

## Contenido:

1. Saludo del Presidente.
2. *In memoriam* de José Antonio Ramos Atance. Javier Fernández Ruiz.
3. Premio a la mejor Publicación Postdoctoral 2022, 22ª Reunión anual de la SEIC, Pamplona (2022): Los receptores de N-Metil-D-Aspartato (NMDA) y de cannabinoides CB<sub>2</sub> forman complejos funcionales en las células del sistema nervioso central: perspectivas sobre el potencial terapéutico de los receptores NMDA neuronales y microgliales. Rafael Rivas-Santisteban.
4. Premio al mejor Póster Postdoctoral, 22ª Reunión anual de la SEIC, Pamplona (2022): Expresión del receptor CB<sub>1</sub> en los contactos mitocondria-retículo endoplásmico (MERCs). Itziar Bonilla Del Río.
5. Breve reseña del 33º congreso de la International Cannabinoid Research Society (ICRS). Julián Romero y María Teresa Grande.
7. Agenda.
8. Últimas publicaciones sobre cannabinoides de investigadoras e investigadores españoles (marzo - julio 2023).

## 1. Saludo del Presidente

Queridos compañeros y amigos,

El pasado 11 de julio recibimos la luctuosa noticia del fallecimiento de nuestro querido compañero José Antonio Ramos Atance, catedrático de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad Complutense de Madrid, miembro fundador y primer Presidente de la SEIC. José Antonio ha sido un referente para todos en el campo de los cannabinoides, maestro de la "escuela de cannabinólogos y cannabinólogas de Madrid" al estilo de las antiguas escuelas de discípulos de la alma mater, en este caso conformada en torno a José Antonio por los numerosos investigadores e investigadoras, científicos y científicas de excelencia internacional que no menciono para no cometer el desatino de dejarme a alguien sin nombrar. Aunque oficialmente se encontraba ya hace unos años jubilado, no hay más que leer el "in memoriam" que acompaña a este Saludo escrito por Javier

Fernández Ruiz, o visitar el Portal de la Investigación de la UCM en el que José Antonio aparece injustamente como "Investigador hasta 2020", para darse una cuenta de que su jubilación no era más que un puro formalismo, pues José Antonio no dejó en ningún momento de seguir haciendo cosas.

Tuve la gran suerte de coincidir con él en algunas ocasiones, menos de las que hubiese deseado, y, en todas ellas, siempre me quedaba después de charlar con él el regusto de haber tenido la oportunidad de disfrutar de sus extraordinarias cualidades humanas, científicas y académicas. Nos ha dejado una gran persona, pero la forma de ser y de saber hacer de José Antonio nos seguirá inspirando para siempre.

Os dejo con las palabras que Javier le dedica.

Un abrazo,  
Pedro.

## **2. In memoriam de José Antonio Ramos Atance.**

### **Javier Fernández Ruiz.**

Universidad Complutense de Madrid (UCM).

### **Nos ha dejado un trotamundos docente y científico, esto va por ti, José Antonio...**

Ya imagino que sois conocedores de que este pasado martes 11 de julio nos ha dejado José Antonio Ramos, para la academia, catedrático de Bioquímica y Biología Molecular ya jubilado en la Universidad Complutense de Madrid (UCM); para los que le conocéis de la SEIC, primer presidente y miembro fundador de nuestra sociedad científica en el año 2000; y, para mí, el profesor que me dio la oportunidad de iniciarme en esto de la Ciencia allá por 1977, mi director de tesis y mi mentor, y siempre un amigo y compañero. En la SEIC ya le hicimos un oportuno y merecido homenaje con motivo de su jubilación en el año 2018 en la reunión que celebramos en la Universidad Francisco de Vitoria de Madrid, pero, ahora que se nos ha ido, creo que merece que demos un paso más y que repasemos su vida profesional, tanto docente como científica; vida que, echando la vista hacia atrás, me atrevería a definir como la de un verdadero trotamundos, tanto a nivel docente como a nivel científico, vamos... lo que mi abuela, y supongo que muchas otras abuelas y abuelos, definirían como un "culito de mal asiento", nunca contento de haber llegado a un sitio, siempre pensando en cambiar, en hacer algo nuevo, en explorar cualquier nuevo tema por diferente que este fuera de los anteriores. Y eso, en el caso de José Antonio, vale tanto para la docencia como para la investigación, y siempre dirigido por una inquebrantable voluntad de servicio a los demás. Voy a repasar a continuación todo lo que recuerdo de su trayectoria docente y científica, lo que he vivido a su lado y lo que puedo reclutar a partir de su CV, de sus publicaciones, de los resultados de sus proyectos científicos, y de lo que sus colaboradores y amigos siempre me cuentan, especialmente, ahora que he tenido la oportunidad de reencontrarme con algunos de ellos con motivo del fallecimiento de José Antonio. Al final espero que me digáis si el calificativo de "trotamundos" es o no acertado para definir la vida profesional de José Antonio.

José Antonio se licenció en Ciencias Químicas por la UCM en el año 1970. Creo que todos los que le conocisteis estaréis de acuerdo en que siempre ha sido un químico por

los cuatro costados. Se le notaba muchísimo, en cualquier tertulia, en cualquier congreso, y eso a pesar de que a punto estuvo de acabar alguna otra carrera con mayor proyección biológica y que su trabajo científico, y también su actividad docente, le exigieron adquirir esa proyección. José Antonio nunca tuvo dificultad alguna para bucear con habilidad en el entorno biológico y biomédico, demostrando siempre una gran capacidad de adquirir nuevos conocimientos por diferentes que éstos fueran de su formación (bueno... salvo cuando se trataba de localizar alguna estructura cerebral rara con nombre en latín, eso le solía poner de los nervios...). Tras acabar la carrera, se incorporó al Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Ciencias Químicas, por entonces dirigido por un catedrático muy emblemático en esa facultad, Angel Martín-Municio, con quien hizo la tesina en el año 1971 y la tesis doctoral, defendida en 1975. Lo hizo con un contrato de Profesor Ayudante (1971-1975) de la época, lo que cotidianamente se definía como PNN (Profesor No Numerario), participando en la docencia de asignaturas de Bioquímica de la Licenciatura de Ciencias Químicas, mientras que su actividad científica se centró en el estudio del metabolismo lipídico, en concreto de la lipogénesis, investigando la ácido graso sintetasa, y usando como modelo experimental la mosca de la fruta *Ceratitis capitata*. Me consta que esos años primeros de ciencia y docencia fueron muy felices para él por poder hacer la tesis doctoral, por realizar dos estancias (1974 y 1975) en la Universidad de Harvard en Estados Unidos, por sus primeros artículos publicados (el primero en *Insect Biochemistry*, en 1972, y varios más posteriores) y por los muchos amigos y compañeros que pudo tener en ese tiempo, algunos viniendo ya desde la carrera. Os incluyo algunos nombres como los de José María Odriozola, Pepe Castro, Paco Montero o Julián Perera, de los que igual alguna vez le habéis oído comentar; pero hubo muchos más con los que ha seguido teniendo contacto desde esos años predoctorales.

En 1975, recién acabada su tesis doctoral, José Antonio fue contratado en el Colegio Universitario CEU-San Pablo para desarrollar toda la estructura de laboratorios del primer ciclo de varias carreras de Ciencias Experimentales y de la Salud en el nuevo Campus de Montepíncipe de este colegio universitario. Desarrolló en ese tiempo una tarea ingente a nivel docente y de gestión, y experimentó su primer gran cambio a nivel científico, ya que desde su puesto en el CEU-San Pablo se involucró en un estudio de bioindicadores de contaminación atmosférica dirigido a determinar el tipo de bacterias más frecuentes en el aire de la ciudad de Madrid, analizadas a través de diferentes marcadores moleculares. Es en ese periodo cuando yo le conocí, ya que fue mi profesor de Bioquímica en segundo curso de la Licenciatura de Biología, y también cuando le conoció, la que con el tiempo sería su mujer, Paloma Prieto Grande, compañera de carrera en esos años. A ambos, y también a algún otro compañero, nos invitó a tener nuestros primeros contactos con la actividad científica durante el verano de nuestro tercer curso de carrera haciendo nuestras "primeras prácticas extracurriculares" en un laboratorio de Bioquímica, actividad que recuerdo como muy importante para terminarme de decidir por la actividad científica como mi verdadera vocación.

A partir del año 1977, José Antonio tuvo la oportunidad de combinar su actividad en el CEU-San Pablo con un contrato como Profesor Adjunto Interino en el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular (entonces BBM III) en la Facultad de Medicina de la UCM, departamento cuyo director era en aquel momento Jorge Tamarit Torres. Le ceden el que ha sido su laboratorio de toda la vida, el laboratorio 11 de la planta 4ª del pabellón IV, y añade un nuevo cambio radical a su actividad docente: empieza a impartir

Bioquímica pero en un entorno mucho más aplicado, ya que lo hace a estudiantes de la Licenciatura de Medicina y Cirugía, y, sobre todo, a su actividad científica, porque sus objetivos se sitúan ahora en el estudio de procesos cerebrales a nivel molecular. Paloma y yo nos incorporamos a ese nuevo laboratorio en el año 1978, cercano a la Facultad de Biología en el que ese año teníamos que cursar cuarto de carrera. En 1979, José Antonio consiguió estabilizar su contrato en la Facultad de Medicina, logrando una plaza de Profesor Adjunto (lo que hoy conocemos como Profesor Titular), momento en el que abandona la actividad en el CEU-San Pablo. Esos son años de desarrollar el laboratorio, de adquirir los pocos equipamientos que la financiación permitía, y de establecer diferentes colaboraciones, de forma que, todo junto, permitió el inicio de una actividad científica que, con el paso de los años, hoy la podemos entender como determinante de la ciencia que José Antonio pudo realizar a lo largo de muchos años posteriores.

Una de las colaboraciones que José Antonio pudo establecer en esos finales de los setenta e inicios de los ochenta fue con Justo García de Yébenes y con M<sup>a</sup> Angeles Mena, por aquel entonces recién incorporados al Hospital Ramón y Cajal en Madrid. Justo y M<sup>a</sup> Angeles siempre han sido grandes expertos en patologías de los ganglios basales, y José Antonio nunca dudó en adquirir a partir de la colaboración con ellos todo el conocimiento posible para poder desarrollar en su propio laboratorio herramientas importantes en el estudio de estas patologías, sobre todo, de la enfermedad de Parkinson. Esos son años de poner a punto técnicas de detección fluorimétrica para el análisis de dopamina y otras catecolaminas, así como sus metabolitos, y de publicar los primeros resultados con Justo y M<sup>a</sup> Angeles en el año 1982 y posteriores.

Fue precisamente ese desarrollo de procedimientos de detección fluorimétrica de catecolaminas lo que le permitió, a partir del año 1984, establecer una nueva colaboración, en este caso con dos profesores del Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina de la UCM, Jesús Tresguerres y Ana Esquifino (quien con posterioridad se incorporó al Departamento de Bioquímica y Biología Molecular) para el análisis de catecolaminas en el eje hipotálamo-adenohipófisis en condiciones de hiperprolactinemia experimental. Como podéis ver, se trata de otro nuevo cambio de rumbo en la actividad investigadora de José Antonio, abarcando ahora el estudio del sistema endocrino, en particular en su nivel más neuroendocrino. Para José Antonio esta fue una oportunidad magnífica para conseguir sus primeros proyectos financiados como investigador independiente, y sus primeras subvenciones para equipamiento (de esta época son los HPLCs que hemos usado en el laboratorio hasta el agotamiento). Para mí, fueron años muy importantes, ya que hice la tesis doctoral en este tema, defendida en 1986 bajo la dirección de José Antonio, publiqué con él mis primeros artículos de investigación a partir de 1985, y tuve la ocasión de compartir trabajo con compañeras inolvidables como Maribel Cebeira y, sobre todo, mi querida y añorada Charo de Miguel.

Pero todo eso que os acabo de contar no era lo único que ocurría. En paralelo, "SuperRamos" dirigía también una segunda línea de investigación iniciada en 1984. En este caso, la que desarrollaba Paloma, ya entonces casada con él, para desarrollar un innovador "radiorreceptor-ensayo" dirigido a cuantificar en fluidos biológicos los niveles de neurolépticos en pacientes esquizofrénicos tratados con este tipo de fármacos. Fue un reto a nivel metodológico que José Antonio y Paloma desarrollaron de forma magnífica en colaboración con diferentes psiquiatras de los hospitales universitarios de la UCM, como José Antonio Cabranes (tío de nuestra querida y añorada Ana), Filiberto

Fuentenebro y algunos más que fueron sumándose a lo largo de los años. Aquí se gestó otra de las grandes actividades científicas de José Antonio, en este caso en el ámbito de la Psiquiatría, que más adelante se extendió a otros objetivos y a más colaboradores, y que dio lugar a numerosas publicaciones con diferentes grupos de psiquiatras de diferentes hospitales, que le han servido a José Antonio a lo largo de los años para ir consolidando un conocimiento muy sólido sobre la neuroquímica de las enfermedades psiquiátricas, tanto a nivel docente como investigador.

Es muy posible que en el origen de la actividad que vino después, el estudio de los cannabinoides, a José Antonio también le sirviera de mucho esa colaboración mantenida con el mundo de la Psiquiatría, ya que los primeros estudios que se abordaron sobre los cannabinoides en su laboratorio a partir de 1988 tuvieron inicialmente como objetivo conocer los efectos que el consumo durante la gestación y la lactancia de principios activos de preparados de la Cannabis sativa podía tener sobre el desarrollo cerebral. Para ello, se utilizaron modelos experimentales en roedores gestantes sujetos a tratamiento prolongado con cannabinoides durante la etapa perinatal. Los primeros resultados de esta actividad iniciada en 1988 se publicaron en 1990 y en los años que vinieron a continuación, y permitieron, a lo largo de muchos años, la incorporación para realizar la tesis, que frecuentemente pude compartir con José Antonio, de numerosos estudiantes predoctorales a nuestro laboratorio; por citar algunos: Mariluz Hernández, Fernando Rodríguez, Julián Romero, Fernando Berrendero, Isabel Lastres, Eva de Lago, Onintza Sagredo, María Gómez, Ruth Pazos, Moisés García y Marina Rubio, algunos de los cuales siguen vinculados a la investigación con cannabinoides ya como investigadores senior. Sin embargo, lo más llamativo de esa actividad de años es que nos permitió identificar algo que no estaba en el guión inicial que fue la demostración de que los efectos que veíamos tenían que ver con la desregulación de un papel muy específico del llamado "sistema endocannabinoide" en el SNC, como es la modulación del desarrollo cerebral, algo que, con el paso de los años, muchos otros investigadores han terminado de completar y demostrar. Ese hallazgo vino a sumarse a todos los demás que se produjeron a partir del descubrimiento de los diferentes elementos de este sistema modulador, que ha permitido explicar las bases moleculares de muchos de los efectos de los cannabinoides en el organismo, y para nuestro laboratorio supusieron un claro punto de inflexión en el trabajo que veníamos desarrollando hasta la fecha, abriendo numerosos horizontes nuevos en los que desarrollar nuestra actividad científica y que son los que nos han traído al sitio donde estamos ahora. En ese camino, con José Antonio al frente, se han consolidado numerosas colaboraciones con grupos de investigación que trabajan en el campo de los cannabinoides, de las que me gustaría resaltar la que se inició en 1995 con el grupo de Manuel Guzmán, al que todos conocéis muy bien, y con quien terminamos formando el grupo UCM de Cannabinoides, nos vinculamos juntos al Instituto Universitario de Investigación en Neuroquímica, del que José Antonio fue el primer director, y también al CIBER de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED) y al Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), donde hemos desarrollado una notable colaboración en el ámbito de las enfermedades neurodegenerativas. Y no me puedo olvidar de otra de las grandes aportaciones de José Antonio al desarrollo de la "cannabinología" en España, como fue el papel que tuvo en la invitación y en la acogida a Raphael Mechoulam cuando nos

visitó por primera vez en 1994, junto con su mujer Dalia y una de sus hijas. La trascendencia de aquella visita a la hora de dar a conocer al mundo la investigación sobre cannabinoides que se hacía en España fue enorme, y generó además una entrañable amistad entre ambos, culminada años después con la investidura como Doctor Honoris Causa de Raphael apadrinada por el propio José Antonio y de la que incluyo a continuación una foto de la reunión científica organizada en torno a esa investidura.



Pero antes de ese cambio de orientación en nuestra investigación en cannabinoides, José Antonio ya había puesto en marcha otros cambios que tenían que ver con fortalecer aún

más su colaboración con neurólogos, principalmente con Justo García de Yébenes. También con profesionales implicados en actividades relacionadas con los procesos adictivos, donde me gustaría destacar la colaboración que José Antonio estableció en 1997 con M<sup>a</sup> Dolores Baño, psiquiatra que trabajaba en un centro de atención a drogodependientes y a quien José Antonio dirigió la tesis doctoral, centrada en el desarrollo de estrategias de análisis de metadona y sus metabolitos en drogodependientes incluidos en los programas de mantenimiento con este opioide, y que posteriormente se extendieron al estudio del consumo de cannabis. Otra colaboración relevante fue la que le llevó a iniciar estudios de tipo genético en 1995 con investigadores de la empresa Pharmagen S.A., empresa desarrollada por un antiguo compañero de José Antonio de su época en el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Químicas, Jose María Fernández Sousa, y que significó el innovador reto de poner en marcha herramientas de tipo genético para el análisis de diferentes condiciones fisiológicas o fisiopatológicas usando muestras biológicas humanas. Sin embargo, lo más curioso de esa capacidad de José Antonio de introducirse en cualquier tema de investigación y ser capaz de aportar ideas y herramientas con un evidente éxito fue algo que los que estábamos con él en aquella época (esto se inicia en 1994) asumimos como la locura más extrema que hasta la fecha le habíamos visto hacer. José Antonio se nos movió desde el cerebro a los dientes, ¿esto tenía sentido pensando en su trayectoria hasta la fecha? Bueno, ahora sabemos que hay factores que conectan la salud bucodental con el riesgo de desarrollo de algunas enfermedades del SNC, pero en aquel momento.... Nuestro asombro al conocer su decisión de vincularse a la Facultad de Odontología, de asumir la docencia que nuestro departamento tenía en la recién estrenada licenciatura de Odontología, de crear y renovar asignaturas, y de interesar a los odontólogos por lo que desde la Bioquímica y la Biología Molecular se podía aportar a la formación de nuevos profesionales y a la investigación en ese campo, fue máximo, pero la realidad nos demostró que esa "locura" estaba muy meditada y era muy necesaria, y de ella surgieron excelentes colaboraciones de José Antonio con grupos y profesionales de esa facultad, prolongadas a lo largo de muchos años que, en estos días en que les hemos podido reencontrar en su velatorio, han dejado constancia del cariño personal y profesional que le tenían, fruto sin duda de su siempre saber hacer.

6

Otro de los hitos más relevantes de la trayectoria académica y profesional de José Antonio ocurre en el año 2000 cuando se crea la SEIC. Ya se ha comentado muchas veces que la SEIC surge como una respuesta necesaria para hacer posible la organización del congreso de la ICRS de 2001 en San Lorenzo de El Escorial, pero sin más voluntad que servir solo para eso, y ya sabemos del tiempo que la SEIC ha sido capaz de sobrevivir tras el año 2001 llegando hasta 2023 con una enorme vitalidad. José Antonio, como ya se dijo en su homenaje en el año 2018, ha sido uno de los cimientos más sólidos para que eso haya sido posible: lo hizo desde 2001, como primer presidente y miembro fundador, y lo ha hecho a través de su presencia habitual en la SEIC hasta los últimos años antes de su jubilación, por sus aportaciones a nivel divulgativo, en cursos formativos dirigidos a muy diferentes destinatarios, actividad que siempre ha abordado con un enorme sentido de la responsabilidad y del compromiso social.

Pero entremedias de esos 23 años de SEIC, José Antonio ha tenido tiempo para iniciar o completar muchas otras iniciativas, por ejemplo, de nuevo su permanente colaboración con psiquiatras, en este caso con Tomás Palomo a partir de 2001 en el marco de la Fundación Cerebro y Mente, la que organizaba esos famosos congresos de Mojácar y Mazagón, y la publicación de numerosos libros temáticos sobre diferentes aspectos de las enfermedades psiquiátricas, tarea en la que José Antonio junto con Pepe Borrell y Carmen Guaza fueron catalizadores muy importantes y los aportadores de cierto "sentido común" en la desbordante actividad de Tomás Palomo y sus colaboradores. Esta actividad se extendió años después a otra de las actividades más creativas de José Antonio, en colaboración de nuevo con grupos de psiquiatras (Tomás Palomo, Gabriel Rubio, Miguel Ángel Jiménez Arriero) y de neurólogos (Justo García de Yébenes) que permitieron el desarrollo de innovadoras unidades de análisis genético en patologías mentales o neurológicas, y en procesos adictivos, o del esbozo del primer biobanco de tejidos para investigación neurológica en Madrid, situado en la Facultad de Medicina de la UCM, con la participación de nuestro grupo en la Red CIEN en el nódulo coordinado por Justo García de Yébenes, entonces en la Fundación Jiménez Díaz (2003). Años intensos de actividad innovadora que es la responsable de muchos de los avances que se han llevado a cabo en este terreno en años posteriores.

José Antonio, como buen químico, también colaboró con otros grupos de químicos, por ejemplo con M<sup>a</sup> Luz López Rodríguez del Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la UCM, con quién puso en marcha a partir del año 2000 sistemas de cribado de nuevos compuestos sintetizados en ese laboratorio analizando su capacidad de unión a diferentes subtipos de receptores serotoninérgicos, trabajo que fue realizado en colaboración con la empresa CEPA Schwartz Pharma SL, actividad en la que tuvo un importante papel Onintza Sagredo en el inicio de su pertenencia a nuestro grupo de investigación. Esta colaboración con el grupo de M<sup>a</sup> Luz se amplió en años posteriores al desarrollo de inhibidores del transportador de endocannabinoides, actividad en la que también tuvo un papel muy importante Eva de Lago durante su etapa predoctoral. Años después, ese tipo de colaboración en la validación de nuevas moléculas se amplió al grupo de Pilar Goya y de Nadine Jagerovic del Instituto de Química Médica del CSIC, utilizando un nuevo equipamiento computerizado para valorar actividad sobre diferentes tipos de receptores, incluidos los receptores cannabinoides, en cuya adquisición José Antonio tuvo un papel muy importante, y que ha dado lugar, con el tiempo, a muchas nuevas líneas de trabajo y

colaboración, por ejemplo con empresas como VivaCell Biotechnology Spain, dirigida por Eduardo Muñoz, al que todos también conocéis bien y con el que José Antonio estableció una excelente relación profesional y de amistad.

Todas estas últimas actividades continuaron hasta la jubilación de José Antonio en 2018, aunque lo cierto es que la jubilación nunca implicó irse del todo, salvo cuando la reciente pandemia nos puso a todos en situación de riesgo. Pero, a pesar de eso, José Antonio ha seguido estando conectado con muchas de las actividades que se han llevado adelante a partir del legado de su trabajo a lo largo de los años. Trabajo que, como he comentado al inicio, le sitúa como un auténtico trotamundos docente y científico. Espero haberos convencido de ello con este relato de su inmensa actividad profesional. Esto y su carisma, compañerismo y cariño es un patrimonio que nos queda a todos los que le conocimos y del que todos seguiremos disfrutando como el mejor homenaje que le podemos hacer.

### **3. LOS RECEPTORES DE N-METIL-D-ASPARTATO (NMDA) Y DE CANNABINOIDES CB2 FORMAN COMPLEJOS FUNCIONALES EN LAS CÉLULAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: PERSPECTIVAS SOBRE EL POTENCIAL TERAPÉUTICO DE LOS RECEPTORES NMDA NEURONALES Y MICROGLIALES.**

**Premio a la mejor Publicación Postdoctoral 2022, 22ª Reunión anual de la SEIC, Pamplona (2022):**

**Rafael Rivas-Santisteban.**

Universidad de Barcelona (UB).

La Enfermedad de Alzheimer (AD) se describió por primera vez en el año 1907, cuando el psiquiatra y neurólogo alemán Alois Alzheimer se percató de unos depósitos de proteínas anómalos en el cerebro de pacientes con síntomas de pérdidas de memoria y deterioro cognitivo generalizado<sup>1</sup>. La AD es la demencia más prevalente a nivel global y se estima una incidencia superior a los 130 millones de personas para el año 2050<sup>2</sup>.

Debido a la complejidad de la AD y su origen multifactorial, en la actualidad no hay un tratamiento eficaz para combatirla. Por ello, es necesaria la búsqueda de nuevas dianas moleculares, con la finalidad de mejorar la calidad de vida de los pacientes de esta enfermedad neurodegenerativa.

El receptor de N-Metil-D-Aspartato (NMDAR) es un canal iónico con una estructura tetramérica compuesta por

una combinación de diferentes subunidades: GluN1, GluN2A, GluN2B, GluN2C, GluN2D, GluN3A o GluN3B. El NMDAR se encuentra expresado en las neuronas del hipocampo y de la corteza cerebral, regiones especialmente afectadas en la AD. Por una parte, el NMDAR sináptico tiene un rol clave en la regulación de los procesos de plasticidad neuronal y de la memoria. Por otra, en pacientes de la AD se ha reportado como la hiperactivación del NMDAR extrasináptico induce a un estado de neurotoxicidad y a la muerte neuronal<sup>3</sup>. Debido a ello, actualmente el NMDAR es una diana farmacológica valiosa para combatir la AD. De hecho, la memantina es un fármaco aprobado para su uso en pacientes de la AD que actúa como antagonista no competitivo del receptor NMDA. Sin embargo, la memantina tiene un efecto limitado sobre el NMDAR extrasináptico<sup>4</sup>.



El receptor de cannabinoides tipo 2 (CB<sub>2</sub>R) es un componente clave en la señalización del sistema endocannabinoide, cuya funcionalidad se ha descrito tiene propiedades antiinflamatoria y neuroprotectoras<sup>5,6</sup>, y podría tener un papel relevante en la reducción del daño neuronal en la AD.

En nuestro estudio, nos planteamos la posibilidad de buscar un modulador de la actividad del canal iónico NMDAR extrasináptico, hiperactivado en la AD.

Por tanto, el objetivo de nuestra investigación es detectar la formación de heterómeros formados por el canal iónico NMDAR y el receptor CB<sub>2</sub>, y observar las propiedades funcionales de estos nuevos complejos NMDAR-CB<sub>2</sub>R.

En primer lugar, mediante el ensayo de inmunocitoquímica en un modelo heterólogo de expresión se confirmó que el NMDAR y el CB<sub>2</sub>R colocalizan en la membrana plasmática. Además, mediante el ensayo de transferencia de energía resonante por bioluminiscencia (BRET) se validó la interacción y la formación de heterómeros de los receptores NMDA-CB<sub>2</sub>.

Para caracterizar la funcionalidad de estos nuevos complejos NMDAR-CB<sub>2</sub>R que habíamos descubierto, inicialmente realizamos ensayos de determinación de concentración de AMPc intracelular, de fosforilación de ERKs, de movilización de calcio intracelular y de redistribución dinámica de masas (Label-Free) en células HEK-293T transfectadas. De forma interesante, observamos en células HEK-293T que expresaban los receptores NMDAR y CB<sub>2</sub>R un *crossstalk* negativo en todas las vías de señalización estudiadas, es decir, el bloqueo de la señalización mediada por los dos receptores cuando se produce activación simultánea del NMDAR (con el N-Metil-D-Aspartato) y de CB<sub>2</sub>R (con el JWH-133).

Continuando nuestra investigación, nos propusimos detectar la expresión del

heterómero NDMAR-CB<sub>2</sub>R en cultivos primarios de neuronas y microglía de ratón, tanto en un grupo de ratones control y como en uno modelo de la enfermedad de Alzheimer (APP<sub>Sw/Ind</sub>). Para ello, llevamos a cabo el ensayo de ligación por proximidad (PLA) y encontramos un incremento significativo en los niveles de expresión del heterómero NMDAR-CB<sub>2</sub>R en los cultivos primarios del modelo de la enfermedad de Alzheimer (APP<sub>Sw/Ind</sub>) en comparación con los obtenidos de ratones control.

Para estudiar la funcionalidad de los complejos NMDAR-CB<sub>2</sub>R en los cultivos primarios de neuronas de ratón control, detectamos los niveles de AMPc intracelular. Encontramos, de nuevo, un *crossstalk* negativo al activar ambos receptores. Sin embargo, este *crossstalk* negativo se observó en los ensayos de detección de AMPc intracelular realizados en los cultivos primarios de neuronas de ratón APP<sub>Sw,Ind</sub>. De forma llamativa, se detecta el *crossstalk* negativo en la fosforilación de ERKs en cultivos primarios de neuronas de ratón control y APP<sub>Sw,Ind</sub>.

Finalmente, con el objetivo de aproximarnos a un estado más fisiológico del cerebro en la enfermedad de Alzheimer, detectamos la expresión del heterómero NMDAR-CB<sub>2</sub>R en cortes de la región de la corteza cerebral de ratones control y APP<sub>Sw,Ind</sub>. Utilizando ensayos de PLA, hemos identificado una mayor expresión del heterómero NMDAR-CB<sub>2</sub>R en la corteza de los ratones APP<sub>Sw,Ind</sub> en comparación con los ratones control. Sin embargo, hemos observado como los complejos NMDAR-CB<sub>2</sub>R disminuyen significativamente al tratar los cortes de cerebro con JWH-133.

La estrategia terapéutica de modular negativamente la señalización mediada por NMDAR ya existe hoy en día mediante el tratamiento con la memantina, un antagonista de NDMAR<sup>7</sup>. Sin embargo, creemos que nuestra aproximación de modular la actividad

del NMDAR, que forma complejos heteroméricos con el CB<sub>2</sub>R, representa un avance significativo y abre nuevas oportunidades para desarrollar estrategias farmacológicas más seguras que mejoren la calidad de vida de los pacientes que padecen la enfermedad de Alzheimer. En conclusión, la valoración de nuestros resultados en su conjunto supone que la activación del CB<sub>2</sub>R produce el bloqueo de la señalización mediada por el NMDAR que forma parte de los complejos NMDAR-CB<sub>2</sub>R. Además, hemos detectado que el heterómero formado por los receptores NMDA-CB<sub>2</sub> se encuentra sobreexpresado en neuronas y microglía del modelo de ratón APP<sub>Sw,Ind</sub>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hippus, H. & Neundörfer, G. The discovery of Alzheimer's disease. *Dialogues Clin. Neurosci.* 5, 101–108 (2003).
2. Schwarzinger, M. & Dufouil, C. Forecasting the prevalence of dementia. *Lancet Public Heal.* 7, e94–e95 (2022).
3. Olajide, O. J. et al. Hippocampal Degeneration and Behavioral Impairment During Alzheimer-Like Pathogenesis Involves Glutamate Excitotoxicity. *J. Mol. Neurosci.* 71, 1205–1220 (2021).
4. Tang, B., Wang, Y. & Ren, J. Basic information about memantine and its treatment of Alzheimer's disease and other clinical applications. *Ibrain* (2023) doi:10.1002/ibra.12098.
5. Palazuelos, J. et al. Microglial CB<sub>2</sub> cannabinoid receptors are neuroprotective in Huntington's disease excitotoxicity. *Brain* 132, 3152–3164 (2009).
6. Lopez-Rodriguez, A. B., Mela, V., Acaz-Fonseca, E., Garcia-Segura, L. M. & Viveros, M.-P. CB<sub>2</sub> cannabinoid receptor is involved in the anti-inflammatory effects of leptin in a model of traumatic brain injury. *Exp. Neurol.* 279, 274–282 (2016).
7. Stazi, M. & Wirths, O. Chronic Memantine Treatment Ameliorates Behavioral Deficits, Neuron Loss, and Impaired Neurogenesis in a Model of Alzheimer's Disease. *Mol. Neurobiol.* 58, 204–216 (2021).

## 4. EXPRESIÓN DEL RECEPTOR CB<sub>1</sub> EN LOS CONTACTOS MITOCONDRIA-RETÍCULO ENDOPLÁSMICO (MERCs)

**Premio al mejor Póster Postdoctoral, 22<sup>a</sup> Reunión anual de la SEIC, Pamplona (2022).**

**Itziar Bonilla Del Río.**

Departamento de Neurociencias, Facultad de Medicina y Enfermería, Universidad del País Vasco/ Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU), E-48940 Leioa; 2Achucarro Basque Center for Neuroscience, Parque Científico y Tecnológico de Bizkaia, Zamudio.

Los receptores CB<sub>1</sub>, como ya es sabido, están ampliamente distribuidos en el cerebro y juegan un papel importante en la función de los astrocitos y la modulación de la plasticidad y transmisión sináptica neuronal (1). Evidencias recientes, a su vez, indican su presencia y funcionalidad también en las membranas mitocondriales (2, 3). Concretamente, se ha visto que la

activación de los receptores CB<sub>1</sub> mitocondriales de los astrocitos favorece la transferencia de calcio desde el retículo endoplásmico (RE) a las mitocondrias, promoviendo la integración sináptica (4). Y que dicha activación reduce la fosforilación del complejo I mitocondrial, lo cual conduce a una reducción en la generación de especies reactivas de oxígeno por parte

de los astrocitos y afecta la producción glucolítica de lactato (5).

Entre las mitocondrias y el retículo endoplásmico (RE) existen contactos mitocondria-retículo endoplásmico (MERCs) que están asociados con complejos de unión muy dinámicos denominados membranas asociadas a mitocondrias (MAM). Las MAM proporcionan un andamiaje excelente para la diafonía entre el RE y las mitocondrias y desempeñan un papel fundamental en diferentes vías de señalización que permiten el intercambio rápido de moléculas biológicas para mantener la salud celular. De hecho, se ha demostrado que las MAM están implicadas en la autofagia, el transporte de  $Ca^{2+}$  y el metabolismo de los lípidos (6, 7).

Estudios previos de nuestro laboratorio mostraron que  $\sim 56$  % de la expresión total del receptor cannabinoide  $CB_1$  en el hipocampo se localiza en terminales GABAérgicas,  $\sim 12$  % en terminales glutamatérgicos,  $\sim 6$  % en astrocitos y  $\sim 15$  % en mitocondrias (8). No obstante, un  $\sim 11$  % de las inmunopartículas para  $CB_1$  se localiza en lugares indeterminados. En definitiva, como se desconoce el patrón completo de expresión y distribución del receptor  $CB_1$  subcelular en los distintos compartimentos y orgánulos de neuronas y astrocitos, nos preguntamos si parte de ese  $\sim 11$  % de  $CB_1$  podría estar presente también en los MERCs de células neuronales y/o en los MERCs de los astrocitos.

Puesto que la activación de los receptores  $CB_1$  por parte de compuestos endógenos o exógenos tiene una amplia variedad de efectos conductuales debido a la presencia de receptores  $CB_1$  en el cerebro, es extremadamente difícil identificar la completa distribución subcelular de  $CB_1$  debido a su baja expresión de receptores en ciertas

localizaciones como, por ejemplo, las mitocondrias o las MAM. Y es por ello que las técnicas de inmunohistoquímica han sido cruciales para definir la expresión y localización del receptor  $CB_1$  a nivel celular. Y en concreto, la microscopía electrónica de alta resolución ha demostrado ser un enfoque excelente para la detección exhaustiva de los receptores  $CB_1$ , tanto a nivel celular, como subcelular (9).

Por lo tanto, decidimos utilizar la microscopía electrónica para abordar nuestro estudio. Por un lado, la técnica doble de inmuno-oro e inmuno-peroxidasa pre-imbibición, basada en el uso de anticuerpos primarios específicos, anticuerpos secundarios con fragmentos Fab' marcados con oro de 1,4 nm intensificados con plata y anticuerpos secundarios biotinilados, para la localización simultánea de receptores  $CB_1$  y marcadores de células gliales (GFAP o GLAST). Y, por otro lado, la técnica de inmuno-oro post-imbibición que permite el triple marcaje simultáneo utilizando diferentes tamaños de partículas de oro (para GFAP o GLAST,  $CB_1$  y VapB, marcador de MAMs).

Además, para una mejor comprensión de la distribución subcelular de los receptores  $CB_1$  astrogiales, también incluimos ratones knock-out condicionales que carecían de expresión del receptor  $CB_1$  astrogial (ratones GFAP- $CB_1$ -KO), ratones que sólo reexpresaban los receptores  $CB_1$  en astrocitos (GFAP- $CB_1$ -RS), ratones knock-out completos ( $CB_1$ -KO) y otros de tipo salvaje ( $CB_1$ -WT).

Finalmente, nuestros resultados han revelado de forma consistente la señal del receptor  $CB_1$  en la interfase entre el RE y las mitocondrias. La distancia entre el RE y la membrana mitocondrial externa es compatible con la localización del  $CB_1$  en los MERCs en neuronas (terminales y dendritas) así como en

astrocitos en  $CB_1$ -WT y GFAP- $CB_1$ -RS. Por otro lado, no se ha detectado inmunomarcado en los ratones  $CB_1$ -KO y GFAP- $CB_1$ -KO.

En conjunto, estos datos revelan una nueva localización de los receptores  $CB_1$  en los MERCs de neuronas y astrocitos. Esta nueva localización puede representar un subconjunto de la distribución de receptores no canónicos en compartimentos subcelulares aún por identificar.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Metna-Laurent, M., & Marsicano, G. (2015). Rising stars: Modulation of brain functions by astroglial type-1 cannabinoid receptors. *Glia*, 63(3), 353-364.
2. Hebert-Chatelain, E., Reguero, L., Puente, N., Lutz, B., Chaoulouff, F., Rossignol, R., ... & Marsicano, G. (2014). Cannabinoid control of brain bioenergetics: Exploring the subcellular localization of the  $CB_1$  receptor. *Molecular metabolism*, 3(4), 495-504.
3. Gutiérrez-Rodríguez, A., Bonilla-Del Río, I., Puente, N., Gómez-Urquijo, S. M., Fontaine, C. J., Egaña-Huguet, J., ... & Grandes, P. (2018). Localization of the cannabinoid type-1 receptor in subcellular astrocyte compartments of mutant mouse hippocampus. *Glia*, 66(7), 1417-1431.
4. Serrat, R., Covelo, A., Kouskoff, V., Delcasso, S., Ruiz-Calvo, A., Chenouard, N., ... & Marsicano, G. (2021). Astroglial ER-mitochondria calcium transfer mediates endocannabinoid-dependent synaptic integration. *Cell reports*, 37(12).
5. Hebert-Chatelain, E., Desprez, T., Serrat, R., Bellocchio, L., Soria-Gomez, E., Busquets-Garcia, A., ... & Marsicano, G. (2016). A cannabinoid link between mitochondria and memory. *Nature*, 539(7630), 555-559.
6. Stacchiotti, A., Favero, G., Lavazza, A., Garcia-Gomez, R., Monsalve, M., & Rezzani, R. (2018). Perspective: mitochondria-ER contacts in metabolic cellular stress assessed by microscopy. *Cells*, 8(1), 5.
7. Missiroli, S., Patergnani, S., Caroccia, N., Pedriali, G., Perrone, M., Previati, M., ... & Giorgi, C. (2018). Mitochondria-associated membranes (MAMs) and inflammation. *Cell death & disease*, 9(3), 329.
8. Bonilla-Del Río, I., Puente, N., Peñasco, S., Rico, I., Gutierrez-Rodríguez, A., Elezgarai, I., ... & Grandes, P. (2019). Adolescent ethanol intake alters cannabinoid type-1 receptor localization in astrocytes of the adult mouse hippocampus. *Addiction biology*, 24(2), 182-192.
9. Puente, N., Bonilla-Del Río, I., Achicallende, S., Nahirney, P. C., & Grandes, P. (2019). High-resolution immunoelectron microscopy techniques for revealing distinct subcellular type 1 cannabinoid receptor domains in brain. *Bio-protocol*, 9(2), e3145-e3145.

## 5. Breve reseña del 33º congreso de la International Cannabinoid Research Society (ICRS).

### Julián Romero y María Teresa Grande.

Universidad Francisco de Vitoria (UFV).

Además de los aspectos estrictamente científicos, el trigésimo tercer congreso de la ICRS que ha tenido lugar en Toronto hace unos días fue el primero en el que no

podimos contar con la presencia física de Raphael Mechoulam. Incluso el año pasado en Galway, el profesor Mechoulam quiso hacerse presente en la clausura del congreso mediante una conexión online. Lo cierto es que la emoción que aquella breve intervención provocó entre los asistentes se vio aumentada durante el homenaje que se rindió este año a este grandísimo investigador y mentor. El profesor Yossi Tam (Universidad Hebrea de Jerusalén) fue el encargado de coordinar dicho homenaje, que contó con la participación en directo de algunos investigadores que colaboraron estrechamente con Raphi (tales como Esther Shohami o George Kunos) y también con la de la hija del propio homenajeado, en intervención grabada.

Tristemente, no se trató del único homenaje en memoria de un miembro destacado de la sociedad. Aron Lichtman (Virginia Commonwealth University) fue el encargado de glosar la vida y obra de la Dra. Mary Abood, tristemente fallecida en febrero de este mismo año. Como discípula de Billy Martin, realizó contribuciones muy relevantes en el estudio de la farmacología de los cannabinoides. En su honor se ha constituido el "Mary Abood ICRS Women in Cannabinoid Research Fund", con el objetivo de apoyar a jóvenes cannabinólogas en su desarrollo profesional y científico.

Los más de 330 asistentes presenciales (y alrededor de 200 más siguiendo el congreso en remoto) pudimos disfrutar de algunas presentaciones de alto nivel. Especialmente interesante fue el resumen que el profesor David Hammond (Universidad de Waterloo) realizó acerca de la experiencia en Canadá tras casi 5 años transcurridos desde la legalización total de los preparados de cannabis. Por citar algunos ejemplos de los datos presentados, el consumo entre población joven no parece haberse incrementado en estos 5 años, mientras que el % de THC en los productos de libre consumo se ha visto incrementado. También relevante el hecho de que esté disminuyendo su uso en forma inhalada, mientras que se ha observado un notable aumento en preparados líquidos (refrescos). En cualquier caso, aún se considera que la legalización del cannabis en Canadá está en un estadio muy temprano, por lo que será necesario que transcurra más tiempo antes de obtener conclusiones más firmes. Muchos de estos datos pueden encontrarse en [www.cannabisproject.ca](http://www.cannabisproject.ca).

Llamativa fue la presentación, por parte del grupo de la Dra. Andrea Hohmann (Indiana University), acerca del efecto derivado de la activación de los receptores CB1 sobre la respiración. Así, parece ser que la activación de la población de estos receptores específicamente en el complejo Bötzinger conduce a una profunda depresión respiratoria, determinada mediante pletismografía.

El Dr. Bossong (Universidad de Utrech) realizó una interesante presentación acerca del efecto del CBD en pacientes psicóticos. El estudio (que contó, por ahora, con 16 pacientes tratados con placebo y otros tantos con CBD, 600mg/día, durante 4 semanas) parece indicar un aumento en la conectividad de las denominadas "default networks", lo cual podría tener una amplia repercusión en determinadas patologías, incluida la demencia.

También llamó la atención la presentación realizada por parte de la Dra. Saoirse O'Sullivan (Artelo Biosciences) acerca de un nuevo compuesto que aumenta la biodisponibilidad del CBD de forma significativa. Este compuesto (ART 12.11) incrementó las concentraciones de CBD en sangre entre 4 y 5 veces cuando fue administrado por vía oral a perros en ayunas, en presentación de cápsulas de gelatina.

Y no podemos finalizar este brevísimo repaso sin mencionar dos magníficas presentaciones realizadas por las profesoras Sheena Josselin (Universidad de Toronto) y Marilyn Huestis (National Institutes of Health). La primera de ellas fue la encargada

de pronunciar la conferencia del Kang Tsou Memorial y constituyó un auténtico aluvión de datos desbordantes acerca del control de la memoria en condiciones basales y de estrés. En colaboración con otros renombrados investigadores (como el profesor Susumu Tonegawa, del Massachusetts Institute of Technology) esta investigadora trata de identificar los engramas cuya función es modulada, entre otros, por el sistema endocannabinoide.

La Dra. Marilyn Huestis, por último, pronunció una amena y profunda conferencia en calidad de galardonada con el Premio Raphael Mechoulam de este año. Sus estudios acerca de los efectos de los cannabinoides en humanos, del desarrollo de tolerancia a los mismos y de sus efectos en el desarrollo cerebral son un magnífico ejemplo de rigor científico y profundidad. Y no sólo desde el punto de vista científico: la Dra. Huestis confesó que publicó su primer artículo a la edad de 42 años; en el momento de su jubilación, el número de artículos firmados por ella era superior a 500... como ella misma nos dijo: "¡nunca pienses que eres demasiado viejo para nada!".

¡Nos vemos el año que viene en Salamanca!

## 6. Agenda

### **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>

### **23ª Reunión Anual de la SEIC**

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

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

### **34<sup>th</sup> Annual International Cannabinoid Research Society – Symposium on the Cannabinoids**

Salamanca (España), 30 junio al 5 de julio, 2024

Más información: <https://icrs.co/>

## 7. Últimas publicaciones sobre cannabinoides de investigadoras e investigadores españoles (periodo abril-junio 202)

Álvarez-Freire, I., Valeiras-Fernández, A., Cabarcos-Fernández, P., Bermejo-Barrera, A.M., Tabernero-Duque, M.J., 2023. Simple Method for the Determination of THC and THC-COOH in Human Postmortem Blood Samples by Gas Chromatography-

Mass Spectrometry. *Molecules* 28. <https://doi.org/10.3390/molecules28083586>

- Alvarez-Roldan, A., García-Muñoz, T., Gamella, J.F., Parra, I., Duaso, M.J., 2023. Differentiating people who use cannabis heavily through latent class analysis. *Subst. Abuse Treat. Prev. Policy* 18, 31. <https://doi.org/10.1186/s13011-023-00540-3>
- Alvarez, F.J., Alvarez, A.A., Rodríguez, J.J., Lafuente, H., Canduela, M.J., Hind, W., Blanco-Bruned, J.L., Alonso-Alconada, D., Hilario, E., 2023. Effects of Cannabidiol, Hypothermia, and Their Combination in Newborn Rats with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *eNeuro* 10. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0417-22.2023>
- Baenas, I., Miranda-Olivos, R., Granero, R., Solé-Morata, N., Sánchez, I., Pastor, A., Del Pino-Gutiérrez, A., Codina, E., Tinahones, F.J., Fernández-Formoso, J.A., Vilarrasa, N., Guerrero-Pérez, F., Lopez-Urdiales, R., Virgili, N., Soriano-Mas, C., Jiménez-Murcia, S., de la Torre, R., Fernández-Aranda, F., 2023. Association of anandamide and 2-arachidonoylglycerol concentrations with clinical features and body mass index in eating disorders and obesity. *Eur. Psychiatry* 66, e49. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2023.2411>
- Bai, X., Batallé, G., Martínez-Martel, I., Pol, O., 2023. Hydrogen Sulfide Interacting with Cannabinoid 2 Receptors during Sciatic Nerve Injury-Induced Neuropathic Pain. *Antioxidants (Basel, Switzerland)* 12. <https://doi.org/10.3390/antiox12061179>
- Balcells-Oliveró, M., Oliveras, C., 2023. Defining cannabis risky use: Building the plane while you fly it. *Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* 69, 84–86. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2023.02.003>
- Baraibar, A.M., Belisle, L., Marsicano, G., Matute, C., Mato, S., Araque, A., Kofuji, P., 2023. Spatial organization of neuron-astrocyte interactions in the somatosensory cortex. *Cereb. Cortex* 33, 4498–4511. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhac357>
- Belackova, V., Rychert, M., Wilkins, C., Pardal, M., 2023. Cannabis Social Clubs in Contemporary Legalization Reforms: Talking Consumption Sites and Social Justice. *Clin. Ther.* 45, 551–559. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2023.03.017>
- Beldarrain, G., Hilario, E., Lara-Celador, I., Chillida, M., Catalan, A., Álvarez-Díaz, A.Á., Alonso-Alconada, D., 2023. The Long-Term Neuroprotective Effect of the Endocannabinoid 2-AG and Modulation of the SGZ's Neurogenic Response after Neonatal Hypoxia-Ischemia. *Pharmaceutics* 15. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15061667>
- Cajiao-Manrique, M.D.M., Casadó-Anguera, V., García-Blanco, A., Maldonado, R., Martín-García, E., 2023. THC exposure during adolescence increases impulsivity-like behavior in adulthood in a WIN 55,212-2 self-administration mouse model. *Front. psychiatry* 14, 1148993. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1148993>
- Chester, L.A., Valmaggia, L.R., Kempton, M.J., Chesney, E., Oliver, D., Hedges, E.P., Klatsa, E., Stahl, D., van der Gaag, M., de Haan, L., Nelson, B., McGorry, P., Amminger, G.P., Riecher-Rössler, A., Studerus, E., Bressan, R., Barrantes-Vidal, N., Krebs, M.-O., Glenthøj, B., Nordentoft, M., Ruhrmann, S., Sachs, G., McGuire, P., 2023. Influence of cannabis use on incidence of psychosis in people at clinical high risk. *Psychiatry Clin. Neurosci.* <https://doi.org/10.1111/pcn.13555>

- Costas-Insua, C., Seijo-Vila, M., Blázquez, C., Blasco-Benito, S., Rodríguez-Baena, F.J., Marsicano, G., Pérez-Gómez, E., Sánchez, C., Sánchez-Laorden, B., Guzmán, M., 2023. Neuronal Cannabinoid CB(1) Receptors Suppress the Growth of Melanoma Brain Metastases by Inhibiting Glutamatergic Signalling. *Cancers (Basel)*. 15. <https://doi.org/10.3390/cancers15092439>
- Dan-Glauser, E., Framorando, D., Solida-Tozzi, A., Golay, P., Gholam, M.M., Alameda, L., Conus, P., Moulin, V., 2023. Evolution of impulsivity levels in relation to early cannabis use in violent patients in the early phase of psychosis. *Psychol. Med.* 53, 3210–3219. <https://doi.org/10.1017/S0033291721005316>
- Echeverry, C., Richeri, A., Fagetti, J., Martínez, G.F., Vignolo, F., Prunell, G., Cuñetti, L., Martínez Busi, M., Pérez, S., de Medina, V.S., Ferreiro, C., Scorza, C., 2023. Neuroprotective Effect of a Pharmaceutical Extract of Cannabis with High Content on CBD Against Rotenone in Primary Cerebellar Granule Cell Cultures and the Relevance of Formulations. *Cannabis cannabinoid Res.* <https://doi.org/10.1089/can.2022.0289>
- Gálvez-Robleño, C., López-Tofiño, Y., López-Gómez, L., Bagüés, A., Soto-Montenegro, M.L., Abalo, R., 2023. Radiographic assessment of the impact of sex and the circadian rhythm-dependent behaviour on gastrointestinal transit in the rat. *Lab. Anim.* 57, 270–282. <https://doi.org/10.1177/00236772221124381>
- García-Atienza, P., Martínez-Pérez-Cejuela, H., Simó-Alfonso, E.F., Herrero-Martínez, J.M., Armenta, S., 2023. Determination of synthetic cannabinoids in oral fluids by liquid chromatography with fluorescence detection after solid-phase extraction. *MethodsX* 10, 102173. <https://doi.org/10.1016/j.mex.2023.102173>
- García-Caballero, C., Martínez-González, M.A., 2023. Children victims of drug abuser parents: Hair testing as a forensic tool to assess exposure-A cohort of 37 cases from Spain. *Drug Test. Anal.* <https://doi.org/10.1002/dta.3478>
- García-Calderón, C.B., Sierro-Martínez, B., García-Guerrero, E., Sanoja-Flores, L., Muñoz-García, R., Ruiz-Maldonado, V., Jimenez-Leon, M.R., Delgado-Serrano, J., Molinos-Quintana, Á., Guijarro-Albaladejo, B., Carrasco-Brocal, I., Lucena, J.-M., García-Lozano, J.-R., Blázquez-Goñi, C., Reguera-Ortega, J.L., González-Escribano, M.-F., Reinoso-Segura, M., Briones, J., Pérez-Simón, J.A., Caballero-Velázquez, T., 2023. Monitoring of kinetics and exhaustion markers of circulating CAR-T cells as early predictive factors in patients with B-cell malignancies. *Front. Immunol.* 14, 1152498. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1152498>
- García-Gutiérrez, M.S., Navarro, D., Austrich-Olivares, A., Manzanares, J., 2023. Unveiling behavioral and molecular neuroadaptations related to the antidepressant action of cannabidiol in the unpredictable chronic mild stress model. *Front. Pharmacol.* 14, 1171646. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1171646>
- García-Mingo, M., Martín-Fernández, M., Gutiérrez-Abejón, E., Álvarez, F.J., 2023. Increase in driving after cocaine use in Spain: a cross-sectional dataset analysis for 2021. *Front. public Heal.* 11, 1178300. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1178300>
- González-Cano-Caballero, M., Torrejón-Guirado, M.-C., Cano-Caballero, M.D., Mac Fadden, I., Barrera-Villalba, M.-D.-C., Lima-Serrano, M., 2023. Adolescents and youths' opinions about the factors associated with cannabis use: a qualitative study



based on the I-Change model. *BMC Nurs.* 22, 114. <https://doi.org/10.1186/s12912-023-01283-z>

- González-Portilla, M., Mellado, S., Montagud-Romero, S., Rodríguez de Fonseca, F., Pascual, M., Rodríguez-Arias, M., 2023. Oleoylethanolamide attenuates cocaine-primed reinstatement and alters dopaminergic gene expression in the striatum. *Behav. Brain Funct.* 19, 8. <https://doi.org/10.1186/s12993-023-00210-1>
- Haney, M., Vallée, M., Fabre, S., Collins Reed, S., Zanese, M., Campistrone, G., Arout, C.A., Foltin, R.W., Cooper, Z.D., Kearney-Ramos, T., Metna, M., Justinova, Z., Schindler, C., Hebert-Chatelain, E., Bellocchio, L., Cathala, A., Bari, A., Serrat, R., Finlay, D.B., Caraci, F., Redon, B., Martín-García, E., Busquets-García, A., Matias, I., Levin, F.R., Felipin, F.-X., Simon, N., Cota, D., Spampinato, U., Maldonado, R., Shaham, Y., Glass, M., Thomsen, L.L., Mengel, H., Marsicano, G., Monlezun, S., Revest, J.-M., Piazza, P.V., 2023. Signaling-specific inhibition of the CB(1) receptor for cannabis use disorder: phase 1 and phase 2a randomized trials. *Nat. Med.* 29, 1487–1499. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02381-w>
- Izquierdo-Luengo, C., Ten-Blanco, M., Ponce-Renilla, M., Perezan, R., Pereda-Pérez, I., Berrendero, F., 2023. Adolescent exposure to the Spice/K2 cannabinoid JWH-018 impairs sensorimotor gating and alters cortical perineuronal nets in a sex-dependent manner. *Transl. Psychiatry* 13, 176. <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02469-4>
- Li, L., Fan, B., Kong, Z., Zhang, Y., Zhao, M., Simal-Gandara, J., Wang, F., Li, M., 2023. Short-term exposure of Cannabidiol on Zebrafish (*Danio Rerio*): Reproductive Toxicity. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 30, 75668–75680. <https://doi.org/10.1007/s11356-023-27792-7>
- Manthey, J., Jacobsen, B., Hayer, T., Kalke, J., López-Pelayo, H., Pons-Cabrera, M.T., Verthein, U., Rosenkranz, M., 2023a. The impact of legal cannabis availability on cannabis use and health outcomes: A systematic review. *Int. J. Drug Policy* 116, 104039. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2023.104039>
- Manthey, J., Pons-Cabrera, M.T., Rosenkranz, M., Lopez-Pelayo, H., 2023b. Measuring cannabis quantities in online surveys: A rapid review and proposals for ways forward. *Int. J. Methods Psychiatr. Res.* e1971. <https://doi.org/10.1002/mpr.1971>
- Maroto, I.B., Costas-Insua, C., Berthoux, C., Moreno, E., Ruiz-Calvo, A., Montero-Fernández, C., Macías-Camero, A., Martín, R., García-Font, N., Sánchez-Prieto, J., Marsicano, G., Bellocchio, L., Canela, E.I., Casadó, V., Galve-Roperh, I., Núñez, Á., Fernández de Sevilla, D., Rodríguez-Crespo, I., Castillo, P.E., Guzmán, M., 2023. Control of a hippocampal recurrent excitatory circuit by cannabinoid receptor-interacting protein Gap43. *Nat. Commun.* 14, 2303. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-38026-2>
- Martinez-Paz, C., García-Cabrera, E., Vilches-Arenas, Á., 2023. Effectiveness and Safety of Cannabinoids as an Add-On Therapy in the Treatment of Resistant Spasticity in Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Cannabis cannabinoid Res.* <https://doi.org/10.1089/can.2022.0254>
- Martínez-Pérez-Cejuela, H., García-Atienza, P., Simó-Alfonso, E.F., Herrero-Martínez, J.M., Armenta, S., 2023. Micro-paper-based analytical device decorated with metal-organic frameworks for the assay of synthetic cannabinoids in oral fluids coupled to ion mobility spectrometry. *Mikrochim. Acta* 190, 271.

<https://doi.org/10.1007/s00604-023-05844-6>

- Medina-Martínez, J., Aliño, M., Vázquez-Martínez, A., Villanueva-Blasco, V.J., Cano-López, I., 2023. Risk and Protective Factors Associated with Drug Use in Healthcare Professionals: A Systematic Review. *J. Psychoactive Drugs* 1–15. <https://doi.org/10.1080/02791072.2023.2227173>
- Medina-Vera, D., Zhao, H., Bereczki, E., Rosell-Valle, C., Shimosawa, M., Chen, G., de Fonseca, F.R., Nilsson, P., Tambaro, S., 2023. The Expression of the Endocannabinoid Receptors CB2 and GPR55 Is Highly Increased during the Progression of Alzheimer's Disease in App(NL-G-F) Knock-In Mice. *Biology (Basel)*. 12. <https://doi.org/10.3390/biology12060805>
- Melguizo-Ibáñez, E., González-Valero, G., Badicu, G., Clemente, F.M., Silva, A.F., Puertas-Molero, P., 2023. An Explanatory Model of Violent Behavior, Self-Concept, and Alcohol, Tobacco, and Cannabis Consumption in Secondary Education Students. *Biomed Res. Int.* 2023, 1971858. <https://doi.org/10.1155/2023/1971858>
- Mendiguren, A., Aostri, E., Rodilla, I., Pujana, I., Noskova, E., Pineda, J., 2023. Cannabigerol modulates  $\alpha(2)$ -adrenoceptor and 5-HT(1A) receptor-mediated electrophysiological effects on dorsal raphe nucleus and locus coeruleus neurons and anxiety behavior in rat. *Front. Pharmacol.* 14, 1183019. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1183019>
- Mendonça, M.S., Mangiavacchi, P.M., Mendes, A. V, Loureiro, S.R., Martín-Santos, R., Glória, L.S., Marques, W., De Marco, S.P.G., Kanashiro, M.M., Hallak, J.E.C., Crippa, J.A.S., Rios, Á.F.L., 2023. DNA methylation in regulatory elements of the FKBP5 and NR3C1 gene in mother-child binomials with depression. *J. Affect. Disord.* 331, 287–299. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.03.031>
- Nabbout, R., Arzimanoglou, A., Auvin, S., Berquin, P., Desurkar, A., Fuller, D., Nortvedt, C., Pulitano, P., Rosati, A., Soto, V., Villanueva, V., Cross, J.H., 2023. Retrospective chart review study of use of cannabidiol (CBD) independent of concomitant clobazam use in patients with Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome. *Seizure* 110, 78–85. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2023.05.003>
- Nielsen, R.L., Bornaes, O., Storgaard, I.K., Kallemose, T., Jørgensen, L.M., Jawad, B.N., Altintas, I., Juul-Larsen, H.G., Tavenier, J., Durhuus, J.A., Bengaard, A.K.P., Holst, J.J., Kolko, M., Sonne, D.P., Breindahl, T., Damgaard, M., Porrini, E., Hornum, M., Andersen, O., Pedersen, M.M., Rasmussen, H.H., Munk, T., Lund, T.M., Jensen, P.S., Andersen, A.L., Houliind, M.B., 2023. Appetite stimulation with cannabis-based medicine and methods for assessment of glomerular filtration in older patients with medical illness: A study protocol. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* <https://doi.org/10.1111/bcpt.13914>
- Oh, H., Du, J., Karcher, N.R., van der Ven, E., DeVlyder, J.E., Smith, L., Koyanagi, A., 2023. The separate and joint effects of recent interpersonal abuse and cannabis use on psychotic experiences: findings from students in higher education in the United States. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* <https://doi.org/10.1007/s00127-023-02483-3>
- Orihuel, J., Capellán, R., Casquero-Veiga, M., Soto-Montenegro, M.L., Desco, M., Oteo-Vives, M., Ibáñez-Moragues, M., Magro-Calvo, N., Luján, V.M., Morcillo, M.Á.,

Ambrosio, E., Higuera-Matas, A., 2023. The long-term effects of adolescent  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol on brain structure and function assessed through neuroimaging techniques in male and female rats. *Eur. Neuropsychopharmacol.* J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol. 74, 47–63. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2023.05.005>

Ortega Moreno, L., Bagues, A., Martínez, V., Abalo, R., 2023. New Pieces for an Old Puzzle: Approaching Parkinson's Disease from Translatable Animal Models, Gut Microbiota Modulation, and Lipidomics. *Nutrients* 15. <https://doi.org/10.3390/nu15122775>

Oscoz-Irurozqui, M., Almodóvar-Payá, C., Guardiola-Ripoll, M., Guerrero-Pedraza, A., Hostalet, N., Salvador, R., Carrión, M.I., Maristany, T., Pomarol-Clotet, E., Fatjó-Vilas, M., 2023. Cannabis Use and Endocannabinoid Receptor Genes: A Pilot Study on Their Interaction on Brain Activity in First-Episode Psychosis. *Int. J. Mol. Sci.* 24. <https://doi.org/10.3390/ijms24087501>

Pérez-Romero, C., Barrio, G., Hoyos, J., Belza, M.J., Regidor, E., Donat, M., Politi, J., Guerras, J.M., Pulido, J., 2023. Abrupt peaks in perceived risk of occasional drug use after changing the question order in a repeated self-administered survey. *Front. public Heal.* 11, 971239. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.971239>

Pérez Moreno, M., 2023. Letter to the Editor: Fungal and Chemical Aspects of Cannabis in the City of Madrid. *Cannabis cannabinoid Res.* <https://doi.org/10.1089/can.2022.0202>

Romero-Miguel, D., Casquero-Veiga, M., Fernández, J., Lamanna-Rama, N., Gómez-Rangel, V., Gálvez-Robleño, C., Santa-Marta, C., Villar, C.J., Lombó, F., Abalo, R., Desco, M., Soto-Montenegro, M.L., 2023. Maternal Supplementation with N-Acetylcysteine Modulates the Microbiota-Gut-Brain Axis in Offspring of the Poly I:C Rat Model of Schizophrenia. *Antioxidants (Basel, Switzerland)* 12. <https://doi.org/10.3390/antiox12040970>

Salazar-Bermeo, J., Moreno-Chamba, B., Martínez-Madrid, M.C., Valero, M., Rodrigo-García, J., Hosseinian, F., Martín-Bermudo, F., Aguado, M., de la Torre, R., Martí, N., Saura, D., 2023. Preventing Mislabeling: A Comparative Chromatographic Analysis for Classifying Medical and Industrial Cannabis. *Molecules* 28. <https://doi.org/10.3390/molecules28083552>

Sánchez-Gutiérrez, T., Rodríguez-Toscano, E., Roldán, L., Ferraro, L., Parellada, M., Calvo, A., López, G., Rapado-Castro, M., La Barbera, D., La Cascia, C., Tripoli, G., Di Forti, M., Murray, R.M., Quattrone, D., Morgan, C., van Os, J., García-Portilla, P., Al-Halabí, S., Bobes, J., de Haan, L., Bernardo, M., Santos, J.L., Sanjuán, J., Arrojo, M., Ferchiou, A., Szoke, A., Rutten, B.P., Stilo, S., D'Andrea, G., Tarricone, I., Díaz-Caneja, C.M., Arango, C., 2023. Tobacco use in first-episode psychosis, a multinational EU-GEI study. *Psychol. Med.* 1–12. <https://doi.org/10.1017/S0033291723000806>

Santos-García, I., Rodríguez-Cueto, C., Villegas, P., Piscitelli, F., Lauritano, A., Shen, C.-K.J., Di Marzo, V., Fernández-Ruiz, J., de Lago, E., 2023. Preclinical investigation in FAAH inhibition as a neuroprotective therapy for frontotemporal dementia using TDP-43 transgenic male mice. *J. Neuroinflammation* 20, 108. <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02792-z>

- Santos-Sánchez, G., Aiello, G., Rivardo, F., Bartolomei, M., Bollati, C., Arnoldi, A., Cruz-Chamorro, I., Lammi, C., 2023. Antioxidant Effect Assessment and Trans Epithelial Analysis of New Hempseed Protein Hydrolysates. *Antioxidants* (Basel, Switzerland) 12. <https://doi.org/10.3390/antiox12051099>
- Skupio, U., Welte, J., Serrat, R., Eraso-Pichot, A., Julio-Kalajzić, F., Gisquet, D., Cannich, A., Delcasso, S., Matias, I., Fundazuri, U.B., Pouvreau, S., Pagano Zottola, A.C., Lavanco, G., Drago, F., Ruiz de Azua, I., Lutz, B., Bellocchio, L., Busquets-Garcia, A., Chaouloff, F., Marsicano, G., 2023. Mitochondrial cannabinoid receptors gate corticosterone impact on novel object recognition. *Neuron* 111, 1887-1897.e6. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2023.04.001>
- Spinazzola, E., Quattrone, D., Rodriguez, V., Trotta, G., Alameda, L., Tripoli, G., Gayer-Anderson, C., Freeman, T.P., Johnson, E.C., Jongsma, H.E., Stilo, S., La Cascia, C., Ferraro, L., La Barbera, D., Lasalvia, A., Tosato, S., Tarricone, I., D'Andrea, G., Galatolo, M., Tortelli, A., Tagliabue, I., Turco, M., Pompili, M., Selten, J.-P., de Haan, L., Rossi Menezes, P., Del Ben, C.M., Santos, J.L., Arrojo, M., Bobes, J., Sanjuán, J., Bernardo, M., Arango, C., Kirkbride, J.B., Jones, P.B., O'Donovan, M., Rutten, B.P., Van Os, J., Morgan, C., Sham, P.C., Austin-Zimmerman, I., Li, Z., Vassos, E., Murray, R.M., Di Forti, M., 2023. The association between reasons for first using cannabis, later pattern of use, and risk of first-episode psychosis: the EU-GEI case-control study. *Psychol. Med.* 1–10. <https://doi.org/10.1017/S0033291723001071>
- Torrejón-Guirado, M.-C., Lima-Serrano, M., Mercken, L., de Vries, H., 2023. Which factors are associated with cannabis use among adolescents in Andalusia? An application of the I-Change model. *J. Nurs. Scholarsh. an Off. Publ. Sigma Theta Tau Int. Honor Soc. Nurs.* 55, 739–750. <https://doi.org/10.1111/jnu.12806>
- Villarreal, M., Belmonte, V., Ré, S., García-Algar, Ó., 2023. Detection of illicit psychoactive substances in the urine of mothers and newborn infants at a public hospital. Comparison between the 2009-2013 and 2014-2018 five-year periods. *Arch. Argent. Pediatr.* e202202900. <https://doi.org/10.5546/aap.2022-02900.eng>

## **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 III

Facultad de Medicina, Universidad Complutense

Ciudad Universitaria, s/n, 28040 Madrid

Teléfono: 946013597; e-mail: [info@seic.es](mailto:info@seic.es)

Dirección Web: <http://www.seic.es>

Facebook: Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides-SEIC

Twitter: @SEICannabinoide