

Contenido:

1. Saludo del Presidente.
2. Infografía: Historia de los cannabinoides en el tratamiento de la epilepsia
3. Premio de la 18ª Reunión anual de la SEIC, categoría oral Predoctoral: Papel de la FAAH en la diferenciación mamaria y el cáncer de mama. Autora: Isabel Tundidor
4. Premio de la 18ª Reunión anual de la SEIC, categoría oral Predoctoral: Interacción entre ABHD6 y CPT1C como un nuevo mecanismo para regular la termogénesis. Autora: Cristina Miralpeix
5. Agenda.
6. Últimas publicaciones sobre cannabinoides de investigadores españoles.

1. Saludo del Presidente

Queridos todos,

Según avanza el curso académico vamos ya poniendo nuestra atención en el horizonte de congresos que se avecinan alrededor del verano y, de forma destacada, en el de la ICRS que tendrá lugar este año en la ciudad holandesa de Leiden. Nuestra Sociedad, una vez más, ha sido generosa en la concesión de becas para la asistencia de socios en etapa formativa y ha concedido un total de ocho. Seguro que será una magnífica oportunidad para ellos de "foguesarse" en el mundo de los congresos internacionales y de trabar contacto con las principales figuras de la investigación en cannabinoides a escala mundial.

Al mismo tiempo, transcurridos ya casi cinco meses desde nuestra última Reunión Anual en Bilbao estamos enfrascados en los preparativos para la próxima que, como recordaréis, tendrá lugar en el campus de la Universidad Francisco de Vitoria, en Madrid, entre los días 22 y 24 de noviembre. Confío en que en breve podamos compartir con todo el nombre del ponente invitado así como los detalles de la organización.

Mucho ánimo en vuestras tareas.

Un fuerte abrazo,

Julián

2. Historia de los cannabinoides en el tratamiento de la epilepsia

THE HISTORY OF CANNABINOIDS IN THE TREATMENT OF EPILEPSY

An infographic journey conducted by Francisco J. Carrillo-Salinas (infography) & Miriam Mecha (text)

THE BEGINNING OF THE STORY

Chinese Emperor Shen Nung (about 2700 b.c.), Sumerian and Akkadian tablets, around 1800 b.c., mention the use of a medical plant, most likely cannabis, to treat a variety of ailments including nocturnal convulsion. In less ancient times, Arabic and Islamic literatures mention explicitly cannabis as a treatment for seizures and epilepsy.

First detailed modern description of the utility of cannabis-based products as an anti-seizure medication was published in 1843 by W.B. O'Shaughnessy, reporting remarkable anti-seizure effects in a 40-days-old baby girl with recurrent convulsive seizures. Cannabis preparations had a role in the treatment of epilepsy by neurologists in the late nineteenth century.

In 1975, Consroe et al. described a 24-year-old patient with uncontrolled seizures despite therapy with phenobarbital and phenytoin, who became seizure-free after starting to smoke marijuana. A few other reports suggestive of beneficial effects on seizures of marijuana smoking appeared in the subsequent decades, including an interesting epidemiological study which found a reduced risk of a first seizure among illicit cannabis users. There have been however, also reports of marijuana smoking precipitating or aggravating seizures.

4000 b.C.

1843

1975



The use of cannabis declined somewhat because cultivation of the plant was made illegal in many countries and the gradual introduction of AEDs (anti epileptic drugs) for epilepsy treatment, but scientific advances on the properties of the plants progressed. In the last decade preclinical and clinical research into the potential application of cannabis in the treatment of epilepsy has literally exploded.

20th century

ONLINE SURVEYS

WWW

One of the first surveys published in 2013 targeted a Facebook group of approximately 150 parents in the USA supporting the use of CBD-enriched cannabis in their children with drug refractory seizures. There were only 19 respondents but 80% of the parents considered their child to have fewer seizures at estimated doses up to 25 mg/kg/day for CBD and up to 0.8 mg/kg/day for THC. Two children were free from seizures, and parents also reported other beneficial effects including improved alertness, mood and sleep.

Another online survey published in 2015 was also directed to parents who used CBD-enriched cannabis products for the treatment of their children's epilepsy, with 117 responders, of which 85% reported a reduction in seizure frequency in their children, and 14% reporting complete seizure freedom. Median duration of the therapy: 6.8 months, CBD estimated dosage 4.3 mg/kg/day, with many responders reporting that their children showed improved sleep, alertness and mood.

In a very recent web-based survey from Australia targeting people with epilepsy worldwide (2017), 137 of the 976 respondents reported to be using, or having previously used, cannabis products for the treatment of seizures, with cannabis-based products perceived as helpful in managing seizures in 71% of the children and 89.5% of the adults. However, the majority of the products used were obtained from illegal suppliers without knowledge of the precise composition. Positive results with cannabis were also reported in another recent online survey directed to parents of children with refractory epilepsy in Mexico (2017).

USA: In a retrospective study of 75 children and adolescents with refractory epilepsy in Colorado, where use marijuana for medical purposes was legalized in 2000, 1/3 of patients experienced > 50% seizure reduction after starting therapy with oral cannabis.

Israel: 74 patients with highly drug resistant epilepsies secondary to various etiologies were treated with CBD oil to a dose of 1-20 mg/kg/day and THC in proportion 20:1. Unlike the other studies, therapy was generally prescribed by a physician, and 81% of the patients received relatively low doses attributed to the fact that most patients kept the oil drops sublingually for several minutes, which would be expected to result in higher bioavailability. About 50% of patients reported at least a 50% reduction in seizures, although 5 reported aggravation.

Overall, review of the available studies suggests that CBD-enriched cannabis may have anti-seizure effects, but the quality of the evidence does not allow to draw firm conclusions. Studies were generally retrospective, and based on patient or parenteral reports without adequately structured data collection. Many of the patients surveyed used unspecific products whose composition and dosage were unknown.

CHART REVIEWS

WELL CONTROLLED RANDOMIZED TRIALS



Evidence concerning the potential anti-seizure efficacy of cannabinoids reached a turning point in the last 12 months, with the completion of the first high-quality placebo-controlled trials of a purified oil-based liquid CBD preparation in patients with Dravet syndrome and Lennox-Gastaut syndrome. The results of these studies demonstrate that, at a dosage of 20mg/kg/day, CBD added on to pre-existing AED treatment is superior to placebo in reducing the frequency of convulsive seizures in patients with Dravet, and the frequency of drop seizures in patients with Lennox-Gastaut.

Therefore, there is now the first time class 1 evidence that CBD improves seizure control when added to other AEDs in patients with two difficult-to-treat epileptic encephalopathies. Available data, however, do not allow to conclude that CBD per se has anti-seizure activity since at least for the trial published in full in New England Journal of Medicine in 2017, a majority of patients were receiving concomitantly clobazam therapy, and it is unclear whether the reported seizure benefits, as well as adverse effects, were related to a direct action of CBD, or were mediated by a previously described 5-fold elevation in plasma N-desmethyloclobazam levels.

The randomized controlled trials conducted to date suggest that the tolerability profile of CBD is relatively benign, with somnolence, decreased appetite and gastrointestinal symptoms being the most common treatment-emergent adverse events. Elevations of liver enzymes have been frequently observed, especially in patients comedicated with valproate, and although they were generally reversible, close observation for signs suggestive of hepatic toxicity is advisable. Adequate safety data for young children exposed to long-term CBD therapy is not yet available.

CONCLUSIONS

These are exciting times for research in cannabinoids. After almost four millennia of their documented medical use in the treatment of seizure disorders, we are very close to obtaining conclusive evidence of their efficacy in some severe epilepsy syndromes. The era of evidence-based prescription of a cannabis product is within our sight.

All the text has been extracted from the review by E. Perucca published in Journal of Epilepsy Research, 2017

3. Papel de la FAAH en la diferenciación mamaria y el cáncer de mama.

Premio de la 18ª Reunión Anual de la SEIC, categoría Comunicación Oral Predoctoral (Bilbao, 2017)

**Isabel Tundidor
Universidad Complutense de Madrid**

El desarrollo mamario comienza durante la embriogénesis, pero en su mayor parte tiene lugar postnatalmente. Durante la pubertad, los ductos mamarios se prolongan y generan una red ductal en las hembras sexualmente maduras. El embarazo se caracteriza por la ramificación lateral de los ductos y la formación de los alveolos, especializados en la producción de leche. Tras la lactancia, estas complejas estructuras involucionan y vuelven a la fase pre-gestante. La naturaleza misma de las vías de señalización que controlan la morfogénesis y el remodelado de la glándula mamaria los convierten en susceptibles de promover procesos tumorigénicos y, en última instancia, dar lugar a cáncer de mama (1).

Con este trabajo, nuestra intención ha sido estudiar el papel del sistema endocannabinoide, concretamente de la hidrolasa de amidas de ácidos grasos (FAAH), en la fisiopatología del desarrollo mamario.

El epitelio ductal de la glándula mamaria está formado por una capa interna de células luminales y una capa externa de células basales que son contráctiles. Ambos tipos celulares tienen su origen en progenitores especializados de su respectivo linaje, que a su vez proceden de la célula madre mamaria (1). En nuestro laboratorio, hemos observado que la expresión de FAAH en el epitelio mamario está prácticamente restringida a las células luminales maduras y, en menor medida, a los progenitores luminales, mientras que sus niveles son indetectables tanto en las basales como en las células madre. Esto sugiere que FAAH podría estar jugando un papel en la diferenciación celular del linaje luminal. Con el objetivo de estudiar esta hipótesis, hemos trabajado con la línea celular HC11. Esta línea procede de ratones BALB/c en gestación y se asemeja a la célula madre mamaria en cuanto a que exhibe pluripotencia y capacidad de autorrenovación. Bajo las condiciones adecuadas, se puede inducir la diferenciación funcional de las HC11 *in vitro*

de manera que pasen a un estado diferenciado en el que expresan proteínas de la leche (2). Reproduciendo este proceso, hemos visto que la presencia del inhibidor selectivo de FAAH URB597 retrasa la diferenciación de las células epiteliales.

Algo realmente interesante es que la relación que hemos establecido entre FAAH y la diferenciación mamaria va más allá del contexto fisiológico. El cáncer de mama es una enfermedad tremendamente heterogénea desde el punto de vista del perfil molecular. En base al mismo han sido definidos varios subtipos que difieren considerablemente en cuanto a pronóstico y respuesta a tratamiento: luminal (o receptor de hormonas positivo), HER2 positivo, triple negativo y claudin-low. Está ampliamente aceptado en la comunidad científica que cada uno de estos subtipos se correlaciona, en términos de perfil de expresión, con una población específica dentro de la jerarquía de la glándula mamaria sana. Así, los tumores claudin-low serían equivalentes al estado de célula madre mamaria, mientras que los luminales serían los más diferenciados (3). Según hemos podido ver en muestras humanas de cáncer de mama, una baja expresión de FAAH se relaciona con alto grado histológico, ausencia de receptor de estrógenos y fenotipo triple negativo, todos ellos aspectos característicos de tumores poco diferenciados y muy agresivos. Asimismo, hemos encontrado niveles inferiores del mRNA de esta enzima en tumores que generaron metástasis en los pulmones (con respecto a los que no lo hicieron), y en pacientes con mal pronóstico definido según el patrón de 70 genes propuesto por van't Veer y colaboradores (4). Estos datos concuerdan con lo previamente observado en la glándula mamaria y, en conjunto, sugieren que existe la posibilidad de que FAAH esté implicada en la génesis y/o progresión de tumores de mama.

Para validar esta hipótesis, hemos modulado la expresión de FAAH en distintas líneas celulares humanas correspondientes a los principales subtipos moleculares de

cáncer de mama. Como representante del subtipo luminal, la línea T47D expresa altos niveles de la enzima. Hemos observado que el tratamiento de esta línea en cultivo con el inhibidor URB597 favorece la formación de mamóferas, estructuras multicelulares características de las células madre del cáncer. Además, el silenciamiento génico de la misma (utilizando la tecnología CRISPR/Cas9) da lugar a una línea knockout que parece presentar un fenotipo menos epitelial y una mayor actividad de ALDH, un marcador universal de células madre. Por otro lado, también contamos con líneas de cáncer de mama tipo triple negativo y claudin-low, que de manera natural no expresan FAAH. Experimentos en los que hemos inducido su expresión en estas líneas están en curso; no sería descabellado pensar que esta expresión podría hacer virar el fenotipo de las células hacia una versión más diferenciada.

Por último, para analizar el papel de FAAH en la generación y evolución de los tumores de mama, nuestro laboratorio ha generado ratonas con dos modificaciones genéticas diferentes: son MMTV-neu (que desarrollan tumores de mama espontáneamente) y además son deficientes en FAAH. Según hemos podido ver, las ratonas *MMTV-neu;FAAH^{-/-}* poseen una cinética de aparición de tumores retardada con respecto los *MMTV-neu;FAAH^{+/+}*. Sin embargo, forman tumores que alcanzan un mayor tamaño, dan lugar a un mayor nº de metástasis en pulmón y expresan un nivel mayor de genes de pluripotencia comparadas con los *MMTV-neu;FAAH^{+/+}*.

Como conclusión de nuestro trabajo podemos decir que la expresión de la enzima del sistema endocannabinoide FAAH podría jugar un importante papel en el desarrollo mamario, tanto en la glándula mamaria como en un contexto oncológico.

Referencias

1. Fu, N., Lindeman, G. J., & Visvader, J. E. (2014). The mammary stem cell hierarchy. *Current topics in developmental biology* (Vol. 107, pp. 133-160). Academic Press.
2. Williams, C., Helguero, L., Edvardsson, K., Haldosén, L. A., & Gustafsson, J. Å. (2009). Gene expression in murine mammary epithelial stem cell-like cells shows similarities to human breast cancer gene expression. *Breast Cancer Research*, 11(3), R26.
3. Lim, E., Vaillant, F., Wu, D., Forrest, N. C., Pal, B., Hart, A. H., ... & Feleppa, F. (2009). Aberrant luminal progenitors as the candidate target population for basal tumor development in BRCA1 mutation carriers. *Nature medicine*, 15(8), 907.
4. Van't Veer, L. J., Dai, H., Van De Vijver, M. J., He, Y. D., Hart, A. A., Mao, M., ... & Schreiber, G. J. (2002). Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*, 415(6871), 530.

4. Interacción entre ABHD6 y CPT1C como un nuevo mecanismo para regular la termogénesis.

Premio de la 18ª Reunión Anual de la SEIC, categoría Comunicación Oral Predoctoral (Bilbao, 2017)

**Cristina Miralpeix
Universitat Internacional de Catalunya**

La obesidad en el mundo se ha triplicado en los últimos 40 años alcanzando proporciones epidémicas, aumentando así la necesidad de encontrar una buena terapia (1). Hablamos de obesidad cuando hay un desequilibrio entre la ingesta calórica y el gasto energético, un proceso que está muy finamente regulado por el sistema nervioso central.

El hipotálamo es el núcleo encargado de integrar las señales de órganos periféricos, actuar de sensor y regular la respuesta energética (2) pero no se conocen bien los mecanismos moleculares implicados. La proteína Carnitina palmitoiltransferasa 1C (CPT1C) se ha postulado como uno de los posibles reguladores de este sistema. La familia de proteínas CPT1 se encarga de internalizar

ácidos grasos de cadena larga al interior de la mitocondria para su β -oxidación. No obstante, la CPT1C, es una isoforma un poco peculiar, ya que sólo se expresa en neuronas, se localiza en el retículo endoplásmico y no tiene actividad catalítica, pero si mantiene su capacidad para unir el inhibidor fisiológico de las CPT1, el malonil-CoA (3). Los niveles de malonil-CoA en el hipotálamo fluctúan según el estado de saciedad regulando así la ingesta de alimentos y la adiposidad (4). Es entonces cuando el hipotálamo, a través del sistema simpático, puede activar procesos como la termogénesis del tejido adiposo marrón (TAM) para mantener la homeostasis energética (5). Se ha propuesto que CPT1C en el hipotálamo podría actuar como sensor del malonil-CoA y regular el metabolismo periférico (4). Resultados no publicados del grupo de la Dra. Núria Casals muestran que los ratones deficientes de CPT1C son incapaces de adaptarse a un cambio metabólico, como es la administración de una dieta rica en grasas durante 7 días, ya que aumentan de peso y tienen atenuada la activación de la termogénesis en el TAM. Cuando estos ratones son inyectados con virus transportadores de la CPT1C en el núcleo ventromedial del hipotálamo (VMH), esto es suficiente para restaurar el peso normal y la activación del TAM bajo una dieta grasa durante 7 días, lo que indica que CPT1C ejerce sus efectos específicamente en este núcleo. ¿Pero cómo CPT1C está regulando este proceso? Un estudio de proteómica desveló la *α/β -hydrolase domain containing 6* (ABHD6) como un fuerte interactante de CPT1C.

La ABHD6 es una enzima del sistema endocannabinóide que se encarga de hidrolizar a nivel postsináptico el 2-araquidonilglicerol (2-AG) (6). Se ha demostrado que los niveles de 2-AG hipotalámicos incrementan cuando se suministra una dieta grasa de forma aguda (7). Además, la ABHD6 ha sido identificada como un regulador de la respuesta a un cambio metabólico, como la dieta o la exposición al frío, en el núcleo VMH (8). Por estas razones, el objetivo de este trabajo ha sido primero, confirmar la interacción de CPT1C y ABHD6, y segundo, estudiar si CPT1C regula termogénesis a través de ABHD6 dependiente de los niveles de malonil-CoA. Para perseguir estos objetivos se construyó una forma mutada de la CPT1C (CPT1CM589S) por mutagénesis dirigida, que es insensible a malonil-CoA.

Se estudió la interacción de CPT1C y CPT1CM589S con ABHD6 por análisis de FRET y co-inmunoprecipitación en células HEK293 dando como resultado una interacción positiva e independiente de malonil-CoA.

Lo siguiente que se quiso averiguar fue si los niveles de endocannabinoides hipotalámicos estaban alterados en los ratones deficientes de CPT1C. Para ello, ratones salvajes (WT) (N=20) y deficientes de CPT1C (KO) (N=20) fueron alimentados con dieta estándar o dieta rica en grasas (60% kcal de grasas) durante 7 días, y se midió por HPLC-MS/MS los niveles de 2-AG y anandamida (AEA) (9). Se observó que los ratones KO de CPT1C tenían aumentados los niveles de endocannabinoides respecto a los ratones WT y, cuando se alimentaban con dieta grasa, los niveles de 2-AG y AEA aumentaban aún más en ambos casos. En estos mismos animales se estudió la expresión de marcadores de la activación de la termogénesis del TAM por PCR a tiempo real (*Ucp1*, *Pgc1a* y *Prdm16*) presentando los ratones deficientes de CPT1C una menor activación que los ratones salvajes.

De acuerdo con la literatura, en un fenotipo obeso los endocannabinoides en el hipotálamo se encuentran elevados llevando a una disminución de la termogénesis en el TAM (10). De manera que CPT1C podría estar regulando los niveles de endocannabinoides a través de la ABHD6, pero la cuestión es, ¿cómo está regulando CPT1C la acción de ABHD6? Para responder esta pregunta, en colaboración con el grupo del Dr. Mario Van der Stelt, se hizo un escaneo de la actividad de las enzimas principales del sistema endocannabinóide por *activity base protein profiling* (ABPP) (11) en el hipotálamo de ratones WT y KO de CPT1C. No se observó ningún cambio en la actividad de las hidrolasas de los endocannabinoides (MAGL, ABHD6, DAGL y FAAH). Sin embargo, este resultado podría deberse a una pérdida de la interacción entre ABHD6 y CPT1C durante el ensayo. Por ello, estamos poniendo a punto el estudio de actividad ABHD6 en un sistema in vitro en colaboración con el Dr. Stephen Alexandre. En conjunto, estos resultados nos han revelado una nueva interacción entre CPT1C y ABHD6 que se da de manera independiente a malonil-CoA. Esta interacción podría ser clave para el control

de los niveles de endocannabinoides en el hipotálamo y explicaría la poca flexibilidad metabólica que presentan los ratones deficientes de CPT1C frente a una situación de ingesta de grasas. Al mismo tiempo, también se plantean nuevas preguntas aún por explorar: ¿está CPT1C regulando la actividad de ABHD6 y los endocannabinoides hipotalámicos? ¿Son realmente los endocannabinoides los causantes de la insuficiente activación del TAM que presentan los ratones KO de CPT1C?

Referencias

1. Organización mundial de la salud. Octubre 2017.
2. Cota D, Proulx K and Seeley RJ. The role of CNS fuel sensing in energy and glucose regulation. *Gastroenterology* 2007; 132:2158-2168
3. Casals, N. *et al.* Carnitine palmitoyltransferase 1C: From cognition to cancer. *Progress in Lipid Research* 2016; 61:134-148
4. Wolfgang MJ, Lane MD. Hypothalamic malonyl-CoA and CPT1c in the treatment of obesity. *FEBS J* 2011; 278:552-8
5. Contreras, C. *et al.* Traveling from the hypothalamus to the adipose tissue: The Thermogenic pathway. *Redox Biology* 2017; 12:854-863
6. Marrs WR, *et al.* The serine hydrolase ABHD6 controls the accumulation and efficacy of 2-AG at cannabinoid receptors. *Nature Neuroscience* 2010; 13(8):951-957
7. Higuchi, S. *et al.* Hypothalamic 2-arachidonoylglycerol regulates multistage process of high-fat diet preferences. *Plos One* 2012; 7(6): e38609.
8. Fissette, A. *et al.* α/β Hydrolase domain containing 6 (ABHD6) in the ventromedial hypothalamus controls energy metabolism flexibility. *Cell Reports* 2017; 17:1217-1226
9. Gong, Y. *et al.* Simultaneous determination of endocannabinoids in murine plasma and brain substructures by surrogate-based LC-MS/MS: Application in tumor-bearing mice. *JPBA* 2015; 11:57-63.
10. Quarta, C. *et al.* Energy balance regulation by endocannabinoids at central and peripheral levels. *Trends in molecular medicine* 2011; 17(9):518-526
11. Baggelaar, MP. *et al.* Chemical proteomic maps brain region specific activity of endocannabinoid hydrolases. *ACS Chem. Biol.* 2017; 12:852-861

5. Agenda

28th Annual ICRS Symposium on the Cannabinoids

Leiden (Holanda) del 1 al 4 de Julio 2018

Más información: <http://icrs.co/>

19ª Reunión Anual de la SEIC

Madrid del 22 al 24 de Noviembre 2018

Más información: <http://www.seic.es/reunion-anual-seic>

Neuroscience 2018

San Diego (California) del 3 al 7 de noviembre de 2018

Más información: <http://www.sfn.org/annual-meeting/neuroscience-2018>

Gordon Research Conference on Cannabinoid Function in the CNS

Castelldefels (Spain) del 21-26 de julio de 2019

Más información: <https://www.grc.org/cannabinoid-function-in-the-cns-conference/2019/>

6. Últimas publicaciones sobre cannabinoides de investigadores españoles

1. Sánchez-González J, Odoardi S, Bermejo AM, Bermejo-Barrera P, Romolo FS, Moreda-Piñeiro A, Strano-Rossi S. Development of a micro-solid-phase extraction molecularly imprinted polymer technique for synthetic cannabinoids assessment in urine followed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A*. 2018 Mar 26. pii: S0021-9673(18)30364-9. doi: 10.1016/j.chroma.2018.03.049.
2. Espejo-Porras F, García-Toscano L, Rodríguez-Cueto C, Santos-García I, de Lago E, Fernández-Ruiz J. Targeting glial CB2 receptors to delay the progression of the pathological phenotype in TDP-43 (A315T) transgenic mice, a model of amyotrophic lateral sclerosis. *Br J Pharmacol*. 2018 Mar 25. doi: 10.1111/bph.14216.
3. Escrivá Ú, Jesús Andrés-Costa M, Andreu V, Picó Y. Corrigendum to "Analysis of cannabinoids by liquid chromatography-mass spectrometry in milk, liver and hemp seed to ensure food safety" [*Food Chem*. 228 (2017) 177-185]. *Food Chem*. 2018 Jul 15;254:391. doi: 10.1016/j.foodchem.2018.02.082.
4. Navarrete C, Carrillo-Salinas F, Palomares B, Mecha M, Jiménez-Jiménez C, Mestre L, Feliú A, Bellido ML, Fiebich BL, Appendino G, Calzado MA, Guaza C, Muñoz E. Hypoxia mimetic activity of VCE-004.8, a cannabidiol quinone derivative: implications for multiple sclerosis therapy. *J Neuroinflammation*. 2018 Mar 1;15(1):64. doi: 10.1186/s12974-018-1103-y.
5. Mecha M, Feliú A, Machín I, Cordero C, Carrillo-Salinas F, Mestre L, Hernández-Torres G, Ortega-Gutiérrez S, López-Rodríguez ML, de Castro F, Clemente D, Guaza C. 2-AG limits Theiler's virus induced acute neuroinflammation by modulating microglia and promoting MDSCs. *Glia*. 2018 Feb 27. doi: 10.1002/glia.23317.
6. Gutiérrez-Rodríguez A, Bonilla-Del Río I, Puente N, Gómez-Urquijo SM, Fontaine CJ, Egaña-Huguet J, Elezgarai I, Ruehle S, Lutz B, Robin LM, Soria-Gómez E, Bellocchio L, Padwal JD, van der Stelt M, Mendizabal-Zubiaga J, Reguero L, Ramos A, Gerrikagoitia I, Marsicano G, Grandes P. Localization of the cannabinoid type-1 receptor in subcellular astrocyte compartments of mutant mouse hippocampus. *Glia*. 2018 Feb 26. doi: 10.1002/glia.23314.
7. Tomas-Roig J, Piscitelli F, Gil V, Quintana E, Ramió-Torrentà LL, Del Río JA, Moore TP, Agbemenyah H, Salinas G, Pommerenke C, Lorenzen S, Beißbarth T, Hoyer-Fender S, Di Marzo V, Havemann-Reinecke U. Effects of repeated long-term psychosocial stress and acute cannabinoid exposure on mouse corticostriatal circuitries: Implications for neuropsychiatric disorders. *CNS Neurosci Ther*. 2018 Jan 31. doi: 10.1111/cns.12810.
8. García C, Gómez-Cañas M, Burgaz S, Palomares B, Gómez-Gálvez Y, Palomo-Garo C, Campo S, Ferrer-Hernández J, Pavicic C, Navarrete C, Luz Bellido M, García-Arencibia M, Ruth Pazos M, Muñoz E, Fernández-Ruiz J. Benefits of VCE-003.2, a cannabigerol quinone derivative, against inflammation-driven neuronal deterioration in experimental Parkinson's disease: possible involvement of different binding sites at the PPAR γ receptor. *J Neuroinflammation*. 2018 Jan 16;15(1):19. doi: 10.1186/s12974-018-1060-5.
9. Ruz-Maldonado I, Pingitore A, Liu B, Atanes P, Huang GC, Baker D, Alonso FJ, Bermúdez-Silva FJ, Persaud SJ. LH-21 and abnormal cannabidiol improve β -cell function in isolated human and mouse islets through GPR55-dependent and -independent signalling. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Apr;20(4):930-942. doi: 10.1111/dom.13180.
10. Mendiguren A, Aostri E, Pineda J Regulation of noradrenergic and serotonergic systems by cannabinoids: relevance to cannabinoid-induced effects. *Life Sci*. 2018 Jan 1;192:115-127. doi: 10.1016/j.lfs.2017.11.029.
11. Fernández-Calderón F, Cleland CM, Palamar JJ. Polysubstance use profiles among electronic dance music party attendees in New York City and their relation to use of new psychoactive substances. *Addict Behav*. 2018 Mar;78:85-93. doi: 10.1016/j.addbeh.2017.11.004
12. Navarro G, Borroto-Escuela D, Angelats E, Etayo Í, Reyes-Resina I, Pulido-Salgado M, Rodríguez-Pérez AI, Canela EI, Saura J, Lanciego JL, Labandeira-García JL, Saura CA, Fuxe K,

Franco R Receptor-heteromer mediated regulation of endocannabinoid signaling in activated microglia. Role of CB1 and CB2 receptors and relevance for Alzheimer's disease and levodopa-induced dyskinesia. Brain Behav Immun. 2018 Jan;67:139-151. doi: 10.1016/j.bbi.2017.08.015.

13. Richards JR, Lapoint JM, Burillo-Putze G. Cannabinoid hyperemesis syndrome: potential mechanisms for the benefit of capsaicin and hot water hydrotherapy in treatment. Clin Toxicol (Phila). 2018 Jan;56(1):15-24. doi: 10.1080/15563650.2017.1349910.

14. González-Mariño I, Thomas KV, Reid MJ. Determination of cannabinoid and synthetic cannabinoid metabolites in wastewater by liquid-liquid extraction and ultra-high performance supercritical fluid chromatography-tandem mass spectrometry. Drug Test Anal. 2018 Jan;10(1):222-228. doi: 10.1002/dta.2199

Composición de la Junta Directiva de la SEIC

Presidente: Julián Romero (Universidad Francisco de Vitoria, Madrid)
Vicepresidente: Pedro Grandes (Universidad del País Vasco)
Tesorero: José Martínez Orgado (Hospital Clínico San Carlos, Madrid)
Vocales: Manuel Guzmán (Universidad Complutense de Madrid)
Cristina Sánchez (Universidad Complutense de Madrid)
Onintza Sagredo (Universidad Complutense de Madrid)
Susana Mato (Universidad del País Vasco)
Juan Suárez (Hospital Carlos Haya, Málaga)
Andrés Ozaita (Universidad Pompeu Fabra, Barcelona)
Adán de Salas (Universidad Complutense de Madrid)
Secretaria: Ruth Pazos (Hospital Universitario Fundación Alcorcón, 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
Teléfono: 916219846; e-mail: info@seic.es
Dirección Web: <http://www.seic.es>
Facebook: Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides-SEIC
Twitter: @SEICannabinoide