



Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides

Boletín electrónico (abril-junio/2005; número: 9)

Contenidos:

1. Saludo del Presidente
2. "El Proyecto Cannabis" (artículo de Eduardo Muñoz)
3. "Los cannabinoides previenen la patología del Alzheimer" (artículo de María L. de Ceballos)
4. "Second European Workshop on Cannabinoid Research" (artículo de Julián Romero)
5. Premio de la Reunión de la SEIC 2004:
 - "Potencial neuroprotector de los cannabinoides en modelos animales de la enfermedad de Parkinson" (artículo de Moisés García-Arencibia)
6. Asuntos diversos
 - Cuestionarios sobre los efectos psicológicos de los cannabinoides (Luis Núñez y Ricardo Navarrete)
 - Sección técnica y foro telemático de discusión
7. Noticias
 - GW Pharmaceuticals anuncia la aprobación del Sativex en Canadá
 - GW Pharmaceuticals acelera sus planes para comercializar el Sativex en Estados Unidos
 - GW Pharmaceuticals anuncia resultados positivos del Sativex en el tratamiento del dolor oncológico
8. Agenda
9. Últimas publicaciones sobre cannabinoides de investigadores españoles

1. Saludo del Presidente

La primera noticia que quiero daros en este boletín es la respuesta afirmativa que hemos tenido a la petición realizada por los Departamentos de Bioquímica de las Facultades de Medicina y Biológicas y de Psicobiología de la Facultad de Psicología de la Universidad Complutense, para que el Dr. Mechoulam sea nombrado Doctor *Honoris Causa* por dicha Universidad. Sobra todo lo que podamos decir sobre sus méritos en el campo de los cannabinoides, pero sí conviene recordar la ayuda que nos ha dado a muchos de los que trabajamos en este campo y su permanente disposición a participar en todas las reuniones a las que le hemos invitado a venir.

En segundo lugar, la petición realizada en este boletín por los doctores Navarrete y Núñez, es un ejemplo de que la SEIC, que por las circunstancias de su nacimiento y los currícula de sus progenitores, es eminentemente de investigación básica, debe estar abierta a la realización del trabajo aquí propuesto y de todos aquellos tipos de investigaciones, que

desde un punto de vista más clínico, puedan contribuir al desarrollo de nuestros conocimientos en el campo de los cannabinoides.

Finalmente felicitar a los responsables de la "nueva edición" de este boletín por lo bien que quedó el anterior y lo bien que supongo va a quedar el siguiente, dado que como aquí no hay censura previa, lo leeré a la vez que todos vosotros.

Un saludo. José A. Ramos.

2. El Proyecto Cannabis

El *Cannabis sativa* se ha utilizado como planta medicinal desde hace miles de años. Que tengamos conocimiento, esta planta ya fue usada como planta ceremonial y medicinal por los asirios 3.000 años a.C. y fue introducida en la medicina tradicional china hace 2.700 años a.C. La planta contiene más de 60 compuestos simples denominados cannabinoides y alrededor de 200-250 compuestos no cannabinoides. Actualmente y aunque existen un gran número de estudios científicos que demuestran el potencial terapéutico del *Cannabis sativa* y sus derivados, esta planta plantea un serio problema de imagen debido a sus actividades psicotrópicas y así, su uso mayoritario como droga de abuso ha sido, y es, una verdadera lacra para su desarrollo como planta medicinal en Occidente.

Los estudios realizados con compuestos puros aislados de la planta han dado lugar a la generación del fármaco sintético Marinol[®] basado en el principio psicoactivo de la planta, el Δ^9 -THC. Este fármaco está indicado para el tratamiento de las náuseas y vómitos asociados a la quimioterapia y siempre como segunda elección cuando han fallado otros anti-eméticos no psicoactivos. Más recientemente también se está prescribiendo Marinol[®] para el tratamiento de la anorexia y pérdida de peso asociada al SIDA y para combatir los efectos secundarios de la agresiva terapia anti-retroviral.

A pesar del potencial terapéutico del Marinol[®] hay suficientes evidencias de que el uso de la planta es superior en términos médicos al THC de síntesis. El sinergismo entre los compuestos existentes en la planta, los efectos mediados de forma independiente a la activación del receptor CB1, la vía de aplicación, etc., podrían explicar esta aserción. En este sentido, la empresa GW Pharmaceutical ha desarrollado un extracto derivado de *Cannabis sativa* estandarizado en cuanto a sus condiciones de cultivo, procedimiento de extracción y contenido en THC y CBD denominado Sativex[®] que se aplica de forma sublingual. En el año 2003 se publicaron en la revista Lancet los resultados de un ensayo clínico con más de 600 pacientes de Esclerosis Múltiple que fueron tratados oralmente con extracto de *Cannabis sativa* y, aunque el tratamiento no mejoró la espasticidad muscular, los pacientes valoraron positivamente dicho tratamiento. Sativex[®] ha sido recientemente autorizado en Canadá para combatir el dolor de origen neuropático en pacientes con Esclerosis Múltiple.

La fitoterapia actual tiene como base fundamental los conocimientos que hemos heredado sobre el uso médico de una determinada planta a lo largo de cientos o miles de años (etnobotánica). Sin embargo, estos conocimientos heredados, aunque de enorme valor, deben ser rigurosamente validados con las herramientas tecnológicas que disponemos en la actualidad. De esta

manera se pueden identificar no sólo los nuevos compuestos bioactivos contenidos en dichas plantas sino también nuevas dianas terapéuticas. Este ha sido el caso de *Cannabis sativa*, donde el descubrimiento del compuesto activo THC ha dado paso a la identificación del Sistema Endocannabinoide, el cual nos ofrece atractivas dianas moleculares susceptibles de ser manipuladas farmacológicamente.

Otro aspecto crítico en el desarrollo de fitomedicinas es el control de la producción del extracto de la planta. La estandarización de un fitoextracto en cuanto a su producción y contenido en principios activos es crítica para que podamos hablar del desarrollo de *Cannabis sativa* como herramienta terapéutica de primera elección en determinadas patologías. Una vez producidos, los extractos deben ser testados en modelos "in vitro" e "in vivo" diseñados específicamente para valorar su posible aplicación en determinadas patologías.

Dentro del VI Programa Marco de Investigación, la UE ha financiado a un consorcio formado por tres PYMES, una multinacional y cinco Universidades Europeas para desarrollar el proyecto "*Standardised extracts of Cannabis for use in the treatment of migraine and rheumatoid arthritis*" (CANNABIS). Dicho proyecto está coordinado por el Prof. Michael Heinrich de la Universidad de Londres (School of Pharmacy) tendrá una duración de 24 meses y tiene un coste de 1.883.100 € de los que 1.436.950 serán financiados por la UE.

El objetivo final del proyecto es el desarrollo de un proceso de extracción del *Cannabis Sativa* que permita producir nuevos preparados derivados de la planta para su uso en migraña y artritis reumatoide. Para ello, este consorcio multidisciplinar estudiará cultivares legales seleccionados genéticamente y se obtendrán diferentes tipos de extractos con contenidos variables en THC y

CBD. Dichos extractos serán testados en diferentes modelos "in vitro" y los más prometedores se estudiarán en modelos animales de artritis reumatoide y migraña. Mientras que para el modelo de artritis se usará el sistema bien conocido de artritis inducida por colágeno, en el caso de la migraña se usará un modelo experimental inducido por activación del sistema trigeminovascular. Un aspecto novedoso de este proyecto es que la respuesta biológica a los extractos de cannabis será medida mediante técnicas de metabolómica combinadas con otros parámetros (clínicos, inmunológicos, histopatológicos, etc..).

La metabolómica permite identificar mediante técnicas de HPLC y NMR un gran número de metabolitos presentes en fluidos biológicos o en extractos celulares. Así, en este proyecto y mediante el estudio de más de 400 metabolitos podremos identificar los perfiles metabolómicos en la artritis inducida por colágeno y en la migraña inducida por activación trigeminovascular. Una vez obtenidos estos perfiles los animales serán tratados con los diferentes extractos seleccionados y los datos metabolómicos obtenidos serán incluidos en una base de datos que contiene otros parámetros analizados. Finalmente mediante el uso de sistemas multivariantes de análisis de datos se validará cada tipo de extracto en relación a la patología estudiada.

Obviamente, numerosos interrogantes nos aparecen en este proyecto. Por ejemplo, no sabemos si la migraña puede ser susceptible de tratamiento con cannabis, ni si el modelo animal que usaremos es el adecuado, ya que hasta el momento no existen modelos animales de migraña. Tampoco podemos saber en este momento si los 400 metabolitos identificados serán suficientes para hacer perfiles metabolómicos que puedan ser usados como marcadores fiables de cada patología. Sin embargo, al usar otro modelo biológico

bien conocido como es la artritis reumatoide pensamos que al menos para esta patología podremos identificar un extracto estandarizado de cannabis que pueda ser utilizado de forma efectiva en pacientes, aunque eso es otra historia que esperamos poder contaros en un futuro no muy lejano.

En resumen los principios en los que nos hemos basado para este proyecto son:

- El *Cannabis Sativa* tiene importantes propiedades medicinales independientes de su actividad psicotrópica.
- El *Cannabis sativa* no es un "bálsamo de Fierabras" pero tampoco una "caja de Pandora".
- La exhaustiva estandarización de cada extracto es un requisito absolutamente necesario para que esta planta pueda ser utilizada en clínica.
- La metabolómica puede ser aplicada para validar distintos extractos de cannabis para su uso en diferentes patologías.

Participantes del Consorcio "CANNABIS"

1. School of Pharmacy, Univ. London, Centre for Pharmacognosy and

Phytotherapy and Dept. of Pharmacology, UK, Prof. Michael Heinrich and Dr. Elizabeth Williamson

2. VivaCell Biotechnology GmbH, Freiburg; DE, Dr. Kurt Appel
3. Universidad de Córdoba, Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, ES; Prof. Eduardo Muñoz.
4. William Ransom & Son plc, Hitchin, UK, Dr. Keith Helliwell
5. Netherlands Organisation for Applied Scientific Research (TNO), TNO Pharma, NL; Dr. Mei Wang and Prof. J. van der Greef with subcontractor OMC (Dutch Ministry of Health, Welfare and Sport, Office for Medicinal Cannabis)
6. Università degli Studi del Piemonte Orientale, Dipartimento di Scienze Chimiche Alimentari Farmaceutiche e Farmacologiche (Novara), IT; Prof. Giovanni Appendino
7. Cerebricon Ltd., Kuopio, FI; Dr. Nina Vartiainen
8. University of Berne, Department for Chemistry and Biochemistry, CH; Dr. M. Lienhart Schmitz
9. Universitätsklinikum Freiburg, DE, Dr. Bernd Fiebich

Rocío Sancho y Eduardo Muñoz

3. Los cannabinoides previenen la patología del Alzheimer

Desde luego parece original que se nos ocurriera usar los cannabinoides, que interfieren con el aprendizaje y la memoria, como todos sabemos, para prevenir la enfermedad de Alzheimer (EA), cuyo principal síntoma es la pérdida de memoria. Nuestra hipótesis era interferir con la marcada activación microglial que existe en la EA y sus modelos experimentales, que podría estar mediada

por el β -amiloide (βA). Además ya existían distintas evidencias de que los cannabinoides eran neuroprotectores frente a daño cerebral agudo, por ej en isquemia, excitotoxicidad o daño contusivo. Cuando comenzamos el trabajo (1) se sabía muy poco sobre la localización, expresión y características de los receptores para cannabinoides en la EA. Hemos encontrado que en la enfermedad neurológica el

receptor CB_1 y el CB_2 se hallaba en las placas (2) asociado a marcadores de activación microglial y en algunas neuronas supervivientes. La expresión del receptor CB_1 se encontraba disminuída en la EA, y aún más su función, y una explicación podría ser el aumento en la nitración de los receptores cannabioides respecto a los controles sanos. Como modelo *in vivo* de la EA utilizamos ratas inyectadas intracerebralmente con βA durante una semana, que mostraron una marcada activación microglial al acabar el tratamiento y fueron incapaces de aprender una tarea de navegación espacial a los dos meses de comenzarla. Cuando los animales recibieron un cannabinoide, el WIN 55,212-2 (WIN), junto con el βA , no presentaron activación microglial y aprendieron la tarea como los animales control (un péptido control con o sin el cannabinoide). Además el WIN previno la pérdida de marcadores neuronales inducida por el tratamiento con βA . Para demostrar la implicación de la microglía en los efectos observados acudimos a cultivos primarios. El HU 210 previno la activación inducida por βA de la microglía en cultivo, reflejada en el cambio morfológico, en un aumento de actividad mitocondrial (en ausencia de proliferación) y en la liberación exacerbada del factor de necrosis tumoral (TNF- α). Lo interesante es que reproducimos ese último efecto con el WIN, que carece de efectos antioxidantes, y con el JWH-133, agonista CB_2 selectivo. Los cannabinoides fueron incapaces de prevenir la toxicidad directa de altas concentraciones de βA sobre neuronas. En cambio sí fueron capaces de

impedir la neurodegeneración que ocurre al exponer microglía activada por concentraciones menores de βA , que no eran neurotóxicas *per se*, en co-cultivos neurona/microglía.

Los cannabinoides interaccionan con distintos subtipos de receptores, dos de los cuales están bien caracterizados. Todas las células neurales expresan el receptor CB_1 responsable de la mayoría de los efectos psicoactivos del cannabis. El receptor CB_2 , en cambio, está presente en microglía. Hemos mostrado que compuestos que activan selectivamente el receptor CB_2 carecen de efectos psicoactivos y además son capaces de disminuir la activación microglial y la neurodegeneración que le acompaña. Resumiendo, proponemos que las alteraciones en receptores para cannabinoides son importantes en la patología de la EA y que los cannabinoides, que combinan efectos antiinflamatorios y neuroprotectores, pueden sentar las bases para nuevas estrategias terapéuticas para la enfermedad.

Agradezco a todos mis coautores sin los cuales el éxito del trabajo no habría sido posible

1. B. G. Ramírez, C. Blázquez, T. Gómez del Pulgar, M. Guzmán, M. L. de Ceballos. Prevention of Alzheimer's disease pathology by cannabinoids: Neuroprotectin mediated by blockade of microglial activation. *J. Neurosci.* 25 (2005) 1904-1913.

2. C. Benito, E. Núñez, R. M. Tolón, E. J. Carrier, A. Rábano, C. J. Hillard, J. Romero. Cannabinoid CB_2 receptors and fatty acid amide hydrolase are selectively overexpressed in neuritic plaque-associated glia in Alzheimer's disease brains. *J. Neurosci.* 23 (2003) 11136-11141.

María L. de Ceballos

4. Second European Workshop on Cannabinoid Research

Como muchos de vosotros ya sabréis, durante los pasados días 29 y 30 de abril ha tenido lugar el 2º simposio

europeo de investigación en cannabinoides. En esta ocasión, la Institución que acogió el evento fue la universidad de Busto-Arsizio

(en las cercanías de Milán), actuando de anfitrionas las profesoras Daniela Parolaro y Tiziana Rubino. La acogida, tal y como preveíamos, fue cálida y atenta, de modo que el ambiente familiar se mantuvo durante el encuentro, al que asistieron alrededor de 200 personas.

El formato del simposio fue idéntico al que se llevó a cabo hace dos años en la Universidad Complutense, de modo que hubo una serie de conferencias invitadas y una extensa sesión de pósters. Creo que el balance global ha sido muy positivo y que el esfuerzo por parte de los organizadores ha obtenido sus frutos.

En el aspecto científico, la verdad es que siempre es un placer escuchar a gente de la talla de Raphael Mechoulam o Roger Pertwee, regalándonos además una recopilación didáctica de los últimos avances en el campo de la investigación en cannabinoides. Así, el profesor Mechoulam actuó de presentador de muchos de los más recientes avances en este campo y, como siempre, nos contagió su entusiasmo por los últimos descubrimientos. Nos aportó además una bonita perspectiva acerca de los tipos de respuesta del SNC frente a "ataques" de naturaleza proteica (por ejemplo, viral) y no proteica. Roger Pertwee, tan didáctico y preciso como siempre se refirió entre otras cosas a la presencia de sitios alostéricos para anandamida (AEA) y algunos de sus derivados en los receptores muscarínicos de tipo M1 y M4. Al mismo tiempo presentó en sociedad a un nuevo compuesto que actúa como agonista inverso de los receptores CB2 (el 4J, de Schering-Plough). También confirmó que está ultimando una nueva revisión que, dicho sea de paso, nos vendrá fenomenal a todos...

Vincenzo di Marzo centró su presentación en la actividad de las enzimas encargadas de la generación de

endocannabinoides y presentó unos interesantes datos sobre los cambios en los niveles del calcio intracelular responsables de la liberación de AEA. Chris Fowler, con su habitual sentido del humor respecto a su "blanco exilio" en Suecia, documentó los posibles efectos beneficiosos de agentes inhibidores de la FAAH en cuadros inflamatorios, sin el riesgo de inducir efectos indeseables como los asociados a los derivados del cannabis. También destacó la localización heterogénea de la enzima MGL en cuanto a su distribución intracelular.

Tiziana Rubino centró su exposición en el papel de diversas quinasas tras la activación de los receptores para cannabinoides y destacó la predominancia de la vía de PI3K/Akt en el efecto neuroprotector de estos compuestos. Al mismo tiempo, destacó una característica del sistema endocannabinoide que luego fue retomada por otros autores, como es la de la diversidad de efectos (en ocasiones, contrapuestos) según el circuito cerebral considerado.

Tras el aluvión de datos con los que nos obsequió Gerard Le Fur acerca del Acomplia (rimonabant, para los amigos), la verdad es que le entran a uno ganas de cometer la irresponsabilidad de probarlo, aunque sea por ver qué pasa. El ya famoso estudio clínico de la compañía Sanofi parece ir viento en popa y se espera el lanzamiento de producto a finales de este año o comienzos del próximo.

Nuestro querido Javier (Fernández-Ruiz) nos documentó acerca del posible efecto beneficioso de los cannabinoides en trastornos motores. Como siempre, mostró una variedad de datos apabullante y, sobre todo, muy actuales. Tanto que la publicación de un artículo del grupo de Maccarrone en fechas muy recientes fue la excusa ideal

para ampliar el horizonte y animar la discusión.

En la segunda y última jornada del simposio participaron ponentes como Beat Lutz o Mauro Maccarrone. Beat Lutz volvió a asombrarnos con la variedad de ratones transgénicos que son capaces de generar en su laboratorio. La especificidad de las alteraciones fenotípicas permiten una precisión casi matemática a la hora de "diseccionar" e interpretar los efectos de los cannabinoides, tanto in vivo como in vitro. Mauro, por su parte, realizó una exposición de gran interés y trascendencia clínica, como es buena parte de su trabajo.

Así, destacó el efecto tóxico de la AEA sobre los blastocistos y la influencia de los cannabinoides en el equilibrio inmunológico Th1/Th2, esencial en el desarrollo gestacional.

Asumiendo que dejo muchas cosas en el tintero, creo que el panorama tan diverso de lo tratado en este simposio queda reflejado en este breve resumen. La presencia de jóvenes promesas en la (calurosísima) sesión de pósters garantiza un interesante futuro para la investigación sobre cannabinoides.

Julián Romero

5. Premio de la reunión de la SEIC 2004

Como recordareis, en la pasada reunión de la SEIC (Sevilla 2004) resultaron premiadas tres comunicaciones orales, que corrieron a cargo de Arkaitz Carracedo, Moisés García-Arencibia y Victoria Mendizábal. Aquí presentamos el comentario elaborado por Moisés, y en los próximos números del boletín esperamos contar con la participación de los otros dos premiados.

Potencial neuroprotector de los cannabinoides en modelos animales de la enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por una muerte progresiva de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra *pars compacta* [1]. Los síntomas motores de la enfermedad pueden ser reducidos con terapia de reemplazo dopaminérgica, pero esto no detiene ni retrasa el daño neuronal [2]. Para esto, se han probado numerosos compuestos potencialmente útiles en neurodegeneración crónica o aguda con el objetivo de evitar o disminuir este daño: sustancias antioxidantes, antagonistas del receptor NMDA, bloqueantes de los canales de Ca^{2+} , y sustancias antiinflamatorias, aunque con un éxito todavía dudoso [3]. Como los cannabinoides

comparten varias de estas propiedades como parte de su potencial neuroprotector [4], podrían ser importantes moléculas a investigar para detener o retrasar el daño neuronal en la EP.

En estudios recientes de nuestro laboratorio hemos observado que el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC) es capaz de reducir la neurodegeneración de las neuronas dopaminérgicas nigroestriatales producida por la administración unilateral de 6-hidroxidopamina (6OHDA) [5], una toxina que produce una muerte progresiva de estas neuronas y reproduce las disfunciones moleculares de la EP. El hecho de que este efecto protector sea también producido por el cannabidiol (CBD), que no posee afinidad por los receptores CB_1 o CB_2

pero comparte con el Δ^9 -THC una notoria actividad antioxidante, sugiere que esta propiedad podría ser la razón del efecto protector observado, aunque esto no descarta la implicación de otros posibles mecanismos. Con objeto de estudiar con mayor detalle el mecanismo por el que se produce esta acción neuroprotectora, hemos examinado en el modelo de ratas lesionadas unilateralmente con 6OHDA los efectos de diversos compuestos con mayor selectividad por las diferentes proteínas que forman parte del sistema cannabinoide.

Hemos visto que la administración de ACEA (agonista selectivo del receptor CB_1) o de WIN55,212-2 (agonista con afinidad tanto por el receptor CB_1 como por el CB_2) no originó ningún efecto beneficioso en el deterioro causado por la toxina. Tampoco el UCM707, que bloquea el transportador de endocannabinoides, redujo la depleción dopaminérgica causada por la 6OHDA, aunque el AM404, otro inhibidor de este transporte aunque con capacidad antioxidante, sí resultó efectivo.

Otro de los compuestos que tuvieron un efecto neuroprotector fue el HU-308, agonista selectivo del receptor CB_2 , lo que implica que los receptores CB_2 deben inducirse a nivel del estriado y/o la sustancia nigra como consecuencia de la lesión con 6OHDA.

En resumen, ciertos cannabinoides con propiedades antioxidantes podrían ejercer una acción neuroprotectora en la EP, donde el estrés oxidativo es uno de los principales mecanismos patológicos. Además, podrían ofrecer protección mediante otros mecanismos, entre los que podría estar su actividad antiinflamatoria mediada por CB_2 .

[1] Sethi K.D., Curr. Opin. Neurol. 15, 457 (2002)

[2] Carlsson A, J. Neural Transm. 109, 777 (2002)

[3] Tintner R. and Jankovic J., Curr. Opin. Neurol. 15, 467 (2002)

[4] Grundy R.I., Expert Opin. Investig. Drugs 11, 1 (2002)

[5] Lastres-Becker I. et al., en prensa (2005)

Moisés García-Arencia

6. Asuntos diversos

Questionarios sobre los efectos psicológicos de los cannabinoides

Estimados colegas de la SEIC:

Ricardo Navarrete y yo estamos llevando a cabo un estudio en humanos acerca de los efectos psicológicos del consumo de cannabis en sujetos con consumo de larga duración. Para ello hemos conseguido la colaboración de un grupo de sujetos con esas características, los cuales se han prestado a colaborar completando una encuesta acerca de datos sociodemográficos generales (edad, sexo, etc.) y dos baterías de test psicológicos. Hasta ahora (y hemos dicho que dejaran de enviar encuestas) habían enviado 150 sujetos.

Y ahí entráis vosotros, para conformar lo que en los estudios se llama grupo control. Pedimos vuestra colaboración para que completarais los mismos test (que os pueden llevar 20-25 minutos de vuestro tiempo) y me los enviarais a mí. La mecánica sería la siguiente: me pedís los test a mí, Luis Núñez, yo os los envío por correo electrónico y cuando los hayáis completado me los devolvéis así mismo por correo electrónico. Si conseguimos un número cercano a 80 nos daríamos por satisfechos. En la próxima reunión de la SEIC, en Barcelona,

podríamos presentar los primeros datos. No importa que consumáis porros (que ya contamos con ello), lo que importa es como en el deporte participar.

Animaros y hacedme las peticiones, please

Un saludo y gracias de antemano
Luis Núñez (e-mail: land@abc.ibernet.com)
Ricardo Navarrete

Sección técnica y foro telemático de discusión

En el número anterior del Boletín de la SEIC se incluyó una llamada a los miembros de la sociedad para colaborar en la elaboración de una "Sección técnica" sobre uso de cannabinoides en el laboratorio, encaminada a facilitar la labor investigadora diaria de todos nosotros. El llamamiento ha tenido por desgracia poco eco, y por ello os instamos de nuevo a que participéis rellenando el cuestionario pertinente (hacerlo puede llevar un cuarto de hora más o menos). Reproducimos aquí de nuevo el texto publicado en su momento:

En el último congreso de la SEIC surgió la idea de elaborar una sección técnica en el boletín con el fin de facilitar la utilización de reactivos relacionados con la investigación en cannabinoides y -en la medida de lo posible- unificar criterios. Esa sección se sugirió que podría incluir información acerca de, por ejemplo, qué anticuerpos tiene cada grupo, en qué condiciones los utiliza para tal o cual técnica, qué tal le funciona este o aquel compuesto, etc. El objetivo a medio plazo es generar una base de datos a la que todos tengamos acceso, pero de momento comenzamos modestamente con un documento de trabajo donde se recogen los datos aportados por una serie de grupos al que confiamos. Esperamos que en próximas ediciones se vayan sumando los del resto, y podamos elaborar algo más definitivo.

Por otro lado, estamos pensando en la posibilidad de crear en la página "web" de la sociedad un "Foro de discusión" encaminado a colgar dudas, cuestiones o problemas que puedan surgir en la investigación diaria con cannabinoides y que quizás entre todos sean más fáciles de resolver. Aportarnos por favor vuestras sugerencias para tratar de optimizar este posible recurso futuro.

7. Noticias

19/04/2005

GW Pharmaceuticals anuncia la aprobación del Sativex en Canadá

La compañía británica GW Pharmaceuticals ha anunciado que ya ha conseguido en Canadá la aprobación del Sativex para el tratamiento del dolor neuropático en pacientes con esclerosis múltiple. Su intención es lanzar el producto al mercado a finales de esta primavera en colaboración con Bayer HealthCare. La aceptación definitiva del medicamento en Reino Unido aún está pendiente.

Más información en: <http://www.gwpharm.com>

28/02/2005

GW Pharmaceuticals acelera sus planes para comercializar el Sativex en Estados Unidos

GW Pharmaceuticals ha anunciado que, para tratar de introducir el Sativex en Estados Unidos, ha conseguido un acuerdo con Apjohn Group LLC, formado por diez de las mayores compañías farmacéuticas de dicho país, con amplia experiencia tanto en ensayos clínicos como en asuntos administrativos y políticos. GW Pharmaceuticals (en acuerdo con Bayer HealthCare) ya ha conseguido en Canadá la aprobación del Sativex para el tratamiento del dolor en pacientes con esclerosis múltiple, pero la aceptación definitiva del medicamento en Reino Unido aún está pendiente.

Más información en: <http://www.gwpharm.com>

19/01/2005

GW Pharmaceuticals anuncia resultados positivos del Sativex en el tratamiento del dolor oncológico

En un ensayo clínico (fase III, 177 pacientes, multicéntrico, doble-ciego, aleatorizado, de grupos paralelos, comparado con placebo) se ha estudiado el efecto del Sativex en pacientes de cáncer cuyo dolor no responde correctamente a la medicación con opioides. Los pacientes recibieron Sativex (THC + CBD) o un preparado altamente enriquecido en THC además de su tratamiento habitual con opioides y otra medicación analgésica. Mientras que el Sativex resultó significativamente efectivo en aproximadamente 40% de los pacientes, el preparado de THC no lo fue.

Más información en: <http://www.gwpharm.com>

8. Agenda

CONGRESOS SOBRE CANNABINOIDES

- 6ª Reunión Anual de la SEIC
Barcelona, 25-27 de noviembre de 2005
Más información en <http://www.ucm.es/info/seic-web>
- 2005 Symposium on the Cannabinoids
ICRS, Clearwater, Florida, Estados Unidos, 24-27 de Junio de 2005
Más información en <http://cannabinoidsociety.org>
- Gordon Research Conference "Cannabinoid Function in the CNS"
Lewinston, Maine, Estados Unidos, 17-22 de Julio de 2005
Más información en <http://www.grc.uri.edu>
- 3rd Conference on Cannabinoids in Medicine
IACM, Leiden, 9-10 de Septiembre de 2005
Más información en <http://www.cannabis-med.org>

OTROS CONGRESOS

- XXVII Congreso de la Sociedad Española de Farmacología
Girona, 27-30 de Septiembre de 2005
Más información en <http://www.socesfar.com>
- XXVIII Congreso de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular
Zaragoza, 12-15 de Septiembre de 2005
Más información <http://sebbm.bq.ub.es>
- XI Congreso de la Sociedad Española de Neurociencias
Málaga, 15-18 de Septiembre de 2005
Más información <http://www.senc.es>

9. Últimas publicaciones sobre cannabinoides de grupos españoles (Enero 2005-Abril 2005) (según datos extraídos de *PubMed*)

Lastres-Becker I, Molina-Holgado F, Ramos JA, Mechoulam R, Fernandez-Ruiz J. Cannabinoids provide neuroprotection against 6-hydroxydopamine toxicity in vivo and in vitro: Relevance to Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2005, 19:96-107.

Correa F, Mestre L, Docagne F, Guaza C. Activation of cannabinoid CB(2) receptor negatively regulates IL-12p40 production in murine macrophages: role of IL-10 and ERK1/2 kinase signaling. *Br J Pharmacol* 2005, [Epub ahead of print].

Domenicali M, Ros J, Fernandez-Varo G, Cejudo-Martin P, Crespo M, Morales-Ruiz M, Briones AM, Campistol JM, Arroyo V, Vila E, Rodes J, Jimenez W. Increased anandamide induced relaxation in mesenteric arteries of cirrhotic rats: role of cannabinoid and vanilloid receptors. *Gut* 2005, 54:522-527.

Jimenez W. Endocannabinoids and liver disease. *Hepatology* 2005, 41:983-985.

Benito C, Kim WK, Chavarria I, Hillard CJ, Mackie K, Tolon RM, Williams K, Romero J. A glial endogenous cannabinoid system is upregulated in the brains of macaques with simian immunodeficiency virus-induced encephalitis. *J Neurosci* 2005, 25:2530-2536.

Fernandez-Espejo E, Caraballo I, de Fonseca FR, El Banoua F, Ferrer B, Flores JA, Galan-Rodriguez B. Cannabinoid CB1 antagonists possess antiparkinsonian efficacy only in rats with very severe nigral lesion in experimental parkinsonism. *Neurobiol Dis* 2005, 18:591-601.

Godino MC, Torres M, Sanchez-Prieto J. The modulation of Ca(2+) and K(+) channels but not changes in cAMP signaling contribute to the inhibition of glutamate release by cannabinoid receptors in cerebrocortical nerve terminals. *Neuropharmacology* 2005, 48:547-557.

Mestre L, Correa F, Arevalo-Martin A, Molina-Holgado E, Valenti M, Ortar G, Di Marzo V, Guaza C. Pharmacological modulation of the endocannabinoid system in a viral model of multiple sclerosis. *J Neurochem* 2005, 92:1327-1339.

Soria G, Mendizabal V, Tourino C, Robledo P, Ledent C, Parmentier M, Maldonado R, Valverde O. Lack of CB1 cannabinoid receptor impairs cocaine self-administration. *Neuropsychopharmacology* 2005, [Epub ahead of print].

Ramirez BG, Blazquez C, Gomez del Pulgar T, Guzman M, de Ceballos ML. Prevention of Alzheimer's disease pathology by cannabinoids: neuroprotection mediated by blockade of microglial activation. *J Neurosci* 2005, 25:1904-1913.

Mateo I, Pinedo A, Gomez-Beldarrain M, Basterretxea JM, Garcia-Monco JC. Recurrent stroke associated with cannabis use. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005, 76:435-437.

Busquets E, Torrens M, Soler A, Farre M, Bulbena A. Differences in the subjective effects of drugs in patients with a first psychotic episode. Preliminary results. *Actas Esp Psiquiatr* 2005, 33:19-25.

Duran M, de Las Heras MJ, Laporte JR, Capella D. Therapeutic use of cannabis: results of a prospective survey in Catalonia (Spain). *Med Clin (Barc)* 2005, 124:76-77.

Godino MC, Torres M, Sanchez-Prieto J. Inhibition of N- and P/Q-type Ca²⁺ channels by cannabinoid receptors in single cerebrocortical nerve terminals. *FEBS Lett* 2005, 579:768-772.

Barrero FJ, Ampuero I, Morales B, Vives F, de Dios Luna Del Castillo J, Hoenicka J, Garcia Yebenes J. Depression in Parkinson's disease is related to a genetic polymorphism of the cannabinoid receptor gene (CNR1). *Pharmacogenomics J* 2005, 5:135-141.

Rejon Altable C, Rodriguez Urrutia A, Carrion Martinez MI. Cannabis-induced extrapyramidalism in a patient on neuroleptic treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2005, 25:91-92.

Montero C, Campillo NE, Goya P, Paez JA. Homology models of the cannabinoid CB1 and CB2 receptors. A docking analysis study. *Eur J Med Chem* 2005, 40:75-83.

Lopez-Rodriguez ML, Viso A, Ortega-Gutierrez S, Diaz-Laviada I. Involvement of cannabinoids in cellular proliferation. *Mini Rev Med Chem* 2005, 5:97-106.

Verdejo-Garcia AJ, Lopez-Torrecillas F, Aguilar de Arcos F, Perez-Garcia M. Differential effects of MDMA, cocaine, and cannabis use severity on distinctive components of the executive functions in polysubstance users: a multiple regression analysis. *Addict Behav* 2005, 30:89-101.

Molina-Holgado F, Pinteaux E, Heenan L, Moore JD, Rothwell NJ, Gibson RM. Neuroprotective effects of the synthetic cannabinoid HU-210 in primary cortical neurons are mediated by phosphatidylinositol 3-kinase/AKT signaling. *Mol Cell Neurosci* 2005, 28:189-194.

Manzanares J, Ortiz S, Oliva JM, Perez-Rial S, Palomo T. Interactions between cannabinoid and opioid receptor systems in the mediation of ethanol effects. *Alcohol Alcohol* 2005, 40:25-34.

Rodriguez de Fonseca F, Del Arco I, Bermudez-Silva FJ, Bilbao A, Cippitelli A, Navarro M. The endocannabinoid system: physiology and pharmacology. *Alcohol Alcohol* 2005, 40:2-14.

Composición de la Junta Directiva de la SEIC

<u>Presidente:</u>	José Antonio Ramos (Universidad Complutense)
<u>Vicepresidente:</u>	Rafael Maldonado (Universidad Pompeu i Fabra)
<u>Tesorero:</u>	Julián Romero (Fundación Hospital Alcorcón)
<u>Vocales:</u>	Carmen Guaza (Instituto Cajal, CSIC) Manuel Guzmán (Universidad Complutense) Miguel Navarro (Universidad Complutense) Angel Pazos (Universidad de Cantabria) Fernando Rodríguez de Fonseca (Hospital Carlos Haya)
<u>Secretario:</u>	Javier Fernández Ruiz (Universidad Complutense)

Dirección de contacto de la SEIC

Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides (SEIC)
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular
Facultad de Medicina, Universidad Complutense
Ciudad Universitaria s/n, 28040-Madrid
Teléfonos: 913941450/913941454; fax: 913941691; e-mail: seic@med.ucm.es
Dirección Web: <http://www.ucm.es/info/seic-web>