

Contenido:

1. Saludo del Presidente.
2. Premio a la mejor Comunicación Oral Predoctoral, 21ª Reunión anual de la SEIC, Málaga (2021): Consecuencias neurobiológicas de la exposición durante la adolescencia al cannabinoide sintético JWH-018 en ratones macho y hembra. Cristina Izquierdo-Luengo. Entrevista a Cristina Izquierdo-Luengo.
3. Premio a la mejor Comunicación Poster Predoctoral, 21ª Reunión anual de la SEIC, Málaga (2021): Los efectos del consumo de alcohol en adolescencia en el sistema endocannabinoide cerebral de ratón hembra adulta. Leire Lekunberri. Entrevista a Leire Lekunberri.
4. Premio a la mejor Publicación Postdoctoral 2021, 21ª Reunión anual de la SEIC, Málaga (2021): Una vía específica del área prelímbica al núcleo accumbens controla la resiliencia frente a la vulnerabilidad a la adicción a la comida. Laura Domingo-Rodríguez.
5. Agenda.
6. Últimas publicaciones sobre cannabinoides de investigadoras e investigadores españoles (octubre - diciembre 2022).

1. Saludo del Presidente

Estimada y estimado miembro de la SEIC,

Con el nuevo año ya en marcha, quiero en primer lugar desearos un 2023 rebosante de alegrías y éxitos en lo personal y profesional; que ese contrato anhelado, esa financiación buscada con ahínco para el proyecto, esa publicación que no acaban de aceptar o esa tesis a la que no le llega el punto final, se vean al concluir el año como pruebas superadas. Queda ya en nuestra memoria la celebración de la 22ª Reunión Anual de la SEIC en Pamplona, que fue todo un éxito. Aprovecho para agradecer una

vez más a los patrocinadores y felicitar a todas las personas participantes en la misma por el excelente nivel científico presentado, a las personas premiadas por las mejores presentaciones orales y en póster, sin olvidarme de Marisol por encargarse de la organización local y hacer que todo fuera sobre ruedas, de Javier por impartir la tan magnífica y emotiva conferencia inaugural, de Manuel por su visión sobre la regulación del uso medicinal del cannabis, de la Junta Directiva y de todas las personas implicadas directa e indirectamente en el evento.

Ya estamos pensando en la celebración de la 23ª Reunión de la SEIC, que este año tendrá lugar en Burdeos. Al frente de la organización local están Cristina Miralpeix, Abel Eraso y Sandra Beriain, que dieron el paso al frente proponiendo como sede de este año a esta espectacular ciudad, lugar de excelente ciencia cannabinoide y famoso vino. Quiero en nombre de la SEIC expresarles nuestro profundo agradecimiento por la valentía que implica organizar por primera vez la Reunión fuera de nuestras fronteras. Todo un desafío que también lo es para todos los participantes, confiando en que ello suponga una motivación adicional para asistir a la Reunión de este año. ¡Esperamos que os animéis y presentéis vuestras investigaciones para que una edición más la Reunión sea un éxito!

También tendrán lugar este año repartidos por el globo, el 33º Simposio Anual de la ICRS en junio en Toronto, la Gordon Conference en julio en Castelldefels, 16th European Meeting on Glial Cells in Health and Disease en julio en Berlín, el 11º Congreso de la IBRO en septiembre en Granada y Neuroscience 2023 en Washington DC, entre otros eventos científicos destacados.

¡Mucho ánimo!

Seguimos en la brecha.

Un abrazo,

Pedro.

2. CONSECUENCIAS NEUROBIOLÓGICAS DE LA EXPOSICIÓN DURANTE LA ADOLESCENCIA AL CANNABINOIDE SINTÉTICO JWH-018 EN RATONES MACHO Y HEMBRA.

Premio a la mejor Comunicación Oral Predoctoral 2021, 21ª Reunión anual de la SEIC, Málaga (2021):

Cristina Izquierdo-Luengo.

Facultad de Ciencias Experimentales, Universidad Francisco de Vitoria, UFV, 28223, Pozuelo de Alarcón, Madrid, España.

El uso recreativo de preparaciones con cannabinoides sintéticos (Spice/K2) se ha incrementado de forma exponencial en los últimos años [1]. El

naftoilindol JWH-018 fue el primer cannabinoide sintético en identificarse en el Spice/K2 [2] y posee una afinidad mucho más potente que el Δ^9 -

tetrahidrocannabinol (THC) por los receptores del sistema cannabinoide CB1 y CB2 [3], lo que hace que sus efectos sean mucho más potentes. Los adolescentes son los principales consumidores de esta clase de drogas [4] y es de especial preocupación al tratarse de un periodo de vulnerabilidad para el desarrollo de alteraciones a nivel central [5]. Se ha descrito que el consumo temprano de cannabis produce efectos de tipo psicótico [6]. Por tanto, que este trabajo se ha centrado en el estudio de los efectos a corto y largo plazo de la exposición del cannabinoide sintético JWH-018 durante la adolescencia en ratones, tanto en machos como hembras. El estudio se centra en posibles efectos en ansiedad, resistencia a extinción de memorias aversivas y alteraciones del filtrado somatosensorial.

Se utilizaron ratones macho y hembra de la cepa C57BL/6J y se administró JWH-018 de forma intraperitoneal a dosis crecientes para evitar tolerancia durante 15 días (Día post-natal, DPN 35-39: 0.5 mg/kg, DPN 40-44: 1 mg/kg, and DPN 45-49: 1.5 mg/kg) o vehículo. Los efectos se analizaron a corto, 5 (DPN54) y largo plazo 20 (DPN69) días respectivamente después de la finalización del tratamiento.

En cuanto a los resultados observados, los machos mostraron una conducta de tipo ansiogénica ($p < 0.05$) a corto plazo en el test del laberinto en cruz elevado, efecto que no se mantuvo en la edad adulta. Sin embargo, las hembras a corto plazo no mostraron diferencias frente al grupo control, pero en la edad adulta aparece una tendencia de tipo ansiogénico ($p = 0.054$). Por otro lado, cuando estudiamos posibles alteraciones en la extinción de memorias aversivas con el paradigma de condicionamiento al miedo, no se observaron diferencias significativas tras la administración crónica de JWH-018 a ninguno de los tiempos en ninguno de los sexos analizados. Por último, analizamos posibles alteraciones en el filtrado somatosensorial a través del test

de inhibición de la respuesta de sobresalto por prepulso (PPI), ya que alteraciones en el mismo se relacionan con síntomas de tipo psicótico [7]. Tras someter a los animales tratados crónicamente durante la adolescencia con JWH-018 al test PPI se observaron diferencias significativas en machos tanto a corto como a largo plazo mostrando una menor capacidad para inhibir la respuesta de sobresalto en ambos casos ($p < 0.05$). Esta alteración no se observó en hembras a ninguno de los tiempos evaluados.

Como conclusión, la exposición durante la adolescencia a JWH-018 puede inducir la aparición de diferentes alteraciones conductuales que podrían ser dependientes del sexo. Modificaciones bioquímicas subyacentes a estas conductas están siendo estudiadas actualmente en nuestro laboratorio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Davidson C, Opacka-Juffry J, Arevalo-Martin A, Garcia-Ovejero D, Molina-Holgado E, Molina-Holgado F. (2017). Spicing Up Pharmacology: A Review of Synthetic Cannabinoids From Structure to Adverse Events. In: *Advances in Pharmacology*. doi:10.1016/bs.apha.2017.05.001.
2. Gurney SMR, Scott KS, Kacinko SL, Presley BC, Logan BK. (2014). Pharmacology, toxicology, and adverse effects of synthetic cannabinoid drugs. *Forensic Sci Rev*; 26.
3. Auwärter V, Dresen S, Weinmann W, Müller M, Pütz M, Ferreirós N. (2009). 'Spice' and other herbal blends: harmless incense or cannabinoid designer drugs? *Journal of Mass Spectrometry*; 44. doi:10.1002/jms.1558.
4. Mathews EM, Jeffries E, Hsieh C, Jones G, Buckner JD. (2019). Synthetic cannabinoid use among

- college students. Addictive Behaviors; 93. doi:10.1016/j.addbeh.2019.02.009.
5. Sturman DA, Moghaddam B. (2011). The neurobiology of adolescence: Changes in brain architecture, functional dynamics, and behavioral tendencies. Neurosci Biobehav Rev; 35. doi:10.1016/j.neubiorev.2011.04.003.
6. Rubino T, Parolaro D. (2016). The impact of exposure to cannabinoids in adolescence: Insights from animal models. Biol Psychiatry; 79. doi:10.1016/j.biopsych.2015.07.024.
7. Mena A, Ruiz-Salas JC, Puentes A, Dorado I, Ruiz-Veguilla M, de la Casa LG. (2016). Reduced prepulse inhibition as a biomarker of schizophrenia. Front Behav Neurosci; 10. doi:10.3389/fnbeh.2016.00202.

Entrevista a Cristina Izquierdo-Luengo:

➤ **¿Puedes darnos una breve reseña de tu trayectoria académica?**

Estudí Farmacia en la universidad Francisco de Vitoria y en mi último año realicé el TFG en el grupo de investigación de Fernando Berrendero. Gracias a eso decidí realizar un máster en Neurociencia en la Universitat de Barcelona. Tras esto Fernando me ofreció continuar con el doctorado en su grupo de investigación y actualmente llevo dos años realizando mi tesis doctoral en la Universidad Francisco de Vitoria.

➤ **¿Qué es lo que te llevó a la investigación?**

Realmente nunca me planteé dedicarme a la investigación puesto que en la carrera de farmacia tampoco nos enfocan mucho hacia esta salida, pero mi TFG en 5º de carrera me ayudó a darme cuenta dónde me sentía más cómoda en el futuro más próximo.

➤ **Menciona alguna de las principales dificultades a las que te has enfrentado en tu carrera. Y algún consejo para las personas**

que quieren dedicarse a la investigación.

A parte de la clásica frustración con la que todos los investigadores tenemos que lidiar, para mí lo más difícil ha sido y es, buscar mi lugar en la ciencia en muchos aspectos y creo que la comparativa constante en la que vivimos me hacer sentir en ocasiones menos válida para hacer ciencia que a otras personas. Sin embargo, desde que empecé a trabajar a mi manera, sin comparar lo que hacía me enamoré de las cosas que hago y empecé a darle valor real a mis resultados. No todos trabajamos de la misma manera, pero todos tenemos algo que aportar en ciencia y sumar es lo que hace que merezca la pena.

➤ **¿Qué crees que es lo que se tiene que mejorar en la ciencia?**

Pues yéndome a lo clásico, los sueldos, la estabilidad y la seguridad que podrías encontrar en cualquier otro trabajo. ¿Cómo es posible que para acceder a un doctorado se nos exijan conocimientos que luego no son económica y socialmente reconocidos? Es una lástima puesto

que muchas veces la vocación no es suficiente para quedarse en este mundo.

➤ **¿Qué significa para ti la SEIC?**

A pesar de llevar poco tiempo perteneciendo a la SEIC desde el primer día he sentido una sensación de familiaridad y acogida enorme. La idea de pertenecer a una sociedad en la que gente trabaja en un ámbito similar al tuyo y poder reunirte con ellos una vez al año para hablar de ciencia es muy reconfortante. Además, la SEIC fue mi primera reunión científica oficial lo que hace

que le vaya a tener un cariño especial siempre.

➤ **¿Qué es lo que te gusta hacer fuera de la ciencia?**

En general soy una persona bastante activa fuera del laboratorio, me encanta jugar al pádel, ir al cine y comer, sobre todo lo último.

➤ **Película, serie y canción favorita.**

Película: Grease

Serie: Anatomía de Grey

Canción: no me gusta especialmente la música, sin embargo, me gustan mucho los podcasts de crímenes y mi favorito es "Criminopatía".

3. LOS EFECTOS DEL CONSUMO DE ALCOHOL EN ADOLESCENCIA EN EL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE CEREBRAL DE RATÓN HEMBRA ADULTA.

Premio a la mejor Comunicación Poster Predoctoral, 21ª Reunión anual de la SEIC, Málaga (2021).

Leire Lekunberri.

Universidad del País Vasco UPV/EHU

El consumo de alcohol (EtOH) durante la adolescencia es un problema cada vez más común en nuestra sociedad [1]. Esto es debido, en parte, a que los adolescentes presentan una menor respuesta sedativa frente a su consumo, lo que se traduce en altas concentraciones de alcohol en sangre [2]. Muchos autores han demostrado que las mujeres son más vulnerables a los efectos perniciosos del alcohol, pero respecto a los daños causados en el cerebro por su consumo, la evidencia existente es contradictoria [3, 4, 5, 6, 7].

Recientemente se ha demostrado en nuestro laboratorio que el consumo de alcohol basado en atracón o *binge-drinking* en la adolescencia causa una pérdida de la plasticidad sináptica cannabinoide-dependiente del hipocampo en ratón macho adulto [8].

Sin embargo, las consecuencias del abuso del alcohol en la adolescencia en ratones hembra permanecen sin ser esclarecidos.

Siendo este el objetivo del presente estudio, ratones hembra de la cepa C57BL/6J se clasificaron al azar en los grupos control (H₂O) o EtOH; los ratones del grupo EtOH fueron expuestos al procedimiento drinking-in-the-dark (DID) en el cual tienen libre acceso a alcohol (20%) durante 2 horas, los primeros tres días de la semana y 4 horas el cuarto día, en las 4 semanas de adolescencia (dpn32 a dpn56). En los últimos días de las dos semanas de abstinencia consecutivas al DID, se les realizó diferentes pruebas de comportamiento: tríada de ansiedad, para evaluar posibles comportamientos relacionados con estados de ansiedad; reconocimiento del nuevo objeto, para

determinar la memoria de reconocimiento y rotarod, para evaluar la coordinación motora. Además, se realizaron experimentos electrofisiológicos de campo para medir la plasticidad sináptica cannabinoide-dependiente presente en el hipocampo, concretamente en la vía perforante medial del giro dentado, la cual está relacionada con la memoria de reconocimiento [8]. Por último, se llevaron a cabo ensayos de western blot para determinar proteínas relacionadas con el sistema endocannabinoide.

Los resultados mostraron que las hembras ratón consumen un 50% más alcohol que los machos ($p < 0,0001$). Los ratones que consumieron alcohol en la adolescencia exhibieron más comportamientos ansiosos ($p < 0,05$) y también presentaron peor coordinación motora ($p < 0,05$). Sin embargo, no se detectaron daños en la memoria de reconocimiento. Así mismo, la plasticidad sináptica hipocampal no se vio afectada. Curiosamente, no se vieron diferencias en la expresión de las proteínas CB1, DGL α , PLC β 1 y Crip1a en los sinaptosomas de los hipocampos entre los grupos control y EtOH, pero la expresión de Crip1a era mayor en ambos grupos respecto a machos control ($p < 0,01$)

En conclusión, se demostró que el estado anímico y la coordinación se ven afectadas, pero no así la memoria de reconocimiento. Estos cambios, sin embargo, no se correlacionan con modificaciones de los componentes del sistema endocannabinoide.

BIBLIOGRAFÍA

1. Del Ciampo, L. A., & Del Ciampo, I. R. L. (2019). Effects of alcohol on

the developing brain: the adolescent at risk. *Alcohol*, 4, 5.

2. Crews, F. T., Vetreno, R. P., Broadwater, M. A., & Robinson, D. L. (2016). Adolescent alcohol exposure persistently impacts adult neurobiology and behavior. *Pharmacological reviews*, 68(4), 1074-1109.
3. Strong, M. N., Yoneyama, N., Fretwell, A. M., Snelling, C., Tanchuck, M. A., & Finn, D. A. (2010). "Binge" drinking experience in adolescent mice shows sex differences and elevated ethanol intake in adulthood. *Hormones and behavior*, 58(1), 82-90.
4. Squeglia, L. M., Schweinsburg, A. D., Pulido, C., & Tapert, S. F. (2011). Adolescent binge drinking linked to abnormal spatial working memory brain activation: differential gender effects. *Alcoholism: clinical and experimental research*, 35(10), 1831-1841.
5. Pfefferbaum, A., Rosenbloom, M., Deshmukh, A., & Sullivan, E. V. (2001). Sex differences in the effects of alcohol on brain structure. *American Journal of Psychiatry*, 158(2), 188-197.
6. Alfonso-Loeches, S., Pascual, M., & Guerri, C. (2013). Gender differences in alcohol-induced neurotoxicity and brain damage. *Toxicology*, 311(1-2), 27-34.
7. Grace, S., Rossetti, M. G., Allen, N., Batalla, A., Bellani, M., Brambilla, P., ... & Lorenzetti, V. (2021). Sex differences in the neuroanatomy of alcohol dependence: hippocampus and amygdala subregions in a sample of 966 people from the ENIGMA Addiction.

Entrevista a Leire Lekunberri:

➤ ¿Puedes darnos una breve reseña de tu trayectoria académica?

Estudié el grado de Biología en la UPV/EHU, después el Máster en

Neurociencias y ahora estoy haciendo el doctorado en la misma universidad.

➤ **¿Qué es lo que te llevó a la investigación?**

Supongo que siempre me ha gustado mucho la ciencia. De pequeña me encantaba ver documentales, siempre he sido una persona curiosa. Fue algo natural, siempre supe que quería investigar y cuando empecé el grado sabía que quería hacer un doctorado. Lo difícil fue decidir en qué área, porque la verdad es que me gustaba la mayoría de las asignaturas que ofrecía el grado.

➤ **Menciona alguna de las principales dificultades a las que te has enfrentado en tu carrera. Y algún consejo para las personas que quieren dedicarse a la investigación.**

La mayor dificultad ha sido aprender a tolerar la frustración y manejar la autoexigencia. A las personas que quieren dedicarse a la investigación les diría que es normal sentirse frustrados, pero que muchas veces la autoexigencia es lo que genera nuestra frustración y que una manera de manejar mejor estas situaciones es fijando metas realistas. También que lo disfruten, porque la ciencia puede ser fascinante y divertida. Por último, algo que a mí personalmente me ha ayudado ha sido trabajar en equipo. Además de facilitar el trabajo, trabajar en grupo puede enriquecerlo porque cada uno puede aportar diferentes perspectivas.

➤ **¿Qué crees que es lo que se tiene que mejorar en la ciencia?**

Creo que deberíamos colaborar más, tanto dentro de la misma área de conocimiento como interdisciplinariamente. Es cada vez más común hacerlo, pero nos queda mucho camino por recorrer. Por otro

lado, creo que se deberían publicar no solo los grandes descubrimientos, también cuando nuestras hipótesis han sido refutadas, ya que esto supone también un avance, sobre todo en lo que se refiere a curas o tratamientos para enfermedades.

➤ **¿Qué significa para ti la SEIC?**

Un lugar donde disfrutar de amigos, conocer nueva gente y por supuesto una oportunidad de enseñar nuestro trabajo, intercambiar ideas y aprender, y volver a casa con nuevas ideas que poder aplicar.

➤ **¿Qué es lo que te gusta hacer fuera de la ciencia?**

Me gusta pasar tiempo con la gente a la que quiero. Disfruto de ir al monte con mis perros, me encanta leer, ver maratones de películas e ir a comer a sitios nuevos que no conozco.

➤ **Película, serie y canción favorita.**

Película: Amelie, Matilda, El Señor de los Anillos

Serie: Friends, Stranger Things, Juego de Tronos

Canción: "The Less I Know the Better" de Tame Impala y "El Lado Oscuro" de Jarabe de Palo.

4. ALTERACIONES CONDUCTUALES, ASTROGLIALES Y DEL RECEPTOR CANNABINOIDE CB1 EN EL HIPOCAMPO DE UN MODELO MURINO DE EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL

Premio a la mejor Publicación Postdoctoral 2021, 21ª Reunión anual de la SEIC, Málaga (2021).

Laura Domingo-Rodriguez

Vall d'Hebron Barcelona Hospital.

La adicción a la comida ha ganado recientemente mucha atención debido a su creciente prevalencia a nivel mundial, los altos costes socioeconómicos y la falta de tratamientos efectivos y duraderos. Este trastorno adictivo se ha relacionado estrechamente con la obesidad y los trastornos alimentarios [1]. El concepto de adicción a la comida sigue siendo controvertido y todavía está en debate si los componentes específicos de los alimentos podrían tener propiedades adictivas intrínsecas similares a las drogas de abuso [2]. Sin embargo, el diagnóstico de adicción a la comida no está incluido en la 5ª edición del Manual Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5), aunque una herramienta validada, la Escala de Adicción a la Comida de Yale (YFAS) está ampliamente aceptada entre la comunidad científica [3].

La adicción a la comida comparte mecanismos neurobiológicos comunes con la adicción a las drogas [4]. Las adicciones a alimentos y drogas son trastornos cerebrales crónicos multifactoriales complejos que resultan de la interacción de múltiples genes y factores ambientales, lo que lleva a una variabilidad interindividual en el desarrollo del proceso adictivo. Sin embargo, los mecanismos neurobiológicos precisos que subyacen a la vulnerabilidad o la resiliencia a la adicción a la comida siguen siendo desconocidos. Para identificar los mecanismos a nivel de circuito y molecular, empleamos un modelo animal recientemente validado que imita las anomalías de comportamiento asociadas con la adicción a la comida en humanos, como la pérdida de control, la

motivación, la alimentación compulsiva y la impulsividad [5].

El objetivo de este estudio fue descifrar los mecanismos neurobiológicos que subyacen a la resiliencia y la vulnerabilidad para desarrollar un comportamiento similar al de la adicción a la comida. Para este propósito, utilizamos herramientas innovadoras que consisten en un modelo de comportamiento operante de ratón de adicción a la comida con validez aparente combinado con ratones mutantes condicionales con delección en los receptores CB1 (CB1R) glutamatérgicos (Glu-CB1-KO), registros electrofisiológicas ex vivo, secuenciación de ARN de todo el genoma, intervención quimiogénica y inyección de vectores virales para caracterizar el endofenotipo de resiliencia y vulnerabilidad a nivel genético, celular, de circuito y conductual. Encontramos que los ratones Glu-CB1-KO mostraron un fenotipo resistente para desarrollar un comportamiento similar a la adicción a la comida, que se asoció con una mayor transmisión sináptica excitatoria de neuronas glutamatérgicas en el área prelímbica (PL) del córtex prefrontal medial (mPFC) y en el núcleo accumbens (NAc). A la inversa, el silenciamiento de las neuronas del PL que se proyectan al NAc utilizando un enfoque quimiogénico indujo un fenotipo de susceptibilidad para desarrollar un comportamiento similar a la adicción a la comida, en particular, un comportamiento compulsivo de comer alimentos sabrosos. Es importante destacar que el análisis transcriptómico de ratones resistentes y susceptibles reveló un incremento de la expresión

del gen del receptor de dopamina D2 (Drd2) en mPFC de ratones adictos a los alimentos. En consecuencia, la sobreexpresión mediada por virus del receptor de dopamina D2 (D2R) específicamente en la proyección del PL-NAc promovió el comportamiento de alimentación compulsiva. En general, revelamos que la señalización endocannabinoide y dopaminérgica dirigida a una vía específica de mPFC-NAc controla la resiliencia y la vulnerabilidad para desarrollar un comportamiento similar a la adicción a la comida en ratones.

En este estudio, describimos un mecanismo neurobiológico novedoso que subyace a la resiliencia y la vulnerabilidad al comportamiento similar a la adicción a la comida dirigido a la transmisión glutamatérgica excitatoria en la proyección del PL-NAc, que parece estar modulada por los sistemas de señalización endocannabinoide y dopaminérgico.

Primero estudiamos el fenotipo de la adicción a la comida en ratones Glu-CB1-KO condicionales y sus correspondientes controles utilizando un modelo animal de comportamiento con una alta validez aparente de traducción a la adicción humana [5]. Aquí, imitamos la transición a la adicción después de la búsqueda repetida de alimentos sabrosos en un largo entrenamiento operante. Nuestros hallazgos revelaron que la falta de CB1R en las neuronas glutamatérgicas telencefálicas dorsales indujo una fuerte resiliencia a la adicción a la comida, como lo reveló el porcentaje significativamente reducido (6,9 %) de ratones adictos en el grupo mutante. Los ratones Glu-CB1-KO se caracterizaron por una menor perseverancia, una motivación reducida y una compulsividad disminuida por alimentos muy sabrosos y un aprendizaje mejorado de estos mutantes en un paradigma de autoadministración de cocaína [6]. Además, en estos mutantes se describió un fenotipo con una reducción del comportamiento

exploratorio [7], aumento de la neofobia, alta respuesta de miedo pasivo después del condicionamiento y disminución de la ingesta de alimentos después del ayuno [8,9]. Estos estudios previos revelaron un efecto sobre la ingesta de alimentos cuando se eliminó el CB1R de las neuronas glutamatérgicas telencefálicas dorsales, pero este efecto se describió exclusivamente después de un período de ayuno de 24 h [9]. Nuestros resultados sugieren una disminución de los efectos de refuerzo de la comida con sabor a chocolate en los mutantes, lo que podría contribuir al fenotipo protector para desarrollar el trastorno de adicción a la comida. En particular, los ratones Glu-CB1-KO no mostraron cambios en el peso corporal en el período inicial de manera similar a lo que fue descrito previamente cuando los ratones fueron alimentados ad libitum con comida estándar en un período de 12 semanas [9].

En nuestro estudio, los ratones Glu-CB1-KO mostraron un mejor control inhibitorio de la búsqueda operante de alimentos sabrosos que redujo considerablemente la transición de la búsqueda controlada a la compulsiva. Este fenotipo resistente estuvo mediado por una mayor transmisión glutamatérgica sináptica en el mPFC y en el NAc. Específicamente, nuestros registros electrofisiológicos en ratones Glu-CB1-KO revelaron una transmisión sináptica excitatoria mejorada en las neuronas glutamatérgicas piramidales en L5 de la corteza PL y en sus neuronas GABAérgicas espinosas medianas en el NAc. Este efecto fue más específico de la transmisión glutamatérgica, ya que la transmisión sináptica GABAérgica en estos mutantes no se vio alterada en ambas regiones cerebrales. Además, los resultados de facilitación de pulso apareado (PPF) revelaron que la eliminación de CB1R excitatorio presináptico produjo una mejora en la liberación de vesículas de glutamato en la corteza PL que depende del potencial de acción. En conjunto, estos resultados destacan la participación de las proyecciones glutamatérgicas del PL-

NAC en el fenotipo conductual del control inhibitorio observado en ratones Glu-CB1-KO. De acuerdo con este fenotipo protector, los estudios en animales dirigidos al CB1R mediante el bloqueo farmacológico o la eliminación genética mostraron una disminución del comportamiento similar a la adicción [5], pero no se han caracterizado las vías precisas y los tipos de células involucrados. En nuestro estudio, revelamos que las principales células involucradas son las neuronas glutamatérgicas telencefálicas dorsales que se proyectan a la NAc. Aunque los CB1R en las neuronas glutamatérgicas son menos abundantes que en las neuronas GABAérgicas [10], los procesos de transducción de señales parecen ser más eficientes en las neuronas glutamatérgicas que en las GABAérgicas [11].

Además, se ha realizado un experimento adicional de electrofisiología *ex vivo* en mPFC y NAc con la aplicación del agonista CB1R WIN55,212-2 en mutantes y en ratones WT. Con este experimento validamos a nivel funcional la delección del CB1R en los terminales presinápticos glutamatérgicos tanto en el PL como en el NAc de los Glu-CB1-KO. Como era de esperar, la amplitud de las fPSP en la mPFC y las EPSC en la NAc se redujeron considerablemente en ratones WT después de la aplicación de WIN55,212-2 en comparación con la línea de base, lo que indica una activación funcional de CB1R. En los mutantes, la amplitud de las fPSP no disminuyó en el mPFC, lo que confirma la ausencia del CB1R en los terminales glutamatérgicos presinápticos. Por otro lado, en el NAc, la amplitud de las EPSC disminuyó ligeramente después de la aplicación de WIN55,212-2, pero en una extensión significativamente menor que en los ratones WT, posiblemente debido a la presencia de CB1R en otros tipos de células u otras neuronas glutamatérgicas que proyectan al NAc [12-14]. Las neuronas piramidales PL que se proyectan al NAc mostraron una mayor transmisión excitatoria debido a

la falta de CB1R y, por lo tanto, postulamos que estimulan la vía indirecta GABAérgica D2-MSN, lo que facilita el comportamiento de evitación (respuesta NO GO). Este mecanismo de arriba hacia abajo que involucra proyecciones de PL-NAc parece crucial en el fenotipo resistente de los mutantes y se investigó más a fondo en nuestro estudio. Es importante destacar que el comportamiento similar a la adicción se asocia con una alteración en la transmisión excitatoria sináptica de las áreas corticales prefrontales que normalmente proporcionan un control inhibitorio del comportamiento mediado por el sistema límbico [15].

Datos previos señalaron que la subregión PL del mPFC está particularmente involucrada en la adicción a las drogas [16]. De hecho, la inhibición de la corteza PL por optogenética *in vivo* aumentó el consumo compulsivo de cocaína en ratas [17], y la estimulación magnética transcraneal repetitiva aplicada en la corteza prefrontal dorsal humana, equivalente a la corteza PL de los roedores, redujo el consumo de cocaína [18]. Por lo tanto, en nuestro estudio disminuimos la transmisión glutamatérgica de la región PL mediante el uso de un enfoque quimiogénico inhibitorio dependiente de Cre en ratones Nex-Cre. El silenciamiento inducido por CNO de las neuronas glutamatérgicas en ratones inyectados con hM4Di aumentó el porcentaje de animales adictos. Estos resultados revelaron un papel crucial de esta región cortical en el desarrollo de un comportamiento similar a la adicción a la comida. Las neuronas glutamatérgicas piramidales de la corteza PL se proyectan a diferentes áreas del cerebro, como el hipocampo, el área tegmental ventral (VTA), la amígdala y el NAc, entre otras, confiriendo al mPFC un papel de conectividad complejo como eje central de comunicaciones [16]. Teniendo en cuenta que el área del PL se proyecta preferentemente a la parte central del NAc [19] y el papel funcional de esta vía [20], nos dirigimos

específicamente a la vía central de PL-NAc utilizando un enfoque de doble vector viral. Hemos inyectado un AAV que expresa un DREADD inhibitor dependiente de Cre en el PL y una variante retrógrada de AAV que expresa la recombinasa Cre en el núcleo de NAc. Usando este enfoque de vector viral dual en combinación con una administración crónica del ligando CNO, descubrimos que silenciar las proyecciones centrales del PL-NAc aumentó específicamente el comportamiento de alimentación compulsiva, lo que provocó que los animales no pudieran detener la autoadministración de alimentos sabrosos a pesar de las consecuencias negativas. Los otros criterios similares a la adicción, la persistencia de la respuesta y la motivación, no fueron modificados por la interferencia quimiogénica. Estos criterios representan diferentes endofenotipos de compulsividad y, en consecuencia, las vías neuronales reclutadas podrían ser diferentes. La persistencia de la respuesta refleja la dificultad de los ratones para dejar de buscar comida. Este comportamiento está relacionado con un deseo persistente o esfuerzos infructuosos para reducir la respuesta debido a la formación de un hábito o la interrupción del aprendizaje de extinción y se ha informado que involucra vías dorsales del cuerpo estriado y del hipocampo [21]. A su vez, la motivación aparentemente está directamente relacionada con el procesamiento de recompensas y se ha asociado con las vías VTA-NAc [4]. El silenciamiento exitoso de las neuronas piramidales corticales del circuito PL-NAc se demostró mediante experimentos de electrofisiología, que mostraron una tasa de activación y una resistencia de la membrana disminuidas en las neuronas que expresan receptores hM4Di exclusivamente en presencia de CNO. Se deben realizar estudios futuros para dilucidar el papel de otras vías desde el PL a otras áreas neuronales, como la amígdala, en el desarrollo de un comportamiento similar a la adicción a la comida.

Un pequeño porcentaje de ratones Glu-CB1-KO se volvieron adictos después de la exposición prolongada a alimentos altamente sabrosos. Por lo tanto, la falta de un solo gen no fue suficiente para bloquear totalmente la transición a la adicción, como se esperaba de una enfermedad multifactorial. Esta evidencia destaca la naturaleza compleja y polifactorial de la adicción a la comida y nos llevó a estudiar los cambios transcriptómicos que subyacen al fenotipo resistente y vulnerable para desarrollar un comportamiento similar a la adicción a la comida. La comparación de los perfiles transcriptómicos en el mPFC entre ratones adictos y no adictos reveló un notable aumento de la expresión de los genes *Drd2*, *Adora2A*, *Gpr88* y *Drd1* en ratones adictos independientemente del genotipo. Todos estos genes codifican receptores acoplados a proteína G y se sabe que están involucrados en las vías neurobiológicas reclutadas en la adicción [22]. D2R y A2AR, codificados por *Drd2* y *Adora2A* respectivamente, se colocalizan en las neuronas glutamatérgicas del mPFC que se proyectan desde L2/3 a L5 en las terminales presinápticas [23]. Interactúan sinérgicamente inhibiendo la transmisión sináptica glutamatérgica cortical [23]. Esto es contrario a la bien establecida interacción antagonista postsináptica en las neuronas GABAérgicas del cuerpo estriado [24]. Este efecto inhibitorio en el mPFC está de acuerdo con nuestros hallazgos de disminución de la transmisión glutamatérgica sináptica en el mPFC de ratones adictos. Curiosamente, se ha descrito que la inactivación del gen *Gpr88* mejoró la excitabilidad de los receptores D1 y D2 en el cuerpo estriado [25]. Por lo tanto, podríamos especular que la regulación positiva de *Gpr88* en el mPFC de ratones adictos también podría contribuir a la alteración del sistema corticolímbico en estos ratones. Por otro lado, el gen *Drd1*, que codifica el receptor D1R en el estriado conforma la vía directa (GO), lo que promueve el acercamiento a un comportamiento

similar a la adicción frente al receptor D2R que estimula la vía indirecta (NO GO) [26]. En contraste con el cuerpo estriado, en el mPFC la estimulación de D1R en el mPFC disminuye la liberación de glutamato en las células piramidales L5 [27] similar a lo que hace el D2R [23]. Por lo tanto, los niveles aumentados de ARNm de D1R en el PFC de los ratones adictos también podrían contribuir a la disminución de la excitabilidad de las neuronas glutamatérgicas del mPFC que se proyectan a NAc. Por lo tanto, podría ser de interés explorar en futuros estudios si la sobreexpresión de D1R en mPFC también puede modificar el desarrollo de un comportamiento similar a la adicción a la comida en futuros estudios.

En particular, el gen más diferencialmente expresado que se encontró en nuestro estudio fue el *Drd2*. Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que revela una mayor expresión del gen que codifica D2R en el mPFC en el contexto de la adicción. Por el contrario, niveles reducidos de D2R en el cuerpo estriado ya han sido implicados en este trastorno [28]. Por otro lado, los estudios de neuroimagen revelaron una regulación a la baja de los receptores D2R en el cuerpo estriado, que se correlacionó con una hipofunción del PFC en los consumidores de cocaína [28]. En coherencia, un polimorfismo del gen *Drd2* específico está asociado con el "Síndrome de Deficiencia de la Recompensa", que consiste en un estado hipodopaminérgico debido a la función del receptor D2R alterada [29].

De acuerdo con nuestro análisis de datos transcriptómicos, predijimos que la regulación positiva de la expresión del gen *Drd2* en la vía de PL-NAc podría tener un papel fundamental en la promoción de la vulnerabilidad para desarrollar adicción a la comida. Es importante destacar que los experimentos de hibridación *in situ* demostraron la expresión endógena de ARNm de *Drd2* en el PL de ratones WT, aunque a niveles muy bajos cerca del límite de detección. Por lo tanto, asumimos que los ratones adictos

pueden tener un aumento significativo en los niveles endógenos de ARNm de *Drd2* según los resultados de la expresión génica. Luego, nuestro objetivo fue imitar la regulación positiva de la expresión del gen *Drd2* que se encuentra en el mPFC de ratones adictos al sobreexpresar D2R selectivamente en las proyecciones de PL-NAc. Nuestros resultados revelaron que estos ratones mostraron un comportamiento compulsivo aumentado a pesar de las consecuencias aversivas. Estudios previos han demostrado que las proyecciones de PL-NAc están reguladas por D2R a nivel presináptico e inervan directamente las neuronas GABAérgicas MSN que expresan D2R (D2-MSN) de la vía indirecta [30]. Además, la inhibición de los D2-MSN en el NAc mejoró la motivación por la cocaína en un paradigma de autoadministración, pero no por la comida estándar [31]. Por lo tanto, nuestros resultados proporcionan un nuevo mecanismo de pérdida de control inhibitorio para el comportamiento de búsqueda de alimentos que involucra el D2R en las proyecciones corticales de PL al núcleo de NAc. En particular, la sobreexpresión de D2R disminuyó la excitabilidad de las neuronas piramidales en el PL que se proyectan al NAc. De acuerdo con nuestro modelo, predecimos que la transmisión glutamatérgica reducida en el NAc disminuirá la activación de la vía indirecta D2-MSN, lo que suprimirá el comportamiento de evitación (respuesta NO GO) y promoverá la pérdida de control hacia el consumo de alimentos sabrosos.

En resumen, aclaramos el papel crucial de la vía central glutamatérgica PL-NAc modulada por CB1R y D2R como un mecanismo crítico para la pérdida del control inhibitorio para la búsqueda y el consumo de alimentos sabrosos. Un aumento en la actividad de esta vía juega un papel clave en la resiliencia para desarrollar adicción a la comida. Nuestros resultados proporcionaron nuevos fundamentos mecanicistas de la adicción a la comida, que podrían ser valorados para otros trastornos

psiquiátricos con alteraciones en el comportamiento compulsivo debido a la naturaleza transdiagnóstica de este concepto. Además, nuestros hallazgos allanan el camino para las medidas de prevención, al identificar los mecanismos necesarios para fortalecer el fenotipo resiliente.

*Comunicaciones a Elena Martín García: elena.martin@upf.edu

BIBLIOGRAFÍA

1. Pursey, K. et al. (2014). The Prevalence of Food Addiction as Assessed by the Yale Food Addiction Scale: A Systematic Review. *Nutrients* 6, 4552–4590.
2. Gordon, E. et al. (2018). What Is the Evidence for “Food Addiction?” A Systematic Review. *Nutrients* 10, 477.
3. Gearhardt, A. N., Corbin, W. R. & Brownell, K. D. (2016). Development of the Yale Food Addiction Scale Version 2.0. *Psychol. Addict. Behav.* 30, 113–121.
4. Lindgren, E. et al. (2017). Food addiction: A common neurobiological mechanism with drug abuse. *Front. Biosci. Landmark Ed.* 23, 811–836.
5. Mancino, S. et al. (2015). Epigenetic and Proteomic Expression Changes Promoted by Eating Addictive-Like Behavior. *Neuropsychopharmacology*. 10.
6. Martín-García, E. et al. (2015). Differential Control of Cocaine Self-Administration by GABAergic and Glutamatergic CB1 Cannabinoid Receptors. *Neuropsychopharmacology* 1–14. doi:10.1038/npp.2015.351
7. Häring, M., Kaiser, N., Monory, K. & Lutz, B. (2011). Circuit specific functions of cannabinoid CB1 receptor in the balance of investigatory drive and exploration. *PLoS One* 6, e26617.
8. Lutz, B., Marsicano, G., Maldonado, R. & Hillard, C. J. (2015). The endocannabinoid system in guarding against fear, anxiety and stress. *Nat. Rev. Neurosci.* 16, 705–718.
9. Bellocchio, L. et al. (2010). Bimodal control of stimulated food intake by the endocannabinoid system. *Nat. Neurosci.* 13, 281–3.
10. Steindel, F. et al. (2013). Neuron-type specific cannabinoid-mediated G protein signalling in mouse hippocampus. *J. Neurochem.* 124, 795.
11. Monory, K., Polack, M., Remus, A., Lutz, B. & Korte, M. (2015). Cannabinoid CB1 receptor calibrates excitatory synaptic balance in the mouse hippocampus. *J. Neurosci.* 35, 3842–50.
12. Marsicano, G. & Kuner, R. Chapter 10. (2008). Anatomical distribution of receptors, ligands and enzymes in the brain and in the spinal cord: circuitries and neurochemistry. in *Cannabinoids and the brain* (ed. (ed), K. A.) 161–201 (Springer).
13. Scofield, M. D. et al. (2016). The nucleus accumbens: Mechanisms of addiction across drug classes reflect the importance of glutamate homeostasis. *Pharmacol. Rev.* 68, 816–871.
14. Stuber, G. D. et al. (2011). Excitatory transmission from the amygdala to nucleus accumbens facilitates reward seeking. *Nature* 475, 377–382.
15. Wang, W. et al. (2012). Regulation of prefrontal excitatory neurotransmission by dopamine in the nucleus accumbens core. *J. Physiol.* 590, 3743–3769.
16. Moorman, D. E., James, M. H., McGlinchey, E. M. & Aston-Jones, G. (2015). Differential roles of medial prefrontal subregions in the regulation of drug seeking. *Brain Res.* 1628, 130–146.
17. Chen, B. T. et al. (2013). Rescuing cocaine-induced prefrontal cortex hypoactivity prevents compulsive cocaine seeking. *Nature* 496, 359–362.
18. Terraneo, A. et al. (2016). Transcranial magnetic stimulation of dorsolateral prefrontal cortex reduces cocaine use: A pilot study. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 26, 37–44.
19. Riga, D. et al. (2014). Optogenetic dissection of medial prefrontal cortex circuitry. *Front. Syst. Neurosci.* 8, 1–19.
20. McGlinchey, E. M., James, M. H., Mahler, S. V., Pantazis, C. & Aston-Jones,

- G. (2016). Prelimbic to Accumbens Core Pathway Is Recruited in a Dopamine-Dependent Manner to Drive Cued Reinstatement of Cocaine Seeking. *J. Neurosci.* 36, 8700–11.
21. Schmitzer-Torbert, N. et al. (2015). Post-training cocaine administration facilitates habit learning and requires the infralimbic cortex and dorsolateral striatum. *Neurobiol. Learn. Mem.* 118, 105–12.
22. Le Merrer, J. et al. (2012). Protracted abstinence from distinct drugs of abuse shows regulation of a common gene network. *Addict. Biol.* 17, 1–12.
23. Real, J. I., Simões, A. P., Cunha, R. A., Ferreira, S. G. & Rial, D. (2018). Adenosine A_{2A} receptors modulate the dopamine D₂ receptor-mediated inhibition of synaptic transmission in the mouse prefrontal cortex. *Eur. J. Neurosci.* 47, 1127–1134.
24. Ferre, S. et al. (2008). An Update on Adenosine A_{2A}-Dopamine D₂ Receptor Interactions: Implications for the Function of G Protein-Coupled Receptors. *Curr. Pharm. Des.* 14, 1468–1474.
25. Quintana, A. et al. (2012). Lack of GPR88 enhances medium spiny neuron activity and alters motor- and cue-dependent behaviors. *Nat. Neurosci.* 15, 1547–1555.
26. Koob, G. F. & Volkow, N. D. (2016). Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *The Lancet Psychiatry* 3, 760–773.
27. Gao, W. J., Krimer, L. S. & Goldman-Rakic, P. S. (2001). Presynaptic regulation of recurrent excitation by D₁ receptors in prefrontal circuits. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 98, 295–300.
28. Volkow, N. D. et al. (1993). Decreased dopamine D₂ receptor availability is associated with reduced frontal metabolism in cocaine abusers. *Synapse* 14, 169–177.
29. Blum, K. et al. (1996). Increased prevalence of the Taq I A1 allele of the dopamine receptor gene (DRD2) in obesity with comorbid substance use disorder: a preliminary report. *Pharmacogenetics* 6, 297–305.
30. Cui, Q. et al. (2018). Dopamine receptors mediate strategy abandoning via modulation of a specific prefrontal cortex–nucleus accumbens pathway in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 115, E4890–E4899.
31. Bock, R. et al. (2013). Strengthening the accumbal indirect pathway promotes resilience to compulsive cocaine use. *Nat. Neurosci.* 16, 632–638.

5. Agenda

33rd Annual International Cannabinoid Research Society – Symposium on the Cannabinoids

Toronto (Canadá), 24 al 29 de junio, 2023

Más información: <https://new.icrs.co/ICRS2023/>

British Pharmacological Society's annual meeting – 19th World Congress of Basic & Clinical Pharmacology

Glasgow (Reino Unido), del 2 al 7 de julio de 2023

Más información: <https://wcp2023.org/>

16th European Meeting on Glial Cells in Health and Disease

Berlín (Alemania), del 8 al 11 de julio de 2023

Más información: <https://glia2023.eu/>

Gordon Research Conference Cannabinoid – Function in the CNS

Castelldefels (España), del 16 al 21 de julio de 2023

Más información: <https://www.grc.org/cannabinoid-function-in-the-cns-conference/2023/>

11th IBRO World Congress of Neuroscience

Granada (España), del 9 al 13 de septiembre de 2023

Más información: <https://ibro.org/world-congress/>

Neuroscience 2023 – Society for Neuroscience Annual Meeting

Washington, DC (Estados Unidos) del 11 al 15 de noviembre de 2023

Más información: <https://www.sfn.org/meetings/neuroscience-2023>

6. Últimas publicaciones sobre cannabinoides de investigadoras e investigadores españoles (periodo octubre a 31 diciembre 2022)

Achicallende S, Bonilla-Del Río I, Serrano M, Mimenza A, Lekunberri L, Anaut-Lusar I, Puente N, Gerrikagoitia I, Grandes P. GLAST versus GFAP as astroglial marker for the subcellular study of cannabinoid CB1 receptors in astrocytes. *Histochem Cell Biol.* 2022 Dec;158(6):561-569. doi: [10.1007/s00418-022-02139-4](https://doi.org/10.1007/s00418-022-02139-4). Epub 2022 Jul 19. PMID: [35852615](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35852615/).

Barrera-Conde M, Veza-Estévez E, Gomis-Gonzalez M, Garcia-Quintana J, Trabsa A, Martínez-Sadurní L, Pujades M, Perez V, de la Torre R, Bergé D, Robledo P. Role of cyclin-dependent kinase 5 in psychosis and the modulatory effects of cannabinoids. *Neurobiol Dis.* 2023 Jan;176:105942. doi: [10.1016/j.nbd.2022.105942](https://doi.org/10.1016/j.nbd.2022.105942). Epub 2022 Dec 5. PMID: [36473591](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36473591/).

Blithikioti C, Miquel L, Paniello B, Nuño L, Gual A, Ballester BR, Fernandez A, Herreros I, Verschure P, Balcells-Olivero M. Chronic cannabis use affects cerebellum dependent visuomotor adaptation. *J Psychiatr Res.* 2022 Dec;156:8-15. doi: [10.1016/j.jpsychires.2022.10.007](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.10.007). Epub 2022 Oct 6. PMID: [36219905](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36219905/).

Brik M, Sandonis M, Gil J, Hernandez-Fleury A, Parramón-Puig G, Maiz N, Suy A, Carreras E. Intrauterine cannabis exposure and fetal and maternal blood flow: a case-control study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2022 Nov;101(11):1207-1214. doi: [10.1111/aogs.14439](https://doi.org/10.1111/aogs.14439). Epub 2022 Aug 30. PMID: [36039819](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36039819/); PMCID: [PMC9812101](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC9812101/).

- Carey LM, Xu Z, Rajic G, Makriyannis A, Romero J, Hillard C, Mackie K, Hohmann AG. Peripheral sensory neuron CB2 cannabinoid receptors are necessary for both CB2-mediated antinociceptive efficacy and sparing of morphine tolerance in a mouse model of anti-retroviral toxic neuropathy. *Pharmacol Res.* 2023 Jan;187:106560. doi: [10.1016/j.phrs.2022.106560](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106560). Epub 2022 Nov 20. PMID: [36417942](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36417942/).
- Casajuana-Martin N, Navarro G, Gonzalez A, Llinas Del Torrent C, Gómez-Autet M, Quintana García A, Franco R, Pardo L. A Single Point Mutation Blocks the Entrance of Ligands to the Cannabinoid CB2 Receptor via the Lipid Bilayer. *J Chem Inf Model.* 2022 Nov 28;62(22):5771-5779. doi: [10.1021/acs.jcim.2c00865](https://doi.org/10.1021/acs.jcim.2c00865). Epub 2022 Oct 27. PMID: [36302505](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36302505/); PMCID: [PMC9709915](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC9709915/).
- Casares-López M, Ortiz-Peregrina S, Castro-Torres JJ, Ortiz C, Martino F, Jiménez JR. Assessing the influence of cannabis and alcohol use on different visual functions: A comparative study. *Exp Eye Res.* 2022 Nov;224:109231. doi: [10.1016/j.exer.2022.109231](https://doi.org/10.1016/j.exer.2022.109231). Epub 2022 Aug 24. PMID: [36028069](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36028069/).
- Colombo E, Coppini DA, Polito L, Ciriello U, Paladino G, Hyeraci M, Di Paolo ML, Nordio G, Dalla Via L, Passarella D. Cannabidiol as Self-Assembly Inducer for Anticancer Drug-Based Nanoparticles. *Molecules.* 2022 Dec 23;28(1):112. doi: [10.3390/molecules28010112](https://doi.org/10.3390/molecules28010112). PMID: [36615306](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36615306/); PMCID: [PMC9822096](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC9822096/).
- Del Río C, Ruiz-Pino F, Prados ME, Fiebich BL, Tena-Sempere M, Muñoz E. Cannabidiol markedly alleviates skin and liver fibrosis. *Front Pharmacol.* 2022 Oct 19;13:981817. doi: [10.3389/fphar.2022.981817](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.981817). PMID: [36339540](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36339540/); PMCID: [PMC9627610](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC9627610/).
- Díaz O, Renault P, Giraldo J. Evaluating Allosteric Perturbations in Cannabinoid Receptor 1 by *In Silico* Single-Point Mutation. *ACS Omega.* 2022 Oct 14;7(42):37873-37884. doi: [10.1021/acsomega.2c04980](https://doi.org/10.1021/acsomega.2c04980). PMID: [36312415](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36312415/); PMCID: [PMC9608382](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC9608382/).
- Echeazarra L, Barrondo S, García Del Caño G, Bonilla-Del Río I, Egaña-Huguet J, Puente N, Aretxabala X, Montaña M, López de Jesús M, González-Burguera I, Saumell-Esnaola M, Goicolea MA, Grandes P, Sallés J. Up-regulation of CB1 cannabinoid receptors located at glutamatergic terminals in the medial prefrontal cortex of the obese Zucker rat. *Front Neuroanat.* 2022 Oct 18;16:1004702. doi: [10.3389/fnana.2022.1004702](https://doi.org/10.3389/fnana.2022.1004702). PMID: [36329829](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36329829/); PMCID: [PMC9623818](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC9623818/).
- Ferré S, Sarasola LI, Quiroz C, Ciruela F. Presynaptic adenosine receptor heteromers as key modulators of glutamatergic and dopaminergic neurotransmission in the striatum. *Neuropharmacology.* 2023 Feb 1;223:109329. doi: [10.1016/j.neuropharm.2022.109329](https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2022.109329). Epub 2022 Nov 1.
- Fusar-Poli L, Pries LK, van Os J, Radhakrishnan R, Pence AY, Erzin G, Delespaul P, Kenis G, Luyckx JJ, Lin BD, Akdede B, Binbay T, Altinyazar V, Yalinçetin B, Gümüş-Akay G, Cihan B, Soygür H, Ulaş H, Cankurtaran EŞ, Kaymak SU, Mihaljevic MM, Andric-Petrovic S, Mirjanic T, Bernardo M, Mezquida G, Amoretti S, 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, Üçok A, Alptekin K, Saka MC; Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP) investigators; Aguglia E, Arango C, Rutten BP, Guloksuz S. The association between cannabis use and facial emotion recognition in schizophrenia, siblings, and healthy controls: Results from the EUGEI study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2022 Oct;63:47-59. doi: [10.1016/j.euroneuro.2022.08.003](https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2022.08.003). Epub 2022 Aug 30. PMID: [36312415](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36312415/).

[36055075.](#)

- Garrido J, Rico S, Corral C, Sánchez C, Vidal N, Martínez-Quesada JJ, Ferreiro-Vera C. Exogenous application of stress-related signaling molecules affect growth and cannabinoid accumulation in medical cannabis (*Cannabis sativa L.*). *Front Plant Sci.* 2022 Dec 20;13:1082554. [doi: 10.3389/fpls.2022.1082554.](#) PMID: 36605951; [PMCID: PMC9809906.](#)
- Garzón M, Chan J, Mackie K, Pickel VM. Prefrontal cortical distribution of muscarinic M2 and cannabinoid-1 (CB1) receptors in adult male mice with or without chronic adolescent exposure to Δ^9 -tetrahydrocannabinol. *Cereb Cortex.* 2022 Nov 21;32(23):5420-5437. doi: 10.1093/cercor/bhac024. PMID: 35151230; [PMCID: PMC9712711.](#)
- Gómez-Cañas M, Morales P, Satta V, Rodríguez-Cueto C, García C, Sagredo O. Editorial: Cannabinoids as potential treatment for neurological diseases. *Front Neurosci.* 2022 Dec 20;16:1108101. [doi: 10.3389/fnins.2022.1108101.](#) PMID: 36605545; [PMCID: PMC9808380.](#)
- Gómez-Cañas M, Rodríguez-Cueto C, Satta V, Hernández-Fisac I, Navarro E, Fernández-Ruiz J. Endocannabinoid-Binding Receptors as Drug Targets. *Methods Mol Biol.* 2023;2576:67-94. [doi: 10.1007/978-1-0716-2728-0_6.](#) PMID: 36152178.
- Guerra J, Naidoo V, Cacabelos R. Potential effects of cannabinoids on audiovestibular function: A narrative review. *Front Pharmacol.* 2022 Dec 20;13:1010296. [doi: 10.3389/fphar.2022.1010296.](#) PMID: 36605398; [PMCID: PMC9807921.](#)
- Ibarra-Lecue I, Unzueta-Larrinaga P, Barrena-Barbadillo R, Villate A, Horrillo I, Mendivil B, Landabaso MA, Meana JJ, Etxebarria N, Callado LF, Urigüen L. Cannabis use selectively modulates circulating biomarkers in the blood of schizophrenia patients. *Addict Biol.* 2022 Nov;27(6):e13233. [doi: 10.1111/adb.13233.](#) PMID: 36301212; [PMCID: PMC9539611.](#)
- Intranuovo F, Brunetti L, DelRe P, Mangiatordi GF, Stefanachi A, Laghezza A, Niso M, Leonetti F, Loiodice F, Ligresti A, Kostrzewa M, Brea J, Loza MI, Sotelo E, Saviano M, Colabufo NA, Riganti C, Abate C, Contino M. Development of N-(1-Adamantyl) benzamides as Novel Anti-Inflammatory Multitarget Agents Acting as Dual Modulators of the Cannabinoid CB2 Receptor and Fatty Acid Amide Hydrolase. *J Med Chem.* 2023 Jan 12;66(1):235-250. [doi: 10.1021/acs.jmedchem.2c01084.](#) [Epub 2022 Dec 21.](#) PMID: 36542836.
- López-Gómez L, Szymaszkiwicz A, Zielińska M, Abalo R. The Enteric Glia and Its Modulation by the Endocannabinoid System, a New Target for Cannabinoid-Based Nutraceuticals? *Molecules.* 2022 Oct 10;27(19):6773. [doi: 10.3390/molecules27196773.](#) PMID: 36235308; [PMCID: PMC9570628.](#)
- Manterola A, Chara JC, Aguado T, Palazuelos J, Matute C, Mato S. Cannabinoid CB1 receptor expression in oligodendrocyte progenitors of the hippocampus revealed by the NG2-EYFP-knockin mouse. *Front Neuroanat.* 2022 Oct 28;16:1030060. [doi: 10.3389/fnana.2022.1030060.](#) PMID: 36387996; [PMCID: PMC9650068.](#)
- Navarro-Romero A, Galera-López L, Ortiz-Romero P, Llorente-Ovejero A, de Los Reyes-Ramírez L, Bengoetxea de Tena I, Garcia-Elias A, Mas-Stachurska A, Reixachs-Solé

M, Pastor A, de la Torre R, Maldonado R, Benito B, Eyraş E, Rodríguez-Puertas R, Campuzano V, Ozaita A. Cannabinoid signaling modulation through JZL184 restores key phenotypes of a mouse model for Williams-Beuren syndrome. *Elife*. 2022 Oct 11;11:e72560. [doi: 10.7554/eLife.72560](https://doi.org/10.7554/eLife.72560). PMID: 36217821; PMCID: PMC9553213.

Raich I, Rebassa JB, Lillo J, Cordomi A, Rivas-Santisteban R, Lillo A, Reyes-Resina I, Franco R, Navarro G. Antagonization of OX1 Receptor Potentiates CB2 Receptor Function in Microglia from APP_{Sw/Ind} Mice Model. *Int J Mol Sci*. 2022 Oct 24;23(21):12801. [doi: 10.3390/ijms232112801](https://doi.org/10.3390/ijms232112801). PMID: 36361598; PMCID: PMC9656664.

Reyes-Soto CY, Villaseca-Flores M, Ovalle-Noguez EA, Nava-Osorio J, Galván-Arzate S, Rangel-López E, Maya-López M, Retana-Márquez S, Túnez I, Tinkov AA, Ke T, Aschner M, Santamaría A. Oleamide Reduces Mitochondrial Dysfunction and Toxicity in Rat Cortical Slices Through the Combined Action of Cannabinoid Receptors Activation and Induction of Antioxidant Activity. *Neurotox Res*. 2022 Dec;40(6):2167-2178. [doi: 10.1007/s12640-022-00575-7](https://doi.org/10.1007/s12640-022-00575-7). Epub 2022 Sep 7. PMID: 36069981.

Terradillos I, Bonilla-Del Río I, Puente N, Serrano M, Mimenza A, Lekunberri L, Anaut-Lusar I, Reguero L, Gerrikagoitia I, Ruiz de Martín Esteban S, Hillard CJ, Grande MT, Romero J, Elezgarai I, Grandes P. Altered glial expression of the cannabinoid 1 receptor in the subiculum of a mouse model of Alzheimer's disease. *Glia*. 2022 Nov 27. [doi: 10.1002/glia.24312](https://doi.org/10.1002/glia.24312). Epub ahead of print. PMID: 36437738.

Villanueva V, García-Ron A, Smeyers P, Arias E, Soto V, García-Peñas JJ, González-Alguacil E, Sayas D, Serrano-Castro P, Garces M, Hampel K, Tomás M, Lara J, de Toledo M, Barceló I, Aledo-Serrano A, Gil-Nagel A, Iacampo L, FalipM, Saiz-Diaz RA, Gómez-Ibañez A, Sopolana D, Sanchez-Larsen A, López-González FJ. Outcomes from a Spanish Expanded Access Program on cannabidiol treatment in pediatric and adult patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2022 Dec;137(Pt A):108958. [doi: 10.1016/j.yebeh.2022.108958](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2022.108958). Epub 2022 Oct 29. PMID: 36327646.

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 (Universitat 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

Facultad de Medicina, Universidad Complutense

Ciudad Universitaria, s/n, 28040 Madrid

Teléfono: 946013597; e-mail: info@seic.es

Dirección Web: <http://www.seic.es>

Facebook: Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides-SEIC

Twitter: @SEICannabinoide