

Contenido:

1. Saludo del Presidente
2. Premio de la 11ª Reunión anual de la SEIC, Pontevedra, 2010: "Papel del receptor cannabinoide CB₂ en la generación y progresión de los tumores de mama ErbB2 positivos" (Eduardo Pérez-Gómez)
3. Premio de la 11ª Reunión anual de la SEIC, Pontevedra, 2010: "El receptor huérfano GPR55 promueve la proliferación de células tumorales vía ERK" (Clara Andradas Arias)
4. Artículo: "Efectos del consumo de cannabis en la sintomatología y/o evolución de la esquizofrenia" (Javier Pedraza Valiente)
5. Agenda
6. Últimas publicaciones sobre cannabinoides de investigadores españoles

1. Saludo del Presidente

Estimados socios de la SEIC,

Pasa el tiempo y ya tenemos un nuevo boletín de la SEIC, el primero del año 2011, entre esas muchas cosas que acumulamos para leer cuando tengamos un poco de tiempo. Yo noto cómo pasa el tiempo en relación a este boletín, no porque se me acumulen para leer, sino porque siempre hay alguien del comité editorial que me reclama de forma periódica la carta que abre cada número, primero obviamente de forma tranquila y al final siempre teniendo que tirarme un poco de las orejas para que no me haga el remolón y la acabé de una maldita vez. Por cierto, como este boletín es el primero del 2011, aprovecho para deseáros un Feliz Año a todos los miembros de la SEIC y a todos los lectores de este boletín.

Lo primero que quiero comentar es parte del pasado y se refiere a la 11ª Reunión que celebramos en Pontevedra al final del pasado mes de noviembre. Los que estuvisteis, lo notaríais por vosotros mismos, y los que no, espero que alguien que sí estuvo os haya dicho que todo fue estupendo tanto en lo que se refiere a ciencia como en lo que se refiere a organización, y de esto último hay una responsable principal que es Ruth Pazos, a la que debemos mucho de lo bueno que vivimos esos días. Gracias Ruth por acercarnos Galicia, por permitirnos disfrutar de la cultura y de la gastronomía gallega en esos días, y por el buen recuerdo con el que todos hemos regresado a casa después de la Reunión. También hay que extender ese agradecimiento a quienes aportaron su granito de arena en diferentes aspectos de la reunión, miembros del comité organizador, conferenciantes invitados, participantes en la mesa redonda y en las sesiones orales o de posters, sponsors, y como no, también a los padres de Ruth que fueron parte del éxito de la reunión. Como todos los años, el ambiente y la atmósfera que rodeó la Reunión fueron estupendos. Como todos los años, las mejores presentaciones orales o en forma de poster recibieron sus correspondientes premios oficiales, todos ellos muy merecidos aunque también podrían haberlos recibido muchas otras presentaciones que fueron también muy meritorias e interesantes, lo que demuestra una vez

más el excelente nivel que cada año alcanza la reunión. Ahí va una foto de los premiados de este año:



Como otros años, también hubo espacio para los llamados “premios no-oficiales”, el premio bueno y el premio menos bueno, que forman parte de los momentos más lúdicos y desenfadados de la Reunión y que siempre ayudan al buen rollo que intentamos mantener entre todos. Por segundo año consecutivo, y gracias a que también este año tuvimos un aperitivo final en el propio sitio de la Reunión, los premios no-oficiales involucraron a la mayor parte de los asistentes. Quiero decir que a mí me gustan los premios no-oficiales, me gusta el buen rollo con el que todos aceptan estar propuesto para uno o para otro, me gusta la caricatura que hacemos de nosotros mismos con comentarios sobre frases o momentos que hemos vivido a lo largo de la Reunión, pero no puedo dejar de decir algo que sucedió este año y sobre lo que, desde mi punto de vista, deberíamos reflexionar. Votar para un premio con frases o situaciones referidas al trabajo o a la presentación de una persona suele ser divertido, pero deberíamos pensar sobre otras afirmaciones que pueden referirse a rasgos o características físicas de esa persona, que no tienen por qué ser tan divertidas, que pueden resultar desagradables para los propios interesados y para los demás, y de las que creo que deberíamos pasar. Bueno, creo que tenía que decir lo que he dicho y que cada cual lo interprete como entienda que deba hacerlo. Para finalizar el tema de la reunión, copio una foto de todo el grupo tomada al finalizar la Reunión, aunque no es de muy buena calidad:



Si la carta ha empezado por el pasado, me muevo ahora al presente para decirles que, dentro de este boletín, vais a encontrar artículos e información muy interesante, en concreto, dos artículos sobre cannabinoides y cáncer de premiados en la Reunión de Pontevedra, Clara Andradas y Eduardo Pérez-Gómez, así como un artículo sobre el controvertido tema de la esquizofrenia y el consumo de cannabis, sobre el que intentamos reflexionar en el boletín de la SEIC de forma habitual.

Y para cerrar, algunas cuestiones de futuro, como los diferentes congresos que sobre cannabinoides se van a realizar a lo largo del año 2011, y de los que ya habréis recibido, y seguiréis recibiendo, información. Por ejemplo, en los días 7 al 9 de abril se celebran las XXXVIII Jornadas Nacionales de Socidrogalcohol (www.socidrogalcohol2011.org) donde la SEIC ha propuesto, y el comité organizador lo ha aprobado, que se desarrolle un simposio con el tema "Nuevas perspectivas en el estudio de la posible relación del sistema endocannabinoide y la esquizofrenia", simposio en el que van a participar varios miembros de la SEIC. Los días 22 a 27 de mayo habrá una Gordon Conference sobre "Cannabinoid Function in the CNS" en Suiza (www.grc.org/programs.aspx?year=2011&program=cannab). Del 5 al 10 de julio será el congreso de la ICRS (www.icrs2011.org/) de nuevo en Chicago. Los días 8 al 10 de septiembre se celebrará en Bonn la reunión conjunta de la IACM y la 5ª edición del Workshop Europeo de Investigación sobre Cannabinoides (www.bonn2011.org). En todos estos eventos habrá participación de miembros de la SEIC entre los conferenciantes, pero también esperamos que haya comunicaciones y/o posters presentados por miembros de los diferentes grupos. Y para cerrar el año, tendremos de nuevo una edición de la reunión anual de la SEIC, este año en Pamplona. Queda todavía para ello, pero pronto iréis recibiendo las primeras informaciones.

Un abrazo,
Javier Fernández Ruiz

2. Premio de la 11ª Reunión Anual de la SEIC, Pontevedra, 2010

PAPEL DEL RECEPTOR CANNABINOIDE CB₂ EN LA GENERACIÓN Y PROGRESIÓN DE LOS TUMORES DE MAMA ERBB2 POSITIVOS

Eduardo Pérez-Gómez
Universidad Complutense de Madrid

Numerosos trabajos han demostrado que los cannabinoides desencadenan efectos antiproliferativos, antiangiogénicos y antimetastásicos, lo que los convierte en potenciales agentes antitumorales. Los cannabinoides actúan uniéndose a receptores específicos pertenecientes a la familia de receptores acoplados a proteínas G. Hasta la fecha se han clonado y caracterizado dos, denominados CB₁ y CB₂ (1). Aunque está bien demostrado que la activación farmacológica de estos receptores desencadena los efectos antitumorales mencionados, existe muy poca información sobre el papel del sistema endocannabinoide (incluidos estos receptores) en la fisiopatología del cáncer.

Varios trabajos han relacionado la expresión de CB₂ con el grado de malignidad de ciertos tumores como gliomas (2), tumores de próstata (3) y tumores de mama (4). En concreto, nuestro laboratorio ha descrito recientemente la existencia de una fuerte asociación de los tumores de mama ErbB2 positivos (muy agresivos y con muy baja supervivencia) con la alta expresión de CB₂, no así con CB₁ (5). Sin embargo, hasta la fecha no se ha analizado el papel de CB₂ en la génesis y/o progresión tumoral.

El cáncer de mama es el tipo de tumor más frecuente en el ser humano representando aproximadamente el 30% de los tumores diagnosticados cada año. Los avances en el análisis de perfil de expresión han revelado la alta heterogeneidad existente en esta clase de tumores. Estos estudios han permitido identificar subgrupos con características moleculares específicas. Uno de estos subgrupos corresponde a los tumores que sobre-expresan el receptor tirosina quinasa ErbB2 (Her2 en humanos y Neu en rata), miembro número dos de la familia de receptores del Factor de

Crecimiento Epidérmico (EGFR) (6). Estos tumores representan aproximadamente entre el 20-30% del total de los tumores de mama, y se caracterizan por ser muy agresivos y estar asociados a una baja supervivencia de las pacientes.

La generación de modelos animales que sobre-expresan ErbB2 en el tejido mamario representa un avance fundamental en el conocimiento de la función de esta proteína en la generación y la progresión de este tipo de tumores. En este sentido, las ratonas MMTV-neu representan un modelo ideal para este estudio. Estas ratonas sobre-expresan el gen neu (homólogo de rata de ErbB2) dirigido al tejido mamario bajo la acción del promotor del virus mamario del tumor del ratón (MMTV) y desarrollan adenocarcinomas con una latencia de entre cinco y doce meses. Por otro lado, un único animal MMTV-neu es capaz de desarrollar tumores en varias de sus mamas. Además, si se les deja progresar, estos tumores pueden generar metástasis, mayoritariamente en pulmón (7).

Para analizar el papel del receptor CB₂ en la fisiopatología de los tumores de mama ErbB2 positivos, nuestro laboratorio ha generado ratonas con dos modificaciones genéticas diferentes: Por un lado son MMTV-neu (que desarrollan tumores de mama espontáneamente) y además son deficientes en CB₂ (CB₂^{-/-}). Así pues hemos comparado la evolución de los tumores de dos grupos de ratonas: MMTV-neu;CB₂^{+/+} y MMTV-neu;CB₂^{-/-}.

Las ratonas MMTV-neu;CB₂^{-/-} poseen una cinética de aparición de tumores retardada con respecto los MMTV-neu;CB₂^{+/+}. La t₅₀ (tiempo necesario para que la mitad de los animales hayan desarrollado un tumor) se retrasó un mes y medio en los animales MMTV-neu;CB₂^{-/-} con respecto a los MMTV-neu;CB₂^{+/+}. Además, mientras que a los 300 días de vida el 50% de las ratonas MMTV-neu;CB₂^{+/+} ya habían desarrollado algún tumor (en algunos casos hasta 6 tumores el mismo animal, con una media de 1.2 tumores por ratón), únicamente el 28% de las ratonas MMTV-neu;CB₂^{-/-} tenían tumores (como máximo 2), con una media de 0.4 tumores por ratón. Estos datos sugieren un papel importante de CB₂ en la generación tumoral.

Por otro lado hemos analizado la evolución de los tumores, midiendo su tamaño a los 70 días después de su aparición. Mientras que la media de los tumores en las ratonas MMTV-neu;CB₂^{+/+} fue de 3000mm³, las ratonas MMTV-neu;CB₂^{-/-} desarrollaron tumores con una media de 1800mm³, siendo esta diferencia significativa. Estos resultados sugieren que CB₂ también posee un papel fundamental en el crecimiento tumoral.

Por último, hemos analizamos el número de animales con metástasis pulmonar al término del experimento, con el fin de estudiar la progresión maligna de estos tumores. Mientras que el 55.5% de los animales MMTV-neu;CB₂^{+/+} tenían macrometástasis pulmonares, este dato era menor para los MMTV-neu;CB₂^{-/-}, 42.1%. Estos datos indican que CB₂ podría tener un papel importante en la progresión tumoral en cáncer de mama.

Como conclusión de nuestro trabajo podemos decir que la expresión del receptor de cannabinoides CB₂ en los tumores de mama ErbB2 positivos juega un papel fundamental en la generación, crecimiento y progresión tumoral.

Referencias

1. Guzman M. Cannabinoids: potential anticancer agents. Nat Rev Cancer 2003;3: 745-755.
2. Galve-Roperh I, Sanchez C, Cortes ML, Gomez del Pulgar T, Izquierdo M, Guzman M. Anti-tumoral action of cannabinoids: involvement of sustained ceramide accumulation and extracellular signal-regulated kinase activation. Nat Med 2000;6: 313-319.
3. Sarfaraz S, Adhami VM, Syed DN, Afaq F, Mukhtar H. Cannabinoids for cancer treatment: progress and promise. Cancer Res 2008;68: 339-342.
4. Caffarel MM, Sarrio D, Palacios J, Guzman M, Sánchez C. Delta9-tetrahydrocannabinol inhibits cell cycle progression in human breast cancer cells through Cdc2 regulation. Cancer Res 2006;66: 6615-21.
5. Caffarel MM, Andradas C, Mira E, Pérez-Gómez E, Cerutti C, Flores JM, Moreno-Bueno G, García-Real I, Palacios J, Mañes

S, Guzmán M and Sánchez C. Cannabinoids reduce ErbB2-driven breast cancer progression through Akt inhibition *Molecular Cancer* 2010, 9:196.

6. Hergueta-Redondo M, Palacios J, Cano A, Moreno-Bueno G. "New" molecular taxonomy in breast cancer. *Clinical and Translational Oncology*. 2008 (12):777-85.

7. Ursini-Siegel J, Schade B, Cardiff RD, Muller WJ. Insights from transgenic mouse models of ERBB2-induced breast cancer. *Nat Rev Cancer* 2007;7: 389-97.

3. Premio de la 11ª Reunión Anual de la SEIC, Pontevedra, 2010

EL RECEPTOR HUÉRFANO GPR55 PROMUEVE LA PROLIFERACIÓN DE CÉLULAS TUMORALES VÍA ERK

Clara Andradas Arias
Universidad Complutense de Madrid

Los receptores acoplados a proteínas G (GPCRs) constituyen una de las mayores superfamilias de receptores celulares. Controlan funciones fisiológicas cruciales, y su disfunción provoca numerosas enfermedades humanas (1).

GPR55 es un GPCR huérfano que se ha propuesto recientemente como posible receptor de cannabinoides. Distintos estudios sugieren que su ligando endógeno es el lisofosfatidilinositol (LPI) (2-3), pero también se ha descrito que distintos compuestos cannabinoides pueden unirse y activar (o inactivar) este receptor (3). Sin embargo, debido a la controversia en los resultados farmacológicos, actualmente no se puede clasificar a GPR55 como un receptor de cannabinoides (3-4).

El mRNA de GPR55 se expresa en distintos tejidos centrales y periféricos (SNC, algunas células microgiales, glándulas adrenales, partes del tracto gastrointestinal, bazo, timo, células endoteliales, osteoclastos, etc.) (3, 5-10), pero se sabe poco acerca de su función fisiológica y las vías de señalización acopladas a él.

Se conoce que algunos GPCRs juegan un papel importante en la biología celular del cáncer (1), y se ha demostrado que GPR55 se acopla concretamente a proteínas G_{12/13}, G_q que participan en procesos oncogénicos (3, 6, 8, 11). Además, distintos trabajos han sugerido que el LPI podría estar

involucrado en la progresión tumoral (12-13) y que en determinados tumores los niveles extracelulares de este lisofosfolípido están aumentados (14). Con todas estas premisas nos planteamos analizar la relevancia fisiopatológica de GPR55 en el contexto del cáncer.

En primer lugar, analizamos la expresión de GPR55 en 24 líneas tumorales humanas de distinto origen, observando que la mayoría de ellas tienen niveles detectables de su mRNA. También determinamos la expresión del receptor en 38 tumores de mama humanos clasificados por sus características clínico-patológicas, encontrando una correlación entre la expresión de GPR55 y parámetros relacionados con la agresividad de los tumores como el grado histológico o el índice proliferativo. Esta asociación, expresión de GPR55-malignidad tumoral, no parece restringirse al cáncer de mama, ya que también encontramos niveles elevados de este receptor asociados a los estadios más avanzados de adenocarcinomas de páncreas y glioblastomas. Además, en estos últimos, encontramos una asociación entre mayor expresión de GPR55 con menor supervivencia de los pacientes.

Nuestro siguiente objetivo fue intentar dilucidar si los elevados niveles de expresión de GPR55 son causa o consecuencia de la mayor agresividad tumoral. Lo primero que observamos fue que la sobre-expresión de GPR55 tanto en la línea celular HEK293, como en las líneas tumorales EVSA-T (carcinoma de mama) y T98G (glioblastoma), aumentaba su potencial proliferativo. El planteamiento experimental opuesto (disminución de los niveles endógenos de GPR55 mediante RNA interferente de pequeño tamaño (siRNA)),

redujo significativamente la viabilidad de estas líneas celulares.

Para analizar las bases moleculares implicadas en esta relación GPR55-proliferación, centramos nuestros estudios en la cascada ERK/MAPK, principal reguladora de los procesos de proliferación celular. Así, observamos que la sobre-expresión de GPR55 en células HEK293, EVSA-T y T98G aumentaba los niveles de ERK activa, mientras que el silenciamiento selectivo del receptor los disminuía. Observamos además que la sobre-expresión de GPR55 en células HEK293 aumentaba los niveles tanto del mRNA como de la proteína c-Fos, una de las principales dianas de la cascada ERK/MAPK. Por último, comprobamos que la inhibición farmacológica de esta ruta de señalización disminuía la capacidad proliferativa de las células que sobre-expresaban GPR55.

Para finalizar, estudiamos el papel de GPR55 en la proliferación *in vivo*. Para ello generamos tumores subcutáneos en ratones inmunodeficientes a partir de células de glioma T98G. Una vez generados los tumores se apagó la expresión de GPR55 mediante la inyección peritumoral de un siRNA selectivo. Aquellos tumores en los que se había silenciado el receptor crecieron significativamente más lentos que sus correspondientes controles. Además, estos tumores tenían menos células en proliferación (positivas para el marcador Ki67) y niveles significativamente más bajos tanto de ERK activa como de su diana c-Fos.

En resumen, nuestros datos demuestran que la expresión de GPR55 promueve la proliferación de células tumorales, tanto en cultivo como *in vivo*, a través de la activación de la cascada ERK/MAPK. Este fenómeno parece traducirse en una mayor agresividad de aquellos tumores cuyos niveles de GPR55 son elevados. Estas observaciones sugieren que GPR55 desempeña un papel importante en cáncer y que, por tanto, podía considerarse como un posible nuevo biomarcador y nueva diana terapéutica en oncología. Esta hipótesis ha cobrado fuerza en las últimas semanas gracias a la publicación de un artículo de investigación en el que se confirma la relación entre GPR55 y la proliferación de células tumorales (15).

Referencias

1. Dorsam RT, Gutkind JS (2007). G-protein-coupled receptors and cancer. *Nat Rev Cancer* **7**:79-94.
2. Oka S, Nakajima K, Yamashita A, Kishimoto S, Sugiura T (2007). Identification of GPR55 as a lysophosphatidylinositol receptor. *Biochem Biophys Res Commun* **362**: 928-34.
3. Ross RA (2009). The enigmatic pharmacology of GPR55. *Trends Pharmacol Sci* **30**: 156-63.
4. Brown AJ, Robin Hiley C (2009). Is GPR55 an anandamide receptor? *Vitam Horm* **81**: 111-37.
5. Sawzdargo M, Nguyen T, Lee DK, Lynch KR, Cheng R, Heng HH *et al* (1999). Identification and cloning of three novel human G protein-coupled receptor genes GPR52, PsiGPR53 and GPR55: GPR55 is extensively expressed in human brain. *Brain Res Mol Brain Res* **64**: 193-8.
6. Ryberg E, Larsson N, Sjogren S, Hjorth S, Hermansson NO, Leonova J *et al* (2007). The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. *Br J Pharmacol* **152**: 1092-101.
7. Oka S, Kimura S, Toshida T, Ota R, Yamashita A, Sugiura T (2010). Lysophosphatidylinositol Induces Rapid Phosphorylation of p38 Mitogen-Activated Protein Kinase and Activating Transcription Factor 2 in HEK293 Cells Expressing GPR55 and IM-9 Lymphoblastoid Cells. *J Biochem*.
8. Lauckner JE, Jensen JB, Chen HY, Lu HC, Hille B, Mackie K (2008). GPR55 is a cannabinoid receptor that increases intracellular calcium and inhibits M current. *Proc Natl Acad Sci U S A* **105**: 2699-704.
9. Pietr M, Kozela E, Levy R, Rimmerman N, Lin YH, Stella N *et al* (2009). Differential changes in GPR55 during microglial cell activation. *FEBS Lett* **583**: 2071-6.
10. Whyte LS, Ryberg E, Sims NA, Ridge SA, Mackie K, Greasley PJ *et al* (2009). The putative cannabinoid receptor GPR55 affects osteoclast function in vitro and bone mass in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* **106**: 16511-6.

11. Henstridge CM, Balenga NA, Ford LA, Ross RA, Waldhoer M, Irving AJ (2009). The GPR55 ligand L-alpha-lysophosphatidylinositol promotes RhoA-dependent Ca²⁺ signaling and NFAT activation. *FASEB J* **23**: 183-93.

12. Felasca M, Corda D. (1994) Elevated levels and mitogenic activity of lysophosphatidylinositol in k-ras-transformed epithelial cells. *Eur J Biochem* **221**: 383-389.

13. Felasca M, Iurisci C, Carvelli A, Sacchetti A, Corda D. (1998). Release of the mitogen lysophosphatidylinositol from H-Ras-transformed fibroblasts; a possible

mechanism of autocrine control of cell proliferation. *Oncogene* **16**: 2357-2365.

14. Sutphen R, Xu Y, Wilbanks GD, Fiorica J, Grendys Jr EC, LaPolla JP *et al.* (2004) Lysophospholipids are potential biomarkers of ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **13**: 1185-1191.

15. Piñeiro R, Maffucci T, Felasca M (2010). The putative cannabinoid receptor GPR55 defines a novel autocrine loop in cancer cell proliferation. *Oncogene* 2010 Sep 13. [Epub ahead of print].

4. Efectos del consumo de cannabis en la esquizofrenia

El título de este artículo está referido a uno de los aspectos más discutidos dentro de los efectos psicológicos del cannabis en humanos y aunque daría para un trabajo mucho más amplio del que aquí cabe, vamos dar unas pinceladas, intentando resumir los hallazgos más significativos en este campo.

Dos son los aspectos que vamos a contemplar: los efectos cognitivos del cannabis en sujetos con esquizofrenia y los aspectos relacionados con la variación y/o evolución de la esquizofrenia tras consumo de cannabis.

Cognición en los sujetos esquizofrénicos tras consumo de cannabis

Muy recientemente (julio 2010) se ha publicado un metanálisis por un grupo de investigadores con gran conocimiento de este campo y las conclusiones son que los sujetos esquizofrénicos o con un primer episodio psicótico muestran un menor deterioro cognitivo que los sujetos no consumidores (Yücel y cols., 2010), a la par que consideran que existiría un subgrupo de pacientes esquizofrénicos con menor deterioro cognitivo que solamente desarrollan psicosis tras un inicio precoz del consumo de cannabis. Los resultados del grupo de Jockers-Scherübl (2007) muestran datos similares, encontrando que sólo el consumo de cannabis previo a la aparición de la psicosis (en este estudio, antes de los 17 años) produce este mejor rendimiento cognitivo.

Algo similar fue ya citado por un grupo de investigadores españoles (De la Serna y cols., 2010), que sugieren que este subgrupo de pacientes presentarían una menor vulnerabilidad para la psicosis y en los que el consumo de cannabis podría jugar un papel desencadenante de la psicosis. Esta mayor vulnerabilidad podría venir mediada por las diferentes variantes de la COMT (Pelayo-Terán y cols., 2009), por una mayor interrelación de los factores genéticos y el ambiente (Henquet y cols., 2008) o por una menor función de los receptores CB2 cerebrales (Ishiguro y cols., 2010). También los hallazgos de DeRosse y cols., (2010) son similares, pero este grupo considera que estos pacientes constituyen un grupo de mejor rendimiento cognitivo. En estudios anteriores a los ya citados se encontraron datos similares pero fueron interpretados como pacientes con mejor evolución del síndrome psicótico, con mejor rendimiento cognitivo y psicosocial premórbido, en los que el cannabis no producía tanto daño como en otros sujetos con peor ajuste psicosocial premórbido (por ejemplo, pacientes con trastorno esquizoide o esquizotípico).

Estos hallazgos pueden estar en contradicción con los resultados de diversas investigaciones que muestran una disminución de la materia gris cerebral, entre ellos en Szeszko y cols (2007) y el más reciente de Yücel y cols., (2008), aunque este último es en sujetos no esquizofrénicos.

Efectos del consumo de cannabis en la sintomatología y/o evolución de la esquizofrenia

Clásicamente se ha considerado que el consumo de cannabis provoca un aumento de la sintomatología positiva (delirios y alucinaciones), así de los trastornos de conducta en los sujetos esquizofrénicos, aunque Peralta y Cuesta (1992) encontraron una disminución de los síntomas negativos, lo que podría apoyar la hipótesis de la automedicación en estos sujetos (para revisión, ver Núñez Domínguez, 2004). Sin embargo una reciente revisión de los trabajos publicados sobre este tema (Zammit y cols., 2009) (los autores sólo incluyen 10 estudios) concluye que los datos obtenidos carecen de fiabilidad y que los resultados significativos disminuyen de potencia si se incluyen variables de confusión. Sin embargo un estudio de seguimiento de 229 pacientes durante diez años (Foti y cols., 2010) muestra que el consumo de cannabis sí está asociado a una peor evolución de los pacientes (medido con la escala SAPS), a pesar de incluir múltiples factores de confusión.

Conclusiones

Como ocurre en otros aspectos de las relaciones entre consumo de cannabis y psicosis, la polémica sobre el efecto del cannabis en la esquizofrenia sigue abierta, lo cual estimula la realización de nuevos estudios que perfilen más y mejor dichas relaciones (por ejemplo, la importancia del % de cannabidiol en el cannabis consumido, dado su efecto "protector" en las consecuencias psicológicas del consumo de cannabis (Bhattacharyya y cols., 2010)

Bibliografía

1. Bhattacharyya S, Morrison PM, Fusar-Poli P, Martín-Santos R, Borgwardt S, Winton-Brown T y cols. (2010) Opposite effects of Delta-9-Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol on human brain function and psychopathology. *Neuropsychopharmacology*, 35- 764-774.
2. De la Serna E, Mayoral M, Baeza I, Arango C, Andrés P, Bombin I, y cols., (2010) Cognitive functioning in children and adolescents in their first episode of psychosis. *The Journal of Nervous and Mental Diseases*, 198 (2): 159-162.
3. DeRosse P, Kaplan A, Burdick KE, Mahotra AK (2010) Cannabis use disorder in schizophrenia: Effects on cognition and symptoms. *Schizophrenia research*, 1-3: 95-100.
4. Foti DJ, Kotov R, Guey LT, Bromet EJ (2010) Cannabis use and the course of schizophrenia: 10-Year Follow-Up study after first hospitalization. *American Journal of Psychiatry*, 167: 987-993.
5. Henquet C, Di Forti M, Morrison P, Kuepper R, Murray RM (2008) Gene-Environment interplay between cannabis and psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 36 (6) :1111-1121.
6. Ishiguro H, Horiuchi Y, Ishikawa M, Koga M, Imai K, Suzuki Y y cols, (2010) Brain cannabinoid CB2 receptor in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 67: 974-982.
7. Jockers-Scherübl MC, Wolf T, Radzei N, Schlattmann P, Rentzsch J, Gómez-Carrillo del Castillo A, Köhl KP (2007) Cannabis induces different cognitive changes in schizophrenic patients and in healthy control. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 31: 1054-1063.
8. Núñez Domínguez LA (2004) Cannabis and Psychiatric pathology. An update. *The Journal of Applied Research*, 4,1:164-173.
9. Pelayo-Terán JM, Pérez-Iglesias R, Mata I, Carrasco-Marín E, Vázquez-Barquero JL, Crespo-Facorro B (2010) Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Val 158Met variations and cannabis use in first-episode non-affective psychosis: Clinical-onset implications. *Psychiatry Research*, 179: 291-296.
10. Peralta V, Cuesta MJ (1992) Influence of cannabis abuse on schizophrenic psychopathology. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 85:127-130.
11. Szezeko PR, Robinson DG, Sevy S, Kumba S, Rupp CI, Betensky JD, y cols. (2007) Anterior cingulate grey-matter

deficits and cannabis use in first-episode schizophrenia. The British Journal of Psychiatry, 190: 230-236.

12. Yücel M, Solowji N, Respondeck C, Whittle S, Fornito A, Pantelis Ch, Lubman DI (2008) Regional brain abnormalities associated with long-term heavy cannabis use. Archives of General Psychiatry, 65(6): 694-701.

13. Yücel M, Bora E, Lubman DI, Solowji N, Brewer WJ, Cotton SM y cols. (2010) The impact of cannabis use on cognitive

functioning in patients with schizophrenia: A meta-analysis of existing findings and new data in a first-episode sample. Schizophrenia Bulletin, doi: 10.1093/schbul/sbq079.

14. Zammit S, Moore THM, Lingford-Hughes A, Barnes TRE, Jones PB, Burke M, Lewis G (2008) Effects of cannabis use on outcomes of psychotic disorders: systematic review. The British Journal of Psychiatry, 193: 357-363.

Javier Pedraza Valiente

5. Agenda

Congresos sobre cannabinoides

Cannabinoid Function in the CNS Gordon Research Conference
22-27 mayo de 2011
Les Diablerets, Suiza

Más información: <http://www.grc.org/programs.aspx?year=2011&program=cannab>

21st Annual Symposium of the International Cannabinoid Research Society
5-10 julio de 2011
St. Charles, Illinois, USA
Más información: <http://www.icrs2011.org/>

IACM 6th Conference on Cannabinoids in Medicine y 5th European Workshop on Cannabinoid Research
8-10 septiembre de 2011
Bonn, Alemania
Más información: <http://www.bonn2011.org/>

Otros congresos de interés

XXXVIII Jornadas Nacionales de Socidrogalcohol
7-9 abril de 2011
Madrid

Más información: <http://www.socidrogalcohol2011.org/>

6. Últimas publicaciones sobre cannabinoides de investigadores españoles

López Rodríguez AB, Mateos Vicente B, Romero-Zerbo SY, Rodríguez-Rodríguez N, Bellini MJ, Rodríguez de Fonseca F, Bermudez-Silva FJ, Azcoitia I, García-Segura LM, Viveros MP. Estradiol Decreases Cortical Reactive Astroglia after Brain Injury by a Mechanism Involving Cannabinoid Receptors. Cereb Cortex. 2011 Jan 21. [Epub ahead of print]

Lorente M, Torres S, Salazar M, Carracedo A, Hernández-Tiedra S, Rodríguez-Fornés F, García-Taboada E, Meléndez B, Mollejo M, Campos-Martín Y, Lakatos SA, Barcia J, Guzmán M, Velasco G. Stimulation of the midkine/ALK axis renders glioma cells resistant to cannabinoid antitumoral action. Cell Death Differ. 2011 Jan 14. [Epub ahead of print]

Estrada G, Fatjó-Vilas M, Muñoz MJ, Pulido G, Miñano MJ, Toledo E, Illa JM, Martín M, Miralles ML, Miret S, Campanera S, Bernabeu C, Navarro ME, Fañanás L. Cannabis use and age at onset of psychosis: further evidence of interaction with COMT Val158Met polymorphism. *Acta Psychiatr Scand*. 2011 Jan 14. [Epub ahead of print]

Ranzani LS, Font J, Galimany F, Santanach A, Gomez-Gomar AM, Casadevall G, Gryczke A. Enhanced in vivo absorption of CB-1 antagonist in rats via solid solutions prepared by hot-melt extrusion. *Drug Dev Ind Pharm*. 2011 Jan 13. [Epub ahead of print]

Torres S, Lorente M, Rodríguez-Fornés F, Hernández-Tiedra S, Salazar M, García-Taboada E, Barcia J, Guzmán M, Velasco G. A Combined Preclinical Therapy of Cannabinoids and Temozolomide against Glioma. *Mol Cancer Ther*. 2011 Jan;10(1):90-103.

Ramos J, Cruz VL, Martínez-Salazar J, Campillo NE, Páez JA. Dissimilar interaction of CB1/CB2 with lipid bilayers as revealed by molecular dynamics simulation. *Phys Chem Chem Phys*. 2010 Dec 21. [Epub ahead of print]

Orio L, Crespo I, López-Moreno JA, Reyes-Cabello C, Rodríguez de Fonseca F, Gómez de Heras R. Additive effects of cannabinoid CB1 receptors blockade and cholecystokinin on feeding inhibition. *Pharmacol Biochem Behav*. 2010 Dec 14. [Epub ahead of print]

Núñez M, Perdomo S, Moreta J, Santos-Briz A, González-Sarmiento R. The G1359A-CNR1 gene polymorphism is associated to glioma in Spanish patients. *Clin Transl Oncol*. 2010 Dec;12(12):825-8.

Zoppi S, Pérez Nievas BG, Madrigal JL, Manzanares J, Leza JC, García-Bueno B. Regulatory Role of Cannabinoid Receptor 1 in Stress-Induced Excitotoxicity and Neuroinflammation. *Neuropsychopharmacology*. 2010 Dec 8. [Epub ahead of print]

Isidro ML, Jorge S. Recreational drug abuse in patients hospitalized for diabetic ketosis or diabetic ketoacidosis. *Acta Diabetol*. 2010 Dec 7. [Epub ahead of print]

Ramiro-Fuentes S, Fernandez-Espejo E. Sensitization to cocaine is inhibited after intra-accumbal GR103691 or rimonabant, but it is enhanced after co-infusion indicating functional interaction between accumbens D(3) and CB1 receptors. *Psychopharmacology (Berl)*. 2010 Dec 3. [Epub ahead of print]

Fernández-López D, Pradillo JM, García-Yébenes I, Martínez-Orgado JA, Moro MA, Lizasoain I. The cannabinoid WIN55212-2 promotes neural repair after neonatal hypoxia-ischemia. *Stroke*. 2010 Dec;41(12):2956-64.

Lopez-Quintero C, Hasin DS, De Los Cobos JP, Pines A, Wang S, Grant BF, Blanco C. Probability and predictors of remission from life-time nicotine, alcohol, cannabis or cocaine dependence: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Addiction*. 2010 Nov 16. [Epub ahead of print]

Pulido J, Barrio G, Lardelli P, Bravo MJ, Regidor E, de la Fuente L. Association between cannabis and cocaine use, traffic injuries and use of protective devices. *Eur J Public Health*. 2010 Nov 10. [Epub ahead of print]

Justinová Z, Ferré S, Redhi GH, Mascia P, Stroik J, Quarta D, Yasar S, Müller CE, Franco R, Goldberg SR. Reinforcing and neurochemical effects of cannabinoid CB1 receptor agonists, but not cocaine, are altered by an adenosine A2A receptor antagonist. *Addict Biol*. 2010 Nov 4. [Epub ahead of print]

Duran M, Pérez E, Abanades S, Vidal X, Saura C, Majem M, Arriola E, Rabanal M, Pastor A, Farré M, Rams N, Laporte JR, Capellà D. Preliminary efficacy and safety of an oromucosal standardized cannabis extract in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Br J Clin Pharmacol*. 2010 Nov; 70(5):656-63.

Ternianov A, Pérez-Ortiz JM, Solesio ME, García-Gutiérrez MS, Ortega-Álvaro A, Navarrete F, Leiva C, Galindo MF, Manzanares J. Overexpression of CB2 cannabinoid receptors results in neuroprotection against behavioral and neurochemical alterations induced by intracaudate administration of 6-hydroxydopamine. *Neurobiol Aging*. 2010 Oct 25. [Epub ahead of print]

Caamaño-Isorna F, Mota N, Crego A, Corral M, Rodríguez Holguín S, Cadaveira F. Consumption of medicines, alcohol, tobacco and cannabis among university students: a 2-year follow-up. *Int J Public Health*. 2010 Oct 27. [Epub ahead of print]

Morera-Herreras T, Ruiz-Ortega JA, Linazasoro G, Ugedo L. Nigrostriatal denervation changes the effect of cannabinoids on subthalamic neuronal activity in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2010 Oct 20. [Epub ahead of print]

Crespillo A, Suárez J, Bermúdez-Silva FJ, Rivera P, Vida M, Alonso M, Palomino A, Lucena MA, Serrano A, Pérez-Martín M, Macias M, Fernández-Llébreges P, Rodríguez de Fonseca F. Expression of the cannabinoid system in muscle: effects of a high-fat diet and CB1 receptor blockade. *Biochem J*. 2010 Dec 15; 433(1):175-85.

Navarrete M, Araque A. Endocannabinoids potentiate synaptic transmission through stimulation of astrocytes. *Neuron*. 2010 Oct 6; 68(1):113-26.

Composición de la Junta Directiva de la SEIC

<u>Presidente:</u>	Javier Fernández Ruiz (Universidad Complutense de Madrid)
<u>Vicepresidente:</u>	Carmen Guaza (Instituto Cajal, CSIC, Madrid)
<u>Tesorero:</u>	Julián Romero (Fundación Hospital Alcorcón, Madrid)
<u>Vocales:</u>	Koldo Callado (Universidad del País Vasco) Emilio Fernández-Espejo (Universidad de Sevilla) Onintza Sagredo (Universidad Complutense de Madrid) Eduardo Molina-Holgado (Hospital Nacional de Parapléjicos, Toledo) Eduardo Muñoz (Universidad de Córdoba) José Antonio Ramos (Universidad Complutense de Madrid)
<u>Secretario:</u>	Manuel Guzmán (Universidad Complutense de Madrid)

Dirección de contacto de la SEIC

Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides (SEIC)
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular III
Facultad de Medicina, Universidad Complutense
Ciudad Universitaria, s/n, 28040 Madrid
Teléfonos: 913941450/913941454; fax: 913941691; e-mail: seic@med.ucm.es
Dirección Web: <http://www.ucm.es/info/seic-web>