

Contenido:

1. Saludo del Presidente.
2. Entrevista: Guillermo Moreno (Abagune Research)
3. Premio de la 19ª Reunión anual de la SEIC, categoría oral predoctoral: Cannabidiol reduces intraventricular haemorrhage extension and secondary brain damage in newborn rats. Autor: Aarón del Pozo Sanz.
4. Premio de la 19ª Reunión anual de la SEIC, categoría póster predoctoral: Addressing the role of CB₁ receptors in myelin biology: immunohistochemical and electron microscopy studies in CB₁ knockout mice. Autora: Andrea Manterola.
5. Agenda.
6. Últimas publicaciones sobre cannabinoides de investigadores españoles.

1. Saludo del Presidente

Queridos amigos,

Una vez finalizadas las clases y los exámenes del curso ordinario, muchos de nosotros podemos centrarnos algo más en la investigación. Ojalá este curso esté siendo fructífero para todos.

En poco más de un mes tendrá lugar el congreso de la ICRS, en esta ocasión en Baltimore (EEUU) y al que algunos tendremos el privilegio de asistir. Os daremos cumplida cuenta de lo que allí ocurra en próximos boletines de nuestra Sociedad. También se acerca la Gordon Conference que, organizada en esta ocasión por Istvan Katona y Zsolt Lenkei, reunirá a magníficos investigadores del mundo de los endocannabinoides.

Algunos jóvenes socios de la SEIC tendrán la suerte de asistir a estos eventos científicos gracias, entre otras cosas, a las becas otorgadas por nuestra sociedad. Confío en que serán experiencias formativas de primer nivel para ellos y que les serán de gran ayuda en su proceso de crecimiento como científicos.

Por último, comentaros que siguen a buen ritmo los preparativos de la XX Reunión Anual de la SEIC que, como todos sabéis, tendrá lugar los próximos días 21 al 23 de noviembre en Barcelona. Quiero destacar y agradecer el magnífico trabajo que están llevando a cabo Ester Aso, Andrés Ozaíta, Rafael Maldonado y Patricia Robledo como equipo organizador local.

Ánimo con el tirón final del curso.

Un abrazo,

Julián

2. Entrevista Guillermo Moreno (Abagune Research)



Guillermo Moreno trabajó durante casi 10 años en el laboratorio de Daniele Piomelli, en la Universidad de California, en la caracterización y desarrollo de fármacos inhibidores de diferentes enzimas de degradación de endocannabinoides. Recientemente, ha dado el salto desde la academia a la empresa a través de la creación de un proyecto de desarrollo biotecnológico en Vitoria con el que ofrece servicios de consultoría técnica, científica y diseño de producto relacionado con la industria del Cannabis.

1. Háblanos un poco sobre tu trayectoria profesional.

Soy licenciado en química orgánica por la Universidad de Zaragoza, con un segundo grado de bioquímica. Tras la licenciatura, trabajé en estructura de proteínas en Holanda gracias a una beca Marie Curie de seis meses, y después comencé el doctorado con Miguel Navarro en el departamento de Psicobiología de la UCM. Desafortunadamente, a los tres años mi director de tesis falleció y tuve que buscar una alternativa. Me concedieron una beca Fulbright para acabar el doctorado en Irvine (California) junto a Daniele Piomelli, y trabajé allí como investigador, caracterizando inhibidores de diferentes enzimas de degradación de endocannabinoides, fundamentalmente bloqueantes de la actividad de la hidrolasa de amidas de ácido graso (FAAH) hasta que, en el año 2016, sucedió la tragedia del ensayo de la farmacéutica portuguesa BIAL. A raíz de esto, el NIH suspendió todos los

ensayos clínicos y los fondos concedidos para investigación con inhibidores de la FAAH, lo que provocó que mi financiación se cortase de golpe. Pude aguantar unos meses más en California antes de regresar a España por decisión familiar y profesional, y me instalé definitivamente en Vitoria. Previamente había solicitado becas de investigación en España como la IkerBasque o el Ramón y Cajal que no me concedieron, por lo que finalmente decidí establecerme como una compañía de consultoría llamada Abagune Research ofreciendo servicios de investigación, desarrollo de producto y asesoría para la industria del cannabis.

2. ¿Puedes comentarnos en qué consiste tu día a día en Abagune Research?

Yo trabajo como autónomo en la consultoría técnica y científica, a través de la colaboración con grupos nacionales como Phytoplant Research o Fundación CANNA, así como grupos internacionales, principalmente con base en EEUU y Canadá. Tengo una oficina en un semillero de empresas de la Universidad de País Vasco, cuyo campus en Álava está muy centrado en el desarrollo biotecnológico y farmacéutico. Además de conciliar vida familiar y laboral, mi día a día consiste en gestionar los proyectos que llevo como empresa de servicios, incluyendo propuesta y dirección de proyectos de investigación, preparación de abstracts, elaboración de manuscritos o representación técnica y científica entre otros. El (poco) tiempo que me queda libre lo ocupo en proyectos propios de diseño de producto teniendo en cuenta la legislación actual y lo que sucede en otras jurisdicciones como Canadá.

3. ¿Crees que la industria que se está generando en torno al Cannabis y su uso terapéutico necesita de profesionales con formación en investigación básica? ¿Qué aporta la manera de pensar "científica" a esta disciplina empresarial?

La manera de pensar científica es muy valorada en disciplinas empresariales. Los talentos que se buscan en LinkedIn tienen más que ver con la creatividad, la responsabilidad, el liderazgo o la resolución de problemas que con las capacidades técnicas como tal. Todo el mundo asume que

si tienes un doctorado eres un experto en tu campo, pero tienes que saber encajar en un ambiente de trabajo que no es el de la academia, un ambiente en el que hay que cumplir plazos, asumir órdenes, engranarse en un equipo humano que no siempre tiene tu nivel técnico, etc. El mayor riesgo al pasar a empresa es la dinámica humana, por lo que es muy importante que los que tenemos formación técnica trabajemos otros aspectos de desarrollo personal para ejercer otros puestos fuera de la investigación. En el caso concreto de la industria de cannabis, el perfil de personal técnico es necesario no sólo en el ámbito farmacéutico, para desarrollo de nuevas moléculas, sino también para empresas que quieran aprovechar la ventaja regulatoria que ofrecen los fitocannabinoides comparadas con moléculas de nueva síntesis para su desarrollo médico y recreativo.

4. ¿Por qué crees que se obtienen diferentes resultados entre la investigación básica y los ensayos clínicos con fármacos basados en cannabis?

En primer lugar hay que tener en cuenta que el salto de la investigación básica al ensayo clínico es un gran desafío siempre, no sólo en los cannabinoides. A nivel personal, la experiencia que he tenido con el desarrollo preclínico del inhibidor URB937 fue muy frustrante, no sólo por la lentitud a nivel administrativo con la FDA, sino también porque exigía obtener inversores para recaudar unos fondos que podían oscilar entre los 1 y los 4 millones de dólares y que resultó demasiado costoso. Hace poco escuché que la innovación se culmina cuando llega al mercado y tiene un efecto transformador en la gente que lo consume, si esto no se produce se quedará en prototipo o candidato preclínico. En mi caso, el ensayo clínico nunca llegó a producirse y actualmente la licencia de estas moléculas pertenece a una farmacéutica de Texas. En segundo lugar, el problema del cannabis no es el salto al ensayo clínico, sino quién va a hacer el ensayo y por qué. Normalmente, un ensayo se realiza para demostrar la eficacia y seguridad de una formulación concreta que se quiere comercializar, como por ejemplo son Sativex y Epidiolex, que tienen una composición fija e invariable. De hecho, más de la mitad de los ensayos clínicos relacionados con cannabis que se hicieron en 2017, se hicieron con Sativex por ser una formulación aprobada, lo cual aporta ya un sesgo de salida. Es posible que haya

indicaciones para las que los cannabinoides puedan ser efectivos pero en una formulación diferente. Por lo general, los ensayos realizados con cannabis herbal se han enfocado en demostrar aspectos neurológicos y psiquiátricos negativos del consumo de cannabis o, como en Israel, para poner de manifiesto la utilidad de distintas variedades de planta. Existe una gran confusión acerca de cómo extrapolar datos clínicos realizados con distintas presentaciones y composiciones de cannabis, que obviamente no se puede considerar como una sustancia homogénea e invariable.

5 La información sobre cannabis es un campo especialmente sensible para el público general, con innumerables webs que pueden llegar a ofrecer datos de poca calidad. ¿Cómo se lucha contra esta corriente de desinformación?

La única manera de luchar contra la desinformación es con la regulación. Mientras el cannabis tenga una regulatoria "oscura" resulta muy complicado mandar un mensaje claro e inequívoco. El problema es que las hipótesis del debate, se transforman a través de RRSS y medios de comunicación en una información que el público recibe como veraz, tanto en lo bueno como en lo malo. Es necesario que haya una regulación y una normalidad para hablar de cannabis como se habla de cualquier otra sustancia, para que la información no tenga un sesgo interesado y que nos podamos atener a los datos y a los hechos.

6. Cuéntanos tu opinión sobre el cambio de paradigma que está sufriendo la industria aplicada al desarrollo de fármacos basados en cannabis a partir de los grupos de presión de pacientes como sucedió con el Epidiolex.

En mi opinión, hay una clara relación entre la demanda popular y el desarrollo de este tipo de medicamentos. Existe una dicotomía entre la regulatoria de estas moléculas, ya son ingredientes farmacéuticos en formulaciones como Sativex o Epidiolex, pero al mismo tiempo son productos que en algunas jurisdicciones, como Canadá o California, tienen otro tipo de acceso al mercado y el consumidor los puede obtener en diferentes formatos sin receta. Para mí es muy sorprendente que farmacéuticas que invierten el tiempo y el dinero en desarrollar este tipo de medicamentos, se expongan a que cualquiera pueda repetir dicha

formulación que y venderla en dispensarios. Esto puede frenar el desarrollo de ciertos fármacos, o provocar que se tecnifiquen mucho más, que tengamos formulaciones patentables y restringidas que no sean de acceso para cualquiera y que representen una barrera tecnológica. Debido a la naturaleza "natural" de los cannabinoides, las moléculas no son patentables, sólo se puede patentar la combinación o la formulación de los cannabinoides. La demanda de Epidiolex tuvo unos inicios muy dramáticos, basados en la desesperación de las familias afectadas, que se mudaban de estado para acceder a preparados de

cannabis. Estos productos procedían en general de una industria que se estaba desarrollando en manos de granjeros que cultivaban cannabis y lo procesaban en el garaje de su casa. La FDA urgió en base a estos grupos de presión al desarrollo de un medicamento basado en CBD, por lo que la presión de estos grupos de pacientes forzó a las agencias reguladoras a ofrecer una alternativa a los pacientes y cuidadores para no tener que acudir al mercado negro. Es esperable que la legalización del cannabis para uso recreativo y terapéutico cambie este escenario.

3. Cannabidiol reduces intraventricular haemorrhage extension and secondary brain damage in newborn rats.

Premio de la 19ª Reunión Anual de la SEIC, categoría Comunicación Oral Predoctoral (Madrid, 2018)

Aarón del Pozo Sanz

Hospital Clínico San Carlos (HCSC), Madrid

Los recién nacidos de extremado bajo peso al nacer (EBPN), es decir aquellos con un peso al nacimiento inferior a 1000 g, representan el 0.5-1% de los recién nacidos vivos (Colvin, McGuire, & Fowlie, 2004). Estos niños constituyen el grupo definido con mayor riesgo de desarrollar aquellas alteraciones en el neurodesarrollo que se integran en el espectro de la Parálisis Cerebral (PC) (Colvin et al., 2004; Keogh & Badawi, 2006; Koman, Smith, & Shilt, 2004; Krägeloh-Mann & Cans, 2009; Nelson, 2003, 2008). La PC, la principal causa de discapacidad severa en la infancia, es un cuadro neurodegenerativo, no progresivo, con afectación postural y motora -incluyendo espasticidad, discinesias o ataxia- parcial o total-, originado por una lesión perinatal del sistema nervioso central (Colvin et al., 2004; Keogh & Badawi, 2006; Koman et al., 2004; Krägeloh-Mann & Cans, 2009; Nelson, 2003, 2008). Ya que estos datos han sido obtenidos de países desarrollados, la auténtica incidencia en todo el mundo es seguramente mayor. Así, y aun con los datos más conservadores, se puede calcular que la población con riesgo de desarrollar una PC por causa de prematuridad rondaría los 2 millones cada año.

De todos los factores conocidos que conducen a la PC en los niños EBPN, la hemorragia intraventricular (HIV) destaca por su gran frecuencia e importancia

(McCrea Heather and Ment Laura., 2010); de hecho, la HIV es un factor de riesgo de PC independiente de la propia leucomalacia periventricular (Linsell, Malouf, Morris, Kurinczuk, & Marlow, 2016), especialmente cuando conduce a dilatación ventricular (Brouwer et al., 2016). Clásicamente, la HIV se ha clasificado según los criterios de Papile: Grado 1 (hemorragia localizada en la Matriz Germinal), Grado 2 (hemorragia extendida al ventrículo sin dilatación), Grado 3 (ocupando el ventrículo y con dilatación) y Grado 4 (afectación partenquimatosa) (Papile, Burstein, Burstein, & Koffler, 1978). La HIV se diagnostica en cerca del 25% de los prematuros con EBPN; casi la mitad de ellos presentarán una HIV severa (grados 3-4) (Ballabh, 2014; Brouwer et al., 2016; McCrea Heather and Ment Laura., 2010).

La fisiopatología de la lesión cerebral conducente a PC en el pretérmino es multifactorial, incluyendo la propia vulnerabilidad de la sustancia blanca inmadura, la existencia de frecuentes episodios de hipoxia-hiperoxia subclínicos, la repercusión de la persistencia del ductus arterioso, la frecuente aparición de sepsis, o los problemas nutricionales (Koman et al., 2004; Volpe, 2001). Todas estas circunstancias tienen una característica común, que es la ruptura de los vasos que integran la Matriz germinal (estructura cerebral encargada de la síntesis de

precursores neuronales durante el desarrollo), y consecuentemente, un aumento de la neuroinflamación y el estrés oxidativo, y por ende la excitotoxicidad.

No existe ningún tratamiento en el ámbito clínico que, administrado después de la aparición de una HIV haya demostrado reducir la aparición de secuelas. Nuestro grupo ha demostrado el efecto neuroprotector del Canabidiol (CBD) en modelos neonatales de daño cerebral global HI. Empleando un modelo in vivo de HI en lechón recién nacido, demostramos que la administración de CBD 30 min tras un episodio HI reduce la lesión cerebral, no sólo en ausencia de efectos secundarios significativos, sino induciendo efectos beneficiosos cardiovasculares y respiratorios (Alvarez et al., 2008), protegiendo neuronas y astrocitos, y consiguiendo la normalización de la exploración neurológica en los 3 días siguientes a la HI (Lafuente et al., 2011). También en ese modelo in vivo los efectos neuroprotectores del CBD se relacionan con la prevención de excitotoxicidad, inflamación y estrés oxidativo (Pazos et al., 2013). Todos estos datos sugieren que el CBD podría ser un buen candidato para ser incluido en un tratamiento que aspire a reducir las secuelas de una HIV severa.

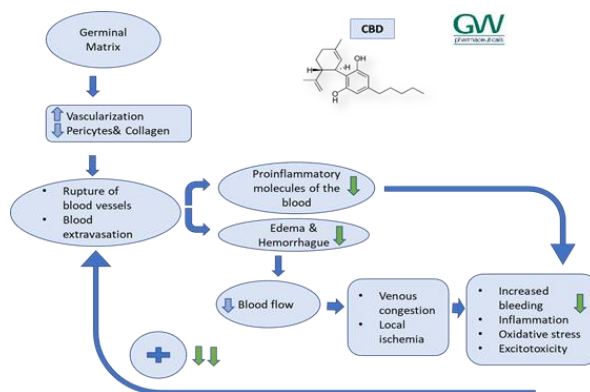
Dado que actualmente no existe ningún modelo animal que represente la fisiopatología de esta enfermedad en este tipo de pacientes, nuestro primer objetivo fue validar un modelo que represente lo ocurrido en los prematuros extremos con HIV. El segundo objetivo fue determinar la eficacia neuroprotectora del CBD en el daño sobrevenido por esta hemorragia 12 horas después del daño.

En cuanto al primer objetivo, la HIV en prematuros extremos se realizó mediante la administración de *Clostridium collagenase VII* en una rata P1. A través de Resonancia magnética se evaluaron los distintos grados de daño, la evolución de la hemorragia a lo largo del tiempo y la atrofia del hemisferio afectado. Seguidamente, se llevaron a cabo distintas pruebas neuroconductuales tanto a corto como a largo plazo para detectar si en nuestro modelo, los animales al igual que en el ser humano, también existían déficits motores y cognitivos. Finalmente, diversas pruebas bioquímicas e inmunohistoquímicas se realizaron con el objetivo de estudiar los posibles mecanismos biomoleculares ocurridos en esta enfermedad. Al igual que en el ser humano, en nuestro modelo existían distintos tipos de daño; la

hemorragia se mantenía a lo largo del tiempo, y consecuentemente observamos una atrofia hemisférica a largo plazo. Por otro lado, en nuestros sujetos también se pudieron observar tanto déficits motores como cognitivos. Y, por último, pudimos constatar una pérdida de la proteína básica de mielina (MBP), lo cual nos indica una hipomielinización del Cuerpo calloso (CC), posiblemente a causa de la neuroinflamación producida durante el daño, como pudimos observar en la elevación de los niveles del Factor nuclear $\kappa\beta$ (NF κ - β).

En cuanto al segundo objetivo, observamos como la administración de CBD 12 horas después del daño, era capaz de reducir el daño hemisférico, disminuir el volumen de la hemorragia a lo largo del tiempo, y prevenir las secuelas neuroconductuales producidas por esta lesión. Seguramente esto es debido a que el CBD es capaz de reducir la hipomielinización (los niveles de MBP son similares a los del grupo control) y la neuroinflamación (produce una reducción en los niveles de NF κ - β).

En resumen, nuestro trabajo ha permitido validar un modelo de Parálisis Cerebral secundaria a la hemorragia intraventricular producida en prematuros de extremado bajo peso, con el objetivo de determinar su fisiopatología y sus bases moleculares. Por otro lado, el CBD ha resultado ser un posible fármaco, que pueda intervenir de forma eficaz sobre esta enfermedad que actualmente carece de tratamiento.



BIBLIOGRAFÍA:

Alvarez, F. J., Lafuente, H., Rey-Santano, M. C., Mielgo, V. E., Gastiasoro, E., Rueda, M., ... Martínez-Orgado, J. (2008). Neuroprotective effects of the nonpsychoactive cannabinoid cannabidiol in hypoxic-ischemic newborn piglets. *Pediatric Research*, 64(6), 653–658.

- Ballabh, P. (2014). Pathogenesis and Prevention of Intraventricular Hemorrhage, *41*, 47–67. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2013.09.007>
- Brouwer, M. J., de Vries, L. S., Kersbergen, K. J., van der Aa, N. E., Brouwer, A. J., Viergever, M. A., ... Benders, M. J. N. L. (2016). Effects of Posthemorrhagic Ventricular Dilatation in the Preterm Infant on Brain Volumes and White Matter Diffusion Variables at Term-Equivalent Age. *The Journal of Pediatrics*, *168*, 41–49.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.09.083>
- Colvin, M., McGuire, W., & Fowlie, P. W. (2004). Neurodevelopmental outcomes after preterm birth. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *329*(7479), 1390–1393. <https://doi.org/10.1136/bmj.329.7479.1390>
- Keogh, J. M., & Badawi, N. (2006). The origins of cerebral palsy. *Current Opinion in Neurology*, *19*(2), 129–134. <https://doi.org/10.1097/01.wco.0000218227.35560.0d>
- Koman, L. A., Smith, B. P., & Shilt, J. S. (2004). Cerebral palsy. *Lancet (London, England)*, *363*(9421), 1619–1631. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16207-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16207-7)
- Krägeloh-Mann, I., & Cans, C. (2009). Cerebral palsy update. *Brain & Development*, *31*(7), 537–544. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2009.03.009>
- Lafuente, H., Alvarez, F. J., Pazos, M. R., Alvarez, A., Rey-Santano, M. C., Mielgo, V., ... Martínez-Orgado, J. (2011). Cannabidiol reduces brain damage and improves functional recovery after acute hypoxia-ischemia in newborn pigs. *Pediatric Research*, *70*(3), 272–277.
- Linsell, L., Malouf, R., Morris, J., Kurinczuk, J. J., & Marlow, N. (2016). Prognostic factors for cerebral palsy and motor impairment in children born very preterm or very low birthweight: a systematic review. *Developmental Medicine & Child Neurology*, n/a-n/a. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12972>
- McCrea Heather and Ment Laura. (2010). NIH Public Access. *Prevention*, *35*(4). <https://doi.org/10.1016/j.clp.2008.07.014>.The
- Nelson, K. B. (2003). Can we prevent cerebral palsy? *The New England Journal of Medicine*, *349*(18), 1765–1769. <https://doi.org/10.1056/NEJMsb035364>
- Nelson, K. B. (2008). Causative factors in cerebral palsy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, *51*(4), 749–762. <https://doi.org/10.1097/GRF.0b013e318187087c>
- Papile, L. A., Burstein, J., Burstein, R., & Koffler, H. (1978). Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *The Journal of Pediatrics*, *92*(4), 529–534.
- Pazos, M. R., Mohammed, N., Lafuente, H., Santos, M., Martínez-Pinilla, E., Moreno, E., ... Martínez-Orgado, J. (2013). Mechanisms of cannabidiol neuroprotection in hypoxic-ischemic newborn pigs: role of 5HT(1A) and CB2 receptors. *Neuropharmacology*, *71*, 282–291. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.03.027>
- Volpe, J. J. (2001). Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant. *Pediatric Research*, *50*(5), 553–562. <https://doi.org/10.1203/00006450-200111000-00003>

4. Addressing the role of CB₁ receptors in myelin biology: immunohistochemical and electron microscopy studies in CB₁ knockout mice.

Premio de la 19^a Reunión Anual de la SEIC, categoría Comunicación Poster Predoctoral (Madrid, 2018)

Andrea Manterola

Departamento de Neurociencias, Facultad de Medicina y Enfermería, Universidad del País Vasco UPV/EHU, Leioa.

Achucarro Basque Center for Neuroscience, Leioa.

Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Madrid.

La mielina es una estructura multilaminar formada por membranas plasmáticas que rodean los axones de las neuronas. Esta estructura funciona como aislante axonal permitiendo la conducción saltatoria del impulso nervioso, además de ofrecer protección y soporte metabólico a las neuronas (Nave and Werner, 2014). Los oligodendrocitos (OLs) son las células responsables de la formación de la vaina de mielina en el sistema nervioso central (SNC). En roedores, la mayoría de estas células se forman en las primeras 6 semanas de desarrollo postnatal a partir de células precursoras (OPCs) que expresan el proteoglicano NG2 (Richardson et al., 2011). Una vez finalizado el periodo de mielinización, una proporción de OPCs persiste en el SNC adulto y constituyen un aproximadamente el 5% de las células neurales. Estos OPCs continúan dividiéndose y diferenciándose en OLs maduros mielinizantes a lo largo de la vida. Este proceso contribuye al mantenimiento y la remodelación de la mielina en condiciones fisiológicas, así como a procesos de reparación en enfermedades desmielinizantes como la esclerosis múltiple (EM) (Young et al., 2013; McKenzie et al., 2014).

La señalización endocannabinoide a través de los receptores CB₁ se encuentra activa en estadios tempranos del desarrollo cerebral y regula una gran variedad de procesos cruciales que incluyen la proliferación de precursores neuronales, la especificación de neuronas piramidales y la generación de células gliales, entre otros (Harkany et al. 2007; Aguado et al., 2006). En lo que a células de linaje oligodendroglial se refiere, diversos estudios sugieren que los OPCs y los OLs expresan receptores CB₁ funcionales que mediarían efectos protectores en situaciones de daño excitotóxico, estrés

oxidativo y privación trófica (Bernal-Chico et al., 2015; Molina-Holgado et al., 2002; Ribeiro et al., 2013). Se ha descrito asimismo que los OPCs y los OLs expresan la maquinaria enzimática necesaria para la producción del endocannabinoide 2-AG, el cual, a través de la activación de receptores cannabinoideos, regularía la proliferación de estas células y su maduración a OLs mielinizantes (Gomez et al., 2010; Gomez et al., 2015). A pesar de la relevancia de estos mecanismos en los procesos de daño y reparación de la mielina que caracterizan la EM, a día de hoy no existen evidencias concluyentes en la literatura que demuestren la expresión de receptores CB₁ en las células de linaje oligodendroglial. Asimismo, el papel de los receptores CB₁ en la formación de la mielina ha sido escasamente analizado utilizando modelos *in vivo*.

En el presente estudio analizamos la localización ultraestructural de los receptores CB₁ en la oligodendroglia del cerebro de ratón adulto (P60) mediante técnicas de microscopía electrónica. Por un lado, cuantificamos el inmunomarcaje de la proteína CB₁ en OLs y OPCs de ratones wild-type (WT) y knockout constitutivos para el receptor CB₁ (CB₁R-KO). Evaluamos, asimismo, la expresión de la proteína CB₁ en OPCs utilizando para ello ratones que expresan la proteína EYFP bajo el control del promotor de NG2 (NG2-CB₁-WT y NG2-CB₁-KO). Aplicando un procedimiento de inmunomarcaje simple, basado en el uso de partículas de oro intensificadas con plata para detectar la proteína CB₁, observamos que aproximadamente un 27% de los OLs mielinizantes del cuerpo calloso, identificados gracias a sus características ultraestructurales, expresan receptores CB₁ en su membrana citoplasmática. En segundo lugar, mediante un marcaje doble

de inmuno-oro intensificado con plata para identificar la proteína CB₁ combinado con el método de la inmunoperoxidasa para identificar los procesos NG2-EYFP positivos de los OPCs, observamos que alrededor del 11% de OPCs del *stratum radiatum* de la región CA1 hipocámpal, expresan receptores CB₁ en ratones NG2-CB₁-WT, porcentaje que desciende a un 4% en el caso de los ratones NG2-CB₁-KO.

Como segundo objetivo de este trabajo, evaluamos posibles cambios en el proceso de mielinización en ratones CB₁R-KO a diferentes estadios del desarrollo postnatal (P10-P20-P30). A pesar de no observar diferencias en el grosor de la vaina de mielina en la sustancia blanca subcortical, evaluada mediante un análisis de *g*-ratios a P30, los resultados obtenidos sugieren un incremento transitorio en la densidad de OPCs en esta región anatómica de los ratones CB₁R-KO a P20, que podría ser indicativo de un retraso en el proceso de maduración oligodendroglial.

Finalmente, analizamos el número de terminales vGluT1 positivos en contacto con células NG2 en esta misma área de sustancia blanca. Los resultados muestran que, a día 10 del desarrollo postnatal, los ratones CB₁R-KO exhiben un incremento en el número de sinapsis glutamatérgicas en contacto con OPCs en la sustancia blanca subcortical.

En conjunto, nuestros resultados demuestran la expresión de receptores CB₁ en OPCs y OLs del cerebro de ratón y respaldan la posibilidad de que estas poblaciones receptorales regulen los procesos de mielinización y remielinización *in vivo*.

BIBLIOGRAFÍA:

Aguado T, Palazuelos J, Monory K, Stella N, Cravatt B, Lutz B, Marsicano G, Kokaia Z, Guzmán M, Galve-Roperh I (2006) The endocannabinoid system promotes astroglial differentiation by acting on neural progenitor cells. *J Neurosci* 26:155-61

Bernal-Chico A, Canedo M, Manterola A, Victoria Sánchez-Gómez M, Pérez-Samartín A, Rodríguez-Puertas R, Matute C, Mato S (2015) Blockade of monoacylglycerol lipase inhibits oligodendrocyte excitotoxicity and

prevents demyelination in vivo. *Glia* 63:163-76.

Gomez O, Arevalo-Martin A, Garcia-Ovejero D, Ortega-Gutierrez S, Cisneros JA, Almazan G, et al. (2010) The constitutive production of the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol participates in oligodendrocyte differentiation. *Glia* 58: 1913-27.

Gomez O, Sanchez-Rodriguez MA, Ortega-Gutierrez S, Vazquez-Villa H, Guaza C, Molina-Holgado F, Molina-Holgado E (2015) A basal tone of 2-Arachidonoylglycerol Contributes to Early Oligodendrocyte Progenitor Proliferation by Activating Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K)/AKT and Mammalian Target of Rapamycin (MTOR) Pathways. *J Neuroimmune Pharmacol* 10:309-17

Harkany T, Guzmán M, Galve-Roperh I, Berghuis P, Devi LA, Mackie K (2007) The emerging functions of endocannabinoid signaling during CNS development. *Trends Pharmacol Sci* 28:83-92.

McKenzie IA, Ohayon D, Li H, de Faria JP, Emery B, Tohyama K, Richardson WD (2014) Motor skill learning requires active central myelination. *Science* 17:318-22.

Molina-Holgado E, Vela JM, Arévalo-Martín A, Almazán G, Molina-Holgado F, Borrell J, Guaza C (2002) Cannabinoids promote oligodendrocyte progenitor survival: involvement of cannabinoid receptors and phosphatidylinositol-3 kinase/akt signalling. *J Neurosci* 22:9742-53.

Nave KA, Werner HB (2014) Myelination of the nervous system: mechanisms and functions. *Annu Rev Cell Dev Biol* 30:503-33.

Richardson WD, Young KM, Tripathi RB, McKenzie I (2011) NG2-glia as multipotent neural stem cells: fact or fantasy? *Neuron* 70:661-73

Ribeiro R, Yu F, Wen J, Vana A, Zhang Y (2013) Therapeutic potential of a novel cannabinoid agent CB52 in the mouse model of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Neuroscience* 254: 427-42.

Young KM, Psachoulia K, Tripathi RB, Dunn SJ, Cossell L, Attwell D, Tohyama K, Richardson WD (2013) Oligodendrocyte dynamics in the healthy adult CNS: evidence for myelin remodeling. *Neuron* 77:873-85.

5. Agenda

29th Annual ICRS Symposium on the Cannabinoids

Bethesda (EEUU) del 29 junio al 4 de Julio 2019

Más información: <http://new.icrs.co/>

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/>

20ª Reunión Anual de la SEIC

Barcelona, del 21 al 23 de Noviembre 2019

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

6. Últimas publicaciones sobre cannabinoides de investigadores españoles

- Al-Zoubi R, Morales P, Reggio PH. Structural Insights into CB1 Receptor Biased Signaling. *Int J Mol Sci.* 2019 Apr 13;20(8).

- Mensen VT, Vreeker A, Nordgren J, Atkinson A, de la Torre R, Farré M, Ramaekers JG, Brunt TM. Psychopathological symptoms associated with synthetic cannabinoid use: a comparison with natural cannabis. *Psychopharmacology (Berl).* 2019 Apr 9

- Caprioglio D, Allegrone G, Pollastro F, Valera S, Lopatriello A, Collado JA, Munoz E, Appendino G, Tagliatalata-Scafati O. O-Methyl Phytocannabinoids: Semi-synthesis, Analysis in Cannabis Flowerheads, and Biological Activity. *Planta Med.* 2019 Apr 1.

- Ruiz-Calvo A, Bajo-Grañeras R, Maroto IB, Zian D, Grabner GF, García-Taboada E, Resel E, Zechner R, Zimmermann R, Ortega-Gutiérrez S, Galve-Roperh I, Bellocchio L, Guzmán M. Astroglial monoacylglycerol lipase controls mutant huntingtin-induced damage of striatal neurons. *Neuropharmacology.* 2019 May 15;150:134-144.

- Murataeva N, Miller S, Dhopeswarkar A, Leishman E, Daily L, Taylor X, Morton B, Lashmet M, Bradshaw H, Hillard CJ, Romero J, Straiker A. Cannabinoid CB2R receptors are upregulated with corneal injury and regulate the course of corneal wound healing. *Exp Eye Res.* 2019 Mar 21;182:74-84.

- Agualeles J, Paraíso-Luna J, Palomares B, Bajo-Grañeras R, Navarrete C, Ruiz-Calvo A, García-Rincón D, García-Taboada E, Guzmán M, Muñoz E, Galve-Roperh I. Oral administration of the cannabigerol derivative VCE-003.2 promotes subventricular zone neurogenesis and protects against mutant huntingtin-induced neurodegeneration. *Transl Neurodegener.* 2019 Mar 8;8:9.

- Menendez-Miranda I, Garcia-Alvarez L, Garcia-Portilla MP, Gonzalez-Blanco L, Saiz PA, Bobes J. History of Lifetime Cannabis Use Is Associated with Better Cognition and Worse Real-World Functioning in Schizophrenia Spectrum Disorders. *Eur Addict Res.* 2019 Mar 21;25(3):111-118.

- Díaz-Ruano S, López-Pérez AE, Girón R, Pérez-García I, Martín-Fontelles MI, Abalo R. Fluoroscopic Characterization of Colonic Dysmotility Associated to Opioid and Cannabinoid Agonists in Conscious Rats. *J Neurogastroenterol Motil.* 2019 Apr 30;25(2):300-315.

- Huerta DH, Sanchez EBA, Garcia CAC, Viorreta RT. 17 D2 Receptor Partial Agonists in Dual Disorders: Use of Aripiprazole in Psychotic Disorder and Comorbid Substance Use Disorder. *CNS Spectr.* 2019 Feb;24(1):181-182.

- Muguruza C, Redon B, Fois GR, Hurel I, Scocard A, Nguyen C, Stevens C, Soria-Gomez E, Varilh M, Cannich A, Danialt J, Busquets-Garcia A, Pelliccia T, Caillé S, Georges F, Marsicano G, Chaouloff F. The motivation for exercise over palatable food is dictated by cannabinoid type-1 receptors. *JCI Insight.* 2019 Mar 7;4(5). pii: 126190.

- García-Martín A, Garrido-Rodríguez M, Navarrete C, Caprioglio D, Palomares B, DeMesa J, Rolland A, Appendino G, Muñoz E. Cannabinoid derivatives acting as dual PPAR γ /CB2 agonists as therapeutic agents for systemic sclerosis. *Biochem Pharmacol*. 2019 May;163:321-334.
- Romero-Sanchiz P, Nogueira-Arjona R, Pastor A, Araos P, Serrano A, Boronat A, Garcia-Marchena N, Mayoral F, Bordallo A, Alen F, Suárez J, de la Torre R, Pavón FJ, Rodríguez de Fonseca F. Plasma concentrations of oleoylethanolamide in a primary care sample of depressed patients are increased in those treated with selective serotonin reuptake inhibitor-type antidepressants. *Neuropharmacology*. 2019 May 1;149:212-220.
- Franco R, Villa M, Morales P, Reyes-Resina I, Gutiérrez-Rodríguez A, Jiménez J, Jagerovic N, Martínez-Orgado J, Navarro G. Increased expression of cannabinoid CB2 and serotonin 5-HT1A heteroreceptor complexes in a model of newborn hypoxic-ischemic brain damage. *Neuropharmacology*. 2019 Feb 7.
- Antonazzo M, Gutierrez-Ceballos A, Bustinza I, Ugedo L, Morera-Herreras T. Cannabinoids differentially modulate cortical information transmission through the sensorimotor or medial prefrontal basal ganglia circuits. *Br J Pharmacol*. 2019 Apr;176(8):1156-1169.
- Blasco-Benito S, Moreno E, Seijo-Vila M, Tundidor I, Andradas C, Caffarel MM, Caro-Villalobos M, Urigüen L, Diez-Alarcia R, Moreno-Bueno G, Hernández L, Manso L, Homar-Ruano P, McCormick PJ, Bibic L, Bernadó-Morales C, Arribas J, Canals M, Casadó V, Canela EI, Guzmán M, Pérez-Gómez E, Sánchez C. Therapeutic targeting of HER2-CB2R heteromers in HER2-positive breast cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019 Feb 26;116(9):3863-3872.
- Vázquez-Bourgon J, Setién-Suero E, Pilar-Cuéllar F, Romero-Jiménez R, Ortiz-García de la Foz V, Castro E, Crespo-Facorro B. Effect of cannabis on weight and metabolism in first-episode non-affective psychosis: Results from a three-year longitudinal study. *J Psychopharmacol*. 2019 Mar;33(3):284-294.
- Martínez-Pinilla E, Aguinaga D, Navarro G, Rico AJ, Oyarzábal J, Sánchez-Arias JA, Lanciego JL, Franco R. Targeting CB1 and GPR55 Endocannabinoid Receptors as a Potential Neuroprotective Approach for Parkinson's Disease. *Mol Neurobiol*. 2019 Jan 28.
- García-Rincón D, Díaz-Alonso J, Paraíso-Luna J, Ortega Z, Agualeles J, de Salas-Quiroga A, Jou C, de Prada I, Martínez-Cerdeño V, Aronica E, Guzmán M, Pérez-Jiménez MÁ, Galve-Roperh I. Contribution of Altered Endocannabinoid System to Overactive mTORC1 Signaling in Focal Cortical Dysplasia. *Front Pharmacol*. 2019 Jan 9;9:1508.
- González-Naranjo P, Pérez-Macias N, Pérez C, Roca C, Vaca G, Girón R, Sánchez-Robles E, Martín-Fontelles MI, de Ceballos ML, Martín-Requero A, Campillo NE, Páez JA. Indazolylketones as new multitarget cannabinoid drugs. *Eur J Med Chem*. 2019 Mar 15;166:90-107.
- Navarro-Romero A, Vázquez-Oliver A, Gomis-González M, Garzón-Montesinos C, Falcón-Moya R, Pastor A, Martín-García E, Pizarro N, Busquets-García A, Revest JM, Piazza PV, Bosch F, Dierssen M, de la Torre R, Rodríguez-Moreno A, Maldonado R, Ozaita A. Cannabinoid type-1 receptor blockade restores neurological phenotypes in two models for Down syndrome. *Neurobiol Dis*. 2019 May;125:92-106.
- Kotlar I, Rangel-López E, Colonnello A, Aguilera-Portillo G, Serratos IN, Galván-Arzate S, Pedraza-Chaverri J, Túnez I, Wajner M, Santamaría A. Anandamide Reduces the Toxic Synergism Exerted by Quinolinic Acid and Glutaric Acid in Rat Brain Neuronal Cells. *Neuroscience*. 2019 Mar 1;401:84-95.
- Aso E, Fernández-Dueñas V, López-Cano M, Taura J, Watanabe M, Ferrer I, Luján R, Ciruela F. Adenosine A2A-Cannabinoid CB1 Receptor Heteromers in the Hippocampus: Cannabidiol Blunts Δ 9-Tetrahydrocannabinol-Induced Cognitive Impairment. *Mol Neurobiol*. 2019 Jan 4.
- Lax P, Kutsyr O, Esquivá G, Altavilla C, Maneu V, Cuenca N. Cannabinoid-mediated retinal rescue correlates with improved circadian parameters in retinal dystrophic rats. *Exp Eye Res*. 2019 Mar;180:192-199.
- Tarragon E, Moreno JJ. Cannabinoids, Chemical Senses, and Regulation of Feeding Behavior. *Chem Senses*. 2019 Jan 29;44(2):73-89.

- Aparicio-Blanco J, Sebastián V, Benoit JP, Torres-Suárez AI. Lipid nanocapsules decorated and loaded with cannabidiol as targeted prolonged release carriers for glioma therapy: In vitro screening of critical parameters. *Eur J Pharm Biopharm.* 2019 Jan;134:126-137.
- Barata L, Arruza L, Rodríguez MJ, Aleo E, Vierge E, Criado E, Sobrino E, Vargas C, Ceprián M, Gutiérrez-Rodríguez A, Hind W, Martínez-Orgado J. Neuroprotection by cannabidiol and hypothermia in a piglet model of newborn hypoxic-ischemic brain damage. *Neuropharmacology.* 2019 Mar 1;146:1-11.
- Olesti E, De Toma I, Ramaekers JG, Brunt TM, Carbó ML, Fernández-Avilés C, Robledo P, Farré M, Dierssen M, Pozo ÓJ, de la Torre R. Metabolomics predicts the pharmacological profile of new psychoactive substances. *J Psychopharmacol.* 2019 Mar;33(3):347-354.
- Saravia R, Ten-Blanco M, Julià-Hernández M, Gagliano H, Andero R, Armario A, Maldonado R, Berrendero F. Concomitant THC and stress adolescent exposure induces impaired fear extinction and related neurobiological changes in adulthood. *Neuropharmacology.* 2019 Jan;144:345-357.
- Viudez-Martínez A, García-Gutiérrez MS, Medrano-Relinque J, Navarrón CM, Navarrete F, Manzanares J. Cannabidiol does not display drug abuse potential in mice behavior. *Acta Pharmacol Sin.* 2019 Mar;40(3):358-364.
- Matrov D, Kaart T, Lanfumey L, Maldonado R, Sharp T, Tordera RM, Kelly PA, Deakin B, Harro J. Cerebral oxidative metabolism mapping in four genetic mouse models of anxiety and mood disorders. *Behav Brain Res.* 2019 Jan 1;356:435-443.
- Aguilera-Portillo G, Rangel-López E, Villeda-Hernández J, Chavarría A, Castellanos P, Elmazoglu Z, Karasu Ç, Túnez I, Pedraza G, Königsberg M, Santamaría A. The Pharmacological Inhibition of Fatty Acid Amide Hydrolase Prevents Excitotoxic Damage in the Rat Striatum: Possible Involvement of CB1 Receptors Regulation. *Mol Neurobiol.* 2019 Feb;56(2):844-856.
- Bonilla-Del Rio I, Puente N, Peñasco S, Rico I, Gutiérrez-Rodríguez A, Elezgarai I, Ramos A, Reguero L, Gerrikagoitia I, Christie BR, Nahirney P, Grandes P. Adolescent ethanol intake alters cannabinoid type-1 receptor localization in astrocytes of the adult mouse hippocampus. *Addict Biol.* 2019 Mar;24(2):182-192.

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) Carmen Rodríguez (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