



Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides

Boletín electrónico (abril/junio 2008; nº 19)

Contenido:

1. Saludo del Presidente
2. Premio de la 8ª Reunión Anual de la SEIC, Bilbao, 2007: "El receptor cannabinoide CB2 está presente en los espermatozoides humanos y regula la movilidad espermática de manera distinta al receptor CB1" (Ekaitz Agirregoitia)
3. "El plan piloto sobre el uso terapéutico del cannabis en Cataluña" (Marta Duran y Dolors Capellà)
4. "Un avance de las ideas que la Comisión de Divulgación de la SEIC está poniendo en marcha" (Guillermo Velasco)
5. Charo de Miguel, Billy Martin y Michael Walker, *In Memoriam*
6. Agenda
7. Últimas publicaciones sobre cannabinoides de investigadores españoles

1. Saludo del Presidente

No puedo empezar esta carta para el boletín sin ir primero a una cuestión que nos ha marcado a muchos en las últimas semanas: la muerte de nuestra compañera y amiga Rosario de Miguel, "Charo", y de dos de los científicos que más han hecho avanzar la investigación en cannabinoides en los últimos años: Michael Walker, de la Universidad de Indiana, quien falleció repentinamente a primeros de año, y Billy Martin, de la Universidad de Virginia, quien lo hizo en el mes de mayo pasado. Se suman a otra pérdida importante como fue la de Miguel Navarro, también profesor de la UCM como Charo, quien falleció el año pasado y a quien ya rendimos debido homenaje en la última reunión anual de la SEIC celebrada en Bilbao. A Michael y a Billy se les rindió homenaje en la pasada reunión de la ICRS celebrada en Escocia, homenaje muy sentido por todos los que asistimos a la reunión, mientras que a Charo lo hicimos con un acto también muy sentido en la Facultad de Medicina de la UCM, en la que desarrolló casi toda su actividad

docente e investigadora. Charo ha sido un ejemplo para muchos de bondad, de dedicación, de honestidad y de responsabilidad, y para quienes tuvimos el privilegio de conocerla, el recuerdo de trabajar a su lado y de disfrutar de su amistad, permanecerá para siempre en nuestra memoria. Te echaremos de menos Charo. Quiero agradecer a las personas que se encargan de este boletín que hayan considerado que se incluya un recordatorio de los tres en este número del boletín de la SEIC.

Como he mencionado antes, la última reunión de la ICRS, que hacía la número 18, se celebró durante los últimos días del mes de Junio en Aviemore, Escocia, con una asistencia en la línea de las últimas reuniones de la ICRS celebradas en Europa. La reunión ha sido estupenda en lo que hace referencia a la organización, aunque el nivel científico quizás no haya estado a la altura de otros años. Ya sabemos que hay años en los que se

presentan avances relevantes en la investigación sobre los cannabinoides, con descripción de nuevas moléculas, nuevos elementos del sistema cannabinoide, con el desarrollo de nuevas herramientas, o con la descripción de nuevas enfermedades donde los cannabinoides pueden ser efectivos. Sin embargo, otros años son de consolidación de conocimientos y éste ha sido posiblemente el caso de este año. No hay nada nuevo que mencionar, pero sí que hay confirmaciones de aspectos que se presentaron en Canadá o en Hungría en años precedentes. Para quienes os interese, el libro de resúmenes está ya colgado en la página Web de la ICRS. No me resisto, no obstante, a hacer una excepción en el nivel general de la reunión, excepción que nos toca a los miembros de la SEIC de cerca, ya que tiene que ver con el excelente trabajo desarrollado por Pepe Martínez Orgado con la gente del Hospital de Cruces en Bilbao, presentado en Escocia por Julián Romero, acerca de las posibilidades del cannabidiol en el tratamiento de la isquemia neonatal. En mi opinión fue de lo mejor que se presentó en la ICRS de este año, fue brillante el trabajo y fue excelente la presentación de Julián, y creo firmemente que estamos ante la mejor de las evidencias para desarrollar una nueva estrategia "cannabinoide" en el tratamiento de la hipoxia-isquemia en recién nacidos. Quiero mencionar también que a la reunión asistimos un buen puñado de españoles de diferentes grupos de la SEIC y que contribuyeron al nivel de la reunión con interesantes comunicaciones o posters, y con los que pudimos disfrutar también de buenos momentos de esparcimiento como los que se generaron a partir de los éxitos de la selección de fútbol. En fin, la 18ª reunión de la ICRS es ya historia y nos empezamos a preparar para la edición 19ª que será de nuevo en los Estados Unidos, en Chicago, con una diferencia respecto a lo habitual, que se celebrará

en la segunda semana de Julio del 2009. A la reunión del 2009, le seguirá la del 2010 para la que los miembros de la ICRS tendrán que votar entre Friburgo (Alemania) o la Isla de Hamilton (Australia). Antes, los europeos nos encontraremos en la 4ª edición del Workshop Europeo de Investigación sobre Cannabinoides, que se celebrará en El Escorial (Madrid) los días 8 al 10 de Mayo de 2009 y del que pronto recibiréis información. También de forma inminente vais a recibir la segunda circular informativa de la 9ª Reunión Anual de la SEIC que celebraremos los días 27 al 29 de Noviembre en Córdoba. Ya os anticipé, y ahora os lo puedo confirmar, que todas aquellas propuestas que realizasteis para dinamizar esta reunión han sido, de una u otra manera, consideradas. Se han consolidado las mesas redondas (este año tendremos una sobre cannabinoides y enfermedades psiquiátricas), se va a incluir a diferentes expertos que introduzcan cada una de las diferentes sesiones del congreso mediante una breve panorámica general de cada tema, y se ha habilitado un espacio para la presentación de posters. Por todo esto y también por lo que tiene que ver con aspectos más prácticos (sitio, alojamiento, subvenciones, etc) de la reunión, quiero públicamente felicitar a la gente de Córdoba. Están haciendo un excelente trabajo y ya sólo nos queda disfrutar de todo el buen ambiente, científico y personal, que seguro viviremos en esos días de Noviembre.

Un abrazo

Javier Fernández Ruiz

2. Premio de la 8ª Reunión Anual de la SEIC

“El receptor cannabinoide CB2 está presente en los espermatozoides humanos y regula la movilidad espermática de manera distinta al receptor CB1”

El objetivo principal, y seguramente único, de los espermatozoides es fusionarse con el ovocito, para lo cual deben recorrer un largo camino y además llegar a la meta en unas condiciones muy concretas. Ese camino comienza en los testículos con la génesis de los espermatozoides. Durante su trayecto atravesando el aparato reproductor masculino, esos espermatozoides se van mezclando con secreciones glandulares creándose, de esa manera, el semen. En el caso en el que el semen llega a la vagina, los espermatozoides abandonan el líquido seminal dirigiéndose hacia el útero y desde ahí pasan a la trompa ovárica. Al llegar a la zona del istmo (en el oviducto), los espermatozoides disminuyen su movilidad y finalizan su migración hasta que se da la ovulación. Es en ese momento cuando el ovocito se libera del ovario y llega a la ampolla del oviducto. Parece ser que al producirse la ovulación, mediante procesos aún desconocidos se vuelven a activar los espermatozoides que permanecían en el istmo. De esa manera, esos espermatozoides avanzan hasta la ampolla donde se fusionan con el ovocito (Mortimer, 1997).

Pero los espermatozoides recién eyaculados no son capaces de fertilizar el ovocito. Para adquirir la capacidad de fertilizar, los espermatozoides deben sufrir varios cambios fisiológicos durante el trayecto que realizan por el aparato reproductor femenino (Mortimer, 1997). Todos esos cambios que ocurren en el espermatozoide (incluida la regulación de la movilidad) están regulados mediante transducción de señales entre el espermatozoide y otras células y entre el espermatozoide

y el medio que atraviesa éste. Muchas de esas interacciones se dan mediante receptores acoplados a membrana (Meizel, 2004). En ese sentido, se ha descrito la participación del sistema cannabinoide en diferentes eventos del proceso reproductivo (Schuel y Burkman, 2005).

Los componentes del sistema cannabinoide se han descrito en varias estructuras del aparato reproductor de varios organismos. Por ejemplo, la anandamida se ha descrito en testículo, líquido seminal, útero, oviducto y líquido folicular. El receptor CB1 aparece en las células de Leydig, próstata, espermatozoides, útero y oviducto y el receptor CB2 en las células de Sertoli, próstata y útero. Finalmente, la amidohidrolasa de ácidos grasos (FAAH) se ha localizado en espermatozoides, útero y oviducto (Schuel y Burkman, 2005). Se sabe que los cannabinoides, a través del sistema nervioso central, inhiben la función reproductora al impedir la liberación de testosterona por la inhibición del eje hipotálamo-hipófisis (Gammon et al., 2005) y en relación a los espermatozoides, se ha descrito que los cannabinoides inhiben la movilidad espermática, la capacitación y la reacción acrosómica mediante el receptor CB1 (Maccarrone et al., 2005; Rossato et al., 2005).

En nuestro estudio decidimos dar un paso más y nos propusimos ver si el receptor CB2 se expresaba en los espermatozoides humanos y si la activación de ese receptor podría influir en la movilidad espermática, un parámetro seminal importante para evaluar la fertilidad masculina. Además,

realizamos un estudio comparativo del receptor CB2 con el receptor CB1.

Tras la experimentación, por una parte, corroboramos que el mRNA y la proteína del receptor CB1 se encuentran en los espermatozoides humanos maduros y comprobamos que tanto el mRNA como la proteína del receptor CB2 también están presentes en ese tipo celular. Aunque los dos tipos de receptores se localizaron en la pieza media y cola de los espermatozoides, curiosamente, el receptor CB1 se localizó mayormente en la zona delantera de la cabeza (sobre el acrosoma) mientras que el receptor CB2 se localizó en la zona post-acrosomal de la cabeza. Esta distinta localización podría estar relacionada con una distinta función de cada uno de los receptores ya que, en el espermatozoide, debido a su polarización, cada proteína sólo aparece en el lugar donde genera su acción (Turner, 2006).

Por otra parte, una vez comprobado que los receptores de cannabinoides se expresan en los espermatozoides humanos, nos centramos en analizar el efecto que producen los cannabinoides en la movilidad espermática humana tras la activación de sus receptores.

Así, al incubar los espermatozoides con el agonista específico para el receptor CB1, ACEA, se vio un descenso dosis-dependiente en el porcentaje de espermatozoides de tipo "a" (espermatozoides con velocidad alta con trayectoria rectilínea) y consecuentemente, un aumento en el porcentaje de espermatozoides de tipo "d" (inmóviles), con respecto al control. Esos datos, corroboraron el efecto inhibitorio que se le atribuía al receptor CB1 (Maccarrone et al., 2005). En nuestra experimentación, el antagonista rimonabant actuó como agonista parcial y no revirtió el efecto del agonista CB1.

Al incubar los espermatozoides con el agonista específico para el receptor CB2, JWH-015, también se observó un descenso dosis-dependiente en el porcentaje de espermatozoides de tipo "a" (espermatozoides con velocidad alta con trayectoria rectilínea) pero en este caso, como consecuencia, aumentó el porcentaje de espermatozoides de tipo "b" (espermatozoides con velocidad media con trayectoria poco o nada rectilínea), con respecto al control. Además, el antagonista SR144528 revirtió el efecto del agonista CB2.

Por tanto, la activación de los receptores CB1 y CB2 bajó el porcentaje de espermatozoides con mejor movilidad (tipo a) pero, mientras la activación del receptor CB1 inhibió la movilidad espermática, la activación del receptor CB2 sólo ralentizó la movilidad.

En resumen, nuestros datos indican que los cannabinoides, aparte de modular la reproducción vía hipotálamo-hipófisis, también podrían actuar a través de sus receptores directamente en los espermatozoides y además, parece que pudieran modular la velocidad espermática de manera distinta según la concentración cannabinoide y el receptor de cannabinoides que activen.

Así que, desde un punto de vista más práctico, podemos sugerir que el tono cannabinoide al que va a estar expuesto el espermatozoide en los diferentes ambientes que atraviesa en su camino hacia el ovocito, podría regular parte de su actividad en cada una de las etapas del proceso reproductivo. Y si eso fuera así, el análisis de los componentes del sistema cannabinoide tanto en el espermatozoide como en el tracto genital femenino, podría contribuir en el diagnóstico y tratamiento de alguno de los problemas de fertilidad humana de etiología idiopática.

Ekaitz Agirregoitia

Gammon C. M., Freeman G. M., Xie W. H., Petersen S. L., Wetsel W. C.: Regulation of gonadotropin-releasing hormone secretion by cannabinoids. *Endocrinology* 2005, 146(10):4491-4499.

Maccarrone M., Barboni B., Paradisi A., Bernabo N., Gasperi V., Pistilli M. G., Fezza F., Lucidi P., Mattioli M.: Characterization of the endocannabinoid system in boar spermatozoa and implications for sperm capacitation and acrosome reaction. *J Cell Sci* 2005, 118(Pt 19):4393-4404.

Meizel S.: The sperm, a neuron with a tail: 'neuronal' receptors in mammalian sperm. *Biol Rev Camb Philos Soc* 2004, 79(4):713-732.

Mortimer S. T.: A critical review of the physiological importance and analysis of sperm movement in mammals. *Hum Reprod Update* 1997, 3(5):403-439.

Rossato M., Ion Popa F., Ferigo M., Clari G., Foresta C.: Human sperm express cannabinoid receptor Cb1, the activation of which inhibits motility, acrosome reaction, and mitochondrial function. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90(2):984-991.

Schuel H., Burkman L. J.: A tale of two cells: endocannabinoid-signaling regulates functions of neurons and sperm. *Biol Reprod* 2005, 73(6):1078-1086.

Turner R. M.: Moving to the beat: a review of mammalian sperm motility regulation. *Reprod Fertil Dev* 2006, 18(1-2):25-38.

3. "El plan piloto sobre el uso terapéutico del cannabis en cataluña" (Marta Duran y Dolors Capellà)

En 2005 el *Departament de Salut* de la *Generalitat de Catalunya* informaba del inicio de un proyecto piloto de dispensación de cannabis, bajo prescripción médica, en algunas oficinas de farmacia. El proyecto respondía a la realidad de un grupo de pacientes con patologías graves que se estaban automedicando con cannabis sin ningún tipo de garantía de calidad, sin control médico a través de canales poco recomendables y con el *handicap* de ser estigmatizados¹.

Este programa se puso en marcha en el 2006 tras largas negociaciones entre el *Departament de Salut* y el Ministerio de Sanidad y Consumo. Finalmente se aceptó su puesta en marcha con un extracto de cannabis (EC) (Sativex®) que desde un punto de vista administrativo tenía ventajas legales y de disponibilidad frente a la planta del cannabis que fue el producto propuesto inicialmente. Su aprobación para el tratamiento del dolor neuropático secundario a la esclerosis múltiple (EM) en Canadá permitió agilizar los trámites necesarios para poder dispensarlo como medicación extranjera en la misma indicación y como uso compasivo para la espasticidad en pacientes con EM, para el dolor neuropático crónico y para la anorexia caquexia en pacientes con

SIDA o cáncer. Para estas indicaciones se disponía de suficiente evidencia científica para justificar su uso². Este extracto se administra por vía sublingual o en la mucosa oral en forma de pulverizador. Cada pulverización dispensa 100 µl y contiene 2,7 mg de Tetrahidrocannabinol y 2,5 mg de Cannabidiol así como un 5% de otros cannabinoides. La utilización de este medicamento tiene una cierta complejidad dado que hay que ajustar la pauta de tratamiento para cada paciente hasta alcanzar la dosis óptima que permita controlar los síntomas con efectos indeseados tolerables mediante una escalada de dosis lenta e individualizada.

El programa piloto ha dado origen al estudio SEGUIVEX³. Se trata de un estudio prospectivo y observacional cuyo objetivo ha sido describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes que han recibido el EC como uso compasivo para el dolor y la espasticidad de la EM, en el dolor neuropático crónico y el síndrome de anorexia caquexia en pacientes que no responden a las alternativas terapéuticas disponibles. Los objetivos secundarios han sido describir los beneficios referidos por los pacientes, la dosis más frecuentemente

utilizada, la tolerabilidad, la calidad de vida y la satisfacción por parte del personal sanitario y los pacientes.

La indicación de náuseas y vómitos (NyV) secundarios a la quimioterapia (QT) antineoplásica no se inició en enero de 2006 (a pesar de ser la indicación mejor documentada de los cannabinoides) ya que se desconocía la tolerabilidad a la escalada de dosis rápida de este producto (los cinco días tras la administración de la QT). Por este motivo se diseñó el ensayo clínico piloto SATEME⁴, un ensayo clínico multicéntrico, con asignación aleatoria, de grupos paralelos, doble ciego y controlado con placebo para evaluar la eficacia preliminar y tolerabilidad del Sativex® añadido al tratamiento de referencia para la prevención de las NyV tardíos producidos por la QT moderadamente emetógena. Desde enero de 2006 hasta abril de 2007 se incluyeron 16 pacientes que mostraron buena tolerabilidad al tratamiento con resultados de eficacia preliminar positivos. Un 71% (5/7) de los pacientes en el grupo Sativex® y un 22% (2/9) en el grupo placebo presentaron una respuesta completa en el control de las náuseas y vómitos tardíos. Estos resultados justificaron la extensión del uso compasivo del EC a las NyV secundarias a la QT.

El estudio SEGUIDEX se ha llevado a cabo en seis hospitales del área de Barcelona: Vall d'Hebron, Clínic Provincial, Hospital del Mar, Bellvitge, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y Germans Trias i Pujol y el promotor ha sido el *Departament de Salut* de la *Generalitat de Catalunya*. Se ha contado con la colaboración de investigadores médicos, farmacéuticos y enfermeras. Este carácter multidisciplinar del estudio ha comportado un gran esfuerzo por parte de todas las instituciones implicadas y ha representado un modelo de coordinación innovador y eficaz entre los diferentes profesionales sanitarios.

El 100% de los pacientes han sido vigilados por su médico especialista y además un 55% se han seguido en oficina de farmacia, el 22,4% en la farmacia del hospital y un 20,6% por personal de enfermería.

Desde enero de 2006 hasta diciembre de 2007 se han reclutado 207 pacientes (32 para el tratamiento de dolor neuropático en EM, 54 para el tratamiento de la espasticidad en pacientes con EM, 47 para el dolor neuropático de diversas etiologías, 41 para el tratamiento del síndrome de anorexia-caquexia en pacientes oncológicos o SIDA y 33 para el tratamiento de las NyV secundarios a la QT). Se trata de pacientes graves, con enfermedades crónicas de larga evolución, polimedicados, con mala respuesta a los tratamientos habituales y baja calidad de vida. La proporción de pacientes con dolor neuropático intenso o intolerable secundario a EM ha pasado de 66% al inicio del estudio a 35% a la última visita. Las proporciones para la espasticidad son de un 68% a un 52% y para los pacientes con dolor neuropático de diversa etiología de un 84% a 72% en la última visita. A la mayoría de pacientes con síndrome de anorexia caquexia les ha mejorado el hambre. La proporción de pacientes con poca o nada de hambre ha pasado de 83% a 25% en la última visita. Estos pacientes también han manifestado una mejora del estado de ánimo y la calidad de vida. Una tercera parte de los pacientes con náuseas en el ciclo de QT previo a la entrada del estudio no las han tenido en los ciclos sucesivos de tratamiento y a los que han persistido con náuseas a todos les ha disminuido su duración e intensidad al final del tratamiento. Un 21,7% de los pacientes no han tenido vómitos en los ciclos sucesivos de tratamiento y al resto les ha disminuido la duración y la intensidad media de éstos al final del tratamiento. A pesar de que un 87% de

pacientes ha notificado algún efecto indeseado (EI), éstos han sido leves (sequedad de boca, somnolencia, mareo, alteración del gusto) y bien tolerados. Aún así, un tercio de los pacientes ha abandonado el tratamiento por EI y un 19% por falta de eficacia. Asimismo, la mitad de los pacientes que han recibido el tratamiento se muestran satisfechos ya que han percibido una mejora en su sintomatología.

Hay que remarcar que se trataba de pacientes que no respondían a los tratamientos convencionales y con una calidad de vida muy deficiente.

A pesar de las limitaciones metodológicas de estos estudios (que no permiten sacar conclusiones sobre la eficacia del Sativex®) y aunque hacen falta más ensayos clínicos por poder definir con precisión su lugar en terapéutica, nuestros resultados respaldan su uso compasivo cuando fallan otros tratamientos. Después del inicio de este Programa en Cataluña, otros hospitales del Estado Español han podido también acceder al tratamiento por la vía de uso compasivo o medicación extranjera, según la indicación terapéutica.

Marta Duran y Dolors Capellà

Fundación Institut Català de Farmacologia
Dpto. de Farmacología toxicología i terapéutica de la Universidad Autónoma de Barcelona

1. Duran M, de las Heras MJ, Sabaté M, Laporte JR, Capellà D. Uso terapéutico del cannabis: resultados de una entrevista prospectiva en Cataluña. Med Clin (Barc) 2005; 124: 78-9.

2. Duran M, Laporte JR, Capellà D. Ús terapèutic del cannabis i els seus derivats 2003. Fundació Institut Català de Farmacologia. Barcelona: Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya, 2003; Disponible en <http://www.gencat.net/sanitat/depsan/units/sanitat/html/ca/farmacia/doc7234.html>

3. Duran M, Rabanal M, Ballarín E, Pérez E, Puig, Rams N, Manzanera R, Capellà D i grup d'estudi SEGUIVEX. Estudi pilot de seguiment dels pacients que reben Sativex-R com a ús compassiu o com a medicació estrangera des de sis centres hospitalaris de Barcelona per al tractament del dolor neuropàtic, l'espasticitat secundària a esclerosi múltiple o la síndrome d'anorèxia-caquèxia (SEGUIVEX) Disponible en <http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/farmacia/doc12327.html>

4. Duran M, Abanades S, Capellà D i grup d'estudi SATEME. Ensayo clínico piloto, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo, para evaluar la eficacia preliminar y seguridad de un extracto estandarizado de cannabis administrado por vía sublingual (Sativex) añadido al tratamiento de referencia para la prevención y tratamiento de las náuseas y los vómitos tardíos inducidos por la quimioterapia moderadamente emetógena. [en línea] 2008 març [pendiente de publicación; 93. Disponible en <http://www.gencat.net>

4. "Un avance de las ideas que la Comisión de Divulgación de la SEIC está poniendo en marcha" (Guillermo Velasco)

Ante todo un saludo cordial a todos los lectores del Boletín de la SEIC. Si habéis asistido a las asambleas de la SEIC en las diferentes reuniones, recordaréis que uno de los asuntos que siempre sale a colación es la idea de que la SEIC está en una situación privilegiada para poder actuar como distribuidor en la sociedad (y particularmente entre determinados colectivos) de información contrastada y objetiva en relación con la utilización de los cannabinoides y sus derivados.

En la reunión de Bilbao se insistió bastante en que la sociedad hiciese un mayor esfuerzo de divulgación de contenidos y, finalmente, se decidió crear una comisión de divulgación coordinada por nuestro "ex-presi" José Antonio, y a la que también nos apuntamos, Ismael, Javier Palazuelos, Leyre, Moisés y yo mismo.

Por eso, en este número del boletín y aprovechando mi doble condición de miembro rotatorio del comité editorial y

miembro de la comisión de divulgación, he pensado que podía ser interesante comentar algunas de las líneas maestras de lo que pretendemos que sean las actuaciones divulgativas de la SEIC, que esperamos contribuyan a darle esa mayor visibilidad y -porqué no- utilidad social que se venía reclamando.

En cuanto a la filosofía de las actuaciones a llevar a cabo, obviamente, la objetividad científica debe ser el armazón de esta sección. Somos conscientes de que resulta muy fácil introducir sesgos ideológicos o emocionales derivados de los numerosos condicionantes positivos o negativos, pero muchas veces subjetivos, que sobre la utilización de los derivados de la marihuana hemos ido acumulando a lo largo del tiempo. Por eso, desde la comisión creemos que la sección debe reflejar la complejidad de los estudios científicos de los cannabinoides de la manera más clara y concisa posible, tratando de hacer un esfuerzo sintético, pero evitando recurrir a las simplificaciones y generalizaciones que tan habituales son en las informaciones relacionadas con el uso de derivados de la marihuana.

Puesto que parece claro que los dos asuntos que más interés despiertan en la sociedad en relación con los cannabinoides son, por una parte los efectos derivados de su utilización lúdica (hoy en día ampliamente generalizada) y por otra, sus aplicaciones terapéuticas, esos creemos que deben ser los asuntos a los que dedique un mayor esfuerzo la comisión de Divulgación.

En las informaciones relacionadas con la utilización de derivados de la marihuana es bastante frecuente que los consumidores habituales se apoyen en el potencial terapéutico como una forma de justificar su consumo. Por otro lado los detractores de su utilización (sea lúdica o terapéutica) tienden a destacar por encima de todo

sus efectos perniciosos. Creemos que una forma de luchar contra esa forma más o menos simplificada de interpretar las cosas es tratar de elaborar contenidos que vayan directamente dirigidos a los colectivos implicados. Por ejemplo, padres, educadores e incluso consumidores necesitan una cierta base científica para poder explicar cuáles son los efectos del consumo lúdico y más o menos continuado de los derivados de la marihuana, así como de los riesgos que lleva aparejados. Por otro lado, los médicos y pacientes demandan información acerca de hasta qué punto los derivados de los cannabinoides pueden ser útiles para el tratamiento de determinadas patologías, así como de qué tipo de efectos secundarios tanto a corto como a medio plazo pueden esperar de su utilización. Trataremos por tanto de, en la medida de lo posible, dar respuestas a esas cuestiones aunque a veces la respuesta no sea "blanco" o "negro" sino que implique la utilización de una serie de tonalidades de gris.

Desde el punto de vista práctico, las primeras actuaciones de la comisión afectarán a la organización de la página web. No hace falta extenderse mucho en explicar que hoy en día Internet es el principal escaparate para la difusión de cualquier tipo de contenido, particularmente entre colectivos no especializados en un determinado asunto (en este caso los efectos de los cannabinoides). La primera iniciativa de la comisión ha sido por tanto remodelar la actual página web de la sociedad con objeto de darle un poco más de vistosidad y, sobre todo, incorporar varias secciones dedicadas de forma específica a la divulgación de información relacionada con los cannabinoides. El borrador de la página ya se ha elaborado y esperamos que pueda empezar a funcionar a lo largo de este mismo verano. Considerando todo lo anterior, hemos decidido incluir

dentro de la sección de divulgación un apartado específico dedicado al estudio de las aplicaciones terapéuticas y otro al de las cuestiones relacionadas con la utilización lúdica de los cannabinoides. Por otro lado también se incluirá un catálogo de diapositivas a disposición de público e investigadores (ya hemos empezado a pedir vuestra colaboración para que las vayáis elaborando) y una sección de preguntas, incluyendo un apartado de preguntas frecuentes.

En todo caso, aunque a veces lo parezca, no todo es electrónica en esta sociedad. Así, el otro aspecto en el que se ha estado trabajando desde la comisión de divulgación (apoyándonos en la experiencia previa de nuestro ex-presidente y de algunos otros de los comisionados) ha sido la programación de charlas divulgativas en institutos y colegios, así como la participación de

miembros de la sociedad en diversas actividades divulgativas tales como la semana de la ciencia o del cerebro. Con el fin de que esas actividades tengan la máxima difusión incorporaremos en la página web un apartado en el que aparezcan las próximas charlas, conferencias o eventos en los que participen miembros de la SEIC y que estén relacionados con la divulgación.

En fin cannabinólogos, no me extiendo más. Ahora sólo queda arrimar el hombro para poder poner en marcha todas estas ideas. Por supuesto cualquier sugerencia o aportación que podáis hacer será muy bienvenida. Seguiremos informando.

Guillermo Velasco

5. Charo de Miguel, Billy Martin y Michael Walker, *In Memoriam*

A Charo.

Se fue y nos dejó solos,
con el recuerdo de su trabajo bien
hecho,
con la dulzura de su trato,
con la bondad de sus gestos.

¿Por qué el Señor se lleva siempre a los mejores?

¿Será, quizás, para que imitemos su ejemplo?

Este año 2008 también se nos ha llevado al profesor Billy R. Martin de la "Virginia Commonwealth University" en Estados Unidos, después de una larga lucha contra el cáncer. Billy era profesor de Farmacología en esa universidad y director del departamento de Farmacología y Toxicología de la Facultad de Medicina. Tuve el enorme placer de conocerle en el año 1998

Charo, lo de "en cualquier lugar que estés"

queda muy lejos.

Yo te siento más cerca, entre nosotros, luchando por el mundo de tus sueños.

Y, junto a ti, nosotros estaremos, tratando de ser buenos.

Y espero que algún día nos invites a la casa que tienes en el Cielo

JARA

cuando le invitamos a participar en el primer simposio internacional sobre cannabinoides que organizamos con la Fundación Ramón Areces en Madrid, y luego he seguido en contacto con él en numerosas ocasiones gracias a su importante labor en la ICRS y en el campo de los cannabinoides. Recuerdo varias anécdotas de ese viaje a Madrid en 1998. Una de ellas, cuando nos

°encontramos Julián Romero y yo con él en el aeropuerto de Barajas tras su viaje cruzando el Atlántico y nos comentó, casi a bote pronto y de forma inesperada, lo feliz que se sentía porque minutos antes de coger el vuelo a Madrid le habían comunicado que el NIH de Estados Unidos acababa de aprobar un "grant" para su grupo para 5 años y por un valor que ahora no recuerdo exactamente, pero que aquel día, tanto a Julián como a mí, nos pareció de otra galaxia, acostumbrados como estábamos a los proyectos financiados por las agencias españolas. Fuimos los primeros conocidos con los que se encontró tras recibir la noticia y no pudo por menos que compartir con nosotros esa felicidad, a pesar de la sana envidia que nos despertó. Otras cosas que recuerdo de ese viaje a España son su enorme humanidad, su sencillez, su admirable conocimiento del campo de los cannabinoides y su espectacular admiración por los dulces españoles de los que dio buena cuenta en varias ocasiones al grito de.... "this is delicious".

Billy ha sido uno de los grandes de la investigación sobre los cannabinoides. Seguro que la mayoría de nosotros recordamos alguno de sus innumerables trabajos científicos publicados en las mejores revistas del área de la Farmacología y la Toxicología, trabajos que seguro habremos incluido más de una vez en la lista de referencias de los nuestros. Su actividad investigadora siempre ha versado sobre las bases neurobiológicas

La repentina muerte del Profesor Michael Walker el pasado mes de enero nos cogió por sorpresa y causó un profundo pesar a todos aquellos que tuvimos el privilegio de conocerle. Michael tenía un carácter reservado que le hacía ser muy celoso de su intimidad, de modo que nadie sospechó de su mal estado de salud hasta que fue demasiado tarde.

de la adicción abarcando un amplio número de sustancias, PCP, nicotina y otras, motivo por el que fue presidente del prestigioso "College on Problems of Drug Dependence". Billy hizo contribuciones realmente relevantes en ese campo, estando durante numerosos años en el "topten" de los científicos más citados en el área de la Farmacología y la Toxicología. Dentro de su vasta actividad científica, los cannabinoides ocuparon un lugar muy importante. Billy fue el primer investigador en demostrar que los efectos comportamentales de la marihuana eran causados por el $\Delta 9$ -THC, y cómo la administración crónica de marihuana o de $\Delta 9$ -THC producía tolerancia en animales de laboratorio, observaciones que han estado en la base del trabajo que hemos desarrollado posteriormente muchos otros investigadores. Su importancia en el campo de los cannabinoides la refrenda también el hecho de que fue el primer presidente de la ICRS, que fue asesor de la Organización Mundial de la Salud en este campo, y que recibió en el año 2001, precisamente en la reunión de la ICRS de El Escorial, el "Raphael Mechoulam Award" por su trayectoria en este campo. Esto le certifica como un científico excepcional, pero los que le conocimos podemos también decir que además fue una persona con una excepcional capacidad de querer y ser querido. Le echaremos mucho de menos...

Javier Fernández Ruiz

Sin duda alguna, muchos de los que trabajamos en la investigación sobre cannabinoides recordaremos las principales contribuciones que el profesor Walker y su grupo realizaron a esta área del saber. Entre ellas, la primera descripción de la localización de los receptores CB1 y de la enzima FAAH a escala celular en el cerebro de la rata o la del síndrome de abstinencia

inducido mediante la administración de rimonabant. Aunque quizá la contribución por la que será más recordado sea la de la caracterización y cuantificación de endocannabinoides mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas. Con anterioridad a estos trabajos, Michael labró su carrera científica en el campo de los opioides. Entre los distintos lugares por los que pasó, tenía especial afecto por su período postdoctoral en el laboratorio de la Dra. Huda Akil. A mediados de los 90, y con la decisiva participación del Profesor Kang Tsou (fallecido en 1999) y la Dra. Clara Sañudo-Peña, Michael consiguió formar un equipo de altísimo nivel en el campo de los cannabinoides. Yo tuve el privilegio de ser testigo de aquella etapa y de la excitación que sus descubrimientos iban generando. Recuerdo nítidamente, por ejemplo, el sano orgullo con el que Michael exhibía el cromatograma en el que se discriminaba una cantidad de 440 átomos (440×10^{-18} moles!!) de anandamida.

Tal y como se dijo en el homenaje que ha recibido en el último congreso de la ICRS en Aviemore, una de las más

llamativas características de Michael fue la de ser capaz de reinventarse como científico de forma continua. Así por ejemplo, aunque psicólogo de formación, fue capaz de alcanzar las más altas cotas en campos tan dispares como la electrofisiología o, más recientemente, la lipidómica.

Trabajador incansable, estaba dotado de una gran inteligencia también para las relaciones personales. Le gustaba gastar bromas con frecuencia y tenía la capacidad de escuchar con atención a todo aquél que se dirigía a él. No hacía distinciones hacia sus interlocutores, de modo que trataba por igual a los estudiantes y a los grandes científicos. Sus consejos, dosificados con prudencia, nos han sido de utilidad a más de uno. Presumía de sus orígenes familiares irlandeses, para lo bueno y para lo malo, siempre aplicando un fino sentido del humor.

Su ejemplo perdurará en muchos de nosotros y le recordaremos con profundo afecto y respeto.

Julián Romero

6. Agenda

International Symposium on Drug Abuse
28-29 julio, 2008
Isla de São Miguel, Islas Azores (Portugal)
<http://www.idars.org/docs/meetings.html>

12th International Conference on in vivo methods
10-14 agosto, 2008
Vancouver (Canadá)
<http://www.invivo2008.com>

EBPS (European Behavioural Pharmacology Society) International Workshop on Behavioural Genetics and NeuroPsychiatric Disorders
25-27 agosto, 2008
University College Cork, Cork, Irlanda
<http://www.cork2008.ebps.org>

21st ECNP (European College of Neuropsychopharmacology) Meeting
30 agosto- 3 septiembre 2008
Barcelona
<http://www.ecnp.eu/emc.asp>

The 1st World Forum Against Drugs
8-10 septiembre, 2008
Estocolmo (Suecia)
<http://www.wfad08.org/>

XXXI Congreso de la SEBBM
10-13 septiembre, 2008
Bilbao (España)
<http://sebbm.bq.ub.es/XXXICongreso/>

7. Últimas publicaciones sobre cannabinoides de grupos españoles (según datos extraídos de *PubMed*)

Alen F, Moreno-Sanz G, Isabel de Tena A, Brooks RD, López-Jimenez A, Navarro M, López-Moreno JA. Pharmacological activation of CB1 and D2 receptors in rats: predominant role of CB1 in the increase of alcohol relapse. *Eur J Neurosci*. 2008 Jun 11. [Epub ahead of print]

Rubio-Araiz A, Arévalo-Martín A, Gómez-Torres O, Navarro-Galve B, García-Ovejero D, Suetterlin P, Sánchez-Heras E, Molina-Holgado E, Molina-Holgado F. The endocannabinoid system modulates a transient TNF pathway that induces neural stem cell proliferation. *Mol Cell Neurosci*. 2008 Apr 10. [Epub ahead of print]

Robledo P, Berrendero F, Ozaita A, Maldonado R. Advances in the field of cannabinoid-opioid cross-talk. *Addict Biol*. 2008 Jun;13(2):213-24.

Pavón FJ, Serrano A, Pérez-Valero V, Jagerovic N, Hernández-Folgado L, Bermúdez-Silva FJ, Macías M, Goya P, de Fonseca FR. Central versus peripheral antagonism of cannabinoid CB1 receptor in obesity: effects of LH-21, a peripherally acting neutral cannabinoid receptor antagonist, in Zucker rats. *J Neuroendocrinol*. 2008 May;20 Suppl 1:116-23.

García-Arencibia M, Ferraro L, Tanganelli S, Fernández-Ruiz J. Enhanced striatal glutamate release after the administration of rimonabant to 6-hydroxydopamine-lesioned rats. *Neurosci Lett*. 2008 Jun 13;438(1):10-3.

Marco EM, Adriani W, Llorente R, Laviola G, Viveros MP. Detrimental psychophysiological effects of early maternal deprivation in adolescent and adult rodents: Altered responses to cannabinoid exposure. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008 Apr 3. [Epub ahead of print]

Caffarel MM, Moreno-Bueno G, Cerutti C, Palacios J, Guzman M, Mechta-Grigoriou F, Sanchez C. JunD is involved in the antiproliferative effect of Delta(9)-

tetrahydrocannabinol on human breast cancer cells. *Oncogene*. 2008 May 5. [Epub ahead of print]

López-Moreno JA, González-Cuevas G, Moreno G, Navarro M. The pharmacology of the endocannabinoid system: functional and structural interactions with other neurotransmitter systems and their repercussions in behavioral addiction. *Addict Biol*. 2008 Jun;13(2):160-87.

Perez J, Ribera MV. Managing neuropathic pain with Sativex: a review of its pros and cons. *Expert Opin Pharmacother*. 2008 May;9(7):1189-95.

Rubio M, Fernández-Ruiz J, de Miguel R, Maestro B, Michael Walker J, Ramos JA. CB1 receptor blockade reduces the anxiogenic-like response and ameliorates the neurochemical imbalances associated with alcohol withdrawal in rats. *Neuropharmacology*. 2008 May;54(6):976-88.

García-Algar O, Kulaga V, Gareri J, Koren G, Vall O, Zuccaro P, Pacifici R, Pichini S. Alarming prevalence of fetal alcohol exposure in a Mediterranean city. *Ther Drug Monit*. 2008 Apr;30(2):249-54.

Mayoral M, Calderón H, Cano R, Lombardero M. Allergic rhinoconjunctivitis caused by *Cannabis sativa* pollen. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008;18(1):73-4.

Blázquez C, Salazar M, Carracedo A, Lorente M, Egia A, González-Feria L, Haro A, Velasco G, Guzmán M. Cannabinoids inhibit glioma cell invasion by down-regulating matrix metalloproteinase-2 expression. *Cancer Res*. 2008 Mar 15;68(6):1945-52.

Viso A, Cisneros JA, Ortega-Gutiérrez S. The medicinal chemistry of agents targeting monoacylglycerol lipase. *Curr Top Med Chem*. 2008;8(3):231-46.

de Larramendi CH, Carnés J, García-Abujeta JL, García-Endrino A, Muñoz-Palomino E, Huertas AJ, Fernández-Caldas E, Ferrer A. Sensitization and allergy to *Cannabis sativa* leaves in a population of tomato (*Lycopersicon esculentum*)-sensitized patients. *Int Arch Allergy Immunol*. 2008;146(3):195-202.

de Sola Llopis S, Miguelez-Pan M, Peña-Casanova J, Poudevida S, Farre M, Pacifici R, Böhm P, Abanades S, García AV, Zuccaro P, de la Torre R. Cognitive performance in recreational ecstasy polydrug users: a two-year follow-up study. *J Psychopharmacol*. 2008 Jan 21. [Epub ahead of print]

Bermúdez-Silva FJ, Suárez J, Baixeras E, Cobo N, Bautista D, Cuesta-Muñoz AL, Fuentes E, Juan-Pico P, Castro MJ, Milman G, Mechoulam R, Nadal A, Rodríguez de Fonseca F. Presence of functional cannabinoid receptors in human endocrine pancreas. *Diabetologia*. 2008 Mar;51(3):476-87.

Núñez E, Benito C, Tolón RM, Hillard CJ, Griffin WS, Romero J. Glial expression of cannabinoid CB(2) receptors and fatty acid amide hydrolase are beta amyloid-linked events in Down's syndrome. *Neuroscience*. 2008 Jan 2;151(1):104-10.

Aso E, Ozaita A, Valdizán EM, Ledent C, Pazos A, Maldonado R, Valverde O. BDNF impairment in the hippocampus is related to enhanced despair behavior in CB1 knockout mice. *J Neurochem*. 2008 Apr;105(2):565-72.

Correa F, Docagne F, Clemente D, Mestre L, Becker C, Guaza C. Anandamide inhibits IL-12p40 production by acting on the promoter repressor element GA-12: possible involvement of the COX-2 metabolite prostamide E(2). *Biochem J.* 2008 Feb 1;409(3):761-70.

Martín AB, Fernandez-Espejo E, Ferrer B, Gorriti MA, Bilbao A, Navarro M, Rodríguez de Fonseca F, Moratalla R. Expression and Function of CB(1) Receptor in the Rat Striatum: Localization and Effects on D(1) and D(2) Dopamine Receptor-Mediated Motor Behaviors. *Neuropsychopharmacology.* 2008 Jun;33(7):1667-79.

Touriño C, Ledent C, Maldonado R, Valverde O. CB1 cannabinoid receptor modulates 3,4-methylenedioxymethamphetamine acute responses and reinforcement. *Biol Psychiatry.* 2008 Jun 1;63(11):1030-8.

Benito C, Tolón RM, Pazos MR, Núñez E, Castillo AI, Romero J. Cannabinoid CB2 receptors in human brain inflammation. *Br J Pharmacol.* 2008 Jan;153(2):277-85.

Arévalo-Martín A, García-Ovejero D, Gómez O, Rubio-Araiz A, Navarro-Galve B, Guaza C, Molina-Holgado E, Molina-Holgado F. CB2 cannabinoid receptors as an emerging target for demyelinating diseases: from neuroimmune interactions to cell replacement strategies. *Br J Pharmacol.* 2008 Jan;153(2):216-25.

Crespo I, Gómez de Heras R, Rodríguez de Fonseca F, Navarro M. Pretreatment with subeffective doses of Rimonabant attenuates orexigenic actions of orexin A-hypocretin 1. *Neuropharmacology.* 2008 Jan;54(1):219-25.

Lamota L, Bermudez-Silva FJ, Marco EM, Llorente R, Gallego A, Rodríguez de Fonseca F, Viveros MP. Effects of adolescent nicotine and SR 147778 (Surinabant) administration on food intake, somatic growth and metabolic parameters in rats. *Neuropharmacology.* 2008 Jan;54(1):194-205.

Blázquez C, Carracedo A, Salazar M, Lorente M, Egia A, González-Feria L, Haro A, Velasco G, Guzmán M. Down-regulation of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in gliomas: a new marker of cannabinoid antitumoral activity? *Neuropharmacology.* 2008 Jan;54(1):235-43.

Serrano A, Del Arco I, Javier Pavón F, Macías M, Perez-Valero V, Rodríguez de Fonseca F. The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716A (Rimonabant) enhances the metabolic benefits of long-term treatment with oleoylethanolamide in Zucker rats. *Neuropharmacology.* 2008 Jan;54(1):226-34.

Composición de la Junta Directiva de la SEIC

<u>Presidente:</u>	Javier Fernández Ruiz (Universidad Complutense de Madrid)
<u>Vicepresidente:</u>	Carmen Guaza (Instituto Cajal, CSIC, Madrid)
<u>Tesorero:</u>	Julián Romero (Fundación Hospital Alcorcón, Madrid)
<u>Vocales:</u>	Koldo Callado (Universidad del País Vasco) Emilio Fernández Espejo (Universidad de Sevilla) Moisés García Arencibia (Universidad Complutense de Madrid) Eduardo Molina-Holgado (Hospital Nacional de Parapléjicos, Toledo) Eduardo Muñoz (Universidad de Córdoba) José Antonio Ramos (Universidad Complutense de Madrid)
<u>Secretario:</u>	Manuel Guzmán (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>