

Contenido:

1. Saludo del Presidente.
2. Premio a la mejor Presentación Oral Predoctoral 2022, 22ª Reunión Anual de la SEIC, Pamplona (2022): RELEVANCE OF NEURAL AND SKELETAL MUSCLE COMPARTMENTS FOR THE BENEFICIAL EFFECTS OF CB₂ RECEPTOR ACTIVATION IN EXPERIMENTAL ALS. Marta Gómez Almería.
3. Premio a la mejor Presentación Oral Postdoctoral, 22ª Reunión Anual de la SEIC, Pamplona (2022): ALTERACIÓN DE LA COMUNICACIÓN NEURONA-ASTROCITO MEDIADA POR ENDOCANNABINOIDES EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE. Andrés Mateo Baraibar Sierra.
4. Resumen científico 22ª Reunión Anual de la SEIC, Pamplona (2022). Autor: Andrés Ozaita.
5. Agenda.
6. Últimas publicaciones sobre cannabinoides de investigadoras e investigadores españoles (enero 2023 a marzo 2023).

1. Saludo del Presidente

Apreciados compañeros y amigos,

El pasado 9 de marzo recibimos la triste noticia del fallecimiento del profesor Raphael Mechoulam, Raphi, a la edad de 92 años. Creo que todos nos sentimos de algún modo huérfanos por la pérdida del padre de la investigación en cannabinoides, a la que estamos dedicando parte de nuestras vidas. La relación personal y profesional de muchos de la SEIC con Raphi ha sido muy estrecha a lo largo del tiempo, como quedó reflejado en el "in memoriam" que escribió desde el corazón nuestro compañero Javier Fernández Ruiz el pasado mes.

Hace unos días, "The Times" publicó un obituario incluyendo anécdotas de Raphi que más de uno conoceréis, pero que aun así quiero compartir con todos vosotros:

"Wednesday April 05 2023, 5.00pm BST, The Times



Raphael Mechoulam walked into a police station in Israel one day in 1964 and asked for a bag of hashish for academic research. The researcher at the Weizmann Institute of Science in Rehovot left with 5kg of Moroccan marijuana, seized as it had arrived from Lebanon, and set to work on the experiments for which he would be hailed as the “father of cannabis research”.

Mechoulam proceeded to isolate all the compounds in the cannabis plant one by one, testing each individually on monkeys. To his surprise only one, tetrahydrocannabinol (THC), had any psychoactive effect. “The primates looked drunk, sedated,” he recalled.

To confirm his discovery, Mechoulam’s wife Dalia added THC to baking ingredients and served a cake to friends — five ate the THC-infused cake and five others a normal cake. The results demonstrated something that is now well known about cannabis: every person reacts differently. One talked non-stop, another fell into a kind of trance, a third had the giggles and a fourth appeared to experience paranoia.

Mechoulam’s early experiments also re-isolated cannabidiol (CBD), which had been done some years earlier, although its structure was then only partially known. Today CBD is big business: it is sold in oil, capsules, gummies and balms to treat anxiety, insomnia and chronic pain without any mind-altering effects.

When Mechoulam began his research, recreational use of cannabis was fast increasing among young people. Yet official knowledge of the substance, in America for example, had not moved on much from the melodramatic 1936 propaganda film *Reefer Madness*, in which high school students who try the drug are depicted committing serious crimes, going insane and taking their own lives. It would take many years before health research authorities in the US and Europe began to take the therapeutic benefits of cannabis seriously. When they did, the body of research that Mechoulam had undertaken proved to be pivotal.

Even then his work was often regarded with suspicion. In the 1980s his team from the Hebrew University of Jerusalem published a study alongside Brazilian scientists showing that daily doses of CBD could help to reduce the frequency of seizures for people with epilepsy. “Who cared about our findings? No one,” he told *Vice* magazine in frustration. “For 30 years, no one has used cannabis to treat epilepsy.”

Mechoulam, who once claimed that if cannabis were legal it would replace between 10 and 20 per cent of pharmaceuticals, examined other substances. In 2008 he demonstrated what hippies, Catholic and high-church Anglican clergymen and the three wise men have long known, that burning incense can lift the soul. “Most present-day church worshippers assume that incense burning has only a symbolic meaning,” he told *The Times*. “In our laboratory tests we have found that incense acetate lowers anxiety levels and causes antidepressive-like behaviour.”

Raphael Mechoulam, known as Raphie, was born into a Sephardic Jewish family in Sofia, Bulgaria, in 1930, the son of a doctor who was head of the Jewish hospital in Sofia, and

his German-educated wife. He was educated at an American grade school and recalled it being a happy time in eastern Europe. "The wounds of the First World War were not too painful anymore and Hitler was still considered a demented curiosity," he recalled. It did not last. In 1941 Bulgaria joined forces with Germany and a rise in antisemitism forced the family to leave Sofia. They moved between Balkan villages, which often had no running water or electricity. "I read the few available books by sitting close to a candle in the evenings," he said.

His father, who became a village doctor, was sent to a concentration camp in Bulgaria but was released after a fire at the facility. The communists overthrew the Bulgarian government in 1944 and Mechoulam soon "felt that my life was being swept away in a flood of brainwashing". He was educated at Sofia First Male Gymnasium and for a year studied chemical engineering, which he did not enjoy. In 1949 the family emigrated to Israel, where he wanted to study chemistry. Even then he "had to wait for about a year as the university chemical laboratories on Mount Scopus were surrounded by the Arab Legion".

Conscripted into the Israeli Army in 1953, he was attached to a unit working on insecticides and pesticides. He completed his PhD at the Weizmann Institute with a thesis on the chemistry of steroids and undertook postdoctoral studies at the Rockefeller Institute, in New York, before returning in 1960 to the institute, which is south of Tel Aviv. He turned to the study of cannabis after noticing how little research had been published on the subject. He said: "Morphine had been isolated from opium in the early 19th century, cocaine had been isolated from coca leaves in the mid-19th century and here we were in the mid-20th century and yet the chemistry of cannabis was not known."

In 1965 he moved to the Hebrew University of Jerusalem, becoming professor in 1972. The dawning of the flower-power generation in the US resulted in both greater scientific and recreational interest in marijuana, and Mechoulam became a regular visitor to the country's West Coast. However, he found that in many libraries the appropriate pages in the Journal of the American Chemistry Society had been removed. "The librarians told me that apparently some students found them quite useful, although not necessarily for academic purposes," he laughed.

Meanwhile, in 1968 he married Dalia Borowitz, a teacher whom he had met while they were both doing their National Service in the Israeli Army. They lived in a small but elegant apartment in West Jerusalem. Well into his eighties he drove a silver Peugeot to his laboratory on the outskirts of the city. Dalia survives him with their son Roy, a maths professor, and their daughters Dafna, a paediatric neurologist, and Hadas, a paediatric ophthalmologist.

In the 1990s his team discovered endogenous cannabinoids, which work with the body to regulate several physiological functions. A colleague who was learning Sanskrit at the time suggested naming them "anandamide", which means "supreme joy". "Anandamide certainly brought joy to us: it has been cited over 1,800 times and its effects are studied widely," Mechoulam said.

During his long career the softly-spoken and bookish Mechoulam published more than 350 academic papers, one of which in 1993 demonstrated that humans have been using cannabis for millennia. The study in the scientific journal Nature showed that traces of cannabis had been detected in ashes at the tomb of a young woman in 4th-century Rome. The study concluded that she had died while giving birth and had been given the substance as pain relief.

Mechoulam insisted that he had only taken cannabis that one time, when his wife baked it in her cake. Thanks to his research millions now take it regularly to treat a wide variety of ailments.

Raphael Mechoulam, chemist, was born on November 5, 1930. He died on March 9, 2023, aged 92".

La vida sigue. Con la mente puesta en nuestra Reunión de este año en Burdeos.

Un abrazo,

Pedro.

2. RELEVANCE OF NEURAL AND SKELETAL MUSCLE COMPARTMENTS FOR THE BENEFICIAL EFFECTS OF CB₂ RECEPTOR ACTIVATION IN EXPERIMENTAL ALS

Premio a la mejor Presentación Predoctoral 2022, 22ª Reunión Anual de la SEIC, Pamplona (2022).

Marta Gómez Almería

Instituto de Investigación en Neuroquímica, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva sin cura caracterizada por la degeneración selectiva y muerte de las motoneuronas superiores e inferiores, que son las neuronas encargadas de la transmisión del impulso nervioso a las fibras musculares (1). Esto conduce a una falta de innervación de los músculos que produce debilidad muscular y finalmente la parálisis. Los pacientes fallecen generalmente entre 3 y 5 años tras el diagnóstico a causa de un fallo respiratorio. Existe consenso en que son varios los mecanismos moleculares que actúan de forma cooperativa produciendo la degeneración neuronal como la neuroinflamación, el estrés oxidativo, la agregación proteica o la excitotoxicidad. Tradicionalmente se ha

pensado que la ELA se debe a una afectación primaria de la neurona a nivel del cuerpo celular que se extiende hacia el axón, lo que finalmente resulta en la denervación del músculo y posterior atrofia de este. Sin embargo, en los últimos años, se ha propuesto otra hipótesis alternativa, la hipótesis de la muerte retrógrada, sugiriendo que el daño se origina en el músculo y, a través de una cascada de señalización retrógrada, conduce de forma secundaria, a la muerte de las motoneuronas (2).

Actualmente la ELA carece de cura existiendo solo dos tratamientos aprobados por la FDA, el riluzol, un antiglutamatergico, y la edavarona, un captador de radicales libres, ambos con

una eficacia limitada. Esto podría deberse a que el mecanismo de acción va dirigido a frenar un único evento patogénico mientras que la enfermedad implica múltiples mecanismos que contribuyen al daño neuronal. Urge, por tanto, la búsqueda de compuestos pleiotrópicos capaces de actuar sobre el conjunto de los mecanismos patológicos implicados en esta enfermedad. Por ello, se ha sugerido que el sistema endocannabinoide puede ser una potencial diana para el tratamiento de la ELA. Concretamente, la modulación del receptor CB_2 (CB_2R) ha ganado importancia en los últimos años en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas pues su activación disminuye la inflamación y promueve la supervivencia neuronal. En el caso de la ELA, se ha observado además un aumento de la expresión del CB_2R en células microgliales activadas en la médula espinal (3), así como en astrocitos reactivos en tejidos post-mortem de pacientes con ELA (4). Este aumento se ha descrito también en astrocitos de una forma espontánea de ELA en perros llamada mielopatía degenerativa canina (5) y en astrocitos reactivos de la médula espinal de ratones transgénicos SOD-1 y TDP43 así como en microglía reactiva de la medula espinal de ratones transgénicos TDP43 (6,7)

Este incremento del CB_2R ocurre también en otras enfermedades neurodegenerativas y se postula como una respuesta endógena protectora destinada a restablecer la homeostasis celular ante situaciones de daño (8). En este sentido, estudios previos han demostrado que la activación del CB_2R tiene efectos antiinflamatorios y aumenta la supervivencia neuronal, mientras que la ablación genética de este receptor adelanta la sintomatología y la aparición de degeneración neuronal y la neuroinflamación, convirtiéndolo en una buena diana para el tratamiento de la ELA (9). Estos datos le confieren al CB_2R una función protectora en esta enfermedad. Sin embargo, se desconoce si estos efectos protectores,

clásicamente atribuidos a la activación de los CB_2R centrales presentes en las células gliales, podrían estar mediados también por la activación de los CB_2R periféricos. Esta cuestión adquiere una gran importancia en la ELA donde hay una importante afectación periférica, donde el CB_2R se encuentra ampliamente presente, principalmente en el sistema inmune, pero también en otros tejidos como el músculo esquelético (10). Con este contexto, nuestro objetivo ha sido investigar el efecto de la activación selectiva de los CB_2R periféricos en nuestros modelos murinos de ELA TDP43 y SOD1. Para ello, hemos administrado vía intraperitoneal dos agonistas selectivos de los CB_2R desarrollados por la compañía Roche Pharma: RO-945, que es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) y actuar tanto a nivel central como periférico, y RO-304, que no puede atravesar la BHE y cuyos efectos se limitan a la periferia.

En el modelo de SOD1, los dos agonistas CB_2 produjeron resultados similares. En términos de comportamiento, se observó una mejora en el fenotipo patológico con un aumento en la fuerza máxima de agarre de las patas traseras, así como una disminución en la escala patológica asignada a los ratones que se asocia con un mejor estado de salud del animal. Además, a nivel celular ambos compuestos aumentaron la supervivencia neuronal y redujeron la reactividad microglial, sin efecto aparente sobre los astrocitos. Por otro lado, en el modelo de TDP43, a nivel comportamental, se registró con ambos compuestos una mejora en la coordinación motora, con mayores tiempos de permanencia en el rotarod, y una disminución del reflejo de clamping, asociado con la distonía presente en los pacientes. Sin embargo, a nivel inflamatorio, solo el compuesto RO-945 fue capaz de reducir la microgliosis. Por tanto, nuestros resultados muestran que la administración del agonista periférico RO-304 tiene efectos neuroprotectores a nivel central.

Para comprobar que los efectos neuroprotectores observados tras la administración de RO-304 no fueran debidos a alteraciones en la permeabilidad de la BHE, previamente descritas en pacientes de ELA y en modelos animales (11), que permitieran el paso de los compuestos al sistema nervioso central, analizamos su presencia empleando cromatografía líquida de alta resolución acoplada a espectrometría de masas y confirmamos a 30, 60 y 120 minutos tras la administración aguda la ausencia de RO-304 en la médula espinal y cerebro. Por tanto, los efectos beneficiosos observados fueron debidos a la activación de los CB₂R periféricos, posiblemente a nivel del compartimento muscular o a nivel del sistema inmune, aunque más estudios han de llevarse a cabo.

En conclusión, nuestros resultados muestran que la activación de los receptores CB₂ a nivel periférico, produce efectos neuroprotectores a nivel de la médula espinal y confirman el potencial terapéutico de este receptor en la ELA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Feldman EL, Goutman SA, Petri S, Mazzini L, Savelieff MG, Shaw PJ, Sobue G. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*. 2022 400(10360):1363-1380.
2. Dadon-Nachum M, Melamed E, Offen D. The "dying-back" phenomenon of motor neurons in ALS. *J Mol Neurosci*. 2011 43(3):470-7.
3. Yiangou Y, Facer P, Durrenberger P, Chessell IP, Naylor A, Bountra C, Banati RR, Anand P. COX-2, CB₂ and P2X7-immunoreactivities are increased in activated microglial cells/macrophages of multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis spinal cord. *BMC Neurology* 2006 6, 12.
4. Espejo-Porras F, Fernández-Ruiz J, de Lago E. Analysis of endocannabinoid receptors and enzymes in the post-mortem motor cortex and spinal cord of amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2018 19(5-6):377-386.
5. Fernández-Trapero M, Espejo-Porras F, Rodríguez-Cueto C, Coates JR, Pérez-Díaz C, de Lago E, Fernández-Ruiz J. Upregulation of CB₂ receptors in reactive astrocytes in canine degenerative myelopathy, a disease model of amyotrophic lateral sclerosis. *Dis Model Mech*. 2017 10(5):551-558.
6. Espejo-Porras F, Piscitelli F, Verde R, Ramos JA, Di Marzo V, de Lago E, Fernández-Ruiz J. Changes in the endocannabinoid signaling system in CNS structures of TDP-43 transgenic mice: relevance for a neuroprotective therapy in TDP-43-related disorders. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2015 10(2):233-44.
7. Espejo-Porras F, García-Toscano L, Rodríguez-Cueto C, Santos-García I, de Lago E, Fernández-Ruiz J. Targeting glial cannabinoid CB₂ receptors to delay the progression of the pathological phenotype in TDP-43 (A315T) transgenic mice, a model of amyotrophic lateral sclerosis. *Br J Pharmacol*. 2019 176(10):1585-1600.
8. Fernández-Ruiz J, Hernández M, García-Movellán Y. "Cannabinoids and the brain: New hopes for new therapies." (2014) *Cannabinoids*, Chapter 6. 175-218.
9. Rodríguez-Cueto C, Gómez-Almería M, García Toscano L, Romero J, Hillard CJ, de Lago E, Fernández-Ruiz J. Inactivation of the CB₂ receptor accelerated the neuropathological deterioration in TDP-43 transgenic

- mice, a model of amyotrophic lateral sclerosis. *Brain Pathol.* 2021 31(6):e12972.
10. Cavuoto P, McAinch AJ, Hatzinikolas G, Janovská A, Game P, Wittert GA. The expression of receptors for endocannabinoids in human and rodent skeletal muscle. *Biochem*

- Biophys Res Commun.* 2007 364(1):105-10.
11. Sweeney MD, Sagare AP, Zlokovic BV. Blood-brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurol.* 2018 14(3):133-150.

3. ALTERACIÓN DE LA COMUNICACIÓN NEURONA-ASTROCITO MEDIADA POR ENDOCANNABINOIDES EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Premio a la mejor Presentación Oral Postdoctoral, 22ª Reunión Anual de la SEIC, Pamplona (2022).

Andrés Mateo Baraibar Sierra

Departamento de Neurociencias, Facultad de Medicina y Enfermería. Universidad del País Vasco (UPV/EHU), Leioa, España. Centro Achúcarro de Neurociencia E-48940 Leioa, España. ISS Biocruces, Bizkaia, E-48903 Barakaldo, España.

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria desmielinizante y neurodegenerativa del sistema nervioso central (SNC) que afecta a 2,8 millones de personas en todo el mundo. Aunque su etiología completa sigue sin estar clara, la investigación preclínica y clínica demuestra que el daño de la materia gris desempeña un papel crucial en la patogénesis y el curso clínico de la EM (1). En concreto, las alteraciones funcionales y estructurales que afectan a la corteza cerebral están presentes desde las primeras fases de la EM y se han asociado a una serie de síntomas relacionados con la enfermedad, como la lentitud de los movimientos voluntarios, el dolor, el deterioro cognitivo y los comportamientos de tipo depresivo (1-3). Estudios recientes han demostrado una pérdida generalizada y pronunciada de espinas dendríticas en la corteza durante la EM que se produce independientemente de la desmielinización cortical y la pérdida de axones, lo que sugiere que las disfunciones sinápticas podrían ser un evento primario en la EM (4). En este sentido, pruebas electrofisiológicas sugieren que un desequilibrio excitación-inhibición temprano conduce a la excitotoxicidad contribuyendo a la pérdida

sináptica y la neurodegeneración observadas en la EM (3,5).

Los astrocitos desempeñan un papel directo en la regulación de la transmisión sináptica y el comportamiento en numerosas regiones del cerebro (6,7). Las células astrogliales responden a los neurotransmisores liberados sinápticamente con elevaciones de calcio (Ca^{2+}) intracelular (7-9) y modulan activamente la actividad neuronal a través de la liberación de gliotransmisores como glutamato, ATP y D-serina (6,7,9). Sin embargo, no existen estudios que aborden específicamente los cambios en la comunicación astrocito-neurona en la EM.

Las células astrogliales son importantes dianas y mediadoras de la señalización endocannabinoide en el cerebro. Los astrocitos expresan receptores CB_1 que responden a los endocannabinoides producidos durante la actividad neuronal induciendo elevaciones intracelulares de Ca^{2+} y la subsiguiente liberación de gliotransmisores (10). En concreto, en la corteza somatosensorial primaria, los endocannabinoides que actúan a través de los receptores CB_1 de los astrocitos inducen incrementos de Ca^{2+} citosólico, lo que produce la liberación de

ATP/adenosina y la activación de los receptores A1 de adenosina presinápticos que conducen a una depresión sináptica (7).

Por lo tanto, el objetivo de este estudio ha sido investigar el control endocannabinoide de la comunicación entre astrocitos y neuronas como mecanismo patogénico en la EM.

Para investigar esta hipótesis, hemos abordado los cambios en la comunicación cortical astrocito-neurona mediada por los receptores CB₁ en un modelo de encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE) de EM. En primer lugar, observamos que los endocannabinoides liberados tras despolarizar neuronas corticales potencian predominantemente la transmisión sináptica durante la EAE, lo que sugiere que los receptores CB₁ participan preferentemente en la liberación de glutamato en lugar de ATP/adenosina de los astrocitos. Además, también analizamos la plasticidad a largo plazo utilizando la plasticidad dependiente del tiempo de pico (STDP, de sus siglas en inglés) mediada por la señalización endocannabinoide-astrocito que cambió de depresión (t-LTD) en los controles a potenciación (t-LTP) en ratones EAE. En segundo lugar, analizamos los eventos de Ca²⁺ de los astrocitos corticales *ex vivo*. Éstos, aumentaron dos veces su actividad espontánea y su duración en los ratones EAE respecto a los controles, lo que correlacionamos con un aumento de las corrientes de entrada lentas (SICs, de sus siglas en inglés) basales originadas por la liberación de glutamato de los astrocitos. Sin embargo, durante la EAE, los astrocitos corticales sufren una atenuación de las respuestas de Ca²⁺ mediadas por la activación farmacológica de los receptores CB₁ y los receptores metabotrópicos de glutamato 2/3, así como una reducción de la señalización de Ca²⁺ astrocitaria mediada por Gi, determinada mediante la expresión de DREADDs en la corteza.

En consonancia con estas observaciones, el análisis *in vivo* de la dinámica del Ca²⁺ en los astrocitos usando la fotometría de fibra, reveló eventos espontáneos de Ca²⁺ astrocitario de mayor duración y

respuestas atenuadas al agonista cannabinoide Δ⁹-THC durante la EAE. La incubación aguda de rodajas corticales con TNFα, IL1α y C1q reprodujo las alteraciones observadas en la actividad de Ca²⁺ astrocitario espontáneo y evocada por agonistas, sugiriendo así que las alteraciones en ratones con EAE pueden ser el resultado de un entorno inflamatorio aumentado. En consonancia, observamos un aumento de la reactividad de los astrocitos, la activación microglial y la expresión de moléculas inflamatorias en la corteza somatosensorial durante la EAE.

En conjunto, estos resultados sugieren que la dinámica aberrante del Ca²⁺ astrocitario conduce a una alteración de la liberación de gliotransmisores pudiendo contribuir al desequilibrio excitatorio-inhibitorio en la EM.

BIBLIOGRAFÍA

1. Calabrese, M. et al. Exploring the origins of grey matter damage in multiple sclerosis. *Nat. Rev. Neurosci.* 16(3):147-58 (2015).
2. Feinstein, A., Magalhaes, S., Richard, J.F., Audet, B., and Moore, C. The link between multiple sclerosis and depression. *Nat. Rev. Neurol.* 10(9):507-17 (2014).
3. Potter, L.E. et al. Altered excitatory-inhibitory balance within somatosensory cortex is associated with enhanced plasticity and pain sensitivity in a mouse model of multiple sclerosis. *J. Neuroinflammation.* 10;13(1):142 (2016).
4. Jürgens, T. et al. Reconstruction of single cortical projection neurons reveals primary spine loss in multiple sclerosis. *Brain.* 139(Pt 1):39-46 (2016).
5. Ellwardt, E. et al. Maladaptive cortical hyperactivity upon recovery from experimental autoimmune

- encephalomyelitis. *Nat. Neurosci.* 22(1):144 (2018).
6. Araque A. et al. Gliotransmitters travel in time and space. *Neuron.* 9;81(4):728-39 (2014).
7. Baraibar et al. Spatial organization of neuron-astrocyte interactions in the somatosensory cortex. *Cereb. Cortex.* 33(8):4498-4511 (2023).
8. Martin-Fernandez M. et al. Synapse-specific astrocyte gating of amygdala-related behavior. *Nat. Neurosci.* 20(11):1540-1548 (2017).
9. Corkrum M. et al. Dopamine-evoked synaptic regulation in the nucleus accumbens requires astrocyte activity. *Neuron.* 18;105(6):1036-1047 (2020).
10. Navarrete M, Díez A, Araque A. Astrocytes in endocannabinoid signalling. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 19;369(1654):20130599 (2014).

4. RESUMEN CIENTÍFICO 22ª REUNIÓN ANUAL DE LA SEIC, PAMPLONA (2022)

Andrés Ozaita

Departamento de Medicina y Ciencias de la Vida. Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, España.

Entre el 24 y 26 de noviembre del año 2022, realizamos nuestra Reunión Anual en Pamplona. La reunión fue inaugurada por el Presidente de la SEIC, el Dr. Pedro Grandes, el Decano de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Navarra, el Dr. Luis Montuenga, y la responsable del Comité Organizador de la reunión, la Dra. Marisol Aymerich.

La charla inaugural con el título "Brain aging and neurodegeneration: the challenge to develop cannabinoid-based neuroprotective therapies" fue impartida por el Dr. Javier Fernández Ruiz, Catedrático del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid. El Dr. Javier Fernández Ruiz expuso el reto de desarrollar terapias neuroprotectoras derivadas de los conocimientos de los compuestos cannabinoides que sirvan para reducir el envejecimiento cerebral y la neurodegeneración. Este reto es cada vez más importante dado el aumento progresivo de la esperanza de vida, y por tanto la aparición trastornos neurológicos relacionados con el envejecimiento. Dada la ausencia

generalizada de tratamientos eficaces para la mayoría de estos trastornos neurodegenerativos, el Dr. Javier Fernández Ruiz resaltó que la investigación de nuevas estrategias neuroprotectoras representará un importante reto biomédico en los próximos años a niveles tan diversos como el diagnóstico clínico temprano, el desarrollo de biomarcadores para la detección de la enfermedad, el enfoque no sólo en la neuroprotección, sino también en la neuroreparación, y el desarrollo de modelos preclínicos predictivos. En este sentido, el Dr. Javier Fernández Ruiz señaló que una propiedad farmacológica relevante de los cannabinoides es precisamente su capacidad para preservar, rescatar, reparar y/o promover el reemplazo de neuronas y otras células cerebrales frente a una multitud de eventos que deterioran su homeostasis e integridad en los trastornos neurodegenerativos. En este sentido, el perfil pleiotrópico de los cannabinoides les permite cooperar para atenuar la excitotoxicidad, el estrés oxidativo, la inflamación impulsada por la glía, el fallo mitocondrial y la agregación de proteínas. Esto es posible

gracias a su acción en sus múltiples dianas canónicas (por ejemplo, receptores cannabinoides y enzimas asociadas a endocannabinoides) y también a través de elementos no canónicos, que se localizan en diferentes sustratos celulares (por ejemplo neuronas, astrocitos, microglía en reposo y reactiva, células microgliales perivasculares, oligodendrocitos, células precursoras de oligodendrocitos, y células progenitoras neurales) críticos en los procesos de degeneración, protección y/o reparación celular. El Dr. Javier Fernández Ruiz concluyó su charla apuntando que hasta la fecha, se han investigado a fondo diferentes cannabinoides a nivel preclínico (o se está investigando en la actualidad) por su actividad neuroprotectora en los trastornos neurodegenerativos más frecuentes (por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer y otras demencias relacionadas, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica, la corea de Huntington), así como en daños cerebrales episódicos (por ejemplo, ictus, traumatismos cerebrales, lesiones medulares). Sin embargo, acentuó que el mayor reto para el futuro será trasladar estos datos preclínicos al escenario clínico, algo que hasta la fecha ha sido demasiado limitado.

A continuación, comenzaron las sesiones de comunicaciones orales. En la primera sesión, titulada: "Señalización del sistema endocannabinoide" y moderada por la Dra. Cristina Miralpeix, se mostraron datos sobre la relevancia de la señalización endocannabinoide en el contexto de la astrogliá, el efecto sobre la señalización de la ubiquitinación del receptor cannabinoide CB₁, las diferencias de señalización del receptor CB₁ dependiente de sexo así como la repercusión de reducir la señalización CB₁ sobre la maduración de las neuronas piramidales durante el neurodesarrollo.

La segunda sesión de comunicaciones orales estuvo dedicada a "Cannabinoides y neuroprotección en las enfermedades neurodegenerativas" y fue moderada por la Dra. Eva de Lago. Se presentaron interesantes datos sobre el papel de los receptores cannabinoides CB₂ en la modulación de la microglía en un modelo de enfermedad de Alzheimer, el efecto potenciador de la actividad CB₂ mediada por la inhibición de los receptores de orexinas OX₁ a través de heterodímeros de ambos receptores en un modelo en ratón de la enfermedad de Alzheimer, la relevancia para los modelos de esclerosis lateral amiotrófica de la activación CB₂ en compartimentos neuronales y de músculo esquelético, la desregulación de la comunicación endocannabinoide entre neurona y astrocito en la esclerosis múltiple, la relevancia de CB₁ en oligodendrocitos en lo referente al metabolismo energético y durante la desmielinización autoinmune, y la investigación de un compuesto derivado del cannabigerol en un modelo de la enfermedad de Parkinson.

La segunda jornada de la Reunión comenzó con la tercera sesión de comunicaciones orales dedicada a "Efectos de los cannabinoides en la cognición" que fue moderada por el Dr. Edgar Soria. Se presentaron datos de las mejoras cognitivas en ratones sanos producidas por la inhibición periférica repetida de receptores CB₁, de las mejoras cognitivas en un modelo de degeneración colinérgica producidas por la activación de receptores cannabinoides, de los efectos cognitivos de dosis bajas repetidas de THC en ratones y su relación con los heterodímeros CB₁-5HT_{2A}, y de la respuesta transcriptómica sináptica en un modelo de discapacidad intelectual en el que la inhibición de los receptores CB₁ produce mejoras cognitivas.

Después de una pausa, la cuarta sesión de comunicaciones orales estuvo dedicada a "Cannabinoides y neuroprotección en

la hipoxia e isquemia” y fue moderada por la Dra. Teresa Grande. En esta sesión se presentaron datos sobre la regulación de la expresión de complejos CB₂-5HT_{1A} en animales sometidos a hipoxia y en neuronas privadas de oxígeno y glucosa, se mostraron los efectos neuroprotectores del cannabinoide sintético URB477 en un modelo de daño cerebral por hipoxia-isquemia neonatal, se revelaron los datos del compuesto VCE-004.8 produciendo neuroprotección en una ventana terapéutica de 12 horas en un modelo de infarto isquémico neonatal en rata, y se expusieron los efectos neuroprotectores del cannabidiol en un modelo de daño cerebral hipóxico-isquémico con afección inflamatoria en ratas neonatas.

A continuación, en la sesión de Hot Topic, el Dr. Manuel Guzmán, Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular en la Universidad Complutense de Madrid impartió la ponencia “Hacia una regulación del uso medicinal del cannabis en España”. En esta ponencia discutió, de forma crítica y aportando su visión personal, los antecedentes, el desarrollo y las perspectivas futuras hacia la regulación del uso medicinal del cannabis en nuestro entorno. El Dr. Manuel Guzmán nos presentó el estado actual de la regulación del uso medicinal del cannabis a nivel estatal y lo comparó con otras iniciativas reguladoras alrededor del mundo. La administración pública española no comenzó a estudiar la posible implementación de un programa de dispensación de cannabis medicinal hasta junio de 2021, cuando se creó una Subcomisión *ad hoc* de la Comisión de Sanidad y Consumo del Congreso de los Diputados, en la que han participado algunos socios de la SEIC, para analizar experiencias de regulación del cannabis para uso medicinal. El Informe de dicha Subcomisión fue finalmente aprobado en junio de 2022. A continuación, la AEMPS sería la encargada de encajar las

recomendaciones de la Subcomisión en la normativa para permitir la disponibilidad en el mercado farmacéutico de extractos o preparados estandarizados del cannabis. El Dr. Manuel Guzmán destacó lo lejos que estamos de emplear los cannabinoides como cura de enfermedades, y aludió, sin desdeñarlo, al carácter principalmente paliativo y de mejora de la calidad de vida que pueden aportar a los pacientes las terapias con cannabis.

La segunda jornada continuó con la quinta sesión de comunicaciones orales titulada “Cannabinoides y cáncer” y fue moderada por la Dra. Gemma Navarro. En esta sesión se presentaron datos de una estrategia basada en cannabinoides para inducir la diferenciación de células madre cancerosas para prevenir la recidiva y la metástasis tumoral, el estudio del funcionamiento del sistema endocannabinoide en el microambiente del cáncer de mama y su papel en la progresión del tumor y la respuesta a inmunoterapia, la administración combinada de cannabinoides y de inhibidores del eje de la proteína Midquina (MDK) y de su receptor, la quinasa de linfoma anaplásico (ALK) (eje MDK/ALK) para modular específicamente las células iniciadoras de glioma, y el estudio del efecto de la quimioterapia en el sistema endocannabinoide del tejido gastrointestinal de la rata.

La tercera y última jornada comenzó con la sexta sesión de comunicaciones orales titulada “Efectos del consumo de cannabinoides” y fue moderada por la Dra. Susana Mato. En esta sesión se presentaron las afectaciones sobre la compuerta sensoriomotora y las redes perineuronales corticales de la exposición durante la adolescencia al cannabinoide sintético JWH-018, las estrategias desarrolladas para la encapsulación de componentes bioactivos del cannabis y su efecto sobre diversos componentes del sistema

endocannabinoide, y los estudios sobre la producción de cannabis medicinal en climas tropicales.

Esta sesión fue seguida de las sesiones que celebran el Premio a las mejores publicaciones sobre cannabinoides en 2022 por grupos de investigación en España en sus categorías pre- y postdoctorales. Este año los premios fueron financiados por Fundación CANNA. El premio predoctoral por la publicación "Cannabinoid CB₁ receptor gene inactivation in oligodendrocyte precursors disrupts oligodendrogenesis and myelination in mice" en Cell Death And Disease lo recogió Aníbal Sánchez-

de la Torre. El premio postdoctoral otorgado a la publicación "N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) and Cannabinoid CB₂ receptors form functional complexes in neural cells. Insights into the therapeutic potential of NMDA receptors in neurons and microglia" en Alzheimer's Research & Therapy fue entregado al Dr. Rafael Rivas-Santisteban.

Por último, y para cerrar los actos de la Reunión, se entregaron los premios a las mejores comunicaciones orales y posters presentadas en la reunión y se clausuró el acto tras las palabras de despedida y cierre del presidente de la SEIC, el Dr. Pedro Grandes.



5. Agenda

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

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

Más información: <https://www.icrs2023.org/>

Cannabinoid Function in the CNS (Gordon Research Conference) Charting the Course to Novel Therapeutics from a Fundamental Understanding of Cannabinoid Neurobiology

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

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

11th IBRO World Congress of Neuroscience 2023

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

Más información: <https://ibro2023.org/>

36th ECNP Congress

Barcelona (España), del 7 al 10 de octubre de 2023

Más información: <https://www.ecnp.eu/Congress2023/ECNPcongress>

Neuroscience 2023 – Society for Neuroscience Annual Meeting

Washington, D.C. (Estados Unidos), del 11 al 15 de noviembre de 2023

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

23^a Reunión Anual de la SEIC

Burdeos (Francia), del 23 al 25 de noviembre de 2023

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

6. Últimas publicaciones sobre cannabinoides de investigadoras e investigadores españoles (periodo enero 2023 a marzo 2023)

Fusar-Poli L, Prachason T, Erzin G, Pries LK, Brondino N, Politi P, Delespaul P, Kenis G, Luykx JJ, Lin BD, Richards AL, Akdede B, Binbay T, Altinyazar V, Yalinçetin B, Gümüş-Akay G, Cihan B, Soygür H, Ulaş H, Cankurtaran EŞ, Kaymak SU, Mihaljevic MM, Andric-Petrovic S, Mirjanic T, Bernardo M, Mezquida G, Amoretti S, Bobes J, Saiz PA, García-Portilla MP, Sanjuan J, Escarti MJ, 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, Arango C, O'Donovan M, van Os J, Rutten BP, Guloksuz S; Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP) investigators. Examining the association between exposome score for schizophrenia and cognition in schizophrenia, siblings, and healthy controls: Results from the EUGEI study. *Psychiatry Res.* 2023 Mar 28;323:115184. doi: 10.1016/j.psychres.2023.115184.

Meyers CCA, Mann MJ, Thorisdottir IE, Ros Garcia P, Sigfusson J, Sigfusdottir ID, Kristjansson AL. Preliminary impact of the adoption of the Icelandic Prevention Model in Tarragona City, 2015-2019: A repeated cross-sectional study. *Front Public Health.* 2023 Mar 16;11:1117857. doi: 10.3389/fpubh.2023.1117857.

Pérez-Diego M, Angelina A, Martín-Cruz L, de la Rocha-Muñoz A, Maldonado A, Sevilla-Ortega C, Palomares O. Cannabinoid WIN55,212-2 reprograms monocytes and macrophages to inhibit LPS-induced inflammation. *Front Immunol.* 2023 Mar 16;14:1147520. doi: 10.3389/fimmu.2023.1147520.

Marques-Feixa L, Moya-Higueras J, Romero S, Santamarina-Pérez P, San Martín-Gonzalez N, Mas A, Rapado-Castro M, Blasco-Fontecilla H, Zorrilla I, Forner-Puntonet M, Anglada E, Ramírez M, Mayoral M, Muñoz MJ, Fañanás L; EPI-Young Stress GROUP; Palma-Gudiel H, Castro-Quintas Á, Monteserín JL, Marín-Vila M, Lobato MJ,

- Martín M, Méndez I, Gadea S, Vidal J, Guillen H, Piazza F, Fàbregas A, Rios G. Complex post-traumatic stress disorder (CPTSD) of ICD-11 in youths with childhood maltreatment: Associations with age of exposure and clinical outcomes. *J Affect Disord*. 2023 Mar 31;332:92-104. doi: 10.1016/j.jad.2023.03.088.
- Villate A, San Nicolas M, Olivares M, Aizpurua-Olaizola O, Usobiaga A. Chitosan-Coated Alginate Microcapsules of a Full-Spectrum Cannabis Extract: Characterization, Long-Term Stability and In Vitro Bioaccessibility. *Pharmaceutics*. 2023 Mar 7;15(3):859. doi: 10.3390/pharmaceutics15030859.
- Casares-López M, Ortiz-Peregrina S, Ortiz C, Castro-Torres JJ, Anera RG. Comparison of the influence of alcohol and cannabis on the dynamics of the accommodative response. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2023 Mar 28. doi: 10.1007/s00417-023-06020-5.
- Rey-Brandariz J, Santiago-Pérez MI, Candal-Pedreira C, Varela-Lema L, Ruano-Ravina A, Martínez C, Veiga S, Otero M, Malvar A, Pérez-Ríos M. Cannabis use in adult population in Galicia: Prevalence and associated characteristics. *Adicciones*. 2023 Mar 15;0(0):1805. English, Spanish. doi: 10.20882/adicciones.1805.
- Campeny E, López-Pelayo H, Gual A, Balcells-Olivero MLM. The relevance of patterns of use: A survey to assess cannabis use related harm. *Adicciones*. 2023 Mar 15;0(0):1570. English, Spanish. doi: 10.20882/adicciones.1570.
- Mendonça MS, Mangiavacchi PM, Mendes AV, Loureiro SR, Martín-Santos R, Glória LS, Marques W, De Marco SPG, Kanashiro MM, Hallak JEC, Crippa JAS, Rios ÁFL. DNA methylation in regulatory elements of the FKBP5 and NR3C1 gene in mother-child binomials with depression. *J Affect Disord*. 2023 Mar 16:S0165-0327(23)00359-2. doi: 10.1016/j.jad.2023.03.031.
- Dacosta-Sánchez D, Fernández-Calderón F, Blanc-Molina A, Díaz-Batanero C, Lozano OM. Monitoring adherence and abstinence of cannabis use disorder patients: Profile identification and relationship with long-term treatment outcomes. *J Subst Use Addict Treat*. 2023 Mar 16;148:209019. doi: 10.1016/j.josat.2023.209019.
- Valli I, Segura AG, Verdolini N, Garcia-Rizo C, Berge D, Baeza I, Cuesta MJ, Gonzalez-Pinto A, Lobo A, Martinez-Aran A, Mezquida G, Pina-Camacho L, Bejarano AR, Mas S, McGuire P, Bernardo M, Vieta E; PEPs group; Amoretti S, Aina AP, Balanzá-Martínez V, Borrás R, Butjosa A, Castro-Fornirles J, De-la-Cámara C, De la Serna E, Etxeandia-Pradera JI, Forte MF, García-Portilla P, González JM, González-Blanco L, Gonzalez-Ortega I, Ibañez A, Madero S, Martínez-Sadurni L, Nacher J, Panadero R, Edith PC, Fatjó-Vilas M, Rodriguez-Jimenez R, Ruiz P, Sanchez-Pastor L, Rafael SE, Sánchez-Torres AM, Judith SG, Trabsa A, Urbiola E, Usall J, Arantzazu ZR, Zorrilla I. Obstetric complications and genetic risk for schizophrenia: differential role of antenatal and perinatal events in first episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand*. 2023 Mar 13. doi: 10.1111/acps.13546.
- González-Sala F, Tortosa-Pérez M, Peñaranda-Ortega M, Tortosa F. Effects of Cannabis Legalization on Road Safety: A Literature Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Mar 6;20(5):4655. doi: 10.3390/ijerph20054655.
- Quiroga-Sánchez E, Calvo-Ayuso N, Liébana-Presa C, Trevissón-Redondo B, Marqués-Sánchez P, Arias-Ramos N. Life Habits of Healthcare Professionals during the Third Wave of COVID-19: A Cross-Sectional Study in a Spanish Hospital. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Feb 25;20(5):4126. doi: 10.3390/ijerph20054126.
- Gómez-Núñez MI, Molla-Esparza C, Gandia Carbonell N, Badenes Ribera L. Prevalence of Intoxicating Substance Use Before or During Sex Among Young Adults: A

Systematic Review and Meta-Analysis. Arch Sex Behav. 2023 Mar 10. doi: 10.1007/s10508-023-02572-z.

- Rodríguez-Martínez J, Sánchez-Martín MJ, Valiente M. Efficient controlled release of cannabinoids loaded in γ -CD-MOFs and DPPC liposomes as novel delivery systems in oral health. Mikrochim Acta. 2023 Mar 9;190(4):125. doi: 10.1007/s00604-023-05692-4.
- Barré T, Testa D, Santos M, Marcellin F, Roux P, Carrieri P, Radoszycki L, Protopopescu C. Symptom severity is a major determinant of cannabis-based products use among people with multiple sclerosis. J Clin Nurs. 2023 Mar 7. doi: 10.1111/jocn.16674.
- Domínguez-Martínez T, Sheinbaum T, Fresán A, Nieto L, López SR, Robles R, Lara MDC, de la Fuente-Sandoval C, Barrantes-Vidal N, Saracco R, Franco-Paredes K, Díaz-Reséndiz F, Rosel M. Psychosocial factors associated with the risk of developing psychosis in a Mexican general population sample. Front Psychiatry. 2023 Feb 16;14:1095222. doi: 10.3389/fpsy.2023.1095222.
- Lavayen BP, Yang C, Larochelle J, Liu L, Tishko RJ, de Oliveira ACP, Muñoz E, Candelario-Jalil E. Neuroprotection by the cannabidiol aminoquinone VCE-004.8 in experimental ischemic stroke in mice. Neurochem Int. 2023 Feb 28;165:105508. doi: 10.1016/j.neuint.2023.105508.
- Verdolini N, Mezquida G, Valli I, Garcia-Rizo C, Cuesta M, Vieta E, Bioque M, Lobo A, González-Pinto A, Pina-Camacho L, Corripio I, Garriga M, Baeza I, Martínez-Sadurní L, Bitanhirwe B, Cannon M, Bernardo M; PEPs GROUP. Obstetric complications and clinical presentation in first episode of psychosis. Acta Neuropsychiatr. 2023 Mar 2:1-9. doi: 10.1017/neu.2023.9.
- de Ceglia M, Micioni Di Bonaventura MV, Romano A, Friuli M, Micioni Di Bonaventura E, Gavito AL, Botticelli L, Gaetani S, de Fonseca FR, Cifani C. Anxiety associated with palatable food withdrawal is reversed by the selective FAAH inhibitor PF-3845: A regional analysis of the contribution of endocannabinoid signaling machinery. Int J Eat Disord. 2023 Feb 25. doi: 10.1002/eat.23917.
- Kosalková K, Barreiro C, Sánchez-Orejas IC, Cueto L, García-Estrada C. Biotechnological Fungal Platforms for the Production of Biosynthetic Cannabinoids. J Fungi (Basel). 2023 Feb 10;9(2):234. doi: 10.3390/jof9020234.
- Sánchez-Sánchez L, García J, Fernández R, Noskova E, Eiguren-Ortiz J, Gulak M, Ochoa E, Laso A, Oiarbide M, Santos JI, Fe Andrés M, González-Coloma A, Adell A, Astigarraga E, Barreda-Gómez G. Characterization of the Antitumor Potential of Extracts of *Cannabis sativa* Strains with High CBD Content in Human Neuroblastoma. Int J Mol Sci. 2023 Feb 14;24(4):3837. doi: 10.3390/ijms24043837.
- Herrera-Imbroda J, Flores-López M, Ruiz-Sastre P, Gómez-Sánchez-Lafuente C, Bordallo-Aragón A, Rodríguez de Fonseca F, Mayoral-Cleries F. The Inflammatory Signals Associated with Psychosis: Impact of Comorbid Drug Abuse. Biomedicines. 2023 Feb 4;11(2):454. doi: 10.3390/biomedicines11020454.
- López-Pelayo H, Caballeria E, Gual A, Matrai S, Schaub MP. Editorial: Using digital solutions for Brief Interventions in Alcohol, Tobacco, other drug use, and gambling: From the present to the future. Front Digit Health. 2023 Feb 6;5:1123942. doi: 10.3389/fdgth.2023.1123942.
- Balcells-Oliveró M, Oliveras C. Defining cannabis risky use: Building the plane while you fly it. Eur Neuropsychopharmacol. 2023 Feb 17;69:84-86. doi: 10.1016/j.euroneuro.2023.02.003.

- Abella M, Vila-Badia R, Serra-Arumí C, Vallejo-Rius G, Colomer-Salvans A, Rolduà-Ros J, Del Cacho-Ortega N, Butjosa A, Muñoz-Samons D, Cuevas-Esteban J, Profep G, Usall J. The relevance of processing speed in the functioning of people with first-episode psychosis. *J Psychiatr Res.* 2023 Apr;160:171-176. doi: 10.1016/j.jpsychires.2023.02.014.
- Bouza E, Arango C, Moreno C, Gracia D, Martín M, Pérez V, Lázaro L, Ferre F, Salazar G, Tejerina-Picado F, Navío M, Granda Revilla J, Palomo E, Gil-Monte PR. Impact of the COVID-19 pandemic on the mental health of the general population and health care workers. *Rev Esp Quimioter.* 2023 Apr;36(2):125-143. doi: 10.37201/req/018.2023.
- Lamanna-Rama N, MacDowell KS, López G, Leza JC, Desco M, Ambrosio E, Soto-Montenegro ML. Neuroimaging revealed long-lasting glucose metabolism changes to morphine withdrawal in rats pretreated with the cannabinoid agonist CP-55,940 during periadolescence. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2023 Feb 11;69:60-76. doi: 10.1016/j.euroneuro.2023.01.005.
- García-Blanco A, Ramírez-López Á, Navarrete F, García-Gutiérrez MS, Manzanares J, Martín-García E, Maldonado R. Role of CB2 cannabinoid receptor in the development of food addiction in male mice. *Neurobiol Dis.* 2023 Apr;179:106034. doi: 10.1016/j.nbd.2023.106034.
- Patil N, Chandel V, Rana A, Jain M, Kaushik P. Investigation of *Cannabis sativa* Phytochemicals as Anti-Alzheimer's Agents: An In Silico Study. *Plants (Basel).* 2023 Jan 22;12(3):510. doi: 10.3390/plants12030510.
- Jornet-Martínez N, Biosca-Micó J, Campíns-Falcó P, Herráez-Hernández R. A Colorimetric Method for the Rapid Estimation of the Total Cannabinoid Content in Cannabis Samples. *Molecules.* 2023 Jan 30;28(3):1303. doi: 10.3390/molecules28031303.
- Giommi C, Lombó M, Montik N, Paolucci M, Notarstefano V, Delli Carpini G, Ciavattini A, Ragusa A, Maradonna F, Giorgini E, Carnevali O. Gestational Diabetes Mellitus and Small-for-Gestational-Age: An Insight into the Placental Molecular Biomarkers. *Int J Mol Sci.* 2023 Jan 23;24(3):2240. doi: 10.3390/ijms24032240.
- Martínez-Pérez-Cejuela H, Conejero M, Amorós P, El Haskouri J, Simó-Alfonso EF, Herrero-Martínez JM, Armenta S. Metal-organic frameworks as promising solid-phase sorbents for the isolation of third-generation synthetic cannabinoids in biological samples. *Anal Chim Acta.* 2023 Mar 15;1246:340887. doi: 10.1016/j.aca.2023.340887.
- Mahmoud AM, Kostrzewa M, Marolda V, Cerasuolo M, Maccarinelli F, Coltrini D, Rezzola S, Giacomini A, Mollica MP, Motta A, Paris D, Zorzano A, Di Marzo V, Ronca R, Ligresti A. Cannabidiol alters mitochondrial bioenergetics via VDAC1 and triggers cell death in hormone-refractory prostate cancer. *Pharmacol Res.* 2023 Mar;189:106683. doi: 10.1016/j.phrs.2023.106683.
- Noskova E, Fernández R, García J, Ochoa E, Domínguez-Fernández C, Adell A, Laso A, Andrés MF, González-Coloma A, Astigarraga E, Barreda-Gómez G. Screening System of Cannabis sativa Extracts Based on Their Mitochondrial Safety Profile Using Cytochrome c Oxidase Activity as a Biomarker. *Int J Mol Sci.* 2023 Jan 10;24(2):1315. doi: 10.3390/ijms24021315.
- Graziano G, Delre P, Carofiglio F, Brea J, Ligresti A, Kostrzewa M, Riganti C, Gioè-Gallo C, Majellaro M, Nicolotti O, Colabufo NA, Abate C, Loza MI, Sotelo E, Mangiatordi GF, Contino M, Stefanachi A, Leonetti F. N-adamantyl-anthranil amide derivatives: New

selective ligands for the cannabinoid receptor subtype 2 (CB2R). *Eur J Med Chem.* 2023 Feb 15;248:115109. doi: 10.1016/j.ejmech.2023.115109.

Figuerola-Asencio L, Morales P, Zhao P, Hurst DP, Sayed SS, Colón KL, Gómez-Cañas M, Fernández-Ruiz J, Croatt MP, Reggio PH, Abood ME, Jagerovic N. Thienopyrimidine Derivatives as GPR55 Receptor Antagonists: Insight into Structure-Activity Relationship. *ACS Med Chem Lett.* 2022 Dec 2;14(1):18-25. doi: 10.1021/acsmchemlett.2c00325.

Gasparyan A, Navarro D, Navarrete F, Austrich-Olivares A, Scoma ER, Hambardikar VD, Acosta GB, Solesio ME, Manzanares J. Cannabidiol repairs behavioral and brain disturbances in a model of fetal alcohol spectrum disorder. *Pharmacol Res.* 2023 Feb;188:106655. doi: 10.1016/j.phrs.2023.106655.

Fortea A, van Eijndhoven P, Ilzarbe D, Batalla A, Calvet-Mirabent A, de la Serna E, Puig O, Castro-Fornieles J, Dolz M, Tor J, Parrilla S, Via E, Stephan-Otto C, Baeza I, Sugranyes G. Longitudinal Changes in Cortical Surface Area Associated With Transition to Psychosis in Adolescents at Clinical High Risk for the Disease. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2023 Jan 10:S0890-8567(23)00001-1. doi: 10.1016/j.jaac.2023.01.001.

Jiménez JH, Oña G, Alcázar-Córcoles MÁ, Bouso JC. Cannabis and Public Health: A Study Assessing Regular Cannabis Users Through Health Indicators. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2023 Jan 13. doi: 10.1089/can.2022.0231.

Rivas-Santisteban R, Lillo J, Raich I, Muñoz A, Lillo A, Rodríguez-Pérez AI, Labandeira-García JL, Navarro G, Franco R. The cannabinoid CB₁ receptor interacts with the angiotensin AT₂ receptor. Overexpression of AT₂-CB₁ receptor heteromers in the striatum of 6-hydroxydopamine hemilesioned rats. *Exp Neurol.* 2023 Apr;362:114319. doi: 10.1016/j.expneurol.2023.114319.

Suárez-Oubiña C, Álvarez-Freire I, Cabarcos P, Bermejo AM, Bermejo-Barrera P, Moreda-Piñeiro A. Isolation and quantification of synthetic cannabinoid receptor agonists in human urine using membrane-assisted solvent extraction followed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal Methods.* 2023 Jan 19;15(3):333-342. doi: 10.1039/d2ay01491b.

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.

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.

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.* 2023 Apr;71(4):866-879. doi: 10.1002/glia.24312.

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.

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.

Miró Ò, Burillo-Putze G, Schmid Y, Salgado E, Liechti ME, Dines AM, Giraudon I, Heyerdahl F, Hovda KE, Vallersne OM, Eyer F, Wood DM, Yates C, Dargan PI, Galicia M; Euro-DEN Plus Research Group. Severity of emergency department presentations due to acute drug toxicity in Europe: a longitudinal analysis over a 6-year period (2014-2019) stratified by sex. *Eur J Emerg Med.* 2023 Feb 1;30(1):21-31. doi: 10.1097/MEJ.0000000000000978.

Ali MM, McClellan C, Mutter R, Rees DI. Recreational marijuana laws and the misuse of prescription opioids: Evidence from National Survey on Drug Use and Health microdata. *Health Econ.* 2023 Feb;32(2):277-301. doi: 10.1002/hec.4620.

Serrano A, Gálvez R, Paremés E, Navarro A, Ochoa D, Pérez C. Off-label pharmacological treatment for neuropathic pain: A Delphi study by the Spanish Pain Society Neuropathic Pain Task Force. *Pain Pract.* 2023 Feb;23(2):167-179. doi: 10.1111/papr.13176.

González-Roz A, Martínez-Loredo V, Aston ER, Metrik J, Murphy J, Balodis I, Secades-Villa R, Belisario K, MacKillop J. Concurrent validity of the marijuana purchase task: a meta-analysis of trait-level cannabis demand and cannabis involvement. *Addiction.* 2023 Apr;118(4):620-633. doi: 10.1111/add.16075.

Azorín C, Benedé JL, Chisvert A, Salvador A. Trace determination of tetrahydrocannabinol (THC) in cosmetic products by stir bar sorptive dispersive microextraction followed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Talanta.* 2023 Feb 1;253:123934. doi: 10.1016/j.talanta.2022.123934.

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.

Martínez-Torres S, Bergadà-Martínez A, Ortega JE, Galera-López L, Hervera A, de Los Reyes-Ramírez L, Ortega-Álvaro A, Remmers F, Muñoz-Moreno E, Soria G, Del Río JA, Lutz B, Ruíz-Ortega JÁ, Meana JJ, Maldonado R, Ozaita A. Peripheral CB1 receptor blockade acts as a memory enhancer through a noradrenergic mechanism. *Neuropsychopharmacology.* 2023 Jan;48(2):341-350. doi: 10.1038/s41386-022-01436-9.

Ferraro L, Quattrone D, La Barbera D, La Cascia C, Morgan C, Kirkbride JB, Cardno AG, Sham P, Tripoli G, Sideli L, Seminerio F, Sartorio C, Szoke A, Tarricone I, Bernardo M, Rodriguez V, Stilo SA, Gayer-Anderson C, de Haan L, Velthorst E, Jongsma H, Bart RBP, Richards A, Arango C, Menezes PR, Lasalvia A, Tosato S, Tortelli A, Del Ben CM, Selten JP, Jones PB, van Os J; WP2 EU-GEI Group; Di Forti M, Vassos E, Murray RM. First-Episode Psychosis Patients Who Deteriorated in the Premorbid Period Do Not Have Higher Polygenic Risk Scores Than Others: A Cluster Analysis of EU-GEI Data. *Schizophr Bull.* 2023 Jan 3;49(1):218-227. doi: 10.1093/schbul/sbac100.

Belgers V, Röttgering JG, Douw L, Klein M, Ket JCF, van de Ven PM, Würdinger T, van Linde ME, Niers JM, Weber M, Olde Rikkert MG, Lopez-Sendon J, Arrieta O, Svendsen KB, Chagas MHN, de Almeida CMO, Kouwenhoven MCM, de Witt Hamer PC. Cannabinoids to Improve Health-Related Quality of Life in Patients with Neurological

or Oncological Disease: A Meta-Analysis. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2023 Feb;8(1):41-55. doi: 10.1089/can.2021.0187.

Vimal D, D'Souza LC, Rai V, Lal S, Sharma A, Gupta SC. Efficacy of Cannabis and its Constituents in Disease Management: Insights from Clinical Studies. *Curr Med Chem.* 2023;30(2):178-202. doi: 10.2174/0929867329666220525124818.

Molina-Holgado E, Esteban PF, Arevalo-Martin Á, Moreno-Luna R, Molina-Holgado F, Garcia-Ovejero D. Endocannabinoid signaling in oligodendroglia. *Glia.* 2023 Jan;71(1):91-102. doi: 10.1002/glia.24180.

Bernal-Chico A, Tepavcevic V, Manterola A, Utrilla C, Matute C, Mato S. Endocannabinoid signaling in brain diseases: Emerging relevance of glial cells. *Glia.* 2023 Jan;71(1):103-126. doi: 10.1002/glia.24172.

Costas-Insúa C, Guzmán M. Endocannabinoid signaling in glioma. *Glia.* 2023 Jan;71(1):127-138. doi: 10.1002/glia.24173.

Ramon-Duaso C, Conde-Moro AR, Busquets-Garcia A. Astroglial cannabinoid signaling and behavior. *Glia.* 2023 Jan;71(1):60-70. doi: 10.1002/glia.24171.

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