

Contenido

1. Saludo del Presidente.
2. Premio de la 19ª Reunión anual de la SEIC, mejor comunicación oral, categoría Predoctoral: Comparación del efecto antitumoral de cannabinoides puros frente a extractos completos de la planta cannabis sativa en modelos preclínicos de cáncer de mama. Autora: Marta Seijo Vila.
3. Premio de la 19ª Reunión anual de la SEIC, mejor póster, categoría Postdoctoral: Structural insights into the β arrestin-cb1 receptor interaction: NMR and CD studies on model peptides. Autora: Paula Morales.
4. Cannabis, empatía y procesamiento de las emociones.
5. Agenda.
6. Últimas publicaciones sobre cannabinoides de investigadores españoles.

1. Saludo del Presidente.

Queridos amigos,

Estamos ya a las puertas de nuestra vigésima Reunión Anual. Todo un hito para nuestra joven Sociedad. Parece increíble, pero nada menos que veinte años nos separan de la primera vez que nos reunimos algunos de nosotros en Madrid, con la presencia de los profesores Raphael Mechoulam y Roger Pertwee. En estos años hemos podido compartir los muchos avances que se han producido en nuestro campo de investigación y, quizá igualmente importante, hemos sabido mantener un estilo propio en las reuniones de nuestra Sociedad: altísima calidad científica, papel destacado de los jóvenes, invitados de gran nivel, cordialidad y cercanía y, en muchos casos, amistad y cariño fraguados con el paso de los años y el respeto y la admiración mutuas.

En esta próxima Reunión tocará renovar la Junta Directiva de la SEIC y, con ello, personalmente yo dejaré la Presidencia. No puedo negaros que se me hace un pequeño nudo en el estómago, más que nada por lo rápido que pasa el tiempo y lo poco que nos damos cuenta de ello. Estos años he disfrutado mucho con la tarea encomendada y no puedo dejar de compartir con vosotros lo fácil que me ha resultado al estar rodeado de toda la Junta Directiva y, muy especialmente, por contar con el trabajo y apoyo de nuestra secretaria, Ruth Pazos. Sin ella, desde luego nada habría sido igual. Su dedicación y esfuerzo se ha dejado notar en cada aspecto de la actividad de nuestra Sociedad. Muchas gracias a todos.

Un abrazo,
Julián

2. Comparación del efecto antitumoral de cannabinoides puros frente a extractos completos de la planta cannabis sativa en modelos preclínicos de cáncer de mama.

Premio Mejor Comunicación Oral Predoctoral, 19ª Reunión anual de la SEIC, Madrid (2018)

Marta Seijo Vila

Dpto. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular

Universidad Complutense de Madrid

El cáncer de mama es el tipo más común de cáncer y la segunda causa de muerte entre las mujeres occidentales (1). Es una enfermedad muy heterogénea en términos de marcadores moleculares, pronóstico y respuesta a tratamiento. Siguiendo criterios moleculares podemos clasificar esta enfermedad en tres subtipos: tumores receptores de estrógenos y/o progesterona-positivos (ER+/PR+) o dependiente de hormonas, que constituyen aproximadamente el 60-70 % de los casos; tumores HER2+, correspondientes al 15-20 %; y tumores ER-/PR-/HER2- o triple-negativos, que representan el 10-15 % del total (2, 3).

Los tumores ER+/PR+ se consideran los menos agresivos. Las estrategias terapéuticas utilizadas en estos casos tienen como objetivo el bloqueo de la señalización estrogénica, ya sea extirpando quirúrgicamente la fuente endógena de estrógenos (los ovarios), utilizando moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (como el agonista parcial Tamoxifeno), o inhibiendo la aromatasas (principal enzima responsable de la síntesis de estrógenos).

Por otro lado, en los tumores HER2+, caracterizados por la sobreexpresión del receptor tirosina quinasa HER2, la estrategia terapéutica más extendida se basa en el uso del anticuerpo monoclonal anti-HER2 Trastuzumab. También se pueden emplear

moléculas pequeñas que inhiben la actividad tirosina quinasa de este receptor, como por ejemplo Lapatinib.

Los tumores ER-/PR-/HER2- son los más agresivos. En este caso, y dada la falta de marcadores específicos, no existe la posibilidad de utilizar estrategias dirigidas, por lo que estos pacientes solo pueden recurrir a la quimioterapia estándar (3, 4).

A pesar de que en los últimos años se han incorporado a la clínica numerosos tratamientos que han mejorado la vida de las pacientes con cáncer de mama, algunas de ellas presentan resistencia a los mismos, tanto innata como adquirida después de un tiempo de respuesta inicial. Es por ello necesaria la búsqueda de nuevas terapias para combatir esta enfermedad. Es en este contexto en el que nuestro grupo de investigación centra sus estudios en el potencial antitumoral de los cannabinoides. Estos compuestos, exclusivos de la planta Cannabis sativa, se han usado durante décadas para obtener beneficio terapéutico. En el campo de la oncología, son conocidos los efectos paliativos (analgésicos, estimuladores del apetito, inhibidores de vómitos y náuseas inducidas por la quimioterapia, etc.) que producen en los pacientes. Sin embargo, se ha demostrado que estos compuestos producen además respuestas antitumorales en modelos celulares y animales de cáncer (5).

Aunque el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) es el cannabinoide más abundante en *C. sativa*, esta planta produce más de un centenar de cannabinoides y otros compuestos (terpenoides, flavonoides, alcaloides, etc.) con actividad terapéutica potencial. En los últimos años, se han observado además efectos sinérgicos entre algunos de ellos (ya sea entre compuestos cannabinoides entre sí o con otros elementos no cannabinoides) (6).

Todo ello nos ha llevado a preguntarnos si extractos completos de la planta ricos en THC, podrían ser mejores estrategias terapéuticas que el THC puro para producir respuestas antitumorales en los diferentes subtipos de cáncer de mama.

Para responder esta pregunta llevamos a cabo experimentos de viabilidad celular en dos líneas celulares de cada uno de los subtipos de cáncer de mama, y experimentos in vivo en modelos basados en xenotransplantes subcutáneos. En todos los casos observamos respuestas antitumorales inducidas tanto por el THC puro como por el extracto, independientemente del subtipo de cáncer de mama estudiado, y que éste último era siempre más potente.

Decidimos entonces analizar si los 5 terpenos más abundantes en el extracto (β -cariofileno, linalol, α -humuleno, nerolidol 1 y β -pineno) eran los responsables de su mayor potencia. Para ello combinamos una mezcla de los mismos con THC puro en la misma proporción en la que aparecían en el extracto. El cocktail de terpenos no incrementó la acción del THC sobre la viabilidad de las células tumorales en cultivo en ninguno de los subtipos de cáncer de mama. Estos resultados sugieren que otros compuestos (o

combinación de compuestos) son los responsables del incremento en potencia del extracto frente al THC puro.

Los estudios mecanísticos que realizamos (utilizando los antagonistas selectivos de los receptores CB1 y CB2 SR1 y SR2, respectivamente, y el compuesto antioxidante tocoferol) demostraron que la acción antitumoral del THC se produce a través de la activación del receptor CB2 y de la formación de especies reactivas de oxígeno. Sin embargo, el bloqueo de estas dos vías de señalización no fue capaz de prevenir la acción antitumoral del extracto, lo que sugiere que su contribución a la respuesta final es pequeña y que se ejerce a través de rutas alternativas.

A continuación, analizamos si la combinación de nuestras preparaciones cannabinoides modificaba de alguna manera (positiva o negativamente) la eficacia de terapias antitumorales estándar (Tamoxifeno, Lapatinib y Cisplatino para las células ER+/PR+, HER2+ y triple-negativas, respectivamente). En los experimentos en cultivos celulares observamos efectos aditivos. Sin embargo, esta respuesta no se produjo en los modelos in vivo (ni tampoco interferencias entre tratamientos). Creemos que esto puede deberse a que las dosis que utilizamos en nuestros estudios produjeron un efecto individual muy potente, que no dejó margen de mejora a la combinación. Nos gustaría por tanto repetir estos experimentos utilizando dosis más bajas de los tratamientos.

Otros estudios que nos gustaría realizar para completar este proyecto incluyen, por ejemplo, el estudio del potencial sinérgico del CBG y el THCA con el THC. En el extracto utilizado en este trabajo había

cantidades pequeñas (aunque quizá funcionalmente significativas) de ambos. El CBG produce respuestas antitumorales en modelos de cáncer de colon (7), y el THCA ha sido descrito recientemente como agonista del receptor PPAR- γ , que está asociado a respuestas apoptóticas en células cancerígenas (8).

Todos estos resultados, recogidos en Blasco-Benito et al., 2018 (9), apoyan la idea de que los extractos completos de la planta *Cannabis sativa* podrían ser mejores estrategias terapéuticas que el THC puro.

Bibliografía

1. Hergueta-Redondo M, Palacios J, Cano A, Moreno-Bueno G. (2008). "New" molecular taxonomy in breast cancer. *Clin Transl Oncol*, 10: 777-785.
2. Higgins MJ, Baselga J. (2011). Targeted therapies for breast cancer. *J Clin Invest*, 121(10): 3797-3803.
3. Corona SP, Sobhani N, Ianza A, Roviello G, Mustacchi G, Bortul M, Zanconati F, Generali D. (2017). Advances in systemic therapy for metastatic breast cancer: future perspectives. *Med Oncol*, 34: 119.
4. Caffarel MM, Andradas C, Pérez-Gómez E, Guzmán M, Sánchez C. (2012). Cannabinoids: a new hope for breast cancer therapy? *Cancer Treat Rev*, 38: 911-918.
5. Velasco G, Sánchez C, Guzmán M. (2016). Anticancer mechanisms of cannabinoids. *Curr Oncol*, 23(S2): S23-S32.
6. Russo E. (2011). Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *Br J Pharmacol*, 163: 1344-1364.
7. Borrelli F, Pagano E, Romano B, Panzera S, Maiello F, Coppola D, De Petrocellis L, Buono L, Orlando P, Izzo AA. (2014). Colon carcinogenesis is inhibited by the TRPM8 antagonist cannabigerol, a Cannabis-derived non-psychoactive cannabinoid. *Carcinogenesis*, 35 (12): 2787–2797.
8. Nadal X, Del Rio C, Casano S, Palomares B, Ferreiro-Vera C, Navarrete C, Sanchez-Carnerero C, Cantarero I, Bellido ML, Meyer S. (2017). Tetrahydrocannabinolic acid is a potent PPAR γ agonist with neuroprotective activity. *Br. J. Pharmacol*, 174 (23): 4263 – 4276.
9. Blasco-Benito S, Seijo-Vila M, Caro-Villalobos M, Tundidor I, Andradas C, García-Taboada E, Wade J, Smith S, Guzmán M, Pérez-Gómez E, Gordon M, Sánchez C. (2018). Appraising the "entourage effect": antitumor action of a pure cannabinoid versus a botanical drug preparation in preclinical models of breast cancer. *Biochem Pharmacol*, 157: 285-293.

3. Structural insights into the β arrestin-cb1 receptor interaction: NMR and CD studies on model peptides.

Premio Mejor Póster Postdoctoral, 19ª Reunión anual de la SEIC, Madrid (2018)

Paula Morales Lázaro

Instituto de Química Médica. CSIC.

Activation of the CB1 receptor has been shown to induce different cellular signaling cascades through coupling to different effector proteins: G-protein (Gai/o) and β -arrestins (1/2). Numerous therapeutic applications have been demonstrated for CB1 agonists including anti-emesis and appetite stimulation for AIDS patients, symptomatic relief of neuropathic pain and spinal cord injury, and antitumoral effects. However, psychoactive side effects limit the use of these agonists. In this scenario, the search for a biased ligand that can induce specific receptor activation profiles resulting in specific subsets of signaling pathways (biased signaling) has recently received a special attention in the cannabinoid field.¹⁻³ This is due to the possibility of attaining different therapeutic effects and/or avoiding untoward effects while targeting the same receptor protein.

From a structural perspective, conformational changes in the receptor and rearrangements at the intracellular domain of the receptor that accompany ligand binding dictate the signaling pathways. The GPCR-binding interface for G proteins has been extensively studied whereas β -arrestin-GPCR complexes are poorly understood.⁴ In an effort to gain knowledge in this direction, we propose a biophysical approach to provide a mechanistic insight into the arrestin-CB1 interaction.

For this purpose, we designed peptides that mimic the motifs involved in the interacting region: β -arrestin1 finger loop and the transmembrane helix 7-helix 8 (TMH7-Hx8) elbow located at the intracellular side of the CB1 receptor. Circular dichroism (CD) and

NMR studies have been used to study the conformation of these peptides along with their interaction in aqueous solution, in the presence of trifluoroethanol (TFE), and using zwitterionic (dodecylphosphocholine, DPC) detergent micelles as membrane mimics.

The structure of the isolated peptides was firstly analyzed. CD spectra indicate that both peptides adopt mainly random conformations in water, whereas they strongly tend to form helical structures in the presence of 30% TFE and DPC micelles. Likewise, bidimensional NMR spectra showed that the CB1 and β -arrestin1 peptides form helical structures in TFE but not in aqueous solution. In order to characterize their interaction, the mixture of both peptides was also studied through CD and NMR in aqueous solution and in the presence of 30% TFE. Experimental CD spectra show significant differences with respect to the theoretical sum of the isolated peptides indicating an interaction between both peptides, which is especially remarkable in TFE. In agreement with the CD data, significant weighted NMR chemical shift differences were observed when comparing the independent peptides with the mixture. These changes are remarkable in the elbow region residues of the CB1 model peptide.

To sum up, the structure of CB1 (TMH7-Hx8) and β arrestin1 (finger loop region) model peptides has been solved using CD and NMR studies. Their interaction has been proved through CD and NMR studies. Ongoing studies of their interaction in DPC will help understanding the CB1/ β arrestin1 interface.

The elucidation of specific conformational changes in the CB1 receptor that result in distinct subsets of downstream signaling pathways through G-protein or β -arrestin can provide further insights into CB1 molecular pharmacology. This knowledge would enable the design of biased ligands to explore optimized therapeutic effects at this promising GPCR.

References

(1) Mallipeddi, S. et al. Functional selectivity at G-protein coupled receptors:

Advancing cannabinoid receptors as drug targets. *Biochem. Pharmacol.* 128, 1–11 (2017).

(2) Ibsen, M. S. et al. Cannabinoid CB1 and CB2 Receptor Signaling and Bias. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2, 48–60 (2017).

(3) Wouters, E. et al. Insights into biased signaling at cannabinoid receptors: synthetic cannabinoid receptor agonists. *Biochem Pharmacol* 169,113623 (2019).

(4) Al-Zoubi, R. et al. Structural Insights into CB1 Receptor Biased Signaling. *Int J Mol Sci* 20,1837.

4. Cannabis, empatía y procesamiento de las emociones.

Alejandro Higuera Matas. Departamento de Psicobiología. Facultad de Psicología. UNED.

Los seres humanos, al igual que muchos otros animales, somos criaturas sociales. En nuestras interacciones con los demás nos valemos de multitud de pistas para entender a nuestros semejantes. Estas pistas nos sirven, por ejemplo, para inferir el estado emocional de los que están a nuestro alrededor y actuar en consecuencia. El cannabis puede contribuir a esta capacidad que tenemos para “leer las emociones”. En efecto, a nadie se le escapa que los efectos agudos del cannabis pueden ser igual de notorios en la esfera social y afectiva como lo son en la de los procesos cognitivos. Si, por ejemplo, preguntamos a consumidores de cannabis por su experiencia en lo relativo a las relaciones personales o la empatía cuando acaban de fumar marihuana, la respuesta que se suele obtener es que los sentimientos de compasión, cercanía con el otro, preocupación por los demás aumentan así como la compasión (entendida en su sentido más etimológico, es decir apasionarse o *sufrir*

con el otro)¹. Todos estos sentimientos además pueden entenderse como constitutivos de los que se ha venido a llamar *empatía*. Algunos estudios, ya antiguos, se han preguntado por el papel de los cannabinoides en este proceso. En uno de estos trabajos, se estudió las autoevaluaciones de sujetos que habían fumado cannabis sobre su cercanía emocional a los demás en el contexto de una dinámica de grupo. En general los participantes que habían fumado cannabis pensaban que se habían mostrado más amigables y tranquilos con los demás y que, en general, entendían mejor al otro². Curiosamente, en otro experimento se estudiaban las evaluaciones tanto de las personas que habían fumado marihuana como las de aquellas con las que habían interactuado (y que no habían fumado), los resultados fueron diferentes. Lo que se observó en este caso es que las personas que interactuaban con los participantes que habían fumado cannabis consideraban que las

habilidades interpersonales de los mismos habían disminuido con respecto a una situación en la que sus interlocutores fumaron “placebo”¹ (en el estudio no indican en qué consistió este placebo). El argumento que esgrimen los autores para discutir las diferencias entre sus datos y los de las propias evaluaciones subjetivas de los fumadores de cannabis acerca de su empatía y habilidades interpersonales, es que la droga puede interferir con la capacidad de introspección y de evaluación emocional propia. Trabajos más recientes se han preguntado acerca de la capacidad potencial del THC para afectar a nuestra habilidad para reconocer emociones. En uno de ellos se observó que el THC afectaba a la capacidad para reconocer emociones concretas (por ejemplo la ira y el miedo, pero, curiosamente, apenas afectaba a la capacidad para reconocer la tristeza o la felicidad)³. Bossong y colaboradores replicaron estos datos, sugiriendo que el THC afectaba a la capacidad para reconocer emociones negativas (como el miedo) y no las positivas (como la alegría) y ello además parecía tener que ver con la capacidad del cannabinoide para afectar a una red de estructuras encefálicas encargadas de procesar las emociones positivas y negativas (amígdala, giro orbital frontal, hipocampo, giro parietal, corteza prefrontal y algunas regiones de la corteza parietal)⁴. Resulta muy interesante señalar que estos déficits en el procesamiento emocional asociados al THC no son permanentes y que, de hecho, la administración de CBD los mitiga (además se observó que el CBD administrado aisladamente podía mejorar el procesamiento emocional)⁵. Los datos actuales parecen sugerir además que, a nivel de procesamiento emocional explícito (es decir cuando se pide a los sujetos que reconozcan una emoción u otra en la cara de otra persona), no parece

haber efectos residuales del consumo crónico de cannabis ni tampoco sobre la empatía. Sin embargo, este consumo sí que parece afectar a la manera que tiene el cerebro de procesar los estados emocionales (esto se ha visto a través de datos de potenciales evocados relacionados con eventos, una medida electrofisiológica de función cerebral)^{6,7}. Teniendo en cuenta el papel crucial que juegan nuestras emociones y estados de ánimo en muchas patologías, resulta imprescindible estudiar el papel del sistema endocannabinoide en estos estados. De esta manera se podrán explorar nuevas terapias que puedan mitigar los déficits en la comunicación interpersonal que juegan un papel importante en trastornos como el autismo o la esquizofrenia. Por otro lado, el desarrollo de modelos animales de “conducta empática”⁸, nos ayudarán a determinar de una manera más certera y precisa la implicación del sistema endocannabinoide en un proceso psicológico tan fundamental como la empatía y la comprensión del otro.

Referencias

- ¹ Janowsky DS, Clopton PL, Leichner PP, Abrams AA, Judd LL, Pechnick R. (1979). Interpersonal effects of marijuana. A model for the study of interpersonal psychopharmacology. *Arch Gen Psychiatry*. Jul;36(7):781-5.
- ² Galanter M, Stillman R, Wyatt RJ, Vaughan TB, Weingartner H, Nurnberg FL. (1974). Marijuana and social behavior; a controlled study. *Arch Gen Psychiatry*. Apr;30(4):518-21.
- ³ Ballard ME, Bedi G, de Wit H. (2012). Effects of delta-9-tetrahydrocannabinol on evaluation of emotional images. *J Psychopharmacol*. Oct;26(10):1289-98.
- ⁴ Bossong MG, van Hell HH, Jager G, Kahn RS, Ramsey NF, Jansma JM. (2013). The

endocannabinoid system and emotional processing: a pharmacological fMRI study with Δ 9-tetrahydrocannabinol. *Eur Neuropsychopharmacol. Dec;23(12):1687-97.*

5 Hindocha C, Freeman TP, Schafer G, Gardener C, Das RK, Morgan CJ, Curran HV. (2015). Acute effects of delta-9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and their combination on facial emotion recognition: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in cannabis users. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015 Mar;25(3):325-34.

⁶ Lucy J. Troup, Stephanie Bastidas, Maia T. Nguyen, Jeremy A. Andrzejewski, Matthew Bowers, and Jason S. Nomi (2016). An Event-Related Potential Study on the Effects of Cannabis on Emotion Processing. *PLoS One. Feb 29;11(2).*

⁷ Torrence RD, Rojas DC, Troup LJ. (2019). Awareness of Emotional Expressions in Cannabis Users: An Event-Related Potential Study. *Front Psychol.* 2019 Feb 1;10:69.

⁸ Ben-Ami Bartal I, Decety J, Mason P.(2011). Empathy and pro-social behavior in rats. *Science. Dec 9;334(6061):1427-30.*

5. Agenda.

(IACM) Conference 2019

Berlín (Alemania) del 31 de octubre al 2 de noviembre 2019

Más información: <https://www.cannabis-med.org/index.php?tpl=page&id=214&lng=es>

20ª Reunión Anual de la SEIC

Barcelona, del 21 al 23 de noviembre de 2019

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

British Pharmacological Society's annual meeting - Pharmacology 2019

Edimburgo (Escocia, UK), del 15 al 17 de diciembre de 2019

Más información: <https://www.bps.ac.uk/news-events/events/2019/pharmacology-2019#>

6. Últimas publicaciones sobre cannabinoides de investigadores españoles.

Personality Traits among the Various Profiles of Substance Use Disorder Patients: New Evidence Using the DSM-5 Section III Framework. Moraleda E, Ramírez López J, Fernández-Calderón F, Lozano ÓM, Diaz-Batanero C. *Eur Addict Res.* 2019;25(5):238-247. doi: 10.1159/000500806.

Types of Polydrug Use Among Spanish Students in Health Sciences. Font-Mayolas S, Hernández-Serrano O, Gras ME, Sullman MJM. *J Addict Nurs.* 2019 Apr/Jun;30(2):108-113. doi: 10.1097/JAN.0000000000000274.

Potential metabolic and behavioural roles of the putative endocannabinoid receptors GPR18, GPR55 and GPR119 in feeding. Ramírez-Orozco RE, García-Ruiz R, Morales P, Villalón CM, Villafán-Bernal JR, Marichal-Cancino BA. *Curr Neuropharmacol.* 2019;17(10):947-960. doi: 10.2174/1570159X17666190118143014.

Community Screening, Identification, and Referral to Primary Care, for Hepatitis C, B, and HIV Among Homeless Persons in Los Angeles. Fuster D, Gelberg L. *J Community Health.* 2019 May 24. doi: 10.1007/s10900-019-00679-w.

Comparison between a morocco and a native-born population, in a sample of first episode psychosis. Arranz S, Camacho J, Andrés C, Niubó I, Sanchez Gistau V. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2019 May 17. pii: S1888-9891(19)30048-5. doi: 10.1016/j.rpsm.2019.03.004

Gene-environment interaction between an endocannabinoid system genetic polymorphism and cannabis use in first episode of psychosis. Bioque M, Mas S, Costanzo MC, Cabrera B, Lobo A, González-Pinto A, Rodríguez-Toscano E, Corripio I, Vieta E, Baeza I, Ibáñez Á, Fraile MG, Cuesta MJ, Mezquida G, Lafuente A, Bernardo M; PEPs GROUP. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2019 Jun;29(6):786-794. doi: 10.1016/j.euroneuro.2019.04.005. Epub 2019 May 7.

Towards A Molecular Understanding of The Cannabinoid Related Orphan Receptor GPR18: A Focus on Its Constitutive Activity. Sotudeh N, Morales P, Hurst DP, Lynch DL, Reggio PH. *Int J Mol Sci.* 2019 May 9;20(9). pii: E2300. doi: 10.3390/ijms20092300.

Gender differences of patients at-risk for psychosis regarding symptomatology, drug use, comorbidity and functioning - Results from the EU-GEI study. Menghini-Müller S, Studerus E, Ittig S, Heitz U, Egloff L, Andreou C, Valmaggia LR, Kempton MJ, van der Gaag M, de Haan L, Nelson B, Barrantes-Vidal N, Nordentoft M, Ruhrmann S, Sachs G, Rutten BP, Os JV, Riecher-Rössler A; EU-GEI High Risk Study Group, McGuire P, Valmaggia LR, Kempton MJ, Calem M, Tognin S, Modinos G, de Haan L, van der Gaag M, Velthorst E, Kraan TC, van Dam DS, Burger N, Nelson B, McGorry P, Amminger GP, Pantelis C, Politis A, Goodall J, Riecher-Rössler A, Borgwardt S, Rapp C, Ittig S, Studerus E, Smieskova R, Bressan R, Gadelha A, Brietzke E, Asevedo G, Asevedo E, Zugman

A, Barrantes-Vidal N, Domínguez-Martínez T, Racioppi A, Cristóbal-Narváez P, Kwapil TR, Monsonet M, Kazes M, Daban C, Bourgin J, Gay O, Mam-Lam-Fook C, Krebs MO, Nordholm D, Randers L, Krakauer K, Glenthøj L, Glenthøj B, Nordentoft M, Ruhrmann S, Gebhard D, Arnhold J, Klosterkötter J, Sachs G, Lasser I, Winklbaur B, Delespaul PA, Rutten BP, van Os J. *Eur Psychiatry*. 2019 Jun;59:52-59. doi: 10.1016/j.eurpsy.2019.04.007.

Oleylethanolamide Modulates BDNF-ERK Signaling and Neurogenesis in the Hippocampi of Rats Exposed to Δ 9-THC and Ethanol Binge Drinking During Adolescence. Silva-Peña D, Rivera P, Alén F, Vargas A, Rubio L, García-Marchena N, Pavón FJ, Serrano A, Rodríguez de Fonseca F, Suárez J. *Front Mol Neurosci*. 2019 Apr 24;12:96. doi: 10.3389/fnmol.2019.00096

Endocannabinoid System in Spinocerebellar Ataxia Type-3 and Other Autosomal-Dominant Cerebellar Ataxias: Potential Role in Pathogenesis and Expected Relevance as Neuroprotective Targets. Gómez-Ruiz M, Rodríguez-Cueto C, Luna-Piñel E, Hernández-Gálvez M, Fernández-Ruiz J. *Front Mol Neurosci*. 2019 Apr 24;12:94. doi: 10.3389/fnmol.2019.00094.

Negative marijuana-related consequences among college students in five countries: measurement invariance of the Brief Marijuana Consequences Questionnaire. Bravo AJ, Pearson MR, Pilatti A, Mezquita L; Cross-Cultural Addictions Study Team. *Addiction*. 2019 Oct;114(10):1854-1865. doi: 10.1111/add.14646.

Using Twitter to Understand the Human Bowel Disease Community: Exploratory Analysis of Key Topics. Pérez-Pérez M, Pérez-Rodríguez G, Fdez-Riverola F, Lourenço A. *J Med Internet Res*. 2019 Aug 15;21(8):e12610. doi: 10.2196/12610.

Drug Use by Music Festival Attendees: A Novel Triangulation Approach Using Self-Reported Data and Test Results of Oral Fluid and Pooled Urine Samples. Gjerde H, Gjersing L, Baz-Lomba JA, Bijlsma L, Salgueiro-González N, Furuhaugen H, Bretteville-Jensen AL, Hernández F, Castiglioni S, Johanna Amundsen E, Zuccato E. *Subst Use Misuse*. 2019 Aug 9:1-11. doi: 10.1080/10826084.2019.1646285.

Stopping cannabis use benefits outcome in psychosis: findings from 10-year follow-up study in the PAFIP-cohort. Setién-Suero E, Neergaard K, Ortiz-García de la Foz V, Suárez-Pinilla P, Martínez-García O, Crespo-Facorro B, Ayesa-Arriola R. *Acta Psychiatr Scand*. 2019 Oct;140(4):349-359. doi: 10.1111/acps.13081

Premorbid Adjustment and IQ in Patients with First-Episode Psychosis: A Multisite Case-Control Study of Their Relationship With Cannabis Use. Ferraro L, La Cascia C, Quattrone D, Sideli L, Matranga D, Capuccio V, Tripoli G, Gayer-Anderson C, Morgan C, Sami MB, Sham P, de Haan L, Velthorst E, Jongsma HE, Kirkbride JB, Rutten BPF, Richards AL, Roldan L, Arango C, Bernardo M, Bobes J, Sanjuan J, Santos JL, Arrojo M, Tarricone I, Tortelli A, Szöke A, Del-Ben CM, Selten JP, Lynskey M, Jones PB, Van Os J, La Barbera D; WP2 EU-GEI GROUP, Murray RM, Di Forti M. *Schizophr Bull*. 2019 Jul 29. pii: sbz077. doi: 10.1093/schbul/sbz077.

Therapeutic potential of cannabinoids as neuroprotective agents for damaged cells conducting to movement disorders. Antonazzo M, Botta M, Bengoetxea H, Ruiz-Ortega JÁ, Morera-Herreras T. *Int Rev Neurobiol.* 2019;146:229-257. doi: 10.1016/bs.irn.2019.06.012.

Development of An Oral Treatment with the PPAR- γ -Acting Cannabinoid VCE-003.2 Against the Inflammation-Driven Neuronal Deterioration in Experimental Parkinson's Disease. Burgaz S, García C, Gómez-Cañas M, Muñoz E, Fernández-Ruiz J. *Molecules.* 2019 Jul 25;24(15). pii: E2702. doi: 10.3390/molecules24152702.

Association between negative mood states, psychoactive substances consumption and bullying in school-aged adolescents. Díaz-Geada A, Espelt A, Bosque-Prous M, Obradors-Rial N, Teixidó-Compañó E, Caamaño Isorna F. *Adicciones.* 2019 Jul 9;0(0):1265. doi: 10.20882/adicciones.1265.

Profile of drug use in adolescents. Protective factors. Simón Saiz MJ, Fuentes Chacón RM, Garrido Abejar M, Serrano Parra MD, Díaz Valentín MJ, Yubero S. *Semergen.* 2019 Jul 21. pii: S1138-3593(19)30192-3. doi: 10.1016/j.semereg.2019.06.001

Opioid Utilization and Perception of Pain Control in Hospitalized Patients: A Cross-Sectional Study of 11 Sites in 8 Countries. Burden M, Keniston A, Wallace MA, Busse JW, Casademont J, Chadaga SR, Chandrasekaran S, Cicardi M, Cunningham JM, Filella D, Hoody D, Hilden D, Hsieh MJ, Lee YS, Melley DD, Munoa A, Perego F, Shu CC, Sohn CH, Spence J, Thurman L, Towns CR, You J, Zocchi L, Albert RK. *J Hosp Med.* 2019 Jul 24;14:E1-E9. doi: 10.12788/jhm.3256

Motor Adaptation Impairment in Chronic Cannabis Users Assessed by a Visuomotor Rotation Task. Herreros I, Miquel L, Blithikioti C, Nuño L, Rubio Ballester B, Grechuta K, Gual A, Balcells-Oliveró M, Verschure P. *J Clin Med.* 2019 Jul 18;8(7).

Is (poly-) substance use associated with impaired inhibitory control? A mega-analysis controlling for confounders. Liu Y, van den Wildenberg WPM, de Graaf Y, Ames SL, Baldacchino A, Bø R, Cadaveira F, Campanella S, Christiansen P, Claus ED, Colzato LS, Filbey FM, Foxe JJ, Garavan H, Hendershot CS, Hester R, Jester JM, Karoly HC, Kräplin A, Kreuzsch F, Landrø NI, Littel M, Loeber S, London ED, López-Caneda E, Lubman DI, Luijten M, Marczyński CA, Metrik J, Montgomery C, Papachristou H, Mi Park S, Paz AL, Petit G, Prisciandaro JJ, Quednow BB, Ray LA, Roberts CA, Roberts GMP, de Ruiter MB, Rupp CI, Steele VR, Sun D, Takagi M, Tapert SF, van Holst RJ, Verdejo-García A, Vonmoos M, Wojnar M, Yao Y, Yücel M, Zack M, Zucker RA, Huizenga HM, Wiers RW. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019 Oct;105:288-304. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.07.006

Impact of HIV on the health-related quality of life in youth with perinatally acquired HIV. Cuéllar-Flores I, Saíñz T, Velo C, González-Tomé MI, García-Navarro C, Fernández-McPhee C, Guillén S, Ramos JT, Miralles P, Rubio R, Bernardino JJ, Prieto L, Rojo P, de Ory SJ, Navarro ML; CoRiSpe (FARO and NeuroCoRiSpeS projects, RITIP -Traslational Research Network in Pediatric Infectious Diseases). *World J Pediatr.* 2019 Oct;15(5):492-498. doi: 10.1007/s12519-019-00281-z. Epub 2019 Jul 8.

Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function and exposure to stress factors and cannabis use in recent-onset psychosis. Labad J, Ortega L, Cabezas Á, Montalvo I, Arranz S, Algora MJ, Solé M, Martorell L, Vilella E, Sánchez-Gistau V. *World J Biol Psychiatry*. 2019 Jun 27;1-8. doi: 10.1080/15622975.2019.1628301

Cannabis consumption and non-alcoholic fatty liver disease. A three years longitudinal study in first episode non-affective psychosis patients. Vázquez-Bourgon J, Ortiz-García de la Foz V, Suarez-Pereira I, Iruzubieta P, Arias-Loste MT, Setién-Suero E, Ayesa-Arriola R, Gómez-Revuelta M, Crespo J, Crespo Facorro B. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019 Dec 20;95:109677. doi: 10.1016/j.pnpbp.2019.109677.

Antitumor Cannabinoid Chemotypes: Structural Insights. Morales P, Jagerovic N. *Front Pharmacol*. 2019 May 31;10:621. doi: 10.3389/fphar.2019.00621

Prevalence and patterns of illicit drug use in people living with HIV in Spain: A cross-sectional study. Fuster-Ruiz de Apodaca MJ, Castro-Granell V, Garin N, Laguía A, Jaén Á, Iniesta C, Cenoz S, Galindo MJ. *PLoS One*. 2019 Jun 17;14(6):e0211252. doi: 10.1371/journal.pone.0211252. eCollection 2019.

Overview of "home" cultivation policies and the case for community-based cannabis supply. Belackova V, Roubalova Stefunkova M, van de Ven K. *Int J Drug Policy*. 2019 Jun 11;71:36-46. doi: 10.1016/j.drugpo.2019.05.021

Comprehensive investigation on synthetic cannabinoids: Metabolic behavior and potency testing, using 5F-APP-PICA and AMB-FUBINACA as model compounds. Fabregat-Safont D, Mardal M, Noble C, Cannaert A, Stove CP, Sancho JV, Linnet K, Hernández F, Ibáñez M. *Drug Test Anal*. 2019 Sep;11(9):1358-1368. doi: 10.1002/dta.2659.

CB1 and LPA1 Receptors Relationship in the Mouse Central Nervous System. González de San Román E, Manuel I, Ledent C, Chun J, Rodríguez de Fonseca F, Estivill-Torrús G, Santín LJ, Rodríguez Puertas R. *Front Mol Neurosci*. 2019 Sep 19;12:223. doi: 10.3389/fnmol.2019.00223. eCollection 2019.

Long-Term Drug Misuse Increases the Risk of Cognitive Dysfunctions in Intimate Partner Violence Perpetrators: Key Intervention Targets for Reducing Dropout and Reoffending. Romero-Martínez Á, Lila M, Moya-Albiol L. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Oct 9;16(20). pii: E3792. doi: 10.3390/ijerph16203792.

Depressive symptoms, ruminative thinking, marijuana use motives, and marijuana outcomes: A multiple mediation model among college students in five countries. Bravo AJ, Sotelo M, Pilatti A, Mezquita L, Read JP; Cross-Cultural Addictions Study Team. *Drug Alcohol Depend*. 2019 Sep 16;204:107558. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2019.107558.

Priority Considerations for Medicinal Cannabis-Related Research. Bonn-Miller MO, Pollack CV Jr, Casarett D, Dart R, ElSohly M, Good L, Guzmán M, Hanuš L, Hill KP, Huestis MA, Marsh E, Sisley S, Skinner N, Spahr J, Vandrey R, Viscusi E, Ware MA, Abrams D. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2019 Sep 23;4(3):139-157. doi: 10.1089/can.2019.0045. eCollection 2019

Neuroprotective protein hydrolysates from hemp (*Cannabis sativa* L.) seeds. Rodriguez-Martin NM, Toscano R, Villanueva A, Pedroche J, Millan F, Montserrat-de la Paz S, Millan-Linares MC. *Food Funct.* 2019 Oct 16;10(10):6732-6739. doi: 10.1039/c9fo01904a.

Alcohol and Cannabis Intake in Nursing Students. Tejedor-Cabrera C, Cauli O. *Medicina (Kaunas).* 2019 Sep 24;55(10). pii: E628. doi: 10.3390/medicina55100628.

Psychiatric Comorbidity and Addiction Severity Differences in Patients with ADHD Seeking Treatment for Cannabis or Cocaine Use Disorders. Martínez-Luna N, Daigre C, Palma-Álvarez F, Perea-Ortueta M, Grau-López L, Roncero C, Castell-Panisello E, Ramos-Quiroga JA. *J Atten Disord.* 2019 Sep 24:1087054719875787. doi: 10.1177/1087054719875787.

Cannabis for pain in orthopedics: a systematic review focusing on study methodology. Madden K, George A, van der Hoek NJ, Borim FM, Mammen G, Bhandari M. *Can J Surg.* 2019 Sep 23;62(6):001018. doi: 10.1503/cjs.001018.

Time Trends in the Co-use of Cannabis and the Misuse of Tranquilizers, Sedatives and Sleeping Pills among Young Adults in Spain between 2009 and 2015. Palacios-Ceña D, Jiménez-Trujillo I, Hernández-Barrera V, Lima Florencio L, Carrasco-Garrido P. *Int J Environ Res Public Health.* 2019 Sep 15;16(18). pii: E3423.

Estimating Exposome Score for Schizophrenia Using Predictive Modeling Approach in Two Independent Samples: The Results from the EUGEI Study. Pries LK, Lage-Castellanos A, Delespaul P, Kenis G, Luyck JJ, Lin BD, Richards AL, Akdede B, Binbay T, Altinyazar V, Yalinçetin B, Gümüş-Akay G, Cihan B, Soygür H, Ulaş H, Cankurtaran EŞ, Kaymak SU, Mihaljevic MM, Petrovic SA, Mirjanic T, Bernardo M, Cabrera B, Bobes J, Saiz PA, García-Portilla MP, Sanjuan J, Aguilar EJ, Santos JL, Jiménez-López E, Arrojo M, Carracedo A, López G, González-Peñas J, Parellada M, Maric NP, Atbaşoğlu C, Uçok A, Alptekin K, Saka MC; Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP) investigators, Arango C, O'Donovan M, Rutten BPF, van Os J, Guloksuz S. *Schizophr Bull.* 2019 Sep 11;45(5):960-965. doi: 10.1093/schbul/sbz054.

Use of legal and illegal substances in Malé (Republic of Maldives) assessed by wastewater analysis. Fallati L, Castiglioni S, Galli P, Riva F, Gracia-Lor E, González-Mariño I, Rousis NI, Shifah M, Messa MC, Strepparava MG, Vai M, Zuccato E. *Sci Total Environ.* 2019 Aug 30;698:134207. doi: 10.1016/j.scitotenv.2019.134207.

Anaphylaxis Related to Passive Second-Hand Exposure to Cannabis sativa Cigarette Smoke in Adolescents. Cabrera-Freitag P, Infante S, Bartolomé B, Álvarez-Perea A, Fuentes-Aparicio V, Zapatero Remón L. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2019 Aug;29(4):298-300. doi: 10.18176/jiaci.0376.

Cannabis use and leisure-time sedentary behavior among 94,035 adolescents aged 12-15 years from 24 low- and middle-income countries. Vancampfort D, Firth J, Smith L, Stubbs B, Rosenbaum S, Van Damme T, Christiaansen L, Ashdown-Franks G, Koyanagi A. *Addict Behav.* 2019 Dec;99:106104. doi: 10.1016/j.addbeh.2019.106104.

Drivers who tested positive for cannabis in oral fluid: a longitudinal analysis of administrative data for Spain between 2011 and 2016. Herrera-Gómez F, García-Mingo M, Colás M, González-Luque JC, Alvarez FJ. *BMJ Open.* 2019 Aug 26;9(8):e026648. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026648.

Five-Year Incidence of Hospital-Based Emergencies Related to Acute Recreational Intoxication in Minors. Sanvisens A, Sanjeevan I, Zuluaga P, Túnez A, de Francisco A, Papaseit E, García-Eroles L, Muga R. *Alcohol Clin Exp Res.* 2019 Oct;43(10):2179-2186. doi: 10.1111/acer.14166. Epub 2019 Aug 27.

Relationships between Problematic Cannabis Use and Risky Behaviors in Spanish Adolescents. Alarcó-Rosales R, Sánchez-SanSegundo M, Ferrer-Cascales R, Albaladejo-Blázquez N, Ruiz-Robledillo N, Delvecchio E, Oltra-Cucarella J. *Int J Environ Res Public Health.* 2019 Aug 21;16(17). pii: E3029. doi: 10.3390/ijerph16173029.

Tetrahydrocannabinol Modulates in Vitro Maturation of Oocytes and Improves the Blastocyst Rates after in Vitro Fertilization. Totorikaguena L, Olabarrieta E, López-Cardona AP, Agirregoitia N, Agirregoitia E. *Cell Physiol Biochem.* 2019;53(3):439-452. doi: 10.33594/000000149.

Determination of Cannabinoids in Breast Milk Using QuEChERS and Ultra-Performance Liquid Chromatography and Tandem Mass Spectrometry. Ramnarine RS, Poklis JL, Wolf CE. *J Anal Toxicol.* 2019 Aug 21. pii: bkz072. doi: 10.1093/jat/bkz072.

Heavy Drinking and Non-Medical Use of Prescription Drugs among University Students: A 9-Year Follow-Up. Busto Miramontes A, Moure-Rodríguez L, Díaz-Geada A, Rodríguez-Holguín S, Corral M, Cadaveira F, Caamaño-Isorna F. *Int J Environ Res Public Health.* 2019 Aug 16;16(16). pii: E2939. doi: 10.3390/ijerph16162939.

Association between cannabis use and sexual behavior among adolescents aged 12-15 years in 21 low- and middle-income countries. Smith L, Jackson SE, Jacob L, Grabovac I, Nisbet LA, López-Sánchez GF, McDermott D, Salmeron AG, Yang L, Koyanagi A. *Addict Behav.* 2019 Dec;99:106073. doi: 10.1016/j.addbeh.2019.106073.

Composición de la Junta Directiva de la SEIC

PRESIDENTE:	Julián Romero Paredes (Universidad Francisco de Vitoria, Madrid)
VICEPRESIDENTE:	Pedro Grandes Moreno (Universidad del País Vasco /EHU)
TESPRERO:	José Martínez Orgado (Hospital Clínico San Carlos, Madrid)
VOCALES:	Manuel Guzmán Pastor (Universidad Complutense de Madrid) Susana Mato Santos (Universidad del País Vasco /EHU) Andrés Ozaita Mintegui (Universitat Pompeu Fabra, Barcelona) Onintza Sagredo Ezquioga (Universidad Complutense de Madrid) Cristina Sánchez García (Universidad Complutense de Madrid) Juan Suárez Pérez (Hospital Universitario Regional de Málaga-IBIMA, Málaga) Carmen Rodríguez Cueto (Universidad Complutense de Madrid)
SECRETARIA:	M ^a Ruth Pazos Rodríguez (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