



Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides

Boletín electrónico (enero-marzo/2002; número: 1)

Contenidos:

1. Saludo del Presidente
2. Cannabinoides y enfermedad de Huntington
3. Noticias de la SEIC
4. Agenda
5. Publicaciones sobre cannabinoides en el año 2001

Saludo del Presidente

Que la Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides haya celebrado su primer cumpleaños es una buena señal en cuanto a su supervivencia, pero nos dice muy poco acerca de la vitalidad de la criatura. El que nos reunamos una vez al año, requiere un esfuerzo temporal por lo que posiblemente podremos seguir manteniéndolo durante muchos años, salvo que en un momento dado no tengamos ya nada que decirnos.

Sin embargo, el que consigamos demostrar la necesidad de nuestra presencia como asociación tanto para la comunidad científica como para la sociedad, es algo que requiere un esfuerzo superior, así como de una imaginación de la que creo que no carecemos ninguno de los miembros del "colectivo".

Es por tanto el momento de ir desarrollando nuevas ideas que permitan el adecuado crecimiento de la todavía tierna criatura, y por lo tanto expuesta a múltiples enfermedades, que como la monotonía, suelen aparecer en el desarrollo de este tipo de asociaciones.

Una de estas ideas, y quizás no de las menos importantes es la creación de un boletín que permita el intercambio de información entre los socios y sirva de "tarjeta de visita" para aquellas personas que quieran conocer nuestras actividades. Estamos por tanto ante el primer número de algo cuya actividad va a depender de nosotros mismos. Caiga por tanto sobre nuestras cabezas la responsabilidad de que se convierta en un "best-seller" científico y no sea únicamente la "hoja parroquial" de turno.

José Antonio Ramos Atance

Cannabinoides y enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington es un desorden neurodegenerativo autosómico dominante caracterizado por: (i) atrofia progresiva del cuerpo estriado debido a una muerte selectiva de las neuronas estriato-eferentes (aquellas que contienen receptores CB_1), y (ii) un deterioro motor con patrón bifásico que va desde una fase temprana hiperquinética (movimientos coreiformes) a una fase tardía aquinética y más incapacitante. Estudios postmortem en humanos han demostrado que en la enfermedad de Huntington existe una disminución bastante marcada de la densidad de los receptores CB_1 en la sustancia nigra, globo pálido lateral, y en menor extensión, en el putamen. A priori se podría pensar que esta pérdida es un efecto secundario derivado de la degeneración de las neuronas GABAérgicas estriato-eferentes que contienen receptor CB_1 . Sin embargo, en otras enfermedades que también presentan síntomas hiperquinéticos y donde también hay degeneración del estriado, como la neuroacantocitosis, no existen cambios en la densidad de los receptores CB_1 . Además, estudios en pacientes afectados por corea de Huntington en diferentes grados de la enfermedad, han revelado que la pérdida de receptores CB_1 ocurre antes que la pérdida de receptores para otros neurotransmisores, incluso ya aparece en fases presintomáticas de la enfermedad, cuando la muerte celular es mínima (grados 0 y 1). Esto ha llevado a diversos investigadores a considerar que los receptores CB_1 podrían estar implicados en la etiopatogenia de la enfermedad de Huntington, lo que también se ha sugerido a partir de los datos obtenidos en modelos animales de esta enfermedad. Por ejemplo, en los últimos años se han desarrollado diferentes modelos de ratones transgénicos, que sobreexpresan una forma mutada de la huntingtina, como en la patología humana.

Estos ratones presentan la mayor parte de los signos neuropatológicos de la enfermedad de Huntington, como son distonía, atrofia estriatal, agregados intranucleares, y una variedad de cambios moleculares. También se han observado pérdidas de los receptores CB_1 en los ganglios basales, pérdidas que es importante resaltar que ocurren en ausencia de muerte neuronal, lo que puede ser comparado con lo que se observa en las primeras fases de la enfermedad en los humanos (grados 0-1), cuando la pérdida neuronal es mínima. En ratas, se puede desarrollar un modelo experimental de la enfermedad de Huntington mediante la inyección local o sistémica de ácido 3-nitropropiónico, una toxina que destruye selectivamente las neuronas GABAérgicas estriato-eferentes. Estos animales presentan una marcada pérdida de receptores CB_1 en los ganglios basales, que en este caso si que puede ser interpretado como un efecto secundario derivado de la acusada muerte que se produce entre las neuronas estriato-eferentes por la acción de la toxina. Esta situación es, por tanto, comparable al estado de notable pérdida neuronal que ocurre en las fases sintomáticas de la enfermedad en humanos (grados 2 a 4). Estos animales también presentan cambios en los niveles de endocannabinoides en el estriado, lo que indica que la transmisión endocannabinoide en los ganglios basales se vuelve hipofuncional en la enfermedad de Huntington, lo que contribuiría en cierto modo al carácter hiperquinético de esta enfermedad. Sin embargo, aunque a pesar de que en estas condiciones el estriado sufre una profunda pérdida neuronal, una pequeña población de receptores CB_1 parece sobrevivir a esta degeneración, representando una posible diana terapéutica para el tratamiento de la

hiperquinesia en esta enfermedad. Esto sería aplicable sobre todo a condiciones en las cuales predominaría la disfunción celular frente a la muerte de las neuronas, como en la fase temprana, pero, incluso podría ser de utilidad en fases más avanzadas de la enfermedad. Este es, además, un objetivo importante, ya que actualmente no hay un tratamiento sintomático eficaz para dicha enfermedad. Es verdad que las primeras experiencias en humanos utilizando cannabinoides clásicos resultaron ser decepcionantes, pero estudios recientes han demostrado que agonistas directos de receptores CB₁, tal como el CP55,940, o agonistas indirectos, como los inhibidores de la recaptación de los endocannabinoides), tales como el AM404, son capaces de reducir la hiperquinesia y producir una recuperación

parcial de los déficits GABAérgicos en ratas con lesiones intrastriatas con ácido 3-nitropropiónico. En concordancia con estos efectos antihiperquinéticos, el AM404 también es capaz de normalizar la actividad motora en ratas hiperactivas genéticamente. Sin embargo, datos recientes sobre la capacidad del AM404 y de la anandamida de activar los llamados receptores para vanilloides (VR1), obligan a evaluar la contribución relativa de estos receptores, solos o actuando en combinación con los receptores CB₁, en estos efectos antihiperquinéticos del AM404.

Isabel Lastres-Becker y Javier Fernández-Ruiz (Universidad Complutense de Madrid)

Noticias de la SEIC

- Ya se puede proceder a la renovación de las cuotas para el año 2002. Recordar que las cuotas son de 30 euros para investigadores senior y de 18 euros para investigadores jóvenes. El pago hay que realizarlo mediante cheque a favor de la SEIC o transferencia bancaria a la cuenta 2038-1526-93-6000030029. Para los que utiliceis esta segunda opción, hacernos llegar por fax (91-3941691) copia del resguardo de la transferencia.
- En los próximos meses, la SEIC editará una guía divulgativa sobre los cannabinoides en cuya ejecución están participando varios miembros de la sociedad. Todos los socios de la SEIC recibireis en su momento un ejemplar gratuito así como una oferta para que colaboreis en la distribución de la guía.

Agenda

- 28 de Febrero de 2002 - Mesa Redonda (19 horas) sobre "El Sistema Cannabinoide" con la participación de José Antonio Ramos, Carmen Guaza y Manuel Guzmán, organizada por la Academia Médico-Quirúrgica Española (c/ Villanueva 11 de Madrid) con el patrocinio de la Agencia Antidroga de la Comunidad de Madrid
- 1 de Marzo de 2002 - Charla sobre "The Regulation of Anandamide (the natural marijuana) by the FAAH enzyme" por Dale Deutsch (Presidente de la ICRS). La charla será a las 12:30 horas en el Hospital Carlos Haya de Málaga

- 25 de Marzo de 2002 - Plazo límite para inscribirse y remitir los resúmenes para el próximo congreso anual de la ICRS que se celebrará en California del 10 al 14 de julio de este año (ver información en <http://cannabinoidsociety.org>)
- Noviembre 2002 - La 3ª Reunión Nacional de la SEIC se celebrará en el Hospital Carlos Haya de Málaga en jornada de un día durante el mes de Noviembre del año 2002 (la fecha definitiva se comunicará en un próximo boletín).

Publicaciones sobre cannabinoides de grupos españoles durante el año 2001 (según datos extraídos del PubMed)

Selgas R, Anorexia in end-stage renal disease: pathophysiology and treatment. *Expert Opin Pharmacother.* 2 : 1825-38 (2001)

Lopez-Rodriguez ML, Viso A, Ortega-Gutierrez S, Lastres-Becker I, Gonzalez S, Fernandez-Ruiz J, Ramos JA, Design, synthesis and biological evaluation of novel arachidonic acid derivatives as highly potent and selective endocannabinoid transporter inhibitors. *J Med Chem.* 44 : 4505-8 (2001)

Rodriguez de Fonseca F, Navarro M, Gomez R, Escuredo L, Nava F, Fu J, Murillo-Rodriguez E, Giuffrida A, LoVerme J, Gaetani S, Kathuria S, Gall C, Piomelli D, An anorexic lipid mediator regulated by feeding. *Nature* 414 : 209-12 (2001)

Hansen HH, Schmid PC, Bittigau P, Lastres-Becker I, Berrendero F, Manzanares J, Ikonomidou C, Schmid HH, Fernandez-Ruiz JJ, Hansen HS, Anandamide, but not 2-arachidonoylglycerol, accumulates during in vivo neurodegeneration. *J Neurochem.* 78 : 1415-27 (2001)

Arevalo C, de Miguel R, Hernandez-Tristan R, Cannabinoid effects on anxiety-related behaviours and hypothalamic neurotransmitters. *Pharmacol Biochem Behav.* 70 : 123-31 (2001)

Sanchez C, de Ceballos ML, del Pulgar TG, Rueda D, Corbacho C, Velasco G, Galve-Roperh I, Huffman JW, Ramon y Cajal S, Guzman M, Inhibition of glioma growth in vivo by selective activation of the CB(2) cannabinoid receptor. *Cancer Res.* 61 : 5784-9 (2001)

Lastres-Becker I, Fezza F, Cebeira M, Bisogno T, Ramos JA, Milone A, Fernandez-Ruiz J, Di Marzo V, Changes in endocannabinoid transmission in the basal ganglia in a rat model of Huntington's disease. *Neuroreport* 12 : 2125-9 (2001)

Navarro M, Carrera MR, Fratta W, Valverde O, Cossu G, Fattore L, Chowen JA, Gomez R, del Arco I, Villanua MA, Maldonado R, Koob GF, de Fonseca FR, Functional interaction between opioid and cannabinoid receptors in drug self-administration. *J Neurosci.* 21 : 5344-50 (2001)

Berrendero F, Sanchez A, Cabranes A, Puerta C, Ramos JA, Garcia-Merino A, Fernandez-Ruiz J, Changes in cannabinoid CB(1) receptors in striatal and cortical regions of rats with

experimental allergic encephalomyelitis, an animal model of multiple sclerosis. *Synapse* 41 : 195-202 (2001)

Sanchez C, Rueda D, Segui B, Galve-Roperh I, Levade T, Guzman M, The CB(1) cannabinoid receptor of astrocytes is coupled to sphingomyelin hydrolysis through the adaptor protein *fan*. *Mol Pharmacol*. 59 : 955-9 (2001)

Guzman M, Sanchez C, Galve-Roperh I, Control of the cell survival/death decision by cannabinoids. *J Mol Med*. 78 : 613-25 (2001)

Dorado J, Almendros G, Field JA, Sierra-Alvarez R, Infrared spectroscopy analysis of hemp (*Cannabis sativa*) after selective delignification by *Bjerkandera* sp. at different nitrogen levels. *Enzyme Microb Technol*. 28 : 550-559 (2001)

Velasco L, Ruiz L, Sanchez MG, Diaz-Laviada I, Δ^9 -Tetrahydrocannabinol increases nerve growth factor production by prostate PC-3 cells. Involvement of CB1 cannabinoid receptor and Raf-1. *Eur J Biochem*. 268 : 531-5 (2001)

Guzman M, Galve-Roperh I, Sanchez C, Ceramide: a new second messenger of cannabinoid action. *Trends Pharmacol Sci*. 22 : 19-22 (2001)

Composición de la Junta Directiva actual:

<u>Presidente:</u>	José Antonio Ramos (Universidad Complutense)
<u>Vicepresidente:</u>	Rafael Maldonado (Universidad Pompeu i Fabra)
<u>Tesorero:</u>	Julián Romero (Fundación Hospital Alcorcón)
<u>Vocales:</u>	Carmen Guaza (Instituto Cajal, CSIC) Manuel Guzmán (Universidad Complutense) Miguel Navarro (Universidad Complutense) Angel Pazos (Universidad de Cantabria) Fernando Rodríguez de Fonseca (Hospital Carlos Haya)
<u>Secretario:</u>	Javier Fernández Ruiz (Universidad Complutense)

Dirección de contacto de la SEIC:

Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides (SEIC)
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular
Facultad de Medicina
Universidad Complutense
Ciudad Universitaria s/n
28040-Madrid
tlfnos: 91-3941450/91-3941454
fax: 91-3941691
dirección Web: <http://www.ucm.es/info/seic-web>
e-mail: seic@med.ucm.es