



## RESUMEN CIENTÍFICO-TÉCNICO FINAL PROYECTO INVESTIGACIÓN

EXPEDIENTE: 2018I025

**TÍTULO DEL PROYECTO:** Mecanismos serotoninérgicos implicados en la acción de los cannabinoides no psicoactivos: relevancia en la farmacoterapia de la dependencia a cannabinoides

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:** Aitziber Mendiguren Ordorica

**EQUIPO DE INVESTIGACIÓN (nombre y apellidos del resto del equipo de investigación):**

Joseba Pineda Ortíz

María Torrecilla Sesma

Cristina Bruzos Cidón

Erik Aostri Parga

Irati Rodilla Ojeda

**Colaborador:** Gary Stephen

**ENTIDAD BENEFICIARIA Y CENTRO DE INVESTIGACIÓN:**

Departamento de Farmacología

Facultad de Medicina y Enfermería

Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea

---

### RESUMEN (1) (2):

En la planta Cannabis Sativa se encuentran cannabinoides no psicoactivos como el cannabidiol (CBD) o cannabigerol (CBG) que han sido asociados a múltiples acciones terapéuticas. Estudios preclínicos y clínicos preliminares sugieren la utilización de los cannabinoides no psicoactivos, como el CBD, para tratar la dependencia a diferentes drogas. Muchos de los efectos terapéuticos de los cannabinoides no psicoactivos derivan de su interacción con los receptores 5-HT<sub>1A</sub>. Un núcleo serotoninérgico clásico que presenta autoreceptores 5-HT<sub>1A</sub> es el NDR. Este núcleo, localizado en el tronco del encéfalo, proyecta a varias áreas cerebrales, entre ellas, al hipocampo, que expresa receptores 5-HT<sub>1A</sub> postsinápticos. El NDR juega un papel relevante en la fisiopatología de la ansiedad y la depresión, que son dos signos comunes que aparecen durante el síndrome de abstinencia a drogas. Por su parte, el hipocampo participa en la generación y mantenimiento de la adicción. El objetivo general de este proyecto fue estudiar, mediante técnicas electrofisiológicas uni-extracelulares *in vitro*, el efecto y el mecanismo de acción del CBD y de otros cannabinoides no psicoactivos (CBG) en estos núcleos cerebrales que expresan receptores 5-HT<sub>1A</sub> y que están implicados en el ciclo adictivo. También estudiamos el efecto de estos cannabinoides sobre la

---



ansiedad y la posible implicación de los receptores 5-HT<sub>1A</sub>. Adicionalmente estudiamos el efecto de los cannabinoides no psicoactivos sobre las neuronas del LC en rodajas de tejido de rata, que es el núcleo noradrenérgico más importante del sistema nervioso central y también está implicado en la dependencia a las drogas.

Los resultados muestran que el CBD y el CBG regulan la actividad del receptor 5-HT<sub>1A</sub> del NDR de forma indirecta ya que no modificaron la frecuencia de descarga de las neuronas 5-HT in vitro. La modulación indirecta producida por el CBD no está mediada por el receptor CB<sub>1</sub>, GABA<sub>A</sub> o 5-HT<sub>2A</sub>. Esta regulación se observó con los agonistas selectivos de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> (8-OH-DPAT e ipsapirona), pero no con la 5-HT, lo que podría explicarse por una selectividad funcional sobre este receptor. En el hipocampo el CBD moduló la frecuencia de descarga de las neuronas CA1 del hipocampo, pero no a través de la acción sobre el receptor 5-HT<sub>1A</sub>. Además, la administración de CBD y CBG no modificó la frecuencia de descarga de las neuronas del LC, pero el CBG moduló alostericamente el autoreceptor  $\alpha_2$  adrenérgico siendo este efecto específico para la activación inducida por NA. Por otro lado, en la prueba de supresión de la comida, el CBG produjo un ligero efecto ansiolítico que podría ser mediado por la activación del receptor 5-HT<sub>1A</sub>. Los resultados de este estudio contribuyen a desentrañar aspectos elementales del mecanismo de acción de los cannabinoides no psicoactivos y a medio plazo podrían ser aplicables en el tratamiento racional de la dependencia al cannabis u otras drogas y en el diseño/desarrollo de nuevos agentes terapéuticos eficaces en su prevención, ya que los mecanismos cannabinérgicos-serotonérgicos-noradrenérgicos controlan el ciclo adictivo a las drogas.

#### ABSTRACT (English):

Non-psychoactive cannabinoids such as cannabidiol (CBD) or cannabigerol (CBG) are found in the Cannabis Sativa plant, which have been associated with multiple therapeutic actions. Preliminary preclinical and clinical studies suggest the use of non-psychoactive cannabinoids, such as CBD, to treat dependence on different drugs. Many of the therapeutic effects of non-psychoactive cannabinoids derive from their interaction with 5-HT<sub>1A</sub> receptors. A classic serotonergic nucleus that exhibits 5-HT<sub>1A</sub> autoreceptors is the NDR. The NDR plays a relevant role in the pathophysiology of anxiety and depression, which are two common signs that appear during drug withdrawal syndrome. With regard to the hippocampus it is well known that it participates in the generation and maintenance of addiction. The general objective of this project was to study, using uni-extracellular electrophysiological techniques in vitro, the effect and mechanism of action of CBD and other non-psychoactive cannabinoids (CBG) in these brain nuclei that express 5-HT<sub>1A</sub> receptors and are involved in the addictive cycle. We also studied the effect of these cannabinoids on anxiety and the possible involvement of the 5-HT<sub>1A</sub> receptors. Additionally, we also studied the effect on LC neurons in rat brain slices, which is the most important noradrenergic nucleus of the central nervous system and it is also involved in drug dependence.

Our results show that CBD and CBG regulate indirectly 5-HT<sub>1A</sub> receptor activity in the NDR as they did not modify the firing rate of 5-HT neurons in vitro. The indirect modulation produced by CBD is not mediated by the CB<sub>1</sub>, GABA<sub>A</sub> or 5-HT<sub>2A</sub> receptor. This regulation was observed with the selective 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonists (8-OH-DPAT and ipsapirone), but not with 5-HT, which could be explained by a functional selectivity on this receptor. In the hippocampus, CBD modulated the firing rate of hippocampal CA1 neurons, but not through the 5-HT<sub>1A</sub> receptor. In addition, the administration of CBD and CBG did not modify the firing rate of LC neurons, but CBG allosterically modulated the  $\alpha_2$ -adrenergic autoreceptor, effect that was specific for NA-induced activation. On the other hand, in the novelty-suppressed feeding test, CBG produced a slight anxiolytic effect that could be mediated by 5-HT<sub>1A</sub> receptor activation. The results of this study contribute to unravel elementary aspects of the mechanism of action of non-psychoactive cannabinoids and in the medium term they could be applicable in the rational treatment of dependence on cannabis or other drugs and in the design/development of new therapeutic agents effective in their prevention, since cannabinergic-serotonergic-noradrenergic mechanisms control the cycle of drug



---

addiction.

**PALABRAS CLAVE (3):**

cannabigerol, cannabidiol, serotonina, frecuencia de descarga, receptor 5-HT<sub>1A</sub>, ansiedad, núcleo dorsal del rafe, hipocampo, locus coeruleus.

**KEY WORDS (English):** cannabigerol, cannabidiol, serotonin, firing rate, 5-HT<sub>1A</sub> receptor, anxiety, dorsal raphe nucleus, hippocampus, locus coeruleus.

**JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO Y OBJETIVOS:**

La hipótesis inicial fue que los cannabinoides no psicoactivos (cannabidiol, cannabigerol...) actuaban regulando la frecuencia de descarga de las neuronas del núcleo dorsal del rafe (NDR) y de su núcleo de proyección, el hipocampo. Esta regulación se produciría a través de los autoreceptores 5-HT<sub>1A</sub> somatodentríticos presentes en las neuronas serotoninérgicas del NDR y/o a través de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> postsinápticos del hipocampo. Ambos núcleos están implicados en el ciclo adictivo, y en concreto, en los síntomas negativos (por ejemplo, ansiedad) que se manifiestan al cese y/o en la regulación de la memoria de las experiencias asociadas al consumo. Hasta la fecha no se habían estudiado los mecanismos y los efectos directos de los cannabinoides no psicoactivos sobre los receptores 5-HT<sub>1A</sub> en dichos núcleos ni el efecto de algunos de estos cannabinoides sobre la ansiedad. En última instancia se pretendía caracterizar nuevas dianas farmacológicas de los cannabinoides no psicoactivos para en un futuro poder utilizar estos compuestos en el tratamiento de la dependencia a cannabinoides. El objetivo general inicial fue estudiar, mediante técnicas electrofisiológicas uni-extracelulares in vitro, la modulación de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> por los cannabinoides no psicoactivos en dos núcleos cerebrales implicados en el ciclo adictivo y que expresan receptores 5-HT<sub>1A</sub> presinápticos (NDR) o postsinápticos (hipocampo). Además, se pretendía estudiar in vivo los efectos de estos cannabinoides sobre la ansiedad e investigar la implicación de los receptores 5-HT<sub>1A</sub>.

Los objetivos específicos fueron:

-**OBJETIVO 1.** Estudiar el efecto de los cannabinoides no psicoactivos y la implicación de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> sobre la actividad de las neuronas del núcleo dorsal del rafe (in vitro) y sobre las conductas de ansiedad (in vivo).

-**OBJETIVO 2.** Investigar el efecto de los cannabinoides no psicoactivos sobre la actividad neuronal de las células piramidales del hipocampo y sobre la activación de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> in vitro.

**METODOLOGÍA Y DESARROLLO DEL PROYECTO. ANALISIS ESTADÍSTICO:**

**Fármacos:** cannabidiol (CBD), cannabigerol (CBG), serotonina (5-HT), 8-OH-DPAT, ipsapirona, diazepam, noadrenalina (NA), UK 14304, WAY 100635 y fenilefrina, MDL 100,907, picrotoxina y otros (toxina pertussis, bario, SCH23390, 8-Br-AMPC, CNQX, AP-5...).

**Técnicas electrofisiológicas:** Se realizaron registros uniextracelulares de las neuronas del NDR in vitro. Las rodajas cerebrales fueron perfundidas con líquido cefalorraquídeo artificial. Las señales eléctricas se registraron con electrodos, se llevaron a un amplificador, a un osciloscopio, un audiomonitor, un registrador y un ordenador. Adicionalmente se hicieron registros de patch-clamp en el NDR y en el hipocampo para estudiar el efecto sobre las corrientes iónicas. El estudio electrofisiológico se amplió a otro núcleo monoaminérgico que está implicado en la adicción a drogas como es el locus coeruleus (LC).

**Técnicas de imagen de calcio:** El influx de calcio ([Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>) fue evocado con KCl y estimado por el método de ratio 340/380. Se utilizó Fura 2-AM como indicador de Ca<sup>2+</sup>. Las rodajas del NDR se perfundieron continuamente en una cámara de perfusión montada en un microscopio y las células se visualizaron con una cámara CCD.

**Prueba del laberinto elevado en cruz:** El animal se colocó en el centro del laberinto de cara a uno

---



de los dos brazos abiertos. Se midieron los siguientes parámetros: número de entradas a los brazos abiertos y cerrados, tiempo que pasa el animal en los brazos abiertos, cerrados y en el centro del laberinto, número total de entradas en los distintos brazos, así como el acicalamiento, inmersión de la cabeza, estiramientos, levantamiento con las patas delanteras, cambios en los diferentes brazos y aproximaciones a los brazos abiertos.

**Prueba de la supresión de comida:** El animal se colocó en una caja tras un ayuno de 24 horas donde se colocó un pellet de comida en la parte central iluminada con luz. Se midió el tiempo transcurrido hasta que el animal comenzó a comer, así como el tiempo hasta coger el pellet, número de veces y tiempo de olfateo, acercamientos al centro y el tiempo de permanencia en el centro. El animal fue devuelto a su jaula original donde disponía libremente de agua y comida y se midió la cantidad de comida ingerida y el tiempo de latencia de comer

**Prueba de la actividad motora:** para saber si los cambios observados en la prueba de la supresión de comida podían ser debidos a alteraciones motoras se utilizó el actitrack. Se colocó el animal en el centro del actímetro y se midieron durante 10 minutos los siguientes parámetros: desplazamientos en el plano horizontal, movimientos verticales y levantamientos en dos patas.

**Obtención de datos y análisis estadísticos:** Los datos recogidos de un número de 5-10 animales por grupo, se normalizaron en forma de porcentajes o diferencias, según cada caso, y las medidas descriptivas (medias y errores estándar de la media) fueron calculadas en cada grupo. Las comparaciones estadísticas se realizarán mediante el test t de Student pareado o de muestras independientes, para dos grupos, y mediante el análisis de varianza (ANOVA), para más de dos grupos, seguido del post-hoc de Bonferroni .

#### PRINCIPALES RESULTADOS:

La administración de CBD y CBG (30  $\mu$ M) no modificó la frecuencia de descarga de las neuronas 5-HT del NDR (n=9). El CBD (30  $\mu$ M) tampoco cambió el efecto inhibitorio de la 5-HT (100  $\mu$ M). Sin embargo, los efectos inhibitorios de los agonistas más selectivos para el receptor 5-HT<sub>1A</sub>, 8-OH-DPAT (10 nM) e ipsapirona (100 nM), fueron bloqueados en un 66% y 53%, respectivamente (p<0,05, n=6 y n=10). La perfusión con CBD no revirtió el efecto inhibitorio de la ipsapirona, pero sí lo hizo el antagonista de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> WAY 100635 (30 nM, n=5). La perfusión con AM251 (1  $\mu$ M, n=9), MDL100907 (30 nM) y picrotoxina (20  $\mu$ M, n=9) no modificó el efecto del CBD sobre la inhibición producida por la ipsapirona (100 nM), lo que sugiere que los receptores CB<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> y GABA<sub>A</sub> no están implicados en el efecto del CBD. Los experimentos de calcio realizados en colaboración con el Achucarro Basque Center for Neuroscience indicaron que la ipsapirona (1  $\mu$ M) redujo de forma significativa el aumento de [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> producido por KCl (15 mM) (p<0,005, n=26). Sin embargo, la administración de CBD no modificó el [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> evocado por KCl ni el efecto inhibitorio de la ipsapirona (n=21).

El CBG (30  $\mu$ M) no modificó el efecto inhibitorio de la 5-HT, pero el efecto de la ipsapirona (100 nM) fue bloqueado parcialmente en un 43% (n=9, p < 0,05). Este cannabinoide no revirtió el efecto inhibitorio de la ipsapirona, pero sí lo hizo el antagonista de los receptores 5-HT<sub>1A</sub>, WAY 100635 (30 nM, n=5). Por otro lado, la perfusión con CBG (30  $\mu$ M) redujo ligeramente la frecuencia de descarga de las neuronas noradrenérgicas del LC. Además, el CBG desplazó a la derecha la curva concentración/efecto de la noradrenalina (NA) (1  $\mu$ M-100  $\mu$ M, n=5), pero no modificó ni el efecto máximo inhibitorio de la NA ni la curva concentración/efecto del agonista selectivo de los receptores  $\alpha_2$  UK 14304 (1-10 nM).

Las pruebas comportamentales realizadas indican que la administración de CBG (10 mg/kg, i.p.) redujo en un 30% el tiempo de latencia para comer (n=13, p<0,05), lo que sugiere un efecto ansiolítico. El CBG no modificó la cantidad ingerida ni ningún otro parámetro. En el actímetro el CBG tampoco modificó los movimientos horizontales ni el levantamiento en dos patas.

Los resultados obtenidos en el hipocampo en colaboración con el Dr. Gary Stephens indican que el CBD (10  $\mu$ M) reduce la frecuencia de descarga de las neuronas piramidales CA1 del hipocampo (p<0,05), efecto que no fue revertido por el WAY 100635 (30 nM). El 8-OH-DPAT también redujo la



frecuencia de descarga de las neuronas CA1 ( $p < 0,01$ ,  $n=7$ ), pero la coadministración con CBD ocluyó dichos efectos. Además, la administración de CBD ( $10 \mu\text{M}$ ,  $n=7$ ) o 8-OH-DPAT ( $10 \mu\text{M}$ ,  $n=9$ ) no cambió la resistencia de membrana de las células piramidales CA1 del hipocampo. La perfusión con CBD ( $10 \mu\text{M}$ ) aumentó el umbral del potencial de acción (disminuyó la excitabilidad) en presencia de WAY 100635 ( $30 \text{ nM}$ ). 8-OH-DPAT ( $10 \mu\text{M}$ ) redujo el potencial rápido posthiperpolarización producido por pulsos de  $300 \text{ pA}/300 \text{ ms}$  en ausencia y en presencia de CBD. El 8-OH-DPAT ( $10 \mu\text{M}$ ) también redujo la amplitud del potencial de acción.

#### DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES:

El CBD y el CBG regulan la actividad del receptor  $5\text{-HT}_{1A}$  del NDR de forma indirecta ya que no desplazan al agonista de su lugar de unión ni modifican de forma directa la actividad de las neuronas 5-HT. La modulación indirecta producida por el CBD no está mediada por el receptor  $\text{CB}_1$ ,  $\text{GABA}_A$  o  $5\text{-HT}_{2A}$ . Esta regulación se observa con los agonistas selectivos de los receptores  $5\text{-HT}_{1A}$ , pero no con la 5-HT, lo que podría explicarse por una selectividad funcional sobre el receptor. Una propuesta sobre el mecanismo de acción de los cannabinoides sobre el receptor  $5\text{-HT}_{1A}$  presináptico sería su modulación alostérica negativa o la regulación de su acoplamiento a las proteínas Gi/o y/o a los canales GIRK. Esto podría verse únicamente en el caso del 8-OH-DPAT o ipsapirona. El hecho de que el CBD no cambie el efecto inhibitorio de la ipsapirona sobre el  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  podría indicar una selectividad funcional sobre las subunidades de la proteína G, que activan los GIRKs ( $\beta_\gamma$ ) o inhiben los canales de calcio activados por voltaje ( $\alpha_0$ ), respectivamente. También podría ocurrir que el CBD regulara el receptor somatodentrítico de las neuronas 5-HT del NDR implicado en la activación de los GIRK, pero no los localizados en las neuronas no 5-HT (GABAérgicas) que reducen el  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  por inhibición de las VGCC.

Asimismo, los cannabinoides no afectan la actividad de las neuronas noradrenérgicas del LC, pero el CBG parece modular alostéricamente el autoreceptor  $\alpha_2$  adrenérgico siendo este efecto específico para la activación inducida por NA.

Por otro lado, nuestros resultados indican que el CBD modifica las propiedades de membrana (frecuencia de descarga y umbral de potencial de acción) de las neuronas piramidales CA1 del hipocampo por un mecanismo no mediado por el receptor  $5\text{-HT}_{1A}$ . Aunque la activación de receptor  $5\text{-HT}_{1A}$  parece modificar algunas acciones del CBD sobre las corrientes de las neuronas piramidales nuestros resultados indican que los efectos del CBD no son mediados principalmente por la modulación de los receptores  $5\text{-HT}_{1A}$ .

En la prueba de supresión de comida el CBG disminuye el tiempo de latencia para comer. Este efecto sugiere un efecto ansiolítico que no se produce ni por un aumento de apetito ni por una alteración en la actividad motora. El mecanismo podría responder a una interacción con el receptor  $5\text{-HT}_{1A}$  o con el receptor  $\alpha_2$ .

En resumen, los cannabinoides no psicoactivos no modifican la actividad de las neuronas del NDR y del LC, pero regulan a través de un mecanismo indirecto no competitivo la actividad del receptor  $5\text{-HT}_{1A}$  en el NDR y la del receptor  $\alpha_2$  en el LC. El mecanismo indirecto en el NDR no está mediado por el receptor  $\text{CB}_1$ ,  $\text{GABA}_A$  o  $5\text{-HT}_{2A}$ . En el hipocampo el CBD modula la frecuencia de descarga de las neuronas CA1, pero no a través de la acción sobre el receptor  $5\text{-HT}_{1A}$ . Por último, el CBG produce un ligero efecto ansiolítico que podría ser mediado por la activación del receptor  $5\text{-HT}_{1A}$ .

#### APLICABILIDAD E IMPACTO SOCIO-SANITARIO DEL PROYECTO:

Nuestro proyecto de investigación básica trata de introducir mejoras en el campo de las drogodependencias aumentando el conocimiento sobre los compuestos presentes en el cannabis y su posible utilización para prevenir, mediante la modulación de los receptores  $5\text{-HT}_{1A}$ , conductas



adictivas a través del alivio de signos que podrían aparecer durante el síndrome de abstinencia (por ejemplo, la ansiedad). Los resultados de este estudio contribuyen a desentrañar aspectos elementales del mecanismo de acción de los cannabinoides (sistemas serotoninérgicos y noradrenérgicos centrales) y a medio plazo podrían ser aplicables en el tratamiento racional de la dependencia al cannabis u otras drogas y en el diseño/desarrollo de nuevos agentes terapéuticos eficaces en su prevención, ya que los mecanismos cannabinérgicos-serotoninérgicos-noradrenérgicos controlan el ciclo adictivo a las drogas. Además, una mejor comprensión de los mecanismos de acción de los cannabinoides podría facilitar la incorporación de nuevas estrategias en el tratamiento de otras enfermedades neuropsiquiátricas. Nuestros resultados se sustentan en la farmacología de las drogas y en los sistemas serotoninérgico/noradrenérgico, piezas clave en todos los aspectos de las drogodependencias, y que en otros órdenes de la psiquiatría han generado muchos medicamentos beneficiosos. Los resultados de este estudio sobre modelos animales podrían conllevar, por tanto, a contribuir en procesos patológicos humanos y en el campo de las drogodependencias al aumentar el conocimiento sobre los compuestos presentes en el cannabis y su posible utilización para prevenir, mediante la modulación de los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>1A</sub> y adrenérgicos  $\alpha_2$ , conductas adictivas a través del alivio de signos negativos (por ejemplo, la ansiedad) que conducen frecuentemente a recaídas.

#### SÍNTESIS DE LOS ASPECTOS MÁS RELEVANTES QUE APORTA EL ESTUDIO:

Nuestros resultados muestran que los cannabinoides no psicoactivos no modifican la frecuencia de descarga de las neuronas del NDR y del LC de forma directa, pero regulan a través de un mecanismo indirecto no competitivo la actividad del receptor 5-HT<sub>1A</sub> en el NDR y la del receptor  $\alpha_2$  en el LC. En el hipocampo el CBD modula la frecuencia de descarga de las neuronas CA1, pero no a través del receptor 5-HT<sub>1A</sub>. Por último, el CBG produce un ligero efecto ansiolítico que podría ser mediado por la activación del receptor 5-HT<sub>1A</sub>. Los resultados de este estudio contribuyen a desentrañar aspectos elementales del mecanismo de acción de los cannabinoides (sistemas serotoninérgicos y noradrenérgicos centrales) lo que a medio-largo plazo podrían ser aplicables en el tratamiento racional de la dependencia al cannabis u otras drogas y en el diseño/desarrollo de nuevos agentes terapéuticos eficaces en su prevención, ya que los mecanismos cannabinérgicos-serotoninérgicos-noradrenérgicos controlan el ciclo adictivo a las drogas.

#### ENLACES O REFERENCIAS PARA AMPLIAR INFORMACIÓN ACERCA DEL PROYECTO (en su caso):

- Mendiguren A, Pineda J. (2009). Br. J. Pharmacol. 158(6): 1579-87.
- Mendiguren A, Aostri E, Pineda J (2018). Life Sci. 192:115-127.

#### PUBLICACIONES CIENTÍFICAS GENERADAS (4):

1. Proceedings of the British Pharmacological Society ([www. pa2online.org](http://www.pa2online.org)). Cannabidiol acts independently of 5-HT<sub>1A</sub> receptors to alter passive and active membrane properties in mouse hippocampal CA1 pyramidal neurons. Autores: Aostri E., Tamagnini F., Mendiguren A., Pineda J., Stephens G.F.
2. Mendiguren A., Aostri E., Pineda J., 2021. Chapter 8. Modulation of noradrenergic and serotonergic systems by cannabinoids: Electrophysiological, Neurochemical and Behavioral evidences pág. 111-132. Published in Advances in Experimental Medicine and Biology Vol. 1297. Editors: Monti, Jaime M., Pandi-Perumal, S.R., Murillo-Rodriguez, Eric. Editorial: Springer Nature Switzerland AG. ISBN: 978-3-030-61662-5. ISBN 978-3-030-61663-2 (eBook). ISSN 2214-8019 (electronic). Índice de impacto: 2,6 (2021). Q2 de 93 revistas del área de Biología (posición 36). Disponible en: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-61663-2>.
3. Artículo en fase de envío a la revista Frontiers in Pharmacology (revista en abierto) "Functional characterization of cannabidiol effect on the serotonergic neurons of the dorsal raphe nucleus in



rat brain slices” o en fase de preparación para su envío: “Effect of cannabigerol on the serotonergic dorsal raphe nucleus and noradrenergic locus coeruleus: Electrophysiological and behavioral study”.

#### PRESENTACIÓN DE RESULTADOS (CONGRESOS, JORNADAS Y ACTIVIDADES DE DISEMINACIÓN CIENTÍFICA Y TÉCNICA):

##### Congresos:

- 2018 British Pharmacological Society: “Cannabidiol acts independently of 5-HT<sub>1A</sub> receptors to alter passive and active membrane properties in mouse hippocampal CA1 pyramidal neurons”.
- 2021 8th European Virtual Congress of Pharmacology (EPHAR): “Effect of cannabigerol on the novelty-suppressed feeding test and motor activity in rats”.
- 2021 British Pharmacological Society: “Effect of cannabigerol on the activation of 5-HT receptors in the dorsal raphe nucleus from rat brain slices”.
- 2021 Osasungoa Euskalduntzeko Erakundea (OEE): “Kannabigerolaren eragin antsiolitikoaren eta motorraren azterketa arratoietan”.

##### Jornadas y actividades de divulgación:

- 2019 y 2021. Participación en el 9º y 10º Encuentro de Vidas Científicas entre escolares de la ESO y Bachillerato y profesionales del ámbito de la Ciencia, Tecnología y la Investigación con el poster: “Opioids and cannabinoids: analgesic effect and dependence under research”. Museo de la Ciencia Eureka (San Sebastián).
- 2020. Entrevista de la cátedra de cultura científica (Zientzialari) de la UPV/EHU sobre cannabinoides y opioides. Disponible online en <https://zientziakaiera.eus/2020/01/24/mendiguren-minaren-maneiu-ona-egitea-eta-pazienteen-bizi-kalitatea-hobetzea-da-gure-helburua-zientzialari-130/>
- 2021. Jornadas de trabajos de fin de grado en ciencias de la salud. Resumen disponible online en abierto: “Kannabigerolaren eragin antsiolitikoaren eta motorraren azterketa arratoietan”. Osagaiz: revista de ciencias de la salud. Volumen 5. Septiembre. ISSN 2530-9412.
- 2021. Trabajo de fin de grado: Kannabigerol kannabinoide ez psikoaktiboaren eragin antsiolitikoaren eta motorraren azterketa arratoietan. Grado de Medicina. Calificación: Sobresaliente (10). Presentado y defendido públicamente. Se ha solicitado su alojamiento en abierto en la plataforma ADDI ([www.addi.ehu.es](http://www.addi.ehu.es))
- 2020. Trabajo de fin de master: “Effect of the non-psychoactive cannabinoid cannabigerol on the elevated plus maze test in rats” dentro del Máster en Farmacología, Desarrollo, Evaluación y Utilización Racional de Medicamentos. Calificación: Notable. Presentado y defendido públicamente. Se ha solicitado su alojamiento en abierto la plataforma ADDI ([www.addi.ehu.es](http://www.addi.ehu.es)).

#### PATENTES Y MODELOS DE UTILIDAD (en su caso):

#### BIBLIOGRAFÍA (4):

- Aracil-Fernández A, Almela P, Manzanares J. *Addict Biol.* (2013). 18(2):252-62.
- Aso E, Renoir T, Mengod G, et al. (2009). *J. Neurochem.* 109: 935-944.
- Bhargava HN. (1976). *Psychopharmacology (Berl)*. 29;49(3):267-70.
- Bambico FR, Katz N, Debonnel G, et al. (2007). *J Neurosci.* 24;27(43):11700-11.
- Bambico FR, Hattan PR, Garant JP, et al. (2012). *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 38(1):88-96.
- Barnes NM, Sharp T. (1999). *Neuropharmacology* 38(8):1083-152.
- Becker JA, Kieffer BL, Le Merrer J (2017). *Addict Biol.* 22(5):1205-1217.
- Bisogno T, Berrendero F, Ambrosino G, et al. (1999). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 256, 377-80.
- Blier P, Lista A, De Montigny C. (1993). *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 265(1):7-15.
- Bliss TV, Collingridge GL. (1993). *Nature.* 361(6407):31-9.
- Bortolozzi A, Artigas F. (2003). *Neuropsychopharmacology* 28, 421-34.
- Bolognini D, Rock EM, Cluny NL, et al. (2013). *Br. J. Pharmacol.* 168: 1456-1470.
- Braidá D, Limonta V, Malabarba L, et al. (2007). *Eur. J. Pharmacol.* 555 (2-3), 156-163.
- Campos AC, Guimaraes FS. (2008). *Psychopharmacology.* 199: 223-230.



- 
- Campos AC, Moreira FA, Gomes FV, et al. (2012). *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci*; 367: 3364-3378.
  - Carli M, Tatarczynska E, Cervo L, Samanin R. (1993). *Eur. J. Pharmacol.* 234(2-3):215-21.
  - Cascio MG, Gauson LA, Stevenson LA, et al. (2010). *Br. J. Pharmacol.* 159(1):129-41.
  - Cascio MG, Zamberletti E, Marini P, et al. (2015) *Br. J. Pharmacol.* 172(5):1305-18.
  - De Carvalho CR, Takahashi RN. (2017). *Addict Biol.* 22(3)
  - Degenhardt L, Whiteford HA, Ferrari AJ, et al. (2013). *Lancet* 382(9904):1564-74.
  - Demuth DG, Molleman A. (2006). Cannabinoid signalling. *Life Sci.* 78, 549-63.
  - Devinsky O, Cilio MR, Cross H, et al. (2014). *Epilepsia.* 55(6):791-802.
  - Egashira N, Mishima K, Katsurabayashi S, et al. (2002). *Eur. J. Pharmacol.* 445, 221-29.
  - Egertova M, Cravatt BF, Elphick MR. (2003). *Neuroscience* 119, 481-96.
  - Espejo-Porras F, Fernández-Ruiz J, Pertwee RG, et al. (2013). *Neuropharmacology.* 75: 155-63.
  - Esteban S, García-Sevilla JA. (2012). *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 38(1):78-87.
  - Fernández-Ruiz J, Sagredo O, Pazos MR, et al. (2013). *Br. J. Clin. Pharmacol.* 75(2):323-33.
  - Freund TF, Katona I, Piomelli D. (2003). *Physiol. Rev.* 83, 1017-66.
  - Gobert A, Rivet JM, Audinot V, et al. (1998). *Neuroscience* 84: 413-429.
  - Gobbi G, Bambico FR, Mangieri R, et al. (2005). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 102, 18620-5.
  - Goldfarb EV, Sinha R (2018). *Trends Neurosci.* Aug 28 doi: 10.1016/j.tins.2018.08.005.
  - Gomes FV, Resstel LBM, Guimarães FS. (2011). *Psychopharmacology.* 213: 465-473.
  - Gomes, FV, Del Bel, EA, Guimarães, FS. (2013). *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 46: 43-47.
  - Graeff FG, Guimarães FS, De Andrade TG, Deakin JF (1996). *Pharmacol. Biochem. Behav.* 54(1):129-41.
  - Haj-Dahmane S, Shen, RY. (2009). *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 331: 186-196.
  - Hadrava V, Blier P, de Montigny C. (1994). *Neuroscience.* 61(1):21-30.
  - Häring M, Marsicano G, Lutz B, et al. (2007). *Neuroscience* 146(3), 1212-9.
  - Hill AJ, Williams CM, Whalley BJ, et al (2012). *Pharmacol Ther.* 133(1): 79-97.
  - Herkenham M, Lynn AB, Johnson MR, et al. (1991). *J. Neurosci.* 11, 563-83.
  - Higgins GA, Jones BJ, Oakley NR. (1992). *Psychopharmacology* 106(2):261-7.
  - Hoffman AF, Lupica CR. (2013). *Cold Spring Harb Perspect Med.* Aug 1;3(8). doi: 10.1101/cshperspect.a012237
  - Howlett AC, Barth F, Bonner TI, et al. (2002). *Pharmacol. Rev.* 54, 161-202.
  - Hurd YL, Yoon M, Manini AF, et al. (2015). *Neurotherapeutics.* DOI 10.1007/s13311-015-0373-7
  - Jahnsen H. (1980). *Brain Res.* 197(1): 83-94.
  - Jones NA, Hill AJ, Smith I, et al. (2010). *J Pharmacol Exp Ther.* 332(2): 569-77.
  - Katsidoni V, Anagnostou I, Panagis G. (2013). *Addict Biol.* 18(2):286-96.
  - Koob GF, Volkow ND. (2010). *Neuropsychopharmacology.* 35(1):217-38.
  - Ledgerwood CJ, Greenwood SM, Brett RR, et al. (2010). *Br. J. Pharmacol.* 162: 286-294.
  - Le Moal M, Koob GF. (2007). *Eur. Neuropsychopharmacol.* 17(6-7):377-93.
  - Lichtman AH, Cook SA, Martin BR. (1996). *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 276, 585-93.
  - Limebeer CL, Parker LA, Fletcher PJ. (2004). *Behav. Neurosci.* 18(6):1391-9.
  - Linge R, Jiménez-Sánchez L, Campa L, et al. (2016). *Neuropharmacology* 103:16-26.
  - Mato S, Aso E, Castro E, et al. (2007). *J. Neurochem.* 103: 2111-2120.
  - Marcinkiewicz CA (2015). *ACS Chem Neurosci.* 6(7):1026-39.
  - Marco EM, Perez-Alvarez L, Borcel E, et al. (2004). *Behav. Pharmacol.* 15, 21-27.
  - Martin WJ, Patrick SL, Coffin PO, et al. (1995). *Life Sci.* 56, 2103-9.
  - Marshall K, Gowing L, Ali R, Le Foll B (2014). *Cochrane Database Syst Rev.* doi: 10.1002/14651858.
  - Mendiguren A, Pineda J. (2009). *Br. J. Pharmacol.* 158(6): 1579-87.
  - Mendiguren A, Aostri E, Pineda J (2018). *Life Sci.* 192:115-127.
  - Mishima K, Hayakawa K, Abe K, et al. (2005). *Stroke.* 36(5):1077-82.
  - Monory K, Polack M, Remus A, et al. (2015). *J. Neurosci.* 35(9):3842-50.
  - Monti JM. (2010). *Sleep Med Rev.* 14(5):307-17.
  - Morgan CJ, Freeman TP, Schafer GL, et al. (2010). *Neuropsychopharmacology* 35(9):1879-85.
  - Morgan CJ, Das RK, Joye A, et al. (2013). *Addict. Behav* 38(9):2433-6.
  - Müller CP, Homberg JR. (2015). *Behav Brain Res.* 15; 277:146-92.
  - Murillo-Rodríguez E, Vázquez E, Millán-Aldaco D, et al. (2007). *Eur. J. Pharmacol.* 562 (1-2), 82-91.
  - Norris C, Loureiro M, Kramar C, et al. (2016). *Neuropsychopharmacology.* 41(12):2839-2850.
  - Overstreet DH, Knapp DJ, Angel RA, et al. (2006). *Psychopharmacology* 187(1):1-12.
  - Paxino G. (2014). *The Rat Nervous System.* Elsevier. Academic Press.
  - Pazos MR, Mohammed N, Lafuente H, et al. (2013). *Neuropharmacology.* 71:282-91.
  - Piñeyro G, Blier P. (1999). *Pharmacol Rev.* 51(3):533-91.
  - Prud'homme M, Cata R, Jutras-Aswad D. (2015). *Subst Abuse.* 21;9:33-8.
  - Resstel LB, Tavares RF, & Lisboa SF. (2009). *Br. J. Pharmacol.* 156: 181-188.
  - Rock EM, Goodwin JM, Limebeer CL, et al. (2011). *Psychopharmacology (Berl).* 215(3):505-12.
  - Rock EM, Bolognini D, Limebeer CL, et al. (2012). *Br. J. Pharmacol.* 165: 2620-34.
  - Romero L, Celada P, Martín-Ruiz R, et al. (2003). *Neuropsychopharmacology.* 28(3):445-56. Malone DT, Taylor DA. (2001). *Pharmacol. Biochem. Behav.* 69, 595-601.
  - Russo EB, Burnett A, Hall B, et al. (2005). *Neurochem. Res.* 30(8):1037-43.
  - Russo EB. (2011). *Br J Pharmacol.* 163(7):1344-64.
-





- 
- Scopinho AA, Guimaraes FS, Correa FM, et al. (2011). *Pharmacol. Biochem. Behav.* 98: 268-272.
  - Shalev U, Highfield D, Yap J, Shaham Y (2000). *Psychopharmacology (Berl)*.150(3):337-46.
  - Trigo JM, Lagzdins D, Rehm J, et al. (2016a). *Drug Alcohol Depend.* 161:298-306.
  - Trigo JM, Soliman A, Staios G, et al. (2016b). *J Addict Med.* 10(4):274-9.
  - Tsou K, Brown S, Sanudo-Peña MC, et al. (1998). *Neuroscience* 83, 393-411.
  - Uzbay IT. (2008). *Alcohol Alcohol* 43(1):15-24.
  - Vann RE, Gamage TF, Warner JA, et al. (2008). *Drug Alcohol Depend.* 94(1-3):191-8.
  - Viudez-Martínez A, García-Gutiérrez MS, Navarrón CM, et al. (2017).
  - Weinstein AM, Miller H, Bluvstein I, et al. (2014). *Am. J. Drug Alcohol Abuse.* 40(1):16-22.
  - William T. (2003). *Epilepsy Currents* vol. 3 (5); 173-177.
  - You JJ, Wright SR, García-García AL, et al. (2015). *Neuropsychopharmacology*. doi: 10.1038/npp.2015.268.
  - Yoshimoto K, McBride WJ. (1992). *Neurochem Res.* 17(5):401-7.
  - Zanelati TV, Biojone C, Moreira FA, Guimarães FS. (2010). *Br. J. Pharmacol.* 159: 122-128.

**COFINANCIACIÓN (APARTE DE LA DELGACIÓN DEL GOBIERNO PARA EL PLAN NACIONAL SOBRE DROGAS), en su caso:**

**AGRADECIMIENTOS:**

**CONTACTO (dirección de correo electrónico para consultas al equipo de investigación):**  
[aitziber.mendiguren@ehu.eus](mailto:aitziber.mendiguren@ehu.eus)

---

**NOTAS:**

(1): Este resumen está dirigido a dar a conocer los aspectos sustanciales de los proyectos financiados por la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas tanto a la población general como a profesionales, a través de su publicación en la página web del Ministerio de Sanidad. Procure ser conciso en las exposiciones. Incluya las gráficas y tablas que considere oportunas. En el caso de precisar otro tipo de información (audiovisuales, archivos de datos, etc.), consulte con el órgano instructor para valorar procedimiento de difusión.

(2): Máximo 500 palabras.

(3): Utilice como fuente el Medical Subjects Headings, MeSH, del Index Medicus.

(4) Se recomienda seguir los Requisitos de Uniformidad del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas conforme a las normas de la US National Library of Medicine (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/?amp=&depth=2>).