

Contenido:

1. Saludo del Presidente
2. Premio de la 12ª Reunión anual de la SEIC, Pamplona, 2011: "Immunolocalization of various components of the endocannabinoid system in the cerebellum of patients with spinocerebellar ataxias" (Carmen Rodríguez Cueto)
3. Premio de la 12ª Reunión anual de la SEIC, Pamplona, 2011: "El receptor de cannabinoides CB2 promueve la proliferación de progenitores neurales a través de la vía de señalización de mTORC1" (Zaira Ortega)
4. Agenda
5. Últimas publicaciones sobre cannabinoides de investigadores españoles

1. Saludo del Presidente

Estimados socios:

No me resulta fácil redactar este primer saludo como sustituto de Javier al frente de la SEIC, motivo por el cual seré breve. Como os transmití en la Asamblea de Pamplona, pasar a ser Presidente de nuestra sociedad supone un reto extremadamente difícil no solo en sí mismo, sino especialmente porque implica sustituir a un Presidente verdaderamente irremplazable como ha sido Javier. Trataré pues de hacer las cosas lo mejor posible y trabajar para conseguir que la vitalidad que entre todos hemos insuflado hasta ahora a la SEIC tenga continuidad en estos, por otro lado, complicados momentos de (¿sobreenvenida o pactada, ficticia o real?) crisis económica global a los que nos enfrentamos.

Para empezar, este año 2012, además de nuestras actividades del día a día, nos planteamos, como muchos ya sabéis, dos eventos científicos especiales, sobre los cuales querría dar las gracias públicamente a Javier por su intensa participación en las tareas organizativas. El primero de dichos eventos será un simposio satélite sobre cannabinoides en el marco del FENS-Forum, el congreso de mayor magnitud que dentro del área de las Neurociencias se celebra periódicamente en nuestro continente. Dicho simposio tendrá lugar en Barcelona el día 13 de julio, ya hemos perfilado su programa científico (<http://www.ucm.es/info/seic-web/FENS-Forum-event.htm>), y actualmente nos encontramos buscando patrocinadores y ultimando otros aspectos logísticos. El segundo evento implicará la apertura de la tradicional reunión científica anual de la SEIC a nuestros colegas italianos para, como se discutió en la Asamblea de Pamplona, conformar una reunión más amplia y de mayor visibilidad científica que las que desde hace años venimos celebrando (ésta será ya la 13ª) pero sin perder de ninguna manera la idiosincrasia, fresca y alta participación de jóvenes investigadores que han caracterizado a ediciones anteriores. Este encuentro tendrá lugar en Madrid, muy probablemente a finales de noviembre, y actualmente nos encontramos en el proceso de selección de sede y fechas concretas. Os iremos informando puntualmente de ambos eventos "cannabinoides" y confío plenamente en que todos podamos disfrutar científica y personalmente de ellos.

Salud y muy buen año 2012.

Manuel

2. Premio de la 12ª Reunión Anual de la SEIC, Pamplona, 2011

IMMUNOLocalIZATION OF VARIOUS COMPONENTS OF THE ENDOCANNABINOID SYSTEM IN THE CEREBELLUM OF PATIENTS WITH SPINOCEREBELLAR ATAXIAS

Carmen Rodríguez Cueto
Universidad Complutense de Madrid

Las ataxias espinocerebelosas (SCAs) son un conjunto heterogéneo de enfermedades neurodegenerativas de carácter hereditario autosómico dominante, y se caracterizan todas ellas por la progresiva degeneración del cerebelo y sus conexiones aferentes y eferentes. La principal función del cerebelo es la coordinación motora. Por ello, todas estas enfermedades se caracterizan por presentar un síndrome atáxico con descoordinación motora central y de las extremidades [1].

La mayoría de las SCAs pertenecen al grupo de las llamadas enfermedades poliglutamínicas, en las que la progresiva neurodegeneración esta mediada por proteínas mutadas con un tracto de poliglutaminas en su extremo N-terminal. La presencia de estas proteínas mutadas, llamadas en su mayoría ataxinas, es especialmente tóxica para las células de Purkinje del cerebelo, cuyos axones constituyen la principal vía eferente de la corteza cerebelosa. Estas proteínas mutadas tienden a formar agregados proteicos en el citoplasma o en el núcleo de las neuronas afectadas, siendo esto un rasgo neuropatológico característico de estas enfermedades, así como de otras enfermedades causadas por repetición del triplete CAG, como es la enfermedad de Huntington. En la actualidad no existen tratamientos farmacológicos que alivien los síntomas de estas enfermedades, ni menos aún que consigan frenar la progresiva degeneración de las neuronas del cerebelo [2].

Dado que los cannabinoides han demostrado tener propiedades neuroprotectoras en otras enfermedades neurodegenerativas [3], y el hecho de que en el cerebelo haya una elevada expresión de componentes del SEC [4-12], hace pensar que estos compuestos podrían ser una diana terapéutica para estas enfermedades. Como primer objetivo nos hemos planteado analizar el estado del

SEC en las SCAs. Para ello hemos estudiado, mediante técnicas inmunohistoquímicas, la expresión de los receptores CB1 y CB2, así como de la enzima FAAH, en cerebelos *post mortem* de pacientes de SCA y controles.

En estudios previos habíamos observado un incremento significativo en la expresión de estos tres componentes del SEC en distintas áreas del cerebelo de los enfermos de SCA, en comparación con controles. En concreto, encontramos un aumento en la expresión del receptor CB1 en la capa de células de Purkinje y en la capa granular de la corteza cerebelosa, así como en células del núcleo dentado y en áreas de sustancia blanca del cerebelo de los pacientes de SCA. En cuanto al receptor CB2, observamos un aumento en su expresión en la capa de células de Purkinje y la capa granular de la corteza cerebelosa, así como una mayor inmunotinción para este receptor en la sustancia blanca. La inmunorreactividad para la enzima de degradación de anandamida, la FAAH, también se ve incrementada en la corteza cerebelosa, en la capa de células de Purkinje y en la capa granular, así como en la sustancia blanca de los casos de SCA.

Una vez observados estos cambios, mediante estudios de doble inmunofluorescencia, nos propusimos identificar que células eran las responsables del aumento de expresión observado en los cerebelos de los enfermos de SCA. Para ello, utilizamos marcadores celulares específicos, entre ellos la calbindina para las células de Purkinje, L1-NCAM para la glía de Bergmann y GFAP, CD68, Iba1 y OX42, para diferentes tipos de células gliales (astrocitos, macrófagos y microglía). En los cerebelos procedentes de enfermos de SCA la expresión del receptor CB1 se localiza en las células de Purkinje de la corteza. Sin embargo, en los cerebelos de los controles no hemos encontrado expresión en estas células. El aumento de expresión observada para este receptor en la capa granular se localiza en astrocitos reactivos y en la sustancia blanca en astrocitos reactivos, macrófagos y microglía reactiva.

El receptor CB2 se localiza en la corteza del cerebelo de los enfermos de SCA en las células de Purkinje, al igual que sucede con la expresión del receptor CB1, así como en las células de la glía de Bergmann, que son un tipo de astrocito característico del cerebelo. En la sustancia blanca el aumento de la expresión observado para el receptor CB2 se localiza en astrocitos y células de microglía.

Por último, la expresión de la enzima FAAH, al igual que ocurre el caso de los receptores CB1 y CB2, se localiza sólo en las células de Purkinje de los enfermos de SCA.

En conclusión, estas observaciones indican que el sistema endocannabinoide se encuentra significativamente alterado en el cerebelo de los pacientes de SCA. El hecho de que varios elementos del SCE (RCB1, RCB2 y FAAH) se expresen en las células de Purkinje, que son las principales células que resultan afectadas en este tipo de patología, así como el incremento en la expresión de los receptores CB1 y CB2 en diferentes células gliales implicadas en los procesos de neurodegeneración, sugiere que el SCE podría ser de utilidad terapéutica en las ataxias espinocerebelosas o quizá servir como biomarcador, que permita monitorizar la progresión de la enfermedad.

Referencias

[1] Mario-Ubaldo M. The wide spectrum of spinocerebellar ataxias (SCAs). *The Cerebellum*, 4(1): 2 – 6, 2005.

[2] Matilla-Dueñas A, Sánchez I, Corral-Juan M, Dávalos A, Alvarez R, Latorre P. Cellular and molecular pathways triggering neurodegeneration in the spinocerebellar ataxias. *Cerebellum*. 9(2):148-66, 2010.

[3] Emma L Scotter, Mary E Abood, Michelle Glass. The endocannabinoid system as a target for the treatment of neurodegenerative disease. *Br J Pharmacol*. 160(3): 480-498, 2010.

[4] Tsou K, Brown S, Sañudo-Peña MC, Mackie K, Walter JM. Immunohistochemical distribution of cannabinoid CB1 receptors in the rat central nervous system. *Neuroscience*. 83:393-411, 1998.

[5] Egertova M, Giang DK, Benjamin F, Cravatt, Maurice R Elphick. A new perspective on cannabinoid signaling: complementary localization of fatty acid amide hydrolase and the CB1 receptor in rat brain. *Proc R. Soc. Lond* 265;2081-2085, 1998.

[6] Moldrich G, Wenger T. Localization of CB1 cannabinoid receptor in the rat brain. An immunohistochemical study. *Peptides*. 21:1735-1742, 2000.

[7] Egertova M et al. Localization of cannabinoid receptors in the rat brain using antibodies to the intracellular C-terminal tail of CB1. *J Comp Neurol*. 422:159-171, 2000.

[8] Romero J, Hillard C.J, Calero M, Rábano A. Fatty acid amide hydrolase localization in the human central nervous system: an immunohistochemical study. *Molecular Brain Research*. 100: 85-93, 2002.

[9] Ashton JC, Appleton I. Immunohistochemical localization of cannabinoid CB1 receptor in inhibitory interneurons in the cerebellum. *Cerebellum*. 3(4):222-6, 2004.

[10] Van Sickle MD, Duncan M, Kingley PJ, Mouhiate A, Urbani P, Mackie K, Stella N, Makriyannis A, Piomelli D, Davison JS, Marnett LJ, Di Marzo V, Pittman QJ, Patel KD, Sharkey KA. Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB2 receptors. *Science*. 310:329-32, 2005.

[11] Ashton JC, Friberg D, Darlington CL, Smith PF. Expression of the cannabinoid CB2 receptor in the rat cerebellum: An immunohistochemical study. *Neuroscience letters* 396:113-116, 2005.

[12] Suarez J, Bermudez-Silva FJ, Mackie K. Immunohistochemical description of the endogenous Cannabinoid System in the rat Cerebellum and Functionally Related Nuclei. *The Journal of Comparative Neurology* 509:400-421, 2008.

3. Premio de la 12ª Reunión Anual de la SEIC, Pamplona, 2010

EL RECEPTOR DE CANNABINOIDES CB₂ PROMUEVE LA PROLIFERACIÓN DE PROGENITORES NEURALES A TRAVÉS DE LA VIA DE SEÑALIZACIÓN DE mTORC1

Zaira Ortega Llorente
Universidad Complutense de Madrid

El sistema endocannabinoide controla una gran variedad de funciones en el sistema nervioso (1) entre las que se encuentran la proliferación de células neurales y la supervivencia celular (2), la plasticidad neuronal a largo plazo, la proliferación de progenitores neurales (PN) y la neurogénesis inducida por excitotoxicidad (3-5). Ejerce su acción principalmente a través de los recepto-

res de cannabinoides CB₁ (6) los cuales son los receptores neuronales acoplados a proteínas G más abundantes en el sistema nervioso (7).

La expresión en el sistema nervioso del otro tipo mayoritario de receptores de cannabinoides, los receptores CB₂, está básicamente restringida a células del sistema inmune infiltradas y microglía/macrófagos residentes (8), progenitores de oligodendrocitos (9), PN (10), células madre embrionarias (11) y progenitores mieloides derivados de médula espinal (12). Se sabe que en algunos de ellos la activación de los receptores CB₂ promueve su proliferación (12), sin embargo todavía se desconoce su finalidad así como el mecanismo subyacente. Un gran aliciente para el estudio del papel que desarrolla CB₂ en el sistema nervioso es que, al no expresarse en neuronas diferenciadas, sus agonistas selectivos serían buenos candidatos para manipular la proliferación de PN e indirectamente la neurogénesis, evitando los indeseados efectos psicoactivos producidos por la activación del receptor CB₁.

Tanto los receptores CB₁ como CB₂ están acoplados a proteínas G_i heterotriméricas, inhiben la adenilato ciclasa y activan las cascadas de señalización ERK/MAPK y PI3K/Akt (13). Además, recientemente se ha visto que los receptores CB₁ modulan la actividad de la molécula diana de rapamicina en mamíferos (mTORC1), que es a su vez responsable del deterioro cognitivo inducido por el Δ^9 -tetrahydrocannabinol, componente mayoritario de la marihuana (14). Así mismo, mTORC1 está involucrada en gran cantidad de funciones neuronales. Interviene en la respuesta neuronal y la plasticidad sináptica a través de la quinasa ribosomal de 70-kDa S6 (p70S6K) y de la proteína de unión al factor eucariota de iniciación de la traslación (4E-BP1) (15, 16). También regula la supervivencia celular por ser una de las principales dianas de la ruta de señalización de PI3K/Akt (15).

En base a estos antecedentes, nos planteamos como objetivos: analizar el mecanismo de señalización por el cual los receptores CB₂ controlan la proliferación de PN y estudiar si era posible que mTORC1 estuviese involucrado en este proceso. Para ello analizamos, en una línea celular de progenitores neurales de hipocampo de rata (HiB5) (17), el efecto de la activación de los receptores CB₂ a través de un agonista selectivo (HU-308) (18). La incubación con

HU-308 reprodujo el aumento en la proliferación de dichas células que ya se había descrito anteriormente (10). Además se observó una activación de Akt que derivaba en un aumento en los niveles de fosforilación de 4E-BP1, p70S6K y la proteína ribosomal S6 (S6), todos ellos dianas de mTORC1 (15). Este efecto se revertía con la preincubación de las células con los inhibidores selectivos de CB₂ (SR144528), PI3K (LY-294,002), Akt (inhibidor 1) y mTORC1 (rapamicina). Por el contrario, los niveles de fosforilación de la proteína ERK no se vieron afectados y su inhibición (PD98059) no tuvo ningún efecto sobre la fosforilación de 4E-BP1, p70S6K y S6. Estos datos involucran directamente a mTORC1, a través de la ruta de PI3K/Akt, en el aumento de la proliferación producido por la activación de los receptores CB₂.

Para analizar la relevancia de la función del receptor CB₂ en la proliferación de PN en un contexto más fisiológico, se analizó el efecto de su activación en cultivos organotípicos de corteza de embriones de ratón (E14.5). Al igual que en las células HiB5, la incubación con HU-308 produjo un aumento de la proliferación de los PN presentes en la zona ventricular (VZ) y subventricular (SVZ). Este aumento se previno mediante la preincubación con SR144528 y rapamicina, y no tuvo lugar en ratones deficientes del receptor CB₂. Además, periodos cortos de incubación (1h) indujeron la fosforilación de S6 en células indiferenciadas de las zonas VZ/SVZ, así como en neuroblastos postmitóticos localizados en la zona intermedia de la corteza en desarrollo. Estos resultados demuestran que el receptor CB₂ juega un papel importante en la regulación de la proliferación de los PN durante el desarrollo cortical y que mTORC1 está involucrado en este proceso.

Con el fin de saber si el receptor de CB₂ (a través de mTORC1) además de en la proliferación influía sobre la diferenciación, se analizaron los niveles de fosforilación del inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina (p27Kip1) en los mismos cultivos organotípicos utilizados anteriormente. Esta molécula es sustrato de mTORC1 (19) y se encarga de la inhibición de la transición G₁-S en los PN (20) y de la regulación de la diferenciación neuronal (21). Se observó que la incubación con HU-308 producía un aumento en la fosforilación de esta molécula que desaparecía, no sólo con la preincubación con SR144528 o rapamicina, sino

también con el inhibidor LY-294,002 y el inhibidor 1 de Akt. Como se sabe que mTORC1 puede inhibir la actividad de p27Kip1 a través de la kinasa inducible por suero y glucocorticoides 1 (SGK1) y por lo tanto permitir la progresión G₁-S (19), consideramos la posibilidad de que ésta fuese el nexo de unión entre la activación de la ruta de señalización PI3K/Akt/mTORC1 a través de CB₂ y la inhibición de p27Kip1. Al analizarlo observamos que efectivamente HU-308 producía un aumento en la fosforilación de SGK1 y que este efecto se prevenía mediante la preincubación con rapamicina y el inhibidor de la SGK1 GSK-650394. Estos resultados sugieren que SGK1 podría ser responsable, al menos parcialmente, de la modulación de la fosforilación de p27Kip1 y de la proliferación de PN a través del receptor CB₂ y de mTORC1.

Hasta el momento, hemos demostrado la relación existente entre el receptor CB₂, mTORC1 y el aumento en la proliferación en líneas celulares y durante el desarrollo cortical. Sin embargo, se ha visto que tanto el receptor CB₂ (10) como mTORC1 (22) están también involucrados en la neurogénesis hipocámpal y en la respuesta frente a excitotoxicidad en ratones adultos. En vista de esto quisimos analizar si la relación entre los receptores CB₂, mTORC1 y la proliferación de PN también existía en hipocampo de ratón adulto. Para ello realizamos tratamientos con HU-308 de distinta duración en ratones adultos y observamos el efecto que producía en los PN presentes en la zona subgranular del giro dentado del hipocampo. Observamos que un tratamiento corto de 3h producía un aumento en los niveles de fosforilación de S6 en dichos PN pero no en neuronas diferenciadas localizadas en la zona granular. Tratamientos más largos, de 5 días de duración, no sólo producían este aumento en la fosforilación de S6, sino también un aumento en la proliferación de dichos PN (10). En todos los casos, los efectos de HU-308 se veían revertidos por rapamicina. Cuando en vez de tratar los ratones con HU-308 utilizamos kainato para producir excitotoxicidad, no sólo obtuvimos los mismos resultados que con el tratamiento con HU-308, sino que a tiempos mucho más largos (de 30 días) muchas de estas células generadas por el aumento en la proliferación habían dado lugar a neuronas.

En resumen, todas estas observaciones demuestran que la activación de los recep-

tores CB₂ presentes en PN promueven su proliferación a través de la cascada de señalización PI3K/Akt/mTORC1 tanto *in vitro* como *in vivo*.

Referencias

1. Katona, I. and T. F. Freund (2008). Endocannabinoid signaling as a synaptic circuit breaker in neurological disease. *Nat Med* **14**(9): 923-30.
2. Galve-Roperh, I., T. Aguado, et al. (2008). Mechanisms of control of neuron survival by the endocannabinoid system. *Curr Pharm Des* **14**(23): 2279-88.
3. Aguado, T., K. Monory, et al. (2005). "The endocannabinoid system drives neural progenitor proliferation." *FASEB J* **19**(12): 1704-6.
4. Aguado, T., E. Romero, et al. (2007). The CB1 cannabinoid receptor mediates excitotoxicity-induced neural progenitor proliferation and neurogenesis. *J Biol Chem* **282**(33): 23892-8.
5. Trazzi, S., M. Steger, et al (2010). CB1 cannabinoid receptors increase neuronal precursor proliferation through AKT/glycogen synthase kinase-3beta/beta-catenin signaling. *J Biol Chem* **285**(13): 10098-109.
6. Heifets, B. D. and P. E. Castillo (2009). Endocannabinoid signaling and long-term synaptic plasticity. *Annu Rev Physiol* **71**: 283-306.
7. Marsicano, G. and B. Lutz (1999). Expression of the cannabinoid receptor CB1 in distinct neuronal subpopulations in the adult mouse forebrain. *Eur J Neurosci* **11**(12): 4213-25.
8. Stella, N. (2009). Endocannabinoid signaling in microglial cells. *Neuropharmacology* **56 Suppl 1**: 244-53.
9. Molina-Holgado, E., J. M. Vela, et al. (2002). Cannabinoids promote oligodendrocyte progenitor survival: involvement of cannabinoid receptors and phosphatidylinositol-3 kinase/Akt signaling. *J Neurosci* **22**(22): 9742-53.
10. Palazuelos, J., T. Aguado, et al. (2006). Non-psychoactive CB2 cannabinoid agonists stimulate neural progenitor proliferation. *FASEB J* **20**(13): 2405-7.
11. Jiang, S., Y. Fu, et al. (2007). Expression and function of cannabinoid receptors CB1 and CB2 and their cognate cannabinoid ligands in murine embryonic stem cells. *PLoS One* **2**(7): e641.
12. Palazuelos, J., N. Davoust, et al. (2008). The CB(2) cannabinoid receptor controls myeloid progenitor trafficking: involvement in the pathogenesis of an animal model of multiple sclerosis. *J Biol Chem* **283**(19): 13320-9.
13. Pertwee, R. G., A. C. Howlett, et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB and CB. *Pharmacol Rev* **62**(4): 588-631.
14. Puighermanal, E., G. Marsicano, et al. (2009). Cannabinoid modulation of hippocampal long-term memory is mediated by mTOR signaling. *Nat Neurosci* **12**(9): 1152-8.
15. Foster, K. G. and D. C. Fingar Mammalian target of rapamycin (mTOR): conducting the cellular signaling symphony. *J Biol Chem* **285**(19): 14071-7.
16. Hoeffler, C. A. and E. (2010). Klann mTOR signaling: at the crossroads of plasticity, memory and disease. *Trends Neurosci* **33**(2): 67-75.
17. Renfranz, P. J., M. G. Cunningham, et al. (1991). Region-specific differentiation of the hippocampal stem cell line HiB5 upon implantation into the developing mammalian brain. *Cell* **66**(4): 713-29.

18. Hanus, L., A. Breuer, et al. (1999). HU-308: a specific agonist for CB(2), a peripheral cannabinoid receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* **96**(25): 14228-33.
19. Hong, F., M. D. Larrea, et al. (2008). mTOR-raptor binds and activates SGK1 to regulate p27 phosphorylation. *Mol Cell* **30**(6): 701-11.
20. Qiu, J., Y. Takagi, et al. (2009). p27Kip1 constrains proliferation of neural progenitor cells in adult brain under homeostatic and ischemic conditions. *Stem Cells* **27**(4): 920-7.

21. Nguyen, L., A. Besson, et al. (2006). p27kip1 independently promotes neuronal differentiation and migration in the cerebral cortex. *Genes Dev* **20**(11): 1511-24.
22. Zeng, L. H., N. R. Rensing, et al. (2009). The mammalian target of rapamycin signaling pathway mediates epileptogenesis in a model of temporal lobe epilepsy. *J Neurosci* **29**(21): 6964-72.

4. Agenda

Congresos sobre cannabinoides

22nd Annual Symposium of the International Cannabinoid Research Society
22-27 de julio de 2012
Friburgo, Alemania
Más información: <http://www.icrs2012.org/>

The cannabinoid system as a therapeutic target in neurological disorders (Satellite meeting of 8th FENS-Forum
14-18 de Julio de 2012
Barcelona
Más información: <http://www.ucm.es/info/seic-web/FENS-Forum-event.htm>

The Seventh National Clinical Conference on Cannabis Therapeutics
28-28 de abril de 2012
Tucson, Arizona, EEUU
Más información: <http://www.medicalcannabis.com/Clinical-Conferences/2012-tucson-az>

5. Últimas publicaciones sobre cannabinoides de investigadores españoles

Identification of receptors and enzymes for endocannabinoids in NSC-34 cells: Relevance for in vitro studies with cannabinoids in motor neuron diseases.
Moreno-Martet M, Mestre L, Loría F, Guaza C, Fernández-Ruiz J, de Lago E.
Neurosci Lett. 2011 Dec 22. [Epub ahead of print]

The L- α -Lysophosphatidylinositol/GPR55 System and Its Potential Role in Human Obesity. Moreno-Navarrete JM, Catalán V, Whyte L, Díaz-Arteaga A, Vázquez-Martínez R, Rotellar F, Guzmán R, Gómez-Ambrosi J, Pulido MR, Russell WR, Imbernón M, Ross RA, Malagón MM, Dieguez C, Fernández-Real JM, Frühbeck G, Nogueiras R. *Diabetes*. 2011 Dec 16. [Epub ahead of print]

Prevention of fibrosis progression in CCl₄-treated rats: Role of the hepatic endocannabinoid and apelin systems. Reichenbach V, Ros J, Fernandez-Varo G, Casals G, Melgar-Lesmes P, Campos T, Makriyannis A, Morales-Ruiz M, Jimenez W.
J Pharmacol Exp Ther. 2011 Dec 7. [Epub ahead of print]

Differential Effects of Single Versus Repeated Alcohol Withdrawal on the Expression of Endocannabinoid System-Related Genes in the Rat Amygdala. Serrano A, Rivera P, Pavon FJ, Decara J, Suárez J, Rodríguez de Fonseca F, Parsons LH. *Alcohol Clin Exp Res*. 2011 Dec 5. doi: 10.1111/j.1530-0277.2011.01686.x.

Effects of the anandamide uptake blocker AM404 on food intake depend on feeding status and route of administration. Reyes-Cabello C, Alen F, Gómez R, Serrano A, Rivera P, Orío L, Rodríguez de Fonseca F, Pavón FJ. *Pharmacol Biochem Behav*. 2011 Nov 22;101(1):1-7. [Epub ahead of print]

Risk factors for cocaine-induced psychosis in cocaine-dependent patients. Roncero C, Daigre C, Gonzalvo B, Valero S, Castells X, Grau-López L, Eiroa-Orosa FJ, Casas M. *Eur Psychiatry*. 2011 Nov 23. [Epub ahead of print]

The influence of genetic and environmental factors among MDMA users in cognitive performance. Cuyàs E, Verdejo-García A, Fagundo AB, Khymenets O, Rodríguez J, Cuenca A, de Sola Llopis S, Langohr K, Peña-Casanova J, Torrens M, Martín-Santos R, Farré M, de la Torre R. *PLoS One*. 2011;6(11):e27206. Epub 2011 Nov 16.

CB2 Cannabinoid Receptors Promote Neural Progenitor Cell Proliferation via mTORC1 Signaling. Palazuelos J, Ortega Z, Díaz-Alonso J, Guzmán M, Galve-Roperh I. *J Biol Chem*. 2012 Jan 6;287(2):1198-209. Epub 2011 Nov 18.

The inverse agonist effect of rimonabant on G protein activation is not mediated by the cannabinoid CB1 receptor: Evidence from postmortem human brain. Erdozain AM, Diez-Alarcia R, Meana JJ, Callado LF. *Biochem Pharmacol*. 2012 Jan 15;83(2):260-8. Epub 2011 Nov 7.

Cannabinoid Receptor 1 Gene is Associated with Alcohol Dependence. Marcos M, Pastor I, de la Calle C, Barrio-Real L, Laso FJ, González-Sarmiento R. *Alcohol Clin Exp Res*. 2011 Nov 15. doi: 10.1111/j.1530-0277.2011.01623.x.

Influence of the friends' network in drug use and violent behaviour among young people in the nightlife recreational context. Calafat A, Kronegger L, Juan M, Duch MA, Kosir M. *Psicothema*. 2011 Nov;23(4):544-51.

'Smoking genes': a genetic association study. Verde Z, Santiago C, Rodríguez González-Moro JM, de Lucas Ramos P, López Martín S, Bandrés F, Lucía A, Gómez-Gallego F. *PLoS One*. 2011;6(10):e26668. Epub 2011 Oct 26.

Maternal hair testing for the assessment of fetal exposure to drug of abuse during early pregnancy: Comparison with testing in placental and fetal remains. Falcon M, Pichini S, Joya J, Pujadas M, Sanchez A, Vall O, Algar OG, Luna A, de la Torre R, Rotolo MC, Pellegrini M. *Forensic Sci Int*. 2011 Oct 27. [Epub ahead of print]

The antinociceptive effects of JWH-015 in chronic inflammatory pain are produced by nitric oxide-cGMP-PKG-KATP pathway activation mediated by opioids. Negrete R, Hervera A, Leáñez S, Martín-Campos JM, Pol O. *PLoS One*. 2011;6(10):e26688. Epub 2011 Oct 21.

GABAergic and cortical and subcortical glutamatergic axon terminals contain CB1 cannabinoid receptors in the ventromedial nucleus of the hypothalamus. Reguero L, Puente N, Elezgarai I, Mendizabal-Zubiaga J, Canduela MJ, Buceta I, Ramos A, Suárez J, Rodríguez de Fonseca F, Marsicano G, Grandes P. *PLoS One*. 2011;6(10):e26167. Epub 2011 Oct 11.

Cannabinoid type 2 receptor activation downregulates stroke-induced classic and alternative brain macrophage/microglial activation concomitant to neuroprotection. Zarruk JG, Fernández-López D, García-Yébenes I, García-Gutiérrez MS, Vivancos J, Nombela F, Torres M, Burguete MC, Manzanares J, Lizasoain I, Moro MA. *Stroke*. 2012 Jan;43(1):211-9. Epub 2011 Oct 20.

Pregabalin and topiramate regulate behavioural and brain gene transcription changes induced by spontaneous cannabinoid withdrawal in mice. Aracil-Fernández A, Almela P, Manzanares J. *Addict Biol*. 2011 Oct 21. doi: 10.1111/j.1369-1600.2011.00406.x. [Epub ahead of print]

Endocannabinoid system and psychiatry: in search of a neurobiological basis for detrimental and potential therapeutic effects. Marco EM, García-Gutiérrez MS, Bermúdez-Silva FJ, Moreira FA, Guimarães F, Manzanares J, Viveros MP. *Front Behav Neurosci*. 2011;5:63. Epub 2011 Oct 5.

Maternal deprivation and adolescent cannabinoid exposure impact hippocampal astrocytes, CB1 receptors and brain-derived neurotrophic factor in a sexually dimorphic fashion. López-Gallardo M, López-Rodríguez AB, Llorente-Berzal A, Rotllant D, Mackie K, Armario A, Nadal R, Viveros MP. *Neuroscience*. 2011 Oct 6. [Epub ahead of print]

The atypical cannabinoid O-1602 stimulates food intake and adiposity in rats. Díaz-Arteaga A, Vázquez MJ, Vazquez-Martínez R, Pulido MR, Suarez J, Velásquez DA, López M, Ross RA, de Fonseca FR, Bermudez-Silva FJ, Malagón MM, Diéguez C, Nogueiras R. *Diabetes Obes Metab*. 2011 Oct 7. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01515.x. [Epub ahead of print]

A role for the putative cannabinoid receptor GPR55 in the islets of Langerhans. Romero-Zerbo SY, Rafacho A, Díaz-Arteaga A, Suárez J, Quesada I, Imbernon M, Ross RA, Dieguez C, Rodríguez de Fonseca F, Nogueiras R, Nadal A, Bermúdez-Silva FJ. *J Endocrinol*. 2011 Nov;211(2):177-85. doi: 10.1530/JOE-11-0166. Epub 2011 Sep 1.

Acute blockade of CB1 receptor leads to reinstatement of MDMA-induced conditioned place preference. Daza-Losada M, Miñarro J, Aguilar MA, Valverde O, Rodríguez-Arias M. *Pharmacol Biochem Behav*. 2011 Nov;100(1):33-9. Epub 2011 Jul 23.

Composición de la Junta Directiva de la SEIC

<u>Presidente:</u>	Manuel Guzmán (Universidad Complutense de Madrid)
<u>Vicepresidente:</u>	Julián Romero (Fundación Hospital Alcorcón, Madrid)
<u>Tesorera:</u>	Onintza sagredo (Universidad Complutense de Madrid)
<u>Vocales:</u>	Javier Fernández Ruiz (Universidad Complutense de Madrid)
	Koldo Callado (Universidad del País Vasco)
	Emilio Fernández Espejo (Universidad de Sevilla)
	Eduardo Muñoz (Universidad de Córdoba)
	Ester Aso (Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona)
	Luis Núñez (Centro Médico de Pamplona)
<u>Secretaria:</u>	Cristina Sánchez (Universidad Complutense de Madrid)

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
Teléfonos: 913941450/913941454; fax: 913941691; e-mail: seic@med.ucm.es
Dirección Web: <http://www.ucm.es/info/seic-web>