

Contenido:

1. Saludo del Presidente.
2. Premio a la mejor publicación predoctoral 2022, 22ª Reunión anual de la SEIC, Pamplona (2022): La inactivación génica del receptor CB1 en los progenitores oligodendrogiales altera los procesos de oligodendrogénesis y mielinización en ratón. Autor: Aníbal Sánchez de la Torre.
3. Premio al mejor Póster (predoctoral), 22ª Reunión anual de la SEIC, Pamplona (2022): Estudio de la función de las células de microglía en ratones 5xfad carentes de la actividad de la enzima FAAH: análisis molecular. Autora: María Andrea Arnanz Paredes.
4. Comunicaciones relacionadas con los cannabinoides en el congreso IBRO World Congress of Neuroscience (9-13 septiembre 2023, Granada), por Alejandro Higuera Matas.
5. Agenda
6. Últimas publicaciones sobre cannabinoides de investigadores españoles.

1. Saludo del Presidente

Queridos socios de la SEIC,

Os saludo esperando y deseando que todo os vaya bien. Aunque muchos ya estaréis al tanto, comunicaros que los compañeros de la UCM están organizando un homenaje a José Antonio Ramos, fundador y primer presidente de la SEIC, profesor durante muchos años del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Medicina de la UCM, que como ya sabéis falleció el pasado mes de julio. Tendrá lugar el 13 de noviembre a las 11:00 en el aula Schüller de la Facultad de Medicina.

Ya cerca tenemos la celebración de nuestra 23ª Reunión Anual de la SEIC - First Joint Spanish-French Meeting on Cannabinoid Research en Burdeos, en cuya organización seguimos trabajando, sobre todo y con especial dedicación Cristina Miralpeix, Abel Eraso y Sandra Beriain, además de Susana Mato, Andrés Baraibar, Giovanni Marsicano y Daniela Cota, todos ellos miembros del Comité Organizador, sin olvidarme por supuesto de Nagore que lleva todo el peso organizativo desde la

secretaría de la SEIC, junto con Nadine al frente de las finanzas. Quiero agradecer el gran trabajo que están haciendo. Os adelanto que una vez finalizado el plazo de envío de comunicaciones y a falta de unos días para cerrarse la inscripción a la hora de escribir estas palabras, deciros que todo va viento en popa y quizá batamos un nuevo récord, todo un éxito.

Y termino con mi despedida: este es mi último Saludo como presidente, cargo que dejaré a partir de la Reunión de Burdeos al cumplir el mandato que acepté con gran ilusión hace 4 años en Barcelona. Ha sido todo un reto para mí estar al frente de la SEIC, he intentado dar todo lo mejor al sentir la responsabilidad de vuestra confianza que depositasteis en mí al elegirme. Espero haber estado a la altura, aunque por supuesto siempre quedan cosas por hacer y mejorar. Nuestro campo de investigación está muy vivo y la contribución científica que los socios de la SEIC estáis haciendo a su avance, es impresionante. Pero de todo ello, me quedo con las personas, con todos y cada uno de vosotros y vosotras que sois lo mejor. Seguid así siempre.

Un abrazo,

Pedro.

2. LA INACTIVACIÓN GÉNICA DEL RECEPTOR CB1 EN LOS PROGENITORES OLIGODENDROGLIALES ALTERA LOS PROCESOS DE OLIGODENDROGÉNESIS Y MIELINIZACIÓN EN RATÓN.

Premio a la mejor Publicación Predoctoral, 22ª Reunión anual de la SEIC, Pamplona (2022).

Aníbal Sánchez de la Torre

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad Complutense de Madrid (UCM).

Los procesos de aprendizaje y Diversos estudios han mostrado que los fitocannabinoides [1], los cannabinoides sintéticos [2] y los endocannabinoides [3] son capaces regular el desarrollo de células oligodendrogliales y la mielinización del SNC durante el desarrollo postnatal. No obstante, la mayoría de los estudios llevados hasta la fecha se han llevado a cabo mediante aproximaciones farmacológicas y, debido a la abundante expresión del receptor CB1 en diferentes poblaciones neuronales y gliales [4], el papel autónomo celular de compuestos cannabinoides para regular la oligodendrogénesis y mielinización mediante su acción directa sobre las células oligodendrogliales ha permanecido sin aclarar.

Teniendo en cuenta estos antecedentes, y haciendo uso de un modelo genético de ratón que permite inducir la inactivación génica del receptor CB1 selectivamente en células progenitoras oligodendrogliales mediante la administración de tamoxifeno (ratón Ng2-CB1KO), nuestro estudio ha tratado de dilucidar qué papel juega el receptor CB1 presente en estas células precursoras sobre la oligodendrogénesis y mielinización del SNC en el contexto del desarrollo postnatal del ratón. Para ello, el diseño experimental consistió en administrar dos dosis de tamoxifeno a día postnatal 6 y 7 (P6-P7) para inducir la inactivación génica del receptor CB1 en los progenitores oligodendrogliales justo antes del pico de mielinización postnatal. Mediante el empleo de

distintas técnicas (qPCR, western blot, inmunofluorescencia, tinciones histológicas, microscopía electrónica, pruebas de comportamiento) se analizaron las posibles consecuencias de dicha inactivación génica a distintos tiempos del desarrollo postnatal del ratón.

En primer lugar, el análisis del estado de la población oligodendroglial en el cuerpo calloso (CC) a P15 reveló que los ratones Ng2-CB1KO presentaban los procesos de diferenciación y maduración oligodendroglial alterados, pues se observaron un mayor número de OPCs y menos OLs diferenciados y maduros. Como consecuencia, el proceso de mielinización también se vio afectado, con niveles de expresión reducidos de las principales proteínas de mielina, así como una menor densidad de axones mielinizados.

Al ampliar los análisis hasta la edad adulta joven del ratón, se pudo confirmar que las alteraciones anteriormente comentadas a P15 se mantenían a P60, indicando que la inactivación génica del receptor CB1 en los progenitores oligodendrogliales provocaba la aparición de un fenotipo hipomielinizado en los ratones Ng2-CB1KO.

Como consecuencia de estos déficits en la oligodendrogénesis y mielinización del SNC, se decidió investigar si dichas alteraciones podían correlacionarse con alteraciones comportamentales. Al realizar una batería de pruebas conductuales a los ratones Ng2-CB1KO, pudo apreciarse cómo estos animales presentaban alteraciones en la actividad y coordinación motora, déficits de memoria y comportamientos de tipo ansioso.

Después de caracterizar el modelo genético, se decidió investigar qué vías de señalización podían encontrarse alteradas debido a la ausencia del receptor CB1, poniendo el foco sobre el eje de RhoA/ROCK. Esta vía de señalización, que se encarga de la regulación del citoesqueleto de actina,

juega un papel muy importante sobre la diferenciación y maduración de las células oligodendrogliales [5]. Como estudios previos habían mostrado que la activación de esta vía impide la diferenciación de los progenitores oligodendrogliales [6], y que el receptor CB1 puede regularla en distintos tipos celulares [7, 8], se decidió estudiar si los déficits de los ratones Ng2-CB1KO podían explicarse por una señalización de RhoA alterada. Estos ratones presentaron mayores niveles proteicos de los principales componentes de este eje, indicando un mayor estado de activación de la vía. Contrariamente, la administración del fitocannabinoide tetrahidocannabinol (THC) a ratones wild type provocó el efecto opuesto, reduciendo los niveles proteicos de los componentes de este eje y promoviendo la diferenciación oligodendroglial y la mielinización del SNC.

Para estudiar más en detalle el mecanismo molecular por el cual la señalización mediada por el receptor CB1 podía regular la vía de RhoA/ROCK, se decidió investigar si podía controlar su degradación proteasomal, pues este mecanismo juega un papel relevante para modular las funciones biológicas de RhoA [9], y el receptor CB1 puede regular los niveles de distintas proteínas a través de este mecanismo [7, 10, 11]. Estudios con un inhibidor reversible del proteasoma (compuesto MG-132) y electroporaciones empleando siRNAs contra las tres E3 ubiquitín ligasas que marcan RhoA para su degradación proteasomal (Culina 3, SMURF1 y SCFFBXL19) revelaron que el receptor CB1 puede regular la degradación proteasomal de RhoA a través de la Culina 3 y SMURF1, controlando así los procesos de oligodendrogénesis y mielinización en las células oligodendrogliales.

Finalmente, como la inhibición del eje de RhoA/ROCK favorece la diferenciación oligodendroglial [12-14], se administró un inhibidor de la proteína ROCK (compuesto Y-27632) para comprobar si el bloqueo farmacológico de este eje podía revertir los déficits que

presentaban los ratones *Ng2-CB1KO*. Los resultados obtenidos mostraron que el compuesto Y-27632 fue capaz de revertir las alteraciones a nivel de diferenciación oligodendroglial, mielinización del SNC y comportamiento en este modelo genético.

Por tanto, los resultados obtenidos en este estudio evidencian el papel clave que presenta el receptor CB₁ para modular los procesos de oligodendrogénesis y mielinización postnatal de una forma autónoma celular, y pueden ayudar a comprender los complejos mecanismos moleculares que se encargan de regular estos procesos.

Diversos estudios han mostrado que los fitocannabinoides [1], los cannabinoides sintéticos [2] y los endocannabinoides [3] son capaces de regular el desarrollo de células oligodendrogliales y la mielinización del SNC durante el desarrollo postnatal. No obstante, la mayoría de los estudios llevados hasta la fecha se han llevado a cabo mediante aproximaciones farmacológicas y, debido a la abundante expresión del receptor CB₁ en diferentes poblaciones neuronales y gliales [4], el papel autónomo celular de compuestos cannabinoides para regular la oligodendrogénesis y mielinización mediante su acción directa sobre las células oligodendrogliales ha permanecido sin aclarar.

Teniendo en cuenta estos antecedentes, y haciendo uso de un modelo genético de ratón que permite inducir la inactivación génica del receptor CB₁ selectivamente en células progenitoras oligodendrogliales mediante la administración de tamoxifeno (ratón *Ng2-CB1KO*), nuestro estudio ha tratado de dilucidar qué papel juega el receptor CB₁ presente en estas células precursoras sobre la oligodendrogénesis y mielinización del SNC en el contexto del desarrollo postnatal del ratón. Para ello, el diseño experimental consistió en administrar dos dosis de tamoxifeno a día postnatal 6 y 7 (P6-P7) para inducir la inactivación génica del receptor CB₁ en los

progenitores oligodendrogliales justo antes del pico de mielinización postnatal. Mediante el empleo de distintas técnicas (qPCR, *western blot*, inmunofluorescencia, tinciones histológicas, microscopía electrónica, pruebas de comportamiento) se analizaron las posibles consecuencias de dicha inactivación génica a distintos tiempos del desarrollo postnatal del ratón.

En primer lugar, el análisis del estado de la población oligodendroglial en el cuerpo calloso (CC) a P15 reveló que los ratones *Ng2-CB1KO* presentaban los procesos de diferenciación y maduración oligodendroglial alterados, pues se observaron un mayor número de OPCs y menos OLs diferenciados y maduros. Como consecuencia, el proceso de mielinización también se vio afectado, con niveles de expresión reducidos de las principales proteínas de mielina, así como una menor densidad de axones mielinizados.

Al ampliar los análisis hasta la edad adulta joven del ratón, se pudo confirmar que las alteraciones anteriormente comentadas a P15 se mantenían a P60, indicando que la inactivación génica del receptor CB₁ en los progenitores oligodendrogliales provocaba la aparición de un fenotipo hipomielinizado en los ratones *Ng2-CB1KO*.

Como consecuencia de estos déficits en la oligodendrogénesis y mielinización del SNC, se decidió investigar si dichas alteraciones podían correlacionarse con alteraciones comportamentales. Al realizar una batería de pruebas conductuales a los ratones *Ng2-CB1KO*, pudo apreciarse cómo estos animales presentaban alteraciones en la actividad y coordinación motora, déficits de memoria y comportamientos de tipo ansioso.

Después de caracterizar el modelo genético, se decidió investigar qué vías de señalización podían encontrarse alteradas debido a la ausencia del receptor CB₁, poniendo el foco sobre el eje de RhoA/ROCK. Esta vía de

señalización, que se encarga de la regulación del citoesqueleto de actina, juega un papel muy importante sobre la diferenciación y maduración de las células oligodendrogliales [5]. Como estudios previos habían mostrado que la activación de esta vía impide la diferenciación de los progenitores oligodendrogliales [6], y que el receptor CB₁ puede regularla en distintos tipos celulares [7, 8], se decidió estudiar si los déficits de los ratones *Ng2-CB₁KO* podían explicarse por una señalización de RhoA alterada. Estos ratones presentaron mayores niveles proteicos de los principales componentes de este eje, indicando un mayor estado de activación de la vía. Contrariamente, la administración del fitocannabinoide tetrahidocannabinol (THC) a ratones *wild type* provocó el efecto opuesto, reduciendo los niveles proteicos de los componentes de este eje y promoviendo la diferenciación oligodendroglial y la mielinización del SNC.

Para estudiar más en detalle el mecanismo molecular por el cual la señalización mediada por el receptor CB₁ podía regular la vía de RhoA/ROCK, se decidió investigar si podía controlar su degradación proteasomal, pues este mecanismo juega un papel relevante para modular las funciones biológicas de RhoA [9], y el receptor CB₁ puede regular los niveles de distintas proteínas a través de este mecanismo [7, 10, 11]. Estudios con un inhibidor reversible del proteasoma (compuesto MG-132) y electroporaciones empleando siRNAs contra las tres E3 ubiquitín ligasas que marcan RhoA para su degradación proteasomal (Culina 3, SMURF1 y SCF^{FBXL19}) revelaron que el receptor CB₁ puede regular la degradación proteasomal de RhoA a través de la Culina 3 y SMURF1, controlando así los procesos de oligodendrogénesis y mielinización en las células oligodendrogliales.

Finalmente, como la inhibición del eje de RhoA/ROCK favorece la diferenciación oligodendroglial [12-14], se administró un inhibidor de la proteína ROCK (compuesto Y-27632) para

comprobar si el bloqueo farmacológico de este eje podía revertir los déficits que presentaban los ratones *Ng2-CB₁KO*. Los resultados obtenidos mostraron que el compuesto Y-27632 fue capaz de revertir las alteraciones a nivel de diferenciación oligodendroglial, mielinización del SNC y comportamiento en este modelo genético.

Por tanto, los resultados obtenidos en este estudio evidencian el papel clave que presenta el receptor CB₁ para modular los procesos de oligodendrogénesis y mielinización postnatal de una forma autónoma celular, y pueden ayudar a comprender los complejos mecanismos moleculares que se encargan de regular estos procesos.

REFERENCIAS

1. Huerga-Gomez, A., et al., *Delta(9) -Tetrahydrocannabinol promotes oligodendrocyte development and CNS myelination in vivo*. *Glia*, 2021. **69**(3): p. 532-545.
2. Arevalo-Martin, A., et al., *Cannabinoids modulate Olig2 and polysialylated neural cell adhesion molecule expression in the subventricular zone of post-natal rats through cannabinoid receptor 1 and cannabinoid receptor 2*. *Eur J Neurosci*, 2007. **26**(6): p. 1548-59.
3. Alpar, A., et al., *Endocannabinoids modulate cortical development by configuring Slit2/Robo1 signalling*. *Nat Commun*, 2014. **5**: p. 4421.
4. Di Marzo, V., N. Stella, and A. Zimmer, *Endocannabinoid signalling and the deteriorating brain*. *Nat Rev Neurosci*, 2015. **16**(1): p. 30-42.
5. Liang, X., N.A. Draghi, and M.D. Resh, *Signaling from integrins to Fyn to Rho family GTPases regulates morphologic differentiation of oligodendrocytes*. *J Neurosci*, 2004. **24**(32): p. 7140-9.
6. Rajasekharan, S., et al., *A central role for RhoA during oligodendroglial maturation in the switch*

from netrin-1-mediated chemorepulsion to process elaboration. *J Neurochem*, 2010. **113**(6): p. 1589-97.

7. Diaz-Alonso, J., et al., *Loss of Cannabinoid CB1 Receptors Induces Cortical Migration Malformations and Increases Seizure Susceptibility*. *Cereb Cortex*, 2017. **27**(11): p. 5303-5317.

8. Nithipatikom, K., et al., *Cannabinoid receptor type 1 (CB1) activation inhibits small GTPase RhoA activity and regulates motility of prostate carcinoma cells*. *Endocrinology*, 2012. **153**(1): p. 29-41.

9. Nethe, M. and P.L. Hordijk, *The role of ubiquitylation and degradation in RhoGTPase signalling*. *J Cell Sci*, 2010. **123**(Pt 23): p. 4011-8.

10. Schmitz, S.K., et al., *Presynaptic inhibition upon CB1 or mGlu2/3 receptor activation requires ERK/MAPK phosphorylation of Munc18-1*. *EMBO J*, 2016. **35**(11): p. 1236-50.

11. Tortoriello, G., et al., *Miswiring the brain: Delta9-*

tetrahydrocannabinol disrupts cortical development by inducing an SCG10/stathmin-2 degradation pathway. *EMBO J*, 2014. **33**(7): p. 668-85.

12. Baer, A.S., et al., *Myelin-mediated inhibition of oligodendrocyte precursor differentiation can be overcome by pharmacological modulation of Fyn-RhoA and protein kinase C signalling*. *Brain*, 2009. **132**(Pt 2): p. 465-81.

13. Pedraza, C.E., et al., *Induction of oligodendrocyte differentiation and in vitro myelination by inhibition of rho-associated kinase*. *ASN Neuro*, 2014. **6**(4).

14. Zhao, C.F., et al., *Rnh1 promotes differentiation and myelination via RhoA in oligodendrocytes*. *Cell Tissue Res*, 2013. **353**(3): p. 381-9.

3. ESTUDIO DE LA FUNCIÓN DE LAS CÉLULAS DE MICROGLÍA EN RATONES 5XFAD CARENTES DE LA ACTIVIDAD DE LA ENZIMA FAAH: ANÁLISIS MOLECULAR.

Premio al mejor Póster (predoctoral), 22ª Reunión anual de la SEIC, Pamplona (2022).

María Andrea Arnanz Paredes

Facultad de Ciencias Experimentales, Universidad Francisco de Vitoria, Madrid.

La enfermedad de Alzheimer (EA) está considerada la forma más común de demencia en todo el mundo. El parénquima cerebral de los pacientes que padecen EA se ve afectado por la formación de placas neuríticas extracelulares, compuestas principalmente por péptidos beta-amiloide (A β), y de ovillos neurofibrilares intraneuronales de proteína Tau hiperfosforilada. Además de la presencia de ambos tipos de acúmulos proteicos, se produce una disfunción mitocondrial, degeneración axonal y alteraciones en la transmisión sináptica, que preceden a la pérdida neuronal, y un proceso neuroinflamatorio. Sin embargo, se

desconocen los mecanismos moleculares subyacentes a la patogénesis de la EA (1). Debido a la estrecha relación existente entre la neuroinflamación y el sistema endocannabinoide (SE), se propuso su modulación a través de la inactivación genética de la enzima amidohidrolasa de ácidos grasos (FAAH) como posible estrategia terapéutica para la EA.

En 2003, se observó una sobreexpresión selectiva de la enzima FAAH en astrocitos asociados a placas neuríticas, sugiriendo un papel relevante de la enzima FAAH en la modulación de la respuesta inflamatoria asociada a procesos neurodegenerativos (2). Por este motivo, se ha profundizado en el papel que desempeñaba la enzima

FAAH en el contexto de la patología de Alzheimer. Se ha demostrado que la inactivación genética de FAAH en astrocitos estimulados con A β exacerbaba su respuesta inflamatoria a través de un proceso en el que se encontraban implicados los receptores PPAR- α , PPAR- γ y TRPV1 (3). El incremento de los niveles de anandamida, asociados a la inactivación genética de FAAH, producía un incremento de la función astrogliar *in vivo* y una mayor respuesta microglial ante un daño agudo en el parénquima cerebral (4). Estos ratones 5xFAD carentes de la actividad de la enzima FAAH mostraron un fenotipo inflamatorio exacerbado, presentando una alta expresión de citocinas proinflamatorias y receptores gliales que, paradójicamente, se encontraba asociado con una mejora en varias características relacionadas con la enfermedad, tales como la memoria espacial y la preservación neuronal (5,6).

Recientemente se ha realizado un análisis funcional de expresión génica de ARN de ratones 5xFAD y 5xFAD/FAAH^{-/-} en el cual se han identificado redes de co-expresión asociadas a la inactivación genética de FAAH en el contexto de la EA. El análisis GSEA reveló, por un lado, un enriquecimiento positivo de grupos génicos asociados a la respuesta inflamatoria y a la microglía asociada a daño (DAM). Por otro lado, se detectó un enriquecimiento negativo de genes asociados a la enfermedad de Alzheimer en ratones carentes de la actividad de FAAH.

En este estudio, se ha llevado a cabo una aproximación sobre el papel molecular que desempeñan las células microgliales ante la inactivación de la enzima FAAH en el contexto de la EA. Para ello, se han tratado ratones de varios genotipos (Cx3cr1^{+/GFP}, 5xFAD/Cx3cr1^{+/GFP}, FAAH^{-/-}/Cx3cr1^{+/GFP} y 5xFAD/FAAH^{-/-}/Cx3cr1^{+/GFP}) con PLX5622 ad libitum durante 4 semanas para eliminar farmacológicamente la microglía. Posteriormente, los ratones se sacrificaron y los cerebros se procesaron

para obtener muestras de ARN y extractos proteicos para llevar a cabo los análisis moleculares. Concretamente, se ha caracterizado la expresión del complejo inflamasoma NLRP3, el eje CSF1L/CSF1R y algunas citoquinas proinflamatorias y receptores microgliales, junto con niveles de A β ₁₋₄₂ soluble e insoluble. Se ha observado que el borrado de las células microgliales en el contexto de la EA provocó cambios en la expresión de algunos de estos parámetros, siendo más notables en los ratones carentes de la actividad de FAAH. Por lo tanto, estos resultados sugieren que, cuando la enzima FAAH está inactivada en el contexto de la EA, la microglía presenta un perfil de actividad diferente, lo que podría dar lugar a nuevos enfoques terapéuticos para la EA.

REFERENCIAS

1. Hampel H, Hardy J, Blennow K, Chen C, Perry G, Kim SH, et al. The Amyloid- β Pathway in Alzheimer's Disease. *Mol Psychiatry*. 2021;26(10):5481–503.
2. Benito C, Núñez E, Tolón RM, Carrier EJ, Rábano A, Hillard CJ, et al. Cannabinoid CB2 Receptors and Fatty Acid Amide Hydrolase Are Selectively Overexpressed in Neuritic Plaque-Associated Glia in Alzheimer's Disease Brains. *J Neurosci*. 2003;23(35):11136–41.
3. Benito C, Tolón RM, Castillo AI, Ruiz-Valdepeñas L, Martínez-Orgado JA, Fernández-Sánchez FJ, et al. β -Amyloid exacerbates inflammation in astrocytes lacking fatty acid amide hydrolase through a mechanism involving PPAR- α , PPAR- γ and TRPV1, but not CB1 or CB2 receptors. *Br J Pharmacol*. 2012;166(4):1474–89.
4. Vázquez C, Tolón RM, Pazos MR, Moreno M, Koester EC, Cravatt BF, et al. Endocannabinoids regulate the activity of astrocytic hemichannels and the microglial response against an injury: In vivo studies. *Neurobiol Dis* [Internet]. 2015;79:41–50. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2015.04.005>

5. Vázquez C, Tolón RM, Grande MT, Caraza M, Moreno M, Koester EC, et al. Endocannabinoid regulation of amyloid-induced neuroinflammation. *Neurobiol Aging*. 2015;36(11):3008–19.

6. Ruiz-Pérez G, Ruiz de Martín Esteban S, Marqués S, Aparicio N, Grande MT, Benito-Cuesta I, et al.

Potentiation of amyloid beta phagocytosis and amelioration of synaptic dysfunction upon FAAH deletion in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation* [Internet]. 2021;18(1):1–19. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02276-y>

4. Comunicaciones relacionadas con los cannabinoides en el IBRO World Congress 2023 (9-13 septiembre, Granada), por Alejandro Higuera Matas

Entre los días 9 y 13 de septiembre tuvo lugar, en el Palacio de Congresos de Granada, la reunión del Congreso Mundial de IBRO que congregó a casi 3000 investigadores del sistema nervioso de todo el mundo. Aunque no es un congreso en donde tradicionalmente haya mucha presencia de investigaciones sobre cannabinoides, sí que podemos destacar algunas comunicaciones interesantes, comenzando por una conferencia plenaria impartido por nuestro querido Francisco Silvela Guimaraes, titulada *Cannabidiol in Psychiatry: Half A Century of Translational Research*. En esta charla, se resumieron los más de 40 años de investigación del grupo del profesor Guimaraes (y todos los grupos de investigación asociados que han surgido de su escuela) sobre el cannabidiol (CBD), sus mecanismos de acción y sus aplicaciones en trastornos de ansiedad, depresión o psicosis. Fue muy interesante comprobar los saltos de ida y vuelta de la poyata de laboratorio a la clínica y el tremendo potencial de este cannabinoide en el tratamiento de las principales psicopatologías. Además de esta conferencia plenaria, en el congreso se presentaron unos 50 pósteres con investigación sobre cannabinoides. Varios de ellos se centraban en el potencial del CBD para el tratamiento de diferentes patologías (completando lo tratado en la conferencia plenaria). A modo de ejemplo, uno de ellos se centraba en la capacidad del CBD y el cannabigerol para paliar las diskinesias asociadas al

tratamiento con L-DOPA, otro de ellos se ocupaba de estudiar la efectividad del tratamiento combinado con THC y CBD en un modelo murino de Alzheimer o la posible utilidad del CBD para mitigar las alteraciones conductuales y electrofisiológicas en un modelo de alteraciones del neurodesarrollo utilizado para el estudio de la esquizofrenia (MAM). Siguiendo con los estudios de CBD, otros trabajos se centraban en su aplicación en modelos de neuralgia del trigémino, o cómo, combinando CBD con benzodiazepinas se puede configurar en una aproximación interesante en el tratamiento de las convulsiones.

Otro grupo de trabajos se centraba en los cambios en el sistema endocannabinoide en diferentes modelos de enfermedades neurológicas, como las sinucleinopatías o en las alteraciones del neurodesarrollo, en concreto de la organización laminar de la corteza.

Un grupo de dos trabajos que me parecieron curiosos se centraba en la relación del sistema endocannabinoide y el sistema visual. En el primero se usaron ratones sin receptor GPR55 para estudiar funciones visuales como la agudeza visual y también la funcionalidad de la retina. En el segundo trabajo se hacía un examen inmunohistoquímico detallado de la presencia y distribución de varios componentes del sistema endocannabinoide en la corteza visual de monos vervet (*Chlorocebus pygerythrus*).

Otro grupo de trabajos de contenido más heterogéneo se centraba en estudiar los efectos de los endocannabinoides en la barrera hematoencefálica, en el proceso de mielinización o en las interacciones del receptor CB1 con el receptor secretagogo de hormona de crecimiento, en hipocampo y amígdala.

Para terminar, un grupo nutrido de comunicaciones se ocupaba de la implicación de los cannabinoides en alteraciones psicopatológicas, como la adicciones (desarrollo de un modelo de autoadministración intravenosa de WIN 55,512-2 que recopila las características diagnósticas del trastorno por uso de cannabis o papel de la exposición a THC/CBD en forma vaporizada durante la adolescencia sobre el consumo compulsivo de alcohol en la edad

adulto). En este contexto, también se investigaron las implicaciones de la vía AKT/mTOR/S6 en el posible aumento de riesgo de trastornos psicóticos usando modelos animales de doble impacto. Por último, se examinó el potencial de los endocannabinoides en el trastorno obsesivo-compulsivo.

Como puede verse, el conjunto de las comunicaciones estaba sobre todo orientada a las patologías neurológicas y a las alteraciones psicopatológicas, con una presencia notable de comunicaciones sobre el CBD.

Aunque este resumen no tiene intención de ser exhaustivo y me he dejado algunos pósteres en el tintero, espero que sirva para hacerse una idea de lo que, en relación a los cannabinoides, se trató en el IBRO World Congress.

5. Agenda

23ª Reunión Anual de la SEIC - First Joint Spanish-French Meeting on Cannabinoid Research. Burdeos, Francia

23-25 noviembre 2023

Neuroscience 2023

Washington D. C. EE.UU. 11-15 noviembre 2023

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

34th Annual symposium on the cannabinoids (ICRS).

30 junio a 5 julio 2024.

Salamanca, España.

Más información: <https://icrs.co/SYMPOSIUM.2024/ICRS2024.FULLSIZE.POSTER.jpg>

FENS Forum 2024

25-29 junio 2024

Viena, Austria.

Más información:

https://fensforum.org/?utm_source=google&utm_medium=cpc&utm_campaign=FENS_brand&gclid=CjwKCAjwkNOpBhBEEiwAb3Mvvfi3pjloOe7EB_ggru8LBT9GolL1p_CdR7xclFipq7xvWfzMPDqOpBoCK3EQAvD_BwE

6. Últimas publicaciones sobre cannabinoides de investigadores/as españoles (periodo julio-septiembre 2023)

The long-term effects of adolescent Δ^9 -tetrahydrocannabinol on brain structure and function assessed through neuroimaging techniques in male and female rats.

Orihuel J, Capellán R, Casquero-Veiga M, Soto-Montenegro ML, Desco M, Oteo-Vives M, Ibáñez-Moragues M, Magro-Calvo N, Luján VM, Morcillo MÁ, Ambrosio E, Higuera-Matas A.

Eur Neuropsychopharmacol. 2023 Sep;74:47-63. doi:

10.1016/j.euroneuro.2023.05.005. Epub 2023 Jun 3.

PMID: 37276836

Assessing the impact of a major electronic music festival on the consumption patterns of illicit and licit psychoactive substances in a Mediterranean city using wastewater analysis.

Senta I, Krizman-Matasic I, Kostanjevecki P, Gonzalez-Mariño I, Rodil R, Quintana JB, Mikac I, Terzic S, Ahel M.

Sci Total Environ. 2023 Sep 20;892:164547. doi: 10.1016/j.scitotenv.2023.164547.

Epub 2023 Jun 2.

PMID: 37270014

Comprehensive characterization of volatile and semi-volatile compounds in e-liquids for electronic cigarette using gas chromatography accurate mass spectrometry.

Golpe MC, Ramil M, Rodríguez I.

J Chromatogr A. 2023 Aug 16;1703:464114. doi: 10.1016/j.chroma.2023.464114.

Epub 2023 May 29.

PMID: 37269573

Pharmacological insights emerging from the characterization of a large collection of synthetic cannabinoid receptor agonists designer drugs.

Gioé-Gallo C, Ortigueira S, Brea J, Raïch I, Azuaje J, Paleo MR, Majellaro M, Loza MI, Salas CO, García-Mera X, Navarro G, Sotelo E.

Biomed Pharmacother. 2023 Aug;164:114934. doi: 10.1016/j.biopha.2023.114934.

Epub 2023 May 24.

PMID: 37236027

Estimation of legal and illegal drugs consumption in Valencia City (Spain): 10 years of monitoring.

Campo J, Vitale D, Sadutto D, Vera-Herrera L, Picó Y.

Water Res. 2023 Jul 15;240:120082. doi: 10.1016/j.watres.2023.120082. Epub 2023 May 18.

PMID: 37224671

Cannabis use frequency and pain interference among people with HIV.
Klepp TD, Heeren TC, Winter MR, Lloyd-Travaglini CA, Magane KM, Romero-Rodríguez E, Kim TW, Walley AY, Mason T, Saitz R.
AIDS Care. 2023 Aug;35(8):1235-1242. doi: 10.1080/09540121.2023.2208321.
Epub 2023 May 18.
PMID: 37201209

Prices of flower and resin in cannabis social clubs: Analyses of register data from 220,000 collections.
Manthey J, Obradors-Pineda A.
Drug Alcohol Rev. 2023 Jul;42(5):1153-1160. doi: 10.1111/dar.13680. Epub 2023 May 14.
PMID: 37183527

A recent Cannabis pollen increase on the Iberian Pyrenees.
Rull V, Vegas-Vilarrúbia T.
Sci Total Environ. 2023 Aug 15;886:163947. doi: 10.1016/j.scitotenv.2023.163947.
Epub 2023 May 7.
PMID: 37160180

Measuring cannabis quantities in online surveys: A rapid review and proposals for ways forward.
Manthey J, Pons-Cabrera MT, Rosenkranz M, Lopez-Pelayo H.
Int J Methods Psychiatr Res. 2023 Sep;32(3):e1971. doi: 10.1002/mpr.1971. Epub 2023 Apr 23.
PMID: 37089041 Free PMC article.

Cannabidiol regulates behavioral and brain alterations induced by spontaneous alcohol withdrawal.
Gasparian A, Navarrete F, Navarro D, Manzanares J.
Neuropharmacology. 2023 Aug 1;233:109549. doi: 10.1016/j.neuropharm.2023.109549. Epub 2023 Apr 19.
PMID: 37085012

Influence of cannabis use on incidence of psychosis in people at clinical high risk.
Chester LA, Valmaggia LR, Kempton MJ, Chesney E, Oliver D, Hedges EP, Klatsa E, Stahl D, van der Gaag M, de Haan L, Nelson B, McGorry P, Amminger GP, Riecher-Rössler A, Studerus E, Bressan R, Barrantes-Vidal N, Krebs MO, Glenthøj B, Nordentoft M, Ruhrmann S, Sachs G, McGuire P; EU-GEI High Risk Study Group.
Psychiatry Clin Neurosci. 2023 Sep;77(9):469-477. doi: 10.1111/pcn.13555. Epub 2023 May 13.
PMID: 37070555

Effectiveness and Safety of Cannabinoids as an Add-On Therapy in the Treatment of Resistant Spasticity in Multiple Sclerosis: A Systematic Review.

Martinez-Paz C, García-Cabrera E, Vilches-Arenas Á.

Cannabis Cannabinoid Res. 2023 Aug;8(4):580-588. doi: 10.1089/can.2022.0254.

Epub 2023 Apr 13.

PMID: 37057959 Review.

Children victims of drug abuser parents: Hair testing as a forensic tool to assess exposure-A cohort of 37 cases from Spain.

García-Caballero C, Martínez-González MA.

Drug Test Anal. 2023 Sep;15(9):941-952. doi: 10.1002/dta.3478. Epub 2023 May 10.

PMID: 37041115

Complex post-traumatic stress disorder (CPTSD) of ICD-11 in youths with childhood maltreatment: Associations with age of exposure and clinical outcomes.

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.

J Affect Disord. 2023 Jul 1;332:92-104. doi: 10.1016/j.jad.2023.03.088. Epub 2023 Mar 31.

PMID: 37004905 Free article.

Comparison of the influence of alcohol and cannabis on the dynamics of the accommodative response.

Casares-López M, Ortiz-Peregrina S, Ortiz C, Castro-Torres JJ, Anera RG.

Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2023 Aug;261(8):2281-2289. doi:

10.1007/s00417-023-06020-5. Epub 2023 Mar 28.

PMID: 36976357 Clinical Trial.

Cannabis use in adult population in Galicia: Prevalence and associated characteristics.

Rey-Brandariz J, Santiago-Pérez MI, Candal-Pedreira C, Varela-Lema L, Ruano-Ravina A, Martinez C, Veiga S, Otero M, Malvar A, Pérez-Ríos M.

Adicciones. 2023 Mar 15;0(0):1805. doi: 10.20882/adicciones.1805. Online ahead of print.

PMID: 36975069

The relevance of patterns of use: A survey to assess cannabis use related harm.

Campenya de Lara E, López-Pelayo H, Gual A, Balcells-Olivero MLM.

Adicciones. 2023 Jul 1;35(2):135-142. doi: 10.20882/adicciones.1570.
PMID: 36975063

Prevalence of Intoxicating Substance Use Before or During Sex Among Young Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis.
Gómez-Núñez MI, Molla-Esparza C, Gandia Carbonell N, Badenes Ribera L.
Arch Sex Behav. 2023 Aug;52(6):2503-2526. doi: 10.1007/s10508-023-02572-z.
Epub 2023 Mar 10.
PMID: 36897426

Symptom severity is a major determinant of cannabis-based products use among people with multiple sclerosis.
Barré T, Testa D, Santos M, Marcellin F, Roux P, Carrieri P, Radoszycki L, Protopopescu C.
J Clin Nurs. 2023 Sep;32(17-18):6460-6473. doi: 10.1111/jocn.16674. Epub 2023 Mar 7.

Composición de la Junta Directiva de la SEIC

Presidente: Pedro Grandes (Universidad del País Vasco)

Vicepresidenta: Cristina Sánchez (Universidad Complutense de Madrid)

Secretaria: Nagore Puente (Universidad del País Vasco)

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

Vocales:

Andrés Ozaita (Universidad Pompeu Fabra, Barcelona)

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

Carmen Rodríguez (Universidad Complutense de Madrid)

Julián Romero (Universidad Francisco de Vitoria, Madrid)

Juan Suárez (Hospital Universitario Regional de Málaga-IBIMA)

Dirección de contacto de la SEIC

Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides (SEIC)

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular III

Facultad de Medicina, Universidad Complutense

Ciudad Universitaria, s/n, 28040 Madrid

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

Dirección Web: <http://www.seic.es>

Facebook: Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides-SEIC

Twitter: @SEICannabinoide