



Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides

Boletín electrónico (enero/marzo 2008; nº 18)

Contenido:

1. Saludo del Presidente
2. Premio de la 8ª Reunión Anual de la SEIC, Bilbao, 2007: "La proteína de estrés p8 y su diana TRB3 conectan el estrés de retículo y la autofagia en el mecanismo de acción antitumoral de los cannabinoides" (María Salazar)
3. "Cannabis y trastornos afectivos" (Luis Núñez)
4. "El cannabis medicinal a través de la historia" (Javier Pedraza)
5. "Identificación de un complejo funcional formado por los receptores 5-HT_{2A} y mGluR2 implicado en la esquizofrenia" (Javier Meana y Koldo Callado)
6. Agenda
7. Últimas publicaciones sobre cannabinoides de investigadores españoles

1. Saludo del Presidente

Ya han pasado varios meses desde las novedades organizativas que la asamblea de miembros de la SEIC aprobó en la pasada reunión de Bilbao y estamos ya en condiciones de empezar a notar ese nuevo impulso. Por ejemplo, se ha consolidado la comisión divulgativa de la SEIC que ya trabaja sobre un programa de eventos, presenciales o virtuales vía página Web, y dirigidos a diferentes sectores sociales, intentando cubrir el máximo espectro posible de las actividades que realizan los miembros y los grupos de la SEIC. Ya habéis recibido alguna petición de colaboración en este sentido, petición de la que puedo dar constancia, por boca de José Antonio Ramos, que ha habido una buena respuesta de los miembros de la SEIC. Se ha pedido financiación para este tipo de actividades a la FECYT y a la Agencia Antidroga de la Comunidad de Madrid, con lo que esperamos contar con medios para

poder hacer una buena difusión de lo que hacemos como grupos de investigación. También se ha consolidado la nueva Junta Directiva que trabaja en este momento con una serie de prioridades, sobre todo, la organización con la gente de la Universidad de Córdoba de la 9ª Reunión Anual que celebraremos los días 27 al 29 de Noviembre. Os anticipo que todas aquellas propuestas que realizasteis para dinamizar la próxima reunión serán, por supuesto, consideradas. En breve, os mandaremos y colgaremos en la Web la primera circular informativa con los detalles de la reunión. El sitio ya está previsto así como el alojamiento, organizado todo ello por la gente de Córdoba a la que aprovecho para felicitar por el buen trabajo, y solo nos queda decidir el conferenciante invitado para este año y otros detalles menores. En eso estamos...

Mientras tanto, la investigación en cannabinoides sigue progresando, aquí o en el resto del mundo, y tenemos algunos nuevos datos que merecen ser destacados como, por ejemplo, el estudio del grupo de Mauro Maccarrone publicado en Nature Neuroscience demostrando como la anandamida puede regular el metabolismo y la función del 2-araquidonilglicerol a nivel de los ganglios basales, o los nuevos estudios que proponen una vez más que los receptores cannabinoides comparten mecanismos de señalización con diferentes tipos de receptores metabotrópicos, tema al que ha contribuido con algunos hallazgos interesantes el grupo de Rafael Franco en la Universidad de Barcelona. También debe destacarse el importante auge de los estudios que demuestran que el sistema cannabinoide tiene un papel emergente en las enfermedades gastrointestinales, metabólicas o cardiovasculares, auge al que han contribuido algunos estudios de grupos españoles que han descrito como determinados elementos del sistema cannabinoide están presentes en los tejidos u órganos afectados en estas enfermedades. Por último, destacaría los nuevos y "paradójicos" datos que relacionan

una vez más a algunos cannabinoides con la esquizofrenia, aunque la novedad y la paradoja ahora es que lo hacen en lo que se refiere a la etiología de esta enfermedad pero también con un posible efecto antipsicótico de ciertos cannabinoides como el cannabidiol. A este crecimiento han contribuido algunos estudios de grupos de la SEIC, como el caso antes mencionado del grupo de Rafael Franco, pero también de grupos que no son de la SEIC pero que esperamos que lo sean pronto, como es el caso del estudio del grupo de Alfonso Araque del Instituto Cajal de Madrid, publicado en Neuron, que demuestra como el sistema cannabinoide juega un papel importante en la comunicación entre la neurona y el astrocito. Para mayor especificación de los estudios publicados últimamente por los "cannabinólogos" españoles os remito a la parte final de este boletín donde se recogen en forma de lista. Por mi parte, nada más, solo desear que la cosa dure....

Un abrazo a todos y todas

Javier Fernández Ruiz

2. Premio de la 8ª Reunión Anual de la SEIC

“La proteína de estrés p8 y su diana TRB3 conectan el estrés de retículo y la autofagia en el mecanismo de acción antitumoral de los cannabinoides”

En los últimos años, numerosos estudios en el campo de investigación con cannabinoides han demostrado que estos compuestos tienen un interesante potencial terapéutico en el tratamiento antitumoral. Se ha comprobado en diferentes modelos experimentales que los efectos antiproliferativos de los cannabinoides en tumores se deben a una acción combinada anti-angiogénica, anti-invasiva y pro-apoptótica.

En nuestro laboratorio mostramos recientemente que la capacidad de los cannabinoides para inducir la apoptosis en células tumorales, y por tanto, inhibir el crecimiento del tumor, se debe en gran parte a la inducción de las proteínas p8 (un coactivador transcripcional) y su diana TRB3 (una pseudoquinasa), que desencadenan una vía de muerte apoptótica. Los datos obtenidos nos permitieron concluir que el THC provoca la acumulación de ceramida en el retículo endoplásmico (por inducción de su síntesis *de novo*, y posiblemente por alteraciones en los mecanismos de transporte), por lo que se genera una situación de estrés de retículo, que dispara numerosas vías de señalización con el fin de atajar el problema. Entre otros genes de respuesta a estrés de retículo, se sobre-expresa el factor de transcripción p8, que estará implicado en la inducción transcripcional de TRB3. Estas dos proteínas resultaron ser necesarias para que los cannabinoides ejercieran su acción antitumoral, aunque

sus efectos concretos a nivel molecular aún estaban por dilucidar.

En este trabajo pretendimos profundizar en los mecanismos que conectan el estrés de retículo y la apoptosis que los cannabinoides inducen en las células tumorales.

Para ello, comenzamos con un abordaje estructural: queríamos observar posibles cambios morfológicos que el THC indujera en las células tumorales, por microscopía electrónica y confocal. Estos experimentos nos mostraron una evidente dilatación del retículo endoplásmico como respuesta temprana al THC, y sorprendentemente, la aparición posterior de unas vesículas de doble membrana, que resultaron ser autofagosomas.

La autofagia es un mecanismo celular conservado en la evolución, implicado en la degradación de proteínas de vida media larga, de macromoléculas o de orgánulos enteros. Juega un papel fundamental en numerosos procesos fisiológicos, especialmente en desarrollo y en muerte celular, así como en diferentes condiciones patológicas (enfermedades musculares, neurodegenerativas, cardiovasculares y cáncer). Durante la autofagia, las estructuras que van a ser eliminadas se sequestran en vesículas de doble membrana, denominadas autofagosomas, y se fusionan más tarde con lisosomas, cuyas enzimas catalizan la degradación de su contenido. La inducción de este proceso, la

biogénesis de los autofagosomas, su expansión y posterior fusión con los lisosomas implican complejos mecanismos, sometidos a una estrecha y minuciosa regulación, en los que participan un gran número de proteínas, muchas de ellas identificadas, y otras muchas con funciones aún no conocidas. Existe un completo grupo de proteínas altamente conservadas que median la formación de los autofagosomas, las ATG (*AuTophagy-related proteins*), y una serina-treonina quinasa, (originalmente reconocida como diana de la rapamicina), capaz de inhibir todo el proceso desde su origen: mTOR (*mammalian Target Of Rapamycin*). mTOR funciona como un sensor de la energía celular, los niveles de aminoácidos disponibles y el estrés, y actúa regulando el crecimiento celular, por su control sobre la traducción de proteínas, la biogénesis de los ribosomas, el metabolismo y la autofagia.

Después de la observación inicial, nuestros experimentos nos permitieron encontrar la conexión mecanística entre el estrés de retículo, la inducción de p8 y TRB3, la inhibición del sensor mTOR y en consecuencia, la inducción de la autofagia, en respuesta al tratamiento con THC en células tumorales. Además, podemos afirmar que la autofagia inducida por THC en estas células desencadena la muerte por apoptosis: la inhibición farmacológica y genética de la autofagia previenen la apoptosis inducida por THC, mientras que el bloqueo de la apoptosis no afecta a los niveles de autofagia.

Los estudios previos mostraban que la inducción temprana de p8 y TRB3 se debía a una situación de estrés de retículo provocada por la acumulación de ceramida. Comprobamos que la síntesis *de novo* de ceramida es la primera responsable de la

dilatación del retículo y la formación de los autofagosomas, ya que la inhibición farmacológica de la serina palmitoil transferasa (enzima limitante en la síntesis *de novo* de ceramida) previene todos estos efectos.

Además, observamos que la respuesta a estrés de retículo que se desencadenaba pasa, al menos en parte, por la fosforilación en la serina 51 del factor eIf2a, iniciador de la traducción. La consecuencia de esa fosforilación es el bloqueo selectivo de la traducción de proteínas celulares, permitiendo que se sinteticen sólo ciertas proteínas implicadas en la respuesta a estrés, como ATF4. Este factor de transcripción es el que participará en la expresión génica de p8.

De nuevo, la inhibición de la síntesis *de novo* de ceramida prevenía la fosforilación de eIf2a por THC.

Quisimos profundizar en la relevancia que tenía la fosforilación de eIf2a en los mecanismos de acción del THC. Utilizando células MEF *knock in* eIf2a ser51-ala y comparándolas con sus correspondientes MEF eIf2a wt, comprobamos que esta fosforilación es necesaria para la inducción de los genes ATF4, p8 y TRB3 por THC, así como para la posterior inducción de autofagia.

Nos preguntamos entonces si p8 y TRB3, que sabíamos que eran necesarias para la muerte apoptótica provocada por cannabinoides, estaban de algún modo relacionadas con la formación de autofagosomas. Experimentos de silenciamiento con RNA de interferencia para p8 y TRB3, y la utilización de MEF *knock out* p8 nos permitieron concluir que ambas proteínas son necesarias para que el

THC desencadene la autofagia en las células tumorales.

Tratando de encontrar la conexión mecanística entre TRB3 y la inducción de autofagia, analizamos el estado de fosforilación de la quinasa Akt (PKB) en respuesta al tratamiento con THC. Se ha descrito que TRB3 interacciona físicamente con Akt, y previene de esa forma su fosforilación y por tanto, su activación. Por otra parte, uno de los más estudiados mecanismos de regulación de mTOR es el que depende de Akt, que fosforila e inhibe a TSC2, principal inhibidor celular de mTOR: de esa manera, Akt se convierte en un inductor de esta proteína, y en consecuencia, en un inhibidor del proceso de autofagia.

Con estas piezas, la hipótesis que planteamos para explicar que la inducción por THC de TRB3 llevara a la activación de la autofagia, implicaba como intermediaria a Akt: TRB3 bloquearía la activación de Akt, mTOR quedaría inhibido y se permitiría así el disparo de la autofagia.

En primer lugar, comprobamos que el THC favorece la interacción física entre TRB3 y Akt, por ensayos de co-inmunoprecipitación. A continuación, observamos una desfosforilación de Akt en la serina 473, creciente con el paso del tiempo, tras el tratamiento con THC. Y no sólo se estaba inhibiendo la fosforilación de Akt, también de uno de sus sustratos directos, PRAS40, una proteína que forma parte del complejo de mTOR y que igualmente está implicada en su regulación. Esto último demostraba que la actividad de Akt estaba siendo bloqueada por THC. Finalmente, analizando el estado de fosforilación de sustratos de mTOR, la quinasa p70S6K y su sustrato S6, vimos

que mTOR también estaba inhibido. Como conclusión, estos datos revelaban que el THC provoca la inhibición de la vía Akt/mTOR, y sugerían que podría hacerlo a través de la inducción de TRB3.

Para consolidar estos resultados, estudiamos la activación de Akt y mTOR en dos situaciones: *knock down* selectivo de TRB3 por RNA de interferencia y sobre-expresión de TRB3 por infección adenoviral. Comprobamos que el bloqueo de la síntesis de TRB3 previene, mientras que la sobre-expresión mimetiza, el efecto del THC en la fosforilación de Akt, p70S6K y S6. Del mismo modo, en las células MEF *knock out* p8, pero no en las correspondientes MEF wt, vimos que se previene la desfosforilación y por tanto la inhibición, de dichas proteínas por THC.

Por último, reforzamos la implicación de mTOR en este mecanismo utilizando unas células MEF *knock out* TSC2, en las que mTOR está constitutivamente activado. Encontramos que estas células son más resistentes al tratamiento con THC que sus correspondientes células wt, y además se previene, en gran parte, la activación de la autofagia. Estos datos demostraban que la inhibición de mTOR es necesaria para que el THC induzca autofagia en células tumorales.

Quisimos trasladar estas observaciones a estudios *in vivo*. Para ello, generamos, en ratones inmunodeficientes, tumores con células U87 (derivadas de gliomas humanos), con las que habíamos realizado parte de los estudios *in vitro*. El tratamiento con THC redujo significativamente el tamaño de los tumores, y el posterior análisis inmunohistoquímico de los mismos reveló que la vía de señalización que habíamos

descrito se reproducía: inducción de TRB3, desfosforilación de S6 (indicativo de la inhibición de mTOR), aparición de vacuolas autofágicas e incremento de células TUNEL positivas (apoptóticas) en los tumores tratados con THC, respecto a los tratados con vehículo. Para reforzar el mecanismo propuesto, llevamos a cabo otro modelo, en el que pinchamos células MEF *knock out* p8 y células MEF wt transformadas en ratones inmunosuprimidos, generando así tumores de células wt y tumores de células KO de p8. De nuevo, pudimos corroborar *in vivo* nuestras observaciones *in vitro*, ya que los tumores KO de p8 no respondieron al tratamiento con THC: no se produjo efecto antiproliferativo y en la inmunohistoquímica de los tumores no se observó inducción de TRB3, inhibición de mTOR, aparición de autofagosomas o células apoptóticas, mientras que todos estos efectos sí aparecieron en los tumores derivados de MEF wt en respuesta al THC. Por último, generamos otro modelo animal, con tumores derivados de células MEF *knock out* Atg5, deficientes en autofagia y células MEF wt. Este experimento nos permitió afirmar que la autofagia es necesaria en la acción antitumoral de los cannabinoides, ya que, en los tumores KO de Atg5, el THC no fue capaz de reducir el tamaño del tumor, ni de ejercer su efecto pro-apoptótico, como reveló el análisis por TUNEL del tejido tumoral.

Además de estos modelos animales, disponemos de muestras de dos pacientes, sometidos a un ensayo clínico, pre- y post-tratamiento con THC. En estas muestras hemos observado también una inducción de TRB3, desfosforilación de S6, aparición de vesículas autofágicas y apoptosis tras el tratamiento con el cannabinoide.

En suma, todos los resultados *in vitro*, respaldados por claras evidencias en estudios *in vivo*, nos permiten proponer el siguiente mecanismo de acción antitumoral de los cannabinoides: el THC, a través de los receptores CB1 y CB2 presentes en las membranas de las células tumorales genera, en primer lugar, una acumulación de ceramida, que dispara una respuesta a estrés de retículo, protagonizada por la fosforilación del factor de traducción eIf2a. Éste, a su vez, lleva a la inducción de la expresión génica de las proteínas p8 y TRB3. La pseudoquinasa TRB3 se asocia e inhibe a la quinasa Akt, bloqueando de esa manera la activación de mTOR, y disparando el proceso de autofagia, que conduce finalmente a la apoptosis de la célula tumoral.

Como resumen, en este estudio identificamos una nueva ruta que conecta en estrés de retículo y la autofagia, y promueve la muerte celular por apoptosis. Los experimentos con tumores generados en modelos animales y muestras obtenidas de dos pacientes de glioblastoma tratados con THC revelan que la activación de esta ruta también tiene lugar *in vivo* y es necesaria para la acción antitumoral de los cannabinoides. La identificación de este mecanismo no sólo es importante en el campo de los cannabinoides, también puede ayudar a comprender los procesos moleculares por los que actúan otros agentes antitumorales que inducen muerte por autofagia y podría contribuir al diseño de nuevas estrategias terapéuticas para la inhibición del crecimiento tumoral.

María Salazar

3. "Cannabis y trastornos afectivos" (Luis Núñez)

INTRODUCCIÓN

En los últimos 10 años se han publicado un importante número de trabajos acerca de las consecuencias psicológicas que el consumo de cannabis tiene en el ser humano, y más acerca de las correlaciones entre consumo de cannabis y los trastornos afectivos (depresión mayor y trastorno bipolar).

En líneas generales, se puede observar que los primeros estudios se refieren a casos aislados, muchos de los cuales muestran el posible uso beneficioso que el cannabis presenta en los sujetos con trastornos afectivos, lo que provocó que socialmente se generalizara la idea de que el cannabis es un "antidepresivo". Posteriores estudios de cohortes mostraron una relación inversa, es decir, que el consumo de cannabis de inicio en la adolescencia provocaba una mayor prevalencia de trastornos depresivos en la edad adulta, aunque modesta. Estudios de seguimiento de poblaciones juveniles han mostrado una mayor consistencia en las relaciones, después de ajustar los resultados.

En un reciente metaanálisis de dichos estudios se detectaron defectos en la metodología en los estudios de cohortes y además se introdujeron variables que podían haber alterado las conclusiones de dichos estudios (consumo de otras drogas, sexo, etc.); las conclusiones de dicho metaanálisis son que no está demostrado que el cannabis provoque la aparición de trastornos depresivos, al menos, en la proporción que se había mostrado, si bien se considera que existe un grupo de

consumidores de alto riesgo en los que sí se apreciaría dicha relación.

ASPECTOS GENERALES

En el estudio clásico de Regier y cols., (1990) se observó que el cannabis es la droga ilegal más consumida entre los pacientes con trastorno mental, siendo más alto incluso que el consumo de alcohol, en el caso de los sujetos que presentan un trastorno afectivo, como se comprobó más adelante en otro trabajo más reciente (Strakowski y cols., 2005). Baetghe y cols., (2005) y Strakowski y cols., (2007) también sostienen la hipótesis de que el cannabis es la droga más usadas entre los pacientes afectos de un trastorno bipolar. Las relaciones que se han propuesto para justificar las relaciones entre el consumo de cannabis y los trastornos afectivos son las mismas que relacionan el cannabis con las psicosis: el cannabis provoca la aparición de trastornos afectivos; el trastorno afectivo conduce al consumo de cannabis (hipótesis de la automedicación); los trastornos afectivos y el consumo de cannabis comparten una vulnerabilidad genética común y los trastornos afectivos y el consumo de cannabis son independientes y coincidentes en el tiempo.

¿Qué factores pueden modificar las correlaciones entre consumo de cannabis y los trastornos afectivos?_los factores que han sido contemplados en diversos estudios incluyen el sexo (Arendt y cols., 2007c), la duración y la frecuencia del consumo (factor dosis- dependiente) (Bricker y cols., 2006), la edad de inicio del consumo (Green y Ritter, 2000), y el uso comórbido de otras sustancias. (Durdle y cols., 2007).

CONSECUENCIAS DEL CONSUMO COMÓRBIDO DE CANNABIS EN PACIENTES CON DEPRESIÓN Y TRASTORNO BIPOLAR

Sherwood y cols., (2001) describen que el consumo de cannabis provoca la aparición de cuadros mixtos; los síntomas son de poca intensidad, y con presencia de irritabilidad y ánimo disfórico. Describen el inicio más precoz y son pacientes que suelen precisar mayor número de ingresos hospitalarios, motivado por un peor cumplimiento del tratamiento (Calabrese y cols., 2001). Salloum y cols., (2005) observan que estos pacientes son más jóvenes, consumen con mayor frecuencia otras drogas y presentan más trastornos comórbidos. Arendt y cols., (2007a) detectan que el consumo provoca un aumento en la frecuencia y en la intensidad de los trastornos depresivos.

CORRELACIONES ENTRE EL CONSUMO DE CANNABIS Y LA DEPRESIÓN

Estudios que muestran resultados positivos en las relaciones entre el uso de cannabis y la depresión

Uno de los primeros estudios de estas características es el llevado a cabo por Grant (1995),(USA) los sujetos con dependencia de cannabis presentan 6,4 veces más riesgo de presentar depresión. En Italia, Troisi y cols. (1998) encuentran que a mayor consumo de cannabis, mayor frecuencia de trastornos depresivos.

La muestra de Chen y cols. (2002) muestra que la dependencia de cannabis se asocia a 3,4 veces más riesgo de presentar un cuadro de depresión mayor. En este mismo sentido está también la muestra de Looby y Earlywine (2007): asocian la dependencia

de cannabis con mayores índices de depresión. En una población danesa, Arendt y cols, (2004) describen una asociación entre consumo cannabis y presencia de síntomas depresivos. Por último el grupo de Van Laar y cols (2007) encuentran que el riesgo de depresión asociado al cannabis es pequeño (1,6 más riesgo).

Con estos datos, podríamos concluir que, en los estudios transversales de cohortes, existe una relación entre consumo de cannabis y trastornos depresivos, de intensidad leve-moderada, y con importante peso de la existencia de dependencia de cannabis.

Entre los estudios de seguimiento destacamos el de Bovasso (2001): los pacientes que consumen cannabis tienen 4 veces más riesgo de tener síntomas depresivos en el seguimiento. Patton y cols. (2002) muestran que el uso semanal o diario de cannabis se asocia al doble de riesgo de presentar síntomas depresivos y ansiosos, las mujeres con un uso diario un riesgo 5 veces mayor. Rey y cols., (2002) describen que el consumo de cannabis conduce a un moderado incremento en síntomas depresivos.

En el estudio Christchurch (Fergusson y Horwood, 2002) los autores describen una asociación modesta entre un consumo al menos semanal a los 15 años y la aparición de depresión a los 21; en el Estudio Dunedin (Areseneault y cols., 2002) los datos muestran que el consumo a los 18 años predice la presencia de depresión a los 26.

En Dinamarca, Arendt y cols. (2002) concluyen que los consumidores de cannabis con alto consumo presentan mayores

niveles de depresión que los no consumidores.

Por último, destacar un muy reciente trabajo realizado por Hayatbaskhsh y cols., (2007): en los sujetos que comenzaron el uso de cannabis antes de los 15 años y lo continuaron al menos hasta los 21, existe un riesgo 3,4 veces mayor de diagnóstico de depresión mayor.

Como conclusión podríamos decir que los estudios de seguimiento muestran una moderada relación entre el inicio precoz del consumo de cannabis (15 años o menos) y la aparición de síntomas y/o cuadros depresivos en los adultos jóvenes.

Estudio que no encuentran relación entre consumo de cannabis y depresión

Sólo hemos encontrado un estudio transversal, el de Monshouwer y cols., (2006). En cuanto a estudios longitudinales, Kandel (1984) no encuentra relación entre uso de cannabis y depresión en sujetos adultos, lo mismo que Degenhart y cols., (2001) y Harder y cols., (2006).

Otros trabajos en esta misma línea son los de Brooks y cols. (1998) y el ya citado de Fergusson y Horwood (1997): este trabajo muestra dos aspectos distintos, mientras que el uso temprano de cannabis (15-16 años) no predice la aparición de depresión a los 18 años, dicho consumo sí aparece como factor de riesgo de depresión a los 21 años, aunque de forma moderada.

Resumiendo: los estudios antes citados no encuentran relación entre consumo de cannabis y depresión, aunque varios de ellos se han llevado a cabo en adultos, lo que elimina el factor inicio precoz del consumo.

Metaanálisis

El primero de ellos es el llevado a cabo por Degenhart y cols., (2003). La conclusión es que sí existe una correlación entre consumo de cannabis y síntomas y/o trastornos depresivos (depresión mayor): dicha asociación se da cuando el inicio del consumo es a edad temprana (15 años o antes) y con una alta frecuencia de consumo (al menos semanal).

El otro metaanálisis es el más reciente, de Moore y cols., (2007), que revisa los distintos trabajos hasta el año 2006. Este grupo llega a las siguientes conclusiones: Los efectos del cannabis en la aparición posterior de depresión son moderados (odds-ratio 1,3-1,6), Dichos efectos son dosis dependiente.

Los trabajos revisados no estudian la automedicación.

Es importante incluir en los trabajos el estudio de los factores de confusión ya que en algunos trabajos su inclusión ha hecho que la significación estadística incluso desaparezca, y no se ha contemplado el papel que puede jugar el síndrome de abstinencia de cannabis

CANNABIS Y SUICIDIO

Andreassen y Allebeck (1990) no encuentran una relación significativa. Sin embargo Allebeck y Allgulander (1990) llevaron a cabo con posterioridad un reanálisis de los datos y encontraron que los soldados con dependencia de drogas tenían un riesgo 3.6 mayor de conductas suicidas. Otros estudios que van en esta misma línea son los de Beautrais y cols., (1999) (los sujetos con abuso y/o

dependencia de cannabis tiene 2 veces más riesgo de intento graves de suicidio), Borges y cols., (2000) (la dependencia de cannabis está asociada a 2,4 veces más intentos de suicidio) y el de Linskey y cols., (2004) (el comienzo precoz de consumo de cannabis conduce a más intentos de suicidio). También el estudio de Arendt y cols., (2007b).

En sentido contrario hemos encontrado los trabajos de Arseneault y Horwood (1997) y el Patton y cols., (1997).

RELACIÓN ENTRE USO DE CANNABIS Y TRASTORNO BIPOLAR (MANÍA)

Un estudio ya clásico en esta materia es el de Rottamburg y cols., (1982): estudia la sintomatología de un grupo de sujetos con trastorno psicótico por uso de cannabis y destacan la presencia de síntomas hipomaniacos en ellos. Núñez y Gurpegui (2002) describen síntomas similares.

Strakowski y cols. (2000) encuentran una relación entre la duración del abuso de cannabis y el tiempo de duración de manía. En otro trabajo muy reciente (Strakowski y cols., 2007) Este autor llega incluso a sugerir que el consumo de cannabis puede desencadenar un trastorno bipolar a mayor edad en sujetos poco vulnerables a la aparición de dicho trastorno. Una opinión muy similar es sostenida por Regeer y cols., (2006).

La muestra de Sherwood y cols., (2001) presenta una correlación entre el cannabis y el desarrollo de cuadros ciclotímicos o bipolares tipo II, cuadros con síntomas mixtos y/o disfóricos y de intensidad moderada, describe una relación el consumo y el no cumplimiento del tratamiento y el

inicio del cuadro bipolar es más precoz y suelen precisar más hospitalizaciones.

Dos trabajos del mismo año (2005) muestran la importancia del factor frecuencia del consumo en la relación entre cannabis y manía: el de Kawa y cols., (2005) (relación con abuso y/o dependencia de cannabis) y el de Baethge y cols., (2005) (asociación entre dependencia de cannabis y manía).

Existen dos recientes estudios de seguimiento con muestras grandes, con resultados muy concluyentes: el primero es el de Henquet y cols., (2006): muestran que el consumo de cannabis al inicio del estudio está asociado a mayor frecuencia de síntomas maniacos en el seguimiento; El otro es el Arendt y cols., (2007b), con sujetos dependientes de cannabis,. En este grupo la prevalencia de trastornos bipolares es 4.9 mayor que entre la población general. Por último, el ya citado trabajo de Van Laar y cols (2007), transversal: encuentran una relación (odds-ratio de 4,98) entre cannabis y trastorno bipolar.

Solamente un trabajo no encuentra relación en este sentido y es el de Arendt y cols, (2004): se trata de una muestra de pacientes en tratamiento con alto consumo.

PATOGÉNESIS

En primer lugar encontramos tres estudios en los que se propone una base neurobiológica común para ambos trastornos: Dilsaver (2004) sostiene que la neurobiología de ambos trastornos (consumo de drogas y trastorno bipolar) está relacionada y presenta un modelo para el estudio de la patofisiología de los trastornos adictivos. Maremmani y cols

(2004) proponen un substrato común para los dos trastornos. Por último, Wiles y cols. (2007) describen una cosegregación de trastorno bipolar y trastorno por uso de sustancias.

En cuanto a estudios que analizan la posible presencia de genes que codifiquen factores comunes para ambos trastornos, citamos los trabajos de Huang YY y cols. (2003) que encuentran correlación de genes implicados en el metabolismo de la serotonina en ambos trastornos; Tsai y cols. (2001) no hallan una relación en cuanto a la presencia del de un polimorfismo en el microsatélite de la región promotora del gen CNR1 en el cromosoma 6q (locus de susceptibilidad a los trastornos bipolares) con síntomas depresivos.

Linskey y cols (2004) encuentran que los factores hereditarios juegan un papel importante en la asociación entre cannabis y depresión mayor. Igual opinión es mantenida por Fu y cols. (2002)

Por último, citar el trabajo de Onaivi y cols., (2006), que han encontrado una alta incidencia del polimorfismo Q63R, pero no del H316Y, del receptor CB2 en una población de pacientes japoneses con trastorno depresivo, polimorfismo relacionado con el abuso de sustancias en ratones.

USO DE CANNABIS COMO AUTOMEDICACIÓN

Algunos autores se han referido al uso del cannabis como tratamiento para los pacientes con cuadros depresivos y/o trastornos bipolares, llegando incluso a plantear la necesidad de llevar a cabo estudios en cohortes amplias para confirmar dicha hipótesis (Ashton y cols.,

2005), hipótesis dicho sea de paso que se sustenta únicamente en la presencia de casos aislados (Gruber y cols., 1996; Grispsoon y Bakalar, 1998) y estudios con importantes defectos en la metodología (self-report de los sujetos encuestados) (Tart, 1991; Werner y Halikas, 1992; Lyons y cols., 1997).

En el apartado de los trastornos depresivos, la mayoría de los trabajos no encuentran datos que sustenten la hipótesis de la automedicación: Kandel (1984) y Kandel y Cehn (2000) Patton y cols., (2002). Arseneault y cols., (2002) Arendt y cols., (2007a).

En el sentido opuesto están los trabajo de Mc Gee y cols., (2000) (Kalant, 2004). Wittchen y cols. (2007) llevan a cabo un estudio prospectivo y encuentran que la presencia de trastornos afectivos (cuadros depresivos y bipolares) predice la aparición de consumo posterior de cannabis.

En el metaanálisis ya citado de Degenhart y cols. (2003), los autores concluyen que no existen evidencias suficientes para sostener la hipótesis de que el cannabis es empleado como forma de automedicación en los pacientes depresivos.

Con respecto al uso de cannabis y la manía, citar dos trabajos recientes: Henquet y cols., (2006) no encuentran relación entre la presencia de manía al inicio del seguimiento y el consumo de cannabis, y el de Strakowski y cols., (2007), que observan que el cannabis no mejora síntomas en los pacientes con trastorno bipolar.

CONCLUSIONES

Dados los datos obtenidos por los diversos investigadores y a modo de resumen de todos los trabajos citados, podríamos llegar a las siguientes conclusiones:

1- El uso de cannabis en sujetos adolescentes, con una frecuencia alta (más de 1 consumo semanal) está asociado de forma leve-moderada (odds ratio entre 1,3 y 1,6) con la aparición de síntomas depresivos en la edad adulta.

2- Dicha asociación es más robusta en el caso de los trastornos bipolares, sobre todo en forma de síntomas maníacos, si bien dichos síntomas son de intensidad

moderada y/o con un componente de disforia.

3- No parece que el consumo de cannabis sea útil para el alivio y/o control de los síntomas depresivos; en el caso de la esfera maníaca parece que empeora el cuadro clínico.

4- En el momento actual no se dispone de datos que indiquen la presencia de una base genética común para ambos trastornos, aunque sí existen datos acerca de una base neurobiológica común.

Luis Núñez

4. "El cannabis medicinal a través de la historia" (Javier Pedraza)

- El problema actual que impide que el cannabis y sus derivados sean medicinas legales tiene sus orígenes en la prohibición de 1970. ¿Pero que se sabía del cannabis como medicina antes de la prohibición?

- En el presente artículo intentaremos dar una visión global de cómo la humanidad utilizó el cannabis para tratar diferentes enfermedades, nombrando las referencias históricas que nos ayudarán a comprender el porqué de la actual situación en la que se encuentra el uso medicinal de esta planta.

-La primera referencia del uso de cannabis como medicina se data en el año **2737 a.C.**, y la encontramos en el manuscrito de farmacopea del emperador chino Shen Neng. Este emperador recetaba el té de cannabis para el tratamiento de la malaria, el reumatismo, la gota y el beriberi.

1400 a.C. El texto sagrado de la India "Atharvaveda" incluye la marihuana en la lista de plantas sagradas utilizadas para tratar el estrés.

70 d.C.- Dioscórides, médico del ejército imperial de Nerón, recopila una farmacopea donde describe los usos medicinales de numerosas plantas, entre las que incluye la marihuana. Entre las diversas aplicaciones de esta planta destaca la disminución del dolor de oídos utilizando el zumo de sus semillas.

200 d.C.- La primera farmacopea de Oriente incluye el cannabis como medicina.

Siglo XIV- El cannabis se utiliza como medicina por varias tribus bantúes. Los mfengu y los hotentotes lo usan para tratar las mordeduras de serpiente, y las mujeres sotho lo consumen durante el parto. En Rhodesia se emplea como remedio para la

malaria, el ántrax y la disentería. En Sudáfrica se utiliza para tratar el asma.

1532- François Rabelais, médico y escritor francés, publica "Gargantúa y Pantagruel", donde describe el Pantagruelion (cannabis) como remedio para las quemaduras, los cólicos y los dolores originados por la gota.

1563- El médico portugués Garcia da Orta describe la capacidad del cannabis para estimular el apetito.

1621- Robert Burton sugiere en su obra "Anatomía de la Melancolía" que la marihuana podría ser útil en el tratamiento de los trastornos del comportamiento.

1764- "The New England Dispensary" recomienda el uso de las raíces de cáñamo para tratar diversas enfermedades cutáneas.

1794- El "Edinburgh New Dispensary" recomienda el aceite de marihuana para el tratamiento de la tos, las enfermedades venéreas y la incontinencia, entre otras.

1842- El médico irlandés William O' Shaughnessy publica en la revista "Transactions of the Medical and Physical Society of Bombay" los resultados de sus investigaciones sobre el uso de cannabis en la India para el tratamiento de diversas enfermedades. Estos resultados apuntaban hacia una mejoría del dolor, las náuseas y los espasmos que acompañan a enfermedades como el tétanos, la rabia, la epilepsia y el cólera.

1860- La "Ohio State Medical Society" se reúne para analizar los usos terapéuticos del cannabis, encontrando resultados favorables para su uso en el tratamiento de la inflamación, el dolor y la tos.

1868- El "U.S. Dispensary" elabora una lista con las aplicaciones medicinales de un extracto de cannabis preparado a base de marihuana embebida en alcohol. Esta lista incluye una mejoría del apetito, el insomnio, la gota, el deseo sexual, las enfermedades mentales, el cólera y la hidrofobia.

1890- Un artículo publicado en la prestigiosa revista médica "Lancet" defiende el cannabis como tratamiento para el asma, dolores menstruales, insomnio y tics faciales. El autor de este artículo fue Sir Russell Reynolds, médico jefe de la reina Victoria, que utilizaba un extracto de cannabis para tratar los fuertes dolores menstruales que esta reina sufría.

1930- Las empresas farmacéuticas Ely Lilly y Parke-Davis comercializan medicamentos a base de cannabis con propiedades analgésicas, sedantes, hipnóticas y antiespasmódicas.

1937- La aprobación de la "Marijuana Tax Act" encarece enormemente el transporte de marihuana, mediante la aplicación de un arancel especial que podía alcanzar la prohibitiva tasa de 100 dólares por cada 30 gramos de materia vegetal. Esta ley hizo que disminuyera enormemente el uso medicinal de cannabis.

1941- La "U.S. Pharmacopea" retira el cannabis como sustancia medicinal, a pesar de que en 1850 la consideraba como remedio para muchas enfermedades.

1960- Varios estudios realizados en Checoslovaquia confirman los efectos antibióticos y analgésicos del cannabis (Kabilek, Krejci y Santavy, 1960)

1970- Con la aprobación de la "Ley de Sustancias Controladas", el cannabis se clasifica como droga de la Lista 1, que incluye aquellas consideradas como carentes de cualquier uso terapéutico y que poseen un alto poder adictivo.

1973- El doctor Tod Mikuriya, que jugó un papel fundamental en la aprobación de la Proposición 215 de California, publica un libro titulado "Marijuana Medical Papers", en el que recopila parte de las principales obras médicas sobre el cannabis escritas entre 1839 y 1972.

1975- El "National Institute of Drug Abuse" (NIDA) celebra una importante cumbre donde se reúnen la mayor parte de los principales investigadores estadounidenses sobre cannabis. Las conclusiones de esta cumbre apuntan a que el cannabis y sus derivados se convertirán en una de las más importantes clases terapéuticas a nivel mundial, en un plazo no superior a 10 años.

1976- Robert Randall se convierte en la primera persona que consigue una autorización del gobierno estadounidense para consumir cannabis de forma terapéutica. Con el nuevo protocolo de la DEA conocido como "Uso Compasivo", Robert Randall recibe del gobierno cannabis en forma de cigarrillos para el tratamiento de su glaucoma. A raíz de la avalancha de peticiones de personas afectadas por el virus del SIDA, el gobierno cerró el programa a nuevos pacientes en 1991. Actualmente son ocho los pacientes que reciben cannabis para enfermedades como epilepsia, esclerosis múltiple, dolores óseos resistentes a otros tratamientos y glaucoma.

1985- La FDA aprueba el Marinol, un medicamento cuyo principio activo es el THC. Este medicamento se aprobó en el tratamiento de pacientes con cáncer, en un primer momento, y varios años después para pacientes con SIDA.

1988- El juez Francis Young, de la DEA, concluye que los beneficios médicos de la marihuana están "claramente fuera de dudas", y recomienda su reclasificación como droga de la Lista 2. El jefe de la DEA, John Lawn, desestima esta recomendación, manteniendo al cannabis en la Lista 1.

1993- El tribunal federal de apelación confirma la prohibición de la DEA, manteniéndose a la marihuana en la Lista 1 de estupefacientes, esto es, sin ningún uso terapéutico. A día de hoy el cannabis continúa en esta lista.

1996- California aprueba la "Proposición 215". Esta proposición permite el uso de cannabis por aquellos pacientes que hayan obtenido recomendación escrita de su médico. Por otro lado crea precedentes para evitar la persecución de los médicos que recomienden cannabis a sus pacientes.

2005- Canadá y Reino Unido aprueban el uso de Sativex para tratar el dolor neuropático en esclerosis múltiple. En abril y diciembre, respectivamente, estos dos países dan luz verde a la utilización del primer extracto de cannabis fabricado a partir de la totalidad de la planta.

2006- Finlandia autoriza a un paciente para usar cannabis medicinal. La "Agencia Nacional del Medicamento de Finlandia" concede a un paciente permiso especial para consumir cannabis para el tratamiento del dolor refractario a los opiáceos.

2007- Con la incorporación de Nuevo Méjico ya son 12 los estados americanos que autorizan el uso de cannabis por pacientes que sufren diversas enfermedades. La lista la completan los estados de California, Alaska, Colorado, Hawai, Maine, Montana, Nevada, Oregon, Rhode Island, Vermont y Washington.

-Como acabamos de ver, muchas han sido las aplicaciones del cannabis en medicina, y muchas han sido las leyes y decisiones judiciales que hicieron que estas aplicaciones cayeran en el olvido. Con el resurgimiento del interés en investigar el

papel que el cannabis juega dentro de la medicina moderna, se consiguió recuperar el uso de esta sustancia para beneficio de los pacientes que encuentran en el cannabis y sus derivados un remedio efectivo para disminuir los síntomas de sus enfermedades.

Javier Pedraza

5 "Identificación de un complejo funcional formado por los receptores 5-HT_{2A} y mGluR2 implicado en la esquizofrenia" (Javier Meana y Koldo Callado)

González-Maeso J.; Ang R.; Yuen T.; Chan P.; Weisstaub N.V.; López-Giménez J.; Zhou M.; Okawa Y.; Callado L.F.; Milligan G.; Gingrich J.A.; Filizola M.; Meana J.J.; Sealfon S.C. "Identification of a Novel Serotonin/Glutamate Receptor Complex Implicated in Psychosis" *Nature* 452:93-97 (2008).

La esquizofrenia es una enfermedad mental de naturaleza crónica que afecta aproximadamente al 1% de la población. Esta patología se caracteriza por alteraciones del procesamiento sensorial y de la percepción que dan lugar a la aparición de fenómenos alucinatorios similares a los producidos por drogas como la psilocibina o el LSD. Diversos estudios han implicado a los sistemas serotoninérgico y glutamatergico en la fisiopatología de los trastornos psicóticos y la esquizofrenia. Así, sabemos que cuando los receptores 5-HT_{2A} son estimulados por los alucinógenos,

generan los cuadros de alucinaciones y delirios propios de la intoxicación y también típicos de los brotes psicóticos de la esquizofrenia. De hecho diversos antipsicóticos actúan como antagonistas de los receptores 5-HT_{2A}, y también se ha postulado que fármacos que interaccionan con los receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR) pudieran ser de utilidad en el tratamiento de la esquizofrenia.

Dentro de este contexto, estudios previos habían demostrado que los receptores de serotonina 5-HT_{2A} y los receptores metabotrópicos de glutamato del subtipo 2 (mGluR2) presentaban una distribución similar en el cortex cerebral. Inicialmente, en nuestro trabajo demostramos mediante técnicas de hibridación in situ con fluorescencia (FISH) que ambos receptores se coexpresaban en las mismas neuronas. Además los ratones knockout para el receptor 5-HT_{2A} mostraban una

reducción significativa en la expresión cortical de los receptores mGluR2.

El siguiente paso fue demostrar mediante técnicas de coimmunoprecipitación, BRET y FRET que ambos receptores formaban heterocomplejos tanto en células transfectadas como en muestras de corteza cerebral humana. Así mismo, el estudio de una serie de quimeras moleculares de los receptores mGluR2 y mGluR3 demostró que el segmento que contiene los dominios transmembrana 4 y 5 del receptor mGluR2 era tanto necesario como suficiente para formar el complejo con el receptor 5-HT_{2A}.

Para determinar si la formación de este complejo 5-HT_{2A}-mGluR2 tenía consecuencias funcionales examinamos en membranas de corteza cerebral de ratón el efecto de un agonista de los receptores mGluR2 sobre las afinidades de varios agonistas del receptor 5-HT_{2A}. Así observamos como el agonista glutamérgico LY379268 incrementaba la afinidad de los tres agonistas del receptor 5-HT_{2A} estudiados. Por el contrario, el agonista 5-HT_{2A} DOI disminuía la afinidad de tres agonistas de los receptores mGluR2 por este receptor. Además, esta interacción alostérica desaparecía en presencia de antagonistas de cada uno de los receptores. Los cambios en afinidad de los fármacos causados por la interacción 5-HT_{2A}-mGluR2 sugerían que este complejo podría tener como función integrar las señales serotoninérgica y glutamérgica, y modular el acople a las proteínas G. Esta hipótesis fue estudiada midiendo la regulación de las proteínas G_{q/11} y G_i por la activación del receptor 5-HT_{2A}. Así observamos como la activación de la G_{q/11} por el receptor 5-HT_{2A} disminuía cuando se coexpresaba el receptor mGluR2. Por el contrario, la

activación de la G_i por el receptor 5-HT_{2A} aumentaba notablemente por la coexpresión del receptor mGluR2. En ambos casos el efecto era revertido por la presencia de un fármaco agonista de los receptores mGluR2. Estos datos confirmaban el papel fisiológico del complejo 5-HT_{2A}-mGluR2 en integrar la neurotransmisión serotoninérgica y glutamérgica, mediante la regulación específica de la activación de las proteínas G.

Los hallazgos de que la regulación de las proteínas G_{i/o}, que es un elemento necesario para la aparición de los efectos de los alucinógenos, es potenciada por la formación del complejo 5-HT_{2A}-mGluR2, y que la activación del componente mGluR2 elimina las respuestas comportamentales producidas por los alucinógenos nos llevó a plantearnos si este complejo pudiera estar también implicado en la esquizofrenia. Por ello, el elemento clave del estudio fue valorar si los componentes del complejo 5-HT_{2A}-mGluR2 estaban alterados en el cerebro de pacientes esquizofrénicos. Con este fin realizamos experimentos de fijación de radioligandos en membranas de corteza cerebral postmortem de sujetos diagnosticados de esquizofrenia y sus correspondientes controles sanos emparejados por edad, sexo y retraso postmortem. Estos experimentos determinaron que la expresión y la densidad de los receptores 5-HT_{2A} estaban significativamente aumentadas en el cerebro de esquizofrénicos sin tratamiento farmacológico con respecto a sus correspondientes controles, mientras que los niveles del receptor mGluR2 estaban disminuidos. Finalmente, demostramos que el tratamiento con antipsicóticos reduce la densidad de los receptores 5-HT_{2A} en pacientes esquizofrénicos hasta niveles

similares a los de los cerebros sanos, pero no corrige la caída en los niveles del receptor mGluR2 presentes en estos pacientes.

En conclusión, nuestro estudio demuestra la existencia de un complejo formado por los receptores 5-HT_{2A} y mGluR2, que tiene importantes repercusiones funcionales. Este complejo integraría a nivel cerebral las señales serotoninérgica y glutamérgica con el fin de regular las funciones de integración sensorial de la corteza. Las alteraciones en los componentes del complejo halladas en pacientes esquizofrénicos podrían explicar las modificaciones del procesamiento sensorial y de la percepción que aparecen en la esquizofrenia y que producen una sintomatología similar a la inducida por el

consumo de sustancias alucinógenas, cuyos efectos podrían estar también mediados a través de la modificación del complejo 5-HT_{2A}-mGluR2. El estudio presentado demuestra estas hipótesis y abre una vía lógica para el desarrollo y la utilización de fármacos agonistas del receptor mGluR2, que ejercen un efecto inhibitorio de las funciones del receptor 5-HT_{2A}, como nuevas herramientas en el tratamiento de la esquizofrenia.

Javier Meana
Koldo Callado

6. Agenda

Congresos sobre cannabinoides

Therapeutic Potential of the Cannabinoids: Present and Future
2008 UCRS Satellite
2-4 mayo, 2008
Limassol, Chipre
<http://www.cannabinoidsociety.org>

18th Annual Symposium of the International Cannabinoid Research Society
25-29 junio, 2008
Aviemore (Escocia)
<http://www.cannabinoidsociety.org>

Otros congresos

6th FENS (Forum of European Neuroscience)
12-16 julio, 2008
Ginebra (Suiza)
<http://fens2008.neurosciences.asso.fr>

International Narcotics Research Conference 2008

13-18 julio, 2008
Charleston (Carolina del Sur, USA)
<http://www.inrcworld.org/2008meeting/index.html>

EBPS (European Behavioural Pharmacology Society) International Workshop on
Behavioural Genetics and NeuroPsychiatric Disorders
25-27 agosto, 2008
University College Cork, Cork, Irlanda
<http://www.cork2008.ebps.org>

21st ECNP (European College of Neuropsychopharmacology) meeting
30 agosto- 3 septiembre 2008
Barcelona
<http://www.ecnp.eu/emc.asp>

12th International Conference on in vivo methods
10-14 agosto, 2008
Vancouver (Canadá)
<http://www.invivo2008.com>

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

Martínez-Orgado J, Fernández-López D, Lizasoain I, Romero J.
The seek of neuroprotection: introducing cannabinoids.
Recent Patents CNS Drug Discov. 2007 Jun;2(2):131-9.

de Lago E, Fernández-Ruiz J.
Cannabinoids and neuroprotection in motor-related disorders.
CNS Neurol Disord Drug Targets. 2007 Dec;6(6):377-87.

Asúa T, Bilbao A, Gorriti MA, Lopez JA, Del Mar Álvarez M, Navarro M, de Fonseca FR, Perez-Castillo A, Santos A.
Implication of the endocannabinoid system in the locomotor hyperactivity associated with congenital hypothyroidism.
Endocrinology. 2008 Jan 24; [Epub ahead of print]

Ruilope LM, Després JP, Scheen A, Pi-Sunyer X, Mancía G, Zanchetti A, Van Gaal L.
Effect of rimonabant on blood pressure in overweight/obese patients with/without co-morbidities: analysis of pooled RIO study results.
J Hypertens. 2008 Feb;26(2):357-67.

Morera-Herreras T, Ruiz-Ortega JA, Gómez-Urquijo S, Ugedo L.

Involvement of subthalamic nucleus in the stimulatory effect of Delta-9-tetrahydrocannabinol on dopaminergic neurons.

Neuroscience. 2008 Feb 6;151(3):817-23. Epub 2007 Nov 28.

Fernández-Ruiz J, Pazos MR, García-Arencibia M, Sagredo O, Ramos JA.

Role of CB2 receptors in neuroprotective effects of cannabinoids.

Mol Cell Endocrinol. 2008 Jan 17;

de Sola Llopis S, Miguelez-Pan M, Peña-Casanova J, Poudevida S, Farre M, Pacifici R, Böhm P, Abanades S, García AV, Zuccaro P, de la Torre R.

Cognitive performance in recreational ecstasy polydrug users: a two-year follow-up study.

J Psychopharmacol. 2008 Jan 21;

Docagne F, Mestre L, Loría F, Hernangómez M, Correa F, Guaza C.

Therapeutic potential of CB2 targeting in multiple sclerosis.

Expert Opin Ther Targets. 2008 Feb;12(2):185-95.

Muñoz-Luque J, Ros J, Fernández-Varo G, Tugues S, Morales-Ruiz M, Alvarez CE, Friedman SL, Arroyo V, Jiménez W.

Regression of fibrosis after chronic stimulation of cannabinoid CB2 receptor in cirrhotic rats.

J Pharmacol Exp Ther. 2008 Feb;324(2):475-83.

Pazos MR, Tolón RM, Benito C, Rodríguez CF, Gorgojo JJ, Nevado M, Alvarez M, Arias F, Almodóvar F, Fernández MT, Lledó JL, González S, Fernández-Ruiz JJ, Romero J.

Cannabinoid CB1 Receptors Are Expressed by Parietal Cells of the Human Gastric Mucosa.

J Histochem Cytochem. 2008 Feb 18; [Epub ahead of print]

López-Moreno JA, Scherma M, Rodríguez de Fonseca F, González-Cuevas G, Fratta W, Navarro M.

Changed accumbal responsiveness to alcohol in rats pre-treated with nicotine or the cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2.

Neurosci Lett. 2008 Mar 5;433(1):1-5. Epub 2007 Dec 23.

Linazasoro G, Van Blercom N, Ugedo L, Ruiz Ortega JA.

Pharmacological treatment of Parkinson's disease: life beyond dopamine D2/D3 receptors?

J Neural Transm. 2008 Mar;115(3):431-41. Epub 2008 Feb 4.

Galeote L, Maldonado R, Berrendero F.

Involvement of kappa/dynorphin system in the development of tolerance to nicotine-induced antinociception.

J Neurochem. 2008 Feb 18; [Epub ahead of print]

Higuera-Matas A, Luisa Soto-Montenegro M, Del Olmo N, Miguéns M, Torres I, José Vaquero J, Sánchez J, García-Lecumberri C, Desco M, Ambrosio E.

Augmented Acquisition of Cocaine Self-Administration and Altered Brain Glucose Metabolism in Adult Female but not Male Rats Exposed to a Cannabinoid Agonist during Adolescence. *Neuropsychopharmacology*. 2008 Mar;33(4):806-13.

Biscaia M, Fernández B, Higuera-Matas A, Miguéns M, Viveros MP, García-Lecumberri C, Ambrosio E.

Sex-dependent effects of periadolescent exposure to the cannabinoid agonist CP-55,940 on morphine self-administration behaviour and the endogenous opioid system.

Neuropharmacology. 2008 Apr;54(5):863-73. Epub 2008 Feb 1.

Jagerovic N, Fernandez-Fernandez C, Goya P.

CB1 cannabinoid antagonists: structure-activity relationships and potential therapeutic applications.

Curr Top Med Chem. 2008;8(3):205-30.

Navarrete M, Araque A.

Endocannabinoids mediate neuron-astrocyte communication.

Neuron. 2008 Mar 27;57(6):883-93.

Blázquez C, Salazar M, Carracedo A, Lorente M, Egia A, González-Feria L, Haro A, Velasco G, Guzmán M.

Cannabinoids inhibit glioma cell invasion by down-regulating matrix metalloproteinase-2 expression.

Cancer Res. 2008 Mar 15;68(6):1945-52.

Palazuelos J, Davoust N, Julien B, Hatterer E, Aguado T, Mechoulam R, Benito C, Romero J, Silva A, Guzman M, Nataf S, Galve-Roperh I.

The CB2 cannabinoid receptor controls myeloid progenitor trafficking. Involvement in the pathogenesis of an animal model of multiple sclerosis.

J Biol Chem. 2008 Mar 11.

Postigo C, Alda MJ, Barceló D.

Fully Automated Determination in the Low Nanogram per Liter Level of Different Classes of Drugs of Abuse in Sewage Water by On-Line Solid-Phase Extraction-Liquid Chromatography-Electrospray-Tandem Mass Spectrometry.

Anal Chem. 2008 Apr 1.

Díaz-Asensio C, Setién R, Echevarría E, Casis L, Casis E, Garrido A, Casis O.

Type 1 Diabetes Alters Brain Cannabinoid Receptor Expression and Phosphorylation Status in Rats.

Horm Metab Res. 2008 Mar 27; [Epub ahead of print]

Gómez M, Hernández ML, Pazos MR, Tolón RM, Romero J, Fernández-Ruiz J.

Colocalization of CB1 receptors with L1 and GAP-43 in forebrain white matter regions during fetal rat brain development: Evidence for a role of these receptors in axonal growth and guidance.

Neuroscience. 2008 Feb 29; [Epub ahead of print]

Composición de la Junta Directiva de la SEIC

<u>Presidente:</u>	Javier Fernández Ruiz (Universidad Complutense de Madrid)
<u>Vicepresidente:</u>	Carmen Guaza (Instituto Cajal, CSIC, Madrid)
<u>Tesorero:</u>	Julián Romero (Fundación Hospital Alcorcón, Madrid)
<u>Vocales:</u>	Koldo Callado (Universidad del País Vasco) Emilio Fernández Espejo (Universidad de Sevilla) Moisés García Arencibia (Universidad Complutense de Madrid) Eduardo Molina-Holgado (Hospital Nacional de Parapléjicos, Toledo) Eduardo Muñoz (Universidad de Córdoba) José Antonio Ramos (Universidad Complutense de Madrid)
<u>Secretario:</u>	Manuel Guzmán (Universidad Complutense de Madrid)

Dirección de contacto de la SEIC

Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides (SEIC)
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular
Facultad de Medicina, Universidad Complutense
Ciudad Universitaria s/n, 28040-Madrid
Teléfonos: 913941450/913941454; fax: 913941691; e-mail: seic@med.ucm.es
Dirección Web: <http://www.ucm.es/info/seic-web>