Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides

Boletín electrónico (febrero-abril 2020; nº 66)
Editoras: Paula Morales Lázaro, María Gómez Cañas

Contenido:

1. Saludo del Presidente.
2. Premio mejor Comunicación Póster Predoctoral, 20ª Reunión anual de la SEIC, Barcelona (2019): Acute Δ9-THC administration accelerates oligodendrocyte regeneration. Autora: Alba Huerga Gómez.
3. Premio a la mejor publicación Postdoctoral, 20ª Reunión anual de la SEIC, Barcelona (2019): Therapeutic targeting of HER2–CB2R heteromers in HER2-positive breast cancer. Autora: Sandra Blasco Benito.
4. Potencial antimicrobiano de los cannabinoides. Autor: Moisés García Arencibia.
5. Agenda.
6. Últimas publicaciones sobre cannabinoides de investigadores españoles.

1. Saludo del Presidente

Estimados socios, queridos amigos:

Comienzo este Saludo con mi deseo de que todos vosotros y vuestros seres queridos os encontréis bien. La perspectiva de un nuevo escenario político y el devenir mundial que dominaban la atención al preparar el último Boletín, dejaron repentinamente de ser relevantes para dar paso a la pandemia de COVID-19 que estamos sufriendo con especial intensidad. En el momento de escribir estas líneas, parece que la situación empieza a estabilizarse en nuestro país, lo que supone una esperanzadora noticia siempre sin bajar la guardia y tomándolo con mucha cautela. Ante tales circunstancias, reuniones y congresos científicos se han pospuesto o cancelado, como el caso del Simposio de la ICRS que estaba previsto celebrarse a primeros de julio en Galway. En nuestro caso, la organización de la 21ª Reunión Anual de la SEIC por parte de los compañeros de Málaga con Juan Suárez al frente, sigue su curso. De todos modos, os mantendremos al tanto de cualquier novedad que pudiera surgir al respecto.

Este período de confinamiento que estamos viviendo no nos deja más alternativa que armarnos de mucha paciencia y serenidad, pero a la vez puede suponer una oportunidad para preparar ese artículo pendiente, escribir esos resultados de la tesis que

faltaban o rematar esa indomable discusión que permanecía atragantada. Intentemos en esta situación que atravesamos alimentar de positividad nuestra mente y espíritu, sin olvidar de insuflar energía a nuestro cuerpo moviéndolo a ratos por casa.

Cuidaos mucho.

Un fuerte abrazo,

Pedro.

2. ACUTE Δ9-THC ADMINISTRATION ACCELERATES OLIGODENDROCYTE REGENERATION

Premio Comunicación Póster Predoctoral, 20ª Reunión anual de la SEIC, Barcelona (2019).

Alba Huerga Gómez

Universidad Complutense Madrid

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica que causa la muerte de neuronas y oligodendrocitos (OLs), y está caracterizada por neuroinflamación, neurodegeneración y desmielinización[1]. En los últimos años, se ha destacado el papel neuroprotector del sistema endocannabinode (SEC), protegiendo de la muerte neuronal en numerosos modelos animales de daño cerebral, tanto agudo como de neurodegeneración crónica, lo cual ha aunado esperanzas sobre el posible uso terapéutico de compuestos cannabinoides como drogas neuroprotectoras[2]. Específicamente, la investigación sobre enfermedades desmielinizantes ha permitido conocer que el SEC regula múltiples funciones en el linaje oligodendroglial, como la proliferación, diferenciación y supervivencia[3]. Además, diferentes compuestos cannabinoides están siendo evaluados en ensayos clínicos, así como prescritos a pacientes de EM, aliviando satisfactoriamente síntomas típicos de la enfermedad como la espasticidad y los temblores[4]. Sin embargo, la mayor parte de los estudios para conocer la contribución del SEC en condiciones de desmielinización sólo cubren aproximaciones in vitro, o se centran en los efectos beneficiosos de los cannabinoides basados en su capacidad neuroprotectora en los OLs y sus progenitores contra el daño excitotóxico. Así, se ha prestado una menor atención al potencial terapéutico del SEC para promover la regeneración de OLs y la reparación de la mielina en patologías desmielinizantes.

Se conoce que el proceso de remielinización está mediado por una población adulta de células madre neurales ampliamente distribuidas por el sistema nervioso central, conocidas como células precursoras de oligodendrocitos (o progenitores de oligodendrocitos, OPs). Este tipo celular es capaz de responder a la desmielinización mediante su activación, proliferación, migración y final diferenciación a OLs remielinizantes[5]. Siendo este último proceso el que generalmente se ve alterado en la EM. Es por ello que la investigación actual se centra en identificar nuevas moléculas capaces de promover la diferenciación de los OPs a OLs funcionales.

En concreto nuestro grupo estudió el efecto de administrar Δ^9-

Tetrahydrocannabinol (Δ^9-THC) en las dinámicas de diferenciación celular de OPs, de regeneración de OLs y de remielinización en la sustancia blanca subcortical (SCWM, Subcortical Whitte Matter) tras la desmielinización. Para ello, combinamos aproximaciones farmacológicas con un modelo animal de desmielinización y remielinización, el modelo de cuprizona.

Particularmente, se trata de una desmielinización inducida por una toxina presente en la dieta y, una vez esta dieta es retirada y sustituida por dieta normal, se desencadena de forma espontánea el proceso de remielinización. Abriendo así una ventana para estudiar el proceso regenerativo en un periodo corto de tiempo. Debido a que el proceso neurodegenerativo en este modelo no está mediado por el sistema inmune, nos permite estudiar los efectos neuroregeneradores de los cannabinoides y separarlos de los antiinflamatorios ya más conocidos.

Tras 6 semanas de dieta de cuprizona, esta se sustituyó por dieta normal y se administró Δ^9-THC o vehículo a los ratones durante 2, 5 o 10 días, y se analizó la dinámica de proliferación de los OPs y la diferenciación de los OLs durante el proceso de regeneración y remielinización de la SCWM.

Tras el proceso de desmielinización, observamos una depleción casi completa del número de células positivas para marcadores de OLs diferenciados en los controles con dieta de cuprizona. En los animales vehículo, tras retirar la dieta de cuprizona, se produjo el proceso de diferenciación progresiva de OPs y regeneración de OLs esperado, mientras que en aquellos ratones a los que se le administró Δ^9-THC se observó una aceleración de dicho proceso regenerativo (observándose una recuperación progresiva de OLs maduros de forma más temprana que en los animales vehículo). Además, el Δ^9-THC redujo el número de células proliferativas y de OPs, relacionado con su salida de ciclo y posterior diferenciación a OLs. Con el fin de comprobar si esta diferenciación era funcional, analizamos la composición de la mielina a nivel proteico, observando que la administración de Δ^9-THC produjo una rápida formación de nueva mielina tan pronto como tras 5 días con el cannabinoide y que se mantiene tras 10 días durante el proceso de remielinización. Lo que sugiere que el Δ^9-THC, mediante la inducción de la diferenciación de OPs y la maduración de los OLs, también acelera la remielinización de la sustancia blanca subcortical. Para comprobar si esta aceleración en la remielinización se correlacionaba con una recuperación de la función motora, se llevaron a cabo varios test comportamentales (Rotarod y Open-field). Se observó un deterioro en la función motora en los ratones controles con dieta de cuprizona. Los ratones vehículo presentaron una recuperación de dicha función motora tras la desmielinización, mientras que los ratones con Δ^9-THC presentaron una aceleración en dicha recuperación. Finalmente, con el fin de discriminar si los efectos observados estaban mediados por los receptores cannabinodes CB1 y CB2, se realizó la coadministración de sus antagonistas selectivos SR141716A (SR1) y SR144528 (SR2) con Δ^9-THC. Y se observó que los efectos que presentaba el Δ^9-THC en la dinámica oligodendroglial se veían prevenidos por SR1 y parcialmente por SR2. Lo que sugiere un papel del receptor CB1, y en menor medida también del receptor CB2, en la diferenciación de OPs y en la maduración y regeneración de OLs inducida por el Δ^9-THC.

En conclusión, nuestros resultados muestran que la administración aguda de Δ^9-THC tras la desmielinización induce la salida de ciclo de los OPs y su diferenciación, acelerando así la

regeneración de los OLs durante la remielinización del sistema nervioso central. Destacando así que, además de los efectos neuroprotectores más estudiados de los cannabinoides en condiciones desmielinizantes, este estudio permite identificar el potencial terapéutico del Δ^9-THC para promover la regeneración de los OLs y la remielinización funcional del sistema nervioso central en enfermedades desmielinizantes como la EM.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gallo V and Armstrong RC. Myelin repair trategies: a cellular view. Curr Opin Neurol. 2008 Jun;21(3):278-83
2. Bernal-chico et al. Blockade of monoacylglycerol lipase inhibits oligodendrocyte excitotoxicity and prevents demyelination in vivo. Glia. 2015 Jan;63(1):163-76.
3. Ilyasov AA et al. The Endocannabinoid System and Oligodendrocytes in Health and Disease. Front Neurosci. 2018 Oct 26;12:733.
4. Giacoppo S et al. Sativex in the management of multiple sclerosis-related spasticity: An overview of the last decade of clinical evaluation. Mult Scler Relat Disord. 2017 Oct;17:22-31.
5. Franklin RJ and Ffrench-Constant C. Remyelination in the CNS: from biology to therapy. Nat Rev Neurosci. 2008 Nov;9(11):839-55.

3. THERAPEUTIC TARGETING OF HER2–CB2R HETEROMERS IN HER2-POSITIVE BREAST CANCER

Premio Mejor Publicación Postdoctoral, 20ª Reunión anual de la SEIC, Barcelona (2019).

Sandra Blasco Benito

Universidad Complutense Madrid

El cáncer de mama es una de las enfermedades más frecuentes en todo el mundo y representa un importante problema de salud pública. Se trata de una enfermedad muy heterogénea que se clasifica en distintos subtipos atendiendo a marcadores moleculares[1]. Uno de ellos se caracteriza por la sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico 2 (HER2), y representa un 20%- 25% de todos los cánceres de mama diagnosticados. Aunque estos tumores son muy agresivos, el pronóstico de las pacientes ha mejorado enormemente con el desarrollo de terapias dirigidas contra este receptor[2]. Sin embargo, las tasas de resistencia innata y adquirida son muy elevadas y, por tanto, sigue siendo necesaria la búsqueda de tanto nuevos tratamientos para estas pacientes, como de herramientas que permitan la identificación temprana de aquellas con alto riesgo de no responder a terapias estándar o de recaer.

En este contexto nuestro grupo de investigación se ha centrado en el potencial terapéutico de los cannabinoides. En concreto, hemos demostrado que el Δ9-tetrahidrocannabinol (THC), principal

compuesto activo de la planta Cannabis sativa L., produce efectos antitumorales en distintos modelos celulares y animales de cáncer de mama HER2+, a través de la activación del receptor cannabinoide CB2 (CB2R)[3,4]. Aunque en condiciones normales, la expresión de CB2R está prácticamente restringida a elementos del sistema inmune, muchos trabajos han demostrado que su expresión se encuentra aumentada en distintos procesos patológicos, como el cáncer[5]. En concreto, nuestro laboratorio ha descrito que el receptor cannabinoide CB2 está sobreexpresado en cáncer de mama HER2+, y que además, interacciona físicamente con HER2 formando heterómeros[6].

El objetivo de este trabajo ha sido caracterizar la relevancia funcional de los heterómeros HER2-CB2R en la patología del cáncer de mama HER2+, y su posible papel como nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento de este tipo de tumores.

En primer lugar, analizamos la expresión de los heterómeros HER2-CB2R en dos microarrays de tejido que contenían casi un centenar de muestras de pacientes con cáncer de mama HER2+. Encontramos una asociación significativa entre una alta expresión de estos complejos y una menor supervivencia libre de enfermedad, y una menor supervivencia global, lo que sugiere que los heterómeros HER2-CB2R se asocian con un peor pronóstico de las pacientes.

En segundo lugar, analizamos si los heterómeros HER2-CB2R podrían estar implicados en el mecanismo anti-tumoral del THC, y en general, si podrían ser unas nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento del cáncer de mama HER2+. Utilizando dosis de THC que inducen respuestas anti-tumorales en líneas celulares de cáncer de mama HER2+, analizamos su efecto sobre la expresión de los heterómeros HER2-CB2R. Observamos que el THC, a través de la activación selectiva de CB2R, promueve la rotura de los heterómeros HER2-CB2R. A continuación, estudiamos si la disminución de dicha interacción podría estar afectando a la señalización de HER2. La activación de HER2 se produce como consecuencia de la homo/herodimerización con otros miembros de la familia y la consiguiente trans y auto-fosforilación de los dos protómeros en sus dominios citosólicos[7]. Observamos que el tratamiento con THC induce la inactivación de HER2 a través de la separación de los dímeros HER2-HER2, y una consecuente disminución de los niveles de proteína total de HER2. En concreto, demostramos que el THC promueve la degradación de HER2 a través del proteasoma vía la E3 ligasa c-CBL. Todos estos resultados se corroboraron en un modelo in vivo, en el que generamos tumores de mama HER2+ en ratones inmunodeficientes. El tratamiento con THC produjo una disminución del crecimiento tumoral, acompañada de una menor expresión de los heterómeros HER2-CB2R, una disminución de los dímeros HER2-HER2, y una mayor degradación de HER2, en comparación con el grupo control.

Por último, para estudiar si los efectos descritos anteriormente son específicos del THC, o son consecuencia de la rotura de los heterómeros HER2-CB2R, diseñamos unas herramientas específicamente dirigidas a bloquear la interacción entre HER2 y CB2R. Para ello, generamos mutantes de CB2R que contenían el dominio N-terminal, un segmento transmembrana (TM) y el dominio C –terminal. Realizamos co-immunoprecipitaciones de cada uno de los 7 mutantes con el receptor HER2, y descubrimos que el TM5 del receptor CB2 estaba implicado en la interacción con HER2. A continuación, diseñamos un péptido con la misma secuencia de este segmento transmembrana de CB2R con el objetivo de bloquear la interacción física entre ambos receptores. Con esta

nueva herramienta, reproducimos los efectos del THC: (1) inactivación del receptor HER2 a través de la rotura de los dímeros HER2-HER2, (2) degradación del receptor HER2 y (3) la consecuente respuesta antitumoral, demostrando que estos efectos están mediados por la rotura de los heterómeros HER2-CB2R.

En conclusión, en este trabajo desvelamos un nuevo mecanismo controlando la actividad oncogénica de HER2, la heterodimerización con CB2R. Por un lado, demostramos que una elevada expresión de los heterómeros HER2-CB2R se asocia con un peor pronóstico de las pacientes (Fig. 1A). Y por otro lado, que la rotura de dicha interacción podría ser una nueva estrategia terapéutica para el tratamiento del cáncer de mama HER2+ (Fig. 1B).

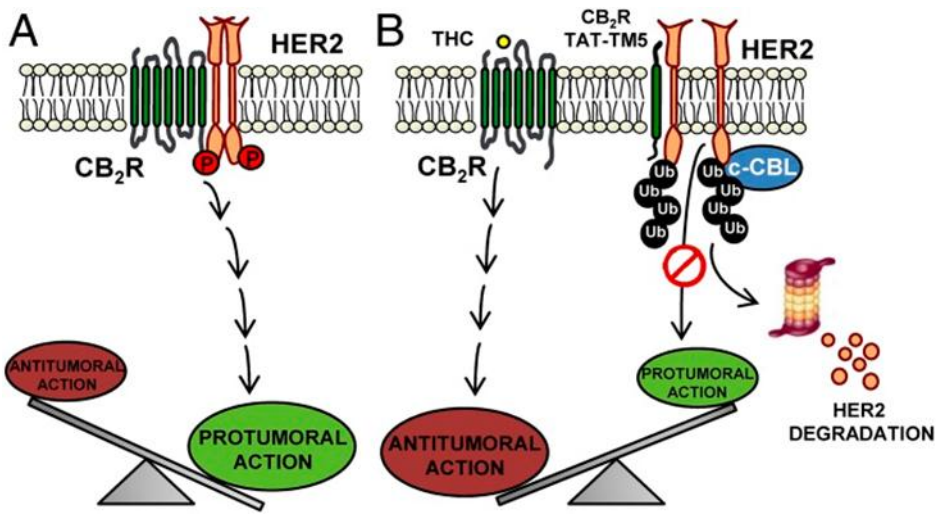

Fig 1. Esquema sobre las conclusiones principales del trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Russnes, H. G. et al. (2017) 'Breast Cancer Molecular Stratification: From Intrinsic Subtypes to Integrative Clusters', American Journal of Pathology. 2152–2162.
2. Baselga, J. et al. (2017) 'Advances in the management of HER2-positive early breast cancer', Critical Reviews in Oncology/Hematology, 113–122.
3. Caffarel, M. M. et al. (2010) 'Cannabinoids reduce ErbB2-driven breast cancer progression through Akt inhibition', Molecular Cancer, 9, 1–11.
4. Blasco-Benito, S. et al. (2018) 'Appraising the "entourage effect": Antitumor action of a pure cannabinoid versus a botanical drug preparation in preclinical models of breast cancer', Biochemical Pharmacolog. 157, 285-293.
5. Fraguas-Sánchez, A. I., Martín-Sabroso, C. and Torres-Suárez, A. I. (2018) 'Insights into the effects of the endocannabinoid system in cancer: a review', British Journal of Pharmacology, 175(13), 2566–2580.
6. Pérez-Gómez, E. et al. (2015) 'Role of Cannabinoid Receptor CB 2 in HER2 Pro-oncogenic Signaling in Breast Cancer', Journal of the National

Cancer Institute, 107(6), p. djv077.
7. Lemmon, M. A. and Schlessinger, J. (2010) 'Cell Signaling by Receptor Tyrosine Kinases', Cell, 141(7), 1117–1134.

4. Potencial antimicrobiano de los cannabinoides

Moisés García Arencibia

En este año 2020, hemos visto el problema que supone la aparición de una enfermedad infecciosa para la que no existe cura ni vacuna. El coronavirus (SARS-CoV2) ha puesto en jaque a todo el mundo poniendo en riesgo no solo la salud de la población, sino también la economía de los distintos países afectados. No es, sin embargo, la única amenaza microbiológica a la que nos enfrentamos. La resistencia a los antimicrobianos (RAM) supone una significativa carga sanitaria y económica y es una prioridad para la Asamblea General de las Naciones Unidas[1]. El abuso y mal uso de los antibióticos en la sanidad humana y veterinaria ha acelerado el proceso por el que las bacterias desarrollan resistencias, haciendo que sea más difícil el tratamiento de las infecciones que causan. Se estima que mueren alrededor de 700.000 personas al año en todo el mundo por causa de la RAM, 25.000 de ellos en la Unión Europea (UE)[2]. Si no se soluciona este problema, podrían morir 10 millones de personas al año en todo el mundo en 2050 (más de las que causaría el cáncer), 400.000 de ellas en la UE[2]. Se estima que la RAM le cuesta a la UE 1,5 billones de euros al año en costes sanitarios y pérdidas de productividad. Según el Banco Mundial, el coste económico de la RAM podría ser tan severo como el de la crisis económica de 2008, aunque el daño podría durar más tiempo[3].

Según lo expuesto anteriormente, se hace necesaria la búsqueda de nuevas estrategias para hacer frente a las enfermedades infecciosas y hay quien ha querido mirar hacia los cannabinoides como posible solución. Sin embargo, esto no parece tener mucha lógica, ya que es sabido que los cannabinoides tienen actividad antiinflamatoria cuando actúan como agonistas de los receptores CB1 y CB2. No parece apropiado inhibir la respuesta del sistema inmunitario cuando el cuerpo necesita defenderse frente al microorganismo patógeno causante de la infección.

En el caso de las infecciones víricas, existen estudios que demuestran que el uso de agonistas tanto de CB1 como de CB2 lleva a una progresión de la enfermedad y un aumento de la patología[4]. Los casos en los que los agonistas cannabinoides podrían resultar beneficiosos serían aquellos en los que la respuesta inmunitaria causa una inmunopatología, como se ha visto en el modelo murino de esclerosis múltiple que emplea el virus de Theiler[4]. En cuanto a otros cannabinoides, una revisión reciente no ha encontrado ninguna evidencia en la literatura científica que indique que el CBD tenga acción antiviral directa[5].

En cuanto a infecciones causadas por bacterias, levaduras o protozoos, existen evidencias que indican que el THC reduce significativamente la resistencia del huésped frente al agente infeccioso en modelos animales. Se ha visto también que el consumo de marihuana es un factor de riesgo frente a infecciones por Mycobacterium tuberculosis[4] y también por

Acanthamoeba en pacientes infectados con VIH[4].

A pesar de estos resultados adversos, se han publicado en lo que llevamos de año 2020 varios artículos en los que se habla del potencial antimicrobiano de distintos cannabinoides. Uno de ellos describe un pequeño estudio realizado en bacterias de la placa dental obtenidas de 60 personas. En él se observó que distintos cannabinoides como el CBD, CBG, CBN y CBD eran más efectivos a la hora de eliminar las bacterias de la placa que productos comerciales como OralB o Colgate[6]. En otro de los artículos se demuestra in vitro la utilidad del CBD para potenciar los efectos del antibiótico bacitracina frente a bacterias Gram+ [7]. Por último, un estudio demostró el potencial del CBG frente a Staphylococcus aureus resistente a meticilina (MRSA), uno de los patógenos prioritarios resistentes a antibióticos para la OMS[8]. El CBG demostró capacidad antibacteriana frente a MRSA, y fue capaz de inhibir la formación de biopelículas y de erradicar aquellas biopelículas ya formadas. Además, el CBG demostró su eficacia in vivo en ratones con infección sistémica causada por MRSA. El mecanismo de acción del CBG en bacterias Gram+ es atacando la membrana citoplasmática. También demostró su eficacia en bacterias Gram- en las que se había permeabilizado previamente la membrana externa.

Según estos estudios, parece que los cannabinoides podrían ser útiles como agentes antibacterianos, solos o en combinación con otros compuestos. Cabe destacar que aquellos cannabinoides que han demostrado mayor potencial en los estudios recientes carecen del potencial psicoactivo de compuestos como el THC, lo que los hace aún más interesantes para un posible uso terapéutico de los mismos o de moléculas derivadas de ellos. Puede que no vayan a eliminar al coronavirus, pero merece la pena investigar si pueden ser una herramienta útil en la lucha contra otros microorganismos multirresistentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Declaración Política de la reunión de alto nivel de la Asamblea General sobre la resistencia a los antimicrobianos.* Asamblea General de las Naciones Unidas, 2016.
2. *Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations,* The Review on Antimicrobial Resistance, Chaired by Jim O'Neill. Wellcome Trust y HM Government, 2016.
3. World Bank: *Drug-Resistant Infections - A threat to Our Economic Future*, 2016.
4. Reiss, C.S. *Cannabinoids and Viral Infections.* Pharmaceuticals 2010, 3, 1873-1886.
5.
6. Tagne, Barbara Pacchetti, Mikael Sodergren, Marco Cosentino, and Franca Marino. *Cannabidiol for Viral Diseases: Hype or Hope?* Cannabis and Cannabinoid Research. (in press) http://doi.org/10.1089/can.2019.0060
7. Stahl V, Vasudevan K (January 29, 2020) *Comparison of Efficacy of Cannabinoids versus Commercial Oral Care Products in Reducing Bacterial Content from Dental Plaque: A Preliminary Observation.* Cureus 12(1): e6809.

8. Wassmann, C.S., Højrup, P. & Klitgaard, J.K. *Cannabidiol is an effective helper compound in combination with bacitracin to kill Gram-positive bacteria.* Sci Rep 10, 4112 (2020).

9. Maya A. Farha, Omar M. El-Halfawy, Robert T. Gale, Craig R. MacNair, Lindsey A. Carfrae, Xiong Zhang, Nicholas G. Jentsch, Jakob Magolan, and Eric D. Brown. *Uncovering the Hidden Antibiotic Potential of Cannabis.* ACS Infectious Diseases 2020 6 (3), 338-346.

5. Agenda

La información que se indica a continuación puede ser susceptible de cambio, debido a la situación excepcional que está teniendo lugar a nivel mundial por la pandemia de COVID-19. Por ello se aconseja una consulta periódica de las páginas webs proporcionadas. Como sabéis, recientemente se ha cancelado la 30th Annual ICRS Symposium on the Cannabinoids que iba a tener lugar en Galway, (Irlanda) del 5 al 8 de julio de 2020, y podría ocurrir lo mismo con otros de los congresos incluidos en esta agenda, o podrían cambiarse las condiciones, como ha ocurrido con la 12 FENS Forum of Neuroscience, que iba a ser en Glasgow (Reino Unido) y finalmente se va a hacer de forma virtual, como se indica a continuación.

12 FENS Forum of Neuroscience

Virtual, del 11 al 15 de julio de 2020.

Más información: https://forum2020.fens.org/

Workshop de la European Behavioral Pharmacology Society

Toronto, Canadá del 23 al 25 de agosto de 2020

Más información: http://www.ebps.org/meetings/Workshop.php?ID=6

World cannabis conferences

Barcelona, España del 11 al 12 de septiembre de 2020

Más información: https://worldcannabisconferences.com/wcc_es/

33rd ECNP Congress

Vienna, Austria del 12 al 15 de septiembre de 2020

Más información: https://www.ecnp.eu/Congress2020/ECNPcongress

Neuroscience 2020 – Society for Neuroscience Annual Meeting

Washington DC, Estados Unidos del 24 al 28 de octubre de 2020

Más información: https://www.sfn.org/meetings/neuroscience-2020

11th IACM Conference

Ciudad de México, México del 7 al 9 de noviembre de 2020

Más información: http://cannabis-med.org/index.php?tpl=page&id=246&lng=en

21ª Reunión Anual de la SEIC

Málaga, España en noviembre de 2020

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

British Pharmacological Society's annual meeting – Pharmacology 2020

Liverpool, Reino Unido del 13 al 15 de diciembre de 2020

Más información: https://www.bps.ac.uk/news-events/events/2020/pharmacology-2020

6. Últimas publicaciones sobre cannabinoides de investigadores españoles

Alonso-Alconada, D.; Álvarez, F.J.; Goñi-de-Cerio, F.; Hilario, E.; Álvarez, A. **Cannabinoid-Mediated Modulation of Oxidative Stress and Early Inflammatory Response after Hypoxia-Ischemia**. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, *21* (4). pii: E1283. doi: 10.3390/ijms21041283.

Arranz, S.; Mané, A.; Bergé, D.; Monserrat, C.; Cabezas, A.; Vilella, E.; Sanchez-Gistau, V. **The Impact of Sex and Cannabis on Clinical Features in First-Admitted Patients with Psychosis**. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2020, pii: S0924-977X(20)30066-3. doi: 10.1016/j.euroneuro.2020.03.003. Ahead of Print.

Arzimanoglou, A.; Brandl, U.; Cross, J. H.; Gil-Nagel, A.; Lagae, L.; Landmark, C. J.; Specchio, N.; Nabbout, R.; Thiele, E. A.; Gubbay, O. **Epilepsy and Cannabidiol: A Guide to Treatment.** *Epileptic Disord.* 2020, *22* (1), 1–14. doi: 10.1684/epd.2020.1141.

Basas-Jaumandreu, J.; de las Heras, F. X. C. **GC-MS Metabolite Profile and Identification of Unusual Homologous Cannabinoids in High Potency Cannabis Sativa**. *Planta Med.* 2020, *86* (5), 338–347. doi: 10.1055/a-1110-1045.

Bilbao, A.; Neuhofer, D.; Sepers, M.; Wei, S.P.; Eisenhardt, M.; Hertle, S.: Lassalle, O.; Ramos-Uriarte, A.; Puente, N.; Lerner, R.; Thomazeau, A.; Grandes, P.; Lutz, B.; Manzoni, O.J.; Spanagel, R. **Endocannabinoid LTD in Accumbal D1 Neurons Mediates Reward-Seeking Behavior.** *iScience* 2020, *23* (3), 100951. doi: 10.1016/j.isci.2020.100951.

Bis-Humbert, C.; Garcia-Cabrerizo, R.; Garcia-Fuster, M. J. **Decreased Sensitivity in Adolescent versus Adult Rats to the Antidepressant-like Effects of Cannabidiol.** *Psychopharmacol. Heidelberg, Ger.* 2020, doi: 10.1007/s00213-020-05481-4. Ahead of Print.

Bouso, J.C.; Jiménez-Garrido, D.; Ona, G.; Woźnica, D.; Dos Santos, R.G.; Hallak, J.E.C.; Paranhos, B.A.P.B.; de Almeida Mendes, F.; Yonamine, M.: Alcázar-Córcoles, M.Á.; Farré, M. **Quality of Life, Mental Health, Personality and Patterns of Use in Self-Medicated Cannabis Users with Chronic Diseases: A 12-Month Longitudinal Study.** *Phytother. Res.* 2020, doi: 10.1002/ptr.6639. Ahead of Print.

Buceta, I.; Elezgarai, I.; Rico-Barrio, I.; Gerrikagoitia, I.; Puente, N.; Grandes, P. **Deletion of the Cannabinoid CB1 Receptor Impacts on the Ultrastructure of the Cerebellar Parallel Fiber-**

Purkinje Cell Synapses. *J. Comp. Neurol.* 2020, *528* (6), 1041–1052. doi: 10.1002/cne.24808.

Campeny, E.; Lopez-Pelayo, H.; Nutt, D.; Blithikioti, C.; Oliveras, C.; Nuño, L.; Maldonado, R.; Florez, G.; Arias, F.; Fernandez-Artamendi, S.; Villalbi, J.R.; Sellares, J.; Ballbe, M.; Rehm, J.; Balcells-Olivero, M.M.; Gual, A. **The Blind Men and the Elephant: Systematic Review of Systematic Reviews of Cannabis Use Related Health Harms.** *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2020, doi: 10.1016/j.euroneuro.2020.02.003. Ahead of Print.

de Salas-Quiroga, A.; Garcia-Rincón, D.; Gómez-Domínguez, D.; Valero, M.; Simón-Sánchez, S.; Paraíso-Luna, J.; Aguareles, J.; Pujadas, M.; Muguruza, C.; Callado, L. F.; Lutz, B.; Guzmán, M.; de la Prida, L.M.; Galve-Roperh, I. **Long-Term Hippocampal Interneuronopathy Drives Sex-Dimorphic Spatial Memory Impairment Induced by Prenatal THC Exposure.** *Neuropsychopharmacology* 2020, *45* (5), 877–886. doi: 10.1038/s41386-020-0621-3.

De Andrés, J.; Navarrete-Rueda, F.; Fabregat, G.; García-Gutiérrez, M.S.; Monsalve-Dolz, V.; Harutyunyan, A.; Mínguez-Martí, A.; Rodriguez-Lopez, R.; Manzanares, J.**Differences in Gene Expression of Endogenous Opioid Peptide Precursor, Cannabinoid 1 and 2 Receptors and Interleukin Beta in Peripheral Blood Mononuclear Cells of Patients With Refractory Failed Back Surgery Syndrome Treated With Spinal Cord Stimulation: Markers of Therapeutic Outcomes?** *Neuromodulation* 2020, doi: 10.1111/ner.13111.Ahead of Print.

de la Fuente-Tomás, L.; Arranz, B.; Velasco, A.: Sierra, P.: Sanchez-Autet, M.;, García-Blanco, A.; Safont, G.; García-Portilla, M.P. **Sex Differences in Bipolar Disorder: Impact of Lifetime Cannabis Use on Clinical Course, Functioning, and Quality of Life in Bipolar Disorder**. *J. Affect. Disord.* 2020, *266*, 258–262. doi: 10.1016/j.jad.2020.01.043.

de Sousa Cavalcante, M.L.; Silva, M.S.; Cavalcante, A.K.M.; de Oliveira Santos, R.; Nunes, D.D.T.; Busquets, S.; Argiles, J.M.; Seelander, M.; de Matos Neto, E.M.; Dos Santos, A.A.; da Silva, M.T.B. **Win 55,212-2, Atenolol and Subdiaphragmatic Vagotomy Prevent Acceleration of Gastric Emptying Induced by Cachexia via Yoshida-AH-130 Cells in Rats.** *Eur. J. Pharmacol.* 2020, *877*, 173087. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.

Domingo-Rodriguez, L.; Ruiz de Azua, I.; Dominguez, E.; Senabre, E.; Serra, I.; Kummer, S.; Navandar, M.; Baddenhausen, S.; Hofmann, C.; Andero, R.; Gerber, S.; Navarrete, M.; Dierssen, M.; Lutz, B.; Martin-Garcia, E.; Maldonado, R. **A Specific Prelimbic-Nucleus Accumbens Pathway Controls Resilience versus Vulnerability to Food Addiction.** *Nat. Commun.* 2020, *11* (1), 782. doi: 10.1038/s41467-020-14458-y.

Escudero-Lara, A.; Argerich, J.; Cabañero, D.; Maldonado, R.; Maldonado, R. **Disease-Modifying Effects of Natural Δ9-Tetrahydrocannabinol in Endometriosis-Associated Pain.** *Elife* 2020, *9*. pii: e50356. doi: 10.7554/eLife.50356.

Esteban, P. F.; Garcia-Ovejero, D.; Paniagua-Torija, B.; Moreno-Luna, R.; Arredondo, L. F.; Zimmer, A.; Martín, A. A.; Molina-Holgado, E. **Revisiting CB1 Cannabinoid Receptor Detection and the Exploration of Its Interacting Partners.** *J. Neurosci. Methods* 2020, *337*, 108680. doi: 10.1016/j.jneumeth.2020.108680.

Feliu, A.; Mestre, L.; Carrillo-Salinas, F. J.; Yong, V. W.; Mecha, M.; Guaza, C. **2-Arachidonoylglycerol Reduces Chondroitin Sulphate Proteoglycan Production by Astrocytes and Enhances Oligodendrocyte Differentiation under Inhibitory Conditions.** *Glia* 2020, *68* (6), 1255–1273. doi: 10.1002/glia.23775.

Fernández-Ruiz, J.; Galve-Roperh, I.; Sagredo, O.; Guzmán, M. **Possible Therapeutic Applications of Cannabis in the Neuropsychopharmacology Field.** *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2020, pii: S0924-977X(20)30036-5. doi: 10.1016/j.euroneuro.2020.01.013. Ahead of Print.

Fernández-Trapero, M.; Pérez-Diaz, C.; Espejo-Porras, F.; de Lago, E.; Fernández-Ruiz, J. **Pharmacokinetics of Sativex in Dogs: Towards a Potential Cannabinoid-Based Therapy for Canine Disorders.** *Biomolecules* 2020, *10* (2). pii: E279. doi: 10.3390/biom10020279.

Ferraro, L.; La Cascia, C.; Quattrone, D.; Sideli, L.; Matranga, D.; Capuccio, V.; Tripoli, G.; Gayer-

Anderson, C.; Morgan, C.; Sami, M.B.; Sham, P.; de Haan, L.; Velthorst, E.; Jongsma, H.E.; Kirkbride, J.B.; Rutten, B.P.F.; Richards, A.L.; Roldan, L.; Arango, C.; Bernardo, M.; Bobes, J.; Sanjuan, J.; Santos, J.L.; Arrojo, M.; Tarricone, I.; Tortelli, A.; Szöke, A.; Del-Ben, C.M.; Selten, J.-P.; Lynskey, M.; Jones, P.B.; Van Os, J.; La Barbera, D.; WP2 EU-GEI GROUP; Murray, R.M.; Di Forti, M. **Premorbid Adjustment and IQ in Patients With First-Episode Psychosis: A Multisite Case-Control Study of Their Relationship With Cannabis Use**. *Schizophr. Bull.* 2020, *46* (3), 517–529. doi: 10.1093/schbul/sbz077.

Galán-Ganga, M.; del Río, R.; Jiménez-Moreno, N.; Díaz-Guerra, M.; Lastres-Becker, I. **Cannabinoid CB2 Receptor Modulation by the Transcription Factor NRF2 Is Specific in Microglial Cells.** *Cell. Mol. Neurobiol.* 2020, *40* (1), 167–177. doi: 10.1007/s10571-019-00719-y.

Guinart, D.; Moreno, E.; Galindo, L.; Cuenca-Royo, A.; Barrera-Conde, M.; Pérez, E. J.; Fernández-Avilés, C.; Correll, C. U.; Canela, E.I.; Casadó, V.; Cordomi, A.; Pardo, L.; de la Torre, R.; Pérez, V.; Robledo, P. **Altered Signaling in CB1R-5-HT2AR Heteromers in Olfactory Neuroepithelium Cells of Schizophrenia Patients Is Modulated by Cannabis Use.** *Schizophr. Bull.* 2020, pii: sbaa038. doi: 10.1093/schbul/sbaa038. Ahead of Print.

Isawi, I.H.; Morales, P.; Sotudeh, N.; Hurst, D.P.; Lynch, D.L.; Reggio, P.H.**GPR6 Structural Insights: Homology Model Construction and Docking Studies.** *Molecules* 2020, *25* (3). pii: E725. doi: 10.3390/molecules25030725.

Izzo, L.; Castaldo, L.; Narváez, A.; Graziani, G.; Gaspari, A.; Rodríguez-Carrasco, Y.; Ritieni, A. **Analysis of Phenolic Compounds in Commercial Cannabis Sativa L. Inflorescences Using UHPLC-Q-Orbitrap HRMS.** *Molecules* 2020, *25* (3). pii: E631. doi: 10.3390/molecules25030631.

Köfalvi, A.; Moreno, E.; Cordomí, A.; Cai, N.S.; Fernández-Dueñas, V.; Ferreira, S.G.; Guixà-González, R.; Sánchez-Soto, M.; Yano, H.; Casadó-Anguera, V.; Cunha, R.A.; Sebastião, A.M.; Ciruela, F.; Pardo, L.; Casadó, V.; Ferré, S. **Control of Glutamate Release by Complexes of Adenosine and Cannabinoid Receptors.** *BMC Biol.* 2020, *18* (1), 9. doi: 10.1186/s12915-020-0739-0.

Ledesma, J.C.; Rodríguez-Arias, M.; Gavito, A.L.; Sánchez-Pérez, A.M.; Viña, J.; Medina Vera, D.; Rodríguez de Fonseca, F.; Miñarro, J. **Adolescent Binge-Ethanol Accelerates Cognitive Impairment and β-Amyloid Production and Dysregulates Endocannabinoid Signaling in the Hippocampus of APP/PSE Mice.** *Addict. Biol.* 2020, e12883. doi: 10.1111/adb.12883.

Matalí, J. L.; Pérez-Racana, A.; Flores, E.; Lleras, M.; Goti, J.; Kaminer, Y. **Goal Commitment Evolution in a Spanish Adolescent Sample with Cannabis Use Disorder.** *Addict. Behav.* 2020, *107*, 106388. doi: 10.1016/j.addbeh.2020.106388.

Maya-López, M.; Rubio-López, L. C.; Rodríguez-Alvarez, I. V; Orduno-Piceno, J.; Flores-Valdivia, Y.; Colonnello, A.; Rangel-López, E.; Túnez, I.; Prospéro-García, O.; Santamaría, A. **A Cannabinoid Receptor-Mediated Mechanism Participates in the Neuroprotective Effects of Oleamide Against Excitotoxic Damage in Rat Brain Synaptosomes and Cortical Slices.** *Neurotox. Res.* 2020, *37* (1), 126–135. doi: 10.1007/s12640-019-00083-1.

Mecha, M.; Carrillo-Salinas, F.J.; Feliú, A.; Mestre, L.; Guaza, C.**Perspectives on Cannabis-Based Therapy of Multiple Sclerosis: A Mini-Review.** *Front. Cell. Neurosci.* 2020, *14*, 34. doi: 10.3389/fncel.2020.00034.

Meuth, S.G.; Henze, T.; Essner, U.; Trompke, C.; Vila Silván, C. **Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol Oromucosal Spray in Resistant Multiple Sclerosis Spasticity: Consistency of Response across Subgroups from the SAVANT Randomized Clinical Trial.** *Int. J. Neurosci.* 2020, 1–7. doi: 10.1080/00207454.2020.1730832.

Milian, L.; Mata, M.; Alcacer, J.; Oliver, M.; Sancho-Tello, M.; Martín de Llano, J. J.; Camps, C.; Galbis, J.; Carretero, J.; Carda, C. **Cannabinoid Receptor Expression in Non-Small Cell Lung Cancer. Effectiveness of Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol Inhibiting Cell Proliferation and Epithelial-Mesenchymal Transition in Vitro.** *PLoS One* 2020, *15* (2), e0228909. doi: 10.1371/journal.pone.0228909.

Miller, I.; Scheffer, I.E.; Gunning, B.; Sanchez-Carpintero, R.; Gil-Nagel, A.; Perry, M. S.; Saneto, R.P.; Checketts, D.; Dunayevich, E.; Knappertz, V. **Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome: A Randomized Clinical Trial.** *JAMA Neurol.* 2020, doi: 10.1001/jamaneurol.2020.0073.Ahead of Print.

Montero-Oleas, N.; Arevalo-Rodriguez, I.; Nuñez-González, S.; Viteri-García, A.; Simancas-Racines, D. **Therapeutic Use of Cannabis and Cannabinoids: An Evidence Mapping and Appraisal of Systematic Reviews.** *BMC Complement. Med. Ther.* 2020, *20* (1), 12. doi: 10.1186/s12906-019-2803-2.

Palomares, B.; Ruiz-Pino, F.; Garrido-Rodriguez, M.; Eugenia Prados, M.; Sánchez-Garrido, M. A.; Velasco, I.; Vazquez, M. J.; Nadal, X.; Ferreiro-Vera, C.; Morrugares, R.; Appendino, G.; Calzado, M.A.; Tena-Sempere, M.; Muñoz, E. **Tetrahydrocannabinolic Acid A (THCA-A) Reduces Adiposity and Prevents Metabolic Disease Caused by Diet-Induced Obesity.** *Biochem. Pharmacol. (Amsterdam, Netherlands)* 2020, *171*, 113693. doi: 10.1016/j.bcp.2019.113693.

Peiró, A.M.; García-Gutiérrez, M.S.; Planelles, B.; Femenía, T.; Mingote, C.; Jiménez-Treviño, L.; Martínez-Barrondo, S.; García-Portilla, M.P.; Saiz, P.A.; Bobes, J.; Manzanares, J.**Association of Cannabinoid Receptor Genes (CNR1 and CNR2) Polymorphisms and Panic Disorder.** *Anxiety. Stress. Coping* 2020, *33* (3), 256–265. doi: 10.1080/10615806.2020.1732358.

Peñasco, S.; Rico-Barrio, I.; Puente, N.; Fontaine, C.J.; Ramos, A.; Reguero, L.; Gerrikagoitia, I.; de Fonseca, F.R.; Suarez, J.; Barrondo, S.; Aretxabala, X.; García del Cano, G.; Sallés, J.; Elezgarai, I.; Nahirney, P.C.; Christie, B.R.; Grandes, P. **Intermittent Ethanol Exposure during Adolescence Impairs Cannabinoid Type 1 Receptor-Dependent Long-Term Depression and Recognition Memory in Adult Mice.** *Neuropsychopharmacology* 2020, *45* (2), 309–318. doi: 10.1038/s41386-019-0530-5.

Quattrone, D.; Ferraro, L.; Tripoli, G.; La Cascia, C.; Quigley, H.; Quattrone, A.; Jongsma, H.E.; Del Peschio, S.; Gatto, G.; EU-GEI group; Gayer-Anderson, C.; Jones, P.B.; Kirkbride, J.B.; La Barbera, D.; Tarricone, I.; Berardi, D.; Tosato, S.; Lasalvia, A.; Szöke, A.; Arango, C.; Bernardo, M.; Bobes, J.; Del Ben, C.M.; Menezes, P.R.; Llorca, P.-M.; Santos, J.L.; Sanjuán, J.; Tortelli, A.; Velthorst, E.; de Haan, L.; Rutten, B.P.F.; Lynskey, M.T.; Freeman, T.P.; Sham, P.C.; Cardno, A.G.; Vassos, E.; van Os, J.; Morgan, C.; Reininghaus, U.; Lewis, C.M.; Murray, R.M.; Di Forti, M.**Daily Use of High-Potency Cannabis Is Associated with More Positive Symptoms in First-Episode Psychosis Patients: The EU-GEI Case-Control Study.** *Psychol. Med.* 2020, 1–9. doi: 10.1017/S0033291720000082.

Rivera, P.; Vargas, A.; Pastor, A.; Boronat, A.; López-Gambero, A.J.; Sánchez-Marín, L.; Medina-Vera, D.; Serrano, A.; Pavón, F.J.; de la Torre, R.; Agirregoitia, E.; Lucena, M.I.; Rodríguez de Fonseca, F.; Decara, J.; Suárez, J. **Differential Hepatoprotective Role of the Cannabinoid CB1 and CB2 Receptors in Paracetamol- -Induced Liver Injury.** *Br. J. Pharmacol.* 2020, doi: 10.1111/bph.15051. Ahead of Print.

Romero-Zerbo, S.Y.; García-Fernández, M.; Espinosa-Jiménez, V.; Pozo-Morales, M.; Escamilla-Sánchez, A.; Sánchez-Salido, L.; Lara, E.; Cobo-Vuilleumier, N.; Rafacho, A.; Olveira, G.; Rojo-Martínez, G.; Gauthier, B.R.; González-Mariscal, I.; Bermúdez-Silva, F.J. **The Atypical Cannabinoid Abn-CBD Reduces Inflammation and Protects Liver, Pancreas, and Adipose Tissue in a Mouse Model of Prediabetes and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease.** *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2020, *11*, 103. doi: 10.3389/fendo.2020.00103.

Roncero, C.; Valriberas-Herrero, I.; Mezzatesta-Gava, M.; Villegas, J. L.; Aguilar, L.; Grau-López, L. **Cannabis Use during Pregnancy and Its Relationship with Fetal Developmental Outcomes and Psychiatric Disorders. A Systematic Review.** *Reprod. Health* 2020, *17* (1), 25. doi: 10.1186/s12978-020-0880-9.

Saladrigas-Manjón, S.; Dučić, T.; Galindo, L.; Fernández-Avilés, C.; Pérez, V.; de la Torre, R.; Robledo P1. **Effects of Cannabis Use on the Protein and Lipid Profile of Olfactory Neuroepithelium Cells from Schizophrenia Patients Studied by Synchrotron-Based FTIR**

Spectroscopy. *Biomolecules* 2020, *10* (2). pii: E329. doi: 10.3390/biom10020329.

Sánchez-Gutiérrez, T.; Fernandez-Castilla, B.; Barbeito, S.; González-Pinto, A.; Becerra-García, J.A.; Calvo, A.**Cannabis Use and Nonuse in Patients with First-Episode Psychosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Studies Comparing Neurocognitive Functioning.** *Eur. Psychiatry* 2020, *63* (1), e6. doi: 10.1192/j.eurpsy.2019.9.

Sanchez-Marin, L.; Gavito, A. L.; Decara, J.; Pastor, A.; Castilla-Ortega, E.; Suarez, J.; de la Torre, R.; Pavon, F. J.; Rodriguez de Fonseca, F.; Serrano, A. **Impact of Intermittent Voluntary Ethanol Consumption during Adolescence on the Expression of Endocannabinoid System and Neuroinflammatory Mediators.** *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2020, *33*, 126-138. doi: 10.1016/j.euroneuro.2020.01.012.Ahead of Print.

Toll, A.; Bergé, D.; Burling, K.; Scoriels, L.; Treen, D.; Monserrat, C.; Marmol, F.; Duran, X.; Jones, P.B.; Pérez-Solà, V.; Fernandez-Egea, E.; Mané, A. **Cannabis Use Influence on Peripheral Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels in Antipsychotic-Naïve First-Episode Psychosis.** *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2020, doi: 10.1007/s00406-020-01117-y.Ahead of Print.

Totorikaguena, L.; Olabarrieta, E.; Lolicato, F.; Romero-Aguirregomezcorta, J.; Smitz, J.; Agirregoitia, N.; Agirregoitia, E. **The Endocannabinoid System Modulates the Ovarian Physiology and Its Activation Can Improve in Vitro Oocyte Maturation.** *J. Cell. Physiol.* 2020, doi: 10.1002/jcp.29663. Ahead of Print.

Composición de la Junta Directiva de la SEIC

Presidente: Pedro Grandes (Universidad del País Vasco)

Vicepresidenta: Cristina Sánchez (Universidad Complutense de Madrid)

Secretaria: Nagore Puente (Universidad del País Vasco)

Tesorera: Nadine Jagerovic (Instituto de Química Médica-CSIC, Madrid)

Vocales:

Andrés Ozaita (Universidad Pompeu Fabra, Barcelona)

Ruth Pazos (Hospital Universitario Fundación Alcorcón/Universidad Francisco de Vitoria, Madrid)

Carmen Rodríguez (Universidad Complutense de Madrid)

Julián Romero (Universidad Francisco de Vitoria, Madrid)

Juan Suárez (Hospital Universitario Regional de Málaga-IBIMA)

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