



Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides

Boletín electrónico (enero/marzo 2012; nº 34)

Contenido:

1. Saludo del Presidente
2. Premio de la 12ª Reunión anual de la SEIC, Pamplona, 2011: "El papel de los receptores cannabinoides de tipo 1 en la regulación de la función cerebelar a través de la activación microglial" (Laura Cutando)
3. Premio de la 12ª Reunión anual de la SEIC, Pamplona, 2011: "Analizando el papel de los receptores CB2 durante la demielinización primaria y la remielinización" (Ana Bernal Chico)
4. Agenda
5. Últimas publicaciones sobre cannabinoides de investigadores españoles

1. Saludo del Presidente

Estimados socios:

Durante este trimestre hemos continuado con los preparativos de los dos eventos científicos previsiblemente más relevantes para la SEIC en 2012.

El primero de dichos eventos será el simposio "The cannabinoid system as a therapeutic target in neurological disorders". Dicho simposio tendrá lugar en Barcelona el día 13 de julio, en el marco del 8th FENS Forum, y ya hemos diseñado su programa científico y otros aspectos logísticos (ver <http://www.ucm.es/info/seic-web/FENS-Forum-event.htm>). Como fecha clave recordaros que el 30 de abril finaliza el plazo para la inscripción, la cual, por cierto, hemos conseguido que sea gratuita gracias no solo al apoyo de nuestra Sociedad sino también al (una vez más) gran hacer de Javier Fernández Ruiz en la búsqueda de patrocinadores externos.

El segundo evento, la 13ª reunión científica anual de la SEIC, abierta en esta ocasión como sabéis a nuestros colegas "cannabinólogos" italianos, tendrá lugar entre el 29 de noviembre y el 1 de diciembre (fechas tentativas) en un hotel de Madrid prácticamente perfilado, que, ya adelantamos, será céntrico para que así podamos combinar adecuadamente ciencia y ocio.

Por otro lado, habéis recibido este último mes información por correo electrónico acerca de la actualización del pago de las cuotas de socio, proceso que hemos reactivado para tratar de ponerlo finalmente al día. Me gustaría agradecer de corazón vuestra colaboración en tan importante asunto, ya que, como bien sabéis, el disponer de un "fondo de cohesión" nos permite llevar a cabo actividades como las dos anteriormente reseñadas a precios asequibles incluso para los menos favorecidos económicamente.

Saludos cordiales y muy buena primavera.

Manuel

2. Premio de la 12ª Reunión Anual de la SEIC, Pamplona, 2011

EL PAPEL DE LOS RECEPTORES CANNABINOIDES DE TIPO 1 EN LA REGULACIÓN DE LA FUNCIÓN CEREBELAR A TRAVÉS DE LA ACTIVACIÓN MICROGLIAL

Laura Cutando
Universidad Pompeu Fabra, Barcelona

El sistema endocannabinoide (SEC), compuesto por los receptores cannabinoides, sus ligandos endógenos o endocannabinoides (eCBs), y las enzimas involucradas en la síntesis y la degradación de los eCBs, está ampliamente expresado en todo el cerebro donde controla, principalmente, la homeostasis sináptica. En este contexto, los eCBs mediarían diversas formas de plasticidad sináptica actuando especialmente sobre los receptores cannabinoides de tipo 1 (CB1) a través de la inhibición de la liberación de diversos tipos de neurotransmisores (1).

Los receptores CB1 se expresan por todo el cerebro, aunque su densidad es mayor en algunas áreas como en el hipocampo, el estriado, o el cerebelo, que es precisamente el área cerebral donde hemos focalizado este estudio. En este sentido, se ha descrito el papel clave que jugarían los receptores CB1 en la regulación de las funciones cerebelares tanto en el aprendizaje cerebelar condicionado, mediante el test de condicionamiento clásico del reflejo corneal (2), como en la coordinación motora mediante el test del rota rod (3).

Los receptores CB1 se encuentran mayormente expresados en la capa molecular del cerebelo, que es la zona más externa de la corteza cerebelar, habiendo una alta densidad de receptores CB1 en los axones de las células granulares glutamatérgicas, llamadas fibras paralelas (2) que están formando sinapsis con las dendritas de las células de Purkinje (4, 5). Así, a este nivel, los receptores CB1 presentes en los terminales de las fibras paralelas, participarían en el control del correcto desarrollo de las tareas motoras cerebelares a través de la inhibición de la liberación de glutamato (6). Por tanto, este mecanismo presináptico de control de la liberación de glutamato produciría una disminución en la excitabilidad de las

células de Purkinje a nivel post-sináptico y contribuiría a un correcto desarrollo de las tareas motoras.

Nuestro grupo de investigación ya ha observado que la desregulación del SEC sobreenvenida por la exposición crónica a cannabinoides produce cambios a nivel celular en la corteza cerebelar. En concreto, hemos descrito la aparición de un cuadro neuroinflamatorio localizado en el que la población de microglia cerebellar cambia su fenotipo de un estado basal a un estado activado que está asociado a la producción de citoquinas pro-inflamatorias, todo ello afectando a la función cerebelar. Por ello, en este estudio decidimos evaluar la activación microglial y la contribución de estas células en el desarrollo de las funciones cerebelares en ratones que carecen del receptor CB1 (CB1 KO), principal receptor cannabinoide a nivel cerebelar.

Inicialmente, nos centramos en estudiar el proceso de activación microglial en ratones CB1 KO jóvenes mediante la evaluación de la expresión del marcador de activación microglial CD11b (7) y los cambios en la expresión de diferentes citoquinas pro-inflamatorias como TNF α , IL-1 β o IL-18 (8). Observamos que ambos parámetros se encontraban incrementados en el cerebelo de los ratones CB1 KO en comparación con ratones control (wildtype, WT). Además, observamos que esta activación era específica de esta área cerebral y que no ocurría en otras áreas con alta densidad de receptores CB1 como en el hipocampo. En el mismo sentido, también observamos que los ratones CB1 KO presentaban una morfología microglial mucho más ameboide, característica de procesos de microgliosis (9), con un incremento significativo en el perímetro del soma microglial y una retracción en la longitud de las ramificaciones microgliales.

Llegados a este punto, decidimos analizar el estado de la función cerebelar en ambos genotipos de ratones, CB1 KO y WT, evaluando dos de las principales funciones cerebelares: la coordinación motora y el aprendizaje cerebelar condicionado. Para el estudio de la coordinación motora utilizamos el test de la percha, y observamos que

los ratones CB1 KO presentaban claros y significativos problemas en el desarrollo correcto de tareas motoras en comparación con los ratones WT. En el mismo sentido, al evaluar el aprendizaje cerebelar, mediante el test de condicionamiento clásico del reflejo corneal (10), observamos que los ratones jóvenes CB1 KO ya presentaban alteraciones significativas y que el número de respuestas condicionadas que eran capaces de desarrollar a lo largo de las sucesivas sesiones de entrenamiento era mucho menor que en el grupo control WT.

Debido a la clara microgliosis cerebelar observada en los ratones CB1 KO en comparación con los ratones control WT, el siguiente paso que nos planteamos fue realizar un tratamiento crónico con el inhibidor de la activación microglial minociclina (11). Este tratamiento redujo el proceso de microgliosis en los ratones CB1 KO, ya que disminuyó significativamente la expresión de la proteína CD11b y previno la aparición de la morfología ameboides en la microglia cerebelar. Además, el tratamiento con minociclina redujo significativamente el déficit de coordinación motora detectado en el test de la percha, así como el déficit en el aprendizaje cerebelar.

En conclusión, nuestros resultados muestran que las células microgliales son sensibles a la actividad del SEC y que esta población celular, cuyo papel ha estado comúnmente asociado a la defensa o tropismo del tejido nervioso, juega un papel

crucial en la regulación de las funciones cerebelares.

Referencias

1. Kano, M., Ohno-Shosaku, T., Hashimoto-dani, Y., Uchigashima, M. & Watanabe, M. Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. *Physiol Rev.* 89, 309-380 (2009).
2. Kawamura, Y., et al. The CB1 cannabinoid receptor is the major cannabinoid receptor at excitatory pre-synaptic sites in the hippocampus and cerebellum. *J Neurosci.* 26, 2991-3001 (2006).
3. Bilkei-Gorzo, A., et al. Early age-related cognitive impairment in mice lacking cannabinoid CB1 receptors. *Proc Natl Acad Sci.* 102, 15670-15675 (2005)
4. Xu-Friedman, M.A., Harris, K.M & Regehr, W.G. Three-dimensional comparison of ultrastructural characteristics at depressing and facilitating synapses onto cerebellar Purkinje cells. *J Neurosci.* 21, 6666-6672 (2001).
5. Takahashi, K.A. & Linden, D.J. Cannabinoid receptor modulation of synapses received by cerebellar Purkinje cells. *J Neurophysiol.* 83, 1167-1180 (2000).
6. Barbour, B., Keller, B.U, Llano, I. & Marty, A. Prolonged presence of glutamate during excitatory synaptic transmission to cerebellar Purkinje cells. *Neuron.* 12,1331-1343 (1994).
7. Block, M.L., Zecca, L. & Hong, J.S. Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms. *Nat Rev Neurosci.* 8, 57-69 (2007).
8. Kreutzberg, G.W. Microglia: a sensor for pathological events in the CNS. *Trends Neurosci.* 19, 312-318 (1996).
9. Colton, C.A. & Wilcock, D.M. Assessing activation states in microglia. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 9,174-191 (2010).
10. Jiménez-Díaz, L., Navarro-López, J. de D., Gruart, A. & Delgado-García, J.M. Role of cerebellar interpositus nucleus in the genesis and control of reflex and conditioned eyelid responses. *J Neurosci.* 24, 9138-9145 (2004).
11. Tikka, T., Fiebich, B.L., Goldsteins, G., Keinanen, R. & Koistinaho, J. Minocycline, a tetracycline derivative, is neuroprotective against excitotoxicity by inhibiting activation and proliferation of microglia. *J Neurosci.* 21, 2580-2588 (2001).

3. Premio de la 12ª Reunión Anual de la SEIC, Pamplona, 2011

ANALIZANDO EL PAPEL DE LOS RECEPTORES CB2 DURANTE LA DEMIELINIZACIÓN PRIMARIA Y LA REMIELINIZACIÓN

Ana Bernal Chico
Universidad del País Vasco

La esclerosis múltiple (EM) es el trastorno neurológico más frecuente en adultos jóvenes, y su sintomatología surge como resultado de un proceso de muerte oligodendroglial que se acompaña de inflamación y degeneración axonal progresiva. La etiología de la EM está aún por determinar y se presume multifactorial, debido a la hetero-

geneidad histopatológica de las lesiones desmielinizantes que aparecen a nivel de sistema nervioso central. Entre los rasgos celulares que caracterizan las lesiones desmielinizantes podemos citar presencia de linfocitos T, microglía y astrocitos reactivos. Estos hallazgos han conducido a la visión clásica sobre la etiología de la EM según la cual el daño oligodendroglial y la degeneración axonal progresiva se producen como consecuencia de una reacción autoinmune frente a antígenos de la mielina (1, 2). Sin embargo, durante la última década se han sugerido dos hipótesis alternativas, proponiendo que el proceso inflamatorio sería secundario al daño axonal

(3), o bien a una muerte oligodendroglial primaria por agentes virales o daño excitotóxico, entre otras posibles causas (2, 4, 5). Durante el curso de la EM se produce cierto grado de remielinización asociada a la aparición y diferenciación de precursores oligodendrogliales a nivel de las lesiones desmielinizantes (6, 7), proceso que parece ser crítico para la supervivencia axonal (8). Uno de los modelos más ampliamente utilizados para estudiar los factores implicados en los procesos de desmielinización primaria y remielinización consiste en la administración del quelante de cobre cuprizona en la dieta (9). Los oligodendrocitos maduros son particularmente sensibles a dosis bajas de cuprizona, de forma que la administración de este fármaco durante 5-6 semanas provoca una desmielinización progresiva a nivel de cuerpo calloso, que se recupera de forma espontánea en el plazo de semanas una vez terminado el tratamiento. Este proceso de desmielinización se asocia a una intensa proliferación de microglía, astrocitos y células precursoras de oligodendrocitos, y tiene lugar sin alteración de la barrera hemato-encefálica ni implicación de células T.

El sistema endocannabinoide (eCB) se encuentra alterado en las lesiones desmielinizantes de la EM y en modelos autoinmunes de EM (10), y se propone que su modulación farmacológica es útil para el tratamiento de esta enfermedad. En este sentido, se han descrito cambios en la expresión génica y/o proteica de distintos componentes del sistema eCB, como los receptores cannabinoides 1 y 2 (CB₁ y CB₂) o las enzimas encargadas de la síntesis y la degradación de eCBs, en modelos animales de EM con un componente autoinmune y/o de daño axonal primario, y en los que los linfocitos T juegan un papel importante, como son la encefalitis experimental autoinmune (EAE) y la encefalitis por infección con el virus de Theiler (10-12). Uno de los datos más consistentes en este sentido es el incremento en la expresión del receptor CB₂ asociado a la activación microglial en estos modelos (11, 12). Además, se ha descrito que la administración de agonistas exógenos de los receptores cannabinoides CB₁ y/o CB₂ como el Δ^9 -THC, y/o compuestos que inhiben la degradación enzimática de los eCBs mejoran los déficits neurológicos en ambos modelos (13-15), y los ratones que carecen de los receptores CB₁ y/o CB₂ muestran peor evolución cuando son some-

tidos a EAE (16). A pesar de que distintas líneas de investigación apoyan la implicación del sistema eCB en la fisiopatología de la EM, hay escasez de información sobre su posible papel durante el proceso de remielinización asociado a esta patología, y no se ha analizado su implicación en modelos de daño oligodendroglial no autoinmune, como es el modelo de desmielinización primaria mediante la administración de la cuprizona.

Previamente habíamos observado que la desmielinización inducida por cuprizona se asocia a un incremento progresivo en la expresión del RNA mensajero del receptor CB₂ que se normaliza al finalizar el tratamiento. Este cambio se asocia a un aumento en la expresión génica de la enzima MAGL, encargada de degradar el compuesto endocannabinoide 2-AG, a las 6 semanas del tratamiento con cuprizona (17).

El presente trabajo ha sido diseñado para analizar en mayor detalle papel del receptor CB₂ durante el proceso desmielinización primaria inducido por administración de cuprizona, utilizando ratones knockout para los receptores CB₂. Animales adultos silvestres y knockouts de la cepa C57BL6 fueron tratados con un 0.3% de cuprizona en la dieta durante 3 y 6 semanas (desmielinización), o alimentados con cuprizona durante 6 semanas y alimentados con dieta normal otras 2 (remielinización). Nuestros objetivos concretos han consistido en estudiar el efecto del tratamiento sobre el nivel de mielinización, la aparición de precursores oligodendrogliales, de astrocitos reactivos y células microgliales en cortes coronales que contienen cuerpo calloso (CC) de los ratones de ambos genotipos.

No se detectaron cambios en los niveles de tinción de mielina (Luxol Fast Blue) en el CC entre ratones silvestres y knockouts para CB₂ a ninguno de los tiempos de tratamiento analizados. En el mismo sentido, el número de células microgliales (células CD11b positivas) y de precursores de oligodendrocitos (células NG₂ positivas) en el CC (células/mm²) fue similar entre los dos genotipos, aunque sí que se observó una tendencia al incremento en la reacción astrogliar (marcaje GFAP) en los ratones knockout tratados durante 6 semanas con cuprizona (área positiva para GFAP 134.8% \pm 18.57 respecto a los ratones silvestres, p=0.063).

Estos datos sugieren que, a pesar del incremento en la expresión génica de la proteína CB₂, la activación endógena de este receptor durante la administración de cuprizona no juega un papel crucial en los eventos celulares que contribuyen al daño y a la reparación de la mielina en este modelo de desmielinización no autoinmune.

Referencias

- (1) Lassmann H, Brück W, Lucchinetti C (2001) Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy. *Trends Mol Med* 7:115-21.
- (2) Matute C, Pérez-Cerdá F (2005) Multiple sclerosis: novel perspectives on newly forming lesions. *Trends Neurosci* 28:173-175.
- (3) Trapp BD, Nave KA (2008) Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder? *Annu Rev Neurosci* 31:247-269.
- (4) Barnett MH, Prineas JW (2004) Relapsing and remitting multiple sclerosis: pathology of the newly forming lesion. *Ann Neurol* 55:458-468.
- (5) Henderson AP, Barnett MH, Parratt JD, Prineas JW (2009) Multiple sclerosis: distribution of inflammatory cells in newly forming lesions. *Ann Neurol* 66:739-53.
- (6) Patrikios P, Stadelmann C, Kutzelnigg A, Rauschka H, Schmidbauer M, Laursen H, Sorensen PS, Brück W, Lucchinetti C, Lassmann H (2006) Remyelination is extensive in a subset of multiple sclerosis patients. *Brain* 129:3165-3172.
- (7) Nait-Oumesmar B, Picard-Riera N, Kerninon C, Decker L, Seilhean D, Höglinger GU, Hirsch EC, Reynolds R, Baron-Van Evercooren A. (2007) Activation of the subventricular zone in multiple sclerosis: evidence for early glial progenitors. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:4694-4699.
- (8) Matsushima GK, Morell P. (2001) The neurotoxicant, cuprizone, as a model to study demyelination and remyelination in the central nervous system. *Brain Pathol.* 11(1):107-16.
- (9) Franklin RJ, Ffrench-Constant C (2008) Remyelination in the CNS: from biology to therapy. *Nat Rev Neurosci* 9:839-855.
- (10) Centonze D, Bari M, Rossi S, Prosperetti C, Furlan R, Fezza F, De Chiara V, Battistini L, Bernardi G, Bernardini S, Martino G, Maccarrone M. (2007) The endocannabinoid system is dysregulated in multiple sclerosis and in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain* 133: 2543-2553.
- (11) Maresz K, Carrier EJ, Ponomarev ED, Hillard CJ, Dittel BN (2005) Modulation of the cannabinoid CB2 receptor in microglial cells in response to inflammatory stimuli. *J Neurochem* 95:437-445.
- (12) Loría F, Petrosino S, Mestre L, Spagnolo A, Correa F, Hernangómez M, Guaza C, Di Marzo V, Docagne F (2008) Study of the regulation of the endocannabinoid system in a virus model of multiple sclerosis reveals a therapeutic effect of palmitoylethanolamide. *Eur J Neurosci* 28:633-641.
- (13) Baker D, Pryce G, Croxford JL, Brown P, Pertwee RG, Huffman JW, Layward L. (2000) Cannabinoids control spasticity and tremor in a multiple sclerosis model. *Nature* 404:84-87.
- (14) Arévalo-Martín A, Vela JM, Molina-Holgado E, Borrell J, Guaza C. (2003) Therapeutic action of cannabinoids in a murine model of multiple sclerosis. *J Neurosci* 23: 2511-2516.
- (15) Loría F, Petrosino S, Hernangómez M, Mestre L, Spagnolo A, Correa F, Di Marzo V, Docagne F, Guaza C (2010) An endocannabinoid tone limits excitotoxicity in vitro and in a model of multiple sclerosis. *Neurobiol Dis* 37:166-176.
- (16) Maresz K, Pryce G, Ponomarev ED, Marsicano G, Croxford JL, Shriver LP, Ledent C, Cheng X, Carrier EJ, Mann MK, Giovannoni G, Pertwee RG, Yamamura T, Buckley NE, Hillard CJ, Lutz B, Baker D, Dittel BN. (2007) Direct suppression of CNS autoimmune inflammation via the cannabinoid receptor CB1 on neurons and CB2 on autoreactive T cells. *Nat Med* 13:492-497.
- (17) Bernal-Chico A, Matute C, Mato S (2010) Modulation of brain endocannabinoid system during primary demyelination and remyelination. XI reunión Anual de la Sociedad Española de Investigación en Cannabinoides: P1.

4. Agenda

Congresos sobre cannabinoides

The Seventh National Clinical Conference on Cannabis Therapeutics

26-28 de abril de 2012

Tucson, Arizona, EEUU

Más información: <http://www.medicalcannabis.com/Clinical-Conferences/2012-tucson-az>

The cannabinoid system as a therapeutic target in neurological disorders (Satellite meeting of 8th FENS-Forum

14-18 de Julio de 2012

Barcelona

Más información: <http://www.ucm.es/info/seic-web/FENS-Forum-event.htm>

2nd Annual Symposium of the International Cannabinoid Research Society

22-27 de julio de 2012

Friburgo, Alemania

Más información: <http://www.icrs2012.org/>

5. Últimas publicaciones sobre cannabinoides de investigadores españoles

Polymodal activation of the endocannabinoid system in the extended amygdala. Puente N, Cui Y, Lassalle O, Lafourcade M, Georges F, Venance L, Grandes P, Manzoni OJ. *Nat Neurosci*. 2011 Nov 6;14(12):1542-7.

Prolonged oral cannabinoid administration prevents neuroinflammation, lowers β -amyloid levels and improves cognitive performance in Tg APP 2576 mice. Martín-Moreno AM, Brera B, Spuch C, Carro E, García-García L, Delgado M, Pozo MA, Innamorato NG, Cuadrado A, de Ceballos ML. *J Neuroinflammation*. 2012 Jan 16;9:8.

Sex-specific disturbances of the glutamate/GABA balance in the hippocampus of adult rats subjected to adolescent cannabinoid exposure. Higuera-Matas A, Miguéns M, Coria SM, Assis MA, Borcel E, del Olmo N, Ambrosio E. *Neuropharmacology*. 2012 Apr;62(5-6):1975-84.

Identification of receptors and enzymes for endocannabinoids in NSC-34 cells: relevance for in vitro studies with cannabinoids in motor neuron diseases. Moreno-Martet M, Mestre L, Loría F, Guaza C, Fernández-Ruiz J, de Lago E. *Neurosci Lett*. 2012 Feb 6;508(2):67-72.

Structure-activity relationship of a new series of reversible dual monoacylglycerol lipase/fatty acid amide hydrolase inhibitors. Cisneros JA, Björklund E, González-Gil I, Hu Y, Canales A, Medrano FJ, Romero A, Ortega-Gutiérrez S, Fowler CJ, López-Rodríguez ML. *J Med Chem*. 2012 Jan 26;55(2):824-36.

The L- α -lysophosphatidylinositol/GPR55 system and its potential role in human obesity. Moreno-Navarrete JM, Catalán V, Whyte L, Díaz-Arteaga A, Vázquez-Martínez R, Rotellar F, Guzmán R, Gómez-Ambrosi J, Pulido MR, Russell WR, Imbernón M, Ross RA, Malagón MM, Dieguez C, Fernández-Real JM, Frühbeck G, Nogueiras R. *Diabetes*. 2012 Feb;61(2):281-91.

Prevention of fibrosis progression in CCl₄-treated rats: role of the hepatic endocannabinoid and apelin systems. Reichenbach V, Ros J, Fernández-Varo G, Casals G, Melgar-Lesmes P, Campos T, Makriyannis A, Morales-Ruiz M, Jiménez W. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012 Mar;340(3):629-37.

Endogenous cannabinoid system regulates intestinal barrier function in vivo through cannabinoid type 1 receptor activation. Zoppi S, Madrigal JL, Pérez-Nievas BG, Marín-Jiménez I, Caso JR, Alou L, García-Bueno B, Colón A, Manzanares J, Gómez-Lus ML, Menchén L, Leza JC. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012 Mar;302(5):G565-71.

Effects of the anandamide uptake blocker AM404 on food intake depend on feeding status and route of administration. Reyes-Cabello C, Alen F, Gómez R, Serrano A, Rivera P, Orio L, Rodríguez de Fonseca F, Pavón FJ. *Pharmacol Biochem Behav*. 2012 Mar;101(1):1-7.

CB2 cannabinoid receptors promote neural progenitor cell proliferation via mTORC1 signaling. Palazuelos J, Ortega Z, Díaz-Alonso J, Guzmán M, Galve-Roperh I. *J Biol Chem*. 2012 Jan 6;287(2):1198-209.

The inverse agonist effect of rimonabant on G protein activation is not mediated by the cannabinoid CB1 receptor: evidence from postmortem human brain. Erdozain AM, Diez-Alarcia R, Meana JJ, Callado LF. *Biochem Pharmacol*. 2012 Jan 15;83(2):260-8.

Cannabinoid receptor 1 gene is associated with alcohol dependence. Marcos M, Pastor I, de la Calle C, Barrio-Real L, Laso FJ, González-Sarmiento R. *Alcohol Clin Exp Res*. 2012 Feb;36(2):267-71.

Cannabinoid type 2 receptor activation downregulates stroke-induced classic and alternative brain macrophage/microglial activation concomitant to neuroprotection. Zarruk JG, Fernández-López D, García-Yébenes I, García-Gutiérrez MS, Vivancos J, Nombela F, Torres M, Burguete MC, Manzanares J, Lizasoain I, Moro MA. *Stroke*. 2012 Jan;43(1):211-9.

Maternal deprivation and adolescent cannabinoid exposure impact hippocampal astrocytes, CB1 receptors and brain-derived neurotrophic factor in a sexually dimorphic fashion. López-Gallardo M, López-Rodríguez AB, Llorente-Berzal Á, Rotllant D, Mackie K, Armario A, Nadal R, Viveros MP. *Neuroscience*. 2012 Mar 1;204:90-103.

The atypical cannabinoid O-1602 stimulates food intake and adiposity in rats. Díaz-Arteaga A, Vázquez MJ, Vazquez-Martínez R, Pulido MR, Suarez J, Velásquez DA, López M, Ross RA, de Fonseca FR, Bermudez-Silva FJ, Malagón MM, Diéguez C, Nogueiras R. *Diabetes Obes Metab*. 2012 Mar;14(3):234-43.

CB1 receptor-deficient mice as a model for depression. Valverde O, Torrens M. *Neuroscience*. 2012 Mar 1;204:193-206.

The genetic basis of the endocannabinoid system and drug addiction in humans. López-Moreno JA, Echeverry-Alzate V, Bühler KM. *J Psychopharmacol*. 2012 Jan;26(1):133-43.

The cannabinoid WIN 55212-2 mitigates apoptosis and mitochondrial dysfunction after hypoxia ischemia. Alonso-Alconada D, Alvarez A, Alvarez FJ, Martínez-Orgado JA, Hilario E. *Neurochem Res*. 2012 Jan;37(1):161-70.

Chronic blockade of cannabinoid CB2 receptors induces anxiolytic-like actions associated with alterations in GABA(A) receptors. García-Gutiérrez MS, García-Bueno B, Zoppi S, Leza JC, Manzanares J. *Br J Pharmacol*. 2012 Feb;165(4):951-64.

Endocannabinoid CB1 receptors modulate visual output from the thalamus. Dasilva MA, Grieve KL, Cudeiro J, Rivadulla C. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012 Feb;219(3):835-45.

The endocannabinoid system in the regulation of emotions throughout lifespan: a discussion on therapeutic perspectives. Marco EM, Laviola G. *J Psychopharmacol*. 2012 Jan;26(1):150-63.

Cannabinoid CB₂ receptor-mediated regulation of impulsive-like behaviour in DBA/2 mice. Navarrete F, Pérez-Ortiz JM, Manzanares J. *Br J Pharmacol*. 2012 Jan;165(1):260-73.

The endocannabinoid system in critical neurodevelopmental periods: sex differences and neuropsychiatric implications. Viveros MP, Llorente R, Suarez J, Llorente-Berzal A, López-Gallardo M, de Fonseca FR. *J Psychopharmacol*. 2012 Jan;26(1):164-76.

Role of G1359A polymorphism of the cannabinoid receptor gene on weight loss and adipocytokines levels after two different hypocaloric diets. Antonio de Luis D, Sagrado MG, Aller R, Conde R, Izaola O, de la Fuente B, Primo D. *J Nutr Biochem*. 2012 Mar;23(3):287-91.

Neuroprotective agents: cannabinoids. Sánchez AJ, García-Merino A. *Clin Immunol*. 2012 Jan;142(1):57-67.

Overexpression of CB2 cannabinoid receptors results in neuroprotection against behavioral and neurochemical alterations induced by intracaudate administration of 6-hydroxydopamine.

Ternianov A, Pérez-Ortiz JM, Solesio ME, García-Gutiérrez MS, Ortega-Álvaro A, Navarrete F, Leiva C, Galindo MF, Manzanares J. Neurobiol Aging. 2012 Feb;33(2):421.e1-16.

Composición de la Junta Directiva de la SEIC

| | |
|------------------------|---|
| <u>Presidente:</u> | Manuel Guzmán (Universidad Complutense de Madrid) |
| <u>Vicepresidente:</u> | Julián Romero (Fundación Hospital Alcorcón, Madrid) |
| <u>Tesorera:</u> | Onintza sagredo (Universidad Complutense de Madrid) |
| <u>Vocales:</u> | Javier Fernández Ruiz (Universidad Complutense de Madrid) Koldo Callado (Universidad del País Vasco) Emilio Fernández Espejo (Universidad de Sevilla) Eduardo Muñoz (Universidad de Córdoba) Ester Aso (Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona) Luis Núñez (Centro Médico de Pamplona) |
| <u>Secretaria:</u> | Cristina Sánchez (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>