Z, Carey L, Romero J, Makriyannis A, Hillard CJ, Ruggiero E, Dockum M, Houk G, Mackie K, Albrecht PJ, Rice FL, Hohmann AG. [A peripheral CB2 cannabinoid receptor mechanism suppresses chemotherapy-induced peripheral neuropathy: evidence from a CB2 reporter mouse.](#) Pain. 2022 May 1;163(5):834-851. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002502. PubMed PMID: 35001054; PubMed Central PMCID: PMC8942871.
- López-Gil JF, Cavero-Redondo I, Tárraga López PJ, Jiménez-López E, González AD, Sequí-Domínguez I, Mesas AE. [Anxiety-Induced Sleep Disturbance and Associated Lifestyle Behaviors According to Sex in Argentine Adolescents.](#) Front Behav Neurosci. 2022;16:860241. doi: 10.3389/fnbeh.2022.860241. eCollection 2022. PubMed PMID: 35548694; PubMed Central PMCID: PMC9084278.
- Luque B, García V, Tabernero C. [Depression and Cognitive Impairment in a Spanish Sample of Psychoactive Substance Users Receiving Mental Health Care.](#) Healthcare (Basel). 2022 May 11;10(5). doi: 10.3390/healthcare10050887. PubMed PMID: 35628023.
- Marrot L, Meile K, Zouari M, DeVallance D, Sandak A, Herrera R. [Characterization of the Compounds Released in the Gaseous Waste Stream during the Slow Pyrolysis of Hemp \(*Cannabis sativa* L.\).](#) Molecules. 2022 Apr 27;27(9). doi: 10.3390/molecules27092794. PubMed PMID: 35566144; PubMed Central PMCID: PMC9100882.
- Mazzara E, Carletti R, Petrelli R, Mustafa AM, Caprioli G, Fiorini D, Scortichini S, Dall'Acqua S, Sut S, Nuñez S, López V, Zheljzkov VD, Bonacucina G, Maggi F, Cespi M. [Green extraction of hemp \(*Cannabis sativa* L.\) using microwave method for recovery of three valuable fractions \(essential oil, phenolic compounds and cannabinoids\): a central composite design optimization study.](#) J Sci Food Agric. 2022 Apr 29;. doi: 10.1002/jsfa.11971. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 35485728.
- Mestre-Pintó JI, Fonseca F, Schaub MP, Baumgartner C, Alias-Ferri M, Torrens M. [CANreduce-SP-adding psychological support to web-based adherence-focused guided self-help for cannabis users: study protocol for a three-arm randomized control trial.](#) Trials. 2022 Jun 22;23(1):524. doi: 10.1186/s13063-022-06399-2. PubMed PMID: 35733201.
- Milián L, Monleón-Guinot I, Sancho-Tello M, Galbis JM, Cremades A, Almenar-Ordaz M, Peñaroja-Martínez J, Farras R, Martín de Llano JJ, Carda C, Mata M. [In Vitro Effect of \$\Delta^9\$ -Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol on Cancer-Associated Fibroblasts Isolated from Lung Cancer.](#) Int J Mol Sci. 2022 Jun 17;23(12). doi: 10.3390/ijms23126766. PubMed PMID: 35743206.
- Molina-Holgado E, Esteban PF, Arevalo-Martín Á, Moreno-Luna R, Molina-Holgado F, García-Ovejero D. [Endocannabinoid signaling in oligodendroglia.](#) Glia. 2022 Apr

12;. doi: 10.1002/glia.24180. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 35411970.

Morales P, Muller C, Jagerovic N, Reggio PH. [Targeting CB2 and TRPV1: Computational Approaches for the Identification of Dual Modulators.](#) *Front Mol Biosci.* 2022;9:841190. doi: 10.3389/fmolb.2022.841190. eCollection 2022. PubMed PMID: 35281260; PubMed Central PMCID: PMC8914543.

Morcuende A, García-Gutiérrez MS, Tambaro S, Nieto E, Manzanares J, Femenia T. [Immunomodulatory Role of CB2 Receptors in Emotional and Cognitive Disorders.](#) *Front Psychiatry.* 2022;13:866052. doi: 10.3389/fpsy.2022.866052. eCollection 2022. Review. PubMed PMID: 35492718; PubMed Central PMCID: PMC9051035.

Moreno-Sanz G, Madiedo A, Hernandez P, Kratz J, Aizpurua-Olaizola O, Brown MRD, López JR, Patiño J, Mendivelso FO. [Sex-Dependent Prescription Patterns and Clinical Outcomes Associated With the Use of Two Oral Cannabis Formulations in the Multimodal Management of Chronic Pain Patients in Colombia.](#) *Front Pain Res (Lausanne).* 2022;3:854795. doi: 10.3389/fpain.2022.854795. eCollection 2022. PubMed PMID: 35399153; PubMed Central PMCID: PMC8987276.

Muñiz-Bustamante L, Caballero-Casero N, Rubio S. [Drugs of abuse in tap water from eight European countries: Determination by use of supramolecular solvents and tentative evaluation of risks to human health.](#) *Environ Int.* 2022 Jun;164:107281. doi: 10.1016/j.envint.2022.107281. Epub 2022 May 6. PubMed PMID: 35561596.

Navarro-Tapia E, Codina J, Villanueva-Blasco VJ, García-Algar Ó, Andreu-Fernández V. [Detection of the Synthetic Cannabinoids AB-CHMINACA, ADB-CHMINACA, MDMB-CHMICA, and 5F-MDMB-PINACA in Biological Matrices: A Systematic Review.](#) *Biology (Basel).* 2022 May 23;11(5). doi: 10.3390/biology11050796. Review. PubMed PMID: 35625524.

Ortiz-Peregrina S, Casares-López M, Ortiz C, Castro-Torres JJ, Martino F, Jiménez JR. [Comparison of the effects of alcohol and cannabis on visual function and driving performance. Does the visual impairment affect driving?.](#) *Drug Alcohol Depend.* 2022 Aug 1;237:109538. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2022.109538. Epub 2022 Jun 14. PubMed PMID: 35717788.

Parameswaran J, Goicoechea L, Planas-Serra L, Pastor A, Ruiz M, Calingasan NY, Guilera C, Aso E, Boada J, Pamplona R, Portero-Otín M, de la Torre R, Ferrer I, Casasnovas C, Pujol A, Fourcade S. [Activating cannabinoid receptor 2 preserves axonal health through GSK-3 \$\beta\$ /NRF2 axis in adrenoleukodystrophy.](#) *Acta Neuropathol.* 2022 Jul 1;. doi: 10.1007/s00401-022-02451-2. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 35778568.

Peruga A, Martínez C, Fu M, Ballbè M, Tigova O, Carnicer-Pont D, Fernández E. [\[Current use of electronic cigarettes among never smoker high school students\].](#) *Gac Sanit.* 2022 Apr 24;. doi: 10.1016/j.gaceta.2022.01.004. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 35477507.

Puértolas-Gracia B, Barbaglia MG, Gotsens M, Parés-Badell O, Brugal MT, Torrens M, Treviño L, Rodríguez-Díaz C, Vázquez-Vázquez JM, Pascual A, Coromina-Gimferrer M, Jiménez-Deñas M, Oliva I, González E, Mestre N, Bartroli M. [Lifetime Dual Disorder Screening and Treatment Retention: A Pilot Cohort Study.](#) *J Clin Med.* 2022 Jun 28;11(13). doi: 10.3390/jcm11133760. PubMed PMID: 35807045.

Radha, Prakash S, Sharma N, Kumar A, Kumari N, Puri S, Pundir A, Kumar V, Sharma AK, Rais N, Dey A, Lorenzo JM, Mekhemar M, Kumar M. [A survey on ethnoveterinary](#)

[medicines used by the tribal migratory shepherds of Northwestern Himalaya.](#) J Ethnopharmacol. 2022 Jun 20;296:115467. doi: 10.1016/j.jep.2022.115467. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 35738470.

Riera-Sampol A, Rodas L, Martínez S, Moir HJ, Tauler P. [Caffeine Intake among Undergraduate Students: Sex Differences, Sources, Motivations, and Associations with Smoking Status and Self-Reported Sleep Quality.](#) Nutrients. 2022 Apr 16;14(8). doi: 10.3390/nu14081661. PubMed PMID: 35458223; PubMed Central PMCID: PMC9029267.

Rivera P, Guerra-Cantera S, Vargas A, Díaz F, García-Úbeda R, Tovar R, Ramírez-López MT, Argente J, de Fonseca FR, Suárez J, Chowen JA. [Maternal hypercaloric diet affects factors involved in lipid metabolism and the endogenous cannabinoid systems in the hypothalamus of adult offspring: sex-specific response of astrocytes to palmitic acid and anandamide.](#) Nutr Neurosci. 2022 May;25(5):931-944. doi: 10.1080/1028415X.2020.1821519. Epub 2020 Sep 21. PubMed PMID: 32954972.

Romero S, de la Serna E, Baeza I, Valli I, Pariente JC, Picado M, Bargalló N, Sugranyes G, Castro-Fornieles J. [Altered White Matter Integrity at Illness Onset in Adolescents With a First Episode of Psychosis.](#) Front Psychiatry. 2022;13:876793. doi: 10.3389/fpsy.2022.876793. eCollection 2022. PubMed PMID: 35619614; PubMed Central PMCID: PMC9127302.

Romero-Rodríguez E, Chen CA, Dukes KA, Hartlage K, Palfai TP, Magane KM, Samet JH, Saitz R. [Cannabis and cocaine use, drinking outcomes, and quality of life in general hospital inpatients with alcohol use disorder.](#) Subst Abus. 2022;43(1):1225-1230. doi: 10.1080/08897077.2022.2074592. PubMed PMID: 35670771.

Ruiz de Martín Esteban S, Benito-Cuesta I, Terradillos I, Martínez-Relimpio AM, Arnanz MA, Ruiz-Pérez G, Korn C, Raposo C, Sarott RC, Westphal MV, Elezgarai I, Carreira EM, Hillard CJ, Grether U, Grandes P, Grande MT, Romero J. [Cannabinoid CB₂ Receptors Modulate Microglia Function and Amyloid Dynamics in a Mouse Model of Alzheimer's Disease.](#) Front Pharmacol. 2022;13:841766. doi: 10.3389/fphar.2022.841766. eCollection 2022. PubMed PMID: 35645832; PubMed Central PMCID: PMC9136843.

Sánchez-de la Torre A, Aguado T, Huerga-Gómez A, Santamaría S, Gentile A, Chara JC, Matute C, Monory K, Mato S, Guzmán M, Lutz B, Galve-Roperh I, Palazuelos J. [Cannabinoid CB₁ receptor gene inactivation in oligodendrocyte precursors disrupts oligodendrogenesis and myelination in mice.](#) Cell Death Dis. 2022 Jul 7;13(7):585. doi: 10.1038/s41419-022-05032-z. PubMed PMID: 35798697.

Schmid Y, Galicia M, Vogt SB, Liechti ME, Burillo-Putze G, Dargan PI, Dines AM, Giraudon I, Heyerdahl F, Hovda KE, Wood DM, Yates C, Miró Ò. [Differences in clinical features associated with cannabis intoxication in presentations to European emergency departments according to patient age and sex.](#) Clin Toxicol (Phila). 2022 Apr 11;:1-8. doi: 10.1080/15563650.2022.2060116. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 35404194.

Serrano A, Natividad LA. [Alcohol-Endocannabinoid Interactions: Implications for Addiction-Related Behavioral Processes.](#) Alcohol Res. 2022;42(1):09. doi: 10.35946/arcr.v42.1.09. eCollection 2022. Review. PubMed PMID: 35655710; PubMed Central PMCID: PMC9132373.

Setién-Suero E, Ayesa-Arriola R, Peña J, Crespo-Facorro B, Ojeda N. [Longitudinal effects of cannabis use on attentional processes in patients with first episode of psychosis.](#) Schizophr Res. 2022 Jun;244:71-80. doi:

10.1016/j.schres.2022.05.011. Epub 2022 May 25. PubMed PMID: 35640355.

Sönmez İ, Palamar JJ. [Sexual Orientation and Age of First Drug Use Among Adults in the United States](#). *Subst Use Misuse*. 2022;57(8):1313-1321. doi: 10.1080/10826084.2022.2079138. Epub 2022 May 25. PubMed PMID: 35614545.

Ten-Blanco M, Flores Á, Pereda-Pérez I, Piscitelli F, Izquierdo-Luengo C, Cristino L, Romero J, Hillard CJ, Maldonado R, Di Marzo V, Berrendero F. [Amygdalar CB2 cannabinoid receptor mediates fear extinction deficits promoted by orexin-A/hypocretin-1](#). *Biomed Pharmacother*. 2022 May;149:112925. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112925. Epub 2022 Apr 9. PubMed PMID: 35477218.

Ueberall MA, Essner U, Vila Silván C, Mueller-Schwefe GHH. [Comparison of the Effectiveness and Tolerability of Nabiximols \(THC:CBD\) Oromucosal Spray versus Oral Dronabinol \(THC\) as Add-on Treatment for Severe Neuropathic Pain in Real-World Clinical Practice: Retrospective Analysis of the German Pain e-Registry](#). *J Pain Res*. 2022;15:267-286. doi: 10.2147/JPR.S340968. eCollection 2022. PubMed PMID: 35140513; PubMed Central PMCID: PMC8819705.

Ueberall MA, Vila Silván C, Essner U, Mueller-Schwefe GHH. [Effectiveness, Safety, and Tolerability of Nabiximols Oromucosal Spray vs Typical Oral Long-Acting Opioid Analgesics in Patients with Severe Neuropathic Back Pain: Analysis of 6-Month Real-World Data from the German Pain e-Registry](#). *Pain Med*. 2022 Apr 8;23(4):745-760. doi: 10.1093/pm/pnab263. PubMed PMID: 34480564; PubMed Central PMCID: PMC8992580.

Vicente-Acosta A, Ceprian M, Sobrino P, Pazos MR, Loría F. [Cannabinoids as Glial Cell Modulators in Ischemic Stroke: Implications for Neuroprotection](#). *Front Pharmacol*. 2022;13:888222. doi: 10.3389/fphar.2022.888222. eCollection 2022. Review. PubMed PMID: 35721207; PubMed Central PMCID: PMC9199389.

Vidal-Palencia L, Ramon-Duaso C, González-Parra JA, Busquets-García A. [Gene Expression Analysis of the Endocannabinoid System in Presymptomatic APP/PS1 Mice](#). *Front Pharmacol*. 2022;13:864591. doi: 10.3389/fphar.2022.864591. eCollection 2022. PubMed PMID: 35370697; PubMed Central PMCID: PMC8971609.

Vila Silván C, Vaney C, Dykukha I. [Systematic reviews of randomized controlled trials of cannabinoid products in chronic pain conditions and for symptoms associated with multiple sclerosis: what do they tell us?](#) *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2022 Jun 9; doi: 10.1080/17512433.2022.2088501. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 35679523.

Vimal D, D'Souza LC, Rai V, Lal S, Sharma A, Gupta SC. [Efficacy of cannabis and its constituents in disease management: Insights from clinical studies](#). *Curr Med Chem*. 2022 May 25; doi: 10.2174/0929867329666220525124818. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 35619266.

Zamboni L, Portoghese I, Congiu A, Zandonai T, Casari R, Fusina F, Bertoldi A, Lugoboni F. [Polysubstance Use Patterns Among High Dose Benzodiazepine Users: A Latent Class Analysis and Differences Between Male and Female Use](#). *Front Psychiatry*. 2022;13:811130. doi: 10.3389/fpsy.2022.811130. eCollection 2022. PubMed PMID: 35145442; PubMed Central PMCID: PMC8821140.

Zielińska A, Cano A, Andreani T, Martins-Gomes C, Silva AM, Szalata M, Słomski R, Souto EB. [Lipid-Drug Conjugates and Nanoparticles for the Cutaneous Delivery of Cannabidiol](#). *Int J Mol Sci*. 2022 May 31;23(11). doi: 10.3390/ijms23116165. Review. PubMed PMID: 35682847.

Composición de la Junta Directiva de la SEIC

Presidente: Pedro Grandes (Universidad del País Vasco)

Vicepresidenta: Cristina Sánchez (Universidad Complutense de Madrid)

Secretaria: Nagore Puente (Universidad del País Vasco)

Tesorera: Nadine Jagerovic (Instituto de Química Médica-CSIC, Madrid)

Vocales:

Andrés Ozaita (Universitat Pompeu Fabra, Barcelona)

Ruth Pazos (Hospital Universitario Fundación Alcorcón/Universidad Francisco de Vitoria, Madrid)

Carmen Rodríguez (Universidad Complutense de Madrid)

Julián Romero (Universidad Francisco de Vitoria, Madrid)

Juan Suárez (Hospital Universitario Regional de Málaga-IBIMA)

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: 946013597; e-mail: info@seic.es

Dirección Web: <http://www.seic.es>

Facebook: Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides-SEIC

Twitter: @SEICannabinoide