



Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides

Boletín electrónico (enero-marzo/2006; número: 11)

Contenidos:

1. Saludo del Presidente
2. ¿Los cannabinoides son ligandos de receptores cannabinoides? (artículo de Emilio Fernández Espejo)
3. Premio de la Reunión de la SEIC 2004: "Avances en el estudio del mecanismo de acción antitumoral de los cannabinoides" (artículo de Arkaitz Carracedo Pérez)
4. Ética y responsabilidad científica: la visión de los estudiantes (artículo de Guadalupe Soria Rodríguez)
5. Un resumen de la última reunión anual de la SEIC en Barcelona (artículo de Angel Arévalo Martín, Daniel García Ovejero y Eduardo Molina-Holgado)
6. Noticias de la SEIC
7. Agenda
8. Últimas publicaciones sobre cannabinoides de investigadores españoles

Saludo del Presidente

Con motivo de la Festividad de Santo Tomas de Aquino, tuvimos el honor de ser testigos de la investidura de Raphael Mechoulam como Doctor Honoris Causa por la Universidad Complutense. Con motivo de su estancia en Madrid se organizó una reunión científica de homenaje en la Facultad de Ciencias Biológicas y la Dra. Ceballos le invito a dar un seminario en el Instituto Cajal del CSIC.

La Reunión en Barcelona no solo fue un éxito por su organización y por la calidad de las comunicaciones presentadas, sino que sirvió para recuperar las mesas redondas iniciadas en Miraflores. El contar con grandes expertos en los aspectos terapéuticos y psiquiátricos de los cannabinoides nos suministró una información de primera mano. El que la servidumbre de los horarios nos obligara a dejar "a medias" el debate planteado en la segunda mesa, nos llevó a considerar la posibilidad de realizar una reunión monográfica sobre este tema. Gracias al apoyo prestado por la Agencia Antidroga de la Comunidad de Madrid, el día 31 de Mayo, tendrá lugar en la Facultad de Medicina de la UCM una reunión sobre "los aspectos psiquiátricos del consumo del cannabis". Dado el interés del tema, quienes penséis en asistir decirnoslo a la mayor brevedad posible para reservaros sitio.

El artículo que aparece en este boletín firmado por Guadalupe Soria con el título "Ética y responsabilidad científica: la visión de los estudiantes", me ha llevado a preguntarme si alguno de nuestros doctorandos se encuentran en ese 50% que dice haber presenciado alguna conducta no ética durante su doctorado. Creo que sería muy interesante que sirviera para abrir una sección sobre la opinión de los estudiantes sobre este y otros temas relacionados con su idea de lo que debe ser una tesis doctoral, del papel que debería tener la investigación en la sociedad, de que esperaban de los seniors y en que les hemos defraudado, y de cuantas cosas se les ocurran que sean útiles para ese conocimiento que debe existir entre las diferentes "generaciones" que "conviven" en el laboratorio.

Como se ha indicado en boletines anteriores seguimos con la idea de extender la SEIC a aquellas comunidades autónomas, en la que nuestra presencia sea escasa o nula. Una buena oportunidad para ello será nuestra próxima reunión de Noviembre en Toledo y la siguiente en "Bilbado".

Con respecto a la reunión de Noviembre, esperamos poder conseguir que la participación de los socios de la SEIC sea al completo y llenemos Toledo con nuestra presencia.

Hasta entonces un saludo

José A. Ramos.

¿Los cannabinoides son ligandos de receptores cannabinoides?

La existencia de ligandos cannabinoides endógenos fue descubierta en 1992 por Devane y colaboradores. Los primeros cannabinoides endógenos aislados fueron la anandamida (derivado del ácido araquidónico) y el 2-araquidonilglicerol (2-AG). Pertenecen a la familia de los eicosanoides y poseen estructura lipídica. A diferencia de otros neurotransmisores que se almacenan en citosol y son liberados tras potenciales de acción, la anandamida y el 2-AG se producen a demanda tras la estimulación del receptor a partir de la fragmentación de lípidos precursores de la membrana, siendo liberados de manera inmediata. Tras ser liberada, la anandamida puede actuar sobre los receptores cannabinoides CB₁ o CB₂ o acumularse en el interior de las células a través de un sistema de transporte dependiente de energía y Na⁺. La proteína recaptadora no ha podido ser aislada y caracterizada hasta la fecha. En el interior de las células la anandamida es hidrolizada por una amidohidrolasa de ácidos grasos, FAAH, considerada como la principal enzima degradativa en el catabolismo de estos ligandos endógenos (Ueda et al., 2000). Respecto al 2-AG, la formación de 2-AG incluye ruta de la fosfolipasa C (PLC), que actúa sobre el 4,5 bifosfato fosfatidilinositol, generando diacilglicerol (DAG) que se convierte en 2-AG tras la acción de la DAG lipasa. El 2-AG también podría sintetizarse mediante la hidrólisis de lisofosfolípidos o triacilglicerol. Tras su liberación, el 2-AG se une a receptores CB₁ o CB₂ y es recaptado al interior de las células mediante el transportador de anandamida e hidrolizado por una monoacilglicerol lipasa

(MAGL) no identificada. Ambos endocannabinoides tienen una corta vida media lo que sugiere que su acción la realizan muy próxima al sitio de liberación (Piomelli et al., 2000).

Lo descrito representa la ruta de acción normal de los cannabinoides endógenos. Sin embargo, se está observando que estas sustancias no actúan como neurotransmisores clásicos con selectividad sobre su familia de receptores, sino que tienen un espectro receptorial más amplio. Ya se sabía que los receptores cannabinoides CB₁ están acoplados, a través de proteínas Gi/o, a canales iónicos de distinto tipo. Concretamente, la activación de receptores CB₁ conduce a una regulación negativa de canales de calcio de tipo -N y -P/Q, y positiva de canales de potasio tipo A (Pertwee, 1997). Sin embargo hay datos experimentales sobre una acción directa de los ligandos cannabinoides endógenos sobre receptores de neurotransmisores tan diversos como dopamina, serotonina, glutamato y acetilcolina. Además los receptores involucrados suelen colocalizarse junto a receptores cannabinoides en diversos tipos neuronales, lo que sugiere que el sistema cannabinoide podría modular la función neuronal sobre diversos receptores. La modulación podría ser también intracelular, antes de la liberación del neurotransmisor o tras su recaptación neuronal (Van der Stelt y Di Marzo, 2005).

Acción vanilloide. - Primeramente se sugirió que la anandamida era un ligando endógeno para el

receptor de vanilloides VR₁ (TRPV1, Zygmunt et al., 2000), aunque necesita para unirse a él una concentración mucho más alta que para la activación de los receptores CB₁ (Szolcsányi et al., 2000). El receptor de vanilloides TRPV1 es un canal catiónico no-selectivo, que se expresa en un subgrupo mayoritario de neuronas de la ruta dorsal, ganglios sensoriales y vagales (Szolcsányi et al., 2000), además de en el hipocampo, ganglios basales y cerebelo. A nivel sensorial, el receptor TRPV1 está relacionado con el dolor, y en el hipocampo se ha relacionado con el fenómeno de la depresión neuronal. Un efecto cannabinoide directo sobre el receptor se puso de manifiesto porque la anandamida activa canales TRPV1 que se expresan en células HEK 293, y dicho efecto es bloqueado por capsazepina (un bloqueante selectivo de TRPV1) pero no por SR141716A (bloqueante CB₁) (Zygmunt et al., 1999). Los datos indican que los cannabinoides endógenos pueden modular la transmisión nociceptiva o fenómenos de depresión neuronal por vías diferentes a los receptores CB, a través del receptor TRPV1.

Acción serotoninérgica. - Existen evidencias de la interacción de cannabinoides con receptores de serotonina 5-HT₃ y 5-HT_{1B}. Los primeros son canales iónicos y están involucrados en emoción, dolor y emesis. En neuronas del ganglio nodoso, la anandamida, WIN 55,212-2 y CP55,940 inhiben las corrientes inducidas por serotonina, corrientes que son bloqueadas por el antagonista 5-HT₃ MDL72222. Los ligandos cannabinoides WIN 55,212-2, anandamida y SR141716A no afectan la unión del agonista [³H]GR65630 al receptor 5-HT₃ pero modifican la unión de serotonina de un modo dependiente de dosis. Esto indica que actúan de modo alostérico en algún sitio modulador de 5-HT₃.

Por otra parte, los receptores CB₁ colocalizan con 5-HT_{1B} (receptor metabotrópico) en diversas estructuras cerebrales, sobre todo en el estriado. Resultados funcionales recientes en mi laboratorio indican que ambos receptores pueden interactuar e influir en la actividad motora (Fernández-Espejo et al., 2004). Así, la

asimetría motora de ratas parkinsonianas es disminuida tanto por el incremento de anandamida en la biofase (por medio de AM404) como por estimulación de 5-HT_{1B} por separado y la coadministración de AM404 y un agonista 5-HT_{1B} (CGS12066B) incrementa de modo sinérgico el efecto (de modo dependiente de dosis). Además, el efecto motor del AM404 es bloqueado por un antagonista 5-HT_{1B} (GR55562). Todo esto es indicativo de que la anandamida podría actuar directamente sobre el receptor 5-HT_{1B}. Este hecho es importante con vistas a una nueva aproximación farmacológica para el control de la función motora en diversos desórdenes motores.

Acción glutamatérgica. - Los receptores NMDA de glutamato son abundantes en los ganglios basales y en el hipocampo, y participan en el control del movimiento y en la formación de la memoria. El Δ^9 -THC y la anandamida inhiben la entrada de calcio mediada por receptores NMDA en neuronas corticales (Hampson et al., 1998). Si se bloquea el receptor CB₁, la anandamida produce un efecto estimulador sobre estas corrientes dependiente de dosis. Este último hecho es consecuencia de un efecto directo de la anandamida sobre el receptor NMDA. En mi laboratorio se ha observado que el SR141716A en el estriado suprime la acción estimulante motora de (RS)-(tetrazol-5-il)-glicina, un agonista NMDA específico. En resumen, podría ser que la anandamida fuera necesaria para una normal actividad del receptor NMDA, hecho que tendría gran importancia fisiológica en situaciones como la depresión a largo plazo mediada por cannabinoides endógenos ("eCB-mediated LTD").

Acción colinérgica. - Los receptores nicotínicos de acetilcolina (nACh) son canales iónicos que juegan un papel crucial en la transmisión sináptica rápida, participando en el movimiento y en la actividad autónoma. Los cannabinoides parece que modulan la actividad de los receptores nACh de un modo directo. Así, la anandamida y el 2-AG inhiben las corrientes evocadas por nicotina en ovocitos (Oz et al., 2004), siendo este hecho insensible a la acción

de SR141716A o del antagonista CB2 SR144528. Los cannabinoides presentan mayor eficacia que el ácido araquidónico, sugiriendo que es la molécula cannabinoide y no los metabolitos los que ejercen el efecto. Estos hechos son de gran interés porque el receptor nACh de acetilcolina presenta numerosos sitios de reconocimiento de ligandos, y algunos reconocen ácidos grasos (Arias, 1998). Podría ser que los cannabinoides endógenos modulan la actividad del receptor nACh en algún sitio inhibitorio del propio receptor canal, y por tanto serían moduladores en los fenómenos de transmisión rápida de la acetilcolina.

En resumen, cada vez hay más datos que demuestran que los cannabinoides endógenos no sólo actúan sobre receptores propios de la familia CB, sino que ejercen acciones directas sobre otros receptores diversos del sistema nervioso central y periférico. En definitiva, el sistema cannabinoide podría modular la función neuronal de un modo homeostático complejo sobre diversos receptores simultáneamente e incluso intracelularmente, lo que abre un nuevo campo de investigación a la par complejo e interesante.

Arias HR (1998) Noncompetitive inhibition of nicotinic acetylcholine receptors by endogenous molecules. *J Neurosci Res* 52: 369-379.

Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, Gibson D, Mandelbaum A, Etinge A, Mechoulam R (1992) Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 258: 1946-1949.

Fernández-Espejo E, Rodríguez de Fonseca F, El Banoua F, Caraballo I, Ferrer B, Flores JA, Galán-Rodríguez B (2004) Experimental parkinsonism alters anandamide precursor synthesis, and functional deficits are improved by AM404, a modulator of endocannabinoid function. *Neuropsychopharmacology* 29: 1134-1142.

Hampson AJ, Bornheim LM, Scanziani M, Jost CS, Gray AT, Hansen BM, Leonoudakis DJ, Bickler PE (1998) Dual effects of anandamide on NMDA receptor-mediated responses and neurotransmission. *J Neurochem* 70: 671-676.

Oz M, Zhang L, Ravindran A, Morales M, Lupica CR (2004) Differential effects of endogenous and synthetic cannabinoids on $\alpha 7$ -nicotinic acetylcholine receptor-mediated responses in *Xenopus oocytes*. *J Pharmacol Exp Therap* 306: 1003-1010.

Pertwee RG (1997) Pharmacology of cannabinoid CB1 y CB2 receptors. *Pharmacol Ther* 74: 129-180.

Piomelli D, Giuffrida A, Calignano A, Rodríguez de Fonseca F (2000) The endocannabinoid system as a target for therapeutic drugs. *TIPS* 21: 218-224.

Szolcsányi J (2000) Are cannabinoids endogenous ligands for the VR1 capsaicin receptor? *TIPS* 21: 41-42.

Ueda N, Puffenbarger RA, Yamamoto S, Deutsch DG (2000) The fatty acid amide hydrolase (FAAH). *Chem Phys Lipids* 108: 107-121.

Van der Stelt M, Di Marzo V (2005) Anandamide as an intracellular messenger regulating ion channel activity. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 77(1-4):111-122.

Zigmunt PM, Chuang H, Movahed P, Julius D, Hogestatt ED (2000) The anandamide transport inhibitor AM404 activates vanilloid receptors. *Eur J Pharmacol* 396: 39-42.

Emilio Fernández Espejo
Departamento de Fisiología Médica
Universidad de Sevilla
efespejo@us.es

Premio de la reunión de la SEIC 2004

Como recordaréis, en la reunión de la SEIC de 2004 que tuvo lugar en Sevilla resultaron premiadas las comunicaciones orales de Moisés García-Arencibia, Victoria Mendizábal y Arkaitz Carracedo. En anteriores boletines, Moisés y Victoria nos aportaron interesantes comentarios sobre sus investigaciones. Aquí presentamos el artículo elaborado por Arkaitz.

Avances en el estudio del mecanismo de acción antitumoral de los cannabinoides

Gracias a las investigaciones realizadas en las últimas décadas en el área de los cannabinoides, sabemos hoy que estos compuestos tienen una gran variedad de aplicaciones terapéuticas. Una de las que más interés suscita es su acción antitumoral, que ha sido demostrada en modelos *in vitro* e *in vivo* con diferentes tipos tumorales (Guzmán et. al., 2003).

El efecto antitumoral de los cannabinoides se basa en su acción sobre diferentes parámetros asociados a la progresión tumoral:

- Una acción sobre la angiogénesis tumoral, la formación de nuevos vasos para nutrir el tumor. Los cannabinoides son capaces de reducir en los tumores los niveles de VEGF (un factor de crecimiento implicado en el desarrollo de nuevos vasos), la actividad de su receptor, así como la viabilidad y capacidad de migración de las células endoteliales que forman los vasos (Blázquez et. al., 2003, 2004).
- Una acción sobre la metástasis/invasividad tumoral. Estudios de expresión génica han mostrado que el tratamiento con cannabinoides reduce los niveles de expresión de MMP2, una proteasa implicada en migración de las células tumorales (Blázquez et. al., 2003). Por otro lado, estudios recientes muestran como estos compuestos son capaces de reducir el número de nódulos metastáticos inducidos por la inyección sistémica de células tumorales (Portella et al., 2003).
- Una acción sobre la supervivencia de las células tumorales. Los cannabinoides inducen muerte celular programada (apoptosis) en

diversos tipos de células tumorales *in vitro* e *in vivo* (por ejemplo, Galve-Roperh et. al., 2000; Casanova et. al., 2003; Sarfaraz et. al., 2005).

En nuestro laboratorio hemos abordado el estudio del mecanismo por el cual los cannabinoides son capaces de inducir apoptosis en células transformadas. Para ello, hemos diseñado una serie de experimentos orientados al estudio de la modulación de la expresión génica por cannabinoides, utilizando como punto de partida dos subclones de células de glioma con diferente sensibilidad a estos compuestos. De entre los genes modulados, hemos seleccionado el gen que codifica para la proteína de estrés p8, que presenta homología con genes de la familia HMGI/Y (que colaboran en el plegamiento del DNA para regular la expresión génica) y que ha sido implicado en tumorigénesis, proliferación e inducción de apoptosis (Vasseur et. al., 1999/2002; Malicet et. al., 2003; Jiang et. al., 2005). El tratamiento con cannabinoides de diversas células tumorales como de gliomas, melanomas y oligodendrogliomas produce una inducción de p8 que parece ser esencial para el desarrollo de la apoptosis dado que (i) la reducción de sus niveles de mRNA mediante RNA de interferencia es capaz de aumentar la resistencia a estos compuestos y (ii) la sobreexpresión de p8 en células de glioma resistentes a cannabinoides las sensibiliza al tratamiento con cannabinoides. Estos resultados apoyan la hipótesis de que p8 puede ser una nueva diana de los cannabinoides, y debido a que, como se ha mencionado, esta proteína puede actuar como modulador de la expresión génica, nos hemos propuesto estudiar

sus posibles dianas. La comparación del patrón de expresión génica de células deficientes en p8 frente a células que lo expresan nos ha permitido detectar genes que se modulan por cannabinoides de un modo dependiente de p8, como son ATF-4, C/EBP homologous protein (CHOP) y TRB3, cuya participación en los procesos de apoptosis ha sido previamente descrita por Ohoka y cols (2005).

Uno de los mediadores más importantes de la acción de los cannabinoides es la ceramida, un esfingolípido proapoptótico que se ha visto implicado en la inducción de apoptosis de células tumorales en respuesta al tratamiento con diferentes agentes (Ogretmen & Hannun, 2004), pero cuyas dianas aún no se conocen. La incubación con un compuesto que bloquea la síntesis de novo de ceramida, el ISP-1, es capaz de (i) prevenir la acumulación de ceramida en las células de glioma estudiadas, (ii) reducir la inducción de p8 en respuesta a cannabinoides y, y por consiguiente de sus genes diana en respuesta a cannabinoides, así como (iii) bloquear la apoptosis en este modelo.

A modo de resumen, con los datos de que hoy disponemos, el modelo de acción proapoptótica de los cannabinoides en células tumorales implicaría que los cannabinoides, mediante la activación de sus receptores CB y la acumulación de ceramida, activarían la expresión de p8, y por consiguiente de sus genes diana para mediar la apoptosis.

Para verificar la validez de este in vivo, hemos realizado tres aproximaciones diferentes:

- Analizar la sensibilidad a cannabinoides en cultivos celulares de glioblastoma multiforme provenientes de biopsias humanas y verificar la activación de la cascada dependiente de p8.

- Generar tumores por inyección subcutánea en ratones inmunodeficientes de células de glioma y analizar la expresión de p8 en los tumores tratados, en los que se observa un menor crecimiento de la masa tumoral.

- Analizar los niveles de p8 en los tumores provenientes de dos pacientes incluidos en el ensayo clínico para el tratamiento con cannabinoides de glioblastomas recidivados, antes y después del tratamiento con el compuesto.

Todas estas aproximaciones han validado la existencia de una vía de señalización dependiente de p8 como diana del tratamiento con cannabinoides.

El conocimiento del mecanismo de acción proapoptótica de los cannabinoides nos permitirá en un futuro seleccionar la terapia más adecuada en función de las características del tumor, de modo que se pueda predecir qué pacientes serán los que mejor respondan a la quimioterapia. La búsqueda de un tratamiento efectivo para el cáncer pasará en todo caso por la utilización de combinaciones de fármacos de un modo personalizado que actúen sinérgicamente para frenar el crecimiento tumoral de manera selectiva.

Guzmán, M. (2003). Cannabinoids: potential anticancer agents. *Nat. Rev. Cancer* 3, 745-755.

Blázquez, C., González-Feria, L., Alvarez, L., Haro, A., Casanova, M.L., and Guzmán, M. (2004). Cannabinoids inhibit the vascular endothelial growth factor pathway in gliomas. *Cancer Res.* 64, 5617-5623.

Blázquez, C., Casanova, M.L., Planas, A., Gómez del Pulgar, T., Villanueva, C., Fernandez-Acenero, M.J., Aragones, J., Huffman, J.W., Jorcano, J.L., and Guzmán, M. (2003). Inhibition of tumor angiogenesis by cannabinoids. *FASEB J.* 17, 529-531.

Portella, G.; Laezza, C.; Laccetti, P.; De Petrocellis, L.; Di Marzo, V.; Bifulco, M. (2003) Inhibitory effects of cannabinoid CB1 receptor stimulation on tumor growth and metastatic spreading: actions on signals involved in angiogenesis and metastasis. *FASEB J.* 2003 17, 1771-1773.

Galve-Roperh, I., Sánchez, C., Cortes, M.L., Gómez del Pulgar, T., Izquierdo, M., and Guzmán, M. (2000). Anti-tumoral action of cannabinoids: involvement of sustained ceramide accumulation and extracellular signal-regulated kinase activation. *Nat. Med.* 6, 313-319.

Casanova, M.L., Blázquez, C., Martínez-Palacio, J., Villanueva, C., Fernández-Acenero, M.J., Huffman, J.W., Jorcano, J.L., and Guzmán, M. (2003). Inhibition of skin tumor growth and angiogenesis in vivo by activation of cannabinoid receptors. *J. Clin. Invest.* 111, 43-50.

Sarfaraz, S., Afaq, F., Adhami, V.M., and Mukhtar, H. (2005). Cannabinoid receptor as a novel target for the treatment of prostate cancer. *Cancer Res.* 65, 1635-1641.

Vasseur, S., Vidal Mallo, G., Fiedler, F., Bodeker, H., Canepa, E., Moreno, S., and Iovanna, J.L. (1999). Cloning and expression of the human p8, a nuclear protein with mitogenic activity. *Eur. J. Biochem.* 259, 670-675.

Vasseur, S., Hoffmeister, A., Garcia, S., Bagnis, C., Dagorn, J.C., and Iovanna, J.L. (2002). p8 is critical for tumour development induced by

rasV12 mutated protein and E1A oncogene. *EMBO Rep.* 3, 165-170.

Malicet, C., Lesavre, N., Vasseur, S., and Iovanna, J.L. (2003). p8 inhibits the growth of human pancreatic cancer cells and its expression is induced through pathways involved in growth inhibition and repressed by factors promoting cell growth. *Mol. Cancer* 2, 37.

Jiang, W.G., Davies, G., and Fodstad, O. (2005a). Com-1/P8 in oestrogen regulated growth of breast cancer cells, the ER-beta connection. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 330, 253-262.

Ohoka, N., Yoshii, S., Hattori, T., Onozaki, K., and Hayashi, H. (2005). TRB3, a novel ER stress-inducible gene, is induced via ATF4-CHOP pathway and is involved in cell death. *EMBO J.* 24, 1243-1255.

Ogretmen, B., and Hannun, Y.A. (2004). Biologically active sphingolipids in cancer pathogenesis and treatment. *Nat. Rev. Cancer* 4, 604-616.

Arkaitz Carracedo Pérez

ÉTICA Y RESPONSABILIDAD CIENTÍFICA: LA VISIÓN DE LOS ESTUDIANTES

(Primer premio de ensayo del World Science Forum (Budapest, 2005) sobre el tema "Business Approach to Knowledge, Ethics and Responsibility")

Con el fin de promover el diálogo entre Sociedad, Ciencia y Conocimiento, la [Academia Húngara de las Ciencias](#), junto con la UNESCO y el Internacional Council for Science (ICSU), organizó el pasado noviembre en Budapest el segundo congreso mundial sobre ciencia, [World Science Forum](#). En este marco, los estudiantes de doctorado de todo el mundo fuimos invitados a participar mediante un concurso de ensayo, bajo el tema "Conocimiento, Ética y Sociedad".

Nuestro trabajo consistió en una encuesta preliminar donde se pedía a los estudiantes de doctorado españoles que contestaran diferentes preguntas con el propósito de evaluar (1) si la formación formal recibida sobre temas de Historia, Filosofía y Ética científica es percibida como suficiente para asegurar una correcta práctica científica; (2) si el hecho de haber presenciado una conducta no ética en el entorno científico tiene consecuencias en la carrera investigadora de los jóvenes científicos; y (3) cómo los estudiantes de

doctorado perciben su participación en el impacto futuro de la ciencia, y cuáles son sus responsabilidades en cuanto a los valores que deberían guiar la práctica científica.

Los resultados de la encuesta indicaron que la educación formal recibida en las universidades sobre Historia, Filosofía, Ética científica y/o integridad científica no es efectiva, o como mínimo no es la apropiada. Además, la mitad de los estudiantes encuestados afirmaron haber presenciado una conducta no ética durante su doctorado, hecho que fue correlacionado positivamente con el año de doctorado en el que los estudiantes se encontraban. Esto sugiere que durante el largo camino del doctorado, los estudiantes adquieren otras aptitudes que les permiten reconocer cuándo, o no, ocurre una conducta no ética. Al mismo tiempo, el 76% de los encuestados consideraron que su principal responsabilidad como científicos es "buscar la verdad y la objetividad en la investigación". Sin embargo, al preguntar sobre los valores que actualmente guían la ciencia, la aplicabilidad, el impacto mediático y los intereses políticos fueron las opciones más citadas. Así, los resultados revelaron discrepancias entre las responsabilidades de los científicos y los valores que guían la ciencia hoy en día, indicando un persistente aislamiento entre la comunidad científica y la sociedad.

El espectacular avance del conocimiento científico en las últimas décadas ha generado un nuevo motor en el desarrollo de la sociedad. La sociedad confía más que nunca en la ciencia y es nuestra responsabilidad no traicionar esta confianza. Debemos transmitir unos valores

sólidos a las futuras generaciones de científicos mejorando la formación de los estudiantes. Es necesario un nuevo enfoque en la educación sobre integridad científica, por ejemplo incluyendo en los programas de doctorado cursos sobre ética de una manera práctica, con discusión de casos etc. Otro objetivo sería la creación de un mecanismo donde colaboren científicos, educadores y políticos, que canalice y evalúe los casos de comportamientos antiéticos, asegurando al mismo tiempo los derechos de los confidentes. Finalmente, se necesitan nuevos ámbitos de trabajo donde se favorezca la interacción entre ciencia y sociedad. Con este fin, la Unión Europea ha desarrollado las acciones "[Science Shop](#)", donde se favorecen los proyectos de investigación que atienden directamente a necesidades de la sociedad civil. Otro ejemplo sería el [Proyecto Dynamón](#) que investiga sobre las percepciones sociales que tenemos sobre la ciencia y la tecnología para desarrollar nuevas estrategias de comunicación y educación científicas. En conclusión, el desafío se encuentra en asegurar una buena práctica científica que vaya en paralelo al fomento de una fuerte interacción entre Educación, Ciencia y Sociedad.

Guadalupe Soria

El artículo completo se puede encontrar en: http://www.sciforum.hu/index_page.php?content=call&image=call

Agradezco a Victoria Mendizábal por su ayuda y colaboración, así como a los colaboradores del Proyecto Dynamon.

Un resumen de la última reunión anual de la SEIC en Barcelona

Como ya es habitual estos últimos años, la Sociedad se reunió los pasados días 25-27 de Noviembre en Barcelona, siendo el lugar elegido por el comité organizador un confortable salón de actos del Institut Municipal d' Investigació Mèdica.

La reunión ha sido, desde el punto de vista científico, tan densa como en ocasiones anteriores aunque se han introducido interesantes novedades. Creo que pudimos disfrutar con dos mesas redondas que analizaron y discutieron dos de los aspectos más relevantes relacionados con la investigación sobre cannabinoídes, como son las posibles

aplicaciones terapéuticas de los cannabinoides y los efectos psiquiátricos derivados del consumo de cannabis. En la primera mesa se contó con el Dr. Rafael Borrás del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Barcelona, con dos miembros de la SEIC que además de ser organizadores del congreso son parte activa del equipo que realizará el estudio pionero en España sobre el uso terapéutico de cannabinoides, los Drs. Marta Durán y Sergio Abanades; por último, contamos con la presencia de dos empresas farmacéuticas, Sanofi-Aventis, representada por el Dr. Rafael Maldonado y GW Pharmaceuticals, representada por el Dr. Stephen Wright. Las exposiciones y posterior discusión fueron muy interesantes, con numerosas preguntas dirigidas en buena parte al representante de GW. En su exposición nos habló de datos concernientes a ensayos con Sativex. Muchos nos quedamos con las ganas de conocer la evolución y los primeros datos del ensayo de Barcelona, en el que las primeras fases han ido algo más lentas de lo previsto como es normal en un proyecto pionero de este tipo. En cualquier caso, Toledo será un marco inmejorable para saciar nuestra curiosidad.

La mesa que discutió sobre efectos psiquiátricos y *cannabis* nos dejó bien claro que el consumo de *cannabis* se relaciona con la susceptibilidad a padecer trastornos psiquiátricos, lo que constituye hoy día un problema de salud pública que afecta principalmente a jóvenes. En el otro lado de la balanza, se informó de que muchos pacientes de esquizofrenia consumían marihuana con fines terapéuticos, como ellos mismos indicaban. Este hecho abre una aparente contradicción entre la relación existente entre el consumo de *cannabis* y el desarrollo de trastornos esquizoides y el consumo de *cannabis* como tratamiento de los mismos que, sin embargo, como se discutió en la mesa, podría tener una explicación bien sencilla: sin negar la relación entre probabilidad de desarrollar esquizofrenia y el consumo de *cannabis*, éste puede proporcionar las sensaciones placenteras que ayuden a los pacientes a "convivir" con su enfermedad independientemente de que tenga o no efectos terapéuticos sobre la patología como tal. Por

tanto, y a modo de conclusión sobre esta mesa, la relación entre *cannabis* y esquizofrenia es un campo de investigación muy prometedor que aún está por desarrollar desde un punto de vista básico, que esclarezca las relaciones encontradas en los trabajos clínicos realizados hasta el momento.

La conferencia de la profesora Ester Fride, que fue la invitada a abrir este año el congreso de la SEIC, fue, como ocurre cada año, muy ilustrativa y pedagógica para todos los asistentes. Después de una introducción general, se centró en describir minuciosamente sus experimentos del final de la década de los 90 sobre los efectos del rimonabant en la supervivencia de los recién nacidos. A partir de ahí, construyó las hipótesis de su nueva línea de investigación, que sigue teniendo al neonato como objeto de estudio y en la que pretende demostrar que el sistema cannabinoide puede ser una herramienta farmacológica para tratar diversos síndromes de los recién nacidos.

Como ya hemos comentado el programa científico fue maratoniano, de las presentaciones científicas nos gustaría destacar la progresión de los proyectos que presentaron la mayoría de los grupos con respecto al año anterior. Varios de ellos ya se han plasmado en publicaciones y otros muchos han presentado resultados muy interesantes como por ejemplo David Fernández López (UCM-Fundación Hospital de Alcorcón) y Fabián Docagne, que obtuvieron sendos premios del jurado del congreso por sus exposiciones sobre la neuroprotección por cannabinoides tras hipoxia/isquemia neonatal o excitotoxicidad, respectivamente.

Con respecto a la asamblea de la Sociedad, señalar que salvo la renuncia de Fernando Rodríguez de Fonseca, tras muchos años como vocal en la junta directiva de la SEIC, por motivos profesionales, volvimos a elegir a José Antonio y a Javier como timoneles de la Sociedad. También, se eligió Toledo, antigua capital imperial, como sede de la reunión 2006, en donde esperamos encontraros a todos, y

sobre todo ahora que acaban de inaugurar el super AVE.

Finalmente, es muy destacable que Sanofi-Aventis y GW Pharmaceuticals hayan subvencionado las comidas de trabajo y la cena de bienvenida, detalle que se agradece

deseando que se convierta en costumbre para futuras reuniones.

Ángel Arévalo Martín
Daniel García Ovejero
Eduardo Molina Holgado

Noticias de la SEIC

- La SEIC proyecta editar una actualización del libro sobre usos terapéuticos de los cannabinoides, editado hace un par de años con la Comunidad de Madrid. Os mantendremos informados en posteriores boletines
- La 7ª Reunión Nacional de la SEIC se celebrará en Toledo, organizada por el grupo del Hospital Nacional de Paraplégicos, durante los días 23 al 25 de Noviembre de 2006. La primera circular informativa de la reunión se incluirá en el próximo boletín.
- La SEIC va a organizar una reunión mixta con psiquiatras de la que os informamos en el siguiente recuadro:

ASPECTOS PSIQUIATRICOS DEL CONSUMO DE CANNABIS.

Fecha 31 de Mayo 2006.

Lugar: Aula Prof. Schüller.

Facultad de Medicina. Universidad Complutense.

Plaza Ramón y Cajal s/n. Ciudad Universitaria

PRESENTACIÓN.

La Comisión Clínica de la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (PND) acaba de publicar un informe sobre el cannabis. En él se indica que el consumo de esta sustancia puede dar lugar a una serie de trastornos mentales como son la dependencia y el abuso. También habla de la frecuente asociación entre dicho consumo y otras enfermedades psiquiátricas entre las que destacan los trastornos de ansiedad y del estado de ánimo y por su especial gravedad, los trastornos psicóticos.

Estos datos están en la mente de nuestros profesionales, pero cuando se tratan de concretar en casos reales, son referidos como algo "anecdótico" dentro de la realidad clínica española. El que la encuesta haya sido realizada en otros países, puede hacerles pensar a algunos que los jóvenes españoles están más inmunizados a la aparición de trastornos psiquiátricos. Pero, aún en el caso improbable de que esto fuera verdad, en la aparición de este tipo de problemas puede incidir tanto el aumento en el consumo, como el adelanto en la edad de su inicio que aparecen reflejados en las encuestas más recientes.

Otro factor a tener en cuenta es la disminución en la percepción de riesgo que existe actualmente entre los consumidores de cannabis. Sin embargo, la ausencia de la adecuada información "a nivel de la calle" sobre el tema, o los datos "apocalípticos" que son a veces vertidos en los medios de información, no ayudan para nada a que los jóvenes se den cuenta de las verdaderas dimensiones del problema.

Por todo ello, pensamos que es llegado el momento de que nos juntemos para tratar de encontrar entre todos alguna respuesta a lo anteriormente apuntado, y de que seamos capaces de transmitírsela de forma inteligible a la denominada "población general".

PROGRAMA

- 10:00 Inauguración
- 10:20 Introducción (José A. Ramos Atance. Catedrático de Bioquímica U. Complutense, Madrid)
- 10:40 Epidemiología (José Perez de los Cobos. Jefe Servicio Psiquiatría H. San Pau, Barcelona)
- 11:00 Dependencia y su tratamiento (Marta Torrens Melich. Jefe Sección Instituto Atención Psiquiátrica, Hospital del Mar, Barcelona)
- 11:20 Efectos psiquiátricos (Miguel Casas Brugué. Catedrático de Psiquiatría, U. Autónoma de Barcelona)
- 11:40 Psicosis cannábica (Luis A. Núñez Domínguez. Clínica S. Francisco Javier, Pamplona)
- 12:00 Café.
- 12:30 Discusión general (Moderador: Carlos Alvarez Vara)

Agenda

CONGRESOS SOBRE CANNABINOIDES

- 16th Symposium on the Cannabinoids, Tihany (Hungría), 25-28 de Junio de 2006. Más información en <http://www.cannabinoidsociety.org/>

OTROS CONGRESOS O CURSOS

- European Opioid Conference 2006, Salamanca, 19-21 de Abril de 2006. Más información en <http://www.eocweb.com/>
- XVI Curso Avanzado para postgraduados sobre RECEPTORES PARA NEUROTRANSMISORES (DOPAMINA), dirigido por Jesús A. García Sevilla y Angel Pazos, y organizado por la Sociedad Española de Farmacología. Vitoria-Gasteiz, 8-13 de Mayo de 2006. Más información en www.socesfar.com
- 11th International Conference on *in vivo* Methods, Cagliari (Italia), 19-22 de Mayo de 2006. Más información en <http://www.invivo2006.com/>
- 5th Forum of European Neuroscience. Viena (Austria), 8-12 de Julio de 2006. Más información en <http://www.fens2006.neurosciences.asso.fr/>

Últimas publicaciones sobre cannabinoides de grupos españoles (según datos extraídos del PubMed o aportados por los interesados)

- Guzmán M. Effects on cell viability. *Handb Exp Pharmacol.* 2005;(168):627-42.
- Fernández-Ruiz J, Gonzales S. Cannabinoid control of motor function at the basal ganglia. *Handb Exp Pharmacol.* 2005;(168):479-507.
- Valverde O, Karsak M, Zimmer A. Analysis of the endocannabinoid system by using CB1 cannabinoid receptor knockout mice. *Handb Exp Pharmacol.* 2005;(168):117-45.
- Lopez De Jesus M, Salles J, Meana JJ, Callado LF. Characterization of CB1 cannabinoid receptor immunoreactivity in postmortem human brain homogenates. *Neuroscience.* 2006 Mar 21; [Epub ahead of print]
- Bayes M, Rabasseda X, Prous JR. Gateways to clinical trials. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2006;28(1):31-63.
- de Lago E, Fernandez-Ruiz J, Ortega-Gutierrez S, Cabranes A, Pryce G, Baker D, Lopez-Rodriguez M, Ramos JA. UCM707, an inhibitor of the anandamide uptake, behaves as a symptom control agent in models of Huntington's disease and multiple sclerosis, but fails to delay/arrest the progression of different motor-related disorders. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2006;16(1):7-18
- Gutierrez A, Rodriguez IM, del Rio JC. Chemical characterization of lignin and lipid fractions in industrial hemp bast fibers used for manufacturing high-quality paper pulps. *J Agric Food Chem.* 2006;54(6):2138-44.
- Maldonado R, Valverde O, Berrendero F. Involvement of the endocannabinoid system in drug addiction. *Trends Neurosci.* 2006;29(4):225-32.
- Mendiguren A, Pineda J. Systemic effect of cannabinoids on the spontaneous firing rate of locus coeruleus neurons in rats. *Eur J Pharmacol.* 2006;534(1-3):83-8.
- Garcia-Fuster MJ, Miralles A, Garcia-Sevilla JA. Effects of Opiate Drugs on Fas-Associated Protein with Death Domain (FADD) and Effector Caspases in the Rat Brain: Regulation by the ERK1/2 MAP Kinase Pathway. *Neuropsychopharmacology.* 2006 Feb 8; [Epub ahead of print]
- Martinez-Ortega JM, Jurado D, Martinez-Gonzalez MA, Gurpegui M. Nicotine dependence, use of illegal drugs and psychiatric morbidity. *Addict Behav.* 2006 Jan 30; [Epub ahead of print]
- Aguado T, Palazuelos J, Monory K, Stella N, Cravatt B, Lutz B, Marsicano G, Kokaia Z, Guzman M, Galve-Roperh I. The endocannabinoid system promotes astroglial differentiation by acting on neural progenitor cells. *J Neurosci.* 2006;26(5):1551-61.
- Celerier E, Ahdepil T, Wikander H, Berrendero F, Nyberg F, Maldonado R. Influence of the anabolic-androgenic steroid nandrolone on cannabinoid dependence. *Neuropharmacology.* 2006 Jan 25; [Epub ahead of print]
- Bermudez-Siva FJ, Serrano A, Diaz-Molina FJ, Sanchez Vera I, Juan-Pico P, Nadal A, Fuentes E, Rodriguez de Fonseca F. Activation of cannabinoid CB1 receptors induces glucose intolerance in rats. *Eur J Pharmacol.* 2006;531(1-3):282-4.
- Balerio GN, Aso E, Maldonado R. Role of the cannabinoid system in the effects induced by nicotine on anxiety-like behaviour in mice. *Psychopharmacology (Berl).* 2006;184(3-4):504-13.
- Gonzalez S, Scorticati C, Garcia-Arencibia M, de Miguel R, Ramos JA, Fernandez-Ruiz J. Effects of rimonabant, a selective cannabinoid CB(1) receptor antagonist, in a rat model of Parkinson's disease. *Brain Res.* 2006;1073-1074:209-19.

Sagredo O, Ramos JA, Fernandez-Ruiz J, Rodriguez ML, de Miguel R. Chronic Delta(9)-tetrahydrocannabinol administration affects serotonin levels in the rat frontal cortex. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2006;372(4):313-7.

Ortega-Gutierrez S. Therapeutic perspectives of inhibitors of endocannabinoid degradation. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*. 2005;4(6):697-707.

Pol O, Murtra P, Caracuel L, Valverde O, Puig MM, Maldonado R. Expression of opioid receptors and c-fos in CB1 knockout mice exposed to neuropathic pain. *Neuropharmacology*. 2006;50(1):123-32.

March JC, Oviedo-Joekes E, Romero M. Drugs and social exclusion in ten European cities. *Eur Addict Res*. 2006;12(1):33-41.

Verdejo-Garcia A, Rivas-Perez C, Lopez-Torrecillas F, Perez-Garcia M. Differential impact of severity of drug use on frontal behavioral symptoms. *Addict Behav*. 2005 Dec 1; [Epub ahead of print]

Juan-Pico P, Fuentes E, Javier Bermudez-Silva F, Javier Diaz-Molina F, Ripoll C, Rodriguez de Fonseca F, Nadal A. Cannabinoid receptors regulate Ca(2+) signals and insulin secretion in pancreatic beta-cell. *Cell Calcium*. 2006;39(2):155-62.

de Irala J, Ruiz-Canela M, Martinez-Gonzalez MA. Causal relationship between cannabis use and psychotic symptoms or depression. Should we wait and see? A public health perspective. *Med Sci Monit*. 2005;11(12):RA355-8.

Mendizabal V, Zimmer A, Maldonado R. Involvement of kappa/Dynorphin System in WIN 55,212-2 Self-Administration in Mice. *Neuropsychopharmacology*. 2005 Nov 16; [Epub ahead of print]

Jagerovic N, Hernandez-Folgado L, Alkorta I, Goya P, Martin MI, Dannert MT, Alsasua A, Frigola J, Cuberes MR, Dordal A, Holenz J. Structural-activity relationship study on C-4 carbon atom of the CB1 antagonist SR141716: synthesis and pharmacological evaluation of 1,2,4-triazole-3-carboxamides. *Eur J Med Chem*. 2006;41(1):114-20.

Bayes M, Rabasseda X, Prous JR. Gateways to clinical trials. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2005;27(8):569-612.

Martinez Orgado J, Fernandez Lopez D, Bonet Serra B, Lizasoain Hernandez I, Romero Paredes J. The cannabinoid system and its importance in the perinatal period. *An Pediatr (Barc)*. 2005; 63(5):433-40

Urigen L, Berrendero F, Ledent C, Maldonado R, Manzanares J. Kappa- and delta-opioid receptor functional activities are increased in the caudate putamen of cannabinoid CB1 receptor knockout mice. *Eur J Neurosci*. 2005; 22(8):2106-10

Valverde O. Participation of the cannabinoid system in the regulation of emotional-like behaviour. *Curr Pharm Des*. 2005;11(26):3421-9

Cabranes A, Venderova K, de Lago E, Fezza F, Sanchez A, Mestre L, Valenti M, Garcia-Merino A, Ramos JA, Di Marzo V, Fernandez-Ruiz J. Decreased endocannabinoid levels in the brain and beneficial effects of agents activating cannabinoid and/or vanilloid receptors in a rat model of multiple sclerosis. *Neurobiol Dis*. 2005;20(2):207-17

Bilkei-Gorzo A, Racz I, Valverde O, Otto M, Michel K, Sarstre M, Zimmer A. Early age-related cognitive impairment in mice lacking cannabinoid CB1 receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(43):15670-5

Pascual D, Goicoechea C, Suardiaz M, Martin MI. A cannabinoid agonist, WIN 55,212-2, reduces neuropathic nociception induced by paclitaxel in rats. *Pain*. 2005;118(1-2):23-34

Moranta D, Esteban S, Garcia-Sevilla JA. Ethanol desensitizes cannabinoid CB(1) receptors modulating monoamine synthesis in the rat brain in vivo. *Neurosci Lett*. 2006 ;392(1-2):58-61

Castañé A, Celerier E, Martin M, Ledent C, Parmentier M, Maldonado R, Valverde O. Development and expression of neuropathic pain in CB1 knockout mice. *Neuropharmacology*. 2005

Moreno M, Lopez-Moreno JA, Rodriguez de Fonseca F, Navarro M. Behavioural effects of quinpirole following withdrawal of chronic treatment with the CB1 agonist, HU-210, in rats. *Behav Pharmacol*. 2005;16(5-6):441-6

Moreno M, Escuredo L, Muñoz R, Rodriguez de Fonseca F, Navarro M. Long-term behavioural and neuroendocrine effects of perinatal activation or blockade of CB1 cannabinoid receptors. *Behav Pharmacol*. 2005;16(5-6):423-30

Viveros MP, Llorente R, Moreno E, Marco EM. Behavioural and neuroendocrine effects of cannabinoids in critical developmental periods. *Behav Pharmacol*. 2005;16(5-6):353-62

Sancho R, de la Vega L, Macho A, Appendino G, Di Marzo V, Munoz E. Mechanisms of HIV-1 inhibition by the lipid mediator N-arachidonoyldopamine. *J Immunol*. 2005;175(6):3990-9

Herrera B, Carracedo A, Diez-Zaera M, Guzman M, Velasco G. p38 MAPK is involved in CB2 receptor-induced apoptosis of human leukaemia cells. *FEBS Lett*. 2005;579(22):5084-8

Valenti M, Cottone E, Martinez R, De Pedro N, Rubio M, Viveros MP, Franzoni MF, Delgado MJ, Di Marzo V. The endocannabinoid system in the brain of *Carassius auratus* and its possible role in the control of food intake. *J Neurochem*. 2005 ;95(3):662-72

de Lago E, Urbani P, Ramos JA, Di Marzo V, Fernandez-Ruiz J. Arvanil, a hybrid endocannabinoid and vanilloid compound, behaves as an antihyperkinetic agent in a rat model of Huntington's disease. *Brain Res*. 2005;1050(1-2):210-6

Velasco G, Galve-Roperh I, Sanchez C, Blazquez C, Haro A, Guzman M. Cannabinoids and ceramide: two lipids acting hand-by-hand. *Life Sci*. 2005;77(14):1723-31

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)
	Emilio Fernández Espejo (Universidad de Sevilla)
<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