



Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides

Boletín electrónico (abril-junio/2002; número: 2)

Contenidos:

1. Saludo del Presidente
2. Cannabinoides como posible agentes antitumorales (artículo de Manuel Guzmán)
3. Noticias de la SEIC
 - Seminario Europeo de Investigación sobre Cannabinoides 2003
 - Guía sobre los cannabinoides editada por la SEIC
 - 3ª Reunión Nacional de la SEIC
4. Agenda
 - Curso sobre Receptores Cannabinoides (Madrid, 6-10 de Mayo de 2002)
 - Simposio sobre Cannabinoides en el próximo congreso de la ECNP en Barcelona
 - Congreso Anual de la ICRS
5. Últimas publicaciones sobre cannabinoides de investigadores españoles

Saludo del Presidente

En el interior de este nuevo boletín podemos comprobar como nuestra asociación sigue avanzando. La actividad de sus miembros esta presente tanto en los artículos de investigación aquí reseñados, como en su participación en conferencias, seminarios y cursos. Quiero aprovechar la ocasión para recordaros que el boletín está abierto a todos los socios y que, por tanto, podeis enviarnos vuestras aportaciones en forma de artículos, referencias de publicaciones o noticias. Nosotros pondremos en el boletín aquello de lo que tengamos noticia, pero para hacer del boletín un instrumento para todos, necesitamos que vosotros también participeis.

Gracias a la iniciativa de Fernando Rodríguez de Fonseca, se ha roto el monopolio de Madrid en la celebración de Congresos. Ojalá también se rompa el monopolio en cuanto al número de socios procedentes de "este poblado manchego". Para ello, os emplazo a todos, para la "búsqueda, caza, y captura", de todo aquel individuo de cuya existencia tengais noticias y que trabaje en el campo de los cannabinoides. El artículo de fondo, que ha correspondido en esta ocasión a Manolo Guzmán, es un ejemplo de la idea con la que nació nuestra asociación: "Investigar en el campo de los cannabinoides, para aportar datos rigurosos sobre sus propiedades, tanto nocivas como beneficiosas". Si hubiera suerte en los resultados obtenidos, estaríamos ante una aportación terapéutica de indudable valor para los enfermos de glioma.

José Antonio Ramos Atance

Cannabinoides como posibles agentes antitumorales

Durante los últimos años se ha demostrado que los cannabinoides son capaces de evitar o inducir la muerte de determinados tipos de células, dos caras de una misma moneda que podrían hacer de estos compuestos agentes citoprotectores o citostáticos, respectivamente. Dentro de sus propiedades citoprotectoras destaca sin duda la acción neuroprotectora, que hace de los cannabinoides potenciales agentes terapéuticos en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. En este artículo se resume la investigación de nuestro laboratorio sobre el efecto antiproliferativo de los cannabinoides en células nerviosas transformadas, así como sus posibles repercusiones clínicas.

Hace aproximadamente cuatro años observamos que algunos cannabinoides como el THC y el WIN-55,212-2 inducían la muerte por apoptosis de células de glioma. Posteriormente inoculamos células de glioma intracerebralmente en ratas y subcutáneamente en ratones inmunodeficientes, y describimos en estos dos modelos la acción antitumoral de los cannabinoides aplicados localmente sobre gliomas *in vivo*. Es más, hemos demostrado que este efecto lo ejerce también el JWH-133, agonista selectivo de CB₂ y por tanto carente de efectos psicoactivos, incluso sobre implantes de células tumorales procedentes de biopsias de gliomas humanos. Una cuestión que nos preocupó desde el principio fue averiguar si el tratamiento de los tumores con cannabinoides producía efectos secundarios no deseados. En este sentido observamos que el efecto antitumoral de los cannabinoides no implicaba una mera acción citotóxica generalizada, ya que la

viabilidad de células nerviosas normales en cultivo e *in vivo* no se veía afectada. Los análisis por resonancia magnética nuclear revelaban que el tratamiento con cannabinoides no producía daño por necrosis, edema, infección, inflamación o trauma. Los parámetros hematológicos y la ganancia de peso fueron normales en los animales tratados. En suma, el tratamiento con cannabinoides parece ser seguro en las condiciones empleadas. Paralelamente a todo ello realizamos estudios para desvelar el mecanismo de la acción apoptótica de los cannabinoides sobre células de glioma. Ésta parece implicar la generación del segundo mensajero lipídico ceramida y la activación de una cascada de señalización intracelular, la de proteína quinasas activadas por mitógenos (ERK). Sabemos además que la situación *in vivo* es más compleja, y que los cannabinoides parecen bloquear el crecimiento tumoral no sólo induciendo directamente la muerte de células tumorales sino también inhibiendo la angiogénesis, esto es, el proceso de formación de vasos sanguíneos necesario para la correcta nutrición del tumor.

Los estudios comentados anteriormente sugieren que los cannabinoides podrían emplearse en el tratamiento experimental de gliomas. Sin embargo, se debe ser siempre muy cauto en la extrapolación de datos de animales a pacientes. La estadística dice claramente que la inmensa mayoría de los agentes antitumorales que se ensayan con éxito en animales no supera los ensayos clínicos. Y esto es especialmente cierto para los gliomas, que se encuentran dentro de los tumores más malignos. El tratamiento actual de los gliomas implica básicamente extirpación

quirúrgica seguida de radioterapia, procedimientos por desgracia ineficaces o meramente paliativos que pueden alargar la vida del paciente de unos meses a uno o dos años en el mejor de los casos. En medio de este panorama tan desolador, hace aproximadamente un año y medio comenzamos a elaborar un protocolo de ensayo clínico promovido por Luis González Fera, jefe del Servicio de Neurocirugía del Hospital Universitario de La Laguna, encaminado a estudiar la posible eficacia del THC en el tratamiento de gliomas recidivados. Se trata de un ensayo clínico en fase I/II en el cual participarán en principio cinco pacientes con gliomas de gran tamaño que en su momento fueron intervenidos quirúrgicamente, irradiados y quimiotratados, es decir, enfermos terminales en los que ya han sido probadas otras terapias y a los que se les asigna una esperanza de vida de varios meses. Se extirpará quirúrgicamente tanta masa tumoral como sea posible, y en la cavidad de recesión se instalará un catéter conectado a un reservorio subcutáneo, en el cual se inoculará la solución de THC durante dos meses. Las variables básicas a determinar serán duración y calidad de vida y evolución del tamaño del tumor. Los protocolos a cumplir para pasar de estudios

preclínicos a una fase clínica son bastante complejos. Tras aprobar la solicitud de emplear en nuestro país THC como producto en fase de investigación clínica, la Agencia Española del Medicamento dio luz verde al protocolo propiamente dicho en Noviembre de 2001. Posteriormente conseguimos de la División de Estupefacientes el permiso de importación de THC, y por último el gobierno alemán autorizó a la compañía "The Health Concept" a exportar THC para uso humano. Por fin el ensayo clínico acaba de comenzar, y el primer paciente ya ha sido operado y ha recibido las primeras dosis de THC con una tolerancia aparentemente buena. Somos conscientes de que curar un glioma es hoy en día imposible. Existen actualmente en marcha unos setenta ensayos clínicos sobre gliomas en el mundo, y en ellos se busca (como en el nuestro) una pequeña mejoría que abra la puerta a la esperanza de encontrar nuevas vías terapéuticas para combatir esta enfermedad tan devastadora. El tiempo nos dirá si los cannabinoides pueden contribuir a ello.

Manuel Guzmán (Departamento de Bioquímica y Biología Molecular I, Universidad Complutense de Madrid)

Noticias de la SEIC

- La SEIC pretende organizar en Madrid durante el año 2003 el 1º Seminario Europeo de Investigación sobre Cannabinoides, al que asistirían algunos de los más prestigiosos investigadores en el campo de los cannabinoides a nivel europeo. El objetivo a medio plazo sería sentar las bases para la constitución de una sociedad europea de investigación sobre cannabinoides. Estamos actualmente en la fase de elaboración del proyecto del que os iremos informando en sucesivos boletines.

- La 3ª Reunión Nacional de la SEIC se celebrará en el Hospital Carlos Haya de Málaga los días 15 y 16 de Noviembre de 2002. En el siguiente recuadro se muestra un extracto de la 1ª circular editada con información de la reunión:

Programa tentativo de la reunión

Día 15 de Noviembre:

1. Inauguración
2. Conferencia inaugural a cargo del Dr. Walter Fratta, Universidad de Cagliari, Italia (título pendiente)
3. Sesión de comunicaciones orales de la tarde
4. Cena

Día 16 de Noviembre:

1. Sesión de comunicaciones orales de la mañana
2. Visita a la zona de paneles
3. Comida
4. Sesión de comunicaciones orales de la tarde
5. Asamblea de la SEIC

Presentación de comunicaciones

Se aceptarán presentaciones (comunicaciones orales o posters) en cualquier línea de investigación básica o clínica relacionada directa o indirectamente con el estudio de los cannabinoides. Las presentaciones serán evaluadas por un comité científico de la SEIC para su aceptación y serán organizadas en sesiones de temas afines en función del conjunto. Se otorgarán dos premios, uno a la mejor comunicación oral y otro al mejor poster, de entre todas las presentaciones

Inscripción y Alojamiento

La asistencia a la reunión exige estar inscrito y haber pagado la correspondiente cuota de inscripción, independientemente de que se presente o no comunicación. Cada investigador inscrito tendrá derecho a presentar una sola comunicación, con objeto de facilitar la participación del mayor número de investigadores, especialmente investigadores jóvenes. El pago de la inscripción da derecho a asistir a la reunión, a recibir la carpeta con los materiales (libro de resúmenes) y a participar en las comidas y cafés de los días de la reunión. Se ofertarán diferentes cuotas de inscripción para los socios de la SEIC y los asistentes que no sean socios, así como se establecerán precios reducidos para los investigadores pre- y postdoctorales. La organización del congreso podrá otorgar becas de asistencia a algún investigador joven o a investigadores que vengan de sitios distantes a Málaga, en la medida de que se disponga de suficiente presupuesto. Conviene que aquellos que quieran solicitarlas contacten con la SEIC (seic@med.ucm.es) con suficiente antelación. La organización de la reunión ofrecerá alojamiento en un hotel a precios asequibles para la noche del día 15 de Noviembre. Los detalles sobre este punto, se incluirán en la próxima circular.

Calendario tentativo

- Hasta el 30 de Junio - preinscripciones (para quienes no sean socios de la SEIC)
- A primeros de Julio - publicación de la 2ª circular con indicación de los plazos y formularios de inscripción, alojamiento y presentación de resúmenes
- Hacia finales de Septiembre - fecha límite para la recepción de los resúmenes e inscripciones
- 15 de Octubre - cierre del programa científico de la reunión

- Durante el mes de mayo, 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. En el recuadro se muestra el índice de capítulo que incluirá la guía:

Aspectos generales sobre los cannabinoides:

1. Química y metabolismo de los cannabinoides (José Antonio Ramos)
2. Elementos que forman el sistema cannabinoide endógeno (Fernando Berrendero)
3. Farmacología de los receptores para cannabinoides (Angel Pazos)
4. Mecanismos de transducción de señales (Inés Díaz Laviada)
5. Procesos de finalización de la señal biológica (Mariluz López Rodríguez)
6. Distribución del sistema cannabinoide endógeno en el organismo (Julián Romero)

Fisiología, farmacología y terapéutica de los cannabinoides:

7. Cannabinoides y control nociceptivo (Jorge Manzanares)
8. Cannabinoides y actividad motora (Javier Fernández Ruiz)
9. Cannabinoides y procesos de memoria y aprendizaje (Paz Viveros)
10. Cannabinoides y sistema inmune (Carmen Guaza)
11. Cannabinoides y crecimiento y proliferación celular (Manuel Guzmán)
12. Cannabinoides y dependencia a drogas de abuso (Fernando Rodríguez de Fonseca)

Los cannabinoides como drogas de abuso:

13. Sustratos neurobiológicos de la adicción a cannabis (Miguel Navarro)
14. Tolerancia/Dependencia a cannabinoides (Rafael Maldonado)
15. Epidemiología del consumo de cannabinoides (Dolores Baño)
16. Cannabinoides y patología psiquiátrica (Luis Núñez Domínguez)
17. Tratamientos de la adicción a cannabis (Josep Solé)

Agenda

- Los próximos días 6 al 10 de Mayo, se celebrará en el Salón de Actos de la Facultad de Biología de la Universidad Complutense de Madrid, organizado por la CITRAN, el XII Curso Avanzado para postgraduados sobre Receptores para Neurotransmisores (Focus: Receptores Cannabinoides), cuyos directores son Jesús García Sevilla y Angel Pazos. En el siguiente recuadro incluimos un extracto del programa del curso. Quienes estén interesados en el curso pueden obtener información en la CITRAN (c/Numancia 207 bajos, 08034-Barcelona; teléfono: 93-2806102; fax: 93-2802756). El plazo de inscripción acaba el próximo 20 de Abril.

1. Biología y mecanismos de transducción y regulación de los neuroreceptores.

LUNES, 6 DE MAYO

Introducción. Dr. Jesús A. García Sevilla, Palma de Mallorca. Dr. Ángel Pazos, Santander.

Nomenclatura y clasificación de receptores. Neuroreceptores: familias, tipos y subtipos. Dr. Jesús A. García Sevilla, Palma de Mallorca.

Relaciones entre concentración y respuesta farmacológica. Teoría de la ocupación. Agonismo y

antagonismo. Dr. Ángel Pazos, Santander.

Caracterización funcional de receptores por métodos fisiológicos y farmacológicos *in vivo*. Dr. Javier J. Meana, Leioa.

Identificación y cuantificación de receptores por métodos radiométricos. Dr. Ángel Pazos, Santander.

Métodos de visualización de receptores. Autorradiografía. Hibridación *in situ* para RNAm. Immunohistoquímica. Dra. Elena Castro, Santander

Caracterización estructural de receptores por métodos bioquímicos, biofísicos y moleculares. Dr. Pablo V. Escribá, Palma de Mallorca.

MARTES, 7 DE MAYO

Biología y estructura molecular de los receptores asociados a canales iónicos. Dr. Manuel Criado, Alicante.

Biología y estructura molecular de los receptores asociados a las proteínas G. Dr. Antonio Miralles, Palma de Mallorca.

Biología y estructura molecular de las proteínas G. Dr. Ángel Pazos, Santander.

Receptores y transducción de señales. I. Métodos de estudio directo de las corrientes iónicas. Dr. Juan Lerma, Madrid.

Receptores y transducción de señales. II. Acciones sobre mecanismos de transporte iónico. Dr. Juan Lerma, Madrid.

Receptores y transducción de señales. III. Acciones sobre efectores celulares: proteínas G y enzimas ligados a nucleótidos cíclicos. Dr. Fernando Picatoste, Barcelona.

MIÉRCOLES, 8 DE MAYO

Receptores y transducción de señales. IV. Acciones sobre efectores celulares: proteínas G y fosfolipasas. Movilización de calcio. Dr. Fernando Picatoste, Barcelona.

Receptores y transducción de señales. V. Rutas de fosforilación tras la activación de receptores. Vía de las MAP-quinasas. Dr. Fernando Picatoste, Barcelona.

Receptores y transducción de señales. VI. Señalización en receptores con actividad tirosin-quinasa. Dr. Dionisio Martín-Zanca, Salamanca.

Interacciones cruzadas entre respuestas asociadas a receptores (*cross-talk*). Dimerización de receptores. Dr. Jesús A. García Sevilla, Palma de Mallorca.

Regulación de receptores. I. Estados de actividad. Actividad constitutiva de receptores. Dr. Jesús A. García Sevilla, Palma de Mallorca.

Regulación de receptores. II. Mecanismos moleculares de la desensibilización de receptores. Quinasas de receptores proteína G-dependientes (GRKs). Dr. Federico Mayor Jr., Madrid.

Regulación de receptores. III. Recambio (*turnover*) de receptores. Modulación de proteínas G, GRKs Y de mensajeros intracelulares. Dr. Jesús A. García Sevilla, Palma de Mallorca.

2. Aspectos básicos, fisiopatológicos y terapéuticos de los receptores cannabinoides

JUEVES, 9 DE MAYO

Caracterización, clasificación y perfiles de afinidad farmacológica de los receptores cannabinoides. Dr. Ángel Pazos, Santander.

Interacción entre ligandos y receptores cannabinoides: Mecanismos de transducción molecular. Dra. Inés Díaz Laviada, Alcalá de Henares.

Localización, distribución y expresión (RNAm) de los receptores cannabinoides en sistema nervioso. Dr. Julián Romero, Alcorcón.

Regulación fisiológica y farmacológica de los receptores cannabinoides. Dr. José Antonio Ramos, Madrid.

Fisiopatología del sistema cannabinoide en el dolor. Dr. Jorge Manzanares, Madrid.

VIERNES, 10 DE MAYO

Mecanismos de la dependencia a cannabinoides. Dr. Rafael Maldonado, Barcelona.

Participación del sistema cannabinoide en la patología neurodegenerativa del sistema motor. Dr. Javier Fernández Ruiz, Madrid.

Fisiopatología del sistema cannabinoide en la proliferación celular y en la inflamación. Dr. Manuel Guzmán, Madrid

Diseño y síntesis de fármacos activos sobre receptores cannabinoides. Dra. M^a Luz López Rodríguez, Madrid.

Conferencia de clausura: New strategies in the analysis of the endocannabinoid system by using transgenic animals. Dr. Andreas Zimmer, Bonn.

- En el próximo congreso del "European College of Neuropsychopharmacology (ECNP)" que se va a celebrar en Barcelona durante los días 5 al 9 de Octubre de 2002, se celebrará un simposio sobre "Cannabinoids: receptors and treatments" en el que participarán:

Roger G. Pertwee (UK) - Cannabinoid receptors and endogenous ligands

Javier Fernández-Ruiz (Spain) - Endocannabinoids and brain development

Jean Dr Vry (Germany) - Behavioral pharmacology of cannabinoids in animals

Antonio Calignano (Italy) - Modulation of pain by cannabinoids

J. David Jentsch (USA) - Cannabinoids and psychosis

Para informarse sobre el congreso se puede consultar la siguiente página Web: www.ecnp.nl o contactar a través de la siguiente dirección electrónica: ecnp@congrex.nl

- Próximo congreso anual de la ICRS (10 al 14 de julio de 2002) en California (USA). Para obtener información: icrs@adelphia.net

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

Alvaro LC, Iriondo I, Villaverde FJ, Sexual headache and stroke in a heavy cannabis smoker. *Headache* 42 : 224-6 (2002).

Gomez Del Pulgar T, Velasco G, Sanchez C, Haro A, Guzman M, De novo-synthesized ceramide is involved in cannabinoid-induced apoptosis. *Biochem J.* 363 : 183-8 (2002).

Lastres-Becker I, Berrendero F, Lucas JJ, Martin-Aparicio E, Yamamoto A, Ramos JA, Fernandez-Ruiz JJ, Loss of mRNA levels, binding and activation of GTP-binding proteins for cannabinoid CB(1) receptors in the basal ganglia of a transgenic model of Huntington's disease. *Brain Res.* 929 : 236-42 (2002).

Molina-Holgado F, Molina-Holgado E, Guaza C, Rothwell NJ, Role of CB1 and CB2 receptors in the inhibitory effects of cannabinoids on lipopolysaccharide-induced nitric oxide release in astrocyte cultures. *J Neurosci Res.* 67 : 829-36 (2002).

Gonzalez S, Fernandez-Ruiz J, Sparpaglione V, Parolaro D, Ramos JA. Chronic exposure to morphine, cocaine or ethanol in rats produced different effects in brain cannabinoid CB(1) receptor binding and mRNA levels. *Drug Alcohol Depend.* 66 : 77-84 (2002).

Ghozland S, Matthes HW, Simonin F, Filliol D, Kieffer BL, Maldonado R. Motivational effects of cannabinoids are mediated by mu-opioid and kappa-opioid receptors. *J Neurosci.* 22 : 1146-54 (2002).

Lastres-Becker I, Hansen HH, Berrendero F, De Miguel R, Perez-Rosado A, Manzanares J, Ramos JA, Fernandez-Ruiz J. Alleviation of motor hyperactivity and neurochemical deficits by endocannabinoid uptake inhibition in a rat model of Huntington's disease. *Synapse* 44 : 23-35 (2002).

Martin M, Ledent C, Parmentier M, Maldonado R, Valverde O. Involvement of CB1 cannabinoid receptors in emotional behaviour. *Psychopharmacology (Berl).* 159 : 379-87 (2002).

Valjent E, Mitchell JM, Besson MJ, Caboche J, Maldonado R. Behavioural and biochemical evidence for interactions between delta-9-tetrahydrocannabinol and nicotine. *Br J Pharmacol.* 135 : 564-78 (2002).

Ros J, Claria J, To-Figueras J, Planaguma A, Cejudo-Martin P, Fernandez-Varo G, Martin-Ruiz R, Arroyo V, Rivera F, Rodes J, Jimenez W. Endogenous cannabinoids: a new system involved in the homeostasis of arterial pressure in experimental cirrhosis in the rat. *Gastroenterology* 122 : 85-93 (2002).

Lastres-Becker I, Cebeira M, de Ceballos ML, Zeng BY, Jenner P, Ramos JA, Fernandez-Ruiz JJ, Increased cannabinoid CB1 receptor binding and activation of GTP-binding proteins in the basal ganglia

of patients with Parkinson's syndrome and of MPTP-treated marmosets. Eur J Neurosci. 14 : 1827-32 (2001).

Núñez Domínguez LA, Uso de neurolépticos atípicos en esquizofrénicos consumidores de cannabis. Adicciones 13 : 67- 75 (2001)

Núñez Domínguez LA, Deterioro cognitivo tras consumo de cannabis. Revista Española de Neurología 33 : 482-486 (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