



Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides

Boletín electrónico (abril-junio/2006; número: 12)

Contenidos:

1. Saludo del Presidente
2. Discurso de investidura como Doctor *Honoris Causa* por la UCM del Prof. Raphael Mechoulam: "The importance of being a skeptic"
3. *Laudatio* del Prof. José Antonio Ramos en honor del Prof. Raphael Mechoulam
4. Premio de la 6ª Reunión Anual de la SEIC: "El tratamiento con WIN 55,212-2 favorece la recuperación de tejido cerebral en ratas sometidas a hipoxia-isquemia en período perinatal" (artículo de David Fernández López)
5. Agenda
6. Últimas publicaciones sobre cannabinoides de investigadores españoles

1. Saludo del Presidente

Cumplo una vez más con mi obligación de dirigiros unas palabras de introducción en este boletín, que aunque es de todos, sigue siendo elaborado por unos pocos. En él aparece en primer lugar, y con traducción simultánea, el discurso de investidura como Doctor *Honoris Causa* por la Universidad Complutense, de Rafael Mechoulam el día de la Festividad de Santo Tomás de Aquino, cuya lectura os recomiendo encarecidamente. A continuación, reproducimos la *laudatio* de presentación, de cuya lectura quedáis excusados, dada la pobreza literaria del texto y la incapacidad de comunicación a que nos tiene acostumbrados su autor.

El día 31 de Mayo se celebró en la Facultad de Medicina de la UCM la reunión que os anuncie en el boletín anterior sobre "los aspectos psiquiátricos del consumo del cannabis" organizada por la SEIC, la AMAPA y la Agencia Antidroga de la CAM. La reunión tuvo bastante más éxito que nuestra selección en Alemania, por lo que ya estamos organizando la próxima sobre "el consumo de cannabis en edades cada vez más tempranas", sobre la que os pasaré información más adelante.

Desde el 21 de Junio al 2 de Julio, según me dijeron nuestros becarios, ha tenido lugar en Hungría el "16th Annual Symposium on the Cannabinoids". La lectura del libro de Abstracts me ha permitido comprobar el continuo avance en el grado de conocimiento sobre estos compuestos. También pude detectar una errata en el libro, dado que aparecían como fechas de realización, del 24 al 28 de Junio.

No ya sólo por compañerismo, sino por su calidad, os recomiendo la lectura del artículo de David Fernández López y finalmente os emplazo a la Reunión de Noviembre en Toledo, donde espero volver a ver a la mayoría de vosotros.

Hasta entonces un saludo
José A. Ramos

2. Discurso de investidura del Prof. Raphael Mechoulam

Discurso de investidura como Doctor "Honoris Causa" por la UCM del Excmo. Sr. D. Raphael Mechoulam

27 de enero de 2006

The importance of being a skeptic

Excelentísimo Sr. Rector, autoridades universitarias, profesores, señoras y señores.

I want to thank you for bestowing on me the great honor of becoming an honorary doctor of your ancient University. When this University was established my family still lived in Spain. Then it went to Venice, where a Mechoulam was head of the famous Ghetto, then to Germany, Bulgaria and finally to Israel. And yet for 500 years, 15th century Spanish -mixed with many words of Hebrew and Turkish, and called now Espaniol - remained the family language. As a young child I spoke Espaniol with my grandparents. I feel today as if I am closing a circle.

A few months ago a dear friend of mine, Julius Axelrod, passed away. He was a great and a very original scientist. For many years he explored the biochemistry of neurotransmitters with outstanding success - for which he was awarded the Nobel Prize. The one lesson I learned from him was - 'It takes the same time to do original work, as to do routine work. Try for the new and unexplored'.

A second lesson I learned was from Elias Canetti - whose accomplishments were discussed here by Dr. Guy Hermet in his Dr. Honoris causa lecture in 2004. Elias Canetti was a fellow Bulgarian Jew, who was a major figure in European culture during the last century. A central theme of his literary work was the pernicious effect of crowds on reason and human development. While he addressed political and social themes, I

believe that to certain extent his ideas may be relevant to scientific endeavours. Don't we, research scientists, sometimes follow the 'group' rather than go for the unexplored?

But how do we recognize the 'new and unexplored'? One way is to look for deductions, fully accepted by present day scientific dogma and reexamine anew the basis of their acceptance, using now modern methods - be they technical or conceptual. A skeptical mind is an excellent tool in this endeavour. In my presentation I will try to give a few examples from our work.

In the early 1960's when I started my work on the plant cannabinoids, the field was considered to be fully explored. There were hundreds of old papers in many languages and in the 1930's famous scientists had worked on Cannabis. Hence most scientists working on natural products assumed that nothing new -either in chemistry or in pharmacology - could be found there. But a careful, skeptical reading of the voluminous literature disclosed that, on the basis of modern criteria, the active constituent had actually never been isolated in pure form, its structure was not known and its pharmacology and biochemistry were based on work with mixtures. No granting agency was willing to support research on this topic. However when we isolated the main constituents of Cannabis - Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), cannabidiol, cannabigerol and many others - the field became part of the main stream and thousands of publications appeared. But the biochemical basis of the action of the cannabinoids remained obscure for another 20 years. The reason was the acceptance of the dogma that the cannabinoids act on the lipids of membranes. This was based on experiments, which showed that the activity of cannabinoids was not stereospecific and

therefore could not be associated with action on receptors and enzymes. A close examination of the existing data showed that actually they were not based on acceptable premises and a few, new experiments in our laboratory showed that the activity was in fact fully stereospecific, hence the activity could be due to action on specific biological molecules. Indeed shortly thereafter Allyn Howlett in St. Louis found that THC binds to a receptor. Receptors are not formed in order to bind plant molecules, but serve to initiate a cascade of reactions when activated by an endogenous constituent. A few groups, including ours, started a search for such a molecule. The transmitters, modulators, cytokines and related entities discovered today are usually proteins or peptides, hence most groups looked for a compound of this type. We were rather skeptical of this approach. THC is a very liposoluble molecule, hence we assumed that we should look for an endogenous molecule with the same physicochemical properties. Such an investigation requires different chemical techniques than that for proteins. Indeed the 2 endogenous molecules we discovered that bind to the cannabinoid receptors were very liposoluble. We named them anandamide - from the Sanscrit word for joy - and 2-arachidonoyl glycerol. These 2 endocannabinoids have been investigated by many groups and have been found to be involved in a long list of physiological processes. These include neuroprotection, appetite and suckling, inflammation, reproduction, emotions, bone formation, to name just a few. In Spain there are numerous groups working on various aspects of the endocannabinoid system - from involvement of endocannabinoids in neurological diseases such as Parkinson's disease and Alzheimer's disease, as well as cancer and aspects of drug abuse, to more basic aspects such as memory.

Allow me to end with some more recent work initiated because of our skepticism of long accepted paradigms. Incense burning has been part of religious ceremonies for

millennia. In ancient Egypt it signified a manifestation of the presence of the gods and a gratification to them. In ancient Judea and Israel incense burning was also a central ceremony in the Temple and only priests were allowed to perform it. In ancient Greece incense burning was both an oblation and a protection against demons. In Christendom its use in worship and religious processions has continued since the 4th or 5th century A.D. In all religions it symbolizes the ascent of the prayers of the faithful.

We assumed that the spiritual exaltation caused by incense burning, particularly on the conductors of the ceremony, who presumably inhale large amounts of smoke, would be enhanced by a putative, mild psychoactive effect caused by the constituents of incense. We found only vague indications in the ancient and medieval literature that incense may indeed cause effects, which today can be termed psychoactive. In the Old Testament it is stated that the smell of incense "makes the heart glad" and Herodotus mentions that "Whenever a man of Babylon has intercourse with his wife, he sits before an offering of incense, and the woman sits opposite him...".

The resin of *Boswellia* species, particularly of *Boswellia carteri* (Burseraceae), known as frankincense or olibanum (in Greek) or lebona (in Hebrew), is a major component of Middle Eastern and European incense, and apparently has been used in worship since ancient times. It was a major product of commerce - frankincense was grown in the southern part of Arabia and in East Africa and camel caravans brought it north to Egypt and the Middle East.

There are scattered indications that it may have sedative properties. In the Middle East during the first centuries A.D. it was administered in wine to prisoners sentenced to death, to 'take away' or to 'confuse' their minds. In Abyssinia, where *Boswellia* trees are common, it is believed to have a

tranquilizing effect and to "relieve people from evil spirits".

We found that incensole acetate, a component of *Boswellia*, is active in mice in a tetrad of assays commonly used to evaluate cannabinoid activity. These, and additional data in mice indicate that incensole acetate causes pharmacological activities reminiscent of those produced by THC and by anandamide, the endogenous cannabinoid, but its activity is somewhat lower. However, as it does not bind to the CB1 cannabinoid receptor, its activity is obviously not via this particular mechanism. On the basis of the content of active material in the resin and the level of activity, compared to THC, we assume that its effect on users would be considerably lower than that of marijuana or hashish.

The above data give support to our original contention, namely that incense, used in the Middle East and Europe, may have mild psychoactive properties, which during religious functions may augment the exaltation produced, particularly on the person performing the ceremony. This effect may possibly explain the popularity of incense burning over millennia.

Allow me to return to the starting point of my talk: as scientists, indeed as intellectuals, we should try to be always skeptical. Present day media is very powerful and very convincing. We should try to go to the basis of presentations and be convinced that the facts support the conclusions. This is true for every sphere of life and certainly for every scientific area.

Raphael Mechoulam

A continuación presentamos la traducción al castellano del texto original del Profesor Mechoulam realizada por el Dr. Fernando Valiño, a quien la SEIC agradece su desinteresada colaboración

Excelentísimo Sr. Rector, autoridades universitarias, profesores, señoras y señores:

Quiero darles las gracias por concederme el gran honor de investirme Doctor Honoris Causa por su antigua Universidad. Cuando esta Universidad se fundó, mi familia todavía vivía en España. Después se trasladó a Venecia, donde hubo un Mechoulam al frente del famoso gueto, más tarde a Alemania, Bulgaria y finalmente Israel. Y con todo, durante 500 años el español del siglo XV mezclado con muchas palabras hebreas y turcas, siguió siendo el idioma familiar. Cuando era pequeño, yo hablaba español con mis abuelos. Siento que hoy estoy cerrando un círculo.

Hace unos meses falleció un querido amigo mío, Julius Axelrod. Fue un científico grande y muy original. Durante muchos años estudió la bioquímica de los neurotransmisores con un éxito sobresaliente (fue galardonado por ello con el Premio Nobel). La lección que aprendí de él fue "Se tarda lo mismo en hacer un trabajo novedoso que en hacer trabajo rutinario. Intenta conseguir lo nuevo y lo inexplorado".

Una segunda lección la aprendí de Elias Canetti -sobre cuyos logros habló el Dr. Guy Hermes durante su conferencia de investidura como Doctor Honoris Causa en 2004. Elias Canetti, un judío búlgaro, fue una figura muy importante en la cultura europea del siglo pasado. Un tema fundamental de su obra literaria fue el efecto pernicioso de las masas sobre la razón y el desarrollo de la humanidad. Aunque él trató temas políticos y sociales, creo que, hasta cierto punto, sus ideas pueden ser válidas para las tentativas científicas. A veces, nosotros, los investigadores, ¿no seguimos "al grupo" en lugar de optar por lo inexplorado?

Pero, ¿cómo reconocer lo "nuevo e inexplorado"? Una manera es buscar conclusiones completamente aceptadas hoy en día por el dogma científico y volver a examinar de nuevo los fundamentos de su

aceptación usando métodos modernos, ya sean técnicos o conceptuales. Una mente escéptica es una herramienta excelente para esta labor. En mi presentación, trataré de dar unos cuantos ejemplos de nuestro trabajo.

A comienzos de los años 60, cuando comencé mi trabajo sobre los cannabinoides de las plantas, se consideraba que este campo estaba completamente explorado. Había cientos de antiguos artículos en muchas lenguas y en los años 30 científicos famosos habían trabajado sobre el cannabis. De ahí que la mayor parte de los científicos que trabajaban en productos naturales asumiera que no se podía encontrar nada nuevo -en química o farmacología- sobre ello. Pero una lectura cuidadosa, escéptica de la voluminosa bibliografía revelaba que, sobre la base de criterios modernos, en realidad nunca se había aislado el componente activo en forma pura, su estructura no se conocía y los estudios sobre su bioquímica y su farmacología se basaban en trabajos con mezclas. Ningún organismo financiador estaba dispuesto a apoyar la investigación sobre este tema. Sin embargo, cuando aislamos los principales componentes del cannabis - Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol, cannabigerol y muchos otros-, el campo pasó a formar parte de la escena principal y aparecieron cientos de publicaciones. Pero las bases bioquímicas de la acción de los cannabinoides permanecieron ocultas durante otros veinte años. La razón fue que se aceptaba el dogma de que los cannabinoides actúan sobre los lípidos de las membranas. Ello se basaba en experimentos que mostraban que la actividad de los cannabinoides no era estereoespecífica y, por tanto, no se podía vincular con una acción sobre receptores o enzimas. Un examen detallado de los datos existentes mostraba que éstos, en realidad, no se basaban en premisas aceptables y unos pocos experimentos nuevos de nuestro laboratorio demostraron que la actividad era, de hecho, completamente estereoespecífica y, por consiguiente, podía deberse a una acción

sobre moléculas biológicas específicas. Es más, poco después Allyn Howlett descubrió en San Luis que el TCH se une a un receptor. Los receptores no se forman para que se les unan moléculas de plantas, sino que sirven para iniciar una cascada de reacciones cuando los activa un componente endógeno. Unos pocos grupos, incluido el nuestro, comenzaron a buscar esa molécula. Los transmisores, moduladores, citoquinas y moléculas similares descubiertas en la actualidad son normalmente proteínas o péptidos y, por consiguiente, la mayoría de los grupos buscó un compuesto de este tipo. Nosotros éramos bastante escépticos sobre este enfoque. El THC es una molécula muy liposoluble, por lo que asumimos que debíamos buscar una molécula endógena con las mismas propiedades fisicoquímicas. Una investigación de este tipo y otra sobre proteínas requieren técnicas químicas diferentes. En efecto, las dos moléculas endógenas que se unen a los receptores de cannabinoides que descubrimos eran muy liposolubles. Las llamamos anandamida -de la palabra sánscrita que significa placer- y 2-araquidonoilglicerol. Muchos grupos han investigado sobre estos dos endocannabinoides, que han resultado estar involucrados en una larga lista de procesos fisiológicos, entre los que se incluyen neuroprotección, apetito y lactancia, inflamación, reproducción, emociones y formación de huesos, por citar sólo unos pocos. En España hay numerosos grupos trabajando en diferentes aspectos del sistema endocannabinoide, desde la participación de los endocannabinoides tanto en enfermedades neurológicas (parkinsonismo y alzheimer) como en cáncer y aspectos sobre el abuso de drogas, hasta cuestiones más básicas, como la memoria.

Permítanme terminar con algún trabajo más reciente iniciado debido a nuestro escepticismo sobre paradigmas aceptados desde hace mucho. Quemar incienso ha formado parte de ceremonias religiosas durante milenios. En el antiguo Egipto expresaba una manifestación de la presencia de los dioses y una forma de gratificación

hacia ellos. En las antiguas Judea e Israel quemar incienso era también una ceremonia fundamental en el templo y sólo a los sacerdotes se les permitía llevarla a cabo. En la antigua Grecia quemar incienso suponía tanto una ofrenda como una protección frente a los demonios. En el Cristianismo se ha venido usando en el culto y en procesiones religiosas desde el siglo IV o V a. d. C. En todas las religiones simboliza el ascenso de las plegarias de los fieles.

Nosotros asumimos que la exaltación espiritual causada por quemar incienso, particularmente sobre los que dirigían las ceremonias, que presumiblemente inhalaban grandes cantidades de humo, se vería aumentada por un supuesto efecto psicoactivo suave causado por los componentes del incienso. Sólo encontramos indicios imprecisos en la literatura antigua y medieval en el sentido de que el incienso quizás podía producir efectos que hoy es posible denominar psicoactivos. En el Antiguo Testamento está escrito que el olor del incienso "alegra el corazón" y Herodoto menciona que "siempre que un hombre de Babilonia tiene relaciones sexuales con su mujer, se sienta delante de una ofrenda de incienso y la mujer se sienta enfrente de él...".

La resina de especies de *Boswellia*, particularmente de *Boswellia carterii* (*Burseraceae*), conocida como franquincienso -olibanum (en latín), lebona (en hebreo)-, es un componente principal del incienso europeo y de Oriente Medio y, al parecer, se ha usado en el culto desde la antigüedad. Fue un producto comercial importante: el franquincienso crecía en el sur de Arabia y en el este de África y caravanas de camellos lo llevaron hacia el norte, a Egipto y el Medio Oriente.

Hay indicios aislados de que puede tener propiedades sedativas. En Oriente Medio se administró durante los primeros siglos d. de C. con el vino que se daba a los prisioneros sentenciados a muerte para "llevarse" o

"confundir" sus mentes. En Abisinia, donde los árboles de *Boswellia* son comunes, se cree que tiene un efecto tranquilizante y que "libera a la gente de los espíritus malignos".

Descubrimos que el acetato de incensol, un componente de *Boswellia*, es activo en ratones en una tétrada de experimentos que se usan comúnmente para evaluar la actividad de los cannabinoides. Estos y otros datos adicionales en ratones indican que el acetato de incensol provoca actividades farmacológicas que recuerdan a las que producen el THC y la anandamida, el cannabinoide endógeno, pero su actividad es algo menor. Sin embargo, dado que no se une al receptor cannabinoide CB1, no actúa mediante este mecanismo en concreto. Basándonos en la cantidad de material activo en la resina y en su nivel de actividad, comparado con el THC, asumimos que su efecto sobre los usuarios sería considerablemente menor que el de la marihuana o el hachís.

Los datos mencionados apoyan nuestra opinión original, concretamente, que el incienso usado en Oriente Medio y en Europa puede tener propiedades psicoactivas suaves que pudieran aumentar la exaltación producida durante las ceremonias religiosas, particularmente en la persona que dirige el acto. Es posible que este efecto pueda explicar la popularidad de quemar incienso a lo largo de los milenios.

Permítanme volver al punto de partida de mi charla: como científicos, es más, como intelectuales, deberíamos tratar de ser siempre escépticos. Los medios de comunicación de hoy en día son muy poderosos y muy convincentes. Deberíamos intentar ir a los fundamentos de lo que se nos presenta y asegurarnos de que los hechos respaldan las conclusiones. Esto es cierto en todos los ámbitos de la vida y, desde luego, en todas las áreas científicas.

Fernando Valiño

3. *Laudatio* del Prof. José Antonio Ramos en honor del Prof. Raphael Mechoulam

Excelentísimo y Magnífico Sr. Rector, ilustrísimas autoridades académicas, estimados profesores y doctores de la Universidad, señoras y señores:

Quisiera comenzar esta *laudatio* en honor del profesor Mechoulam con un breve apunte sobre sus cualidades humanas, porque creo que sus logros como científico, de los que hablaremos mas tarde, no son sino el resultado de su concepción de la investigación como una herramienta de entendimiento entre los hombres.

Una reciente revisión en la que el profesor Mechoulam "rendía cuentas" a la comunidad científica sobre sus cuarenta años de investigación en el campo de los cannabinoides finalizaba con una frase que quizás deberíamos tener más en cuenta todos aquellos que nos dedicamos a la investigación.

"Feeling at home and having friends in so many places around the globe is a great dividend in doing research".

Esta frase viene a colación, porque frecuentemente olvidamos que investigar no es luchar contra los que nos rodean, sino trabajar junto a ellos y que la "soledad del corredor de fondo" cuando recibe el premio tras haber alcanzado la meta quizás sea el amargo descubrimiento de que habría sido mejor correr junto a los demás.

Por mi parte, el descubrimiento de la calidad humana del profesor Mechoulam tuvo lugar años atrás, cuando observé la emoción con la que contemplaba los recuerdos de la cultura sefardí que se conservan en la Sinagoga del Tránsito. Me di cuenta de que era la misma sensación que yo habría tenido si hubiera vuelto a mi patria después de muchos años de ausencia. Ello me llevó a sentir admiración hacia sus antepasados, que fueron capaces de ir transmitiendo de

generación en generación las señas de identidad de su cultura.

A la salida me relato cómo su familia fue a Italia y se asentó posteriormente en Bulgaria, donde tuvo lugar su nacimiento, antes del viaje definitivo a Israel. También me comento que algunas comidas españolas eran muy parecidas a las que hacía su madre. Finalmente, no pudimos evitar la tentación de acabar hablando de los cannabinoides y de nuestros futuros planes de investigación.

Si, apremiados por la escasez de tiempo, nos viéramos obligados a describir brevemente los méritos científicos que le han hecho acreedor a su investidura como doctor "Honoris Causa" por la Universidad Complutense, podríamos recurrir al resumen con el que el Profesor Mechoulam finaliza su currículum vital.

"R.M's work in the cannabinoid field has progressed from elucidating the chemical basis of cannabis action to the identification of ligands of a new biochemical system with potential for the understanding of biological processes, then to the development of new drugs and recently to the identification of biochemical/physiological pathways in which the endocannabinoid system is involved".

Pero, tras este breve resumen, se esconde un largo camino de esfuerzo y sacrificio, de fracasos y triunfos, que le fueron conduciendo a la consecución de cada uno de estos logros.

Así, cuando en el otoño de 1960 el profesor Mechoulam se incorporó al Departamento de Química Orgánica del Instituto Weizmann, tuvo el acierto de elegir como línea de investigación el estudio de una de las plantas que durante milenios había sido usada en Oriente, bien como droga, bien como medicina.

En aquel momento era llamativa la falta de información sobre la cannabis sativa. En la década de los treinta ya se habían aislado dos

de los cannabinoides presentes en la planta, el cannabidiol y el cannabinol. Pero solo la estructura de este último había podido ser elucidada. El carácter hidrófobo de los cannabinoides había sido un obstáculo insalvable para la determinación de la estructura química del Δ^9 -tetrahidrocannabinol, compuesto que hoy reconocemos como el principal responsable de las propiedades psicoactivas de la planta.

El trabajo realizado el Profesor Mechoulam le permitió la caracterización de la estructura del cannabidiol y posteriormente la del Δ^9 -tetrahidrocannabinol, así como la de otros componentes de la planta. Hay que indicar que los últimos resultados fueron obtenidos en el Departamento de Productos Naturales de la Universidad Hebrea de Jerusalén, en la que posteriormente el Profesor Mechoulam permanecería como Rector durante varios años.

No sabemos si el profesor Mechoulam eligió la Cannabis sativa, o si fue la planta la que le escogió a él, dada su experiencia en la estructura de triterpenos. Pero la asociación ha sido para toda la vida y ha resultado altamente beneficiosa para la ciencia. De ello dan fe más de doscientos cincuenta artículos, varias decenas de libros, en su totalidad o en forma de capítulos y centenares de conferencias. Todo ello ha servido para que la comunidad científica internacional le considere como la persona que mayor contribución ha realizado a la investigación en el campo de los cannabinoides. Mérito que fue reconocido por la International Cannabinoid Research Society, al establecer en 1999 un premio anual al mejor investigador en dicho campo bajo el título "The Raphael Mechoulam Annual Award in Cannabinoid Research".

Cuando Albert Hoffman en su libro "LSD my problem child" trataba de explicarnos las alegrías y los disgustos que le había proporcionado su hijo predilecto, de alguna manera nos estaba presentando esa dualidad ángel/demonio que acompaña tantas veces al estudio de las drogas de abuso. Los efectos alucinógenos del LSD habían conducido a su consumo como droga, lo que dañaba su

reputación. Pero Hoffman no había perdido la esperanza de que su utilización en el campo de la psiquiatría le redimiría de tan infamante etiqueta.

Algo parecido podría haberle ocurrido al profesor Mechoulam con el Δ^9 -tetrahidrocannabinol. Por un lado, la caracterización de este compuesto abrió la puerta al estudio de sus posibles aplicaciones clínicas en aquellas enfermedades a las que se habían asociado sus propiedades curativas en el pasado. Pero la eclosión del consumo de marihuana entre los jóvenes estadounidenses, durante la década de los sesenta, fue un recordatorio de los datos existentes sobre sus efectos perniciosos.

Sus estudios se centraron entonces en ambas caras de la moneda. Por un lado, investigó el metabolismo del Δ^9 -tetrahidrocannabinol y los efectos sobre el organismo, tanto de este compuesto como de sus metabolitos. Por el otro, la elucidación de la relación estructura-actividad de este compuesto le permitió la síntesis de derivados en los que, conservando sus propiedades terapéuticas, se eliminaban los efectos psicótrópicos.

En 1992 el grupo de investigación dirigido por el Profesor Mechoulam logró el aislamiento y la caracterización de la anandamida. En 1995 caracterizó el 2-araquidonoil glicerol y en 2001 el 2-araquidonoil glicerileter. Estos tres compuestos recibieron el nombre de endocannabinoides, porque sintetizados en el cerebro, actuaban sobre los mismos receptores que el Δ^9 -tetrahidrocannabinol, formando parte del denominado sistema cannabinoide endógeno.

Las investigaciones posteriores del profesor Mechoulam han contribuido al conocimiento de la implicación de este sistema en múltiples procesos biológicos, así como en sus posibles aplicaciones clínicas, entre las que podemos indicar la neuroprotección, la nutrición, la inmunología, la prevención de la émesis o la remodelación ósea. Su trabajo en el laboratorio desarrollando compuestos con propiedades cannabimiméticas también ha contribuido al

conocimiento de la farmacología de este sistema. Entre todos ellos podemos destacar el HU-210, que fue imprescindible para el aislamiento de la anandamida y el dexamabinol, que se encuentra en fase III de ensayo clínico.

Querido Rafael o "Rafi", como te llamamos cariñosamente tus amigos, a lo largo de estos años he podido ser testigo en múltiples ocasiones de tu generosidad para con todos los grupos de investigación de la Universidad Complutense que participamos en el acto que hoy nos une contigo y con los miembros de tu familia aquí presentes.

El apoyo dado a todos y cada uno de los proyectos de investigación para los que te hemos pedido colaboración ha sido ejemplo de entrega y generosidad por tu parte, y se ha traducido en un apoyo constante a lo largo de su desarrollo. Pero quizás, lo más importante ha sido esa sonrisa bonachona y pícaro con la que

facilitas el acercamiento de nuestros investigadores más jóvenes, lo que nos permite recordar que "el que sepamos más que ellos, no significa que no podamos aprender algo de ellos".

Para finalizar, no me gustaría que este acto de investidura fuera solo el reconocimiento de tu actividad científica y de tus cualidades humanas. También quiero que sirva para que tu vuelta a Sefarad/España sea el reencuentro entre hermanos que por azares del destino han estado condenados a vivir separados durante mucho tiempo. Que lo veas como una invitación para que en esta Universidad donde los que os fuisteis tenéis tanto derecho a estar como los que nos quedamos, sigas participando en nuestra investigación en ese área de la Ciencia que tanto has contribuido a desarrollar.

José Antonio Ramos

4. Premio de la 6ª Reunión Anual de la SEIC

A continuación presentamos el comentario elaborado por el autor de una de las comunicaciones orales premiadas en la pasada reunión de la SEIC (Barcelona 2005). En los próximos números del boletín esperamos contar con la participación de los otros dos premiados.

El tratamiento con WIN 55,212-2 favorece la recuperación de tejido cerebral en ratas sometidas a hipoxia-isquemia en período perinatal

La asfixia perinatal y su posible afectación al sistema nervioso central, conocida como encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal (EHIN), es la causa más frecuente de lesión cerebral en los recién nacidos. A pesar de la alta incidencia de esta patología (una media de 2 de cada 1000 recién nacidos vivos a término sufren asfixia perinatal, de los cuales un 30% desarrollan EHIN), los recursos para la prevención y el tratamiento del daño cerebral posterior a la asfixia continúan siendo muy limitados en la práctica clínica (Martín-Ancel, 2000).

La fisiopatología que subyace al daño hipóxico-isquémico cerebral es compleja y engloba eventos moleculares y celulares de diversa naturaleza, derivados de la excitotoxicidad glutamatérgica, el estrés oxidativo y nitrosativo y la respuesta neuroinflamatoria (Vannucci, 2004). En conjunto, estos fenómenos provocan en primer lugar una muerte neuronal selectiva de tipo necrótico, seguida a más largo plazo por una muerte tardía de células neuronales, gliales y vasculares por apoptosis (Macaya et al, 2000). El resultado es la generación de un área de lesión cerebral irreversible o núcleo, rodeada de una zona de "penumbra" gravemente afectada y

potencialmente recuperable. Los procedimientos necesarios para prevenir daños cerebrales severos están orientados precisamente a prevenir la degeneración del área de penumbra y favorecer su recuperación.

A este respecto, los cannabinoides se presentan como una alternativa prometedora de neuroprotección y neuroreparación eficaz a diferentes niveles de la patología cerebral hipóxico-isquémica. Dadas sus conocidas propiedades de inhibición presináptica de la liberación de glutamato (Schmid, 2002), su capacidad inmunosupresora (Correa, 2005) y su potencial antioxidante (Marsicano, 2002), los cannabinoides se han convertido en una importante herramienta de investigación en el campo de la neuroprotección. Así lo demuestran los resultados obtenidos en modelos animales de diversas patologías cerebrales como la enfermedad de Parkinson (Lastres-Becker, 2005), el daño cerebral traumático (Mechoulam, 2002), la isquemia focal en adultos (Nagayama, 1999) y la asfixia aguda severa en neonatos (Martínez-Orgado, 2003).

El modelo experimental que hemos utilizado para reproducir la EHN se conoce como modelo de Rice-Vannucci (Vannucci, 2005). Las ratas de 7 días de vida fueron sometidas a una ligadura unilateral y permanente de la arteria carótida común izquierda. Tres horas después de la intervención las ratas fueron incluídas en un recipiente con ambiente hipóxico (8% de O₂, 92% de N₂) durante un período de 2 horas. En los siguientes diez minutos se administró una inyección subcutánea única de 0.1 mg/kg del agonista WIN 55,212-2, o del correspondiente vehículo.

Para la observación de la evolución de la lesión cerebral en los animales hemos utilizado técnicas de neuroimagen (imagen por resonancia magnética), con la colaboración del CAI de Resonancia Magnética Nuclear de la UCM. Hemos realizado la medición del volumen de lesión y de los coeficientes de difusión aparentes del agua tisular (indicadores indirectos del estado funcional del parénquima cerebral), a 24 horas, 72 horas y 7 días tras la

lesión. Los resultados no mostraron diferencias en el volumen de lesión ni en los coeficientes entre los animales tratados y no tratados con WIN a 24 y 72 horas, sin embargo a la semana se observó en los animales tratados una disminución significativa del área de lesión y de los coeficientes de difusión del cortex temporal ipsilateral, que es una estructura típicamente constituyente del área de penumbra. Para confirmar histológicamente la recuperación del área de penumbra se realizaron tinciones de Nissl e inmunofluorescencia para el marcador glial GFAP, experimentos llevados a cabo por M. Ruth Pazos en el Laboratorio de Apoyo a la Investigación de la Fundación Hospital de Alcorcón. Se comprobó que en los animales sacrificados una semana tras la lesión el número de neuronas viables es mayor en el área de penumbra de los animales tratados con WIN, mientras que el número de células positivas para el marcaje con GFAP era menor en estos mismos animales en comparación con los animales no tratados. Esto implica una prevención de la muerte neuronal tardía y de la respuesta astrogial, correlacionables con la mejora funcional y estructural observada en las imágenes de resonancia magnética.

Los siguientes objetivos para los que estamos trabajando ahora son varios:

1. Dado que WIN es un doble agonista para CB1 y CB2, queremos caracterizar la participación de cada uno de estos receptores en los efectos observados, empleando los antagonistas específicos Rimonabant y SR144528.
2. Dada la importancia clínica que supondría la recuperación de tejido funcional, resulta interesante observar la evolución sintomática de los animales a largo plazo. Para ello estamos realizando estudios de coordinación sensorimotora y de fuerza muscular en los animales lesionados tratados y no tratados una vez que éstos alcanzan la edad adulta.

3. Con el fin de profundizar algo más en los mecanismos moleculares implicados en este fenómeno de recuperación, estamos analizando los cambios que tienen lugar en algunos de los factores patogénicos de la EHIN que son susceptibles de ser inhibidos por los cannabinoides, como la enzima iNOS y la citoquina proinflamatoria TNF-alfa.

Bibliografía

- **Martín-Ancel A., Martínez-Orgado J.A.**, Asfixia perinatal en el recién nacido a término. *Pediatría integral*(2000) **5**:391-406.
- **Vannucci S.J., Hagberg H.**, Hypoxia-ischemia in the immature brain. *J Exp Biology* (2004) **207**:3149-3154.
- **Macaya A.**, Cell death in neonatal hypoxia-ischemia. *Rev Neurol* (2000) **31 (8)**:784-789.
- **Schmid H., Schmid P. C., Berdyshev E. V.**, Cell signalling by endocannabinoids and their congeners: questions of selectivity and other challenges. *Chemistry and Physics of Lipids* (2002). **121**:111-134.
- **Correa F., Mestre L., Molina-Holgado E., Arévalo-Martin A, Docagne F, Romero E, Molina-Holgado F, Borrell J, Guaza C.** The role of cannabinoid system on immune modulation: therapeutic implication on CNS inflammation. *Mini Rev Med Chem* (2005). **5(7)**: 671-5.

- **Marsicano G., Moosmann B., Hermann H., Lutz B., Behl C.** Neuroprotective properties of cannabinoids against oxidative stress: role of the cannabinoid receptor CB1. *J Neurochem* (2002) **80(3)**: 448-56.
- **Lastres-Becker I., Molina-Holgado F., Ramos J.A., Mechoulam R., Fernandez-Ruiz J.** Cannabinoids provide neuroprotection against 6-hydroxydopamine toxicity in vivo and in vitro: Relevance to Parkinson's disease. *Neurobiology Dis* (2005) **19(1-2)**: 96-107.
- **Mechoulam R., Panikashvili D., Shohami E.** Cannabinoids and brain injury: therapeutic implications. *Trends Mol Med*(2002) **8**:58-61.
- **Nagayama T., Sinor A.D., Simon R.P., Chen J., Graham S.H., Jin K., Greenberg D.A.** Cannabinoids and neuroprotection in global and focal cerebral ischemia and in neuronal cultures. *J Neurosci*(1999) **19(8)**:2987-2995.
- **Martínez-Orgado J.A., Fernández-Frutos B., González R., Romero E., Urigüen L., Viveros M.P.** Neuroprotection by the cannabinoid agonista WIN 55,212 in an in vivo newborn rat model of acute severe asphyxia. *Mol. Brain. Res.* (2003), **114**:132-139.
- **Vannucci R.C., Vannucci SJ.**, Perinatal hypoxic-ischemic brain damage: evolution of an animal model. *Dev Neurosci* (2005), **27(2-4)**:81-6.

David Fernández López

5. Agenda

CONGRESOS SOBRE CANNABINOIDES

7ª Reunión anual de la Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides. Toledo, 23-25 de noviembre de 2006 (Más información en www.ucm.es/info/seic-web)

2nd Gordon Research Conference on Cannabinoid Function in the CNS. Les Diablerets (Suiza), 30 de septiembre-5 de octubre de 2007

Chairs: Manuel Guzmán, Olivier Manzoni y Giovanni Marsicano

Vice Chair: Daniele Piomelli

(Más información en www.grc.uri.edu/programs/2007/cannab.htm)

OTROS CONGRESOS Y CURSOS

XV Jornada de Farmacólogos de Madrid. Madrid, 6 de julio de 2006. La conferencia inaugural correrá a cargo de José A. Martínez-Orgado: "Servir y proteger: los cannabinoides en el sistema nervioso central" (Más información en www.cs.urjc.es).

2nd Annual Meeting of the European Association of Addiction Therapy. Londres (Reino Unido), 6-8 de Julio de 2006 (Más información en www.eaat.org)

XXIX Congreso de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular. Elche, 7-10 de septiembre 2006 (Más información en sebbm.bq.ub.es)

Neurodegeneration; basic mechanisms of motor and cognitive dysfunctions. Cracovia (Polonia), 2-4 de septiembre de 2006 (Más información en www.ebps.org)

21st Biennial Meeting of the International Society for Neurochemistry-American Society for Neurochemistry. Cancún (Méjico), 19-24 de agosto de 2007

Simposio "Role of the endocannabinoid system in neural development"

Chair: Manuel Guzmán

Conferenciantes: Patrick Doherty, Javier Fernández-Ruiz, Ismael Galve-Roperh y Tibor Harkany.

(Más información en www.isn-asn2007cancun.org.mx)

6. Últimas publicaciones sobre cannabinoides de grupos españoles (según datos extraídos de *PubMed*)

Guzmán M, Duarte MJ, Blázquez C, Ravina J, Rosa MC, Galve-Roperh I, Sanchez C, Velasco G, González-Feria L. A pilot clinical study of delta-9-tetrahydrocannabinol in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Br J Cancer* 2006 Jun 27; [Epub ahead of print]

Martínez-Gras I, Hoenicka J, Ponce G, Rodríguez-Jimenez R, Jiménez-Arriero MA, Pérez-Hernández E, Ampuero I, Ramos-Atance JA, Palomo T, Rubio G. (AAT)_n repeat in the cannabinoid receptor gene, CNR1: association with schizophrenia in a Spanish population. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006;Jun 20; [Epub ahead of print]

Galve-Roperh I, Aguado T, Rueda D, Velasco G, Guzmán M. Endocannabinoids: a new family of lipid mediators involved in the regulation of neural cell development. *Curr Pharm Des* 2006 (12):2319-25

Pavon FJ, Bilbao A, Hernández-Folgado L, Cippitelli A, Jagerovic N, Abellan G, Rodríguez-Franco MA, Serrano A, Macías M, Gómez R, Navarro M, Goya P, Rodríguez de Fonseca F. Antiobesity effects of the novel in vivo neutral cannabinoid receptor antagonist 5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-3-hexyl-1H-1,2,4-triazole - LH 21. *Neuropharmacology* 2006 Jun 1; [Epub ahead of print]

Marco EM, Llorente R, Moreno E, Biscaia JM, Guaza C, Viveros MP. Adolescent exposure to nicotine modifies acute functional responses to cannabinoid agonists in rats. *Behav Brain Res* 2006 May 24; [Epub ahead of print]

Alsasua Del Valle A. Implication of Cannabinoids in Neurological Diseases. *Cell Mol Neurobiol* 2006 May 12; [Epub ahead of print]

Wahby I, Arraez-Roman D, Segura-Carretero A, Ligeró F, Caba JM, Fernández-Gutierrez A. Analysis of choline and atropine in hairy root cultures of *Cannabis sativa* L. by capillary electrophoresis-electrospray mass spectrometry. *Electrophoresis* 2006 (27):2208-15

Alonso-Ferrero ME, Paniagua MA, Mostany R, Pilar-Cuellar F, Díez-Alarcia R, Pazos A, Fernández-Lopez A. Cannabinoid system in the budgerigar brain. *Brain Res* 2006(1087):105-13

Herrera B, Carracedo A, Díez-Zaera M, Gómez Del Pulgar T, Guzmán M, Velasco G. The CB2 cannabinoid receptor signals apoptosis via ceramide-dependent activation of the mitochondrial intrinsic pathway. *Exp Cell Res* 2006 (312):2121-31

Carracedo A, Lorente M, Egia A, Blázquez C, Garcia S, Giroux V, Malicet C, Villuendas R, Gironella M, González-Feria L, Piris MA, Iovanna JL, Guzmán M, Velasco G. The stress-regulated protein p8 mediates cannabinoid-induced apoptosis of tumor cells. *Cancer Cell* 2006 (4):301-12

Composición de la Junta Directiva de la SEIC

<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
Teléfonos: 913941450/913941454; fax: 913941691; e-mail: seic@med.ucm.es
Dirección Web: <http://www.ucm.es/info/seic-web>