

Contenido:

1. Saludo del Presidente
2. Premio de la 13ª Reunión anual de la SEIC, Madrid 2012: "Expansion of Tbr2 intermediate progenitors in the developing mouse cortex via CB1 cannabinoid receptor/mTORC1 signaling" (Javier Díaz Alonso)
3. Premio de la 13ª Reunión anual de la SEIC, Madrid 2012: "Distribución diferencial de los componentes del sistema endocannabinoide en el cerebelo de la rata durante el desarrollo postnatal temprano" (Ianire Buceta Salazar)
4. Agenda
5. Últimas publicaciones sobre cannabinoides de investigadores españoles

1. Saludo del Presidente

Estimados socios:

Durante este trimestre hemos continuado con los preparativos de la 14ª reunión científica anual de nuestra Sociedad. La segunda circular del evento os ha sido remitida recientemente y, como fecha clave, recordad que el 18 de octubre finaliza el plazo para la inscripción y el envío de abstracts. Tras la reunión del año pasado en Madrid, celebrada como recordaréis en colaboración con nuestros colegas "cannabinólogos" italianos, volvemos ahora de nuevo a la estructura de nuestras tradicionales reuniones anuales. Como principal novedad quizás destacaría que, tal y como se aprobó en la última Asamblea General, hemos convocado por primera vez un Premio a la Mejor Publicación por un investigador posdoctoral, que se suma al equivalente premio predoctoral que llevamos convocando desde hace muchos años. Cada premio estará dotado con 100 euros y cubrirá además la inscripción y alojamiento (esto último es novedad) en la reunión del año en curso (en lugar de en la del año próximo, como era tradición). Por otro lado, y en línea con el compromiso de la SEIC de facilitar a los jóvenes investigadores la asistencia a la reunión, hemos mantenido las cuotas de inscripción del año pasado, que permanecen por tanto en el rango del "muy asequibles" en comparación con las de otros eventos científicos. Haremos todo lo que esté en nuestra mano por prestar el servicio de mayor calidad posible (tanto logística como científicamente hablando) durante la reunión. Por último, aunque por ello no menos importante, no querría cerrar este apartado de la reunión anual sin agradecer de todo corazón al Comité Local (Rafael Maldonado, Andrés Ozaita, Fernando Berrendero y Ester Aso) su inestimable ayuda en la preparación del evento.

Por último, quería mencionaros que el cambio de portal electrónico de nuestra Sociedad está prácticamente ultimado (os daremos detalles de aquí a poco), y animaros encarecidamente una vez más a que utilizéis nuestra página de *Facebook* (Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides-SEIC) y nuestra cuenta de *Twitter* (@SEICannabinoide) para conseguir una amplia difusión de nuestras actividades. Poco sentido tendrán ambos recursos electrónicos si no los utilizamos con una cierta frecuencia.

Saludos cordiales y nos vemos en Barcelona.

Manuel

2. Premio de la 13ª Reunión anual de la SEIC, Madrid 2012

EXPANSION OF TBR2 INTERMEDIATE PROGENITORS IN THE DEVELOPING MOUSE CORTEX VIA CB1 CANNABINOID RECEPTOR/MTORC1 SIGNALING

Javier Díaz Alonso, Universidad Complutense de Madrid / CIBERNED

Durante el desarrollo, los precursores de las neuronas piramidales de la corteza cerebral se encuentran localizados en las zonas ventricular (VZ) y subventricular (SVZ) del telencéfalo dorsal. En mamíferos existen dos poblaciones principales de células progenitoras, diferencialmente distribuidas en estos compartimentos: las células de glía radial o progenitores apicales, localizados en la VZ y caracterizadas por la expresión del factor de transcripción Pax6, y los progenitores intermedios, situados principalmente en la SVZ y con una característica expresión del factor de transcripción Tbr2 / Eomes (Osumi et al, 2008, Arnold et al, 2008,). La generación de la enorme diversidad de neuronas piramidales que pueblan la corteza cerebral adulta en mamíferos requiere de la expansión de la capacidad neurogénica que garantiza la existencia de esta segunda población de progenitores, también llamados amplificadores (Noctor et al, 2004). Resulta, pues, intuitivo que la proliferación y la salida de ciclo de los progenitores corticales esté controlada muy finamente, y de estose ocupa un complejo programa de regulación de la expresión génica. Pax6 es un factor de transcripción tipo "paired domain", que orquesta el entramado de genes que controlan el mantenimiento de la población de células de glía radial y la conversión de células de este tipo en progenitores intermedios, proceso en el cual resulta fundamental la inducción de la expresión de Tbr2 por Pax6 (Sansom et al, 2009, Englund et al, 2005). De modo semejante, Tbr2 es un factor de transcripción esencial para el control de la neurogénesis a partir de los progenitores amplificadores (Sessa et al, 2008). Mientras estos y otros reguladores intrínsecos del destino celular de los progenitores neurales han sido caracterizados en detalle durante los últimos años (Guillemot et al, 2006), el entendimiento sobre la influencia de los factores extracelulares en la regulación de este programa de expresión génica para contribuir a la coordinación de la generación y la diferenciación de las neuronas piramidales

corticales requiere aún la inversión de esfuerzos notables. En este sentido, el Sistema Endocannabinoide (SEC) se ha demostrado, gracias al trabajo de numerosos grupos de investigación -algunos de los cuales compañeros de la SEIC- un importante regulador de la neurogénesis tanto en el cerebro adulto como durante el desarrollo (Aguado et al, 2005, Mulder et al, 2008, Díaz-Alonso et al, 2012). Sin embargo, los mecanismos moleculares responsables de esta función reguladora del SEC durante el desarrollo de la corteza resultan aun en gran medida desconocidos.

En este trabajo nos propusimos estudiar en detalle el papel regulador que el receptor CB1 ejerce sobre la proliferación e identidad de los precursores piramidales corticales. Para ello hemos empleado una variedad de aproximaciones tanto *in vitro* como *in vivo*, de ganancia y pérdida de función del receptor por medios tanto farmacológicos como genéticos. Una vez confirmado el efecto facilitador que la señalización por CB1 ejerce sobre la actividad transcripcional de Pax6 y, por consiguiente, sobre la expansión de los progenitores intermedios (Tbr2+) nos propusimos la disección del mecanismo de transducción que, puesto en marcha por la activación del receptor cannabinoide, diera cuenta de estos efectos. Basándonos en evidencias recientes -también derivadas en buena medida del trabajo de grupos miembros de esta Sociedad- (Puighermanal et al, 2009, Busquets-García et al, 2012), nos centramos en la ruta de mTORC1 como principal candidata. Comprobamos que, en efecto, la señalización del receptor CB1 modula la actividad de la ruta de mTORC1 tanto *in vitro* como *in vivo*, y que la inhibición de la misma con rapamicina bloquea la transición Glía Radial-Progenitor Intermedio mediada por CB1.

Además, estudiamos la posible implicación de alteraciones de la señalización endocannabinoide en la etiología de una enfermedad neurológica de origen en el desarrollo: la Displasia Focal Cortical tipo IIb, ocasionada por la actividad desmesurada de la ruta de mTORC1 en algunas células de la corteza, que ocasiona la aparición de focos epilépticos. La caracterización de la expresión del receptor CB1 en muestras de pacientes con esta enfermedad reveló el enriquecimiento en la expresión de este recep-

tor selectivamente en las regiones de la corteza afectadas. Esta atractiva línea de investigación con potenciales implicaciones clínicas requerirá más dedicación en el futuro para determinar si la sobreexpresión de CB1 es un factor causal de la enfermedad o, por el contrario, se trata de una respuesta neuroprotectora derivada de la hiperactividad del circuito resultante.

En resumen, en este trabajo hemos tratado de demostrar que la señalización a través del receptor cannabinoide CB1:

- i) regula el ciclo celular de los precursores piramidales, y su ausencia provoca la prematura salida de ciclo de los mismos.
- ii) mediante la modulación de la actividad de la ruta de señalización de mTORC1 modula positivamente la actividad transcripcional de Pax6, de tal manera que, mediante la estimulación de la expresión de Tbr2, se incrementa la generación de progenitores intermedios.
- iii) se expresa abundantemente en células indiferenciadas de la corteza cerebral de pacientes que sufren Displasia Focal Cortical tipo IIB (FCDIIB), caracterizada por una sobreactivación de la vía de mTORC1.

Referencias

- Aguado, T., Monory, K., Palazuelos, J., Stella, N., Cravatt, B., Lutz, B., Marsicano, G., Kokaia, Z., Guzman, M. and Galve-Roperh, I. (2005) The endocannabinoid system drives neural progenitor proliferation. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 19, 1704-1706.
- Arnold, S. J., Huang, G. J., Cheung, A. F., Era, T., Nishikawa, S., Bikoff, E. K., Molnar, Z., Robertson, E. J. and Groszer, M. (2008) The T-box transcription factor Eomes/Tbr2 regulates neurogenesis in the cortical subventricular zone. *Genes Dev*, 22, 2479-2484.
- Busquets-García A, Puighermanal E, Pastor A, de la Torre R, Maldonado R, Ozaita A. (2011) Differential role of anandamide and 2- arachidonoylglycerol in memory and anxiety-like responses. *Biol Psychiatry* 70, 479-86.
- Diaz-Alonso, J., Aguado, T., Wu, C. S., Palazuelos, J., Hofmann, C., Garcez, P., Guillemot, F., Lu, H. C., Lutz, B., Guzman, M., et al (2012) The CB1 Cannabinoid Receptor Drives Corticospinal Motor Neuron Differentiation through the Ctip2/Satb2 Transcriptional Regulation Axis. *The Journal of neuroscience* 32, 16651-16665.
- Englund, C., Fink, A., Lau, C., Pham, D., Daza, R. A., Bulfone, A., Kowalczyk, T. and Hevner, R. F. (2005) Pax6, Tbr2, and Tbr1 are expressed sequentially by radial glia, intermediate progenitor cells, and postmitotic neurons in developing neocortex. *The Journal of neuroscience* 25, 247-251.
- Guillemot, F., Molnar, Z., Tarabykin, V. and Stoykova, A. (2006) Molecular mechanisms of cortical differentiation. *The European journal of neuroscience*, 23, 857-868.
- Mulder, J., Aguado, T., Keimpema, E., Barabas, K., Ballester Rosado, C. J., Nguyen, L., Monory, K., Marsicano, G., Di Marzo, V., Hurd, Y. L., et al (2008) Endocannabinoid signaling controls pyramidal cell specification and long-range axon patterning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105, 8760-8765.
- Noctor, S. C., Martinez-Cerdeno, V., Ivic, L. and Kriegstein, A. R. (2004) Cortical neurons arise in symmetric and asymmetric division zones and migrate through specific phases. *Nature neuroscience*, 7, 136-144.
- Osumi, N., Shinohara, H., Numayama-Tsuruta, K. and Maekawa, M. (2008) Concise review: Pax6 transcription factor contributes to both embryonic and adult neurogenesis as a multifunctional regulator. *Stem Cells*, 26, 1663-1672.
- Puighermanal, E., Marsicano, G., Busquets-García, A., Lutz, B., Maldonado, R. and Ozaita, A. (2009) Cannabinoid modulation of hippocampal long-term memory is mediated by mTOR signaling. *Nature neuroscience*, 12, 1152-1158.
- Sansom, S. N., Griffiths, D. S., Faedo, A., Kleinjan, D. J., Ruan, Y., Smith, J., van Heyningen, V., Rubenstein, J. L. and Livesey, F. J. (2009) The level of the transcription factor Pax6 is essential for controlling the balance between neural stem cell self-renewal and neurogenesis. *PLoS Genet*, 5, e1000511.
- Sessa, A., Mao, C. A., Hadjantonakis, A. K., Klein, W. H. and Broccoli, V. (2008) Tbr2 directs conversion of radial glia into basal precursors and guides neuronal amplification by indirect neurogenesis in the developing neocortex. *Neuron*, 60, 56-69.

3. Premio de la 13ª Reunión anual de la SEIC, Madrid 2012

DISTRIBUCIÓN DIFERENCIAL DE LOS COMPONENTES DEL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE EN EL CEREBELO DE LA RATA DURANTE EL DESARROLLO POSTNATAL TEMPRANO

Ianire Buceta Salazar, Universidad del País Vasco UPV/EHU

Es bien conocida la importancia de la señalización endocannabinoide retrógrada en la regulación de la actividad sináptica en el cerebro adulto. Estudios recientes también han demostrado el papel crucial de este sistema en el crecimiento y trayectoria de los axones durante el desarrollo prenatal (Oudin y cols., 2011; Gaffuri y cols., 2012); en particular, el endocannabinoide (eCB) 2-araquidonil-glicerol (2-AG) parece estar implicado en estos procesos de señalización temprana (Bisogno y cols., 2003; Berghuis y cols., 2007; Mulder y cols., 2008; Gaffuri et al., 2012; Keimpema et al., 2013a,b). Durante la formación cerebral, la diacilglicerol lipasa- α (DAGLa), enzima de síntesis del 2-AG, se localiza específicamente en el mismo tracto axónico que el receptor de cannabinoides CB₁ (Bisogno y cols., 2003) y en posición postsináptica al cono de crecimiento que expresa CB₁ en las últimas fases del desarrollo embrionario (Berghuis y cols., 2007). Este hecho sugiere que los eCBs pueden funcionar de manera autocrina (Aguado y cols., 2005; Bisogno y cols., 2003) o diana dependiente (Berghuis y cols., 2007) con objeto de controlar el crecimiento axónico y la selección de la diana postsináptica, respectivamente (Mulder y cols., 2008).

Estudios inmunocitoquímicos realizados en el cerebelo adulto demostraron la localización del receptor CB₁ en las terminales presinápticas excitadoras e inhibitoras (Egertová y M. R. Elphick, 2000; Kawamura y cols., 2006) donde se dispone perisináptica y extrasinápticamente alejado de las especializaciones de contacto de las fibras paralelas, fibras trepadoras y terminales inhibitoras (Kawamura y cols., 2006). Durante el desarrollo postnatal este receptor está presente al menos desde P14 en el cerebelo (Kawamura y cols., 2006), aunque diversos estudios también han detectado en

esta región el ARNm del CB₁ desde el periodo embrionario (Bucley y cols., 1998).

En el contexto de la transmisión sináptica, el 2-AG es sintetizado y liberado por las neuronas postsinápticas y las enzimas de biosíntesis DAGLa y β se expresan en el cerebelo adulto (Bisogno y cols., 2003). La DAGLa, en concreto, está presente por lo menos desde la edad postnatal de P10 localizándose sobre todo en la base del cuello de las espinas dendríticas de las células de Purkinje (Yoshida y cols., 2006). Las otras células de la corteza cerebelosa, como son las interneuronas o la glía de Bergmann, están prácticamente desprovistas de esta enzima (Yoshida y cols., 2006).

El estado del arte descrito deja evidente que hasta el momento se desconoce la localización precisa de los componentes del sistema cannabinoide endógeno en el cerebelo en estadios muy tempranos de la vida postnatal. Debido a que los procesos de migración y establecimiento de las sinapsis ocurren en la corteza cerebelosa durante las tres primeras semanas postnatales, nos preguntamos si los componentes del sistema endocannabinoide muestran una distribución diferencial en determinados compartimentos neuronales del cerebelo durante el desarrollo postnatal temprano.

Llevamos a cabo ensayos inmunohistoquímicos para microscopía confocal y el método de alta resolución de inmunoro intensificado con plata preinclusión para microscopía electrónica, con objeto de determinar la localización precisa del receptor CB₁ y de DAGLa en los días postnatales 0 (P0), P5 y P12 de la rata. Nuestro análisis de microscopía confocal indica que el CB₁ y la DAGLa co-localizan tanto en P5 como en P12 en la capa granular externa (CGE) del cerebelo, fase en la que las células granulares están sufriendo procesos de elongación y migración. El marcado de ambas proteínas diverge cuando la capa molecular (CM) empieza a adquirir el patrón adulto a partir de P12.

En cuanto a la localización subcelular de CB₁ y DAGLa, ambos están presentes en los axones en elongación de las células granulares dispuestos en la CGE a P0, P5 y P12. En estas edades postnatales, más del

40% de los procesos de la CGE son positivos para DAGLa y entre el 20 y el 40% lo son para CB1. En la CM, CB₁ aumenta con la edad en las varicosidades y axones de las fibras paralelas, mientras que DAGLa tiende a disminuir en estos compartimentos. Así, el receptor CB1 comienza a manifestar su localización en las terminales sinápticas de las fibras paralelas en posición típicamente extrasináptica, mientras que DAGLa cambia de localización pasando de los procesos de las fibras paralelas al compartimento post-sináptico donde se distribuye en las espinas dendríticas de la células de Purkinje.

En conjunto, nuestros resultados indican que el receptor CB₁ y la enzima DAGLa comparten localización en las fibras paralelas inmaduras mientras están sufriendo los procesos de migración y elongación. Una vez alcanzada la fase de establecimiento de las sinapsis, la DAGLa comienza a expresarse en posición postsináptica en las espinas dendríticas de las células de Purkinje y el receptor CB₁ en posición pre-sináptica a nivel de las terminales de las fibras paralelas.

Estos resultados sugieren que la señalización eCB dependiente de DAGLa podría tener un papel importante a través de la activación de CB1 en los procesos de maduración que tienen lugar en el cerebelo durante el desarrollo postnatal temprano.

FINANCIACIÓN:

El trabajo realizado en el laboratorio del Dr. Pedro Grandes ha sido financiado por la ayuda del Gobierno Vasco GIC07/70-IT-432-07, SAF2009-07065 y RETICS-RTA RD07/0001/2001. Ianire Buceta dispone de una beca predoctoral de la Universidad del País Vasco UPV/EHU

Referencias

Aguado T, Monory K, Palazuelos J, Stella N, Cravatt B, Lutz B, Marsicano G, Kokaia Z, Guzman M, Galve-Roperh I (2005) The endocannabinoid system drives neural progenitor proliferation. *FASEB J*, 19:1704–1706.

Berghuis P, Rajnicek AM, Morozov YM, Ross R, Mulder J, Urbán GM, Monory K, Marsicano G, Matteoli M, Canty A, Irving AJ, Katona I, Yanagawa Y, Rakic P, Lutz B, Mackie K, Harkany T (2007) Hardwiring the brain: endocannabinoids shape neuronal connectivity. *Science*, 316(5828):1212–1216.

Bisogno T, Howell F, Williams G, Minassi A, Cascio MG, Ligresti A, Matias I, Schiano-Moriello A, Paul P, Williams EJ, Gangadharan U, Hobbs C, Di Marzo V, Doherty P (2003) Cloning of the first sn1-DAG lipases points to the spatial and temporal regulation of endocannabinoid signaling in the brain. *J Cell Biol*, 163(3):463–468.

Buckley NE, Hansson S, Harta G, Mezey E (1998) Expression of the CB1 and CB2 receptor messenger RNAs during embryonic development in the rat. *Neuroscience*, 82(4):1131–1149.

Egertová M, Elphick MR (2000) Localisation of cannabinoid receptors in the rat brain using antibodies to the intracellular C-terminal tail of CB1. *J Comp Neurol* 422:159–171.

Gaffuri AL, Ladarre D, Lenkei Z (2012) Type-1 cannabinoid receptor signaling in neuronal development. *Pharmacology*, 90(1-2):19–39

Kawamura Y, Fukaya M, Maejima T, Yoshida T, Miura E, Watanabe M, Ohno-shosaku T, Kano M (2006) The CB1 Cannabinoid Receptor Is the Major Cannabinoid Receptor at Excitatory Presynaptic Sites in the Hippocampus and Cerebellum. *J Neurosci* 26(11):2991–3001.

Keimpema E, Tortoriello G, Alpár A, Capsoni S, Arisi I, Calvigioni D, Hu SS, Cattaneo A, Doherty P, Mackie K, Harkany T. Nerve growth factor scales endocannabinoid signaling by regulating monoacylglycerol lipase turnover in developing cholinergic neurons. (2013) *Proc Natl Acad Sci USA*. 110(5):1935-40.

Keimpema E, Alpár A, Howell F, Malenczyk K, Hobbs C, Hurd YL, Watanabe M, Sakimura K, Kano M, Doherty P, Harkany T (2013) Diacylglycerol lipase α manipulation reveals developmental roles for intercellular endocannabinoid signaling. *Sci Rep*. 3:2093.

Mulder J, Aguado T, Keimpema E, Barabás K, Ballester Rosado, CJ, Nguyen L, Monory K, Marsicano G, Di Marzo V, Hurd YL, Guillemot F, Mackie K, Lutz B, Guzmán M, Lu HC, Galve-Roperh I, Harkany T (2008) Endocannabinoid signaling controls pyramidal cell specification and long-range axon patterning. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105(25):8760–8765.

Oudin MJ, Hobbs C, Doherty P (2011) DAGL-dependent endocannabinoid signalling: roles in axonal pathfinding, synaptic plasticity and adult neurogenesis. *Eur J Neurosci*, 34(10):1634–1646.

Yoshida T, Fukaya M, Uchigashima M, Miura E, Kamiya H, Kano M, Watanabe M (2006) Localization of diacylglycerol lipase- α around postsynaptic spine suggests close proximity between production site of an endocannabinoid, 2-arachidonoyl-glycerol, and presynaptic cannabinoid CB1 receptor. *J Neurosci* 26(18):4740–4751.

4. Agenda

26th European College of Neuropsychopharmacology Congress

5-9 de octubre de 2013

Barcelona, España

Más información: <http://www.ecnp-congress.eu/>

Simposio Internacional: Descifrando el desarrollo del cerebro: aproximaciones interdisciplina-
res hacia la comprensión y tratamiento de sus patologías

15-16 de octubre de 2013

Madrid, España

Más información:

<http://www.fundacionareces.es/fundacionareces/cargarAplicacionAgendaEventos.do?idTipoEvento=1&identificador=1546&nivelAgenda=2>

Society for Neuroscience Annual Meeting

9-13 Noviembre de 2013

San Diego, California, EEUU

Más información: <http://www.sfn.org/annual-meeting/neuroscience-2013>

14ª Reunión Anual de la Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides

28-30 de noviembre de 2013

Barcelona, España

Más información:

http://www.ucm.es/info/seic-web/documentos/Segunda_circular_SEIC_2013.Def.pdf

5. Últimas publicaciones sobre cannabinoides de investigadores españoles

Galve-Roperh I, Chiurchiú V, Díaz-Alonso J, Bari M, Guzman M, Maccarrone M. Cannabinoid receptor signaling in progenitor/stem cell proliferation and differentiation. *Prog Lipid Res.* 2013 Sep 25. [Epub ahead of print]

García Del Caño G, Montaña M, Aretxabala X, González-Burguera I, López de Jesús M, Barrondo S, Sallés J. Nuclear phospholipase C- β 1 and diacylglycerol LIPASE- α in brain cortical neurons. *Adv Biol Regul.* 2013 Sep 17 [Epub ahead of print]

González-Mariño I, Rodríguez I, Quintana JB, Cela R. Investigation of the transformation of 11-nor-9-carboxy- Δ (9)-tetrahydrocannabinol during water chlorination by liquid chromatography-quadrupole-time-of-flight-mass spectrometry. *J Hazard Mater.* 2013 Aug 12;261C:628-636.

Lopez-Rodriguez AB, Siopi E, Finn DP, Marchand-Leroux C, Garcia-Segura LM, Jafarian-Tehrani M, Viveros MP. CB1 and CB2 Cannabinoid Receptor Antagonists Prevent Minocycline-Induced Neuroprotection Following Traumatic Brain Injury in Mice. *Cereb Cortex.* 2013 Aug 19. [Epub ahead of print]

Tuca A, Jimenez-Fonseca P, Gascón P. Clinical evaluation and optimal management of cancer cachexia. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013 Aug 14. [Epub ahead of print]

Daigre C, Roncero C, Grau-López L, Martínez-Luna N, Prat G, Valero S, Tejedor R, Ramos-Quiroga JA, Casas M. Attention deficit hyperactivity disorder in cocaine-dependent adults: A psychiatric comorbidity analysis. *Am J Addict.* 2013 Sep;22(5):466-73.

Cutando L, Busquets-García A, Puighermanal E, Gomis-González M, Delgado-García JM, Gruart A, Maldonado R, Ozaita A. Microglial activation underlies cerebellar deficits produced by repeated cannabis exposure. *J Clin Invest*. 2013 Jul 1;123(7):2816-31.

Merroun I, Sánchez-González C, Martínez R, López-Chaves C, Porres JM, Aranda P, Llopis J, Galisteo M, Zarzuelo A, Errami M, López-Jurado M. Novel effects of the cannabinoid inverse agonist AM 251 on parameters related to metabolic syndrome in obese Zucker rats. *Metabolism*. 2013 Aug 6. [Epub ahead of print]

Espejo-Porras F, Fernández-Ruiz J, Pertwee RG, Mechoulam R, García C. Motor effects of the non-psychotropic phytocannabinoid cannabidiol that are mediated by 5-HT(1A) receptors. *Neuropharmacology*. 2013 Aug 4;75C:155-163.

Larramendi CH, López-Matas MÁ, Ferrer A, Huertas AJ, Pagán JA, Navarro LA, García-Abujeta JL, Andreu C, Carnés J. Prevalence of Sensitization to Cannabis sativa . Lipid-Transfer and Thaumatin-Like Proteins Are Relevant Allergens. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;162(2):115-22.

Rodríguez-Arias M, Navarrete F, Daza-Losada M, Navarro D, Aguilar MA, Berbel P, Miñarro J, Manzanares J. CB1 cannabinoid receptor-mediated aggressive behavior. *Neuropharmacology*. 2013 Aug 2;75C:172-180.

Calafat A, Bellis MA, Fernández Del Rio E, Juan M, Hughes K, Morleo M, Becoña E, Duch M, Stamos A, Mendes F. Nightlife, verbal and physical violence among young European holiday-makers: what are the triggers? *Public Health*. 2013 Jul 29. [Epub ahead of print]

Flores A, Maldonado R, Berrendero F. The Hypocretin/Orexin Receptor-1 as a Novel Target to Modulate Cannabinoid Reward. *Biol Psychiatry*. 2013 Jul 26. [Epub ahead of print]

Herradón G, Pérez-García C. Targeting midkine and pleiotrophin signaling pathways in addiction and neurodegenerative disorders: Recent progress and perspectives. *Br J Pharmacol*. 2013 Jul 25. [Epub ahead of print]

González D, Ventura M, Caudevilla F, Torrens M, Farre M. Consumption of new psychoactive substances in a Spanish sample of research chemical users. *Hum Psychopharmacol*. 2013 Jul;28(4):332-40.

Ortega-Álvaro A, Ternianov A, Aracil-Fernández A, Navarrete F, García-Gutiérrez MS, Manzanares J. Role of cannabinoid CB(2) receptor in the reinforcing actions of ethanol. *Addict Biol*. 2013 Jul 16. [Epub ahead of print]

Mecha M, Feliú A, Iñigo PM, Mestre L, Carrillo-Salinas FJ, Guaza C. Cannabidiol provides long-lasting protection against the deleterious effects of inflammation in a viral model of multiple sclerosis: A role for A2A receptors. *Neurobiol Dis*. 2013 Nov;59:141-50.

Bioque M, García-Bueno B, Macdowell KS, Meseguer A, Saiz PA, Parellada M, Gonzalez-Pinto A, Rodríguez-Jimenez R, Lobo A, Leza JC, Bernardo M. Peripheral Endocannabinoid System Dysregulation in First-Episode Psychosis. *Neuropsychopharmacology*. 2013 Jul 4. [Epub ahead of print]

Navarrete F, Rodríguez-Arias M, Martín-García E, Navarro D, García-Gutiérrez MS, Aguilar MA, Aracil-Fernández A, Berbel P, Miñarro J, Maldonado R, Manzanares J. Role of CB2 Cannabinoid Receptors in the Rewarding, Reinforcing, and Physical Effects of Nicotine. *Neuropsychopharmacology*. 2013 Jul 2. [Epub ahead of print]

Muguruza C, Lehtonen M, Aaltonen N, Morentin B, Meana JJ, Callado LF. Quantification of endocannabinoids in postmortem brain of schizophrenic subjects. *Schizophr Res.* 2013 Aug;148(1-3):145-50.

García-Gutiérrez MS, Ortega-Álvaro A, Busquets-García A, Pérez-Ortiz JM, Caltana L, Ricatti MJ, Brusco A, Maldonado R, Manzanares J. Synaptic plasticity alterations associated with memory impairment induced by deletion of CB2 cannabinoid receptors. *Neuropharmacology.* 2013 Oct;73:388-96.

Hernán Pérez de la Ossa D, Gil-Alegre ME, Ligresti A, Aberturas Mdel R, Molpeceres J, Torres AI, Di Marzo V. Preparation and characterization of $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol-loaded biodegradable polymeric microparticles and their antitumoral efficacy on cancer cell lines. *J Drug Target.* 2013 Sep;21(8):710-8.

Álvaro-Bartolomé M, García-Sevilla JA. Dysregulation of cannabinoid CB1 receptor and associated signaling networks in brains of cocaine addicts and cocaine-treated rodents. *Neuroscience.* 2013 Sep 5;247:294-308

Aguilera M, Vergara P, Martínez V. Stress and antibiotics alter luminal and wall-adhered microbiota and enhance the local expression of visceral sensory-related systems in mice. *Neurogastroenterol Motil.* 2013 Aug;25(8):e515-29.

Ruiz-Veguilla M, Barrigón ML, Hernández L, Rubio JL, Gurpegui M, Sarramea F, Cervilla J, Gutiérrez B, James A, Ferrin M. Dose-response effect between cannabis use and psychosis liability in a non-clinical population: evidence from a snowball sample. *J Psychiatr Res.* 2013 Aug;47(8):1036-43.

Llorente-Berzal A, Assis MA, Rubino T, Zamberletti E, Marco EM, Parolaro D, Ambrosio E, Viveros MP. Sex-dependent changes in brain CB1R expression and functionality and immune CB2R expression as a consequence of maternal deprivation and adolescent cocaine exposure. *Pharmacol Res.* 2013 Aug;74:23-33.

Aguilera M, Vergara P, Martínez V. Environment-related adaptive changes of gut commensal microbiota do not alter colonic toll-like receptors but modulate the local expression of sensory-related systems in rats. *Microb Ecol.* 2013 Jul;66(1):232-43

Pazos MR, Mohammed N, Lafuente H, Santos M, Martínez-Pinilla E, Moreno E, Valdizan E, Romero J, Pazos A, Franco R, Hillard CJ, Alvarez FJ, Martínez-Orgado J. Mechanisms of cannabidiol neuroprotection in hypoxic-ischemic newborn pigs: role of 5HT1A and CB2 receptors. *Neuropharmacology.* 2013 Aug;71:282-91.

Salazar M, Lorente M, García-Taboada E, Hernández-Tiedra S, Davila D, Francis SE, Guzmán M, Kiss-Toth E, Velasco G. The pseudokinase tribbles homologue-3 plays a crucial role in cannabinoid anticancer action. *Biochim Biophys Acta.* 2013 Oct;1831(10):1573-8.

Maldonado R, Robledo P, Berrendero F. Endocannabinoid system and drug addiction: new insights from mutant mice approaches. *Curr Opin Neurobiol.* 2013 Aug;23(4):480-6.

Ariza C, Pérez A, Sánchez-Martínez F, Diéguez M, Espelt A, Pasarín MI, Suelves JM, De la Torre R, Nebot M. Evaluation of the effectiveness of a school-based cannabis prevention program. *Drug Alcohol Depend.* 2013 Sep 1;132(1-2):257-64.

Sánchez-Niubó A, Sordo L, Fortiana J, Brugal MT, Domingo-Salvany A. Incidence trends of cannabis and cocaine use from periodic Spanish general population surveys: effect of standardizing results by age structure. *Addiction.* 2013 Aug;108(8):1450-8.

Garcia-Continente X, Pérez-Giménez A, Espelt A, Nebot Adell M. Bullying among schoolchildren: differences between victims and aggressors. *Gac Sanit.* 2013 Jul-Aug;27(4):350-4.

de Luis DA, Aller R, Gonzalez Sagrado M, Conde R, Izaola O, de la Fuente B. Genetic variation in the cannabinoid receptor gene (CNR1) (G1359A polymorphism) and their influence on anthropometric parameters and metabolic parameters under a high monounsaturated vs. high polyunsaturated fat hypocaloric diets. *J Nutr Biochem.* 2013 Aug;24(8):1431-5.

Llorente-Berzal A, Manzanedo C, Daza-Losada M, Valero M, López-Gallardo M, Aguilar MA, Rodríguez-Arias M, Miñarro J, Viveros MP. Sex-dependent effects of early maternal deprivation on MDMA-induced conditioned place preference in adolescent rats: possible neurochemical correlates. *Toxicology.* 2013 Sep 6;311(1-2):78-86.

Rivera P, Miguéns M, Coria SM, Rubio L, Higuera-Matas A, Bermúdez-Silva FJ, de Fonseca FR, Suárez J, Ambrosio E. Cocaine self-administration differentially modulates the expression of endogenous cannabinoid system-related proteins in the hippocampus of Lewis vs. Fischer 344 rats. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2013 Jul;16(6):1277-93

Colell E, Sánchez-Niubó A, Domingo-Salvany A. Sex differences in the cumulative incidence of substance use by birth cohort. *Int J Drug Policy.* 2013 Jul;24(4):319-25.

Arias F, Szerman N, Vega P, Mesias B, Basurte I, Morant C, Ochoa E, Poyo F, Babin F. Cocaine abuse or dependency and other psychiatric disorders. Madrid study on dual pathology. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2013 Jul-Sep;6(3):121-8.

Composición de la Junta Directiva de la SEIC

<u>Presidente:</u>	Manuel Guzmán (Universidad Complutense de Madrid)
<u>Vicepresidente:</u>	Julián Romero (Fundación Hospital Alcorcón, Madrid)
<u>Tesorera:</u>	Onintza sagredo (Universidad Complutense de Madrid)
<u>Vocales:</u>	Javier Fernández Ruiz (Universidad Complutense de Madrid) Koldo Callado (Universidad del País Vasco) Emilio Fernández Espejo (Universidad de Sevilla) Eduardo Muñoz (Universidad de Córdoba) Ester Aso (Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona) Luis Núñez (Centro Médico de Pamplona)
<u>Secretaria:</u>	Cristina Sánchez (Universidad Complutense de Madrid)

Dirección de contacto de la SEIC

Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides (SEIC)
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular III
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>
Facebook: Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides-SEIC
Twitter: @SEICannabinoide