

SEIC



Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides

Boletín electrónico (enero-marzo/2005; número: 8)

Contenidos:

1. Saludo del Presidente
2. CB or not CB: that is the question (artículo de Manuel Guzmán)
3. Relaciones entre el uso de cannabis y la psicosis (artículo de Luis Núñez)
4. Comentarios de los premiados en la reunión de la SEIC 2003:
 - "Mucho más que NADA" (artículo de Rocío Sancho)
 - El sistema endocannabinoide en progenitores neurales: posibles implicaciones patofisiológicas (artículo de Tania Aguado)
5. Noticias
 - Se inicia el primer estudio que evalúa los efectos del tratamiento del dolor con cannabis
 - Aprobación del primer medicamento con cannabis en Canadá
 - Seis hospitales y 150 farmacias de Cataluña dispensarán cannabis con fines terapéuticos
6. Sección técnica
7. Agenda
8. Últimas publicaciones sobre cannabinoides de investigadores españoles

1. Saludo del Presidente

Como todos sabéis, un grupo de entusiastas "rastafaris" (*) ha cogido la "antorcha" de las agotadas manos del sin-par Javier, para relevarle en la tarea de iluminar nuestras mentes con los continuos avances producidos en el campo de los cannabinoides. Esto es lo importante de nuestra Sociedad, que no crezca solo en el número de figurantes, como ya lo está haciendo, sino que os vayáis atreviendo con la interpretación de otros papeles dentro de nuestra "compañía teatral". También me gustaría que el lamento y a la vez autocrítica de Cristina, de que no se había recibido todavía ninguna respuesta a su petición de que "rellenéis los formularios que os envié antes de navidad", no sea una constante de nuestra actuación, ni una demostración de la incapacidad para comunicarnos entre nosotros. Ojalá seamos capaces de colaborar todos con todos, o al menos casi todos con casi todos. Como no todo va a ser lamentaciones, finalizo esta proclama, felicitándonos, en general, a todos los miembros de la sociedad y, en particular al Dr. Fernández Espejo y a su grupo de colaboradores, por el éxito obtenido en el Congreso de Sevilla. Espero que tengamos el mismo éxito en el próximo congreso en Barcelona, donde trataremos de cotillear lo más que podamos, o que nos dejen, en los resultados obtenidos en Cataluña sobre el estudio del tratamiento con derivados del cannabis que comenzarán a realizar en febrero.

Un saludo. José A. Ramos

(*) El término rastafari se refiere en este caso a expertos en la investigación de los efectos de los cannabinoides en los demás, pero no en uno mismo.

2. CB or not CB: that is the question

Todos somos conscientes de que el tema de los receptores de cannabinoides es complejo y oscuro. Por ejemplo, todavía están pendientes de respuesta preguntas como ¿cuántos receptores CB existen?, ¿cuál es la relevancia funcional de los receptores TRPV1 y otros posibles "receptores inonotrópicos" en la acción de los cannabinoides? y ¿cómo explicar los efectos de los cannabinoides que parecen ser independientes de CB y TRPV1? Sin duda esta V Reunión Nacional de la SEIC ha sido una buena muestra de esta dialéctica. A lo largo del congreso me entretuve en anotar cuántos de los efectos presentados en las charlas eran atribuidos o no a los receptores de cannabinoides mejor caracterizados, esto es, CB1, CB2 y TRPV1, y para mi sorpresa la estadística reflejó un virtual empate entre efectos dependientes e independientes de estos receptores. Entre los primeros pongo como ejemplos las presentaciones de A. Rubio-Araiz (oligodendrogénesis por HU-210), M. Martín (analgesia por WIN-55,212-2), F. Docagne (neuroprotección por HU-210), D. Fernández-López (neuroprotección por WIN-55,212-2), S. González-JJFR (neuroprotección por HU-308) y B. Herrera (apoptosis por THC). Otros tantos ejemplos de los segundos fueron las presentaciones de N. Márquez (inmunomodulación por ligandos de TRPV1), F. Correa (inmunomodulación por anandamida), L. Mestre (expresión de COX-2 por WIN-55,212-2), D. Moranta (activación de ERK por WIN-55,212-2), R. Sancho (inhibición del VIH-1 por NADA) y M. Muñoz-Caffarel (arresto del ciclo celular por THC).

Hasta aquí los hechos. Está claro por tanto que la cuestión no es sencilla, ya que por ejemplo un mismo ligando "cannabinoides" puede dar lugar a efectos con dependencia de receptores dispar en función del sistema experimental, la dosis del compuesto, el tiempo de incubación, etc. La experimentación con ligandos lipídicos es en general extremadamente "puñetera", especialmente cuando se emplean en condiciones farmacológicas, y no deben olvidarse los efectos perturbadores que ejercen sobre las bicapas lipídicas (independientemente de que el ligando utilice o no el anclaje a la membrana para unirse a un receptor específico de la misma). La experiencia nos dice además que las herramientas más frecuentemente empleadas para adscribir un efecto a CB1 o CB2 (antagonistas selectivos - también lipídicos, por cierto) muestran en numerosas ocasiones selectividades y ventanas de acción muy estrechas. Por ejemplo, creo que no podemos afirmar taxativamente que un efecto no antagonizado por SR141716 sea independiente de CB1, ni que un efecto antagonizado por SR141716 sea dependiente de CB1. En suma, mi reflexión personal es que, sin descartar que pudieran existir receptores de cannabinoides aún no caracterizados, la disponibilidad de herramientas experimentales más potentes nos permitiría asignar mucho más fehacientemente efectos a los tres receptores ya conocidos. "Food for thought", como dirían los ingleses, y ánimo para ver si entre todos conseguimos desvelar estos enigmas.

Manuel Guzmán

3. Relaciones entre el uso de cannabis y la psicosis

En los últimos 5 años, han sido numerosas las publicaciones de estudios que han revisado la hipótesis de que el consumo de cannabis podría provocar la aparición de un cuadro psicótico en mayor proporción que entre la población general. Sobre todo se han referido a la relación entre cannabinoides por un lado, y psicosis cannábica y la esquizofrenia por otro. En este capítulo vamos a revisar cómo se encuentran los estudios a día de hoy.

PSICOSIS CANNÁBICA

A pesar de que la descripción de un cuadro psicótico denominado psicosis cannábica es una de las más antiguas que como tal existen, hoy en día continúa la polémica acerca de si en realidad existe una entidad independiente y con características propias, con un cuadro clínico, una evolución y un tratamiento determinado, que la hacen distinta a otras entidades clínicas existentes en el DSM o en la CIE, los dos glosarios de enfermedades más al uso hoy en día. En los últimos 50 años se han publicado diversos estudios a favor y en contra acerca de esta entidad y no está reconocida su existencia como tal, aunque somos muchos los clínicos (entre los que me incluyo) que consideran que los datos aportados por los estudios a favor, no así entre los que se definen en contra, serían suficientemente concluyentes para considerar su existencia.

En este sentido cabe destacar la publicación de un libro titulado "Marijuana and Madness" (Murray & Castle, eds, Cambridge University Press, 2004), en el que se encuentran varios capítulos dedicados a este tema. En uno de ellos, Wayne Hall, uno de los mayores

especialistas clínicos en este campo lleva a cabo una revisión bibliográfica y concluye que parece que sí existe una psicosis cannábica, si bien en pocos casos. En otro de los capítulos Deepak D'Souza enlaza los síntomas clínicos con los cambios bioquímicos provocados por los cannabinoides a nivel del Sistema Nervioso Central. La Dra. Helene Verdoux revisa sus datos epidemiológicos acerca de aparición de síntomas psicóticos en sujetos normales consumidores de cannabis y observa una prevalencia muy alta. Todo ello nos lleva a concluir que el consumo de cannabis puede conducir a la aparición de síntomas psicóticos, no sólo en poblaciones clínicas, sino también en población general (algunos autores hablan de un 15 % de sujetos con síntomas psicóticos entre consumidores habituales de cannabis) y que en un porcentaje nada desdeñable podrían aparecer, bien una psicosis cannábica, bien un cuadro esquizofrénico. Otros capítulos del libro están dedicados a las relaciones entre consumo de cannabis y esquizofrenia, a lo que se refiere el siguiente apartado.

RELACIONES ENTRE CONSUMO DE CANNABIS Y ESQUIZOFRENIA

La relación entre el consumo de cannabis y el desarrollo de un cuadro esquizofrénico fue postulada por Andreasson y cols en 1987. Estos autores llevaron a cabo un seguimiento de una cohorte de más de 50.000 soldados suecos con el fin de averiguar si aquellos que consumían cannabis presentaban en el futuro una esquizofrenia. El resultado fue que el riesgo de esquizofrenia estaba aumentado más de 6 veces en estos sujetos que entre los no consumidores. Dicho trabajo fue muy criticado por fallos en la metodología del

mismo, llegando incluso a ser no considerado como válido. Años más tarde, uno de los autores retomó dicho trabajo y le aplicó una metodología más adecuada, con un seguimiento a lo largo de 14 años, llegando a la misma conclusión (Zammit y cols. , 2002)

En otro de los 5 estudios llevados a cabo en cohortes de población general, Weiser y cols. (2002) llevaron a cabo un estudio muy similar entre militares israelitas y encontraron que 509 sujetos habían sido diagnosticados de esquizofrenia en los últimos 15 años. Las conclusiones fueron las mismas.

En el primero de los dos estudios llevados a cabo entre la población de Nueva Zelanda, Arseneault y cols. (2002) realizaron un seguimiento de 1253 sujetos durante 15 años y después de eliminar aquellos factores que podrían ser considerados como factores de confusión encontraron que la Odds Ratio entre consumo de cannabis y esquizofrenia era de 11.4. En el segundo trabajo llevado a cabo en Nueva Zelanda, Fergusson y cols. (2003) siguieron a 1.011 sujetos durante tres años, aplicando en cada entrevista de control el SCL-90 con resultados muy similares.

El último de los estudios en cohorte de poblaciones se llevó a cabo en Holanda. Van Os y cols. (2002) estudiaron durante tres años a 4.045 sujetos y obtuvieron resultados similares.

Más tarde, Smit y cols. (2004) realizaron un metanálisis de estos trabajos y concluyeron que en lo referido a las diversas hipótesis que se habían considerado para explicar las relaciones entre cannabis y esquizofrenia, se podrían eliminar las de la automedicación, que la

aparición de esquizofrenia tras consumo de cannabis podría ser debida al consumo de otras drogas y que existían otros factores a tener en cuenta, como podrían ser rasgos de personalidad, hábitat, sexo, etc. Sin embargo para estos autores, os estudios citados antes muestran de manera clara que el uso de cannabis es un factor de riesgo para el desarrollo posterior de la esquizofrenia, no sólo en sujetos con vulnerabilidad a la esquizofrenia, sino también en sujetos sanos.

Por último, citar otro reciente trabajo (Henquet y cols., 2004), publicado a finales del pasado año, en el que se observan resultados similares, si bien aporta dos datos nuevos: la relación cannabis-esquizofrenia es dosis-dependiente, y cuanto más joven se inicia el consumo, mayor es el riesgo de presentar esquizofrenia. Así mismo incide en la importancia de la vulnerabilidad como factor de riesgo.

COMENTARIOS

Con lo expuesto en este trabajo podemos concluir que es claro el riesgo de presentar un cuadro esquizofrénico entre los consumidores de cannabis, más aún si el consumo empieza a edad temprana (antes de los 16 años) y si existe algún familiar con psicosis. Aún quedan algunos aspectos por concretar en este sentido, por ejemplo, qué otros marcadores de vulnerabilidad podrían ser indicadores de mayor riesgo (por ejemplo, tipo de personalidad, mezcla con otras drogas, etc.), pero los datos aportados son sólidos y deberían ser empleados en la información que se transmite a la opinión pública y en los debates acerca de la legalización del cannabis, así como considero que deben ser

tenidos en cuenta a la hora de aplicar tratamientos con cannabinoides.

Luis Núñez

BIBLIOGRAFÍA

Andreasson S, Allebeck P, Engstrom A, Rydberg U (1987) Cannabis and schizophrenia: a longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet*, 2, 1483-1486.

Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE (2002) Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *British Medical Journal*, 325, 1212-1213.

Fergusson DM, Horwood LJ, Swain-Campbell NR (2003) Cannabis dependence and psychosis in young people. *Psychological Medicine*, 33: 15-21.

Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J, Kaplan Ch, Lieb R, Wittchen H-L, Van Os J (2004) Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *BMJ*, doi:10.1136/bmj.38267.664086.63 (published 1 December 2004)

Smit F, Bolier L, Cuijpers P (2004) Cannabis use and the risk of later schizophrenia: a review. *Addiction*, 99: 425-430.

Van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl RV, de Graaf R, Verdoux H (2002) Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *American Journal of Epidemiology*, 156: 19-27.

Wieser M, Knobler HY, Noy S, Kaplan Z (2002) Clinical characteristics of adolescents later hospitalized for schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics*, 114: 949-955.

Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G (2002) Self-reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts in 1969: historical cohort study. *British Medical Journal*, 325: 1199-1201.

4. Comentarios de los premiados en la reunión de la SEIC 2003

Mucho más que "NADA"

El sistema endocannabinoide ha aumentado considerablemente en complejidad en las últimas décadas. De hecho, el descubrimiento de la interacción entre el sistema endocannabinoide y el sistema inmunológico ha sido fiel ejemplo de ello, siendo esta interacción de especial importancia en procesos fisiopatológicos del SNC.

La activación específica del linfocito T comprende una intrincada red de señalización intracelular que concluye con la reprogramación génica de la célula, responsable de la activación y proliferación celular. Estos eventos se inician con la unión de un antígeno al receptor de la célula T que da lugar a la activación de distintas rutas de MAPK que en último término activan los factores de transcripción NF- κ B, AP-1 y NFAT, los

cuales regulan la expresión de genes implicados en la activación linfocitaria.

Las N-acyl dopaminas endógenas como N-araquidonoil-dopamina (NADA) y N-oleoil-dopamina (OLDA) han sido recientemente identificadas como una nueva clase de neurotransmisores que comparten, en el caso de NADA, actividad endovanilloide y endocannabinoide. Debido a la actividad inmunomoduladora atribuida a los endocannabinoides y al papel fundamental de los linfocitos T en diversas enfermedades del sistema nervioso central (SNC), nuestro estudio se ha centrado en la actividad inmunomoduladora de NADA y OLDA en células T humanas. Ambos compuestos son potentes inhibidores de señales tempranas y tardías de la activación del linfocito T a concentraciones sub-micromolares, encontrando una inhibición específica de la transcripción de

IL-2 y TNF α en células Jurkat tratadas con NADA. Para determinar el mecanismo de inhibición transcripcional mediado por NADA, estudiamos la capacidad de unión al DNA así como la actividad transcripcional de los factores de transcripción NF- κ B, NFAT y AP-1 en la línea celular T Jurkat. NADA inhibió la transcripción dependiente de NF- κ B sin afectar la degradación de su inhibidor citoplásmico, I κ B α , o su capacidad de unión al DNA. Sin embargo, la fosforilación de la subunidad p65/RelA fue claramente inhibida por NADA en células estimuladas. Además, NADA mostró una clara inhibición de la unión al DNA y de la actividad transcripcional de los factores de transcripción NFAT y AP-1, en

concordancia con la inhibición de la desfosforilación de NFAT1 y de la activación de JNK encontrada en células T estimuladas. Finalmente, experimentos de sobreexpresión de una forma constitutivamente activa de calcineurina demostraron que esta fosfatasa podría ser la diana molecular de NADA. Estos datos proveen nueva información acerca del mecanismo anti-inflamatorio de esta nueva clase de lípidos endógenos, y destacan su potencialidad para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas en el tratamiento de enfermedades del SNC mediadas por linfocitos T.

Rocío Sancho

El sistema endocannabinoide en progenitores neurales: posibles implicaciones patofisiológicas

El desarrollo y formación del cerebro transcurre desde estadios embrionarios tempranos hasta etapas postnatales durante los cuales se originan neuronas, astrocitos, y finalmente oligodendrocitos. El dogma clásico por tanto asumía que después del nacimiento no se originan nuevas neuronas, lo que explicaría su pérdida gradual a lo largo de la vida de los organismos. Sin embargo, en los últimos años ha quedado de manifiesto que en el cerebro adulto de los mamíferos persiste la capacidad de formación de nuevas neuronas (principalmente en el giro dentado del hipocampo y la zona subventricular). La neurogénesis en el organismo adulto requiere la existencia de progenitores neurales con capacidad de autoperpetuación y multipotencialidad. Las nuevas neuronas generadas son funcionalmente activas, se integran de modo adecuado en los circuitos neuronales, y pueden participar en funciones cerebrales esenciales como los procesos de

aprendizaje y memoria (Kemperman et al., 2004). Así mismo, en respuesta a situaciones de daño cerebral los progenitores neurales podrían contribuir a paliar la pérdida neuronal (Lee et al., 2004).

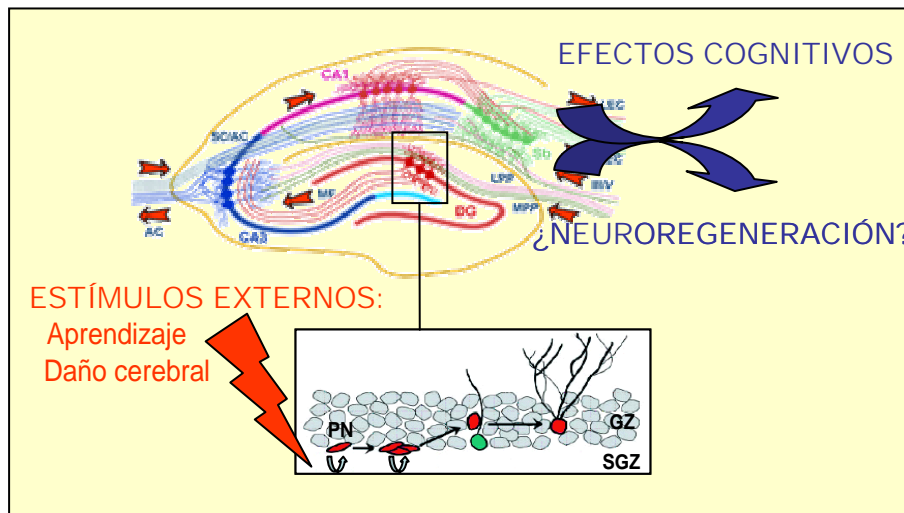
En este contexto, el sistema endocannabinoide podría desempeñar un importante papel, puesto que existen antecedentes que demuestran su participación en el control de la proliferación/supervivencia de células neurales (Mechoulam et al., 2002). Sin embargo, hasta el momento no se conocía el posible papel que el sistema endocannabinoide pudiese tener sobre los progenitores neurales y nos propusimos analizarlo. Así, tal y como se expuso en las reuniones de la SEIC 2003 y 2004, nuestros resultados ponen de manifiesto que los progenitores neurales expresan un sistema endocannabinoide funcionalmente activo que incluye: ligandos (anandamida y

2-araquidonoilglicerol), el receptor CB1, y la enzima FAAH responsable de la degradación de aciletanolamidas. Además, se ha analizado la influencia del sistema endocannabinoide en los procesos de proliferación y diferenciación mediante el empleo de cultivos no adherentes de precursores neurales, llamados neuroesferas, así como de ratones deficientes en la enzima FAAH, que se caracterizan por tener aumentados los niveles basales de endocannabinoides, y de ratones CB1^{-/-}. Estos estudios muestran que los cannabinoides estimulan la proliferación de los progenitores neurales y su diferenciación glial, por un mecanismo dependiente del receptor CB1.

En resumen, estos resultados sugieren que el sistema endocannabinoide constituye un nuevo sistema de señalización implicado en la regulación de la proliferación de progenitores neurales y en la génesis de los distintos linajes celulares del sistema nervioso. Por tanto, esta línea de investigación podría abrir nuevas perspectivas en el papel de los endocannabinoides en los procesos de aprendizaje y memoria, o en su importancia en situaciones neurodegenerativas.

Kempermann G. et al., *Curr. Opin. Neurobiol.* 14, 186 (2004).
 Lee D.C. et al., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 44, 399 (2004).

Mechoulam R. et al. *Science* STKE(129):RE5 (2002).



5. Noticias

14/12/2004

Se inicia el primer estudio que evalúa los efectos del tratamiento del dolor con cannabis (diariomedico.com)

El estudio Compass (Cannabis para el manejo del dolor: valoración de un estudio de seguridad) desarrollado por la Universidad McGill (Canadá), es el primer ensayo médico que analiza la seguridad del uso clínico del cannabis en pacientes con dolor crónico derivado de esclerosis múltiple o artritis. Además, la investigación en la que participarán cerca de 1.400 pacientes, también evaluará los efectos secundarios. De más de mil participantes, 350 utilizarán durante un año el cannabis como parte de su estrategia terapéutica para el control del dolor derivado de esclerosis múltiple (EM), artritis o dolores de origen neuropático y muscular; según los investigadores, no se han seleccionado enfermos con cáncer al requerirse un protocolo más complejo. Añaden asimismo que "en el trabajo se trata de demostrar una serie de objetivos

relacionados con la seguridad, entre los que están incluidos los efectos adversos sobre la función renal, hepática, cardíaca, pulmonar y hormonal. Además, a todos los pacientes se les realizará una prueba al inicio y al final del ensayo con el fin de determinar si el uso médico del cannabis afecta al declive cognitivo". Desde 1999, los pacientes canadienses pueden acceder al uso de cannabis con propósito médico bajo circunstancias específicas y siempre bajo las recomendaciones de las autoridades sanitarias.

Más información en: <http://www.ieanet.com/index.html?n=3858>

22/12/2004

Aprobación del primer medicamento con cannabis en Canadá (AFP, Mission interministerielle de lutte contra la drogue et la toxicomanie)

La empresa GW Pharmaceuticals anunció el pasado miércoles haber superado la primera etapa para la aprobación en Canadá del primer medicamento anti-dolor a base de cannabis del mundo (Sativex). La empresa afirma haber obtenido el visto bueno de la agencia Santé Canada para la utilización de este medicamento en el tratamiento del dolor de los pacientes que padecen esclerosis múltiple y estar a la espera de la aprobación por parte de la Agencia británica para el medicamento.

Más información (en inglés) en:

http://www.gwpharm.com/news_press_releases.asp?id=/gwp/pressreleases/currentpress/2004-12-21/

Más información (en francés) en

http://www.drogues.gouv.fr/fr/actualites/synthese/synthese_aff.asp?id=1341

10/01/2005

Seis hospitales y 150 farmacias de Cataluña dispensarán cannabis con fines terapéuticos

Mil enfermos con distintas patologías participarán desde febrero en un plan piloto pionero en España. La iniciativa trata de conseguir conclusiones definitivas sobre la eficacia de esta sustancia en algunos tratamientos.

Más información en: <http://www.ieanet.com/index.html?n=3947>

6. Sección Técnica

En el último congreso de la SEIC surgió la idea de elaborar una sección técnica en el boletín con el fin de facilitar la utilización de reactivos relacionados con la investigación en cannabinoides y -en la medida de lo posible- unificar criterios. Esa sección se sugirió que podría incluir información acerca de, por ejemplo, qué anticuerpos tiene cada grupo, en qué condiciones los utiliza para tal o cual técnica, qué tal le funciona este o aquel compuesto, etc. El objetivo a medio plazo es generar una base de datos a la que todos tengamos acceso, pero de momento comenzamos modestamente con un documento de trabajo donde se recogen los datos aportados por una serie de grupos al que confiamos. Esperamos que en próximas ediciones se vayan sumando los del resto, y podamos elaborar algo más definitivo.

NOTA: Debido a la longitud del documento se incluye como un Anexo a este boletín

7. Agenda

CONGRESOS

- XXXII Jornadas Nacionales de Sociodrogalcohol, Ciudad Real, 24-26 de Febrero de 2005. Más información en <http://aforosl.com/sociodralcohol2005/>
- X Congreso Nacional de la Sociedad Española de Toxicomanías, Logroño, 3-5 de Marzo de 2005. Más información en <http://www.set2005.org>
- 2nd European Workshop on Cannabinoid Research, Insubria, Italia, 29-30 de Abril de 2005. Más información en <http://www.ucm.es/info/seic-web/eventos.htm>
- 6ª Reunión Anual de la SEIC, Barcelona, otoño de 2005 (la 1ª circular de la reunión se publicará en la primavera de 2005). Más información en <http://www.ucm.es/info/seic-web/eventos.htm>
- 2005 Symposium on the Cannabinoids, Clearwater, Florida, Estados Unidos, 24-27 de Abril de 2005. Más información en <http://cannabinoidsociety.org>
- Reunión anual de la IACM, Amsterdam, Holanda, Septiembre de 2005. Más información en <http://www.cannabis-med.org/Meeting/Leiden2005/home.htm>

OTROS

- Curso de formación sobre "Relación de los cannabinoides con la adicción a drogas de abuso". Universidad Complutense de Madrid (pendiente de decidir las fechas)
Más información en <http://www.ucm.es/info/seic-web/eventos.htm>
- Curso de formación sobre "Nuevos avances en la farmacología del sistema endocannabinoide" Universidad Complutense de Madrid (pendiente de decidir las fechas)
Más información en <http://www.ucm.es/info/seic-web/eventos.htm>

8. Últimas publicaciones sobre cannabinoides de grupos españoles (Octubre 2003-Diciembre 2004) (según datos extraídos del PubMed o aportados por los interesados)

- Lastres-Becker I, Bizat N, Boyer F, Hantraye P, Fernandez-Ruiz J, Brouillet E. Potential involvement of cannabinoid receptors in 3-nitropropionic acid toxicity in vivo. *Neuroreport* 15:2375-2379 (2004)
- Lopez-Miranda V, Herradon E, Dannert MT, Alasua A, Martin MI. Anandamide vehicles: a comparative study. *Eur J Pharmacol.* 505:151-61 (2004)

- Balerio GN, Aso E, Berrendero F, Murtra P, Maldonado R. Delta9-tetrahydrocannabinol decreases somatic and motivational manifestations of nicotine withdrawal in mice. *Eur J Neurosci.* 20:2737-48 (2004)
- Fernández-Ruiz J, Gomez M, Hernandez M, de Miguel R, Ramos JA. Cannabinoids and gene expression during brain development. *Neurotox Res.* 6:389-401 (2004)
- Fernández-Rodríguez CM, Romero J, Petros TJ, Bradshaw H, Gasalla JM, Gutierrez ML, Lledo JL, Santander C, Fernandez TP, Tomas E, Cacho G, Walker JM. Circulating endogenous cannabinoid anandamide and portal, systemic and renal hemodynamics in cirrhosis. *Liver Int.* 24:477-83 (2004)
- Navarro M, Carrera MR, Del Arco I, Trigo JM, Koob GF, Rodriguez de Fonseca F. Cannabinoid receptor antagonist reduces heroin self-administration only in dependent rats. *Eur J Pharmacol.* 501:235-7 (2004)
- Soria G, Castane A, Berrendero F, Ledent C, Parmentier M, Maldonado R, Valverde O. Adenosine A2A receptors are involved in physical dependence and place conditioning induced by THC. *Eur J Neurosci.* 20:2203-13 (2004).
- Lopez-Moreno JA, Gonzalez-Cuevas G, Rodriguez de Fonseca F, Navarro M. Long-lasting increase of alcohol relapse by the cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 during alcohol deprivation. *J Neurosci.* 24:8245-52 (2004)
- Gonzalez S, Valenti M, de Miguel R, Fezza F, Fernandez-Ruiz J, Di Marzo V, Ramos JA. Changes in endocannabinoid contents in reward-related brain regions of alcohol-exposed rats, and their possible relevance to alcohol relapse. *Br J Pharmacol.* 143:455-64 (2004)
- Manzanares J, Uriguen L, Rubio G, Palomo T. Role of endocannabinoid system in mental diseases. *Neurotox Res.* 6:213-24 (2004)
- Blázquez C, González-Feria L, Álvarez L, Haro A, Casanova ML, Guzmán M. Cannabinoids inhibit the vascular endothelial growth factor pathway in gliomas. *Cancer Res.* 64:5617-23 (2004)
- Nuñez E, Benito C, Pazos MR, Barbachano A, Fajardo O, Gonzalez S, Tolon RM, Romero J. Cannabinoid CB2 receptors are expressed by perivascular microglial cells in the human brain: an immunohistochemical study. *Synapse.* 53:208-13 (2004)
- Castañé A, Maldonado R, Valverde O. Role of different brain structures in the behavioural expression of WIN 55,212-2 withdrawal in mice. *Br J Pharmacol.* 142:1309-17 (2004)
- Borcel E, Perez-Alvarez L, de Ceballos ML, Ramirez BG, Marco EM, Fernandez B, Rubio M, Guaza C, Viveros MP. Functional responses to the cannabinoid agonist WIN 55,212-2 in neonatal rats of both genders: influence of weaning. *Pharmacol Biochem Behav.* 78:593-602 (2004)
- Suárez I, Bodega G, Fernandez-Ruiz J, Ramos JA, Rubio M, Fernandez B. Down-regulation of the AMPA glutamate receptor subunits GluR1 and GluR2/3 in the rat cerebellum following pre- and perinatal delta9-tetrahydrocannabinol exposure. *Cerebellum.* 3:66-74 (2004)

- Verdejo A, Orozco-Gimenez C, Meersmans Sanchez-Jofre M, Aguilar de Arcos F, Perez-Garcia M. [The impact exerted by the severity of recreational drug abuse on the different components of the executive function] *Rev Neurol.* 38:1109-16 (2004)
- Torrens M, Serrano D, Astals M, Perez-Dominguez G, Martin-Santos R. Diagnosing comorbid psychiatric disorders in substance abusers: validity of the Spanish versions of the Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders and the Structured Clinical Interview for DSM-IV. *Am J Psychiatry.* 161:1231-7 (2004)
- Ortiz S, Oliva JM, Perez-Rial S, Palomo T, Manzanares J. Differences in basal cannabinoid CB1 receptor function in selective brain areas and vulnerability to voluntary alcohol consumption in Fawn Hooded and Wistar rats. *Alcohol Alcohol.* 39:297-302 (2004)
- El-Banoua F, Caraballo I, Flores JA, Galan-Rodriguez B, Fernandez-Espejo E. Effects on turning of microinjections into basal ganglia of D(1) and D(2) dopamine receptors agonists and the cannabinoid CB(1) antagonist SR141716A in a rat Parkinson's model. *Neurobiol Dis.* 16:377-85 (2004)
- Manzanedo C, Aguilar MA, Rodriguez-Arias M, Navarro M, Minarro J. Cannabinoid agonist-induced sensitisation to morphine place preference in mice. *Neuroreport.* 15:1373-7 (2004)
- Mendiguren A, Pineda J. Cannabinoids enhance N-methyl-D-aspartate-induced excitation of locus coeruleus neurons by CB1 receptors in rat brain slices. *Neurosci Lett.* 363:1-5 (2004)
- Jagerovic N, Hernandez-Folgado L, Alkorta I, Goya P, Navarro M, Serrano A, Rodriguez de Fonseca F, Dannert MT, Alsasua A, Suardiaz M, Pascual D, Martin MI. Discovery of 5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-3-hexyl-1h-1,2,4-triazole, a novel in vivo cannabinoid antagonist containing a 1,2,4-triazole motif. *J Med Chem.* 47:2939-42 (2004)
- Oliva JM, Ortiz S, Palomo T, Manzanares J. Spontaneous cannabinoid withdrawal produces a differential time-related responsiveness in cannabinoid CB1 receptor gene expression in the mouse brain. *J Psychopharmacol.* 18:59-65 (2004)
- Gonzalez S, Fernandez-Ruiz J, Di Marzo V, Hernandez M, Arevalo C, Nicanor C, Cascio MG, Ambrosio E, Ramos JA. Behavioral and molecular changes elicited by acute administration of SR141716 to Delta9-tetrahydrocannabinol-tolerant rats: an experimental model of cannabinoid abstinence. *Drug Alcohol Depend.* 74:159-70 (2004)
- Fernandez-Espejo E, Galan-Rodriguez B. Sensorimotor gating in mice is disrupted after AM404, an anandamide reuptake and degradation inhibitor. *Psychopharmacology (Berl).* 175:220-4 (2004)
- Uriguen L, Perez-Rial S, Ledent C, Palomo T, Manzanares J. Impaired action of anxiolytic drugs in mice deficient in cannabinoid CB1 receptors. *Neuropharmacology* 46:966-73 (2004)
- Marco EM, Perez-Alvarez L, Borcel E, Rubio M, Guaza C, Ambrosio E, File SE, Viveros MP. Involvement of 5-HT1A receptors in behavioural effects of the cannabinoid receptor agonist CP 55,940 in male rats. *Behav Pharmacol.* 15:21-7 (2004)

- Gomez M, Hernandez M, Johansson B, de Miguel R, Ramos JA, Fernandez-Ruiz J. Prenatal cannabinoid and gene expression for neural adhesion molecule L1 in the fetal rat brain. *Brain Res Dev Brain Res.* 147:201-7 (2003)
- Moranta D, Esteban S, Garcia-Sevilla JA. Differential effects of acute cannabinoid drug treatment, mediated by CB1 receptors, on the in vivo activity of tyrosine and tryptophan hydroxylase in the rat brain. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 369:516-24 (2004)
- de Lago E, de Miguel R, Lastres-Becker I, Ramos JA, Fernandez-Ruiz J. Involvement of vanilloid-like receptors in the effects of anandamide on motor behavior and nigrostriatal dopaminergic activity: in vivo and in vitro evidence. *Brain Res.* 1007:152-9 (2004)
- Fernandez-Espejo E, Caraballo I, Rodriguez de Fonseca F, Ferrer B, Banoua FE, Flores JA, Galan-Rodriguez B. Experimental parkinsonism alters anandamide precursor synthesis, and functional deficits are improved by AM404: a modulator of endocannabinoid function. *Neuropsychopharmacology* 29:1134-42 (2004)
- Ortiz S, Oliva JM, Perez-Rial S, Palomo T, Manzanares J. Chronic ethanol consumption regulates cannabinoid CB1 receptor gene expression in selected regions of rat brain. *Alcohol Alcohol.* 39:88-92 (2004)
- Mato S, Pazos A. Influence of age, postmortem delay and freezing storage period on cannabinoid receptor density and functionality in human brain. *Neuropharmacology.* 46:716-26 (2004)
- Carracedo A, Geelen MJ, Diez M, Hanada K, Guzman M, Velasco G. Ceramide sensitizes astrocytes to oxidative stress: protective role of cannabinoids. *Biochem J.* 380:435-40 (2004)
- de Lago E, Ligresti A, Ortar G, Morera E, Cabranes A, Pryce G, Bifulco M, Baker D, Fernandez-Ruiz J, Di Marzo V. In vivo pharmacological actions of two novel inhibitors of anandamide cellular uptake. *Eur J Pharmacol.* 484:249-57 (2004)
- Ruiz-Llorente L, Ortega-Gutierrez S, Viso A, Sanchez MG, Sanchez AM, Fernandez C, Ramos JA, Hillard C, Lasuncion MA, Lopez-Rodriguez ML, Diaz-Laviada I. Characterization of an anandamide degradation system in prostate epithelial PC-3 cells: synthesis of new transporter inhibitors as tools for this study. *Br J Pharmacol.* 141:457-67 (2004)
- Sanchez MG, Sanchez AM, Ruiz-Llorente L, Diaz-Laviada I. Enhancement of androgen receptor expression induced by (R)-methanandamide in prostate LNCaP cells. *FEBS Lett.* 555:561-6 (2003)
- Benito C, Nunez E, Tolon RM, Carrier EJ, Rabano A, Hillard CJ, Romero J. Cannabinoid CB2 receptors and fatty acid amide hydrolase are selectively overexpressed in neuritic plaque-associated glia in Alzheimer's disease brains. *J Neurosci.* 23:11136-41 (2003)
- Berrendero F, Mendizabal V, Murtra P, Kieffer BL, Maldonado R. Cannabinoid receptor and WIN 55 212-2-stimulated [35S]-GTPgammaS binding in the brain of mu-, delta- and kappa-opioid receptor knockout mice. *Eur J Neurosci.* 18:2197-202 (2003)

- Sancho R, de la Vega L, Appendino G, Di Marzo V, Macho A, Munoz E. The CB1/VR1 agonist arvanil induces apoptosis through an FADD/caspase-8-dependent pathway. *Br J Pharmacol.* 140:1035-44 (2003)
- Goya P, Jagerovic N, Hernandez-Folgado L, Martin MI. Cannabinoids and neuropathic pain. *Mini Rev Med Chem.* 3:765-72 (2003)
- Lastres-Becker I, De Miguel R, Fernandez-Ruiz JJ. The endocannabinoid system and Huntington's disease. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord.* 2:335-47 (2003)
- Biscaia M, Marin S, Fernandez B, Marco EM, Rubio M, Guaza C, Ambrosio E, Viveros MP. Chronic treatment with CP 55,940 during the peri-adolescent period differentially affects the behavioural responses of male and female rats in adulthood. *Psychopharmacology (Berl).* 170:301-8 (2003)

Revisiones

- Corchero J, Manzanares J, Fuentes JA. Cannabinoid/opioid crosstalk in the central nervous system. *Crit Rev Neurobiol.* 16:159-72 (2004).
- Mendizabal VE, Adler-Graschinsky E. Cannabinoid system as a potential target for drug development in the treatment of cardiovascular disease. *Curr Vasc Pharmacol.* 1:301-13 (2003)
- Pazos MR, Nunez E, Benito C, Tolon RM, Romero J. Role of the endocannabinoid system in Alzheimer's disease: new perspectives. *Life Sci.* 75:1907-15 (2004)
- Velasco G, Galve-Roperh I, Sanchez C, Blazquez C, Guzman M. Hypothesis: cannabinoid therapy for the treatment of gliomas? *Neuropharmacology.* 47:315-23 (2004)
- Verdejo-Garcia A, Lopez-Torrecillas F, Gimenez CO, Perez-Garcia M. Clinical implications and methodological challenges in the study of the neuropsychological correlates of cannabis, stimulant, and opioid abuse. *Neuropsychol Rev.* 14:1-41 (2004)
- Nuñez, L Cannabis and Psychiatric pathology. An update. *J Applied Res,* 4:164-173 (2004)
- Maldonado R, Valverde O. Participation of the opioid system in cannabinoid-induced antinociception and emotional-like responses. *Eur Neuropsychopharmacol.* 13:401-10 (2003)
- Guzman M. Cannabinoids: potential anticancer agents. *Nat Rev Cancer.* 3:745-55 (2003)
- Guzman M. Neurons on cannabinoids: dead or alive? *Br J Pharmacol.* 140:439-40 (2003)

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