

INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

MEMORIA



2013

MEMORIA 2013

INDICE





A pesar de la crisis económica que atraviesa nuestro País, el IN ha mantenido sus expectativas a lo largo de 2013, tanto científicas como económicas. El nivel de los ingresos por proyectos competitivos ha sido extraordinario, como lo han sido los hitos científicos conseguidos a lo largo de este año. Todo ello ha venido refrendado por la noticia, llegada ya dentro del año 2014, que nos informaba de nuestra acreditación como Centro de Excelencia Severo Ochoa. Ello no sólo nos llena de orgullo, sino que nos otorga un ímpetu importante para el futuro.

En 2013, la clasificación del personal indica que mantenemos una proporción estable de aproximadamente 60% de mujeres y 40% de hombres, y algo más del 20 % de nuestro personal viene de otros países. Llamativamente, más del 40% de nuestros investigadores contratados no son de origen español, lo que habla del grado de internacionalización de nuestro centro.

En este último año, hay que descontar las jubilaciones de dos compañeras de apoyo, Sigrid Bars y Josepa Juliá, a las que deseamos un bien merecido descanso tras tantos años de intenso y dedicado trabajo en el Instituto.

En el ámbito científico, el IN ha completado en 2013 su II plan de actuación, que ha marcado las líneas de investigación durante los últimos años. En ese marco, el IN ha conseguido los objetivos planteados, habiendo incrementado tanto la captación de recursos como la productividad global. Notable es que las $\frac{3}{4}$ partes del personal corresponde a contratos sufragados con fondos externos conseguidos por los investigadores de este centro de forma competitiva, reflejando la alta dedicación de su personal. Cumpliendo la misión del IN de generar conocimiento en torno al cerebro y sus mecanismos, este último año el IN ha realizado un buen número de hallazgos relevantes, una selección de los cuales podrá encontrar el lector en la sección específica de esta memoria.

La comparativa de los cuatrienios 2000-03, primero desde su creación como centro mixto, y 2010-13 muestra la evolución del impacto científico del IN en el panorama científico internacional. Este año, no sólo hemos incrementado el número de artículos

respecto al de años anteriores, sino también el factor de impacto medio de las revistas en las que están publicados, alcanzando este último cuatrienio el valor de 7,03, pero siendo 8,54 el valor conseguido en el año 2013.

En el año transcurrido, el IN ha sido objeto de una serie de acciones relevantes. Por ejemplo, fue el protagonista del capítulo 11 de la serie "Descubre con Tadeo", producido por la FECYT y la cadena nacional Tele5, y fue distinguido y objeto de homenaje por la Fundación de Servicios Familiares de la Comunidad Valenciana. Igualmente varios miembros del IN han conseguido reconocimientos significativos a su labor investigadora. Por una parte, Angel Barco ha sido nombrado Presidente de la European Molecular and Cellular Cognition Society; Carlos Belmonte fue Special Honoree de la Fundación ARVO por su investigación sobresaliente; Victor Borrell consiguió en Premio SENC-Olympus 2013; Juana Gallar fue nombrada miembro del Comité de Directores de la Asociación de Farmacología Ocular y Terapéutica y del Consejo Editorial del Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics; Guillermina López Bendito recibió el Premio Izasa Werfen 2013 de la SEBBM; Oscar Marín y Beatriz Rico ganaron conjuntamente el Premio Ciencias de la Salud 2013, otorgado por la Fundación Caja

Rural de Granada; Angela Nieto fue nombrada miembro del Comité Científico Asesor de l'Institute de Genomique Fonctionelle, de Lyon, y del Centro de Regulación Genómica, de Barcelona, así como miembro del Comité Editorial de la revista Trends in Genetics. Por otra parte, un servidor fue elegido Vocal de Ciencias de la Vida de la Confederación de Sociedades Científicas de España (COSCE), y presidente del recién creado Comité Paneuropeo de la IBRO. También obtuvo la Distinción al Mérito Científico, otorgado por la Generalitat Valenciana. Con ello el IN y sus miembros refuerzan su presencia nacional e internacional.

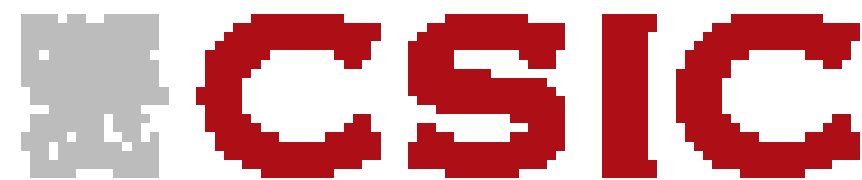
En 2013, el IN ha continuado con su plan de contención de gasto en previsión de que la crisis de financiación de la ciencia en España amenazara las estructuras más

fundamentales del Instituto. Las crisis de liquidez atravesadas por el CSIC durante este año, finalmente resueltas a finales del mismo, nos han afectado sólo marginalmente. En el IN seguimos empeñados en incorporar al Centro las técnicas más modernas que permitan a nuestros investigadores realizar los experimentos más punteros y avanzar en el conocimiento del cerebro en igualdad con nuestros colegas europeos o americanos.

Vale la pena mencionar que en 2013, la Cátedra de Neurobiología Remedios Caro Almela, que tan ejemplarmente impulsa la Familia Martínez-Caro, ha nombrado nuevo titular al Prof. Richard Morris, quien a partir de ahora colaborará con el IN de forma regular.

En 2013 hemos seguido colaborando con la Semana Mundial del Cerebro a través de la

organización de diversos actos de divulgación y visitas al Instituto. Queremos insistir en que el conocimiento íntimo del cerebro cambiará el modo de pensar y actuar de la sociedad del futuro y por tanto, la Neurociencia está llamada a modificar las actitudes y costumbres humanas de forma radical. En esa tarea, quiero agradecer a todos los que mediante su esfuerzo, en uno u otro puesto a lo largo de este año, han contribuido a la misión del IN situándolo en el nivel científico en el que se encuentra, y a las instituciones a las que pertenecemos, CSIC y UMH, por el continuo apoyo a nuestra actividad investigadora. Por lo demás, esperamos que el reciente reconocimiento como Centro de Excelencia Severo Ochoa nos dote de posibilidades añadidas para desarrollar nuestro programa de investigación en los años venideros.





El Instituto de Neurociencias fue creado formalmente por el Gobierno Valenciano en 1990 como Instituto Universitario de la Universidad de Alicante, en reconocimiento a la labor de un grupo de científicos que, en dicha Universidad, venía dedicando desde 1985 un esfuerzo investigador al estudio de la estructura y función del sistema nervioso. En paralelo, se creó un programa de doctorado en neurociencias dirigido a formar jóvenes investigadores en este área de conocimiento.

En 1995, el Instituto de Neurociencias pasó a ser Unidad Asociada al Instituto Cajal del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), que desplazó a Alicante

a sus dos primeros grupos de investigación. Un año después, el Instituto fue transferido, junto con la Facultad de Medicina, a la recién creada Universidad Miguel Hernández de Elche (UMH). Durante ese periodo, laboratorios y servicios del IN se estuvieron ubicados en el edificio de Departamentos de la Facultad de Medicina del Campus Universitario de San Juan. En 2000 el IN se convierte en un Centro Mixto de la UMH y el CSIC, mediante la firma de un convenio entre ambas instituciones. A partir de ese momento, se empieza a incorporar personal científico de plantilla del CSIC así como jóvenes investigadores reclutados a través del Programa Ramón y Cajal.

La UMH inicia en 2001 la construcción de un nuevo edificio, especialmente diseñado para albergar el centro. Este se culmina gracias a una subvención de la Consejería de Sanidad de la Generalitat Valenciana, mientras que el CSIC se encarga de amueblar y equipar el nuevo edificio. A principios de 2004, los investigadores del Instituto se trasladan al nuevo edificio, que es inaugurado oficialmente por su Majestad la Reina Doña Sofía el 26 de septiembre de 2005.



El IN se localiza en Sant Joan d'Alacant, un pueblo situado a 7 Km de la ciudad de Alicante, y a menos de 3 Km de la línea de costa. La región disfruta de un agradable clima a lo largo de todo año. La ubicación del IN en el Campus de Ciencias de la Salud de la Universidad Miguel Hernández en el que se encuentran también el Hospital Universitario de San Juan, las Facultades de Medicina y

Farmacia, varias Escuelas Universitarias y la Biblioteca de Ciencias de la Salud, facilita la interacción con otras instituciones vinculadas a las ciencias de la salud.

El nuevo edificio cuenta con un área de unos 9000 m² distribuidos en un sótano y tres plantas en las que se sitúan algo más de 50 laboratorios de 60-70 m² asignados

a los distintos grupos de investigación. Aproximadamente el 30% del espacio total se dedica a servicios comunes (ver gráfica Distribución de Superficies) y en ellos se emplazan sofisticadas instalaciones y equipos de uso común para la investigación neurocientífica. La planta sótano alberga un moderno animalario para ratones modificados genéticamente.

Qué hacemos

Uno de los grandes retos que se le plantea a la ciencia y a la sociedad actual es comprender cómo funciona el cerebro, con el fin de entender mejor las bases biológicas de la conducta humana y funciones tan variadas como la consciencia, las emociones, las sensaciones, el lenguaje o el control del movimiento. Las enfermedades neurológicas, en particular las psiquiátricas y las neurodegenerativas, representan hoy un serio problema de salud en los países desarrollados y constituyen una carga social cada vez mayor. Desafortunadamente, las causas de tales enfermedades están aún lejos de ser entendidas y por este motivo muchos países desarrollados dedican cada vez más atención al estudio del sistema nervioso.

El IN es un centro público de investigación español dedicado a estudiar cómo es y cómo funciona el cerebro en condiciones normales y patológicas.

El Instituto está organizado en Unidades de Investigación, incluyendo las de Neurobiología del Desarrollo, Neurobiología Molecular y Neurobiología Celular y de Sistemas. Cada unidad reúne a un número de investigadores que comparten preguntas científicas generales y técnicas experimentales.

Un segundo nivel de organización se establece en Líneas de Investigación, que agrupan transversalmente a los científicos de las diferentes unidades según sus intereses más particulares. Estas Líneas de Investigación cubren temas concretos muy variados: desde los inicios de la



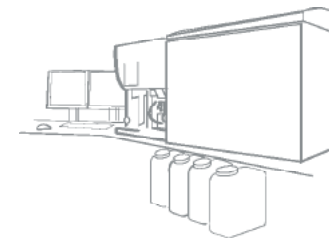
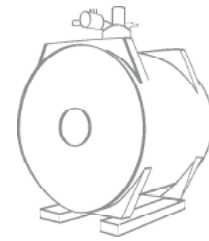
neurogénesis, a la transmisión sináptica en el adulto o las patologías nerviosas. Cada uno de los grupos independientes de investigación del IN pertenece a una unidad y participa en una o más líneas de investigación. Esta estructura horizontal-vertical favorece las interacciones entre los miembros del instituto y aborda el entendimiento del cerebro desde distintas ópticas, técnicas variadas y disciplinas diferentes.

El IN lleva a cabo, además, una importante labor docente, dirigida a la formación de nuevas generaciones de neurocientíficos a través de su programa internacional de Doctorado en Neurociencias, declarado de excelencia por el Ministerio de Educación y pretende ser también un centro de referencia en el que colaboran científicos clínicos y básicos de las más variadas disciplinas y adscripción nacional e internacional. Durante el el Curso Académico 2012-2013 se ha puesto en marcha la primera edición del Master en Neurociencias: de la investigación a la clínica. Este Máster cuenta con 60 créditos ECTS distribuidos en diferentes materias y es impartido por profesores del CSIC y de la UMH.

Con la incorporación tanto de jóvenes investigadores como de investigadores seniors y de reconocido prestigio internacional, en los últimos años se ha producido un incremento significativo en personal. El IN acoge actualmente 40 investigadores de plantilla (21 pertenecientes a la Universidad, 19 del CSIC), 6 investigadores contratados, 155 investigadores pre y posdoctorales y 117 personas para el soporte técnico y administrativo (ver gráfica IN en Cifras: Personal).

El IN ha logrado ser un centro de investigación reconocido, tanto a nivel nacional como internacional, como lo evidencia la marcada participación de sus científicos en diversos programas nacionales y europeos, obtención de subvenciones y premios, etc. (ver gráfica Evolución de los Presupuestos). El número y calidad de sus publicaciones y su índice de impacto medio quedan recogidos en la gráfica Factores de Impacto y sitúan al IN entre los centros de investigación biomédica de excelencia del país y con un claro nivel competitivo a nivel europeo.

En 2010 el IN empezó a implementar su segundo Plan Estratégico, que a solicitud del CSIC se elaboró en 2009. En el anterior quedó plasmado su proyecto de futuro para el quinquenio 2005-2009; en éste se han esbozado las líneas maestras para su consolidación, con el claro objetivo de convertirse en un centro de excelencia en el Área Europea de Investigación. Igualmente se reafirma la vocación de excelencia del Centro y su intención de reforzar y concretar algunas de las actuales líneas de investigación experimental dirigidas al estudio del sistema nervioso. Se aboga por avanzar hacia abordajes multidisciplinares y de sistemas y fortalecer la investigación del IN en torno a las patologías del sistema nervioso. Ello se está llevando a cabo mediante la incorporación al IN de tecnología adecuada y la búsqueda de colaboraciones con hospitales y centros del sistema de salud. El desarrollo de plataformas tecnológicas punteras, como la de técnicas de imagen dirigidas al estudio y exploración del cerebro, es otra de las metas del IN. El instituto posee una clara vocación internacional y sigue buscando la incorporación de científicos destacados de todos los países y la colaboración intensa con otros centros de investigación, particularmente los europeos.



Determinadas a nivel de todo el genoma las dianas de una importante familia de fármacos, los inhibidores de desacetilasas de histonas (frecuentemente denominados HDACi), que representan una prometedora herramienta para el tratamiento de las disfunciones cognitivas asociadas a desórdenes del sistema nervioso y enfermedades neurodegenerativas, incluyendo las enfermedades de Huntington, Alzheimer, Parkinson, los accidentes cerebrovasculares, el traumatismo cerebral y diversos síndromes congénitos asociados a discapacidad intelectual (Nucl. Acid Res. 41, 8072-84. 2013)

Determinadas a nivel de todo el genoma las alteraciones epigenéticas asociadas a la enfermedad de Huntington y su relación con los fallos en la expresión del genoma también observados en esta patología. Nuestros experimentos han revelado que los defectos en transcripción y acetilación de histonas son dos manifestaciones independientes de la enfermedad que afectan a un gran número de genes, pero que confluyen genes particularmente importantes para el desarrollo de la patología. (J. Neurosci. 33, 10471-82. 2013)

Demostrado que la glía del cerebro larvario desempeña una función esencial no-autónoma durante el desarrollo del lóbulo óptico de *Drosophila* (J Cell Sci. 126, 4873-4884. 2013)

Desarrollado un método para evaluar la representación colectiva de estímulos sensoriales en las neuronas de la corteza cerebral. Demostración de cómo la actividad colectiva produce una representación robusta de la textura de los objetos, que puede ser leída por otras neuronas. (J. Neurosci, 33, 5843-55. 2013)

Demostración que el microRNA mir-8/mir-200 define un nuevo nicho glial que controla la expansión del neuroepitelio y la generación de células madre. (Developmental Cell, 27, 174-87, 2013)

Descubierto un nuevo mecanismo de salida del núcleo para las proteínas Snail y otros factores de transcripción en el que participa el factor citoplásmico de síntesis proteica eEF1A (Cell Reports, 5, 727-737. 2013).

Descubierto que el receptor de Shh receptor Boc es esencial para mantener la expresión del factor de transcripción Zic2 en la retina, y para el establecimiento de la visión binocular en mamíferos (J. Neurosci. 33, 8596-607. 2013)

Descubierto que el factor de transcripción Zic2 induce repulsión de los axones ipsilaterales en el sistema nervioso central ante señales de la línea media cerebral y por tanto su expresión es crítica para el correcto establecimiento de los circuitos bilaterales en mamíferos. (Neuron 80, 1392-1406. 2013)

Determinado que las células de Cajal-Retzius, una población de neuronas pioneras que juegan un papel fundamental en la organización de la corteza, se distribuyen de forma regular en la superficie de la corteza a través de un mecanismo que se basa en la repulsión por contacto al azar de dichas neuronas y que está mediado por Efrinas y sus receptores Eph. Este mecanismo de dispersión celular podría ser común a otras poblaciones neuronales en el cerebro (Neuron. 77, 457-71. 2013).

Descubierto que las interneuronas que proceden de un mismo progenitor tienden a ocupar aproximadamente la misma posición en la corteza cerebral. Además, nuestro estudio demuestra que las interneuronas que ocupan las capas profundas y superficiales de la corteza derivan de linajes celulares distintos, lo cual contradice las ideas actualmente establecidas sobre la formación de la corteza cerebral (Nature Neuroscience 16, 1199-1210 2013).

Descubierto que la pérdida de ErbB4 en las interneuronas corticales produce sutiles defectos sinápticos en estas células, que a su vez causan un aumento de la excitabilidad cortical y de la sincronización gamma, así como alteraciones conductuales (Neuron 79:1152-1168. 2013)

Descubierto que la sensación de malestar ocular en pacientes con keratoconjunctivitis activa resulta tanto de la activación directa de los nociceptores corneales como de la reducción de la actividad termoreceptora al frío provocada por mediadores antiinflamatorios (Pain 154, 2353-2362. 2013)

Descubierto que el gen Trnp1 es clave en el desarrollo de la corteza cerebral, controlando su tamaño y plegamiento, tanto en ratones como en humanos. Las funciones de este gen dependen de sus niveles relativos de expresión, que determinan la abundancia y el tipo de células progenitoras que se generan durante el desarrollo embrionario. (Cell 153:535-549. 2013).

Demostración que el tamaño y plegamiento de la corteza cerebral dependen de la abundancia relativa de tipos específicos de células progenitoras durante el desarrollo embrionario. (EMBO J. 32:1817-1828. 2013)

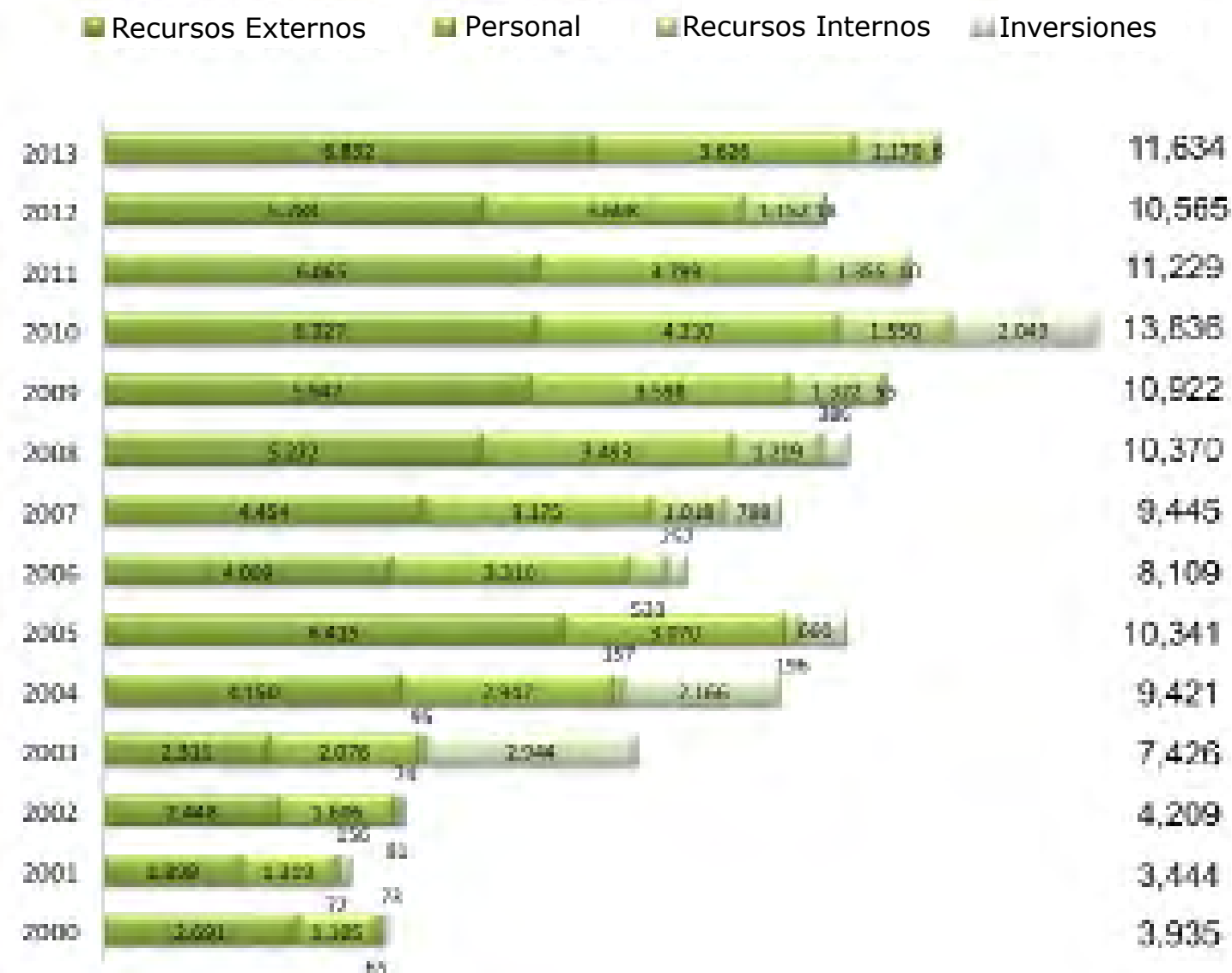
Identificado un nuevo tipo de célula progenitor en el telencéfalo de mamíferos, denominada célula de Glia Radial basal bipolar. Mediante videomicroscopía de 2-fotones se demuestra que este nuevo tipo celular tiene un gran poder de amplificación, generando un elevado número de neuronas. La abundancia de este tipo de progenitor entre distintas especies correlaciona con su grado de plegamiento cortical. (Nat. Comm. 4:2125. 2013)

Descubierto que la señalización no-canónica del receptor de glutamato del tipo kainato influencia el crecimiento neurítico y la maduración neuronal, mediante la modulación de la actividad de la proteína CRPM2. (J. Neurosci. 13, 18298-18310. 2013)

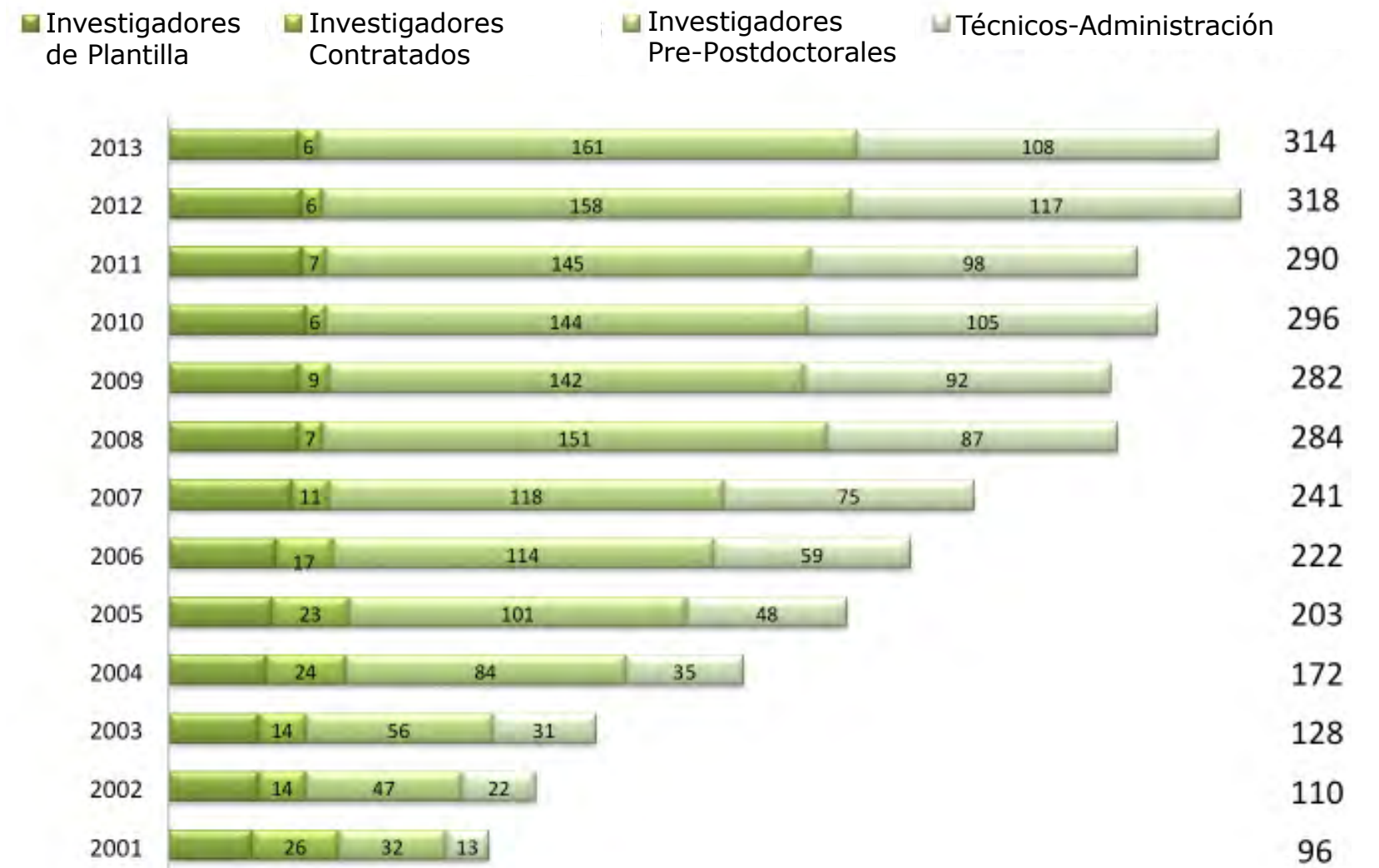
Patente: Método de diagnóstico y/o pronóstico de la enfermedad de Alzheimer (Sáez-Valero J., y García-Ayllón M.S.) (N.º P201330230; España; 20/02/2013)

Creación de la spin-off Avizorex Pharma S.L., una compañía surgida para el desarrollo de nuevas fórmulas farmacológicas para el tratamiento del ojo seco.

Evolucion de los Presupuestos en Miles de Euros



Personal por Categoría

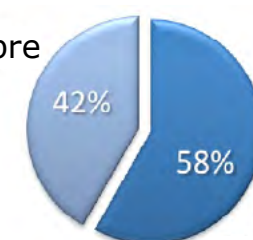


Extranjero



Nacional

Hombre

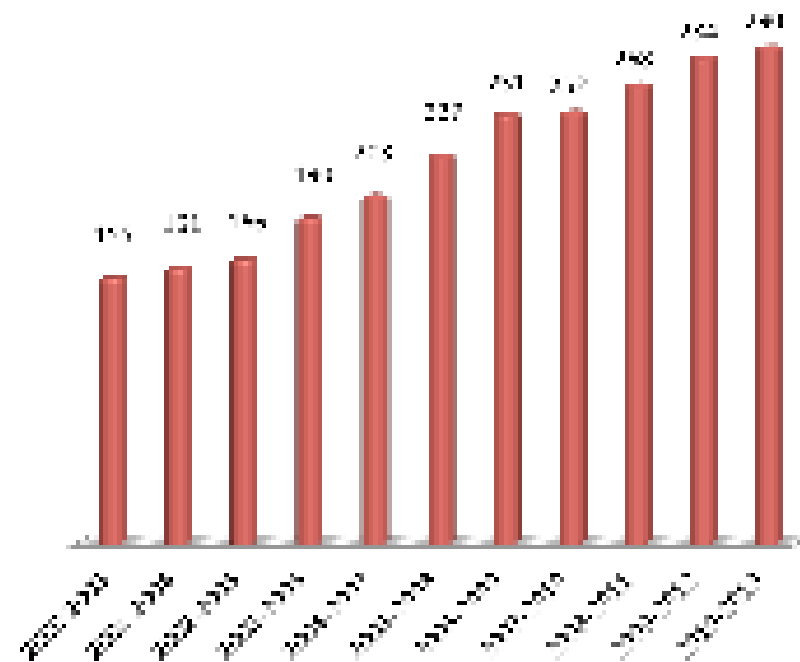


Mujer

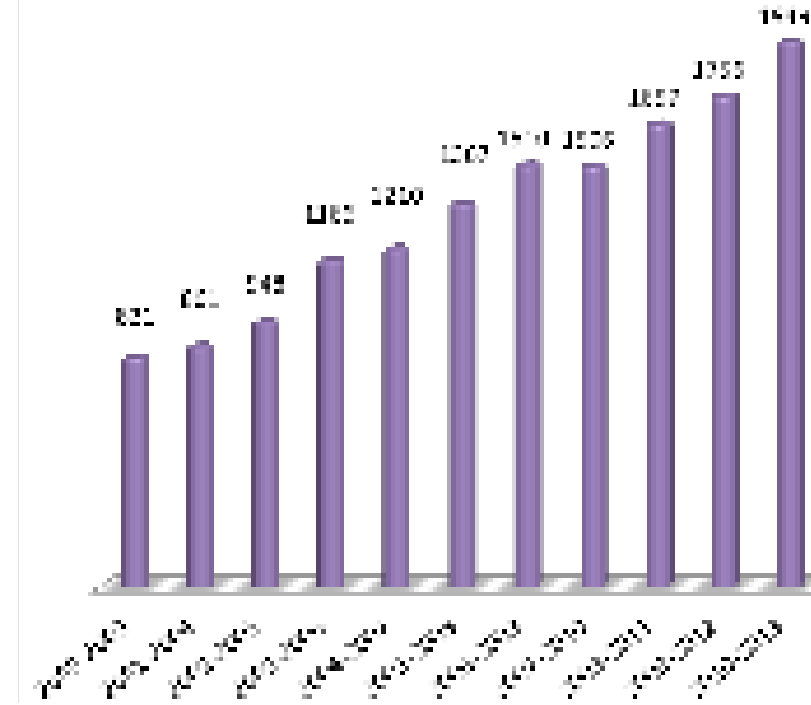
Personal por Origen y Genero

Evolución de los Índices de Productividad

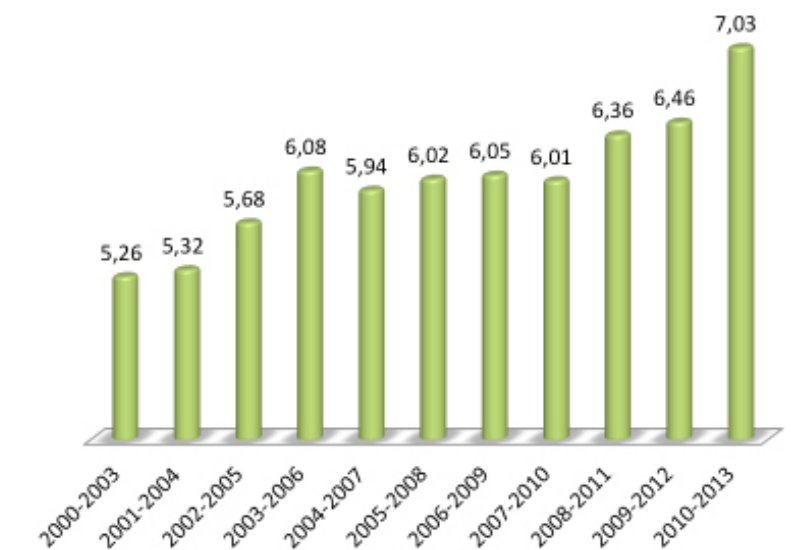
Número de Artículos Publicados (ISI & non-ISI)



Factor de Impacto Acumulado

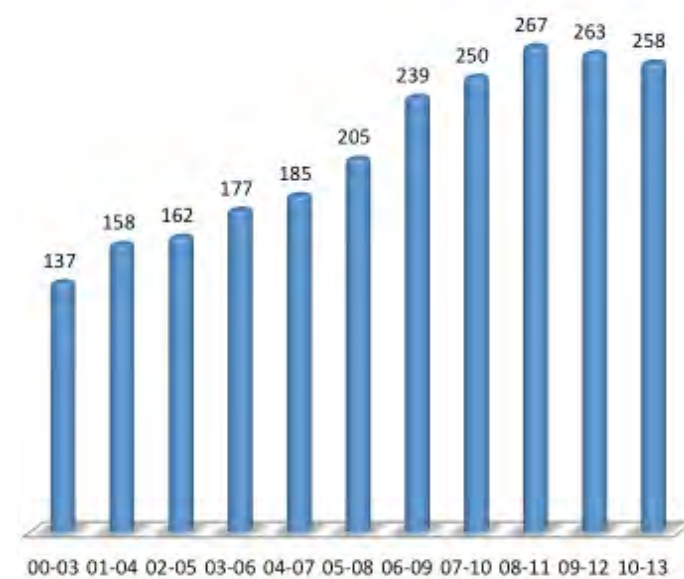


Factor de Impacto Medio

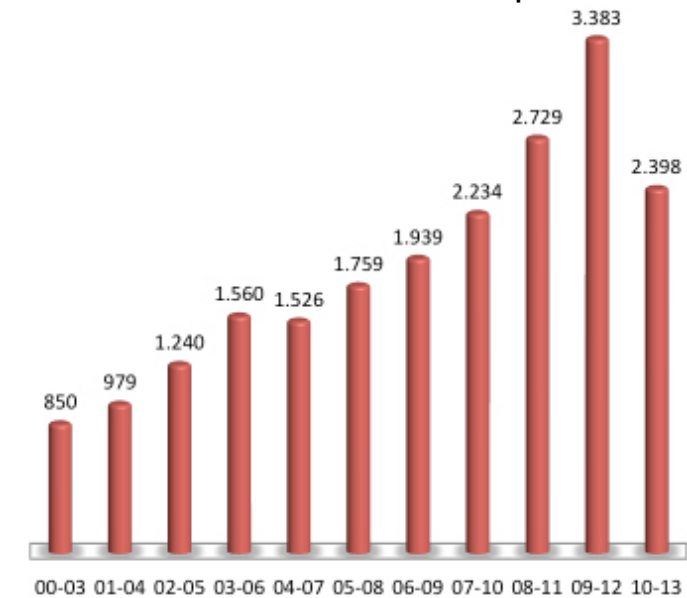


Índice de Productividad

Número de Artículos ISI Publicados



Citaciones de Publicaciones por Periodo



NEUROBIOLOGÍA CELULAR Y DE SISTEMAS

Coord: M. Maravall

En la Unidad de Neurobiología Celular y de Sistemas se agrupan investigadores que tienen en común el empleo preferente, aunque no exclusivo, de técnicas electrofisiológicas, de computación y de imagen para investigar el funcionamiento de la corteza cerebral y de diversos sistemas sensoriales.

NEUROBIOLOGÍA DEL DESARROLLO

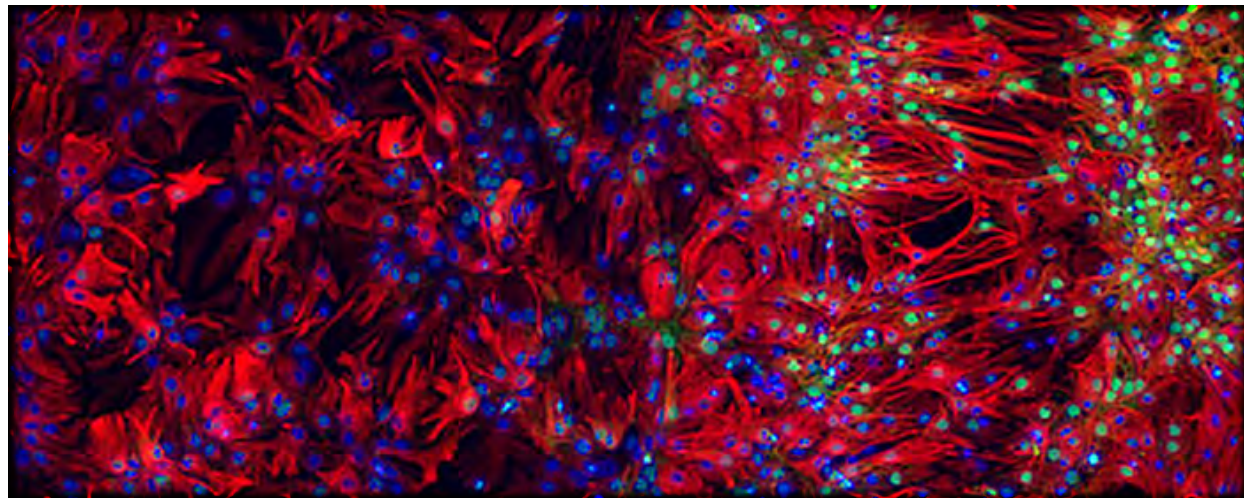
Coord: A. Nieto

La Unidad de Neurobiología del Desarrollo está compuesta por trece grupos de investigación dedicados a estudiar el desarrollo normal y patológico del sistema nervioso tanto en vertebrados (pez, pollo, rata, ratón) como en invertebrados (*Drosophila*). Las líneas de trabajo incluyen los procesos de morfogénesis, el control de crecimiento, migraciones celulares, neurogénesis, guía axonal y sinaptogénesis. Utilizamos técnicas genéticas, celulares, moleculares y de embriología experimental.

NEUROBIOLOGÍA MOLECULAR

Coord: L. M. Gutiérrez

La Unidad de Neurobiología Molecular se dedica a la investigación de procesos esenciales para el funcionamiento del sistema nervioso desde una perspectiva molecular. Para ello utilizamos técnicas bioquímicas, farmacológicas y de genética y biología molecular, que son frecuentemente combinadas con otras no propiamente moleculares como electrofisiología o estudios conductuales. Los grupos que forman la Unidad están interesados en una gran variedad de procesos, desde la estructura y función de neuroreceptores y canales iónicos, a la regulación de la neurosecreción, la mielinización axonal, la transducción de señales y la expresión génica en respuesta a la actividad neuronal. También investigamos las bases moleculares de diversas patologías del sistema nervioso, tales como las enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, la adicción a drogas o el dolor neuropático.



MORFOGÉNESIS

Coord: M.A. Nieto

La formación del sistema nervioso central y periférico requiere que las células progenitoras tomen las decisiones correctas respecto a su proliferación, su posición, su diferenciación en distintos tipos celulares e incluso si deben sobrevivir o no. El principal objetivo de los grupos que componen esta línea de Investigación es el entendimiento de los genes y mecanismos que regulan y coordinan estas decisiones celulares.

MIGRACIÓN Y ENSAMBLAJE NEURONAL EN LA CORTEZA CEREBRAL

Coord: O. Marín

La complejidad de las redes neuronales de la corteza cerebral emerge durante el desarrollo a través de la interacción de los tipos principales de neuronas: las células piramidales y las interneuronas GABAérgicas. Nuestra investigación se concentra principalmente en el análisis de los mecanismos que controlan la migración y ensamblaje de los diferentes tipos de neuronas de la corteza cerebral.

TRANSMISIÓN Y PLASTICIDAD SINÁPTICAS

Coord: J. Lerma

El estudio de la plasticidad y la transmisión sináptica se considera clave para entender la función del sistema nervioso. Dentro de esta línea, varias sublíneas abordan el estudio detallado los receptores para neurotransmisores, incluyendo los receptores de glutamato y nicotínico; los mecanismos celulares y moleculares que controlan el desarrollo de cableado neuronal, así como la determinación de los programas genéticos activados por actividad neuronal que se requieren para mantener los cambios sinápticos de larga duración y la memoria.

PATOLOGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO

Coord: S. Martínez

Esta línea de investigación surge de la necesidad de tener un conocimiento más directo de las enfermedades del sistema nervioso. Ella se encaja en el objetivo del IN que pretende hacer contribuciones a la resolución de enfermedades neurológicas. Por lo tanto el nexo conductor de esta línea de investigación es el análisis experimental de los procesos patológicos y fisiopatológicos que se dan en el sistema nervioso.

TRANSDUCCIÓN SENSORIAL

Coord: F. Viana

Esta línea de trabajo está centrada en el estudio de las bases celulares y moleculares de la transducción y codificación de estímulos de tipo térmico, mecánico y químico en neuronas del sistema somatosensorial. Estamos especialmente interesados en descifrar el papel que juegan distintos tipos de canales iónicos en la modulación de la excitabilidad de las neuronas sensoriales primarias y la relevancia de estos cambios en la patofisiología del dolor neuropático e inflamatorio. Asimismo, tenemos estamos interesados en descifrar los mecanismos de termorregulación a nivel central y periférico.

NEUROBIOLOGÍA DE SISTEMAS

Coord: M. Maravall

La neurobiología de sistemas se beneficia de la combinación de técnicas computacionales, moleculares y de imagen de última generación. Esta línea de investigación examina la arquitectura de los circuitos neuronales para entender las bases estructurales y funcionales de la percepción y el comportamiento.

Implicación de los receptores nicotínicos de acetilcolina en la enfermedad renal crónica

[Juan J. Ballesta](#)

Mecanismos transcripcionales y epigenéticos de la plasticidad neuronal

[Angel Barco](#)

Transducción sensorial y nocicepción

[Carlos Belmonte, Roberto Gallego & Félix Viana](#)

Neurogénesis y expansión cortical

[Víctor Borrell](#)

Control molecular de la mielinización axonal

[Hugo Cabedo](#)

Plasticidad de los circuitos cerebrales

[Santiago Canals Gamoneda](#)

Proteínas PDZ y redes de señalización

[Ana Carmena](#)

Neurobiología molecular de receptores nicotínicos neuronales

[Manuel Criado](#)

Neurociencia celular y conductual

[Carmen de Felipe](#)

Mecanismos moleculares de control del crecimiento y cáncer en *Drosophila*

[Maria Domínguez](#)

Desarrollo cortical

[Alfonso Fairén](#)

Neurobiología y neuromodulación de las acciones opioides

[Clara C. Faura Giner](#)

Neurobiología ocular

[Juana Gallar & M^a Carmen Acosta](#)

Neurogenética del desarrollo

[Luis García-Alonso](#)

Fisiología de la corteza cerebral

[Emilio Geijo](#)

Transducción sensorial mecánica en mamíferos

[Ana Gomis](#)

Mecanismos moleculares de la neurosecreción

[Luis M. Gutiérrez & Salvador Viniegra](#)

Desarrollo y ensamblaje de los circuitos bilaterales en el sistema nervioso

[Eloísa Herrera](#)

Fisiología Sináptica

[Juan Lerma](#)

Mecanismos celulares y moleculares de las conexiones cerebrales

[Guillermina López-Bendito](#)

Neuropsicofarmacología traslacional de las patologías neurológicas y psiquiátricas

[Jorge Manzanares](#)

Dinámica y plasticidad de las respuestas corticales

[Miguel Maravall](#)

Migración y ensamblaje neuronal en la corteza cerebral

[Oscar Marín](#)

Laboratorio de Neurociencia Visual

[Luis M. Martínez](#)

Embriología experimental

[Salvador Martínez, Constantino Sotelo](#)

Fisiopatología de los movimientos celulares en vertebrados

[M. Angela Nieto](#)

Formación y refinamiento de los circuitos neurales

[Beatriz Rico](#)

Mecanismos moleculares alterados en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias

[Javier Sáez Valero](#)

Biofísica y farmacología de canales iónicos

[Francisco Sala & Salvador Sala](#)

Neurogenética molecular

[Francisco Tejedor](#)

Senalización celular durante la migración neuronal

[Miguel Valdeolmillos & Fernando Moya](#)

Juan J. Ballesta UMH

Los receptores nicotínicos neuronales (nAChR) son un tipo heterólogo de canales controlados por ligando presentes en el SNC, músculo y tejidos no musculares. Los receptores nicotínicos neuronales están implicados en funciones cognitivas, tales como aprendizaje y memoria, atención y función ejecutiva. En pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) y enfermedad renal crónica terminal (ERCT) la prevalencia de trastornos cognitivos, moderados o severos, es muy elevada. En estos pacientes están alterados diferentes dominios cognitivos necesarios para las actividades diarias. A pesar de ello, no existe ningún tratamiento para los trastornos cognitivos de la ERC y la ERCT. La miopatía urémica es un trastorno frecuente en pacientes con ERCT. De todas maneras, la patogenia de este trastorno no está aclarada.

La uremia también se asocia a polineuropatía sensitiva y motora. La transmisión neuromuscular se produce cuando la acetilcolina liberada por las terminaciones nerviosas se une a nAChRs musculares de la membrana muscular postsináptica con el consecuente influxo de iones Na^+ y despolarización de la placa motora que conduce a la contracción muscular. La vía colinérgica antiinflamatoria (VCA) es un mecanismo fisiológico que modula la respuesta inflamatoria mediante estimulación del nervio vago. La (VCA) actúa a través de nAChRs del tipo $\alpha 7$.

En este contexto, pretendemos estudiar el papel de los nAChRs en: (1) los trastornos cognitivos de la ERC, (2) la miopatía y neuropatía urémicas, y (3) la patogenia de la ERC.



Juan J. Ballesta UMH

Investigador Principal

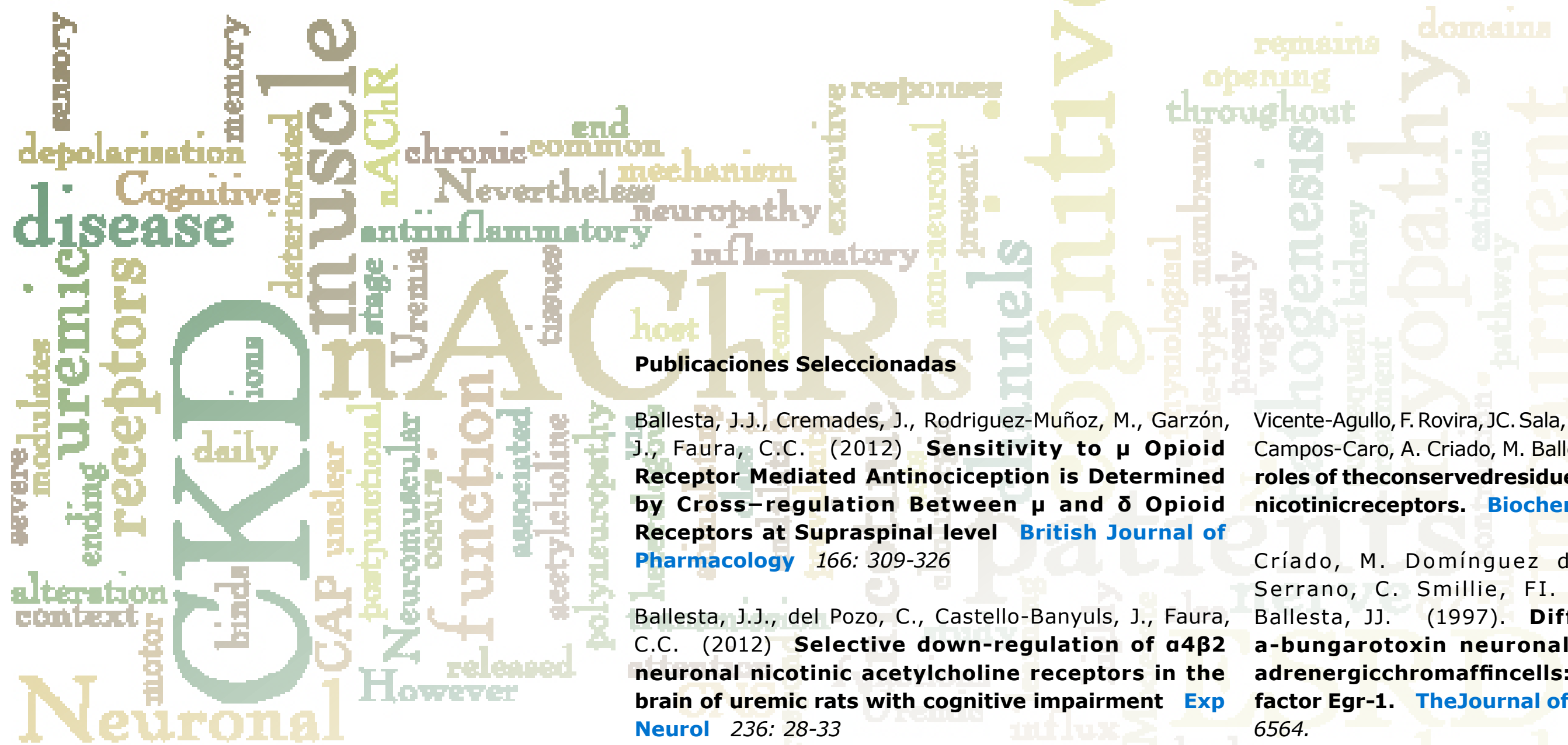
Juan J. Ballesta

Colaborador Clínico

Carlos del Pozo



CdP

Juan J. Ballesta ^{UMH}

Publicaciones Seleccionadas

Ballesta, J.J., Cremades, J., Rodriguez-Muñoz, M., Garzón, J., Faura, C.C. (2012) **Sensitivity to μ Opioid Receptor Mediated Antinociception is Determined by Cross-regulation Between μ and δ Opioid Receptors at Supraspinal level** *British Journal of Pharmacology* 166: 309-326

Ballesta, J.J., del Pozo, C., Castello-Banyuls, J., Faura, C.C. (2012) **Selective down-regulation of $\alpha 4\beta 2$ neuronal nicotinic acetylcholine receptors in the brain of uremic rats with cognitive impairment** *Exp Neurol* 236: 28-33

Alves DS, Castello-Banyuls J, Faura CC, Ballesta, J.J. (2011). **An extracellular RRR motif flanking the M1 transmembrane domain governs the biogenesis of homomeric neuronal nicotinic receptors** *FEBS Letters* 585: 1169-1174

Vicente-Agullo, F. Rovira, J.C. Sala, S. Sala, F. Rodriguez-Ferrer, C. Campos-Caro, A. Criado, M. Ballesta, J.J. (2001). **Multiple roles of the conserved residue arginine 209 in neuronal nicotinic receptors.** *Biochemistry* 40:8300-8306.

Críado, M. Domínguez del Toro, E. Carrasco-Serrano, C. Smillie, F.I. Juárez, J.M. Viniegra, S. Ballesta, J.J. (1997). **Differential expression of α -bungarotoxin neuronal nicotinic receptors in adrenergic chromaffin cells: a role for transcription factor Egr-1.** *The Journal of Neuroscience* 17: 6554-6564.

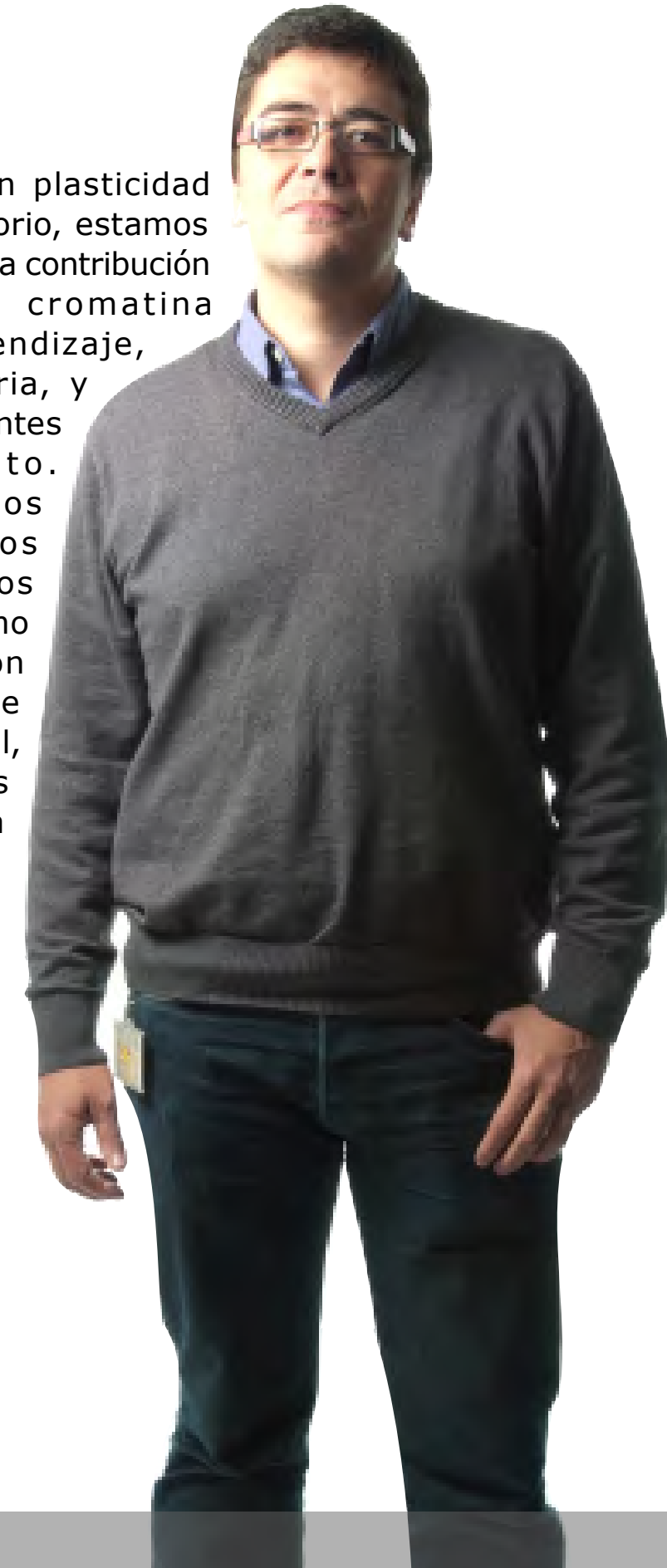
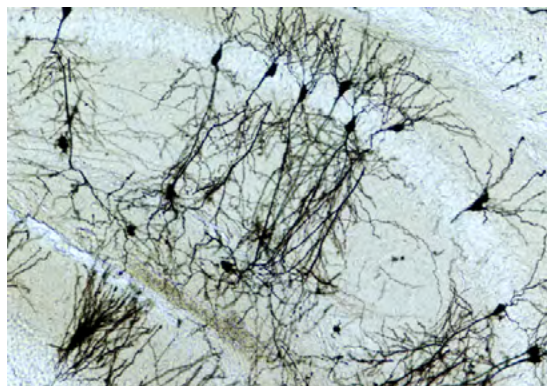
Estamos interesados en los mecanismos moleculares que permiten el aprendizaje y la formación de nuevos recuerdos, más concretamente en el papel de la regulación transcripcional y de los procesos epigenéticos. También investigamos cómo el mal funcionamiento de estos mecanismos puede dar lugar a patologías del sistema nervioso. Nuestra investigación se centra en las siguientes dos áreas:

Papel de la expresión génica dependiente de actividad en plasticidad neuronal. Los modelos celulares actuales para explicar cómo se forman las memorias proponen que los recuerdos están codificados en forma de cambios en la fuerza de conexiones sinápticas específicas. Estos cambios requieren a su vez de cambios en la expresión génica de las neuronas. Diversos factores de transcripción han

sido implicados en este proceso. En nuestro laboratorio investigamos el papel de CREB y de otros factores de transcripción regulados por actividad en el cerebro adulto usando una aproximación multidisciplinar que combina estudios de genética, biología molecular y celular, electrofisiología y estudios de conducta. También utilizamos las nuevas tecnologías postgenómicas para el análisis de la expresión génica, tales como las micromatrices de ADN y la secuenciación masiva de cromatina inmunoprecipitada (ChIPseq), para identificar nuevos genes candidatos implicados en plasticidad, aprendizaje y memoria.

Plasticidad neural y remodelado de la cromatina. La acetilación y la metilación de los nucleosomas son mecanismo de marcaje epigenético de la cromatina que pueden contribuir a controlar la actividad

de loci importantes en plasticidad neuronal. En el laboratorio, estamos interesados en explorar la contribución del remodelado de cromatina en procesos de aprendizaje, estabilidad de memoria, y otros cambios persistentes del comportamiento. También investigamos en animales modelos de diversos trastornos neurológicos, tales como el corea de Huntington y algunos síndromes de discapacidad intelectual, que han sido asociados a trastornos de la maquinaria epigenética neuronal.



Angel Barco CSIC

Investigador Principal

Angel Barco

Investigador Asociado

Luis M. Valor

Investigador Doctor

Satomi Ito

José P. López-Atalaya

Sven Parkel

Predoctoral

Manuel Alcaraz

Anna Fiorenza

Deisy Guiretti

Michal Lipinski

Victor Rovira

Marilyn Scandaglia

Personal Técnico

Román Olivares



LV



SI



J L-A



SP



AF



DG



ML



MS



VR



RO

Angel Barco CSIC

Publicaciones Seleccionadas

Lopez-Atalaya JP, Ito S, Valor LM, Benito E and Barco A. (2013) **Genomic targets, and histone acetylation and gene expression profiling of neural HDAC inhibition.** *Nucleic Acids Res* 41(17): 8072-84.

Valor LM, Guiretti D, Lopez-Atalaya JP and Barco A (2013) **Genomic landscape of transcriptional and epigenetic dysregulation in early-onset polyglutamine disease** *J Neurosci* 33(25): 10471-82

Gruart A, Benito E, Delgado-Garcia JM and Barco A. (2012) **Enhanced cAMP Response Element-Binding Protein Activity Increases Neuronal Excitability, Hippocampal Long-Term Potentiation, and Classical Eyeblink Conditioning in Alert Behaving Mice.** *J Neurosci* 32(48): 17431-41.

Lopez-Atalaya JP, Gervasini C, Mottadelli F, Spena S, Piccione M, Gioacchino S, Selicorni A, Barco A and Larizza L. (2012) **Histone acetylation deficits in lymphoblastoid cell lines from Rubinstein-Taybi syndrome patients.** *J Med Genet* 49(1): 66-74.

Benito E, Valor LM, Jimenez-Minchan M, Huber W and Barco A. (2011) **Comparative transcriptomics identifies CREB as a primary hub of activity-driven neuronal gene expression.** *J Neurosci* 31(50): 18237-50.

Lopez-Atalaya JP, Ciccarelli A, Viosca J, Valor LM, Jimenez-Minchan M, Canals S, Giustteto M and Barco A. (2011) **CBP is required for environmental enrichment-induced neurogenesis and cognitive enhancement.** *EMBO J* 30(20): 4287-98.

Valor LM, Pulopulos MM, Jimenez-Minchan M, Olivares R, Lutz B and Barco A. (2011) **Ablation of CBP in forebrain principal neurons causes modest memory and transcriptional defects and a dramatic reduction of histone acetylation, but does not affect cell viability.** *J Neurosci* 31(5):1652-63.

Valor LM, Jancic D, Lujan R and Barco A. (2010) **Ultrastructural and transcriptional profiling of neuropathological misregulation of cAMP-response element binding protein function.** *Cell Death Differ* 17(10):1636-44.

Benito E and Barco A. (2010) **CREB's control of intrinsic and synaptic plasticity: Implications for CREB-dependent memory models.** *Trends Neurosci* 33(5): 230-40.

Barco A, Patterson S, Alarcon JM, Gromova P, Mata-Roig M, Morozov A and Kandel ER. (2005) **Gene expression profiling of facilitated L-LTP in VP16-CREB mice reveals that BDNF is critical for both the Maintenance of LTP and for synaptic capture.** *Neuron* 48(1): 123-137.

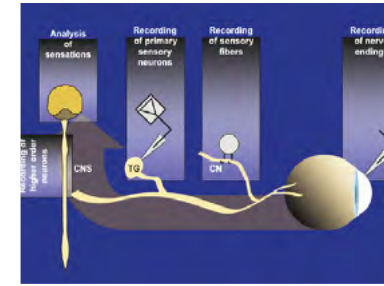
Alarcon JM, Malleret G, Touzani K, Vronskaya S, Ishii S, Kandel ER and Barco A. (2004) **Chromatin acetylation, memory, and LTP are impaired in CBP+/- mice: a model for the cognitive deficit in Rubinstein-Taybi syndrome and its amelioration.** *Neuron* 42(6): 947-959.

Transducción sensorial y nocicepción

Carlos Belmonte UMH

Roberto Gallego UMH

Félix Viana CSIC



Los receptores sensoriales somáticos de los mamíferos son estructuras especializadas en la detección de los estímulos térmicos, mecánicos o químicos de carácter inocuo o nocivo, que inciden sobre el organismo como resultado de los cambios del medio, externo o interno. La activación de estos receptores por su estímulo específico genera una señal eléctrica proporcional a la intensidad y duración de dicho estímulo, que se propaga hasta el cerebro en forma de descargas de impulsos nerviosos, evocando sensaciones diferentes.

Nuestro grupo está interesado en descifrar los mecanismos celulares y moleculares que determinan la activación de los termorreceptores, los mecanorreceptores de alto y bajo umbral, así como los nociceptores polimodales y silentes de los mamíferos. Estamos especialmente interesados en identificar los determinantes de la especificidad así como los mecanismos que establecen los distintos umbrales de respuesta y los cambios que se producen como consecuencia de la lesión de los axones periféricos. Para ello utilizamos varios abordajes experimentales, que van desde el análisis molecular de los canales iónicos y moléculas receptoras que

median la transducción del estímulo, hasta registros de la actividad nerviosa sensorial en células aisladas, tejidos "in vitro" y animales anestesiados.

Analizamos el problema de la transducción sensorial combinando varios enfoques conceptuales. En un nivel reduccionista, pretendemos establecer qué moléculas transductoras y qué mecanismos celulares participan en la determinación de la respuesta preferente del receptor a un tipo de estímulo y cuales son sus mecanismos de modulación. Desde un punto de vista del análisis de sistemas, tratamos de definir las relaciones funcionales entre moléculas transductoras, canales iónicos implicados en la excitabilidad neuronal y sistemas de señalización intracelular, con objeto de obtener una visión integrada de los mecanismos celulares de detección y codificación de los estímulos que dan lugar a una descarga de impulsos nerviosos de secuencia temporal definida. Tal análisis incluye también la búsqueda de fármacos que interfieren

selectivamente con las diferentes etapas de la transducción sensorial y con sus mecanismos de modulación.

El análisis de los cambios moleculares y celulares, a corto y largo plazo, que tienen lugar en las neuronas sensoriales primarias cuando se desencadenan procesos patológicos como la lesión o la inflamación, también constituye una línea de trabajo destacada del grupo de investigación.

Finalmente, mantenemos colaboraciones con otros grupos de investigación españoles y extranjeros interesados en los mecanismos del dolor y el estudio funcional de los canales iónicos.



CB



RG



FV

Carlos Belmonte UMH

Roberto Gallego UMH

Félix Viana CSIC

Investigador Principal

Carlos Belmonte
Roberto Gallego
Félix Viana

Investigador Asociado

Laura Almaraz
Elvira de la Peña

Investigador Doctor

Victor Meseguer
Baldemar Santiago

Predoctoral

Bristol Denlinger
Carlos Fernández-Peña
Maria José López
Enoch Luis Baltazar
Jan-Albert Manenschijn
Andrés Parra
Susana Quirce

Personal Técnico

Eva Quintero
Ana Miralles
Mireille Torá



Transducción sensorial y nocicepción

Carlos Belmonte UMH

Roberto Gallego UMH

Félix Viana CSIC

Publicaciones Seleccionadas

Pertusa M, Madrid R, Morenilla-Palao C, Belmonte C, Viana F. 2012 **The N-glycosylation of TRPM8 channels modulates the temperature sensitivity of cold-thermoreceptor neurons.** *J Biol Chem* 287:18218-18229.

Orio P, Parra A, Madrid R, González O, Belmonte C, Viana F. 2012 **Role of I_h in the firing pattern of mammalian cold thermoreceptor endings.** *J Neurophysiol* 108:3009-3023.

Parra A, Madrid R, Echevarria D, Del Olmo S, Morenilla, Palao C, Acosta MC, Gallar J, Dhaka A, Viana F, Belmonte C. 2010 **Ocular surface wetness is regulated by TRPM8 dependent cold thermoreceptors of the cornea.** *Nature Medicine* 16:1396-1399.

Rocher A, Caceres AI, Almaraz L, Gonzalez C. 2009 **EPAC signalling pathways are involved in low PO₂ chemoreception in carotid body chemoreceptor cells.** *Journal of Physiology*. 587:4015-4027.

Madrid R*, de la Peña E*, Donovan Rodriguez T, Belmonte C, Viana F. 2009 **Variable threshold of cold-sensitive neurons is determined by a balance between TRPM8 and Kv1 potassium channels.** *Journal of Neuroscience* 29:3120-3131 (* co authors).

Talavera K, Gees M, Karashima Y, Vanoirbeek JAJ, Damann N, Meseguer V, Everaerts W, Benoit M, Janssens A, Vennekens R, Viana F, Nemery B, Nilius B, Voets T. 2009 **Nicotine activates the chemosensory cation channel TRPA1.** *Nature Neuroscience* 12:1293-1299

Malkia A*, Pertusa M*, Fernández Ballester G, Ferrer Montiel A, Viana F. 2009 **Differential role of the methionine binding residue Y745 in the antagonism of TRPM8 channels** *Molecular Pain* 5:62 (* co authors).

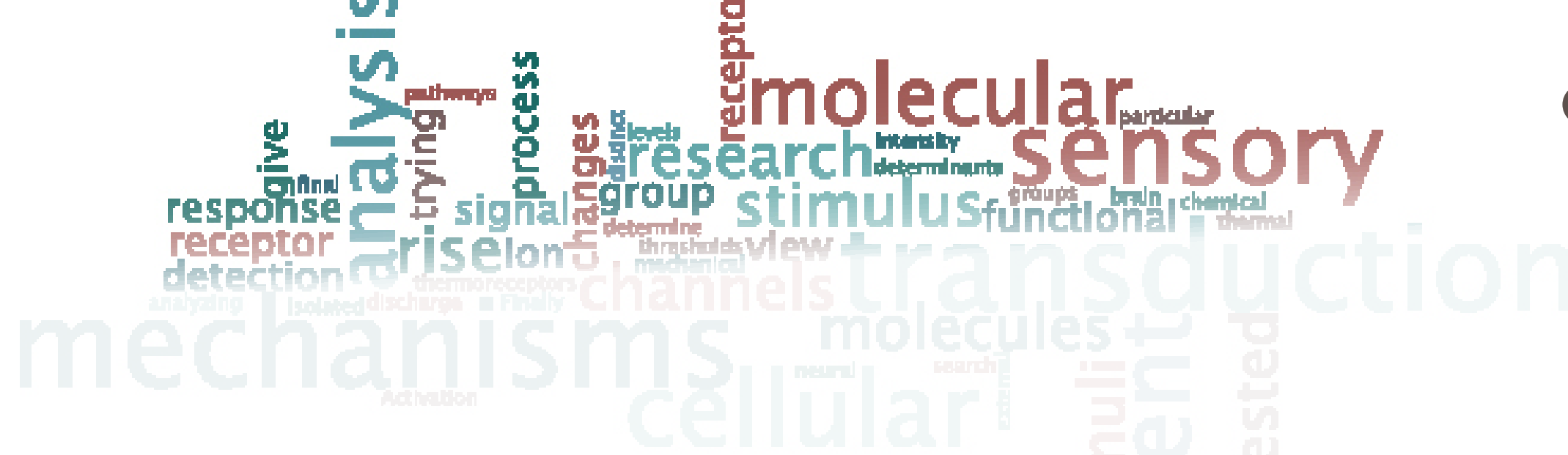
Sánchez Vives, M.V., Descalzo, V.F., Reig, R., Figueroa, N.A., Compte A. & Gallego, R. 2008 **Rhythmic spontaneous activity in the piriform cortex.** *Cerebral Cortex* 18: 1179-1192.

Fajardo O, Meseguer V, Belmonte C, Viana F. 2008 **TRPA1 channels: novel targets of 1,4-dihydropyridines.** *Channels* 2: 429-438.

Fajardo O, Meseguer V, Belmonte C, Viana F. 2008 **TRPA1 channels mediate cold temperature sensing in mammalian vagal sensory neurons: pharmacological and genetic evidence.** *Journal of Neuroscience* 28:7863-7875.

Mälkiä A, Madrid R, Meseguer V, de la Peña E, Belmonte C, Viana F. 2007 **Bidirectional shifts of TRPM8 channel gating by temperature and chemical agents modulate the cold sensitivity of mammalian thermoreceptors.** *Journal of Physiology*, 581: 155-174.

Madrid, R., Donovan Rodríguez, T. Meseguer, V., Acosta, M.C., Belmonte C, Viana, F. 2006 **Contribution of TRPM8 channels to cold transduction in primary sensory neurons and peripheral nerve terminals.** *Journal of Neuroscience* 26:12512-12525



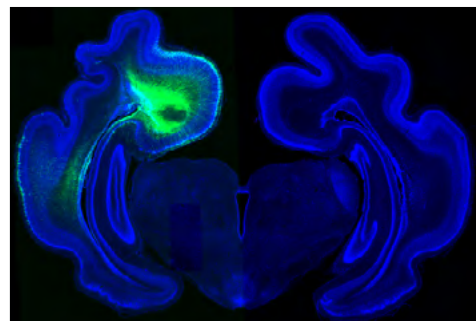
Nuestro laboratorio está interesado en comprender los mecanismos celulares y moleculares que controlan la expansión de la corteza cerebral que se observa en la escala evolutiva de los mamíferos. La corteza cerebral es la estructura más grande del cerebro y es responsable, entre otras, de las funciones cognitivas superiores que distinguen a los humanos del resto de animales. Se cree que el extraordinario crecimiento en tamaño de la corteza cerebral que se observa a lo largo de la evolución de los mamíferos subyace al crecimiento concomitante en capacidad intelectual. Esta expansión evolutiva de la corteza cerebral se recapitula durante el desarrollo en mamíferos superiores, cuando la corteza cerebral embrionaria sufre un masivo crecimiento en área superficial, y se pliega sobre si misma en patrones estereotípicos.

En los últimos años se han identificado múltiples genes cuya mutación en humanos da lugar a retraso mental o discapacidad intelectual. Estas mutaciones aparecen siempre ligadas a defectos de desarrollo cortical durante la embriogénesis, y estudios funcionales en roedores muestran que dichos genes desempeñan funciones esenciales en distintos aspectos de neurogénesis, migración neuronal o plegamiento de la corteza cerebral.

Estamos interesados en identificar y comprender los mecanismos celulares y moleculares implicados en la expansión y el plegamiento de la corteza cerebral en salud y en la enfermedad. Para ello utilizamos una combinación de herramientas genéticas (electroporación in vitro e in vivo, vectores virales, ratones transgénicos y knock-out), técnicas de

embriología experimental, técnicas de imagen de última generación y métodos estándar de histología y biología celular y molecular, haciendo uso de varias especies animales como modelos experimentales.

Actualmente, nuestros esfuerzos se centran en comprender la función de distintos tipos de progenitores de Glia Radial en la expansión tangencial y radial de la corteza cerebral, y los mecanismos moleculares que regulan este proceso.



Víctor Borrell CSIC

Investigador Principal

Víctor Borrell

Investigador Doctor

Camino de Juan

Predoctoral

Isabel Reillo

Maria Ángeles Martínez

Adrián Cárdenas

Ugo Tomasello

Virginia Fernández

Personal Técnico

Esther Picó

Administración

Beatriz Yunta



CdJ



IR



MAM



AC



CV



VF



EP

La mielinización del sistema nervioso periférico depende enteramente de una adecuada señalización entre los axones neuronales y las células de Schwann. Mediante la exposición de diversas proteínas de señalización en la superficie axonal, las neuronas controlan la proliferación, supervivencia y capacidad de mielinización de las células de Schwann que pueblan los nervios periféricos. La más importante de estas proteínas de señalización pertenece a la familia de las neuregulinas, codificadas por el gen NRG1. La neuregulina expuesta en la superficie del axon se une a los receptores erbB2 y erbB3 de las células de Schwann, activando vías de señalización intracelulares.

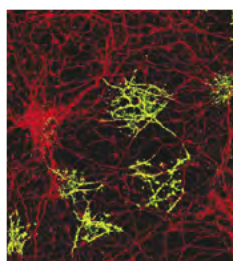
Existen más de quince formas de procesamiento alternativo de NRG1. Sin embargo solo las neuregulinas con una región rica en cisteínas (tipo III) parecen tener un efecto pro-mielinizante. Se cree que esto es debido a que (a diferencia del resto) son retenidas en la membrana axonal y ejercen su efecto mediante un mecanismo yuxtacrina sobre las células gliales. Para conocer mejor cual es "in vivo" el papel de las diversas isoformas de NRG1 en el desarrollo de las células de Schwann y la mielinización, hemos generado recientemente ratones transgénicos que expresan, bajo el promotor de la enolasa neuronal, el "factor derivado de las neuronas

sensoriales y motoras" (SMDF), una de las dos neuregulinas de tipo III descritas hasta el momento (ratón NSE-SMDF).

Un análisis fenotípico del ratón muestra que la expresión del transgen tiene profundas consecuencias sobre el SNP de estos animales. Una simple inspección evidencia que el grosor de los nervios periféricos de estos ratones está sensiblemente aumentado, reproduciendo el aspecto de los nervios de los humanos aquejados de neurofibromatosis (una enfermedad genética de alta prevalencia). Además el aspecto microscópico de los nervios de los animales transgénicos es también sorprendentemente semejante al de los neurofibromas. Curiosamente, y de nuevo reproduciendo lo que ocurre en la neurofibromatosis, parte de estos ratones (aproximadamente un 15%) desarrolla tumores muy agresivos en ganglios y nervios periféricos que provocan profundas alteraciones funcionales.

Actualmente nuestros intereses se centran en explorar las consecuencias de la sobre-activación "in vivo" de la vía NRG1-erbB sobre el desarrollo, diferenciación y capacidad de mielinización de las células de Schwann. También pretendemos conocer el posible papel de la activación de esta vía en la fisiopatología de la neurofibromatosis

y en el desarrollo de los tumores malignos del SNP que se asocian con frecuencia a esta enfermedad. Por último, exploramos a su vez la posibilidad de utilizar el bloqueo de esta vía para el tratamiento de la neurofibromatosis y de los tumores malignos asociados. Puesto que la inhibición de la vía NRG1-erbB es actualmente utilizada en el tratamiento de otros tipos de tumores (como el cáncer de mama), podría resultar relativamente sencillo, en un futuro próximo, utilizar esta misma estrategia para el tratamiento de los tumores del sistema nervioso periférico.



Hugo Cabedo UMH

Investigador Principal

Hugo Cabedo

Investigador Doctor

José Antonio Gómez Sánchez

Predocctoral

Clara Gomis Coloma

Research Assistant

Virginia Martín Arranz



JAGS



CGC



VMA

Publicaciones Seleccionadas

Gomez-Sanchez JA, Gomis-Coloma C, Morenilla-Palao C, Peiro G, Serra E, Serrano M, Cabedo H (2013) **Epigenetic induction of the Ink4a/Arf locus prevents Schwann cell overproliferation during nerve regeneration and after tumorigenic challenge.** *Brain* Brain. 2013 Jul;136(Pt 7):2262-78. doi: 10.1093/brain/awt130. Epub 2013 Jun 6.

Donier E, Gomez-Sanchez JA, Grijota-Martinez C, Lakomá J, Baars S, Garcia-Alonso L, Cabedo H. (2012) **L1CAM binds ErbB receptors through Ig-like domains coupling cell adhesion and neuregulin signalling.** *PLoS One* 2012;7(7):e40674

Morenilla-Palao C, Pertusa M, Meseguer V, Cabedo H, Viana F. (2009) **Lipid raft segregation modulates TRPM8 channel activity.** *J Biol Chem.* 3;284(14):9215-24.

Gomez-Sanchez JA, , Lopez de Armentia M, Lujan R, Kessar N, Richardson WD, Cabedo H. 2009) **Sustained axon-glia signaling induces Schwann cell hyperproliferation, Remak bundle myelination, and tumorigenesis.** *J Neurosci.* 29(36), 11304 - 11315.

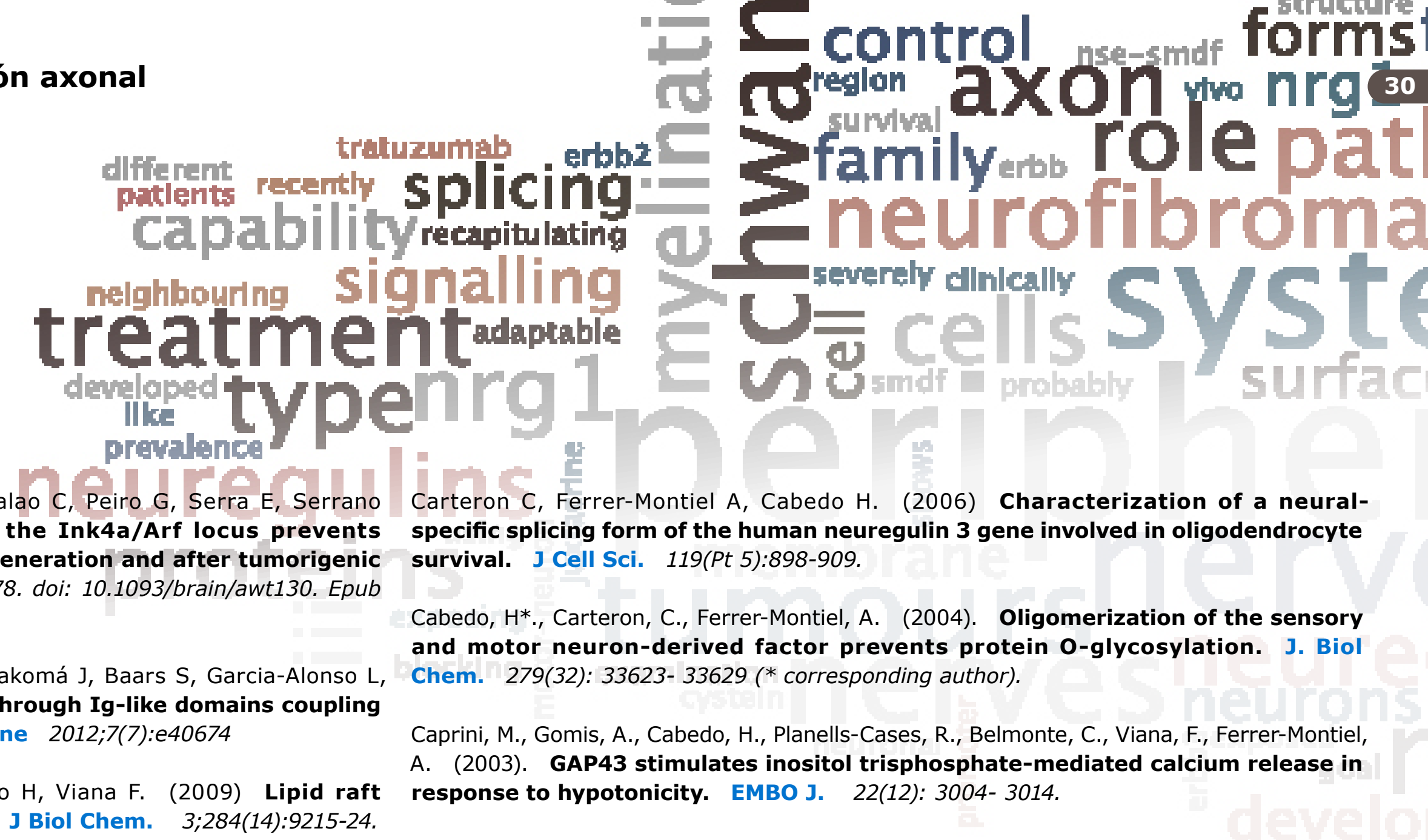
Pertusa M*, Morenilla-Palao C*, Carteron C, Viana F, Cabedo H. (2007) **Transcriptional control of cholesterol of biosynthesis in Schwann cells by axonal neuregulin 1.** *J. Biol. Chem.* 282(39):28768-78.

Carteron C, Ferrer-Montiel A, Cabedo H. (2006) **Characterization of a neural-specific splicing form of the human neuregulin 3 gene involved in oligodendrocyte survival.** *J Cell Sci.* 119(Pt 5):898-909.

Cabedo, H*, Carteron, C., Ferrer-Montiel, A. (2004). **Oligomerization of the sensory and motor neuron-derived factor prevents protein O-glycosylation.** *J. Biol Chem.* 279(32): 33623- 33629 (* corresponding author).

Caprini, M., Gomis, A., Cabedo, H., Planells-Cases, R., Belmonte, C., Viana, F., Ferrer-Montiel, A. (2003). **GAP43 stimulates inositol trisphosphate-mediated calcium release in response to hypotonicity.** *EMBO J.* 22(12): 3004- 3014.

Cabedo, H., Luna, C., Fernández, AM., Gallar, J., Ferrer-Montiel, A. (2002). **Molecular determinants of the sensory and motor-neuron derived factor insertion into plasma membrane.** *J. Biol Chem.* 277(22): 19905- 19912.



El trabajo en nuestro laboratorio se centra en dos líneas de investigación: plasticidad de las redes neuronales y metabolismo energético cerebral.

¿Cómo codifica, almacena y recupera nuestro cerebro las memorias?

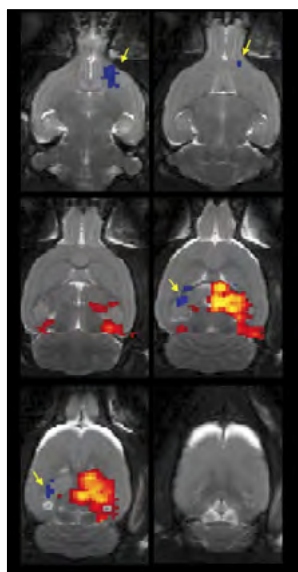
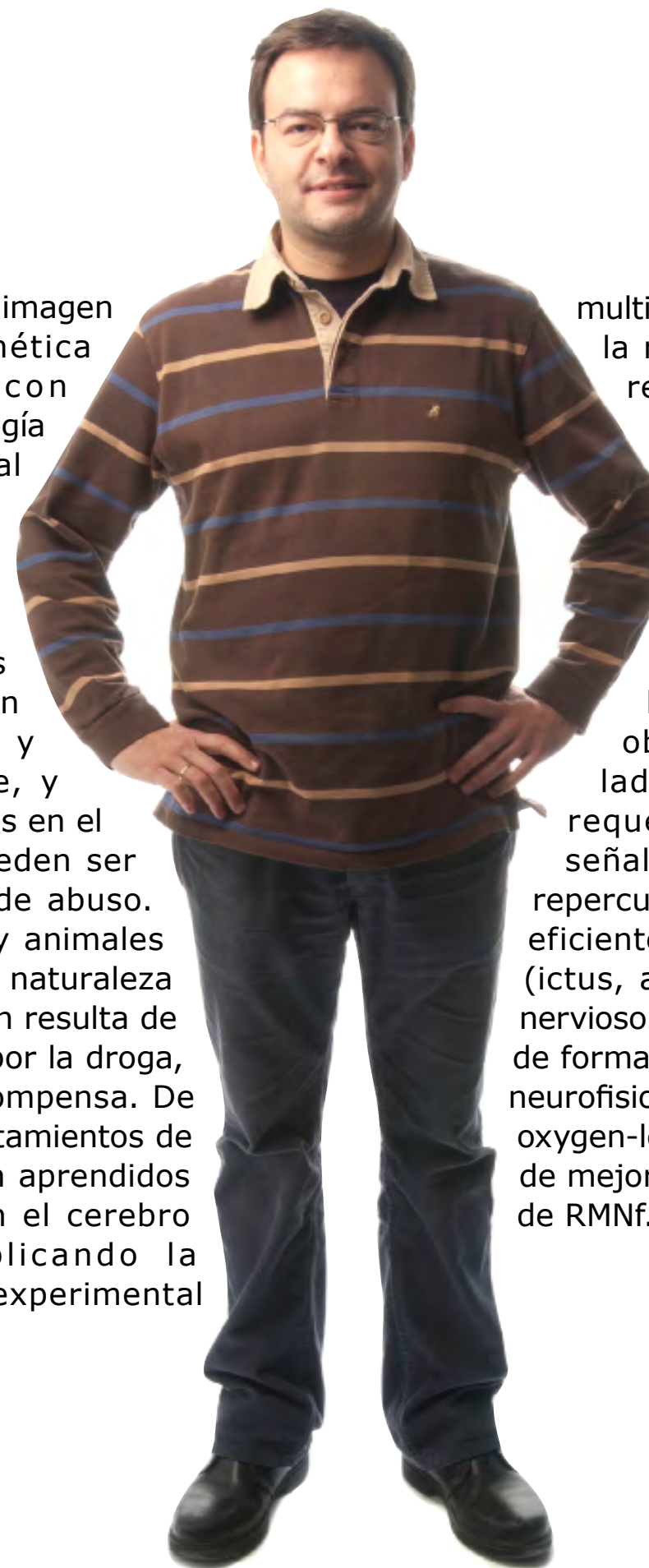
Las experiencias modulan la actividad sináptica en el cerebro y determinan su estructura funcional. De esta forma, las redes neuronales relevantes en un determinado contexto son reclutadas y garantizan la adaptación comportamental. No obstante y a pesar de su importancia, conocemos muy poco sobre las reglas que rigen la transformación de la dinámica sináptica en dinámica de la red neuronal. Recientemente, nuestro grupo ha demostrado que los circuitos neuronales que soportan el aprendizaje y la memoria son funcionalmente reorganizados como consecuencia de la potenciación sináptica en el hipocampo. En el presente proyecto de investigación nos interesamos por los mecanismos que subyacen a dicha reorganización funcional, centrándonos en fenómenos de plasticidad sináptica a corto y largo plazo, así como en la neuromodulación. Con

este fin, combinamos la imagen por resonancia magnética funcional (RMNf) con técnicas de electrofisiología y estimulación cerebral profunda, en modelos murinos de aprendizaje y memoria.

Los mismos mecanismos celulares que median la neuroplasticidad y permiten aprender de, y reaccionar ante, cambios en el ambiente, también pueden ser activados por drogas de abuso. Estudios en humanos y animales han demostrado que la naturaleza refractaria de la adicción resulta de la activación, inducida por la droga, de los circuitos de recompensa. De esta forma, los comportamientos de búsqueda de droga son aprendidos y quedan grabados en el cerebro de los adictos. Aplicando la misma aproximación experimental

multidisciplinar, estamos investigando la reorganización funcional de las redes neuronales que sostienen la adicción y la recaída.mm

En la segunda línea de investigación pretendemos estudiar los mecanismos del acoplamiento neurometabólico y neurovascular que mantienen la función cerebral. Nuestro objetivo aquí es doble; por un lado pretendemos entender los requerimientos energéticos de la señalización neuronal así como su repercusión en la fisiología (estrategias eficientes de codificación) y patología (ictus, anoxia, concusión) del sistema nervioso. Por otro lado, queremos conocer de forma precisa y cuantitativa las bases neurofisiológicas de la señal BOLD (blood-oxygen-level-dependent signal), con el fin de mejorar la interpretación de los datos de RMNf.



Santiago Canals Gamoneda CSIC

Investigador Principal

Santiago Canals Gamoneda

Predoctoral

Efrén Álvarez Salvado

Andrea Moreno Carretón

Pierrick Jego

Personal Técnico

Begoña Fernández Nuñez



EAS



AMC



PJ



BFN

Santiago Canals Gamoneda CSIC

Publicaciones Seleccionadas

Mishra, A., Schuz, A., Engelmann, J., Beyerlein, M., Logothetis, N.K., Canals, S. (2011) **Biocytin-Derived MRI Contrast Agent for Longitudinal Brain Connectivity Studies.** *ACS Chem. Neurosci.* 2(10):578-87

Eschenko, O., Canals, S., Simanova, I., Beyerlein, M., Murayama, Y. and Logothetis, N.K. (2010) **Mapping of functional brain activity in freely behaving rats during voluntary running using manganese-enhanced MRI: implications for longitudinal studies.** *Neuroimage* 49:2544-2555

Canals, S.*, Beyerlein, M. and Logothetis, N.K. (2009). **Functional MRI evidence for LTP-induced neural network reorganization.** *Curr. Biol.* 19(5):398-403. (* Corresponding author)

Canals, S.*, Larrosa, B., Pintor, J., Mena, M.A. and Herreras O. (2008) **Metabolic challenge to astrocytes activates an adenosine-mediated safety mechanism that promotes neuronal survival by delaying the onset of spreading depression waves.** *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 28(11):1835-44.) * Corresponding author

Canals, S.*, Beyerlein, M., Keller, A.L., Murayama Y. and Logothetis N.K*. (2008) **Magnetic Resonance Imaging of cortical connectivity in vivo.** *Neuroimage.* 40(2):458-72. (* Corresponding author)

Angelovski, G., Fouskova, P., Mamedov, I., Canals, S., Toth, E., Logothetis, N.K. (2008) **Smart MRI agent sensing extracellular calcium fluctuations.** *Chem. Bio. Chem.* 9(11):1729-1734.

Canals, S.*, Beyerlein, M., Murayama Y. and Logothetis, N.K. (2008) **Electric stimulation fMRI of the perforant pathway to the rat hippocampus.** *Magn. Reson. Imagen.* 26(7):978-86. (*Corresponding author)

Canals, S., López-Aguado, L., Herreras, O. (2005) **Synaptically recruited apical currents are required to initiate axonal and apical spikes in hippocampal pyramidal cells: modulation by inhibition.** *J. Neurophysiol.* 93(2):909-18.

Canals, S., Makarova, I., Lopez-Aguado, L., Largo, C., Ibarz, JM., Herreras, O. (2005) **Longitudinal depolarization gradients along the somatodendritic axis of CA1 pyramidal cells: a novel feature of spreading depression.** *J. Neurophysiol.* 94(2):943-51.

strategies

stimulation

dynamic

mechanisms

particular
conditions

behavioural

reorganization

addiction

abuse

support

interest

network

changes

present

demonstrated

transmission

murine

plasticity

BOLD

potentiation

Recently



Durante el desarrollo del sistema nervioso se genera una gran diversidad de tipos neuronales. Así, se calcula que el cerebro humano posee más de 100.000 millones de neuronas, la inmensa mayoría especificadas durante el desarrollo embrionario. Dilucidar los mecanismos moleculares subyacentes a la adquisición de identidades neuronales es el objetivo principal de nuestro grupo.

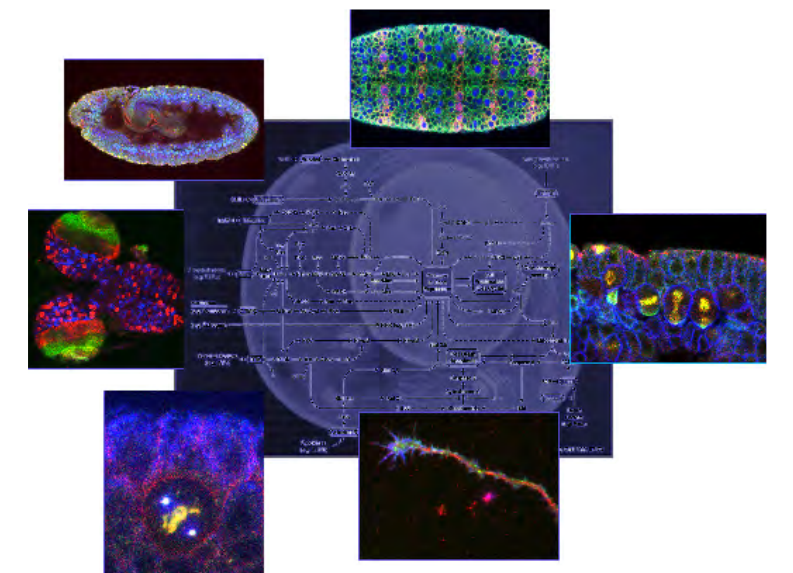
Específicamente, estamos interesados en analizar in vivo los mecanismos de "cross-talk" entre las vías de transducción de señales implicadas en la generación de diversidad neural. Ello

nos permitirá visualizar las redes de señalización funcionales que se establecen en las células y los nodos críticos para su formación y regulación. En este contexto, las proteínas con dominios PDZ (PSD-95, Dlg, ZO-1) son para nosotros de especial interés. Dichas proteínas se encuentran normalmente asociadas a la membrana celular en localizaciones submembrana muy precisas, tales como uniones celulares y sinápsis. Es frecuente la formación de complejos multiproteicos alrededor de scaffolds consistentes en proteínas PDZ. De tal manera, numerosas proteínas PDZ contribuyen al anclaje de proteínas a la membrana, al agrupamiento de receptores y canales, así como a incrementar la eficacia de las vías de transducción de señales. Con todo, las proteínas PDZ son excelentes candidatos como nexos de comunicación entre vías de señalización.

Nuestro grupo analiza la función de proteínas PDZ, incluida la proteína PDZ Canoe/AF-6,

durante procesos biológicos fundamentales para la generación de identidades neurales, tales como la división celular asimétrica y la diferenciación neural. Este análisis lo llevamos a cabo mediante un abordaje multidisciplinar, en el cual se integran técnicas de Genética, Biología Celular, Bioquímica y Biología Molecular. El desarrollo embrionario/larvario de *Drosophila melanogaster* constituye nuestro sistema modelo.

Disfunciones de proteínas PDZ se han asociado con cáncer y numerosas neuropatologías, incluidas esquizofrenia, sordera, Parkinson y Alzheimer. Por tanto, los resultados de nuestro análisis podrían contribuir al esclarecimiento de los fallos subyacentes a dichas enfermedades, así como a la mejora de su tratamiento farmacológico.



Ana Carmena CSIC

Investigador Principal

Ana Carmena

Investigador Doctor

Maribel Franco Redrejo

Predoctoral

Alyona Keder

Noemí Rives-Quinto

Personal Técnico

Stephan Speicher



AK



NR-Q



SS

Manuel Criado UMH



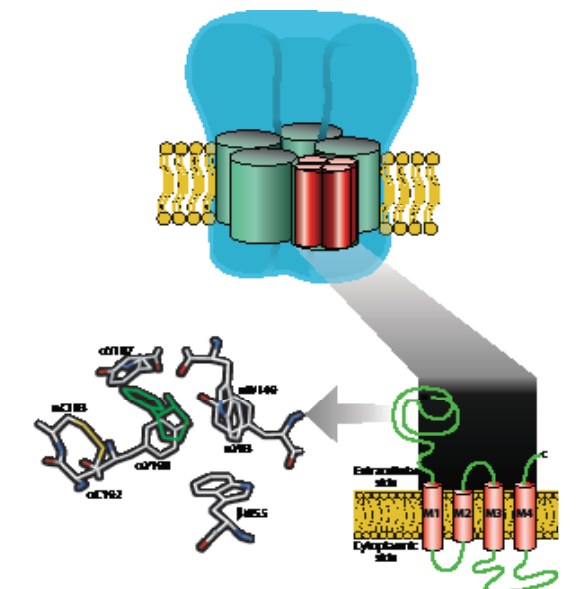
El receptor nicotínico de acetilcolina se halla ampliamente distribuido en los sistemas nerviosos central y periférico. Importantes funciones y patologías específicas del sistema nervioso tales como memoria, ansiedad, analgesia, circulación cerebral, adicción a nicotina y enfermedad de Alzheimer podrían mejorar

su conocimiento y/o tratamiento por medio del estudio de los mecanismos que regulan la función y expresión de receptores nicotínicos neuronales. Con este fin se aplican técnicas de biología molecular y biología celular en los siguientes proyectos:

- Mecanismos que gobiernan la expresión funcional de receptores nicotínicos. Utilizando mutantes específicos se estudia el ensamblaje de subunidades y la activación ("gating") del receptor.
- Estudio de proteínas que regulan la biogénesis y función de los receptores

nicotínicos. La síntesis, ensamblaje y localización de receptores son procesos complejos que requieren la acción de determinadas proteínas. La interacción de algunas de estas proteínas con subtipos específicos de receptores nicotínicos se caracteriza actualmente.

- Búsqueda y caracterización de sustancias que modifiquen la actividad de receptores nicotínicos neuronales, tanto antagonistas como moduladores alostéricos potenciadores de la actividad.



Manuel Criado UMH

Investigador Principal

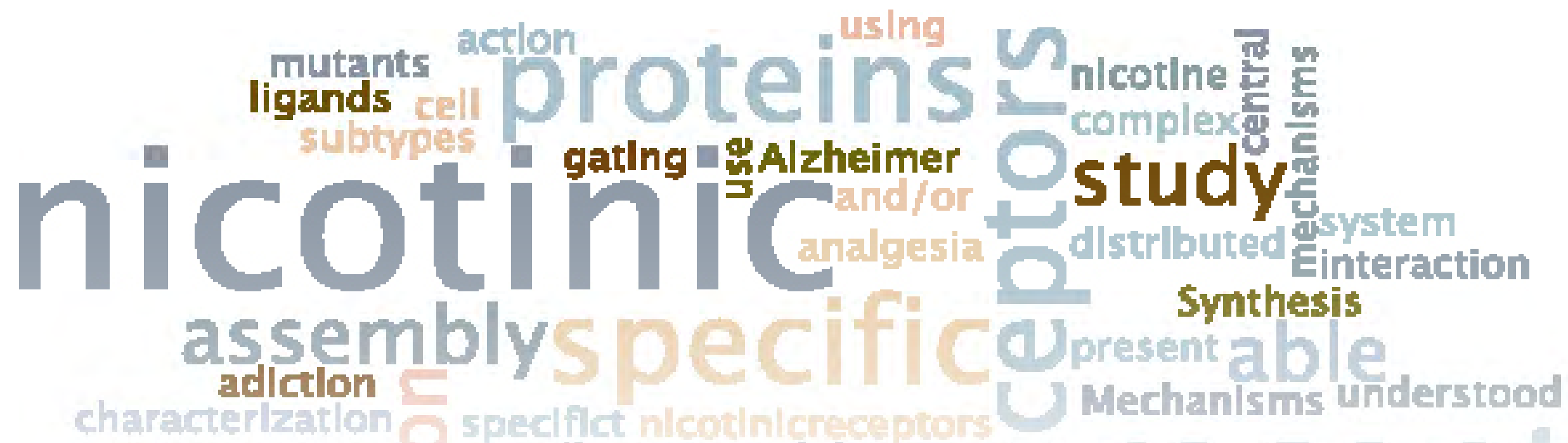
Manuel Criado

Personal Técnico

Susana Gerber



SG

Manuel Criado UMH

Publicaciones Seleccionadas

Criado, M., Valor, L.M., Mulet, J., Gerber, S., Sala, S., Sala, F. (2012) **Expression and functional properties of alpha7 acetylcholine nicotinic receptors are modified in the presence of other receptor subunits** *J. Neurochem.* 123, 504-514

Criado, M., Mulet, J., Gerber, S., Sala, S., Sala, F. (2011) **A small cytoplasmic region adjacent to the fourth transmembrane segment of the alpha7 nicotinic receptor is essential for its biogenesis.** *FEBS Lett.* 585, 2477-2480.

Criado, M., Mulet, J., Gerber, S., Sala, S., Sala, F. (2011) **Mutants of beta-strand beta3 and the loop B in the interface between alpha7 subunits of a homomeric acetylcholine receptor show functional and pharmacological alterations.** *J. Neurochem.* 118, 968-978.

Criado, M., Svobodová, L., Mulet, J., Sala, F., Sala, S. (2011) **Substitutions of amino acids in the pore domain of homomeric alpha7 nicotinic receptors for analogous residues present in heteromeric receptors modify gating, rectification and binding properties.** *J. Neurochem.* 119, 40-49.

Criado, M., Mulet, J., Castillo, M., Gerber, S., Sala, S., Sala, F. (2010) **The loop between beta-strands beta2 and beta3 and its interaction with the N-terminal alpha-helix is essential for biogenesis of alpha7 nicotinic receptors.** *J. Neurochem.* 112, 103-111.

Criado, M., Castillo, M., Mulet, J., Sala, F., Sala, S. (2010) **Role of loop 9 on the function of neuronal nicotinic receptors.** *Biochim. Biophys. Acta Biomembranes* 1798, 654-659.

Aldea, M., Castillo, M., Mulet, J., Sala, S., Criado, M., Sala, F. (2010) **Role of the extracellular transmembrane domain interface in gating and pharmacology of a heteromeric neuronal nicotinic receptor** *J. Neurochem.* 113, 1036-1045

Alexander, J., Sagher, D., Krivoshein, A., Criado, M., Jefford, G., Green, W. (2010) **Ric-3 promotes alpha7 nicotinic receptor assembly and trafficking through the ER sub-compartment of dendrites.** *J. Neurosci.* 30, 10112-10126

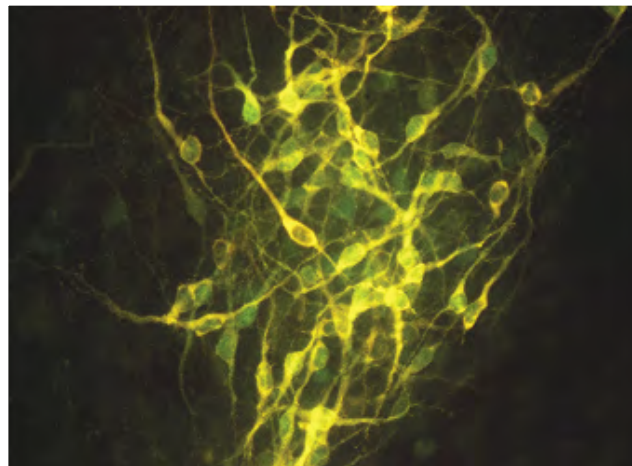
Carmen de Felipe UMH

En el laboratorio estamos enfocados en examinar la implicación de la SP en los efectos de tolerancia, recompensa y dependencia a las drogas de abuso, utilizando para ello animales knockout del gen NK1. Se estudian las bases conductuales y moleculares de los efectos de morfina en comparación con los psicoestimulantes (cocaína y anfetamina) que también inducen adicción, y la localización morfológica de las áreas cerebrales implicadas. Estamos analizando la posible asociación o disociación de los

sustratos neurales que median los muy variados efectos de la morfina: analgesia, recompensa, tolerancia, dependencia, activación motora, síndrome de abstinencia. Además, estudiamos los mecanismos neurales implicados en la recaída y la conducta de búsqueda compulsiva de las drogas.

Teniendo en cuenta que: a) la sustancia P está implicada en la generación de las respuestas al estrés, la depresión y la ansiedad; b) el estrés es un factor que

precipita la recaída en la drogadicción en humanos y en la autoadministración de drogas en animales; c) la respuesta al estrés se atenúa por antagonistas del receptor NK1 ó con la eliminación genética de este receptor, se puede sugerir que, de probarse las hipótesis propuestas en este proyecto, la generación de nuevos fármacos que antagonicen las acciones de SP constituirían una nueva aproximación para el tratamiento de la drogodependencia y en la prevención de las recaídas en las curas de desintoxicación.



Carmen de Felipe UMH

Investigador Principal

Carmen de Felipe

Personal Técnico

Luis Navarro

Predocctoral

Eva del Rio

Carmen de Felipe UMH

Publicaciones Seleccionadas

- Delgado-Morales R; del Rio, E; Gomez-Roman, A ; Bisagno, V ; Nadal, R ; de Felipe, C; Armario, A (2012) **Adrenocortical and behavioural response to chronic restraint stress in neurokinin-1 receptor knockout mice.** *Physiology & Behavior* 105 (3): 669-675
- Gad, Monika, Pedersen, Anders Elm, Kristensen, Nanna Ny, de Felipe, Carmen, Claesson, Mogens H. (2009) **Blockage of the Neurokinin 1 Receptor and Capsaicin-Induced Ablation of the Enteric Afferent Nerves Protect SCID Mice Against T-Cell-Induced Chronic Colitis,** *Inflammatory Bowel Diseases*, 15 (8): 1174-1182
- Tebar, LA et al (2008) **Deletion of the mouse RegIIIbeta (Reg2) gene disrupts ciliary neurotrophic factor signaling and delays myelination of mouse cranial motor neurons.** *PNAS*, 105(32):11400-5,
- Zhao, S.L.; Maxwell, S.; Jiménez-Beristain, A.; Vives, J.; Kuehner, E.; Zhao, J.X.; O'Brien, C.; De Felipe, C.; Semina, E.; Li, M. (2004) **Generation of embryonic stem cells and transgenic mice expressing green fluorescence protein in midbrain dopaminergic neurons.** *Eur. J. Neurosci.*, 19 (5): 1133-1140,
- Gadd, CA; Murtra, P; De Felipe, C; Hunt, SP. (2003) **Neurokinin-1 receptor-expressing neurons in the amygdala modulate morphine reward and anxiety behaviors in the mouse.** *J.Neurosci.*, 23 (23): 8271-8280.
- Morcuende, S; Gadd, C.A.; Peters, M.; Moss, A.; Harris, E.A.; Sheasby, A.; Fisher, A.S.; De Felipe, C.; Mantyh, P.W.; Rupniak, N.M.J.; Giese, K.P.; Hunt, S.P. (2003) **Increased neurogenesis and brain-derived neurotrophic factor in neurokinin-1 receptor gene knockout mice.** *EurJ. Neurosci.*, 18 (7): 1828-1836,
- Froger, N; Gardier, AM; Moratalla, R; Alberti, I; Lena, I; Boni, C; De Felipe, C; Rupniak, NM; Hunt, SP; Jacquot, C; Hamon, M; Lanfumey, L. (2001) **5-hydroxytryptamine (5-HT)1A autoreceptor adaptive changes in substance P (neurokinin 1) receptor knock-out mice mimic antidepressant-induced desensitization.** *J Neurosci.*, 25: 8188-8197.
- Murtra, P; Sheasby, AM; Hunt, SP; De Felipe, C. (2000) **Rewarding effects of opiates are absent in mice lacking the receptor for substance P.** *Nature*, 405 (6783): 180-183.
- Bester, H; De Felipe, C; Hunt, SP. (2000) **The NK1 receptor is essential for the full expression of noxious inhibitory controls in the mouse.** *Journal of Neuroscience*, 21:1039-1046.
- Doyle, CA; De Felipe, C; O'Brien, JA; Palmer, JA; Hunt, SP. (2000) **The role of substance P in nociception, analgesia and aggression: The molecular Basis of Pain.** *Ed J.Wiley, New York*, 1:1-1
- De Felipe, C; Herrero, JF; O'Brien, JA; Palmer, JA; Doyle, CA; Smith, AJH; Laird, JM; Belmonte, C; Cervero, F; Hunt, SP. (1998) **Altered nociception, analgesia and aggression in mice lacking the receptor for substance P.** *Nature*, 392:394-397.

Maria Domínguez CSIC

Nuestros estudios se centran en cuatro proyectos:

Control del crecimiento y tumorigénesis en *Drosophila*: La correcta formación de los órganos y estructuras nerviosas durante el desarrollo requiere un balance preciso de la activación de un reducido número de vías de desarrollo muy conservadas (por ejemplo, la vía de Notch, Hedgehog, Wnt, JAK / STAT, AKT / Pi3K y EGFR / Ras). Un desajuste en este balance contribuye a desencadenar la mayoría de los cánceres en el hombre. Nuestro grupo de investigación está interesado en (i) cómo estas vías controlan la formación de órganos y estructuras nerviosas y (ii) cómo su desregulación contribuye a la formación de tumores.

Control del crecimiento por señales "organizadoras": Nuestro trabajo y el de otros grupos ha mostrado que Notch y Hedgehog juegan un papel decisivo en la creación y regulación de unas

regiones especializadas denominadas "organizadores" que promueven el crecimiento, patrón y diferenciación del ojo de *Drosophila melanogaster*. Puesto que las mismas señales organizadoras son usadas una y otra vez para dirigir el crecimiento de estructuras tan diversas como los ojos, el tubo neural, los somitos o las extremidades, una pregunta clave es cómo estas señales organizadoras instruyen a las células de una forma específica. Recientemente hemos descubierto que Notch imparte especificidad durante el crecimiento del ojo a través de la activación transcripcional de *eyegone* y un factor difusible denominado *four-jointed*. Nuestros estudios han mostrado que *eyegone* es a la vez necesario y suficiente para mediar la respuesta específica de crecimiento de Notch en el ojo. El gen *eyegone* codifica un miembro de la familia PAX de proto-oncogenes, pero difiere de las formas PAX canónicas en que carece de un dominio "paired" completo -un dominio de

unión a DNA presumiblemente esencial para la capacidad oncogénica de las proteínas PAX. Curiosamente, encontramos que la isoforma de humanos PAX6 (5a), que como *eyegone* carece de un dominio paired completo, es capaz de inducir tumores in vivo, mientras que la isoforma PAX6 canónica (y presuntamente la forma oncogénica) apenas afecta el crecimiento. *Four-jointed* y su homólogo en vertebrados *Fjx*, son dianas de Notch en diversos tejidos. Nuestros estudios recientes indican que en el desarrollo del ojo, *four-jointed* sirve de nodo para



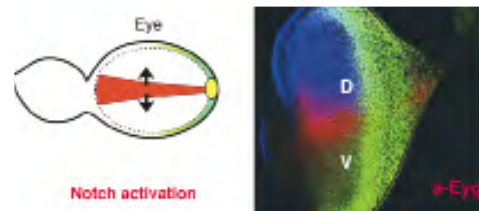
Maria Domínguez CSIC

integrar la función de crecimiento global por el organizador de Notch con la respuesta celular autónoma de la vía de supresor de tumores Hippo/MST.

Búsquedas genéticas de nuevos genes inductores de tumores: Hace siete años iniciamos una búsqueda genética de alto rendimiento para identificar nuevos genes y redes causativos de cáncer. A través de estas búsquedas genéticas identificamos nuevos genes de crecimiento tisular y cáncer. Destacamos dos represores epigenéticos, Pipsqueak y Lola, que cuando se co-expresan con el ligando del receptor Notch Delta actúan como potentes inductores de crecimiento tumoral y metástasis a través del silenciamiento del gen Retinoblastoma-family-protein (Rbf). Además, nuestro trabajo y el del

Dr. Ferrando y Dr. Palomero en el Institute for Cancer Genetics, en la Universidad de Columbia (EEUU) han desvelado la conexión entre Notch y la vía de Pten/PI3K/AKT en formación de tumores epiteliales invasivos y leucemias. Estos hallazgos permitieron conectar, por primera vez, la vía de señalización de Notch, la maquinaria de silenciamiento epigenético, y el control del ciclo celular durante el proceso de tumorigenesis. Recientemente hemos identificado, en colaboración con el Dr. Borggreffe en el Max Planck Institut de Friburg, la histona demetilasa Lid/KDM5A como un componente integral del complejo de silenciamiento de Notch en crecimiento y tumores y al microRNA miR-200c/miR-8 como un regulador de la vía de Notch en desarrollo y tumores metastáticos.

Modelos en *Drosophila* de tumores metastáticos: *Drosophila*, uno de los organismos que más información ha aportado a la Biología del Desarrollo, ha emergido recientemente como un modelo genético alternativo para el estudio de las bases genéticas del cáncer. Haciendo uso de los modelos de tumores que hemos desarrollado en estos últimos años, estamos aplicando métodos genómicos y genéticos de alto rendimiento al estudio e identificación de genes claves en los pasos iniciales de la transformación tumoral y metástasis in vivo.



Maria Domínguez CSIC

Investigador Principal

María Domínguez

Investigador Doctor

Esther Caparrós

Diana M. Vallejo Martínez

Javier Morante Oria

Dolors Ferres-Marco

Tobias Reiff

Nahuel Villegas

Predocctoral

Verónica Miguela Fernández

Zeus Andrea Antonello Biasotti

Irene Gutiérrez Pérez

Sergio Juárez Carreño

Personal Técnico

Esther Ballesta

Irene Oliveira Ávalos

Laura Mira

Noelia García

Administración

Rosa Sánchez Cayuela



EC



DV



JM



DF-M



VMF



ZAAB



IGP



SJC



EB

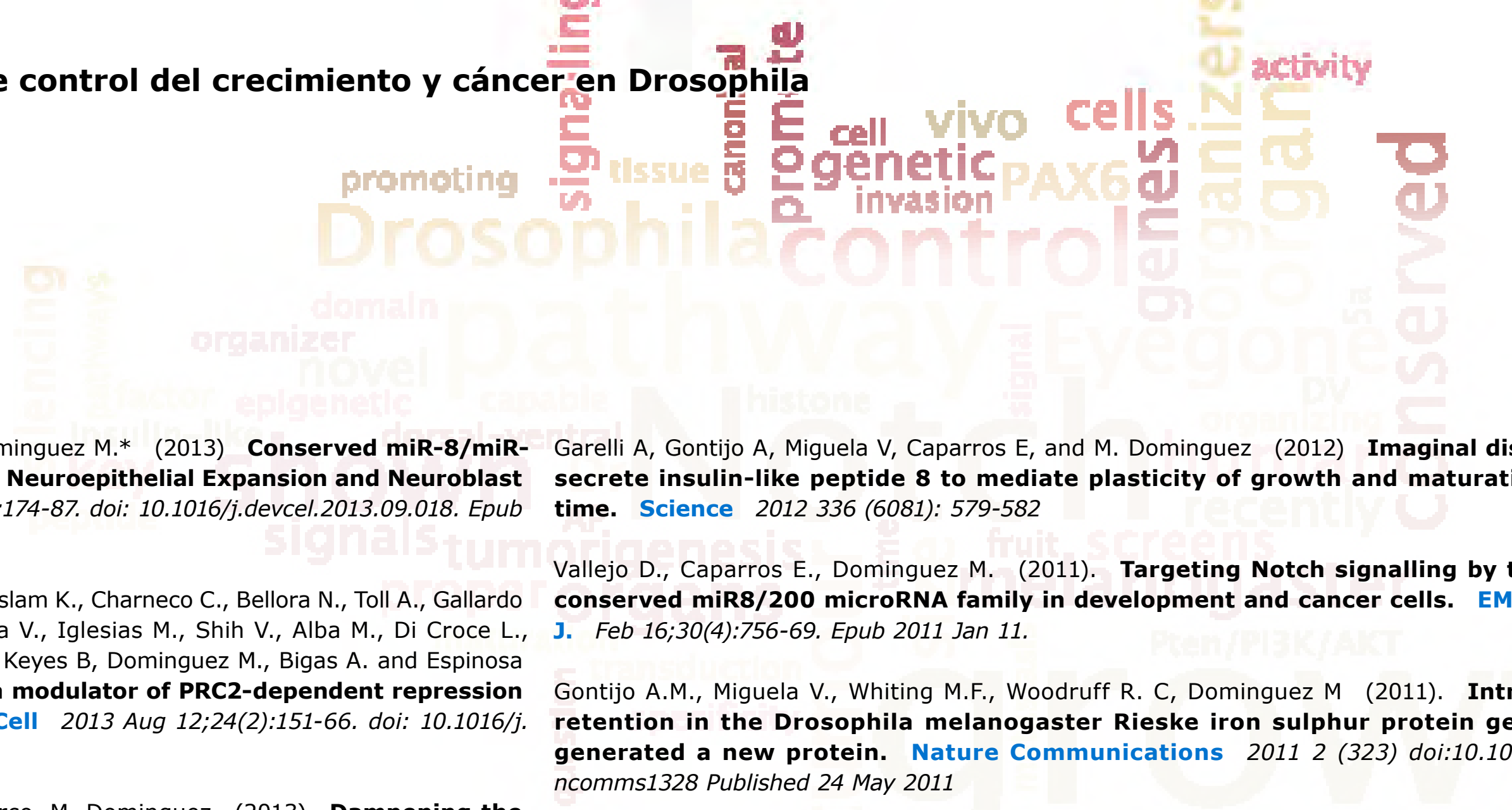


IOA



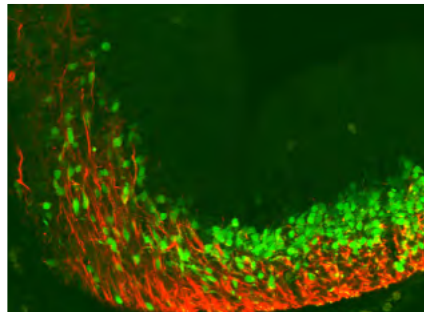
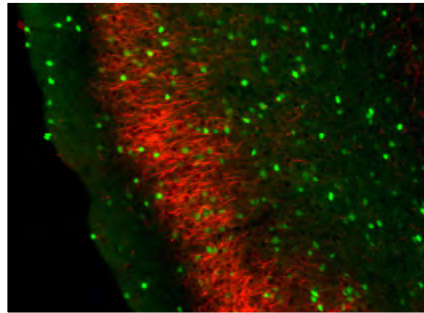
IOA

Maria Domínguez CSIC



Publicaciones Seleccionadas

- Morante J.*, Vallejo DM., Desplan C. & Dominguez M.* (2013) **Conserved miR-8/miR-200 Defines a Glial Niche that Controls Neuroepithelial Expansion and Neuroblast Transition.** *Dev Cell* 2013 Oct 28;27(2):174-87. doi: 10.1016/j.devcel.2013.09.018. Epub 2013 Oct 17
- Mulero M.C, Ferres-Marco D., Pecoraro M., Islam K., Charneco C., Bellora N., Toll A., Gallardo F., Asensio E., López-Arribillaga E., Rodilla V., Iglesias M., Shih V., Alba M., Di Croce L., Hoffmann A, Villa-Freixa J, Lopez-Bigas N, Keyes B, Dominguez M., Bigas A. and Espinosa L. (2013) **Chromatin-bound IκBα is a modulator of PRC2-dependent repression in development and cancer.** *Cancer Cell* 2013 Aug 12;24(2):151-66. doi: 10.1016/j.ccr.2013.06.003. Epub 2013 Jul 11.
- Da Ros, V. Gutierrez-Pérez, D. Ferres-Marco, M. Dominguez (2013) **Dampening the signals transduced through hedgehog signal via microRNA miR-7 facilitates Notch-induced tumorigenesis.** *PLOS Biol* 2013 May; 11(5):e1001554. Doi: 10.1371/journal.pbio.1001554. Epub 2013 May 7.
- Ntziachristos P., Tsiganos A., Van Vlierberghe P., Nedjic J., Trimarchi T., Flaherty MS, Ferres-Marco D., da Ros V., et al. (2012) **Genetic inactivation of the PRC2 complex in T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia** *Nature Medicine* 2012 18 (2), 98-301 doi:10.1038/nm.2651
- Gutierrez-Aviño, FJ, Ferres-Marco, D and Dominguez, M. (2009). **The position and function of the Notch-mediated eye growth organizer: The roles of JAK/STAT and Four-jointed.** *EMBO Reports* 10(9):1051-8.
- Liefke R., Oswald F., Alvarado C., Ferres-Marco D., Mittler G., Rodriguez P., Dominguez M., and T. Borggreffe (2010). **Histone demethylase KDM5A is an integral part of the core Notch-RBP-J repressor complex.** *Genes Dev.* 2010 24 (6)
- Gontijo A.M., Miguella V., Whiting M.F., Woodruff R. C., Dominguez M (2011). **Intron retention in the *Drosophila melanogaster* Rieske iron sulphur protein gene generated a new protein.** *Nature Communications* 2011 2 (323) doi:10.1038/ncomms1328 Published 24 May 2011
- Vallejo D., Caparros E., Dominguez M. (2011). **Targeting Notch signalling by the conserved miR8/200 microRNA family in development and cancer cells.** *EMBO J.* Feb 16;30(4):756-69. Epub 2011 Jan 11.
- Garelli A, Gontijo A, Miguella V, Caparros E, and M. Dominguez (2012) **Imaginal discs secrete insulin-like peptide 8 to mediate plasticity of growth and maturation time.** *Science* 2012 336 (6081): 579-582



La función cerebral depende de la integración ordenada de las neuronas en microcircuitos durante el desarrollo. El interés del grupo es el desarrollo cortical. En primer lugar, estamos estudiando diversas clases de neuronas tempranas que desempeñan papeles funcionales en el desarrollo cortical. Las células de Cajal-Retzius sintetizan y secretan Reelina, una molécula de matriz extracelular que controla la correcta organización laminar de la corteza cerebral. Estamos analizando las posibles funciones de cascadas de segundos mensajeros en el control del procesamiento y secreción de Reelina en estas células. También estamos tratando de caracterizar en términos moleculares las células de Cajal-Retzius que se originan en la eminencia talámica. Otro grupo de neuronas tempranas son aquellas cuyos axones proyectan al subplacio. Estas neuronas residen en primer lugar en la preplaca, un compartimiento transitorio del esbozo cortical y, a continuación, en la subplaca después de la partición de la preplaca. Sin embargo, algunas de estas

neuronas de proyección no se asocian con la subplaca sino que permanecen en la zona marginal de la corteza a lo largo del periodo prenatal. Hemos encontrado que existen diferentes subpoblaciones de neuronas de proyección cuyos axones se distribuyen selectivamente en ciertos territorios subpaliales. Estas proyecciones axonales específicas no han sido identificadas aún en otras especies de mamíferos. Estamos abordando desde un punto de vista comparativo los patrones de conectividad axonal de neuronas tempranas en otras especies de mamíferos y en muestras humanas.

En un segundo conjunto de objetivos, estamos utilizando la corteza entorrinal como modelo para analizar la sinaptogénesis asociada a subgrupos de interneuronas. Este estudio es relevante dado que los microcircuitos inhibitorios de la corteza cerebral están implicados en diversas patologías neurológicas y neuropsiquiátricas.



Alfonso Fairén CSIC

Investigador Principal

Alfonso Fairén

Predocctoral

Cecilia Palazzetti

Nuria Ruiz Reig

Personal Técnico

Belén Andrés Bayón



CP



NRR



BAB

Alfonso Fairén CSIC

Publicaciones Seleccionadas

Espinosa, A., Gil-Sanz, C., Yanagawa, Y., Fairén, A. (2009) **Two separate subtypes of early non-subplate projection neurons in the developing cerebral cortex of rodents.** *Frontiers in Neuroanatomy*, 3:27. doi:10.3389/neuro.05.027.2009.

Petilla Interneuron Nomenclature Group: Ascoli, G.A., Alonso-Nanclares, L., Anderson, S.A., Barrionuevo, G., Benavides-Piccione, R., Burkhalter, A., Buzsaki, G., Cauli, B., DeFelipe, J., Fairén, A., Feldmeyer, D., Fishell, G., Fregnac, Y., Freund, T.F., Karube, F., Gardner, D., Gardner, E.P., Goldberg, J.H., Helmstaedter, M., Hestrin, S., Kisvarday, Z., Lambolez, B., Lewis, D., Marin, O., Markram H., Muñoz, A., Packer, A., Petersen, C., Rockland, K., Rossier, J., Rudy, B., Somogyi, P., Staiger, J.F., Tamas, G., Thomson, A.M., Toledo-Rodriguez, M., Wang, Y., West, D.C., and Yuste, R. (2008) **Petilla Terminology: Nomenclature of features of GABAergic interneurons of the cerebral cortex.** *Nature Reviews Neuroscience*, 9:557-568.

Gil-Sanz, C., Delgado-García, J.M., Fairén, A., Gruart, A. (2008) **Involvement of the mGluR1 receptor in hippocampal synaptic plasticity and associative learning in behaving mice.** *Cerebral Cortex*, 18:1653-1663.

Morante-Oria, J., Carleton, A., Ortino, B., Kremer, E.J., Fairén, A., Lledo, PM. (2003) **Subpallial origin of a novel population of Reelin-negative, projecting pioneer neurons of the neocortical marginal zone.** *PNAS*, 100:12468-12473.

G. López-Bendito, G., Shigemoto, R., Fairén, A., Luján, R. (2002) **Differential distribution of Group I metabotropic glutamate receptors during rat cortical development.** *Cerebral Cortex*, 12:625-638.

Meyer, G., Soria, JM., Martínez-Galán, JR., Martín-Clemente, B., Fairén, A. (1998) **Different origins and developmental histories of transient neurons in the marginal zone of the fetal and neonatal rat cortex.** *J. Comp. Neurol.*, 397: 493-518.

DeDiego, A., Smith-Fernández, A., Fairén, A. (1994) **Cortical cells that migrate beyond area boundaries: Characterization of an early neuronal population in the lower intermediate zone.** *Eur. J. Neurosci.* 6: 983-997.

Fairén, A., Cobas, A., Fonseca, M. (1986) **Times of generation of glutamic acid decarboxylase immunoreactive neurons in mouse somatosensory cortex.** *J. Comp. Neurol.*, 251: 67-83.

Fairén, A., De Felipe, J., Regidor, J. (1984) **Nonpyramidal cells: general account.** In *A. Peters and E.G. Jones (eds): Cerebral Cortex, Vol. I.* New York: Plenum, pp. 201-253.

Fairén, A., Peters, A., Saldanha, J. (1977) **A new procedure for examining Golgi impregnated neurons by light and electron microscopy.** *J. Neurocytol.* 6: 311-337.

transient

second

groups

analyzing

molecular

Clara C. Faura Giner UMH



La optimización de los tratamientos analgésicos es una necesidad sociosanitaria prioritaria. Los analgésicos opioides siguen siendo los más potentes y útiles en dolor severo. Sin embargo, su utilización no está exenta de problemas (variabilidad en la analgesia, tolerancia, dependencia, adicción y alteraciones psicomotoras).

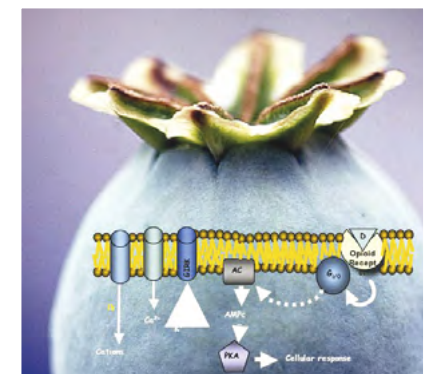
Sería realmente beneficioso conocer las bases neurobiológicas de dichas acciones y su posible manipulación para optimizar la eficacia analgésica en los pacientes con dolor, minimizando los efectos indeseados.

Pensamos que los cambios en la potencia analgésica y acciones de morfina en clínica podrían deberse a variaciones en la funcionalidad de los receptores opioides, originadas bien en el sistema opioide endógeno o en los propios receptores. Ello también podría deberse a modulaciones del sistema opioide por neuromoduladores, siendo un candidato el sistema del Neuropeptido FF por influencias sobre los opioides endógenos. Con nuestra línea de trabajo pretendemos determinar la participación de modificaciones en los propios receptores en la variabilidad en las acciones opioides, así como la implicación de procesos pre-receptoriales en dicha variabilidad. Estamos cuantificando, por métodos bioquímicos, posibles modificaciones a nivel de la transducción receptorial y de la densidad, funcionalidad, eficacia y dimerización de receptores opioides en SNC. También estamos analizando la participación de los péptidos opioides endógenos y de otros

sistemas de neuropéptidos en la variabilidad en las acciones opioides mediante estudios de nocicepción y comportamiento.

Las potenciales contribuciones y aplicaciones de esta línea son relevantes. La problemática asociada a la falta de respuesta analgésica, adicción, dependencia, tolerancia, alteraciones psicomotoras e, incluso, en la memoria y aprendizaje, disminuiría la calidad de vida de los pacientes en tratamiento con opioides. La clarificación de los mecanismos responsables de estas acciones podría establecer las bases para su control y para la optimización del tratamiento del dolor mediante la manipulación farmacológica de los sistemas implicados.

Por otro lado el grupo colabora con investigadores internacionales (Drs Kalso, McQuay y Moore) y con investigadores del propio Instituto (Drs Ballesta y Berbel).



Clara C. Faura Giner UMH

Investigador Principal

Clara C. Faura Giner

Investigador Doctor

Carlos del Pozo

Predoctoral

Luis Gómez Salinas

Yolanda Sastre Peris



CdP

Clara C. Faura Giner UMH

Publicaciones Seleccionadas

J J Ballesta, J Cremades, M Rodríguez-Muñoz, J Garzón C CFaura. (2012) **Sensitivity to μ Opioid Receptor Mediated Antinociception is Determined by Cross-regulation Between and Opioid Receptors at Supraspinal level.** *Br J Pharmacol* DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01750.x

Ballesta, JJ, del Pozo, C, Castelló-Banyuls, J, Faura, CC, (2012) **Selective down-regulation of $\alpha 4\beta 2$ neuronal nicotinic acetylcholine receptors in the brain of uremia rats with cognitive impairment.** *Exp Neurol*

Daiane S. Alves¹, Juan Castello-Banyuls, Clara C. Faura, Juan J. Ballesta (2011) **An extracellular RRR motif flanking the M1 transmembrane domain governs the biogenesis of homomeric neuronal nicotinic acetylcholine receptors.** *FEBS Lett.* 585(8):1169-74.

Edwards J, Meseguer F, Faura C, Moore RA, McQuay HJ, Derry S. (2010) **Single dose of piroxicam for acute postoperative pain.** *Cochrane Database Syst Rev.* (9):CD003227.

Berbel P, Navarro D, Ausó E, Varea E, Rodríguez AE, Ballesta JJ, Salinas M, Flores E, Faura CC, de Escobar GM. (2010) **Role of late maternal thyroid hormones in cerebral cortex development: an experimental model for human prematurity.** *Cereb Cortex.* 20(6):1462-75

E. Kalso, L. Allan, P.L.I. DelleMijn, C.C. Faura, W.I. Ilias, T.S. Jensen, S. Perrot, L.H. Plaghki y M. Zenz. (2007) **Recommendations for using opioids in chronic non cancer pain.** *Pain. Best Practice & Research Compendium.* H. Breivik and M. Shipley, Eds. Elsevier, Oxford, 323-327.

C. Gouarderes, C. C. Faura and JM. Zajac (2004). **Rodent strain differences in the NPFF1 and NPFF2 receptor distribution and density in the central nervous system.** *Brain Res.* 1014: 61-70, 2004

Mas, M., Sabater, E., Olaso, MJ., Horga, JF., Faura, CC. (2000). **Genetic variability in morphine sensitivity and tolerance between different strains of rats.** *Brain Res.* 866: 109-115.

Faura, CC., Collins, SL., Moore, RA., McQuay, HJ. (1998). **Systematic review of factors affecting the ratios of morphine and its major metabolites.** *Pain,* 74: 43-53.

Faura, CC., Olaso, MJ., Horga, JF. (1996). **Morphine-3-glucuronide behaves as a functional antagonist of morphine-6-glucuronide, but not of morphine analgesia in tolerant and non tolerant mice.** *Pain,* 65: 25-30.

McQuay, HJ., Carroll, D., Faura, CC., Gavaghan, DJ., Hand, CW., Moore, RA. (1990). **Oral morphine in cancer pain: Influence on morphine and metabolite concentration.** *Clin Pharmacol Ther,* 48: 236-244



Juana Gallar UMH

M^a Carmen Acosta UMH

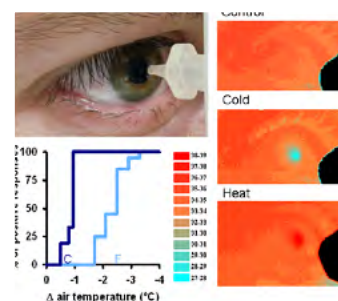


JG

El interés principal del grupo de investigación en Neurobiología Ocular (ONG) es estudiar la actividad funcional de la inervación sensorial de la superficie del ojo, responsable tanto de la génesis de las sensaciones evocadas desde los tejidos oculares, como del mantenimiento trófico de dichas estructuras y la correcta hidratación de la superficie ocular. Para ello investiga, mediante técnicas electrofisiológicas (registrando la actividad de los receptores sensoriales en terminaciones nerviosas y en axones) y estudios psicofísicos (analizando las sensaciones evocadas), las características funcionales de las

neuronas sensoriales primarias que dotan de sensibilidad a la superficie anterior del globo ocular, centrándose principalmente en las neuronas responsables de las sensaciones de sequedad, molestia y dolor.

El ONG ha descrito, además de las características de la sensibilidad de la córnea y la conjuntiva en personas sanas como respuesta a la estimulación selectiva, la correlación existente entre la actividad eléctrica de la inervación sensorial y las sensaciones evocadas en humanos, las modificaciones de la sensibilidad de la superficie ocular en diferentes patologías oculares, a diferentes tiempos tras cirugía fotorrefractiva o durante el uso de fármacos antiinflamatorios, y la contribución de la inervación de la superficie ocular en la regulación del parpadeo y de la lagrimación basal y refleja.



En la actualidad el ONG centra su trabajo en la caracterización del curso temporal de las modificaciones de la actividad electrofisiológica de la inervación sensorial corneal tras la lesión y en diferentes procesos inflamatorios, incluyendo el síndrome de ojo seco, con especial atención al estudio de las bases fisiopatológicas de las sensaciones neuropáticas de sequedad, molestia y dolor ocular consecutivas a la lesión nerviosa.



MCA

Juana Gallar UMH

M^a Carmen Acosta UMH

Investigador Principal

Juana Gallar

M^a Carmen Acosta

Predoctoral

Adolfo Aracil

Susana Quirce

Kamila Mizerska

Aitana Sogorb

Personal Técnico

Carolina L. Luna

Colaborador Científico

Timo Tervo

(Ophthalmology, University of Helsinki, Helsinki, Finlandia)

Waldir Neira

(Ophthalmology, University of Helsinki, Helsinki, Finlandia)

Javier Belmonte

(Hospital General Universitario de Alicante)



KM



AS

Juana Gallar UMH

M^a Carmen Acosta UMH

Publicaciones Seleccionadas

Acosta MC, Luna C, Quirce S, Belmonte C, Gallar J (2013) **Changes in sensory activity of ocular sensory nerves during allergic keratoconjunctivitis** *Pain* 154: 2353-2362

Belmonte C, Gallar J. (2011) **Cold Thermoreceptors, Unexpected Players in Ocular Dryness.** *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 52: 3888-3892.

Neira-Zalentein W, Holopainen JM, Tervo TMT, Borrás F, Acosta MC, Belmonte C, Gallar J. (2011) **Corneal sensitivity to selective stimulation of diabetic patients subjected to retinal laser photocoagulation.** *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 52: 6043-6049.

McLaughlin CR, Acosta MC, Luna C, Liu W, Belmonte C, Griffith M, Gallar J (2010). **Regeneration of functional nerves within full thickness collagen-phosphorylcholine corneal substitute implants in guinea pigs.** *Biomaterials* 31: 2770-2778.

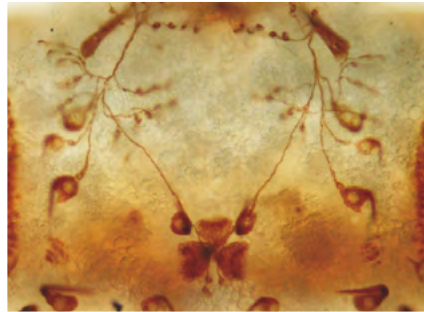
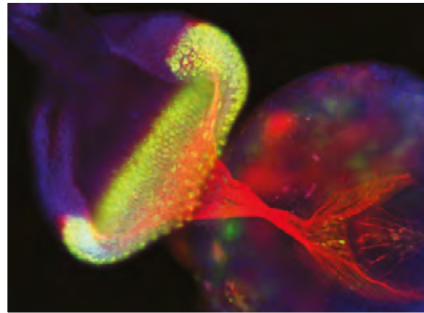
Parra A, Madrid R, Echevarria D, Del Olmo S, Morenilla-Palao C, Acosta MC, Gallar J, Dhaka A, Viana F, Belmonte C (2010). **Ocular surface wetness is regulated by TRPM8-dependent cold thermoreceptors of the cornea.** *Nat Med* 16: 1396-1399.

Acosta, MC., Alfaro, ML., Borrás, F., Belmonte, C., Gallar, J. (2006) **Influence of age, gender and iris color on mechanical and chemical sensitivity of the cornea and conjunctiva.** *Exp. Eye Res.* 83: 932-938.

Acosta MC, Peral A, Luna C, Pintor J, Belmonte C, Gallar J. (2004). **Tear secretion induced by selective stimulation of corneal and conjunctival sensory nerve fibers.** *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 45: 2333-2336.

Belmonte, C., Acosta, MC., Gallar, J. (2004). **Neural basis of sensation in intact and injured corneas.** *Exp. Eye Res.* 78: 513-25.

Acosta, MC., Belmonte, C., Gallar, J. (2001). **Sensory experiences in humans and single unit activity in cats evoked by polymodal stimulation of the cornea.** *J. Physiol.* 534 (2): 511-525.



La funcionalidad del sistema nervioso está determinada por el número de neuronas y la arquitectura de sus conexiones. Durante el desarrollo embrionario miles de millones de tales conexiones deben formarse con un exquisito grado de precisión y fidelidad. Este proceso está dirigido por el programa genético y se establece en tres pasos: crecimiento y neurogénesis, generando un órgano de tamaño y forma característicos con un patrón neural específico; guía estereotipada y sinaptogénesis de cada axón y dendrita con células diana específicas; y plasticidad y remodelación de las conexiones sinápticas para adaptarse al medio ambiente. Cada una de estas etapas está críticamente controlada por mecanismos de comunicación celular. Nuestro grupo está interesado en entender los mecanismos de comunicación celular que determinan la morfogénesis y conectividad neural, su especificidad y su fidelidad. Utilizamos una estrategia genética usando como animal modelo *Drosophila melanogaster*.

Nuestro trabajo se centra en el análisis de los mecanismos celulares funcionales dependientes de proteínas tipo L1 y NCAM, dos moléculas de adhesión

que pertenecen a dos familias diferentes de la superfamilia de las inmunoglobulinas. Estas proteínas existen en artrópodos y cordados, desde moscas hasta humanos, y se co-expresan durante el crecimiento de determinados órganos y vías nerviosas. Tanto las proteínas tipo L1 como las tipo NCAM funcionan en mecanismos de comunicación celular como moduladores de los receptores para FGF y erbB. Nuestro trabajo revela que la especificidad de estas proteínas como moduladores de los receptores FGFR y erbB ha sido mantenida a lo largo de la evolución. La co-expresión de estas proteínas en determinados epitelios y vías nerviosas refleja un requerimiento específico de solapamiento funcional conservado evolutivamente que asegura la fidelidad de los procesos de crecimiento de los órganos, neurogénesis y



guía axonal durante el desarrollo. Además estudiamos la función de Reelina, una proteína de comunicación celular en vertebrados que se perdió tempranamente durante la evolución de los animales invertebrados. Nuestro trabajo demuestra que el control de Reelina sobre la señalización de Notch puede ser revelada en individuos transgénicos en *Drosophila* a través de su interacción con los receptores conservados LpR1-2 y la proteína de transducción de señal Dab.

Investigador Principal

Luis García-Alonso

Predocctoral

Jarmila Lakomà

Personal Técnico

Sigrid Baars



JL



SB

Luis García-Alonso CSIC

Publicaciones Seleccionadas

Donier, E., Gomez-Sanchez, J.A., Grijota-Martinez, C., Lakomá, J., Baars, S., Garcia-Alonso, L., Cabedo, H. (2012) **L1CAM binds ErbB receptors through Ig-like domains coupling cell adhesion and neuregulin signalling.** *PlosONE* 7: e40647

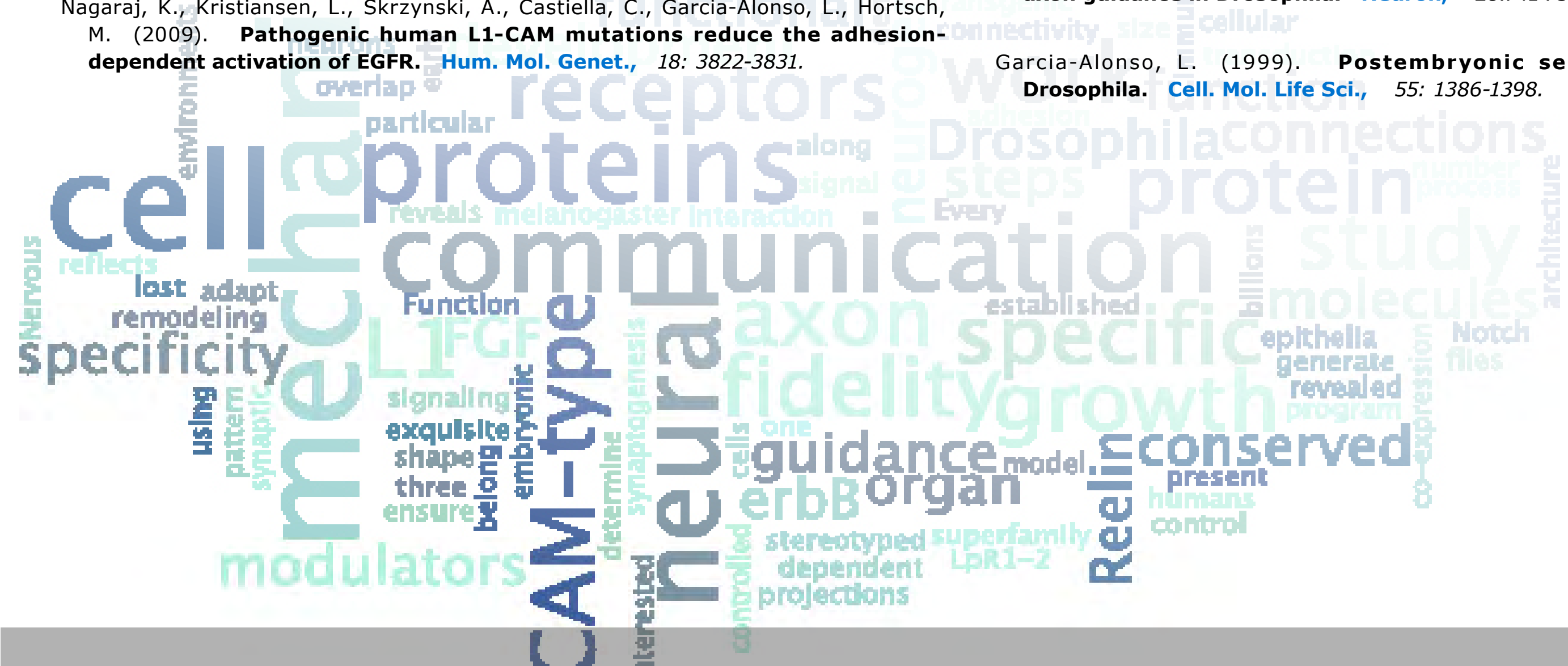
Lakomá, J., Garcia-Alonso, L., Luque, J. (2011). **Reelin sets the pace of neocortical neurogenesis.** *Development*, 138: 5223-5234.

Nagaraj, K., Kristiansen, L., Skrzynski, A., Castiella, C., Garcia-Alonso, L., Hortsch, M. (2009). **Pathogenic human L1-CAM mutations reduce the adhesion-dependent activation of EGFR.** *Hum. Mol. Genet.*, 18: 3822-3831.

Kristiansen, L., Velasquez, E., Romani, S., Baars, S., Berezin, V., Bock, E., Hortsch, M., Garcia-Alonso, L. (2005). **Genetic analysis of an overlapping functional requirement for L1- and NCAM-type proteins during sensory axon guidance in Drosophila.** *Mol. Cell. Neurosci.*, 28: 141-152.

Garcia-Alonso, L., Romani, S., Jimenez, F. (2000). **The EGF and FGF receptors mediate Neuroglian function to control growth cone decisions during sensory axon guidance in Drosophila.** *Neuron*, 28:741-752.

Garcia-Alonso, L. (1999). **Postembryonic sensory axon guidance in Drosophila.** *Cell. Mol. Life Sci.*, 55: 1386-1398.



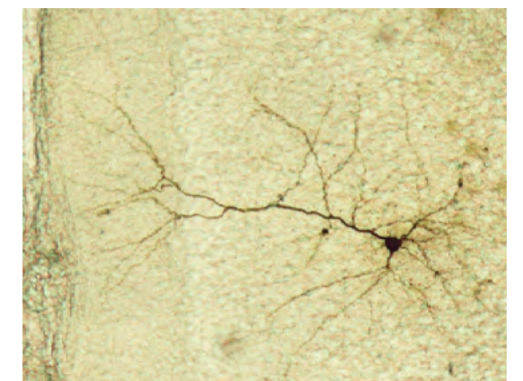


Nuestro grupo está interesado en el estudio del funcionamiento de los microcircuitos locales de la corteza cerebral, en particular, de la corteza prefrontal y de la corteza cingular anterior; estas regiones de la corteza cerebral están implicadas en funciones cognitivas y muy especialmente en la memoria a corto plazo. Además, están densamente inervadas por fibras dopaminérgicas y serotoninérgicas procedentes del diencéfalo y del tronco del encéfalo que contribuyen a la modulación de las funciones corticales. Utilizamos técnicas de registro intracelular con electrodos de patch y con micro electrodos en neuronas piramidales y no piramidales identificadas visualmente utilizando microscopía de

contraste interferencial (Nomarski) con infrarrojos. Registramos potencial y corrientes de membrana y respuestas sinápticas. Los objetivos de esta línea son el estudio de: i) la propiedades electrofisiológicas intrínsecas de las neuronas piramidales y no piramidales corticales y su modulación por dopamina y serotonina. ii) los mecanismos de transmisión sináptica excitadora e inhibidora en los circuitos locales, su modulación por dopamina y serotonina y el papel de las propiedades electrofisiológicas intrínsecas de las neuronas corticales en los procesos de integración sináptica. iii) La electrofisiología de la corteza cerebral frontal en un ratón modificado genéticamente que constituye un modelo de una enfermedad cerebral humana (el ratón mutante del gen *Lis1*; las mutaciones del gen *LIS1* en el hombre producen lisencefalia). El trabajo correspondiente a este último objetivo se está llevando a

cabo en colaboración con el Dr. Salvador Martínez, de la Unidad de Desarrollo del IN.

Además de esta línea de trabajo, y en colaboración con miembros del servicio de Neurofisiología Clínica del Hospital Universitario de San Juan, estamos desarrollando una línea de investigación clínica dirigida al estudio de los mecanismos de generación y el valor diagnóstico de la onda-F. La onda-F es un componente tardío del electromiograma en el hombre; esta respuesta electrofisiológica es importante en el diagnóstico de diversas enfermedades neuromusculares y se puede utilizar para estudiar algunos aspectos de la excitabilidad de las motoneuronas espinales en condiciones normales y patológicas.



Emilio Geijo UMH

Investigador Principal

Emilio Geijo

Predoctoral

Víctor Rovira

Eduardo Domínguez (with Dr. S. Martínez)

Alejandro Sempere

Scientist Collaborator

Carlos Pastore (Hospital Universitario de San Juan)

Ofelia González (Hospital Universitario de San Juan)



VR



ED



AS

Emilio Geijo UMH

Publicaciones Seleccionadas

Geijo-Barrientos E., González O., Pastore-Olmedo C. (2012). **Presence of repeater F-waves in the early stage of Guillain Barre Syndrome.** *Journal of the Peripheral Nervous System*, 17(1):128-31. doi: 10.1111/j.1529-8027.2012.00383.x.

Troca-Marín, J; Geijo-Barrientos E. (2010). **Inhibition by 5-HT of the synaptic responses evoked by callosal fibers on cortical neurons in the mouse.** *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*. Nov;460(6):1073-85. Epub 2010 Sep 14.

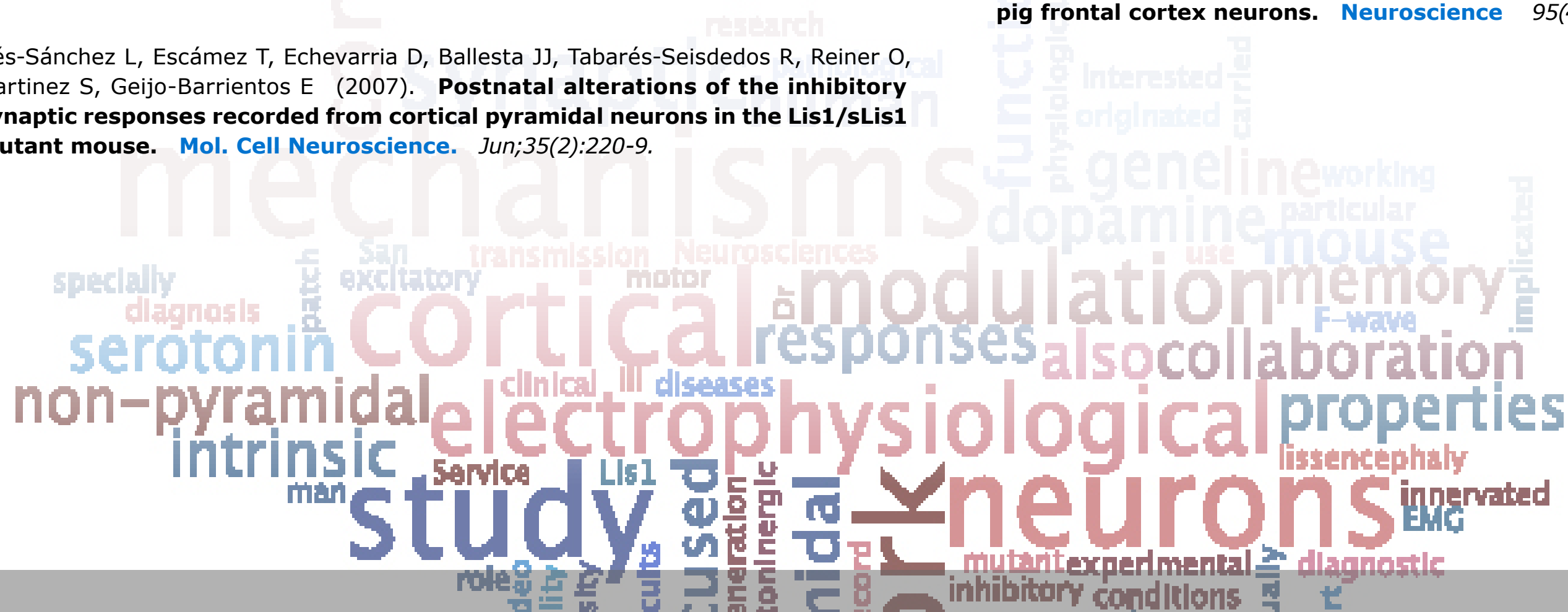
Pastore-Olmedo C, González O, Geijo-Barrientos E (2009). **A study of F-waves in patients with unilateral lumbosacral radiculopathy.** *European Journal of Neurology* 16(11):1233-9, 2009.

Valdés-Sánchez L, Escámez T, Echevarria D, Ballesta JJ, Tabarés-Seisdedos R, Reiner O, Martinez S, Geijo-Barrientos E (2007). **Postnatal alterations of the inhibitory synaptic responses recorded from cortical pyramidal neurons in the Lis1/sLis1 mutant mouse.** *Mol. Cell Neuroscience*. Jun;35(2):220-9.

Tabarés-Seisdedos R, Escámez T, Martínez-Giménez JA, Balanzá V, Salazar J, Selva G, Rubio C, Vieta E, Geijo-Barrientos E, Martínez-Aran A, Reiner O, Martínez S. (2006) **Variations in genes regulating neuronal migration predict reduced prefrontal cognition in schizophrenia and bipolar subjects from mediterranean Spain: a preliminary study.** *Neuroscience*. 139(4):1289-300.

De la Peña, E, Geijo-Barrientos, E. (2000). **Participation of low threshold calcium currents in excitatory synaptic transmission in guinea-pig frontal cortex.** *European Journal of Neuroscience*, 12(5): 1679-1686.

Geijo-Barrientos, E. (2000). **Subthreshold inward membrane currents in guinea-pig frontal cortex neurons.** *Neuroscience* 95(4): 965-972.



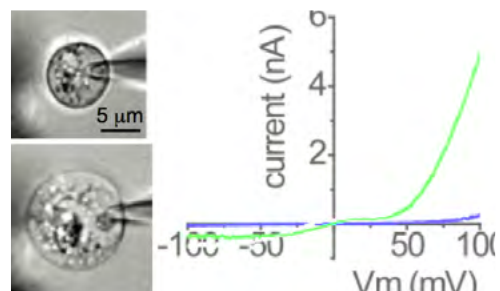
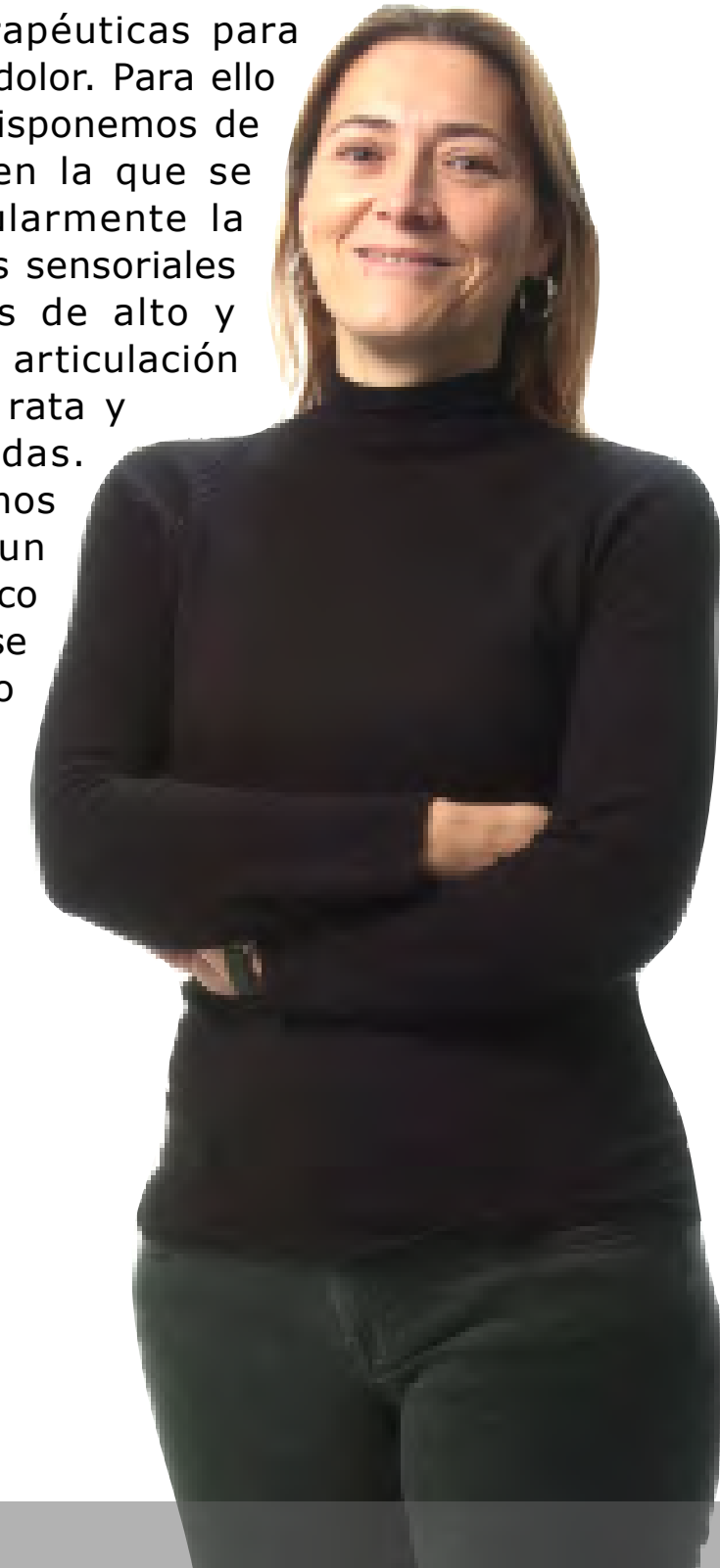
La primera etapa en la producción de la sensación de dolor tras un estímulo lesivo es la activación una población específica de neuronas sensoriales primarias denominadas "neuronas nociceptoras". Basándose en la modalidad de energía a la que responden preferentemente, se distinguen neuronas nociceptoras sensibles a estímulos mecánicos, químicos y térmicos. La detección de los estímulos mecánicos nocivos es muy importante en la sensación de dolor y, por otro lado, la hiperlagesia mecánica (donde estímulos inocuos son dolorosos) se considera un importante problema clínico tras procesos inflamatorios y traumáticos. Sin embargo, las moléculas y mecanismos implicados en la transducción mecánica siguen siendo poco conocidos. También se desconoce las diferencias estructurales y funcionales entre los mecanoreceptores de bajo y alto umbral responsables de las sensaciones mecánicas inocuas y

dolorosas, respectivamente.

Nuestro objetivo es estudiar y caracterizar las neuronas mecanoreceptoras de bajo umbral y nociceptoras de alto umbral en cultivos de ganglio trigémino y de raíz dorsal e identificar diferentes canales TRPs implicados en la transducción sensorial mecánica, ya que recientemente se han clonado varios canales TRPs con sensibilidad osmo-mecánica. Las técnicas que se utilizan en el laboratorio son el registro electrofisiológico (patch-clamp) e imagen de calcio tanto en neuronas primarias como en líneas celulares en las que expresamos los diferentes canales TRPs. También utilizamos técnicas de biología molecular en colaboración con el grupo de transducción sensorial y nocicepción.

Por último, el reconocimiento de los elementos de transducción mecánica

de los nociceptores es, por lo tanto, esencial a la hora de establecer nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento del dolor. Para ello en el laboratorio disponemos de una preparación en la que se registra extracelularmente la activación de fibras sensoriales mecanoreceptoras de alto y bajo umbral en la articulación de la rodilla en la rata y cobaya anestesiadas. Esta preparación nos permite realizar un estudio farmacológico de los canales que se identifiquen como mecanoreceptores.



Ana Gomis CSIC

Investigador Principal
Ana Gomis

Investigador Doctor
Imane Jemal
Fernando Montero

Predocctoral
Anna Lucia Conte
Danny Mauricio Florez

Personal Técnico
Ana Miralles



IJ



FM



ALC



DMF



AM

Publicaciones Seleccionadas

Imane Jemal, Sergio Soriano, Anna Lucia Conte, Cruz Morenilla and Ana Gomis (2013) **G protein-coupled receptor signalling potentiates the osmo-mechanical activation of TRPC5 channels** *Pflugers Arch - Eur J Physiol* DOI:10.1007/s00424-013-1392-z

Peter M. Zygmunt, Anna Ermund, Pouya Movahed, David A. Andersson, Charlotte Simonsen, Bo A.G. Jönsson, Bryndis Birnir, Stuart Bevan, Alain Eschalier, Christophe Mallet, Ana Gomis and Edward D. Högestätt. (2013) **Monoacylglycerols activate TRPV1 - a link between phospholipase C and TRPV1.** *PLoS One* 8, e81618-32

Gomis A*, Meini S*, Miralles A, Valenti C, Giuliani S, Belmonte C, Maggi CA (2013) **Blockade of nociceptive sensory afferent activity of the rat knee joint by the bradykinin B2 receptor antagonist fositibant.** *Osteoarthritis and Cartilage* 21:1346-1354. (*corresponding author)

Pierluigi Valente, Asia Fernández-Carvajal, María Camprubí-Robles, Ana Gomis, Susana Quirce, Félix Viana, Gregorio Fernández-Ballester, José M. González-Ros, Carlos Belmonte, Rosa Planells-Cases and Antonio Ferrer-Montiel. (2011) **Membrane-tethered peptides patterned alter the TRP domain potently and selectively inhibit TRPV1 channel activity.** *FASEB J* 25:1628-1640.

Ana Gomis*, Ana Miralles, Robert F. Schmidt and Carlos Belmonte. (2009) **Intra-articular injections of hyaluronan solutions of different elastoviscosity reduce nociceptive nerve activity in a model of osteoarthritic knee joint of the guinea pig.** *Osteoarthr. Cartilage* 17: 798-804. (*corresponding author)

Pierluigi Valente, Nuria Garcia-Sanz, Ana Gomis, Asia Fernandez-Carvajal, Gregorio Fernandez-Ballester, Felix Viana, Carlos Belmonte and Antonio Ferrer-Montiel. (2008) **Identification of molecular determinants of channel gating in transient receptor potential box of vanilloid receptor.** *FASEB Journal* 22: 3298-3309.

Ana Gomis*, Sergio Soriano, Carlos Belmonte and Félix Viana. (2008) **Hypoosmotic- and pressure-induced membrane stretch activate TRPC5 channels.** *J. Physiology* 586: 5633-5649.) (*corresponding author)

Nuria García-Sanz, Pierluigi Valente, Ana Gomis, Asia Fernández-Carvajal, Gregorio Fernández-Ballester, Félix Viana, Carlos Belmonte and Antonio Ferrer-Montiel (2007) **The TRP domain of the vanilloid receptor I is a molecular determinant of channel gating.** *Journal of Neuroscience* 27:11641-11650

Ana Gomis, Ana Miralles, Robert F. Schmidt and Carlos Belmonte. (2007) **Nociceptive nerve activity in an experimental model of knee joint osteoarthritis of the guinea pig: Effect of intra-articular hyaluronan application.** *Pain* 130:126-136

Xiangdong Chen, Edmund M. Talley, Nitin Patel, Ana Gomis, William E. McIntire, Biwei Dong, Félix Viana, James C. Garrison and Douglas A. Bayliss. I (2006) **Inhibition of a background potassium channel by Gq-protein alpha-subunits** *Proc Natl Acad Sci USA.* 103:3422-3427

Mecanismos moleculares de la neurosecreción

Luis M. Gutiérrez UMH

Salvador Viniegra UMH



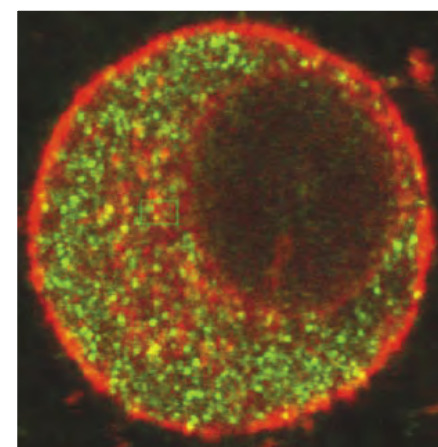
LMG

Mecanismos moleculares de la exocitosis en un modelo neuroendocrino: la participación de proteínas del complejo de atraque vesicular y del citoesqueleto.

La célula cromafin adrenomedular es uno los modelos experimentales que más ha contribuido al entendimiento del proceso excitotico

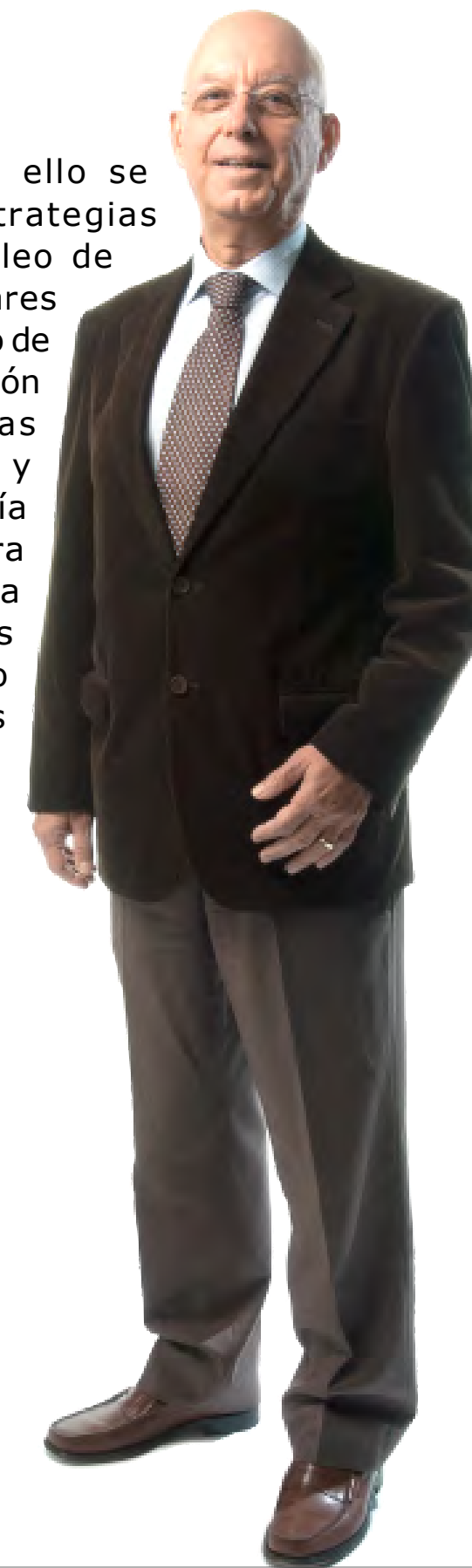
y, por ello, al esclarecimiento de los mecanismos moleculares de la neurotransmisión, especialmente desde que se ha demostrado la universalidad de los mecanismos y proteínas participantes en los procesos de atraque vesicular, fusión de membranas y liberación de sustancias activas (hipótesis SNARE).

Nuestro grupo ha venido trabajando en dos aspectos diferenciados del estudio de los mecanismos moleculares de la neurotransmisión: la implicación del citoesqueleto en diferentes aspectos de la neurosecreción; y por otro lado, la regulación de las proteínas SNARE en su papel esencial durante la fusión



de membranas. Para ello se han desarrollado estrategias que combinan el empleo de herramientas moleculares como anticuerpos, diseño de péptidos y sobreexpresión de proteínas alteradas con técnicas biofísicas y de imagen (Microscopía confocal y TIRFM) para la determinación de la neurosecreción a niveles de célula única e incluso de fusiones individuales de vesículas.

SV



Luis M. Gutiérrez UMH

Salvador Viniegra UMH

Investigador Principal

Luis M. Gutiérrez
Salvador Viniegra

Investigador Doctor

José Heliodoro Villanueva
Inmaculada López

Predocctoral

Cristina Juana Torregrosa-Hetland
Virginia Garcia-Martinez

Personal Técnico

María del Mar Francés



JHV



IL



CJTH



VG-M



MdMF

Luis M. Gutiérrez UMH

Salvador Viniegra UMH

Publicaciones Seleccionadas

Gutiérrez, LM. (2012) **New insights into the role of the cortical cytoskeleton in exocytosis from neuroendocrine cells.** *Int Rev Cell Mol Biol.* 295, 109-135

Darios, F, Ruiperez, V., López-Font, I., Villanueva, J., Gutiérrez, L.M., and Davletov, B. (2010) **-Synuclein sequesters arachidonic acid to modulate SNARE-mediated exocytosis.** *EMBO reports.* 11, 528-533.

Villanueva, J., Torregrosa-Hetland, C-J, Gil A, González-Vélez, V., Segura, J., Viniegra, S., and Gutiérrez, L-M- (2010) **The organization of the secretory machinery in chromaffin cells as a major factor in modelling exocytosis.** *HFSP Journal.* 4, 85-92.

López, I., Ortiz, J.A., Villanueva, J., Torres, V., Torregrosa-Hetland, C-J. Francés, M.M, Viniegra, S. and Gutiérrez, L. M. (2009) **Vesicle motion and fusion is altered in chromaffin cells with increased SNARE cluster dynamics.** *Traffic.* 10; 172-185.

Darios, F.,Wasser,C,Shakirzyanova,A,Giniatullin, A., Goodman, K. Munoz-Bravo, J.L, Raingo, J., Jorgacevsk, J. Kreft, M.,Zorec, R.,Rosa JM, Gandia, L., Gutiérrez, LM., Binz, T.,Giniatullin, R., Kavalali, E, Davletov, B (2009) **Sphingosine facilitates SNARE complex assembly and activates synaptic vesicle exocytosis.** *Neuron.* 62, 683-694.

López, I., Giner, D., Ruiz-Nuño, A.;Fuentealba, J.;Viniegra, S.;Garcia, A.G.;Davletov, B., Gutiérrez, L.M. (2007) **Tight coupling of the t-SNARE and calcium channel microdomains in adrenomedullary slices and not in cultured chromaffin cell.** *Cell Calcium,* 41: 547-558.

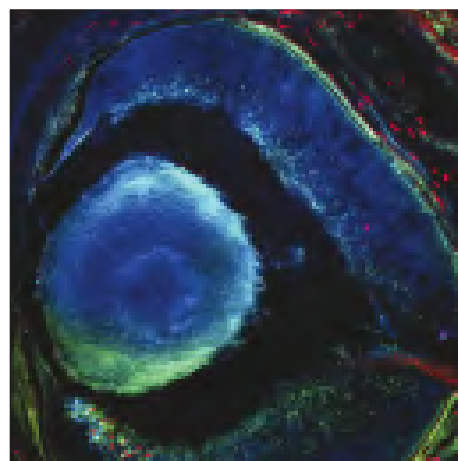
Giner, D., López, I., Villanueva, J.;Tórres, V., Viniegra, S., Gutiérrez, L.M. (2007) **Vesicle movements are governed by the size and dynamics of f-actin cytoskeletal structures in bovine chromaffin cells.** *Neuroscience,* 146: 659-669.

Giner, D., Ñeco, P., Francés, MM., López, I., Viniegra, S., Gutiérrez, LM. (2005) **Chromaffin Cell F-actin cytoskeleton real-time dynamics during secretion studied by Transmitted Light and Fluorescence Microscopy.** *J. Cell. Sci.,* 118: 2871-2880.

Ñeco, P., Giner, D., Viniegra, S., Borges, R., Villarroel, A., Gutierrez, LM. (2004) **New roles of myosin II during the vesicle transport and fusion in chromaffin cells.** *J. Biol. Chem.,* 279: 27450-27457.

A word cloud of scientific terms related to neurosecretion and exocytosis. The most prominent words are 'proteins', 'SNARE', 'molecular', 'different', 'protein', 'regulation', 'neurosecretion', 'release', 'clear', 'experimental', 'single determination', 'chromaffin', and 'techniques'. Other visible words include 'mechanisms', 'approaches', 'excellent', 'studied', 'interest', 'aspects', 'study', 'strategies', 'clear', 'single determination', 'chromaffin', and 'techniques'.

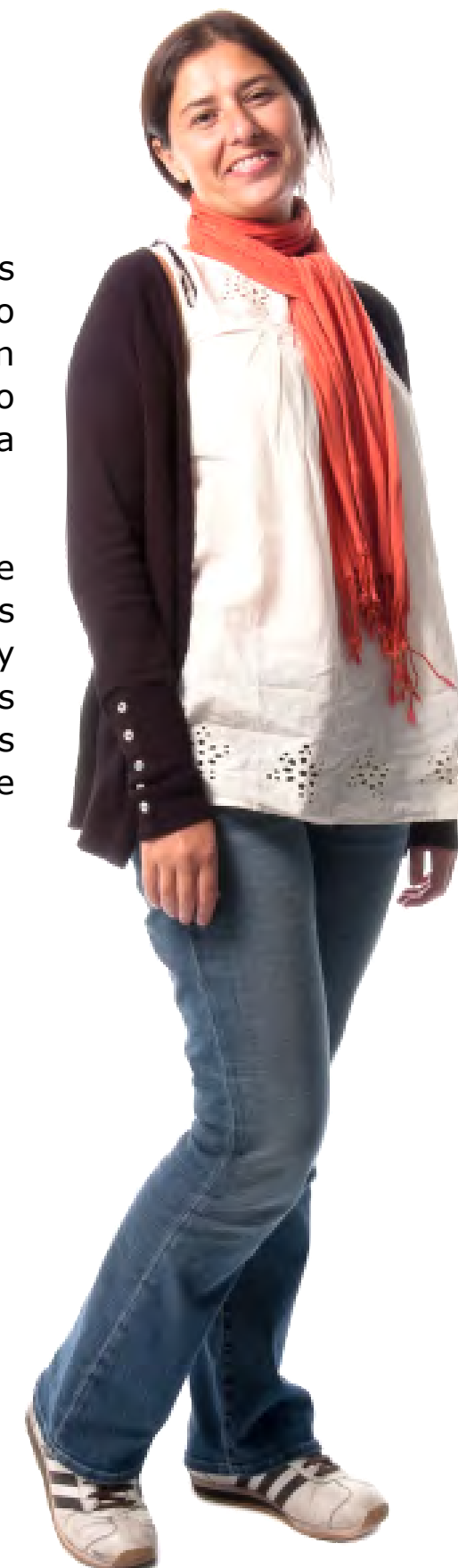
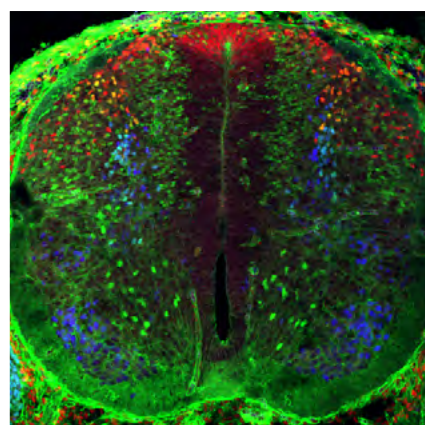
Eloísa Herrera CSIC



En organismos con simetría bilateral como los humanos, la información sensorial que nos llega desde ambos lados del cuerpo es integrada en el cerebro para generar una respuesta motora coordinada y acorde a la información percibida. Para que esto ocurra, el sistema nervioso necesita de la existencia de dos tipos de "cables" o tractos: tractos contralaterales, que llevan la información sensorial al hemisferio contralateral (tractos contralaterales) y tractos que lleven la información al mismo hemisferio (tractos ipsilaterales), de manera que la información que llega desde cada lado converge en zonas específicas del cerebro donde puede ser interpretada. Alteraciones

en la formación de estos tractos ipsilaterales o contralaterales durante el desarrollo embrionario o en el ensamblaje o la función de estos circuitos bilaterales en el cerebro pueden dar lugar a importantes defectos en la función visual o motora entre otras.

En nuestro laboratorio utilizamos dos de los ejemplos más relevantes de circuitos bilaterales, el sistema visual de mamíferos y la médula espinal, como principales modelos para identificar los mecanismos moleculares que subyacen la formación de este tipo de circuitos.



Eloísa Herrera CSIC

Investigador Principal

Eloísa Herrera

Investigador Doctor

Susana Ferreiro
Cruz Morenilla
Verónica Murcia

Predocctoral

Augusto Escalante
Géraud Chauvin
Blanca Murillo
Gerald Muça
Santiago Negueruela

Personal Técnico

Celia Vegar
Yaiza Coca

Administración

Beatriz Yunta



CM



AE



BM



GC



GM



CV



FM

Eloísa Herrera CSIC

Publicaciones Seleccionadas

Escalante A, Murillo B, Morenilla-Palao C, Klar A and Herrera E (2013) **Zic2-dependent axon midline avoidance controls the formation of major ipsilateral tracts in the CNS** *Neuron* 80, 1392-1406

Benjumeda I, Escalante A, Law C, Morales D, Chauvin G, Muca G, Coca Y, López-Bendito G, Kania A, Martínez-Otero L and Herrera E (2013) **Uncoupling of EphA/ephrinA signaling and spontaneous activity in neural circuit wiring** *Journal of Neuroscience* 33(46):18208-18218 (Cover Caption)

Herrera E and Erskine L (2013) **Visual system Development in vertebrates (invited review)** *Encyclopedia of Life Sciences* John Wiley & Sons Ltd: Chichester (www.els.net)

Sanchez-Arrones L, Nieto-López F, Sánchez-Camacho C, Carreres MI, Herrera E, Okada A and Bovolenta P (2013) **Shh/Boc signaling is required for sustained generation of ipsilateral-projecting ganglion cells in the mouse retina** *Journal of Neuroscience* 33(20):8596-607

Carreres MI, Escalante A, Murillo B, Chauvin G, Gaspar P, Vegar C and Herrera E. (2011) **The transcription factor Foxd1 is required for the specification of the temporal retina in mammals.** *Journal of Neuroscience.* 31(15):5673-81. (Cover caption).

García-Frigola C and Herrera E. (2010) **Zic2 controls eye-specific refinement of retinal fibers by regulating the expression of the serotonin transporter.** *EMBO Journal*, 29(18): 3170-83. *EMBO Journal* 15;29(18):3037-8.

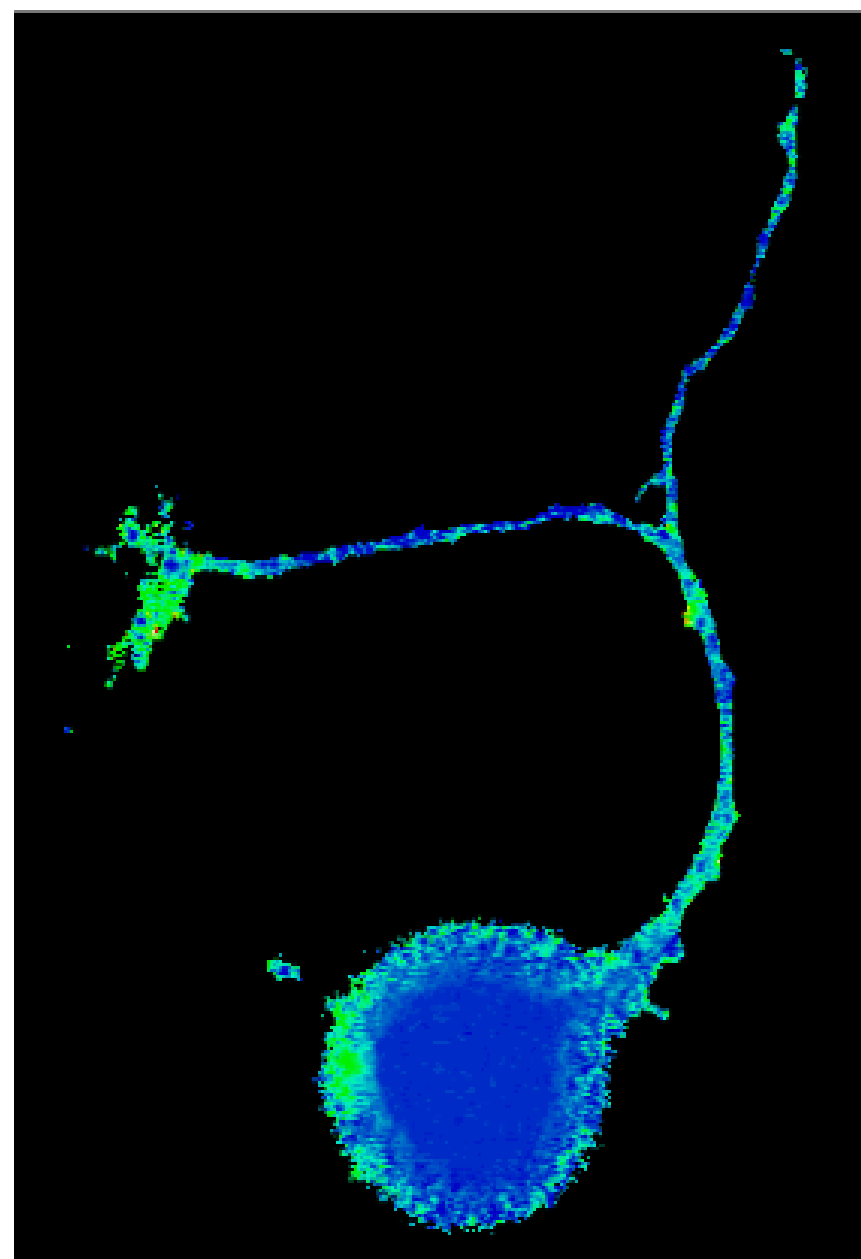
García-Frigola C, Carreres MA, Vegar C, Mason CA and Herrera E. (2008) **Zic2 promotes axonal divergence at the optic chiasm midline by EphB1-dependent and -independent mechanisms.** *Development* 135(10):1833-41

Williams, S., Mason, CA., Herrera, E. (2004) **The optic chiasm as a midline choice point.** *Current Opinion in Neurobiology* 14: 1: 51-60.

Herrera, E., Marcus, R., Li, S., Williams, SE., Erskine, L., Lai, E., Mason, CA. (2004) **FoxD1 is required for proper formation of the optic chiasm.** *Development* 131: 5727-5739.

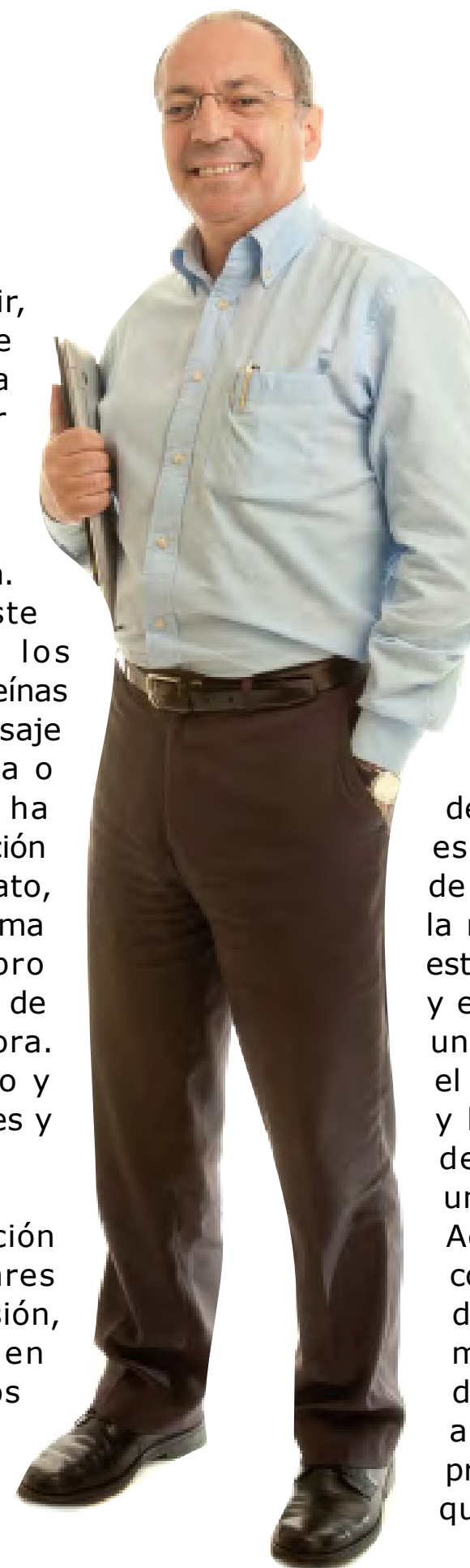
Herrera, E., Brown, L., Aruga, J., Rachel, R., Dolen, G., Mikoshiba, K., Brown, S., Mason, CA. (2003) **Zic2 patterns binocular vision by specifying the uncrossed retinal projection.** *Cell* 114: 545-557. (Cover Caption).

Las neuronas se comunican por medio de sustancias neuroactivas que tras ser liberadas activan proteínas específicas en la membrana postsináptica. Este es un proceso finamente regulado del cual depende el funcionamiento



correcto del cerebro, es decir, de nosotros mismos. Uno de los objetivos de la Neurociencia moderna es identificar el proteoma sináptico y caracterizar el papel jugado por cada uno de las proteínas en el proceso de la neurotransmisión. Una parte importante de este proteoma lo constituyen los receptores postsinápticos, proteínas encargadas de traducir el mensaje químico en actividad eléctrica o metabólica. Nuestro grupo ha estudiado la estructura y la función de los receptores de glutamato, que constituye el principal sistema de señalización en el cerebro dado que abarca más del 90% de la neurotransmisión excitadora. Para ello, hemos desarrollado y combinado técnicas moleculares y electrofisiológicas.

En el marco de la identificación de las estructuras moleculares que median la neurotransmisión, hemos sido los primeros en describir la existencia de los receptores de tipo kainato en el cerebro (KARs), demostrando que las subunidades de



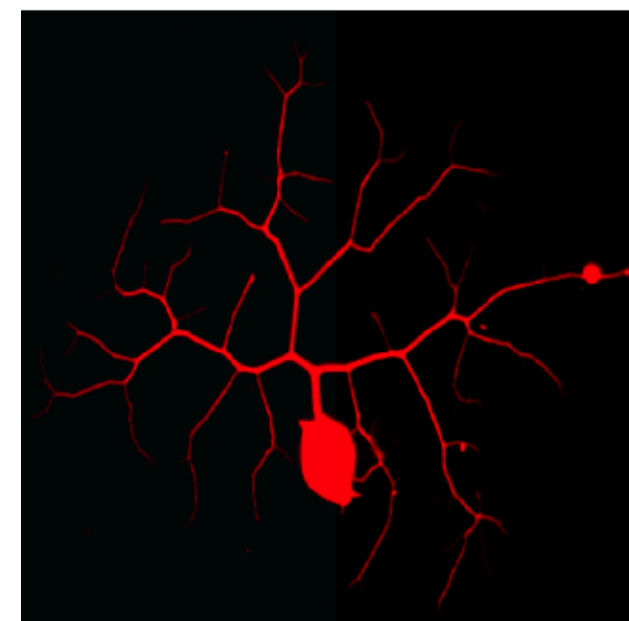
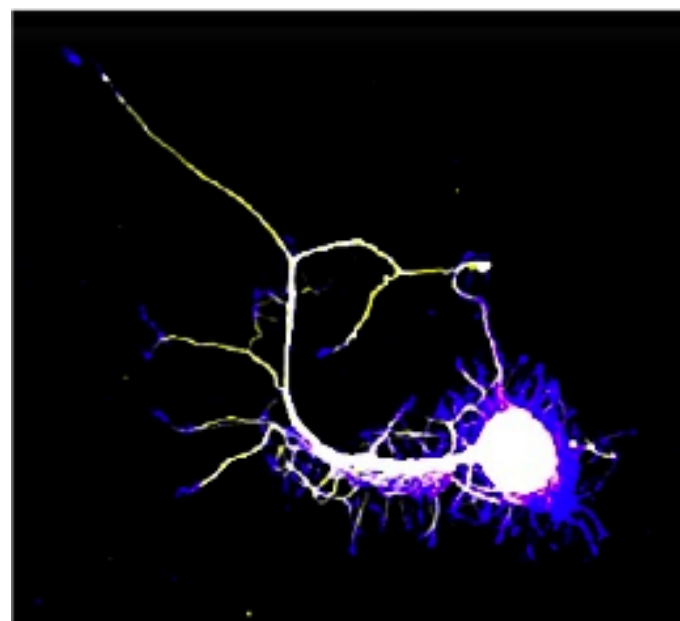
estos receptores forman canales funcionales en neuronas hipocámpicas. También hemos proporcionado la herramienta necesaria para el estudio de estos receptores al descubrir drogas (p.e. la 2,3-benzodiazepina, GYKI53655) que permiten su aislamiento farmacológico. Ciertamente, este hallazgo ha posibilitado el progreso en este campo de forma significativa. Desde entonces, varios grupos, además del nuestro, han abordado preguntas específicas sobre el papel funcional de estos receptores en el cerebro. De la misma forma, hemos caracterizado estos receptores en neuronas cultivadas y en rodajas de cerebro, demostrando un papel fundamental para éstos en el control de la excitabilidad neuronal y la epileptogénesis. Además, hemos demostrado que los KARs poseen un mecanismo de señalización dual. Además de su actuación esperable como canales iónicos, estos receptores disparan una cascada de segundos mensajeros que involucra la activación de una proteína G. Este trabajo junto a otros datos obtenidos recientemente proveen un nuevo concepto al mostrar que un receptor formador de canal

iónico es capaz de señalar a través de una proteína G y abren nuevas expectativas en el funcionamiento de los receptores de tipo ionotrópico. En conjunto, nuestros datos ayudan a entender porqué la activación de los receptores de kainato es convulsivante, identificando estos receptores como dianas para el desarrollo de nuevos fármacos contra la epilepsia.

La idea de que los KARs activan una proteína G nos ha llevado a buscar proteínas interactuantes que puedan influenciar tanto su correcta localización como las capacidades de señalización. Por ello, el principal objetivo de nuestro laboratorio en los años venideros será la identificación de proteínas de andamiaje y la evaluación de su papel en las capacidades

de señalización de los KARs usando diversos modelos experimentales. Mediante técnicas proteómicas que han incluyendo el análisis de geles bidimensionales con espectrometría de masas, hemos identificado un conjunto de más de 20 proteínas que forman parte del interactoma de estos receptores y analizado el impacto de algunas de ellas sobre las posibles funciones que los receptores de kainato pueden tener en la fisiología neuronal. Entre las proteínas identificadas se encuentra la de origen presináptico SNAP25, la cual hemos demostrado juega un papel fundamental e inesperado en la endocitosis de estos receptores desde la membrana sináptica, siendo responsable de un tipo de plasticidad sináptica de larga duración específica del componente sináptico mediado

por los receptores de kainato. Por otra parte hemos identificado la subunidad del receptor de kainato que positivamente interacciona con una proteína Go, y que muy probablemente es el responsable de la señalización no canónica que estos receptores presentan. Igualmente hemos identificado y analizado nuevas rutas de señalización disparadas por estos receptores que junto a sus proteínas interactuantes influyen llamativamente la maduración neuronal y la proliferación neurítica. La regulación de los receptores por estas proteínas provee de estrategias novedosas para influenciar su función finamente y puede constituir una vía de desarrollo de nuevos fármacos activos en problemas de excitabilidad, como la epilepsia.



Juan Lerma CSIC

Investigador Principal
Juan Lerma

Investigador Doctor
M. Isabel Aller
Ana V. Paternain

Predocctoral
Wilfried Mazier
Jon Palacios
Valeria Pecoraro
Sergio Valbuena

Personal Técnico
Mónica Llinares



MIA



AVP



WM



JP



VP



SV



ML

Publicaciones Seleccionadas

- Lerma, J. and Marques JM 2013 **Kainate Receptors in Health and Disease** *Neuron* 80: 292-311
- Marques JM, Rodrigues RJ, Valbuena S, Rozas JL, Selak S, Marin P, Aller MI, and Lerma J 2013 **CRMP2 Tethers Kainate Receptor Activity to Cytoskeleton Dynamics During Neuronal Maturation** *Journal of Neuroscience* 33: 18298-18310
- Godino MC, Romera VG, Snchez-Tomero JA, Pacheco J, Canals S, Lerma J, Vivancos J, Moro MA, Torres M, Lizasoain I & Snchez-Prieto J. 2013 **Amelioration of ischemic brain damage by peritoneal dialysis,** *Journal of Clinical Investigation* 123: 4359-4363.
- Rodrigues RJ, Lerma J 2012 **Metabotropic signaling by kainate receptors.** *Wiley Interdisciplinary Reviews: Membrane Transport and Signaling* 1: 399-410
- Mire E, Mezzera C, Leyva-Díaz E, Paternain AV, Squarzone P, Bluy E, Castillo-Paterna M, López MJ, Peregrín S, Tessier-Lavigne M, Garel S, Galcerán J, Lerma J, López-Bendito G 2012 **Spontaneous activity mediates a developmental switch in thalamocortical axon growth by regulating Robo1 transcription** *Nature Neuroscience* 15:1134-1143
- Lerma J. 2011 **Net(o) excitement for Kainate receptors.** *Nature Neuroscience.* 14: 808-810
- Fazzari F., Paternain A.V., Valiente M., Pla R., Luján R., Lloyd K., Lerma J., Marín O. and Rico B. 2010 **Control of cortical GABA circuitry development by Nrg1/ErbB4 signalling.** *Nature* 464,1376-80
- Lau GC, Takayasu Y, Rodenas-Ruano A, Paternain AV, Lerma J, Bennett MVL, and Zukin RS 2010 **SNAP-25 is a target of protein kinase C phosphorylation critical to NMDA receptor trafficking.** *Journal of Neuroscience,* 30, 242-254
- Selak S, Paternain AV, Aller MI, Picó E, Rivera R, Lerma J. 2009 **A role for SNAP25 in internalization of kainate receptors and synaptic plasticity.** *Neuron* 63, 357-71.
- Rivera R, Rozas JL and Lerma J 2007 **PKC-dependent Autoregulation of Membrane Kainate Receptors.** *EMBO Journal* 26, 4359-67
- Priel A, Selak S, Lerma J, and Stern-Bach Y 2006 **Block of kainate receptor desensitization uncovers a key trafficking checkpoint.** *Neuron* 52, 1037-1046
- Lerma, J. 2003. **Roles and rules of kainate receptors in synaptic transmission.** *Nature Rev Neurosci* 4:481-95.
- Rozas, J.L., Paternain A.V. and Lerma J. 2003 **Non-canonical signaling by ionotropic kainate receptors.** *Neuron* 39: 543-553.
- Lerma, J., Paternain, A.V., Rodríguez-Moreno, A., and López-García, J.C 2001 **Molecular Physiology of Kainate Receptors.** *Physiological Reviews.* 81: 971-998.

Guillermina López-Bendito CSIC

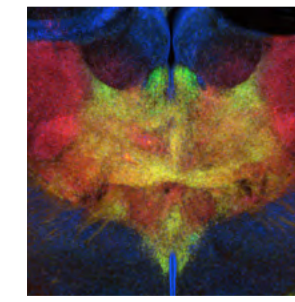
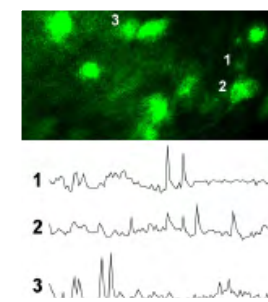
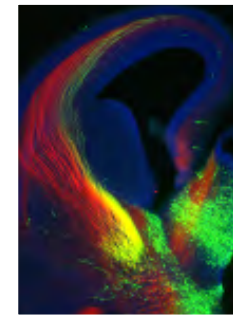
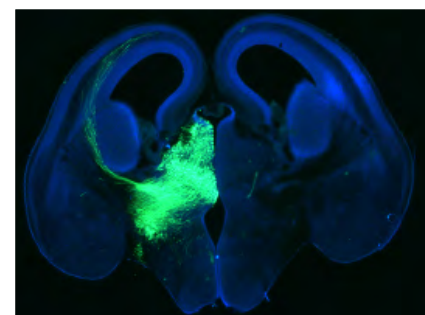
El objetivo general de nuestro laboratorio es comprender los mecanismos celulares y moleculares implicados en la guía axonal de los principales tractos axonales del cerebro de mamíferos. En particular, nuestro interés se centra en estudiar cómo se forma uno de los sistemas axonales más complejos: el sistema talamocortical. El desarrollo de la proyección talamocortical requiere del establecimiento preciso de la especificidad topográfica de sus conexiones. Cada núcleo principal del tálamo dorsal recibe información sensorial específica, y proyecta de forma topográfica a un área cortical primaria a la que confiere una modalidad sensorial única. Dentro de cada área cortical se produce un segundo nivel de organización topográfica en la que las proyecciones talámicas adquieren una organización interlaminar precisa, permitiendo la generación de representaciones espaciales específicas a cada área

cortical. Por lo tanto, el nivel de organización y especificidad de la proyección talamocortical resulta ser mucho más complejo que el de otros sistemas de proyección del sistema nervioso central. La hipótesis de trabajo de nuestro laboratorio es que la proyección talamocortical influye y mantiene la estructura funcional del cerebro. Así pues, creemos que procesos de re-establecimiento y plasticidad de las conexiones de la corteza cerebral pueden ser iniciados mediante mecanismos dependientes de actividad neuronal en el tálamo.

En el laboratorio estamos abordando tres preguntas principales: i) cómo se produce el control transcripcional de la topografía talamocortical; ii) cómo los axones talamocorticales integran distintas vías de señalización para dar una respuesta de comportamiento única, y iii) cuáles son los mecanismos dependientes de actividad neuronal implicados en la guía axonal, formación y plasticidad de las conexiones talamocorticales. En el contexto de dichos proyectos utilizamos varios programas experimentales, que

incluyen: imagen en tiempo real, manipulación de la expresión de genes in vivo, biología celular y molecular, bioquímica, cultivos celulares y electrofisiología. Además, nuestro grupo ha establecido con éxito la técnica de electroporación in utero sobre neuronas del tálamo dorsal in vivo. Así, hemos realizado experimentos de ganancia y pérdida de función para poner de manifiesto nuevos mecanismos implicados en la guía de esta proyección axonal (ver *Nature Neuroscience* 15,1134-43 (2012), *Journal of Neuroscience* 32,4372-85 (2012), *Current Biology* 25,1478-55(2011), *Neuron* 24, 1085-98 (2011), *PLoS Biology* 7, e98 (2009), *J Neurosci* 27, 3395-407 (2007), *Cell* 125, 127-42 (2006), *Nat Rev Neurosci* 4, 276-8 (2003)).

Esperamos que los resultados derivados de nuestras investigaciones contribuyan a ampliar nuestro conocimiento sobre cómo la reprogramación de conexiones axonales tiene lugar después de un daño cerebral y de cómo la estructura cortical se mantiene durante la vida del individuo.



Guillermina López-Bendito CSIC

Investigador Principal

Guillermina López-Bendito

Investigador Doctor

Ma del Mar Castillo Paterna

Henrik Gezelius

Graciela Navarro Mora

Anton Filipchuck

Predoctoral

Eduardo Leyva Díaz

Cecilia Mezzera

Noelia Antón Bolaños

Verónica Moreno Juan

Personal Técnico

Cristina Merino Sanz

Luis Miguel Rodríguez Malmierca

Rafael Susín Carmona

Administración

Helena Campos Martín



MdMCP



HG



GNM



ELD



CM



NAB



VMJ



CMS



LMRM



RSC



HCM

Guillermina López-Bendito CSIC

Publicaciones Seleccionadas

Benjumeda I, Escalante A, Law C, Morales D, Chauvin G, Muça G, Coca Y, Márquez J, López-Bendito G, Kania A, Martínez L, Herrera E. (2013) **Uncoupling of EphA/ephrinA signaling and spontaneous activity in neural circuit wiring.** *J Neurosci.* Nov 13;33(46):18208-18

Mire E, Mezzera C, Leyva-Díaz E, Paternain AV, Squarzone P, Bluy L, Castillo-Paterna M, López MJ, Peregrín S, Tessier-Lavigne M, Garel S, Galcerán J, Lerma J, López-Bendito G. (2012) **Spontaneous activity regulates Robo1 transcription to mediate a switch in thalamocortical axon growth.** *Nat. Neurosci* Jul 8;15(8):1134-43

Yamamoto N, López-Bendito G. (2012) **Shaping brain connections through spontaneous neural activity.** *Eur J Neurosci* May;35(10):1595-604

Molnár Z, Garel S, López-Bendito G, Maness P, Price DJ. (2012) **Mechanisms controlling the guidance of thalamocortical axons through the embryonic forebrain.** *Eur J Neurosci* May;35(10):1573-85

Jabaudon D, López Bendito G. (2012) **Development and plasticity of thalamocortical systems.** *Eur J Neurosci* May;35(10):1522-3.

Marcos-Mondéjar P, Peregrín S, Li JY, Carlsson L, Tole S, López-Bendito G. (2012) **The Ihx2 transcription factor controls thalamocortical axonal guidance by specific regulation of robo1 and robo2 receptors.** *J Neurosci* Mar 28;32(13):4372-85

Bielle F, Marcos-Mondéjar P, Leyva-Díaz E, Lokmane L, Mire E, Mailhes C, Keita M, García N, Tessier-Lavigne M, Garel S, López-Bendito G (2011) **Emergent growth cone responses to combinations of slit1 and netrin 1 in thalamocortical axon topography.** *Curr. Biol.* Oct 25;21(20):1748-55.

Moldrich RX, Mezzera C, Holmes WM, Goda S, Brookfield SJ, Rankin AJ, Barr E, Kurniawan N, Dewar D, Richards LJ, López-Bendito G, Iwata T. (2011) **Fgfr3 regulates development of the caudal telencephalon.** *Dev. Dyn* . vol.240(6) pp. 1586-99

Bielle F, Marcos-Mondejar P, Keita M, Mailhes C, Verney C, Nguyen Ba-Charvet K, Tessier-Lavigne M, López-Bendito G, Garel S (2011) **Slit2 activity on the migration of guidepost neurons shapes thalamic projections during development and evolution.** *Neuron* 69: 1085-1098.

López-Bendito G, Arlotta P (2011) **Cell replacement therapies for nervous system regeneration.** *Developmental Neurobiology* pp.

Sánchez-Alcañiz JA, Haegel S, Mueller W, Pla R, Mackay F, Schulz S, López-Bendito G, Stumm R, Marín O (2011) **Cxcr7 controls neuronal migration by regulating chemokine responsiveness.** *Neuron* 69:77-90.

Little GE*, López-Bendito G*, Rünker AE, García N, Piñon MC, Chédotal A, Molnár Z, Mitchell KJ (2009) **Specificity and plasticity of thalamocortical connections in Sema6A mutant mice.** *PLoS Biol.* 28:e98.

Guillermina López-Bendito CSIC

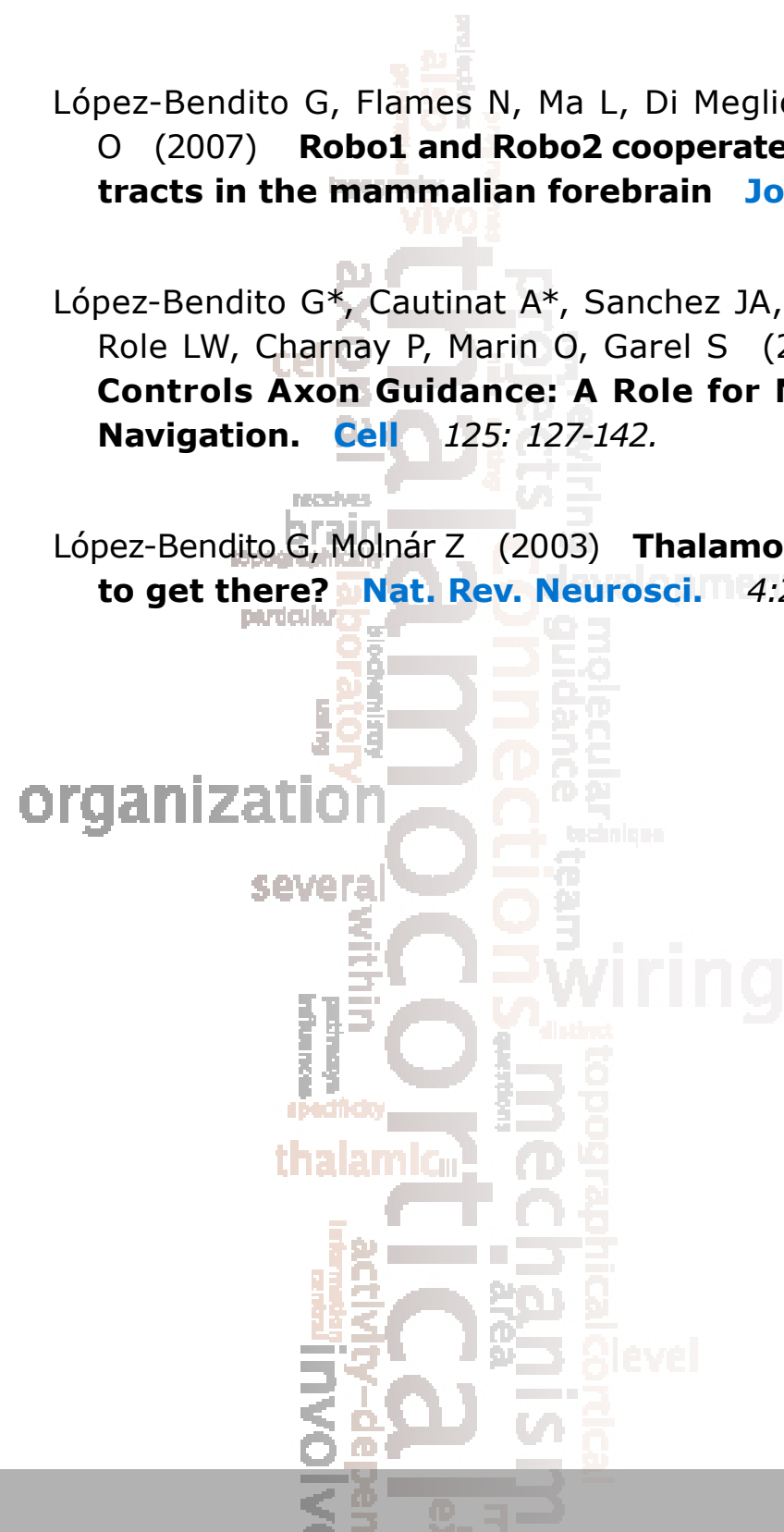
López-Bendito G, Flames N, Ma L, Di Meglio T, Chedotal A, Tessier-Lavigne M, Marin O (2007) **Robo1 and Robo2 cooperate to control the guidance of major axonal tracts in the mammalian forebrain** *Journal of Neuroscience* 27: 3395- 3407.

López-Bendito G*, Cautinat A*, Sanchez JA, Bielle F, Flames N, Garrat AN, Tagmale D, Role LW, Charnay P, Marin O, Garel S (2006) **Tangential Neuronal Migration Controls Axon Guidance: A Role for Neuregulin-1 in Thalamocortical Axon Navigation.** *Cell* 125: 127-142.

López-Bendito G, Molnár Z (2003) **Thalamocortical development: how are we going to get there?** *Nat. Rev. Neurosci.* 4:276-289.

Molnár Z*, López-Bendito G*, Small J, Partridge LD, Blakemore C, Wilson MC (2002) **Normal development of embryonic thalamocortical connectivity in the absence of evoked synaptic activity.** *Journal of Neuroscience* 22:10313-10323.

Jones L,* López-Bendito G*, Gruss P, Stoykova A, Molnár Z (2002) **Pax6 is required for the normal development of the forebrain axonal connections.** *Development* 129:5041-5052



Jorge Manzanares UMH

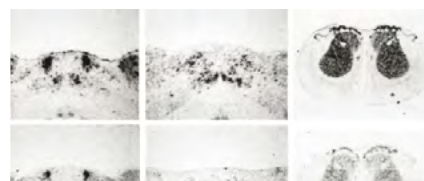
El laboratorio se centra en la identificación de receptores y genes clave sobre los que subyacen las alteraciones conductuales y moleculares implicadas en la aparición de trastornos neuropsiquiátricos (ansiedad, depresión, abuso de sustancias, enfermedad de Parkinson, etc.) y que pueden representar nuevas dianas terapéuticas para tratar estas enfermedades.

Con este objetivo, uno de nuestros intereses principales es trabajar con adecuados modelos animales de alteraciones psiquiátricas y neurológicas que sean capaces de reflejar, al menos en parte, determinadas características conductuales y/o neuroquímicas de la enfermedad que están simulando y, por tanto, resulten eficaces para identificar si éstos cambios conductuales se asocian con alteraciones específicas en proteínas clave en el cerebro.

En los últimos años, el laboratorio ha centrado su atención en el papel de los sistemas opioide y cannabinoide en las conductas relacionadas con la ansiedad, depresión, trastornos del control de los impulsos (especialmente consumo excesivo de alcohol) y la enfermedad de Parkinson. Empleamos

de forma habitual en el laboratorio una variedad de métodos para evaluar las características conductuales de éstos modelos animales y estudiamos las alteraciones funcionales en receptores con métodos autorradiográficos, análisis inmunocitoquímico o cambios moleculares en la expresión génica por técnicas de PCR o de hibridación in situ.

El laboratorio ha estado en relación constante con grupos de psiquiatras y neurólogos con el propósito de establecer un puente recíproco entre la investigación preclínica y la clínica y ser capaces de construir un intercambio fluido de información que pueda en último término beneficiar a los enfermos que desarrollan patologías neurológicas y psiquiátricas. Este esfuerzo ha quedado reflejado en varias publicaciones conjuntas. Esperamos mantener y reforzar este tipo de estrategia para continuar la investigación traslacional en los aspectos neuropsicofarmacológicos de las enfermedades neurológicas y psiquiátricas.



Jorge Manzanares UMH

Investigador Principal

Dr. Jorge Manzanares

Profesor Ayudante

Dr. Maria Salud García Gutiérrez

Profesor Asociado

Dr. Carlos Leiva Santana

Dr. María Auxiliadora Aracil Fernández

Investigador Doctor

Dr. Francisco Navarrete Rueda

Estudiante

Adrián Bartoll



MSGG



FNR



MAAF



ARR

Jorge Manzanares

UMH

Publicaciones Seleccionadas

Rodríguez-Arias M, Navarrete F, Daza-Losada M, Navarro D, Aguilar MA, Berbel P, Miñarro J, Manzanares J. (2013) **CB1 cannabinoid receptor-mediated aggressive behavior** *Neuropharmacology* 75:172-80

Perez-Ortiz, J.M., García-Gutiérrez, Navarrete, F., Giner, S., Manzanares, J. (2013) **FKBP5 alterations in the dorsal prefrontal cortex and amygdala of suicide victims** *Psychoneuroendocrinology* 38(8):1251-1258

García-Gutiérrez MS, Ortega-Álvaro A, Busquets-García A, Pérez-Ortiz JM, Caltana L, Ricatti MJ, Brusco A, Maldonado R, Manzanares J. (2013) **Synaptic plasticity alterations associated with memory impairment induced by deletion of CB2 cannabinoid receptors.** *Neuropharmacology* 73:388-96

Navarrete, F., Rodríguez-Arias, M., Martín, E., Navarro, D., García-Gutiérrez, M.S., Aracil Fernández, A., Aguilar, M.A., Miñarro, J., Berbel, P., Maldonado, R., and Manzanares, J. (2013) **Role of CB2 cannabinoid receptors in the rewarding, reinforcing, and physical effects of nicotine** *Neuropsychopharmacology* 38(12):2515-24.

Aracil-Fernández, A., Trigo, J.M., García-Gutiérrez, M.S., Ortega-Álvaro, A., Ternianov, A., Maldonado, R., Manzanares, J. (2012) **.Decreased cocaine motor sensitization and self-Administración in mice overexpressing cannabinoid CB₂ receptors.** *Neuropsychopharmacology* 37(7):1749-1763

Zarruk, J.G., Fernández-López, D., García-Yébenes, I., García-Gutiérrez, M.S., Vivancos, J., Sánchez-Prieto, J., Burguete, M.C., Manzanares, J., Lizasoain, I., Moro, M.A. (2012) **CB2R activation down-regulates stroke-induced classic and alternative brain macrophage/microglial activation concomitant to neuroprotection** *Stroke* 43(1):211-219

Ternianov, A., Pérez-Ortiz, J.M., Solesio, M., García-Gutiérrez, M.S., Ortega, A., Navarrete, F., Leiva, C., Galindo, M., Manzanares, J. Cannabinoid (2012) **CB2 receptors overexpression reduced vulnerability to 6-OHDA lesion.** *Neurobiology of Aging* 33:421.e1- 421.e16

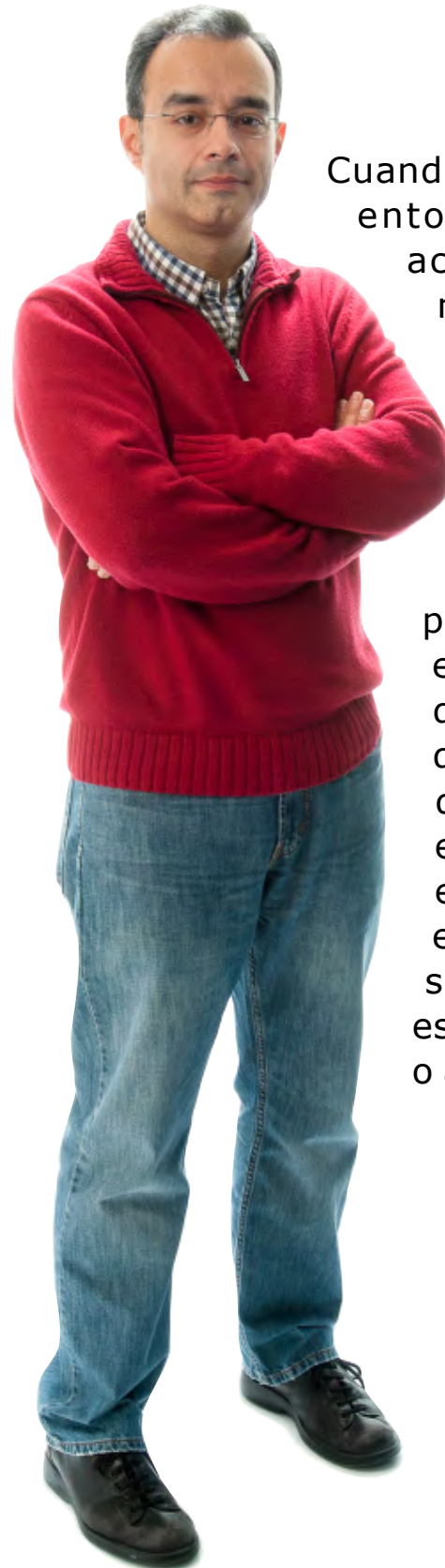
Pérez-Rial, S., Molina, J.A., García-Gutiérrez, MS, Gómez Pérez-Nievas, Ledent, C., B., Leiva, C., Leza, J.C., Manzanares, J., (2011) **Increased vulnerability to 6-hydroxydopamine lesion and reduced development of dyskinesias in mice lacking CB1 cannabinoid receptors.** *Neurobiology of Aging*, 32: 631-645

Zoppi, S., García-Bueno, B., Pérez-Nievas, B.G., Madrigal, J.L.M., Manzanares, J. and Leza, J.C. (2011) **The regulatory role of cannabinoid CB1 receptor in stress-induced excitotoxicity and neuroinflammation.** *Neuropsychopharmacology* 36(4):805-818

Ortega, A., Aracil, A., García-Gutiérrez, M.S., Navarrete, F., Manzanares, J. (2011) **Deletion of CB2 cannabinoid receptor induces schizophrenia-related behaviors.** *Neuropsychopharmacology* 36(7):1489-50

diseases
psychiatric
Parkinson
genes
publications
behaviors
molecular
anxiety
psychiatrists

Miguel Maravall CSIC



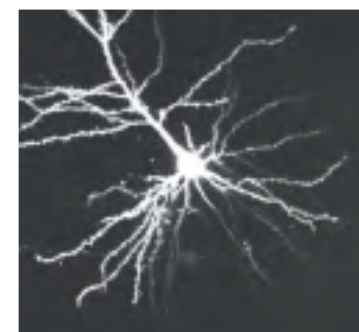
Cuando un animal explora su entorno, los patrones de actividad generados por neuronas de su corteza cerebral representan el mundo exterior y representan un papel decisivo en la percepción de éste. Más allá de representar propiedades específicas del estímulo, las respuestas de las regiones sensoriales de la corteza cambian dinámicamente reflejando el contexto sensorial, el estado cerebral interno e incluso aspectos del significado puntual del estímulo (como su novedad o asociaciones agradables o

nocivas). A su vez, las respuestas regulan modificaciones en los circuitos neuronales mediante la modulación de la plasticidad celular y sináptica.

El objetivo de nuestro grupo es analizar este fascinante juego mediante la identificación de operaciones o computaciones específicas cuya función podamos caracterizar en términos del comportamiento sensorial del animal intacto y cuyas bases podamos describir al nivel de interacciones celulares y sinápticas. Trabajamos en el sistema somatosensorial de vibras de los roedores. Nos fijamos especialmente en la dinámica de las respuestas cuando un animal explora un determinado entorno. Adaptando sus respuestas mediante formas rápidas de plasticidad, el sistema de vibras puede ajustar velozmente su

capacidad de representar la escena.

Para analizar los efectos funcionales de la dinámica de las respuestas e identificar los mecanismos subyacentes usamos una combinación de técnicas diversas: electrofisiología (registros de "patch clamp" en célula entera y extracelulares) e imagen, análisis de datos con las herramientas matemáticas de la teoría de la información, y modelización por ordenador. Registramos respuestas a estímulos controlados y complejos en la corteza y en el tálamo (sucesivas etapas de la vía sensorial). Usamos modelos para formular hipótesis acerca de cómo distintos mecanismos celulares y sinápticos pueden generar estas representaciones. Caracterizamos los mecanismos en detalle en una preparación reducida, la rodaja talamocortical aguda.



Miguel Maravall CSIC

Investigador Principal
Miguel Maravall

Investigador Doctor
Michael Bale

Predoctoral
Giovanni Ferrati
Anna Pitas



MB



GF



AP

Miguel Maravall CSIC

Publicaciones Seleccionadas

Maravall, M; Alenda, A; Bale, MR; Petersen, RS. (2013) **Transformation of adaptation and gain rescaling along the whisker sensory pathway.** *PLOS One*, 8: e82418.

Ciceri, G; Dehorter, N; Sols, I; Huang, ZJ; Maravall, M; Marín, O. (2013) **Lineage-specific laminar organization of cortical GABAergic interneurons.** *Nat. Neurosci.*, 16: 1199-1210.

Safaai, H; von Heimendahl, M; Sorando, JM; Diamond, ME; Maravall, M. (2013) **Coordinated population activity underlying texture discrimination in rat barrel cortex.** *J. Neurosci.*, 33: 5843-5855.

Lundstrom, BN; Fairhall, AL; Maravall, M. (2010) **Multiple timescale encoding of slowly varying whisker stimulus envelope in cortical and thalamic neurons in vivo.** *J. Neurosci.*, 30: 5071-5077.

Alenda, A; Molano-Mazón, M; Panzeri, S; Maravall, M. (2010) **Sensory input drives multiple intracellular information streams in somatosensory cortex.** *J. Neurosci.*, 30: 10872-10884.

Petersen, RS; Panzeri, S; Maravall, M. (2009) **Neural coding and contextual influences in the whisker system.** *Biol. Cybern.*, 100: 427-446.

Petersen, RS; Brambilla, M; Bale, MR; Alenda, A; Panzeri, S; Montemurro, MA; Maravall, M. (2008) **Diverse and temporally precise kinetic feature selectivity in the VPM thalamic nucleus.** *Neuron*, 60: 890-903.

Díaz-Quesada, M; Maravall, M. (2008) **Intrinsic mechanisms for adaptive gain rescaling in barrel cortex.** *J. Neurosci.*, 28: 696-710.

Maravall, M; Petersen, RS; Fairhall, AL; Arabzadeh, E; Diamond, ME. (2007) **Shifts in coding properties and Mantenimiento of information transmission during adaptation in barrel cortex.** *PLoS Biol.* 5: e19. doi: 10.1371/journal.pbio.0050019.

underlying

neuronal

responses

given models

depending

modifications

ability

recordings

noxious

significance

formulate modulation hypotheses

combine

circuits internal

brain world

novelty

features

record

interact

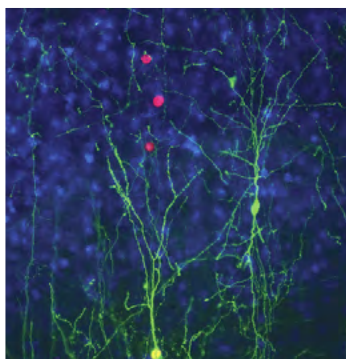
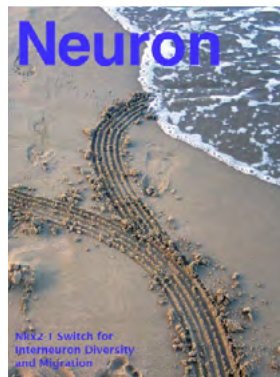
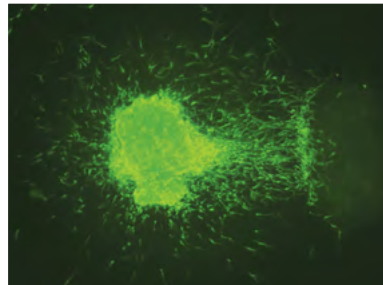
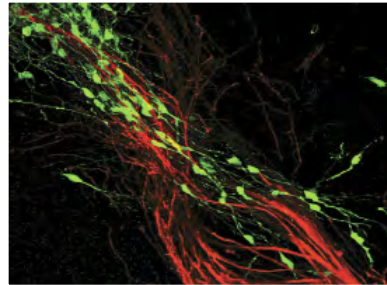
patch

aspects

me

Migración y ensamblaje neuronal en la corteza cerebral

Oscar Marín CSIC



El objetivo general de nuestro laboratorio es elucidar los mecanismos celulares y moleculares que controlan el desarrollo de la región más anterior del cerebro, el telencéfalo. El telencéfalo contiene estructuras fundamentales para la función del cerebro de los mamíferos, como los ganglios basales y la corteza cerebral. Por ejemplo, la corteza cerebral es la estructura más grande del sistema nervioso central de los humanos, y es esencial para el desarrollo de aquellas capacidades que nos distinguen como tales.

Tal y como ocurren en otras regiones del sistema nervioso central, la mayor parte de las neuronas del telencéfalo nacen durante el desarrollo a partir de células progenitoras localizadas en zonas muy específicas del tubo neural, denominadas zonas proliferativas. En la mayor parte de los casos, el lugar y el momento del nacimiento de una neurona determina sus características principales (como el tipo de neurotransmisor que utilizará posteriormente, por ejemplo), aunque todavía tenemos un conocimiento muy limitado sobre este proceso, denominado especificación neuronal. Nuestro grupo está interesado en entender los mecanismos moleculares que controlan

la especificación de las diferentes poblaciones neuronales en el telencéfalo de los mamíferos. En otras palabras, queremos discernir los factores que permiten que existan muchas poblaciones de neuronas diferentes.

Además, puesto que las zonas proliferativas están normalmente localizadas a una cierta distancia del lugar en el que las neuronas residen finalmente y cumplen su función, las neuronas recién nacidas deben moverse para alcanzar su posición definitiva en el telencéfalo. Este proceso de migración neuronal es especialmente complejo en la corteza cerebral, puesto que las neuronas tienen que migrar distancias enormes hasta alcanzar su destino. Así, uno de los principales intereses del laboratorio es entender los mecanismos celulares y moleculares que controlan la migración de las neuronas corticales. Para ello estamos combinando diferentes métodos experimentales, tales como embriología experimental, video-microscopía en tiempo real y análisis de ratones transgénicos o mutantes para descubrir las moléculas que participan en este proceso. Usando estos métodos hemos empezado a identificar algunas de las proteínas que controlan la migración neuronal en el telencéfalo.

Comprender los mecanismos que controlan el ensamblaje de las interneuronas en la corteza cerebral puede ayudarnos a esclarecer el origen de algunas enfermedades psiquiátricas. En este contexto, nuestro grupo concentra parte de sus esfuerzos en la identificación de nuevos genes que controlen el desarrollo de las interneuronas corticales, un tipo de neurona cortical cuya disfunción se ha relacionado con la epilepsia y la esquizofrenia. Por ejemplo, recientemente hemos descubierto (en colaboración con el laboratorio de Beatriz Rico) que los genes relacionados con la esquizofrenia *Nrg1* y *ErbB4* son necesarios para asegurar la conectividad de algunos tipos de interneuronas. Nuestro laboratorio está explorando además la función de otros genes que han sido relacionados con patologías del desarrollo de la corteza cerebral.



Oscar Marín CSIC

Investigador Principal

Oscar Marín

Investigador Doctor

Jorge Brotons (with Beatriz Rico)
Isabel del Pino (with Beatriz Rico)
Cristina García-Frigola (with Beatriz Rico)
Nathalie Dehorter
Lynette Lim
S. Ricardo Scott Barrios
Verona Villar Cerviño

Predocctoral

Gabriele Ciceri
Giorgia Bartolini
Ignasi Sols
Personoal Tècnic
Maria Consuelo Martinez-Moratalla Rovira
Ángeles Casillas Bajo
María Antonia Fernández Otero
Trinidad Gil García
María Pérez Sanjuan
Carol Serra

Administración

Virtudes García



JB CG-F LL SRSB GC GB IS



ACB MAFO TGG MPS CS VG

Oscar Marín CSIC

Publicaciones Seleccionadas

Villar-Cerviño V, Molano-Mazón M, Catchpole T, Valdeolmillos M, Henkemeyer M, Martínez LM, Borrell V, Marín O (2013) **Contact repulsion controls the dispersion and final distribution of Cajal-Retzius cells** *Neuron* 77: 457 - 471

Ciceri G, Dehorter N, Sols I, Huang ZJ, Maravall M, Marín O (2013) **Lineage-specific laminar organization of cortical GABAergic interneurons** *Nature Neuroscience* 16:1199-1210

Del Pino I, García-Frigola C, Dehorter N, Brotons-Mas JR, Alvarez-Salvado E, Martínez de Lagrán M, Ciceri G, Gabaldón MV, Moratal D, Dierssen M, Canals S, Marín O, Rico B (2013) **ErbB4 deletion from fast-spiking interneurons causes schizophrenia-like phenotypes** *Neuron*, 79:1152-1168

Sánchez-Alcañiz JA, Haegel S, Mueller E, Pla R, Mackay F, Schulz S, López-Bendito G, Stumm R, Marín O (2011) **Cxcr7 controls neuronal migration by regulating chemokine responsiveness.** *Neuron*, 69:77-90.

Fazzari P, Paternain AV, Valiente M, Pla R, Lujan R, Lloyd K, Lerma J, Marín O, Rico B (2010) **Control of cortical GABA circuitry development by Nrg1 and ErbB4 signalling.** *Nature*, 464:1376-1380.

Martini FJ, Valiente M, López-Bendito G, Szabó G, Moya F, Valdeolmillos M, Marín O (2009) **Biased selection of leading process branches mediates chemotaxis during tangential neuronal migration.** *Development*, 136:41-50.

Gelman DM, Martini FJ, Nóbrega-Pereira S, Pierani A, Kessaris N, Marín O (2009) **The embryonic preoptic area is a novel source of cortical GABAergic interneurons.** *Journal of Neuroscience*, 29:9380-89.

Nóbrega-Pereira S, Kessaris N, Du T, Kimura S, Anderson S.A, Marín O (2008) **Postmitotic Nkx2-1 controls the migration of telencephalic interneurons by direct repression of guidance receptors.** *Neuron*, 59:733-45.

Flames N, Pla R, Gelman DM, Rubenstein JL, Puellas L, Marín O (2007) **Delineation of multiple subpallial progenitor domains by the combinatorial expression of transcriptional codes.** *Journal of Neuroscience*, 27:9682-95.

López-Bendito G, Cautinat, A; Sánchez, JA; Bielle, F; Flames, N; Garratt, AN; Talmage, DA; Role, L; Charnay, P; Marín, O; Garel, S. (2006) **Tangential neuronal migration controls axon guidance: a role for Neuregulin-1 on thalamocortical axon navigation.** *Cell*, 125: 127-42.

Borrell, V; Marín, O (2006) **Meninges control tangential migration of hem-derived Cajal-Retzius cells via CXCL12/CXCR4 signaling.** *Nature Neuroscience*, 9: 1284-93.

Flames, N; Long, JE; Garratt, AN; Fischer, TM; Gassmann, M; Birchmeier, C; Lai, C; Rubenstein, JL; Marín, O. (2004) **Short- and long-range attraction of cortical GABAergic interneurons by Neuregulin-1.** *Neuron*, 44: 251-61.

neurological
mechanisms

Los humanos, como muchos otros mamíferos, somos animales fundamentalmente visuales. El sistema visual de nuestro cerebro, por lo tanto, realiza una tarea con una gran relevancia y no exenta de complicaciones: crea, en tiempo real, una representación interna del mundo exterior que es utilizada por otras partes del cerebro para guiar nuestro comportamiento. Pero, realmente, ¿cómo vemos? ¿Cómo realiza este sistema neuronal su trabajo? La explicación más sencilla es la que propone que la información visual se analiza en una serie de pasos sucesivos que comienzan en la retina y continúan en distintas áreas corticales. Como resultado, la información captada por los aproximadamente 105 millones de fotorreceptores que tapizan el fondo de cada ojo se moldea continuamente en una combinación compleja de puntos y líneas de diferentes orientaciones y curvaturas definidas, a su vez, por diferencias en contraste local, color, curso temporal, profundidad, movimiento, etc. Al final, y mediante procesos en su mayor parte desconocidos, estos elementos básicos de la imagen se combinan originando nuestra experiencia perceptiva (nuestra "visión") de cada objeto individual de la escena visual.



En nuestro laboratorio queremos descubrir cuáles son los mecanismos sinápticos y los circuitos neuronales responsables de las primeras etapas de percepción y procesamiento visual. En concreto, nuestro trabajo tiene un objetivo principal: determinar la estructura sináptica del circuito tálamo-cortical a nivel funcional que, por su relevancia, representa uno de los desafíos más atractivos de la neurociencia de sistemas en la actualidad. Además, como la visión es el más accesible y estudiado de nuestros sentidos, utilizamos nuestros resultados sobre el tálamo y la corteza visual primaria para proponer modelos teóricos (conceptuales y computacionales) de la organización funcional del tálamo y la corteza cerebral en general. Por último, una mejor comprensión del sistema visual nos ayudará en un futuro a desarrollar prótesis para guiar "visualmente" a personas ciegas y, a más corto plazo, a mejorar los instrumentos informáticos empleados actualmente en tareas de reconocimiento de objetos, como caras u otros patrones.



Luis M. Martínez CSIC

Investigador Principal

Luis M. Martínez.

Predoctoral

Diego Alonso Pablos

Isabel Benjumedá Wijnhoven

Manuel Molano Mazón

Personal Técnico

Joaquín Márquez Bugella



DAP



DAP



MMM



JMB

Luis M. Martínez CSIC

Publicaciones Seleccionadas

Stepanyants A, Martinez LM, Ferecskó AS & Kisvárday ZF (2009) **The fractions of short- and long-range connections in the visual cortex.** *PNAS.* 106:3555-3560

Stepanyants A, Hirsch JA, Martinez LM, Kisvárday ZF, Ferecskó AS & Chklovskii DB (2008) **Potential connectivity in local circuits of cat primary visual cortex.** *Cerebral Cortex.* 18:13-28.

Hirsch JA & Martinez LM (2006) **"Circuits that build visual cortical receptive fields."** *Trends in Neurosciences.* 29:30-39.

Martinez LM (2006) **"The generation of visual cortical receptive fields."** *Progress in Brain Research.* 154:73-92.

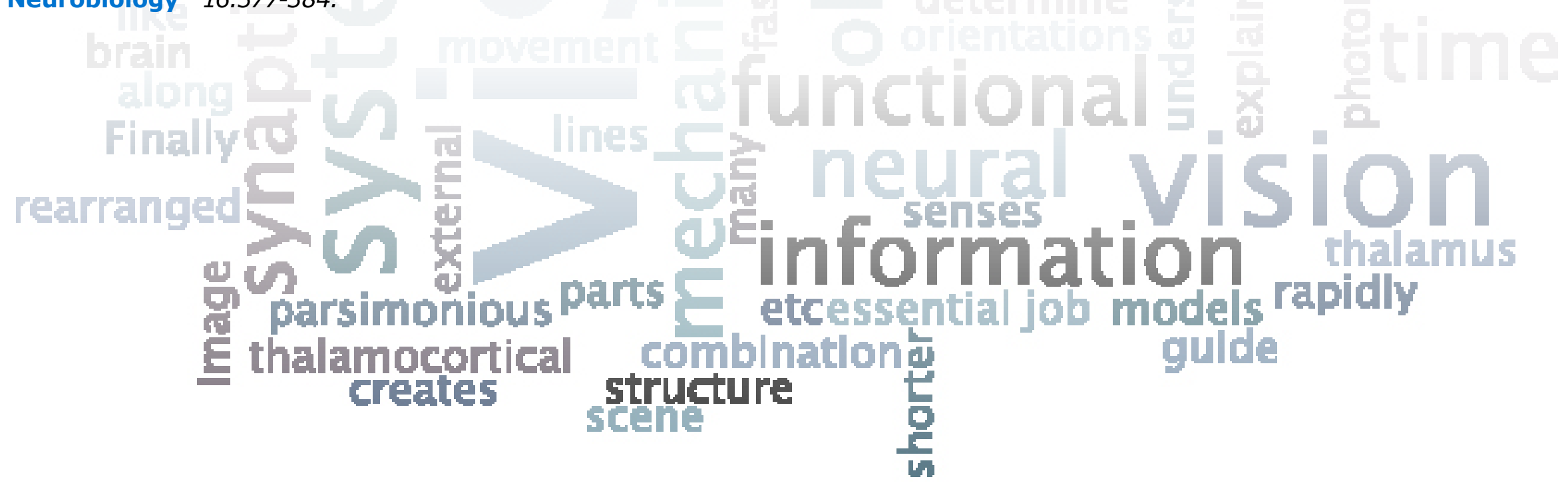
Hirsch JA & Martinez LM (2006) **"Laminar processing in the cortical column"** *Current Opinion in Neurobiology* 16:377-384.

Martinez LM, Wang Q, Reid RC, Pillai C, Alonso JM, Sommer FT & Hirsch JA (2005) **"Receptive field structure varies with layer in the primary visual cortex."** *Nature Neuroscience.* 8:372-379.

Hirsch JA, Martinez LM, Pillai C, Alonso JM, Wang Q & Sommer FT (2003) **"Functionally distinct inhibitory neurons at the first stage of visual cortical processing."** *Nature Neuroscience.* 6:1300-1308.

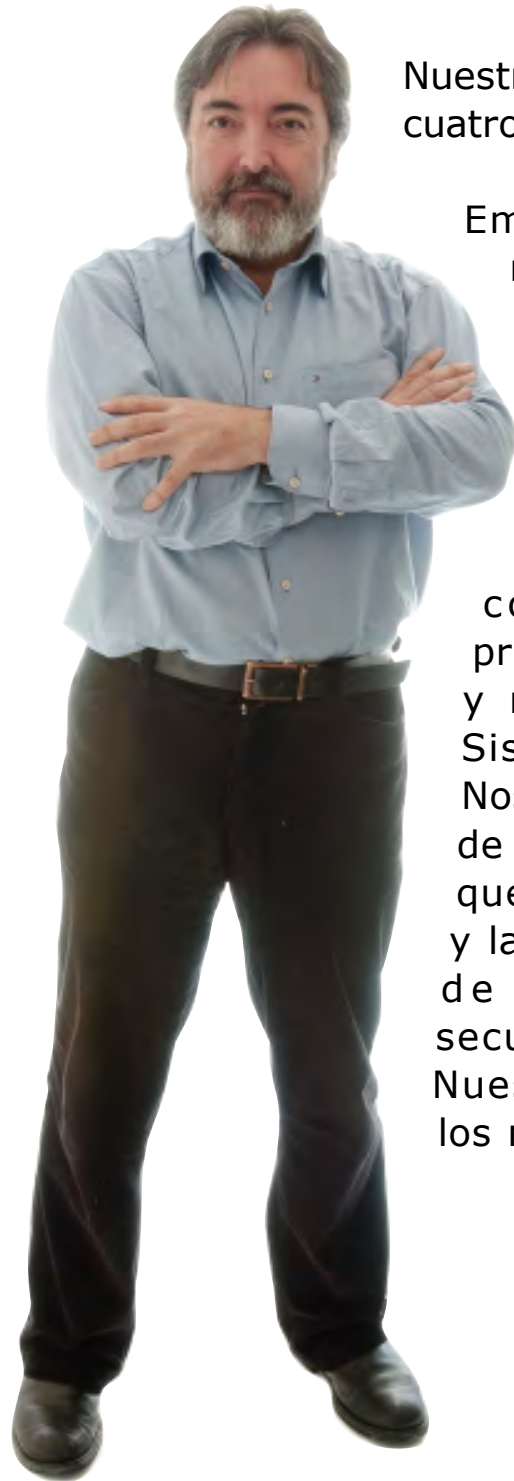
Martinez LM* & Alonso JM* (2001) **"Construction of complex receptive fields in primary visual cortex."** *Neuron.* 32:515-525. * Co-author

Alonso JM* & Martinez LM* (1998) **"Functional connectivity between simple cells and complex cells in cat striate cortex."** *Nature Neuroscience.*



Salvador Martínez UMH

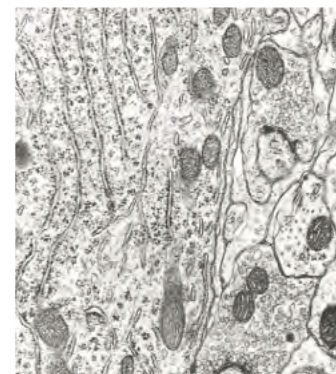
Constantino Sotelo UMH



SM

Nuestros estudios se centran en cuatro líneas de investigación:

Embriología Experimental: mediante manipulaciones en embriones de ratón y pollo intentamos estudiar los factores celulares y moleculares que dirigen los procesos de regionalización, compartimentalización, proliferación, diferenciación y migración celular en el Sistema Nervioso Central. Nos centramos en el análisis de los factores moleculares que controlan el desarrollo y la actividad morfogenética de los organizadores secundarios en el encéfalo. Nuestros trabajos exploran los mecanismos de acción de



moléculas señalizadoras como Shh, Wnts y Fgfs en el organizador ístmico (IsO), en la zona limitans intratalámica (ZLI) y el organizador anterior (ANR). Estudiamos el origen neuroepitelial de los progenitores de las células neurales en el cerebelo, diencefalo y telencefalo, así como de sus mecanismos migratorios.

Metodologías experimentales: (i) Transplantes interespecíficos de neuroepitelio entre embriones de codorniz y pollo. (ii) El cultivo de embriones (ratón) nos permite acceder a manipulaciones de tipo experimental sobre embriones de mamífero y sobre animales genéticamente alterados.

Neurogenética: estudiamos las expresiones de genes importantes en la organización estructural del cerebro a lo largo del desarrollo. Esta línea de investigación es parte del Programa

de Neurodesarrollo del Instituto Allen, que pretende analizar a gran escala la expresión de genes en el encéfalo de ratones durante el desarrollo y la vida adulta (www.brain-map.org). Las manipulaciones experimentales y la realización de mutaciones por recombinación homóloga nos ayudan a completar los estudios del papel funcional de estos genes. Estamos estudiando también genes de importancia en mutaciones que afectan al hombre, así tenemos una línea de investigación



CS

Salvador Martínez UMH

Constantino Sotelo UMH

en los siguientes procesos patológicos: liencefalia, heterotopias corticales, esclerosis múltiple y neuropatías periféricas sensitivo-motoras, así como el síndrome de Down. También estamos estudiando alteraciones genéticas asociadas a psicosis funcionales (esquizofrenia y trastorno bipolar), sobretodo de genes relacionados con el desarrollo de la citoarquitectura cortical.

Metodologías experimentales: (i) detección de patrones de expresión genética por hibridación in situ; (ii) análisis estructural y funcional de animales mutantes naturales y ratones knock-out; (iii) análisis de genética molecular de

muestras de pacientes con susceptibilidad a alteraciones neurocorticales (diagnóstico psiquiátrico) o anomalías cerebrales del desarrollo (diagnóstico neuropediátrico).

Desarrollo del Cerebelo: estudio de los procesos moleculares y celulares implicados en la migración de las neuronas precerebelosas, principalmente las neuronas de la oliva inferior origen de las fibras trepadoras. Nuestros estudios se focalizan sobre todo el estudio del control molecular de la decisión que adoptan las neuronas olivares sobre si cruzar o no la línea media ventral del tallo del encéfalo, durante su migración y crecimiento axonal.

Células Madre: estamos desarrollando modelos experimentales que permiten demostrar la potencialidad neurotrófica de células madre de la médula ósea, sobretodo de tipo hematopoyético y estromal de la médula ósea y del cordón umbilical. En modelos animales de enfermedades desmielinizantes (esclerosis múltiple) y neurodegenerativas (ataxia cerebelo espinal y esclerosis lateral amiotrófica) estamos observando que las células madre hematopoyéticas tienen un efecto trófico y parcialmente regenerativo.

Salvador Martínez UMH

Constantino Sotelo UMH

Investigador Principal

Salvador Martínez Pérez
Constantino Sotelo Martínez
Eduardo de Puelles Martínez de la Torre
Diego Echevarria Aza

Investigador Doctor

María Aranzazu Botella López
Carlos Bueno López
Elisabetta Caspani
Philip Crossley
Raquel García López
Jonathan Jones Barberá
Almudena Martinez Ferre
Ana Isabel Pombero García
Carolina Redondo García
Mari Carmen Viso León
Diego Pastor Campos
Maria de la Paz Quesada



EdPM



DEA



MABL



CBL



RGL



JJB



AMF



AIPG



CRG

Salvador Martínez UMH

Constantino Sotelo UMH

Predoctoral

- Valentina Cuccioli
- Jesús Jaramillo Merchan
- Jesús Martínez López
- Juan Antonio Moreno Bravo
- Maria Navarro Garberí
- Eduardo Dominguez Sala
- Pablo Cruz Martínez
- Alejandro Sempere Ferrandez
- Abraham Andreu
- Maria Pilar Madrigal Verdú



Administración

- María Jesús Arencibia Rojas

Personal Técnico

- Olga Bahamonde Ponce
- Mónica Ródenas García
- Alicia Estirado Bronchalo
- Francisca Almagro García



Salvador Martínez UMH

Constantino Sotelo UMH

Publicaciones Seleccionadas

Lebrun C, Avci HX, Wehrlé R, Doulazmi M, Jaudon F, Morel MP, Rivals I, Ema M, Schmidt S, Sotelo C, Vodjdani G, Dusart I. 2013 **Klf9 is necessary and sufficient for Purkinje cell survival in organotypic culture.** *Molecular and Cellular Neuroscience* Vol. 54 pp 9-21

Jaramillo-Merchán J, Jones J, Ivorra JL, Pastor D, Viso-León MC, Armengól JA, Moltó MD, Geijo-Barrientos E, Martínez S. 2013 **Mesenchymal stromal-cell transplants induce oligodendrocyte progenitor migration and remyelination in a chronic demyelination model** *Cell Death Dis* 29;4:e779 PMID 23990019

Pastor D, Viso-León MC, Botella-López A, Jaramillo-Merchan J, Moraleda JM, Jones J, Martínez S. 2013 **Bone Marrow Transplantation in Hindlimb Muscles of Motoneuron Degenerative Mice Reduces Neuronal Death and Improves Motor Function.** *Stem Cells Dev.* 13. 22 (11) pp. 1633-1644

Xia Ru Chen, Nicolas Heck, Ann M. Lohof, Christelle Rochefort, Marie-Pierre Morel, Rosine Wehrle, Mohamed Doulazmi, Serge Marty, Vidjeacoumary Cannaya, Hasan X. Avci, Jean Mariani, Laure Rondi-Reig, Guilan Vodjdani, Rachel M. Sherrard, Constantino Sotelo, Isabelle Dusart. 2013 **.Mature Purkinje Cells Require the Retinoic Acid-Related Orphan Receptor -a (RORa) to Maintain Climbing Fiber Mono-Innervation and other Adult Characteristics.** *JNEUROSCI* 29;33(22):9546-62. doi: 10.1523/.2977-12.2013. PMID:23719821

Jonathan Jones*, Alicia Estirado, Carolina Redondo, Salvador Martinez. 2013 **Stem Cells from Wildtype and Friedreich's Ataxia Mice Present Similar Neuroprotective Properties in Dorsal Root Ganglia Cells** *Plos one* Volume 8 | Issue 5 | e62807

Carlos Bueno,* Carmina Ramirez,* Francisco J. Rodríguez-Lozano,† Rafael Tabarés-Seisdedos, Mónica Rodenas,* Jose M. Moraleda,† Jonathan R. Jones,* and Salvador Martinez 2013 **Human Adult Periodontal Ligament-Derived Cells Integrate and Differentiate After Implantation Into the Adult Mammalian Brain Cell Transplantation** Vol. 22, pp. 2017-2028, 0963-6897/13

Almudena Martinez-Ferre, Maria Navarro-Garberi, Carlos Bueno, and Salvador Martinez. 2013 **Wnt signal specifies the intrathalamic limit and its organizer properties by regulating Shh induction in the alar plate.** *Journal of Neuroscience* pp 3967-3980

Salvador Martinez*, Abraham Andreu, Nora Mecklenburg and Diego Echevarria. 2013 **Cellular and molecular basis of cerebellar development.** *Frontier in Neuroanatomy* Vol. 7 p.1 -12

Moreno-Bravo, J.A., Perez-Balaguer, A., Martinez-Lopez, J.E., Aroca, P., Puellas, L., Martinez, S., Puellas, E. 2013 **Role of Shh in the development of molecularly characterized tegmental nuclei in mouse rhombomere 1** *Brain Structure and Function* pp. 1-16

García Santos JM, Blanquer M, Torres del Río S, Iniesta F, Espuch JG, Pérez-Espejo MÁ, Martínez S, Moraleda JM . 2013 **Acute and chronic MRI changes in the spine and spinal cord after surgical stem cell grafting in patients with definite amyotrophic lateral sclerosis: post-infusion injuries are unrelated with clinical impairment.** *Magn Reson Imaging.* . 8):1298-308

M. Angela Nieto CSIC

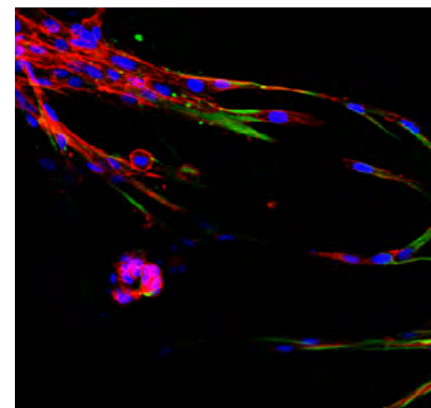


Nuestro principal interés es el estudio del comportamiento celular tanto durante el desarrollo embrionario normal como en situaciones patológicas, fundamentalmente asociado a movimientos celulares. Hemos identificado y caracterizado la familia génica Snail de factores de transcripción y mostrado su función en el desarrollo embrionario, incluyendo la inducción de la transición epitelio mesénquima (EMT, de sus siglas en inglés) y con ello formación del mesodermo y la cresta neural entre otros tejidos. A pesar de su importancia en el embrión para procesos que implican grandes migraciones celulares, los genes Snail deben permanecer silentes en el adulto, pues su activación aberrante da lugar a varias patologías. Así, hemos mostrado que Snail es un factor clave

en la progresión tumoral (2000-2002), mientras que en el riñón origina fibrosis y fallo renal (2006). Paralelamente, hemos encontrado que Snail tiene funciones inesperadas en el sistema cartílago-hueso tanto en su fisiología normal como en condiciones patológicas. Por una parte, la cantidad de Snail determina la longitud de los huesos largos en las etapas de crecimiento (2007) y por otra, controla la masa ósea del adulto (2009). La vertiente patológica de Snail está también presente en el sistema óseo, pues una expresión desregulada durante el crecimiento da lugar a acondroplasia, la forma más común de enanismo en humanos, mientras que en el hueso adulto genera osteomalacia o falta de mineralización. Volviendo a procesos fundamentales del desarrollo embrionario, hemos encontrado el mecanismo por el que se determinan territorios en el embrión temprano. La represión mutua

de la transcripción de Snail y genes Sox determina las células que formarán el mesodermo o el sistema nervioso (2011).

La actividad de Snail está regulada por múltiples mecanismos, que van desde el control de la transcripción del gen hasta disponibilidad en el núcleo celular o modificaciones post-traduccionales. En este sentido habíamos caracterizado las rutas de importación nuclear (2009) y participado en un estudio que describe una nueva fosforilación que promueve su retención nuclear y por tanto su actividad (2012). Ahora hemos descrito un nuevo complejo de exportación nuclear de Snail y otros factores de transcripción (TFs) que involucra al factor de elongación de proteínas eEF1A. Estos datos proporcionan un nuevo mecanismo para atenuar la función de los TFs y descubren una función nuclear para el factor de elongación (2013).



M. Angela Nieto CSIC

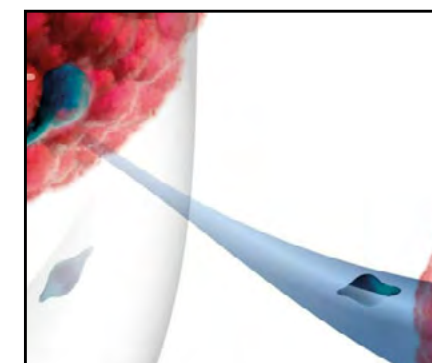
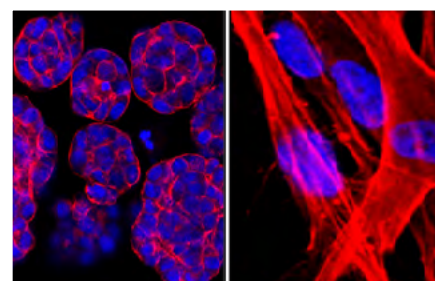
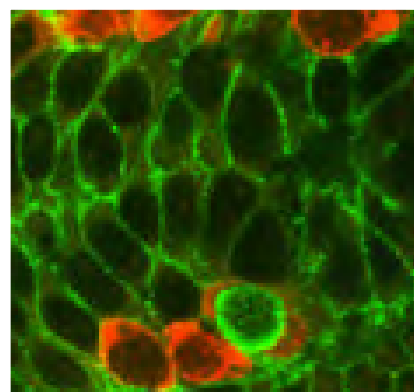
Nuestro análisis filogenético de la familia Snail nos ha permitido describir a otros genes muy relacionados, los genes Scratch, que juntos constituyen un subgrupo independiente dentro de los factores de transcripción del tipo C2H2. Por una parte, hemos trazado el origen de la superfamilia Snail/Scratch a un gen protoSnail que sufrió una duplicación en tándem en el último ancestro común de los diploblastos (esponjas, medusas y corales) y los Bilateria (protóstomos y deuteróstomos) (2009). Estos estudios favorecen el análisis de funciones ancestrales y adquiridas. Además de su implicación en movimientos celulares, Snail confiere resistencia a la muerte celular en células epiteliales (2004) y en hepatocitos adultos (2010) y también bloquea la proliferación celular (2004,2007). Ahora sabemos que Scratch es necesario para la supervivencia de las neuronas de la médula espinal durante el desarrollo embrionario (2011) y previene que las neuronas postmitóticas vuelvan a entrar en el ciclo celular (2013). Por lo tanto, la

supervivencia y el bloqueo de la división celular son funciones ancestrales de la superfamilia asociada tanto a Snail como a Scratch y es de crucial importancia tanto en células embrionarias como en células tumorales.

Las propiedades invasivas y la resistencia a la muerte de las células que expresan Snail les permite diseminar a territorios distantes tanto para la formación de distintos tejidos durante el desarrollo embrionario como en la progresión del cáncer hacia la metástasis. La metástasis es la causa de más del 90% de las muertes provocadas por cáncer, pero sus mecanismos son aún poco conocidos. Las etapas de invasión y diseminación durante la progresión del cáncer se han asociado con la EMT, que como se ha mencionado proporciona a las células motilidad y propiedades invasivas. Sin embargo, hemos encontrado que para volver a anclarse a un órgano las células cancerosas deben recuperar sus características iniciales, es decir, perder la

movilidad. Este proceso es el opuesto a la EMT y se denomina MET (transición mesénquima epitelio). Estos resultados implican un cambio en estrategias terapéuticas pues bloquear la EMT para evitar la propagación de tumores sólo sería efectiva si se realizase antes de que las primeras células cancerígenas se desprendieran del tumor primario, lo cual suele ocurrir en fases muy tempranas de la enfermedad y generalmente antes de haber obtenido el diagnóstico. De hecho, si se bloquease la EMT en estas circunstancias se estaría favoreciendo la formación de nuevos tumores (2012). Ahora estamos estudiando las EMTs inducidas por distintos EMT-TFs y su impacto en la formación de metástasis.

Como modelos experimentales utilizamos el ratón, el pollo y el pez cebra para análisis de defecto y exceso de función, junto con estudios de células en cultivo y análisis de muestras de pacientes con las patologías asociadas.



M. Angela Nieto CSIC

Investigador Principal

M. Angela Nieto

Investigador Asociado

Joan Galcerán

Investigador Doctor

Jose Manuel Mingot
Maria Teresa Grande
Elisa Guida
Oscar Ocaña
Sonia Vega

Predocctoral

Rebeca Córcoles
Personoal Técnico
Diana Abad
Josepa Chuliá
Cristina López
Teresa Martin Rey

Administración

Sonia Martin
Auxi Casanova



JG



JMM



MTG



EG



OO



SV



RC



DA



JC



CL



TMR



SM



AC

M. Angela Nieto CSIC

Publicaciones Seleccionadas

Nieto, M.A. (2013) **Epithelial plasticity: a common theme in embryonic and cancer cells.** *Science* 342, 1234850.

Mingot, J.M., Vega, S., Cano, A., Portillo, F. and Nieto, M.A. (2013) **eEF1A mediates the nuclear export of SNAG-containing proteins via the Exportin5-aarRNA complex.** *Cell Rep.* 5, 727-737

Rodriguez-Aznar, E., Barrallo-Gimeno, A. and Nieto, M.A. (2013) **Scratch2 prevents cell cycle re-entry by repressing miR-25 in postmitotic neurons** *J. Neurosci.* 33, 5095-5105.

Zhang, K., Rodriguez-Aznar, E., Yabuta, N., Owen, R.J., Mingot, J.M., Nojima, H., Nieto, M.A. and Longmore, G.D. (2012) **Lats2 kinase potentiates Snail1 activity by promoting nuclear retention upon phosphorylation.** *EMBO J.* 31, 29-43.

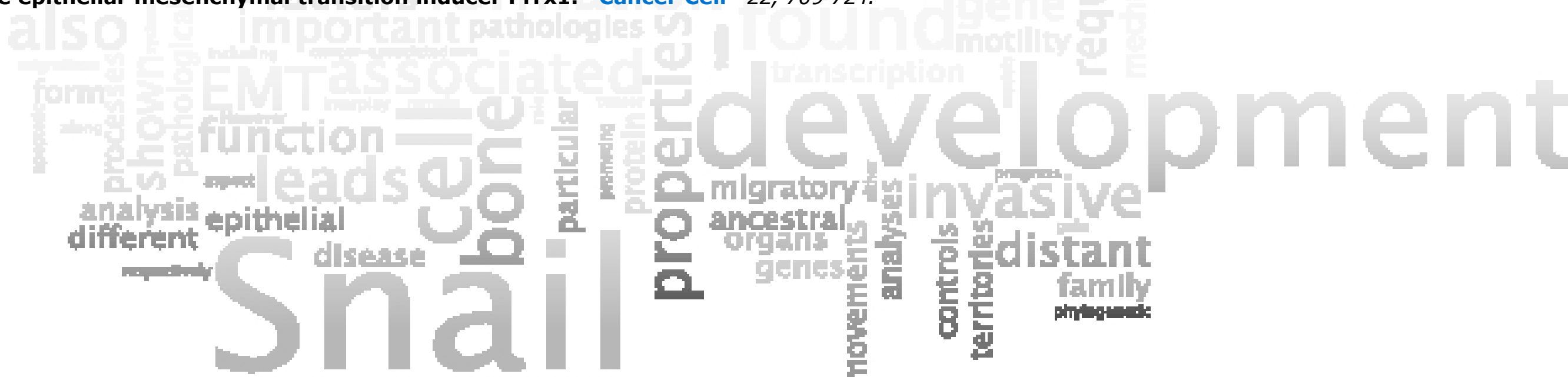
Ocaña, O.H., Córcoles, R., Fabra, A., Moreno-Bueno, G., Acloque, H., Vega, S., Barrallo-Gimeno, A., Cano, A. and Nieto, M.A. (2012) **Metastatic colonization requires the repression of the epithelial-mesenchymal transition inducer Prrx1.** *Cancer Cell* 22, 709-724.

Rodriguez-Aznar, E. and Nieto, M.A (2011) **Repression of Puma by Scrtach2 is required for neuronal survival during embryonic development.** *Cell Death Diff.* 18, 1196-1207.

Heredia, F. and Nieto, M.A. (2011) **An epigenetic mark to protect the epithelial phenotype in health and disease.** *Cell Stem Cell* 8, 462-463.

Acloque, H., Ocaña, O.H., Matheu, A., Rizzoti, K., Wise, C., Lovell-Badge, R. and Nieto, M.A. (2011) **Reciprocal repression between Sox3 and Snail transcription factors defines embryonic territories at gastrulation.** *Dev. Cell.* 21, 546-558.

Nieto, M.A. (2011) **The ins and outs of the epithelial to mesenchymal transition in health and disease.** *Ann. Rev. Cell Dev. Biol.* 27, 347-376.



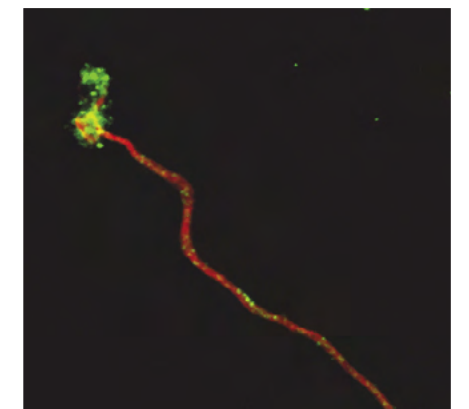
Nuestro principal interés se centra en el estudio de los mecanismos celulares y moleculares implicados en la formación de circuitos neurales. Este proceso requiere una serie de fases estrechamente reguladas. En primer lugar, una vez que las neuronas llegan a sus tejidos diana, extienden sus axones a diferentes regiones. A continuación, estos axones arborizan de nuevo para formar un campo terminal. Finalmente, los contactos indiferenciados terminan desarrollándose para formar sinapsis maduras. Para investigar el papel que determinados genes juegan en el control de estos procesos utilizamos ratones mutantes



condicionales, tanto de tejido como celulares, y combinamos técnicas histológicas, bioquímicas, biología molecular y celular. En la actualidad, nuestro grupo está enfocado en el estudio de diferentes proteínas candidatas a controlar el desarrollo axonal y la formación de sinapsis. En particular, nuestro laboratorio investiga el papel de la quinasa de adhesión focal, FAK, en la formación del árbol axonal. Además, estudiamos el papel de las neurotrofinas y las neuroregulinas en el desarrollo del axón y la sinaptogénesis. En el contexto de estas investigaciones,

estamos interesados en la búsqueda de interrelaciones de estas moléculas a nivel funcional, es decir, en cómo se relacionan cada una de ellas para participar en los mismos eventos o en eventos antagónicos en el contexto celular. Como último objetivo, nuestro laboratorio ha abierto una nueva línea con el fin de buscar nuevas moléculas implicadas en el desarrollo de los circuitos neurales.

Hay evidencias que sugieren que un defecto en la formación de las redes neuronales podría ser el origen de diversas enfermedades, como el autismo, la esquizofrenia o el Alzheimer. Por ello, entender estos procesos en el desarrollo y diseccionar las moléculas que participan en los mismos es esencial para comprender el origen de estas enfermedades y, por lo tanto, un reto científico en los próximos años.



Beatriz Rico CSIC

Investigador Principal

Beatriz Rico

Investigador Doctor

Rubén Deogracias

Isabel Del Pino (with Oscar Marín)

Cristina García Frigola (with Oscar Marín)

Jorge Brotons (with Oscar Marín)

Predocctoral

Emilia Favuzzi

Aida Giner

Antonio Jesús Hinojosa

Ana Navarro

Personal Técnico

Diana Baeza

Patricia Maeso



CGF



JB



EF



AJH



AN



BS

Beatriz Rico CSIC

Publicaciones Seleccionadas

Del Pino I#, García-Frigola C#, Dehorter N, Brotons J, Alvarez E, Martínez de Lagrán M, Ciceri G, Gabaldón MV, Moratal D, Dierssen M, Canals S, Marín O*, **Rico B*** (2013) **ErbB4 deletion from fast-spiking interneurons schizophrenia-like phenotypes.** *Neuron* 79, 1152-1168. #Authors contribute equally. *Corresponding authors.

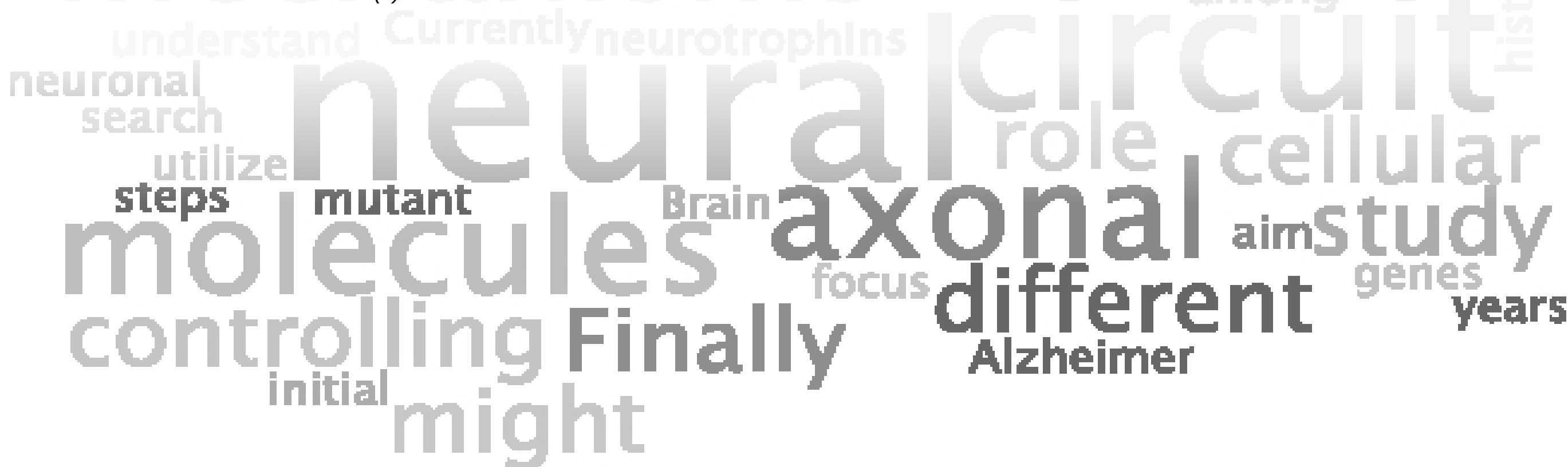
Chacón MR, Navarro A, Cuesto G, Pino I, Scott R, Morales M, Rico B (2012) **Focal Adhesion Kinase regulates actin nucleation during neuronal filopodia formation** *Development* 139: 3200-3210.

Sánchez-Huertas and Rico B. (2011) **BDNF/TrkB signaling controls the maturation of the GABAergic synapses via transcriptional regulation of GAD65.** *Cerebral Cortex.* 21 (4): 777-788.

Rico B.* & Marín O* (2011) **Neuregulin signaling, cortical circuitry development and schizophrenia.** *Current Opinion in Genetics & Development.* 21 (1-9) DOI 10.1016/j.gde.2010.12.010. * Corresponding authors.

Fazzari F., Paternain A.V., Valiente M., Pla R., Luján R., Lloyd K., Lerma L., Marín M.* Rico B*. (2010) **Control of cortical GABAergic circuitry development by Nrg1/ErbB4 signalling.** *Nature,* 464, 1376-1380 * corresponding authors.

Chacón M.R., Fernández G. (2010) **Focal adhesion kinase mediates axonal remodeling by linking Semaphorin 3A signaling with the cytoskeleton.** *Molecular Cellular Neuroscience,* 44: 30-41.



Javier Sáez Valero UMH

Nuestro interés es el estudio de la enfermedad de Alzheimer (EA) y otros procesos desencadenantes de demencia desde una vertiente básica, pero buscando la aplicación clínico-diagnóstica más inmediata. De este modo el enfoque translacional prima en nuestra investigación, donde perseguimos no sólo esclarecer mecanismos patológicos, si no también un potencial uso diagnóstico e implicación en terapia.

En los últimos años, hemos estado comprometidos en el estudio de parte de los principales mecanismos alterados en la patología de la EA y la interrelación entre ellos.

Hemos centrado nuestros esfuerzos en la relación del metabolismo β -amiloide con la glicoproteína acetilcolinesterasa (AChE, enzima clave del sistema colinérgico). Más recientemente hemos establecido una relación entre la proteína AChE y la expresión alterada de presenilina

1 (PS1), enzima clave en el procesamiento amiloidogénico del precursor amiloide. Estas evidencias apuntan a una estrecha relación entre el metabolismo amiloide y la proteína AChE con implicaciones que van desde la patología a la terapia.

También prestamos especial atención a la glicoproteína Reelina, una glicoproteína con funciones en la modulación de función sináptica y plasticidad en cerebro adulto, influenciando de este modo en la formación de la memoria. Hemos sido pioneros en demostrar una expresión y glicosilación alterada de Reelina en la EA. Centramos nuestros esfuerzos en demostrar una

relación de Reelina con el metabolismo amiloide, lo que constituiría un "puente" entre el β -amiloide y la fosforilación anómala de tau, proceso activado por la cascada de señalización de la Reelina.

En el aspecto diagnóstico estamos desarrollando protocolos de determinaciones de glicofomas de proteínas que mejoran la sensibilidad y especificidad para el diagnóstico del Alzheimer. También estamos desarrollando ensayos para identificar proteínas relacionadas con secretasas, y con el metabolismo del β -amiloide, en el líquido cefalorraquídeo.



Javier Sáez Valero UMH

Investigador Principal

Javier Sáez Valero

Investigador Doctor

M^a Salud García

Inmaculada Cuchillo Ibañez

Trinidad Mata Balaguer

Predoctoral

Valeria Balmaceda

Maria Letizia Campanari



MSG



ICI



VB



MLC

Javier Sáez Valero UMH

Publicaciones Seleccionadas

García-Ayllón MS, Campanari ML, Brinkmalm G, Rábano A, Alom J, Saura CA, Andreasen N, Blennow K, Sáez-Valero J (2013) **CSF Presenilin-1 complexes are increased in Alzheimer's disease** *Acta Neuropathol Commun* 1:46

Silveyra MX, García-Ayllón MS, Serra-Basante C, Mazzoni V, García-Gutierrez MS, Manzanares J, Culvenor JG, Sáez-Valero J. (2012) **Changes in acetylcholinesterase expression are associated with altered presenilin-1 levels.** *Neurobiol Aging* 33:627.e27-37

Botella-López A, Cuchillo-Ibañez I, Cotrufo T, Mok SS, Li Q-X, Barquero M-S, Dierssen M, Soriano E, Sáez-Valero J. (2010) **Altered glycosylation of Reelin in Alzheimer's disease is induced by b-amyloid.** *Neurobiol Dis* 37, 682-691

Silveyra MX, Evin, G; Montenegro, MF; Vidal, CJ; Martínez, S; Culvenor, J; Sáez-Valero, J. (2008) **Presenilin-1 interacts with acetylcholinesterase and alters its enzymatic activity and glycosylation.** *Mol Cell Biol.* 28, 2908-2919

Botella-Lopez A., Burgaya, F; Gavin, R; Garcia-Ayllon, MS; Gomez-Tortosa, E; Peña-Casanova, J; Ureña, JM; Del Rio, JA; Blesa, R; Soriano, E; Saez-Valero, J. (2006) **Reelin expression and glycosylation patterns are altered in Alzheimer's disease.** *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 103, 5573-5578



Francisco Sala UMH

Salvador Sala UMH



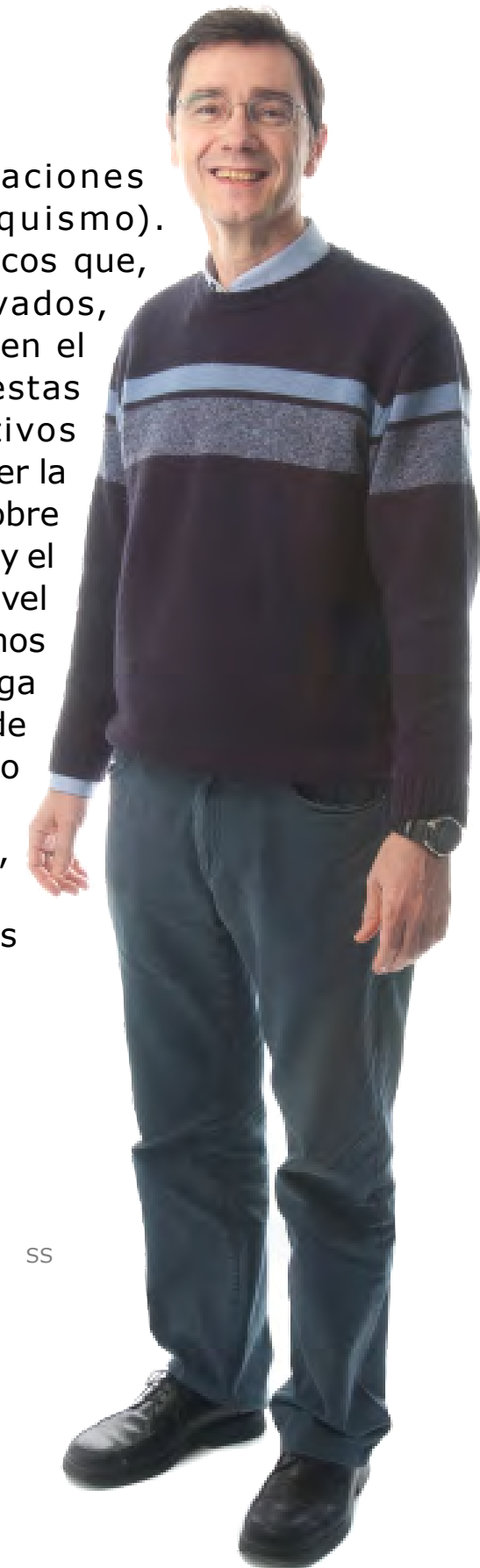
Las líneas de investigación de nuestro grupo se centran en el estudio funcional de los canales iónicos asociados a receptores y, más concretamente, sobre el receptor nicotínico neuronal para acetilcolina (RNN). Estos estudios se realizan enfocándose en dos aspectos fundamentales:

Las relaciones entre estructura molecular y función. Mediante el uso combinado de expresión heteróloga

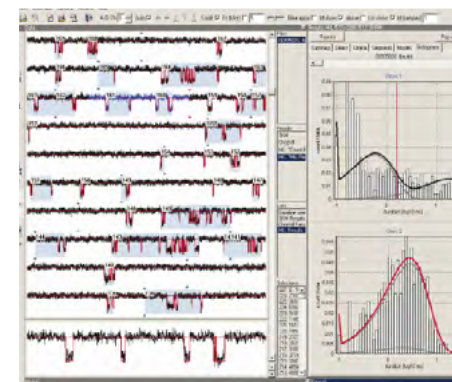
de subunidades del receptor, mutadas o quiméricas, y de técnicas electrofisiológicas (registro de corrientes macroscópicas y unitarias) estudiamos los componentes estructurales implicados en los distintos aspectos funcionales de los RNNs, especialmente en lo que se refiere a las estructuras responsables de transmitir la señal química producida en el sitio de unión de los agonistas al mecanismo de compuerta que abre el poro iónico. El análisis se efectúa en el marco de distintos modelos cinéticos.

Propiedades farmacológicas de distintas sustancias con potencial interés terapéutico. Los RNNs parecen estar implicados en la etiopatogenia de diversas enfermedades neurodegenerativas (enfermedad de Alzheimer, de Parkinson,

etc.), así como en situaciones sociopatológicas (tabaquismo). Estudiamos distintos fármacos que, ellos mismos o sus derivados, podrían resultar de interés en el abordaje terapéutico de estas enfermedades. Los objetivos prioritarios serían el establecer la selectividad farmacológica sobre los distintos subtipos de RNNs y el mecanismo de acción en el nivel molecular. Para ello empleamos tanto la expresión heteróloga de distintas combinaciones de subunidades de RNNs como el estudio de receptores nativos en células cromafines, combinado con las técnicas electrofisiológicas comentadas en el punto anterior.



FS



SS

Francisco Sala UMH

Salvador Sala UMH

Investigador Principal

Francisco Sala

Salvador Sala

Personal Técnico

José Mulet



JM

Francisco Sala UMHSalvador Sala UMH

Publicaciones Seleccionadas

Manuel Criado*, Luis M. Valor, José Mulet, Susana Gerber, Salvador Sala, Francisco Sala (2012) **Expression and functional properties of $\alpha 7$ acetylcholine nicotinic receptors are modified in the presence of other receptor subunits** *J Neurochem.* 123, 504-514

Criado M, Mulet J, Gerber S, Sala S, Sala F. (2011) **A small cytoplasmic region adjacent to the fourth transmembrane segment of the $\alpha 7$ nicotinic receptor is essential for its biogenesis.** *FEBS Lett.* 585, 2477-2480

Criado M, Mulet J, Gerber S, Sala S, Sala F. (2011) **Mutants of β -strand 3 and the loop B in the interface between $\alpha 7$ subunits of a homomeric acetylcholine receptor show functional and pharmacological alterations.** *J Neurochem.* 118, 968-978

Criado M, Svobodová L, Mulet J, Sala F, Sala S. (2011) **Substitutions of amino acids in the pore domain of homomeric $\alpha 7$ nicotinic receptors for analogous residues present in heteromeric receptors modify gating, rectification and binding properties.** *J Neurochem.* 119, 40-49.

Aldea, M., Castillo, M.; Mulet, J., Sala, S., Criado, M., Sala, F. (2010) **Role of the extracellular transmembrane domain interface in gating and pharmacology of a heteromeric neuronal nicotinic receptor .** *Journal of Neurochemistry* 113, 1036-1045

Bernal, J.A. Mulet, J., Castillo, M., Criado, M., Sala, F., Sala, S. (2009) **Single Channel Study of the Binding-Gating Coupling in the Slowly Desensitizing Chimeric $\alpha 7$ -5HT3A Receptor.** *FEBS Letters* 583, 1045-1051

Criado, M., Mulet, J., Castillo, M., Aldea, M., Sala, S. & Sala, F. (2008) **Interactions between loop 5 and beta-strand $\beta 6'$ are involved in $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptors Channel Gating.** *Journal of Neurochemistry* 104, 719-730

Aldea, M., Mulet, J., Sala, S., Sala, F., Criado, M. (2007) **Non charged amino acids from three different domains contribute to link agonist binding to channel gating in $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors.** *Journal of Neurochemistry* 103, 725-735

Castillo, M., Mulet, J., Bernal, J.A., Criado, M., Sala, F., Sala, S. (2006) **Improved gating of a chimeric $\alpha 7$ -5HT(3A) receptor upon mutations at the M2-M3 extracellular loop.** *FEBS Letters* 580, 256-260

Sala, F., Mulet, J., Sala, S., Gerber, S., Criado, M. (2005) **Charged Amino Acids of the N-terminal Domain Are Involved in Coupling Binding and Gating in $\alpha 7$ Nicotinic Receptors.** *Journal of Biological Chemistry* 280: 6642-6647.

Criado, M., Mulet, J., Bernal, JA., Gerber, S., Sala, S., Sala, F. (2005) **Mutations of a conserved lysine residue in the N-terminal domain of $\alpha 7$ nicotinic receptors affect gating and binding of nicotinic agonists.** *Molecular Pharmacology* 68: 1669-1677.

acetylcholine receptors

involved

study



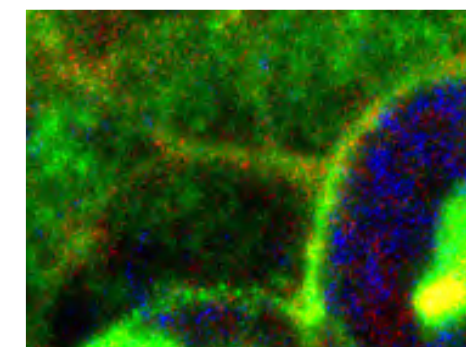
Una de las preguntas actuales más relevantes de la Neurobiología del Desarrollo es cómo se genera el gran número y rica diversidad celular del cerebro de una manera espacio-temporal tan precisa. Nuestro trabajo se centra en el estudio de las bases moleculares de la regulación de la proliferación de las células progenitoras neurales y la neurogénesis. Estamos particularmente interesados en entender cómo se regula el balance entre proliferación y diferenciación durante el desarrollo del sistema nervioso dado lo esencial que es este proceso tanto para su crecimiento apropiado como para su estructura y función. Nuestro objetivo es identificar los genes y desvelar los mecanismos moleculares que subyacen a los mencionados procesos celulares.

Con este fin estamos desarrollando el uso de los centros proliferativos del cerebro larvario de *Drosophila* como sistema experimental de forma que los genes/funciones y mecanismos moleculares en él identificados son posteriormente ensayados en vertebrados (pollo y ratón) usando herramientas de embriología y Genética reversa.

Al mismo tiempo, nos interesa entender como las alteraciones en estos genes pueden contribuir a generación de patologías en el desarrollo del cerebro.

Siguiendo esta aproximación experimental hemos identificado al gen Minibrain (Mnb, también llamado Dyrk1A en vertebrados) como un importante regulador de la proliferación de progenitores y la neurogénesis en *Drosophila*. En este gen se codifica una proteína-quinasa muy conservada evolutivamente y que interpreta varias funciones a lo largo del desarrollo del cerebro (proliferación neural,

neurogénesis, y diferenciación neuronal), en el estudio de algunas de las cuales, nos estamos centrando. El gen Mnb/Dyrk1A ha despertado también mucho interés por ser uno de los candidatos más interesantes que se ha relacionado con alguna neuropatología del Síndrome de Down (SD) y por su posible relación con neurodegeneración. Dado que el SD se genera por triplicación del cromosoma 21, estamos usando varios modelos experimentales para determinar en que forma y medida un exceso de función de Mnb/Dyrk1A podría generar alteraciones neurobiológicas reminiscentes de las neuropatologías del SD, en particular, déficit neuronal, atrofia dendrítica y neurodegeneración. También estamos analizando la capacidad de posibles inhibidores específicos de la quinasa MNB/DYRK1A para interferir con las funciones neuronales con la perspectiva de aplicar aproximaciones farmaco-terapéuticas a las neuropatologías del SD.



Francisco Tejedor CSIC

Investigador Principal

Francisco J Tejedor

Investigador Doctor

Francisco Gutierrez-Aviño

Predoctoral

Shaikh Mirja Nurumnabi

Victoria Florencio

Veronica Hernando

Personal Técnico

Sofia Jimenez Garcia



FG-A



SMN



SJG

Senalización celular durante la migración neuronal

Miguel Valdeolmillos UMH

Fernando Moya UMH

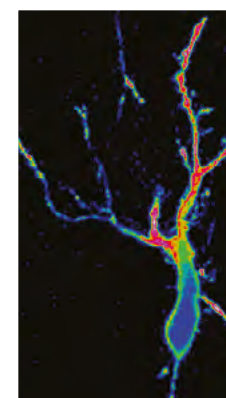


MV

El establecimiento de circuitos corticales maduros en el cerebro de los mamíferos requiere la migración de neuronas desde los lugares de proliferación hasta las zonas de destino. Diversas mutaciones que alteran el proceso de migración neuronal se han asociado en humanos a trastornos del desarrollo cerebral, retraso mental o trastornos de conducta. Como en otros tipos celulares, en los que

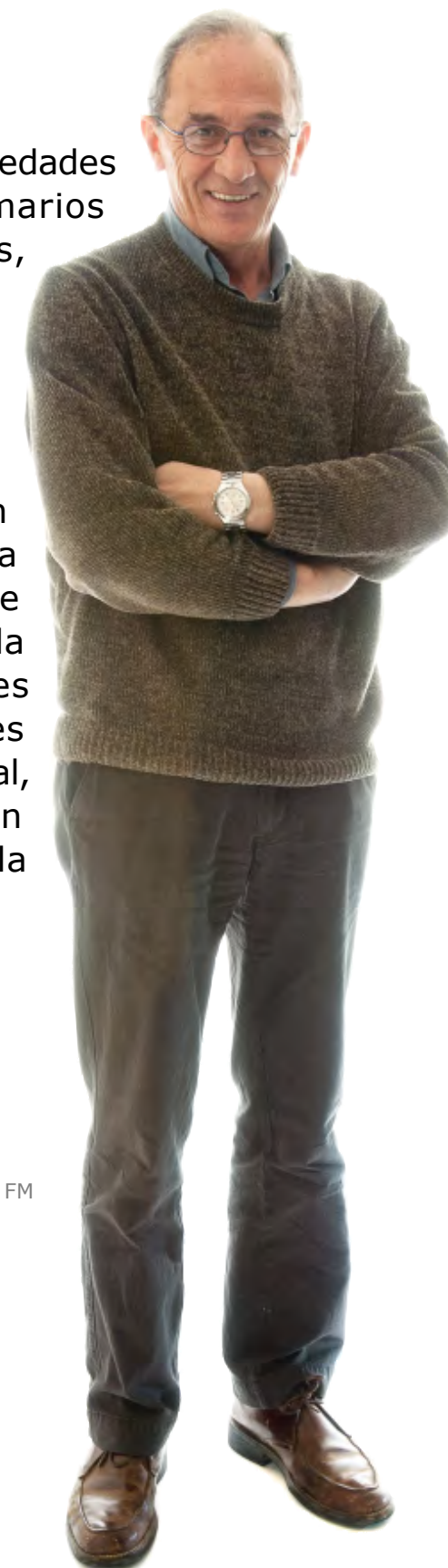
son mejor conocidos los mecanismos moleculares responsables del movimiento, el movimiento de las neuronas puede describirse como la integración de tres fases: elongación del proceso de guía, desplazamiento del núcleo hacia posiciones más avanzadas y, finalmente, retracción del proceso de cola.

El objetivo de nuestro trabajo se centra en determinar las vías de señalización que, en respuesta a las señales externas que guían el movimiento de las neuronas, actúan durante la migración neuronal. Algunas de estas señales están ligadas a la regulación temporal y espacial de los niveles de calcio intracelular. Uno de nuestros objetivos consiste en determinar su papel en los mecanismos de ensamblaje y desensamblaje de los componentes del citoesqueleto, más concretamente en la dinámica de la interacción actina-miosina.



En rodajas de cerebro de ratón de edades embrionarias y en cultivos primarios de células corticales disociadas, analizamos mediante microscopía de fluorescencia convencional y multifotón los cambios de calcio y la dinámica de diversos componentes del citoesqueleto durante el proceso de migración neuronal. Esta metodología permite describir, con la suficiente resolución espacial y temporal, la respuesta de estos componentes celulares a factores responsables de la guía del movimiento neuronal, así como los cambios que tienen lugar en las diversas fases de la migración.

FM



Miguel Valdeolmillos UMH

Fernando Moya UMH

Publicaciones Seleccionadas

- M. Valdeolmillos & F. Moya (2013) **Leading process dynamics during neuronal migration.** In: *Comprehensive Developmental Neuroscience* Editor-in-Chiefs: J. Rubenstein and P. Rakic ELSEVIER Chapter 25.
- V. Villar-Cerviño, M. Molano-Mazón, T. Catchpole, M. Valdeolmillos, M., Henkemeyer, L.M., Martínez, V. Borrell & O. Marín (2013) **Contact Repulsion Controls the Dispersion and Final Distribution of Cajal-Retzius Cells** *Neuron* 77, 457–471.
- F. Martini & M. Valdeolmillos (2010) **Actomyosin Contraction at the Cell Rear Drives Nuclear Translocation in Migrating Cortical Interneurons.** *The Journal of Neuroscience* 30, 8660–8670.
- F. Martini, M. Valiente, G. López Bendito, G. Szabó, F. Moya, M. Valdeolmillos1 & O. Marín1 (2009) **Biased selection of leading process branches mediates chemotaxis during tangential neuronal migration. (1 corresponding authors)** *Development* 136, 41-50.
- López-Bendito G., Sánchez-Alcañiz J. A., Pla R., Borrell V., Picó E., Valdeolmillos M.& Marín O. (2008) **Chemokine signaling controls intracortical migration and final distribution of GABAergic interneurons.** *The Journal of Neuroscience* 28:1613–1624.
- Marin O., Valdeolmillos M. & Moya F. (2006) **Neurons in motion: signaling mechanisms in neuronal migration.** *Trends in Neuroscience* 29:655-661
- Moya, F., Valdeolmillos, M. (2004) **Polarized increase of calcium and nucleokinesis in tangentially migrating neurons.** *Cerebral Cortex*, 14: 610-8.
- Soria, JM., Valdeolmillos, M. (2002) **Receptor-activated calcium signals in tangentially migrating cortical cells.** *Cerebral Cortex*, 12: 831-9.
- Martínez-Galán, JR., López Bendito, G., Luján, R., Shigemoto, R., Fairén, A., Valdeolmillos, M. (2001) **Cajal-Retzius cells in early early postnatal mouse cortex selectively express functional metabotropic glutamate receptors.** *Eur. J. Neurosci.*, 13: 1147-1154.



La formación de postgrado ha sido una actividad permanente y una de las prioridades del Instituto de Neurociencias desde su origen. El Programa de Doctorado en Neurociencias ha servido y sirve de vivero para la formación de profesionales en este campo de la ciencia. Está dirigido a estudiantes graduados que quieren completar su tercer ciclo de estudios universitarios con la defensa de una tesis doctoral de carácter experimental. El programa proporciona el título oficial de Doctor en Neurociencias acreditado conforme al Real Decreto 1393/2007 y cuenta con la Mención de Calidad del Ministerio de Educación. El próximo curso el Programa de Doctorado ha sido verificado positivamente de acuerdo al RD 99/2011.

Se trata de un programa ligado íntimamente a los proyectos de investigación del Instituto, cuya plantilla (investigadores del CSIC y profesores universitarios), está vinculada a diversas áreas de conocimiento relacionadas con la Neurociencia. La formación de nuevos investigadores en Neurociencia requiere un enfoque amplio

y un variado abanico de metodologías, que permitan al doctorando abordar en el futuro el estudio del sistema nervioso desde ángulos diferentes. La formación de los estudiantes de postgrado en el IN integra conocimientos teóricos y prácticos derivados de diversas disciplinas y metodologías: neurofisiología, biología celular y molecular, genética, biología del desarrollo y estudios de comportamiento.

Durante el el Curso Académico 2012-2013 se celebró la primera edición del Master en Neurociencias: de la investigación a la clínica. Este Máster cuenta con 60 créditos ECTS distribuidos en diferentes materias.

Los cursos incluyen contenidos fundamentales y avanzados del campo de las neurociencias y los seminarios de investigación del Instituto. Estos últimos se desarrollan durante todo el curso académico y en ellos participan profesores e investigadores de otras instituciones españolas y europeas, que presentan sus resultados originales de investigación.

Master in Neuroscience: from Bench to Bedside.

Introduction to the Study of the CNS.

- Advances in embryology and the genetic analysis of the nervous system.
- New developments in the study of the organization and cellular components of the nervous system.

Neuroscience Today.

- Current topics in neuroscience a multidisciplinary view: scientific seminars and activities of the INA.

Functional Concepts in Neurosciences.

- Electrical Signaling in the Nervous System.
- Intracellular Signaling.
- Synaptic transmission.
- Neural Systems.

Neuropathology and Therapy.

- Neuropathology.
- New therapies.

Programa de Doctorado.

Es imprescindible contar con un Máster de 60 créditos ECTS para acceder al Programa de Doctorado en Neurociencias. En este caso, cada estudiante se integra en un grupo de investigación del IN en el que desarrollará su proyecto de tesis doctoral (ver <http://in.umh.es/unidades.aspx>).

Además de los programas generales de becas predoctorales de

Advanced Studies in Neuroscience.

- Developmental Neurobiology: from Neurogenesis to neural circuits formation.
- Sensory Transduction.
- Information processing.

Techniques in Neurosciences.

- Basic aspects of the use of shared resources in research. Animal facilities and cell culture.
- Functional image acquisition and image analysis. Functional fMR in small animals.
- Tools in neuroscience: Tools for Bioinformatics Analysis of Gene Expression and Evolution.
- Statistical tools in neuroscience. Annotated brain atlas.

Master Research Work.

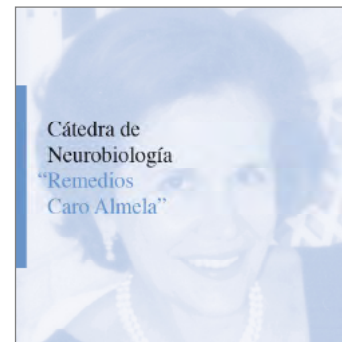
organismos oficiales y fundaciones privadas, los estudiantes del programa pueden tener acceso a becas asociadas a los proyectos de investigación del IN y a los programas JAE y Consolider del CSIC.

El Programa de Doctorado en Neurociencias pertenece a la Network of European Neuroscience Schools (NENS) organización que se integra en la Federation of European Neuroscience Societies (FENS).



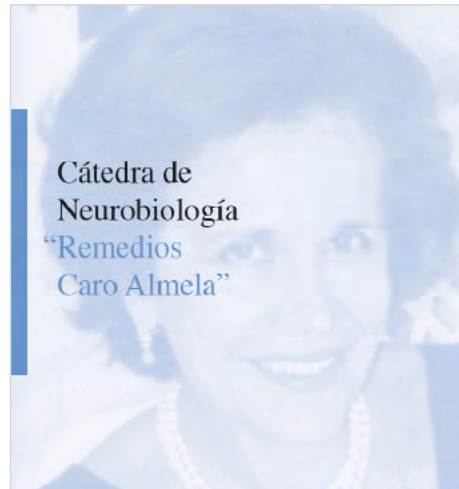
El IN mantiene relaciones con otras instituciones tanto públicas como privadas.

- Cátedra de Neurobiología "Remedios Caro Almela"
- Cátedra para el Estudio de la Esclerosis Lateral Amiotrófica: Ciudad de Elche y Fundación Diógenes.
- Fundación Duques de Soria.
- Hospital de San Juan. Actividades de formación de personal RID e intercambio de expertos. Consejería de Salud de la Comunidad Valenciana.
- European Dana Alliance for the Brain.
- Fundación Marcelino Botín
- Asociación Española Contra el Cáncer
- The Allen Institute for Brain Science



La investigación europea, en particular en el campo de las Neurociencias, depende en gran medida de la creatividad y productividad de los jóvenes investigadores. En reconocimiento a esta importante necesidad de jóvenes científicos, catorce grandes institutos de Neurociencias Europeos, entre ellos el IN, han formado una red dedicada a potenciar el trabajo independiente de los jóvenes neurobiólogos. De la interacción entre los distintos nodos que integran la red es esperable una mejoría de los grupos de investigación individuales, así como un significativo impacto en la estructuración de las Neurociencias en el Área Europea de Investigación.





Cátedra de Neurobiología Remedios Caro Almela.

En el año 2000, la familia Martínez-Caro, en colaboración con el IN patrocinó en el ámbito de la UMH la Cátedra de Neurobiología del Desarrollo "Profesora Remedios Caro Almela" con la intención de conservar la memoria de un ser querido y ofrecer el ejemplo de su vida, dedicada a educar a sus hijos y al ejercicio como profesora de Arte e Historia en el Colegio de las Hijas de Jesús, en el que dejó una profunda huella entre alumnos y profesores por sus cualidades académicas y humanas.

La Cátedra, renombrada Cátedra de Neurobiología "Remedios Caro Almela", también financia un Ciclo de Debate denominado "Cerebro y Sociedad", en el que un humanista de reconocido prestigio y un neurocientífico del IN discuten públicamente sobre un tema vinculado a las repercusiones sociales que tiene el mejor conocimiento de las bases biológicas

de la conducta humana, aportado por la investigación neurocientífica.

Desde su creación y hasta el año 2012, momento de su retiro, la Cátedra ha tenido de titular al Profesor Constantino Sotelo, quien ha desarrollado una excelente labor al frente de la misma.

En 2013, el Profesor Richard Morris ha sido nombrado titular de la misma. Profesor de Neurociencias de la Universidad de Edimburgo y Miembro de la Royal Society, Richard Morris ha realizado innumerables contribuciones a la neurobiología del aprendizaje y la memoria, aplicando conceptos y técnicas de trabajo que posibilitan el desarrollo de nuevas terapias para la enfermedad de Alzheimer. Algunos de sus principales logros científicos incluyen el desarrollo del laberinto acuático, ahora utilizado en todo el mundo y conocido como

Morris Water Maze; el descubrimiento del papel de los receptores de NMDA en el aprendizaje y la memoria; el desarrollo de la hipótesis de marcaje y captura sináptica; descubrimientos sobre la neurobiología de los conocimientos previos (esquemas), etc.

Desde 2006, la Cátedra patrocina el Premio Remedios Caro Almela a la Investigación en Neurobiología del Desarrollo como parte de sus actividades y tiene una dotación de 20.000 €. El premio se entrega en una solemne ceremonia en el Instituto de Neurociencias, en la que el científico premiado en la edición anterior pronuncia la "Lección Caro Almela".

Los ganadores han sido Barry Dickson (2006) François Guillemot (2007), Rüdiger Klein (2008), Steve Wilson (2009), Christine Holt (2011) y Magdalena Götz (2013)



Dr Barry J. Dickson

2006



Dr François Guillemot

2007



Dr Rüdiger Klein

2008



Dr Stephen Wilson

2009



Dr Christine Holt

2011



Dr Magdalena Götz

2013

The Remedios Caro Almela Prize 2013 for Research in Developmental Neurobiology

El 19 de Junio de 2013 se reunió en el Instituto de Neurociencias de Alicante el jurado internacional encargado de conceder el sexto Premio Remedios Caro Almela a la investigación en neurobiología del desarrollo, dirigido a reconocer el trabajo de un investigador europeo, que haya llevado a cabo una labor científica especialmente destacada en este campo y que esté ejecutando en el momento actual investigaciones de frontera en el desarrollo del sistema nervioso.

El jurado de esta VI edición del premio "Remedios Caro Almela" estuvo integrado por Josep Xavier Barber, Vicerrector adjunto de Investigación e Innovación de la UMH; Juan Lerma, Director del Instituto de Neurociencias, Christine Holt, ganadora de la quinta edición del premio, Paola Bovolenta, del Centro de Biología Molecular Severo

Ochoa, Patrick Charnay, de l'Ecole Normale Supérieure de Paris y el responsable de la Cátedra Remedios Caro Almela, Constantino Sotelo.

EL Jurado decidió por unanimidad otorgar el premio "Remedios Caro Almela en Neurobiología del Desarrollo a la Profesora Magdalena Götz, Chair del Department de Fisiología Genómica

de la Ludwig-Maximilians University, y Directora del Stem Cell Institute del Centro Helmholtz, ambos en Munich, Alemania, por sus por sus contribuciones al conocimiento de los mecanismos moleculares y celulares que rigen la formación de la corteza cerebral. La doctora Götz ha demostrando que las células gliales radiales no son sólo estructuras de dirección de la migración neuronal, sino que también pueden generar nuevas neuronas en el cerebro en desarrollo. Igualmente, ha descubierto, entre otros hallazgos importantes, que estas células de soporte del cerebro humano pueden ser reprogramadas a células nerviosas funcionales por transfección con algunos factores determinantes de la especificación neuronal. Las neuronas, así formadas, son capaces de integrarse funcionalmente en los circuitos corticales adultos. Esta reprogramación celular abre nuevas vías para la reparación del cerebro tras lesiones traumáticas o en enfermedades neurodegenerativas.

Su trabajo ha recibido un unánime reconocimiento internacional, siendo en años recientes conferenciante invitada en los principales congresos mundiales dedicados al estudio del desarrollo del sistema nervioso. El jurado ha destacado la novedad y calidad de sus aportaciones y la alta productividad de su grupo de investigación.



La Profesora Götz nació en Alemania, en 1962, estudió Biología en las Universidades de Tübingen y Zürich. Se doctoró en el Instituto

Friedrich-Miescher de la Max-Planck Society, Tübingen. Tras varias estancias postdoctorales en Alemania y Reino Unido, continuó su trabajo como group leader en el Instituto Max Planck de Neurobiología en Martinsried, hasta ser nombrada Chair de Fisiología Genómica y directora del Stem Cell Institute del Centro Helmholtz.

Magdalena Götz es Editor de la revista Development, Editor Asociado de The Journal of Neuroscience y miembro del consejo editorial de Cell Stem Cell, Development, EMBO Journal, Genes and Development, The Journal of Neuroscience, Glia, BMC Developmental Biology, Cell Adhesion and Migration, Frontiers in Neurogenesis, y Current Opinion in Genetics and Development

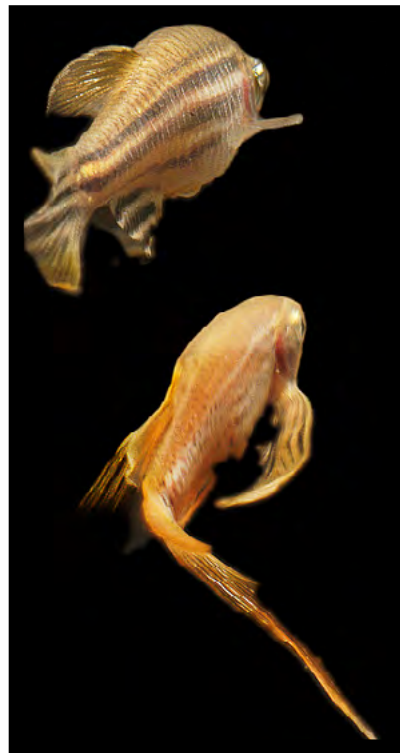
También ha recibido numerosos premios y distinciones, incluyendo la Cross of Merit on Ribbon, miembro de EMBO y miembro de las Academias Europaea y Leopoldina.

El próximo premio será entregado en 2015.



Biología molecular y microbiología

Este servicio ofrece equipamiento para la realización de técnicas de Biología Molecular a todos los miembros del IN, incluso a aquellos que utilizan esta técnica de manera esporádica y de otro modo no podrían hacerlo. El servicio pone a disposición y mantiene los siguientes equipos: Equipos de adquisición de imagen para geles de agarosa o de acrilamida, equipo de captación de imagen de quimioluminiscencia y fluorescencia, equipo de revelado de radiografías, espectrofotómetros en placa, de cubeta o de pequeños volúmenes (Nanodrop), equipo de electroporación y equipo de electroforesis en campo pulsante. También ofrece a los investigadores del IN una serie de equipos y lugares de trabajo que les permita realizar el cultivo de microorganismos en las condiciones ambientales y de seguridad biológica apropiadas. El servicio pone a disposición de los investigadores del IN incubadores y agitadores orbitales cuyo uso está especialmente reservado para microbiología. La posibilidad del uso de diferentes temperaturas asegura la capacidad de trabajar con herramientas biológicas variadas como plásmidos, vectores de expresión procariótica, BACs o levaduras.



Centrífugas y congelación

La unidad incluye distintos modelos de centrífugas, ultracentrífugas y rotores tanto de ángulo fijo, como verticales y los más innovadores casi-verticales. Estas centrífugas permiten estimar las propiedades físicas de una partícula en concreto: sus propiedades hidrodinámicas.

Embriología experimental

(dos unidades; una de ellas situada en el animalario de ratones modificados genéticamente)

Este servicio está destinado a la realización de experimentos de embriología experimental en mamíferos y para ello dispone de numerosos equipos entre los que destacan microdisector láser, electroporador, sistema Biolistic y microscopio estereoscópico de fluorescencia con sistema de captura digital de imágenes. Además, el servicio cuenta con sistemas de electroporación CUY21 fundamentalmente diseñado para la electroporación in útero de plásmidos de DNA en cerebros embrionarios. También dispone de un moderno y novedoso sistema de ultrasonidos que permite la electroporación de DNA o inyección dirigida de células en regiones concretas del cerebro.

Acuario pez cebra

El IN cuenta con una instalación para el mantenimiento, reproducción y cría del pez cebra consistente en tres módulos independientes, capaces cada uno de ellos de albergar más de 1000 peces adultos. La instalación incluye un sistema de purificación de agua por ósmosis reversa, control de pH, temperatura y salinidad, así como de dispositivos para la preparación de Artemia salina para la alimentación de los peces. Todo ello permite la producción diaria de embriones para experimentos de embriología, análisis de la expresión génica o transgénesis.

Servicio de imagen

Con el fin de implementar las nuevas técnicas de imagen celular in vivo, el IN dispone de una plataforma de imagen que está compuesta por:

- Microscopio confocal convencional, que permite la toma de imágenes a varias longitudes de onda de preparaciones fijadas.
- Microscopio confocal invertido equipado con cámara de mantenimiento celular y múltiples láseres, incluyendo uno UV, que permite realizar experimentos de time-lapse y fotoliberación de sustancias activas.



- Microscopio multifotón, equipado con dos unidades de trabajo específicamente diseñadas. Una para realizar experimentos in vivo o en rodajas de cerebro que permite la adquisición rápida de imagen en concatenación con técnicas electrofisiológicas. La otra incluye un microscopio invertido donde es posible realizar experimentos de larga duración en condiciones controladas de temperatura y humedad.
- Microscopio de reflexión interna total (TIRF), para la monitorización de interacciones biomoleculares de forma rápida y no destructiva. Permite detectar cambios de orientación y movilidad lateral de moléculas proteicas.
- Estación Confocal de Electrofisiología con escáner resonante de alta resolución temporal y equipamiento de electrofisiología.
- Microdisector por láser para un control microscópico de alta resolución que permite seleccionar y descartar áreas de tejido, células individuales, fragmentos de células e incluso cromosomas.
- Sistema Neurolucida para el análisis neuroanatómico del cerebro y el sistema nervioso. Estaciones de trabajo para análisis y procesamiento de imágenes que permiten la extracción de parámetros estadísticos y la cuantificación de resultados científicos. Reconstrucciones de series de imágenes en 3D y 4D.

Ilustración e iconografía

El servicio dispone de material y personal técnico necesario para la realización de todo tipo de trabajo relacionado con la ilustración, diseño gráfico y fotografía

Unidad de cirugía

(dos unidades; una de ellas situada en el animalario de ratones modificados genéticamente)

Esta unidad permite la realización de cirugía menor y mayor incluidos experimentos de estereotaxis en roedores (ratón, rata y cobaya). Consta de un microscopio quirúrgico LEICA M400-E, vaporizador de anestesia para isoflurano, oxígeno medicinal, cámara pequeña de anestesia y manta térmica eléctrica. La sala está equipada con un sistema de recuperación de gases anestésicos.

Unidad de cultivos

Consta de diversas instalaciones de uso común repartidas en diferentes salas:

- Líneas celulares: equipada con campanas de cultivos, incubadores de CO₂, centrífugas y microscopios de rutina y fluorescencia. Se dispone de una rutina mensual para el diagnóstico de infecciones por micoplasma.
- Cultivos primarios: dotada con el mismo equipo que la unidad de líneas celulares, está diseñada para realizar cultivos primarios de células animales de diferentes orígenes.
- Cultivos organotípicos: dispone del equipamiento necesario para realizar cultivos de explantes de tejidos animales como lupas de disección, microscopios, vibrátomos y electroporadores.

Taller de electrónica

El Taller de Electrónica está dotado de equipamiento de prueba y medida, así como equipos de diseño y prueba que permiten el diseño, construcción y reparación de diversos equipos electrónicos. Asimismo, esta dotado de equipamiento mecánico para la construcción de piezas de laboratorio en metal y plástico. Un técnico especialista en electrónica con amplia experiencia en bioinstrumentación es responsable de este servicio común y de atender las peticiones de los distintos laboratorios del IN.

Zona de estudios de conducta

Dos unidades; una localizada en el animalario de ratones modificados genéticamente; otra en el animalario general

Zona común que dispone del siguiente equipamiento: cajas de Skinner, rotarod, treadmill, laberinto de 8 brazos, hot-plate y watermaze con sistema de seguimiento que permiten a los investigadores estudiar el comportamiento de ratas y ratones (función motora, memoria, aprendizaje, condicionamiento, etc.). También incluye sistemas de registro electrofisiológico múltiple en animales crónicamente implantados con electrodos, lo que permite registrar EEG, potenciales de campo o neuronas individuales en animales que realizan tareas diversas, como navegación espacial o discriminación sensorial.

Imagen funcional de resonancia magnética nuclear

El servicio de Imagen Cerebral del IN está dotado con un equipo de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de 7T (Biospec 70/30, Bruker) con gradientes de alto rendimiento (hasta 675 mT/m) y capacidad para aplicar técnicas modernas de imagen multimodal y paralela en animales de experimentación (ratón, rata, conejo, gato).



En dicha instalación se combina además de forma pionera en nuestro país, la imagen funcional por RMN con la microestimulación cerebral profunda y el registro electrofisiológico. Esta tecnología punta permite adquirir datos de actividad neuronal (potenciales de campo y actividad multiunitaria) y respuestas hemodinámicas de forma simultánea, facilitando estudios de acoplamiento neurovascular, conectividad funcional y plasticidad neuronal.

Fluorescence assisted cell sorting

El Instituto de Neurociencias dispone de un "Fluorescente Activated Cell Sorting (FACS) de última generación único en el mercado. El FACSaria es un analizador-separador digital de mesa de alta precisión y sensibilidad, para la separación-aislamiento y análisis de poblaciones celulares y estructuras marcadas con diferentes marcadores que se utilizarán en el contexto de estudios básicos: búsqueda de moléculas implicadas en el desarrollo y plasticidad neuronal, estudios aplicados: búsqueda de moléculas implicadas en el desarrollo de tumores, enfermedades neuropsiquiátricas y neurodegenerativas, y terapia celular: aislamiento de poblaciones de células madre para el trasplante en pacientes o animales modelo con enfermedades neuropsiquiátricas y neurodegenerativas.

Compras y almacén

Creado en 2007, el Servicio de Compras gestiona todas las compras institucionales y asesora y apoya a los grupos de investigación en la adquisición de material y equipos. El nuevo espacio del Servicio de Almacén dispone de una superficie de 200m² con más 900 metros lineales de estantería móvil y armarios para el almacenamiento de productos inflamables y reactivos. Este Servicio proporciona material de uso común a todos los laboratorios y a los Servicios Comunes del IN. El Servicio de Compras y Almacén trabaja en estrecha colaboración con la Secretaría del IN en la gestión de los pedidos y la facturación de los mismos.

Animalario

El animalario de Ratones Modificados Genéticamente del Servicio de Experimentación Animal aloja unos 8000 ratones en condiciones libres de patógenos específicos. Cuenta con una superficie aproximada de unos 2000 metros cuadrados y en él podemos distinguir las siguientes áreas:

- Cría y mantenimiento de líneas de ratones modificados genéticamente. Alberga cerca de 300 líneas de ratones modificados genéticamente. Las líneas son manejadas por personal especializado bajo órdenes directas de los investigadores a través de un programa informático diseñado al efecto.
- Cría de ratones wild type y producción de hembras de edad gestacional definida. El área de producción de ratones no transgénicos sirve las necesidades de los investigadores de este tipo de ratones.
- El servicio de hembras de edad gestacional definida. Diseñado específicamente para apoyo de la embriología experimental, provee a los investigadores de ratonas preñadas en distintos estadios de gestación.
- Cuarentena. Donde se estabulan los animales recibidos de otras instituciones. Antes de poder ser admitidos en el animalario se determina su estado de salud y se realiza transferencia de embriones si no están libres de patógenos.
- Laboratorio de transgénesis. Donde se realizan las rederivaciones y otros procedimientos de reproducción asistida como FIV y congelaciones de esperma y embriones de ratón.
- Zona Experimental. Está dotada de un área de estabulación propia y cuenta con unos completísimos equipamientos para realizar experimentos de cirugía y conducta con los ratones procedentes del área de barrera.
- Área de lavado y esterilización. Donde se lava, prepara y esteriliza todo el material empleado en el animalario. Cuenta con 3 autoclaves, dos SAS de nebulización, lavaracks y lavabiberones.

Gerente

M^a Teresa García Hedo

Administración

M^a Luz Arce Fernández

M^a Jesús Arencibia Rojas

Helena Campos Martín

M^a Auxiliadora Casanova Javaloyes

Gisele Díaz Pérez

Virtudes García Hernández

Ana María López Martínez

Virtudes Monasor Gómez

Isabel Romero García

Ruth Rubio Sánchez

Rosa M^a Sánchez Cayuela

M^a Luisa Sánchez Vázquez

Beatriz Yunta Arce



MTGH



HCM



AML



IRG



MLSV

Compras y almacén

Isabel Ortega Castillo

Mantenimiento

Jesús Campos Roldán

Imagen

Joana Expósito Romero

Informática

M^a Isabel Sánchez Febrero

Radioactividad

Emilio Gutiérrez Flores

Ilustración científica

Stuart Bailey Ingham

Unidad de cultivo

Sara Carratalá Gosálbez

Rosa García Velasco

Unidad de lavado y autoclave

Trinidad Guillén Carrillo

Unidad de imagen funcional de RMN

Jesús Pacheco Torres



IOC



JCR



JER



SBI



SCG



RGV



TGC



JPT

Veterinarios

M^a Jesús Molina Cimadevilla
Gonzalo Moreno del Val

Animalario

Antonio Caler Escribano
M^a Carmen Checa Lara
Sandra González Mosteiro
Verónica Jiménez Villar
Ana Lorena Marín Sánchez
Patricia Muñoz Robledano
Rebeca Ortiz Méndez
Raúl Pardo Mérida
Eva María Sabater Sánchez
Sonia Segura Llobregat
M^a Ángeles Soler Ripoll
Lucía Yuste Jiménez

Mantenimiento *Drosophila*

Alicia Sánchez Rincón

Acuario *Pez Cebra*

Diana Abad Bataller
Teresa Martín Rey



MJMC



GMdV



MCCL



SGM



VJV



ALMS



PMR



ROM



RPM



SSL



MASR



LYJ



ASR



DAB

ARTICLES

Acosta MC., Luna C., Quirce S., Belmonte C., Gallar J. **Changes in sensory activity of ocular surface sensory nerves during allergic keratoconjunctivitis.** *Pain* 154(11):2353-2362

Alvarado M., Lara-Garcia M., Cuevas E., Berbel P., Pacheco P. **Denervation and castration effects on the cross-sectional area of pubococcygeus muscle fibers in male rats.** *Anat Rec* 296(10):1634-1639

Aracil-Fernandez A., Almela P., Manzanares J. **Pregabalin and topiramate regulate behavioural and brain gene transcription changes induced by spontaneous cannabinoid withdrawal in mice.** *Addict. Biol.* 18(2):252-262

Arnold MM., Szczepanski J., Montejo N., Amigo JM., Wajnryb E., Sanchez-Vives MV. **Information content in cortical spike trains during brain state transitions.** *J. Sleep Res.* 22(1):13-21

Benjumeda I., Escalante A., Law C., Morales D., Chauvin G., Muca G., Coca Y., Lopez-Bendito G., Kania A., Martinez-Otero L., Herrera E. **Uncoupling of EphA/ephrinA signaling and spontaneous activity in neural circuit wiring.** *J. Neurosci.* 33(46):18208-18218

Boada MD. **Relationship between electrophysiological signature and defined sensory modality of trigeminal ganglion neurons in vivo.** *J. Neurophysiol.* 109(3):749-757

Bueno C., Ramirez C., Rodriguez-Lozano FJ., Tabares-Seisdedos R., Rodenas M., Moraleda JM., Jones JR., Martinez S. **Human adult periodontal ligament-derived cells integrate and differentiate after implantation into the adult mammalian brain.** *Cell Transplant.* 22(11):2017-2028

Chen XR.; Heck N., Lohof AM.; Rochefort C., Morel MP.; Wehrle R., Doulazmi M, Marty S.; Cannaya V., Avci HX.; Mariani J., Rondi-Reig L.; Vodjdani G., Sherrard RM., Sotelo C., Dusart I. **Mature Purkinje cells require the retinoic acid-related orphan receptor-alpha; (rorα) to maintain climbing fiber mono-innervation and other adult characteristics.** *J. Neurosci.* 33(22):9546-9562

Ciceri G., Dehorter N., Sols I., Huang J., Maravall M., Marin O. **Lineage-specific laminar organization of cortical GABAergic interneurons.** *Nat. Neurosci.* 16(9):1199-1210

Cuchillo-Ibañez I., Balmaceda V., Botella-Lopez A., Rabano A., Avila J., Saez-Valero J. **Beta-amyloid impairs reelin signaling.** *PLoS ONE* 8(8):e72297-

Da Ros VG., Gutierrez-Perez I., Ferres-Marco D., Dominguez M. **Dampening the Signals Transduced through Hedgehog via MicroRNA miR-7 Facilitates Notch-Induced Tumourigenesis.** *PLoS Biol.* 11(5):e1001554-

DeFelipe J, Lopez-Cruz PL., Benavides-Piccione R., Bielza C., Larrañaga P., Anderson S, Burkhalter A., Cauli B., Fairen A....., Kubota Y, Lewis DA., Marin O., Wang Y., Yuste R, Ascoli GA. **New insights into the classification and nomenclature of cortical GABAergic interneurons** *Nat. Rev. Neurosci.* 14(3):202-216

Del Pino I., Garcia-Frigola C., Dehorter N., Brotons-Mas JR., Alvarez-Salvado E., Martinez de Lagran M., Ciceri G., Gabaldon MV., Moratal D., Dierssen M., Canals S., Marin O., Rico B. **ErbB4 Deletion from Fast-Spiking Interneurons Causes Schizophrenia-like Phenotypes.** *Neuron* 79(6):1152-1168

Escalante A., Murillo B., Morenilla-Palao C., Klar A., Herrera E. **Zic2-Dependent Axon Midline Avoidance Controls the Formation of Major Ipsilateral Tracts in the CNS.** *Neuron* 80(6):1392-1406

Garcia-Ayllon MS., Campanari ML., Brinkmalm G., Rabano A., Alom J., Saura CA., Andreasen N., Blennow K., Saez-Valero J. **CSF Presenilin-1 complexes are increased in Alzheimer's disease.** *Acta Neuropathol.* 1(1):46-46

Garcia-Calero E., Bahamonde O., Martinez S. **Differences in number and distribution of striatal calbindin medium spiny neurons between a vocal-learner (*Melopsittacus undulatus*) and a non-vocal learner bird (*Colinus virginianus*).** *Front Neuroanat* 7:46-46

Garcia-Calero E., Scharff C. **Calbindin expression in developing striatum of zebra finches and its relation to the formation of area X.** *J. Comp. Neurol.* 521(2):326-341

Garcia-Gutierrez MS., Ortega-Alvaro A., Busquets-Garcia A., Perez-Ortiz JM., Caltana L., Ricatti MJ., Brusco A., Maldonado R., Manzanares J. **Synaptic plasticity alterations associated with memory impairment induced by deletion of CB2 cannabinoid receptors.** *Neuropharmacology* 73:388-396

Garcia-Martinez V., Villanueva J., Torregrosa-Hetland C., Bittman R., Higdon A., Darley-Usmar VM., Davletov B., Gutierrez LM. **Lipid Metabolites Enhance Secretion Acting on SNARE Microdomains and Altering the Extent and Kinetics of Single Release Events in Bovine Adrenal Chromaffin Cells.** *PLoS ONE* 8(9):e75845-

Garcia-Santos JM., Blanquer M., Torres del Rio S., Iniesta F., Espuch JG., Perez-Espejo MT., Martinez S., Moraleda JM. **Acute and chronic MRI changes in the spine and spinal cord after surgical stem cell grafting in patients with definite amyotrophic lateral sclerosis: Post-infusion injuries are unrelated with clinical impairment.** *Magn. Reson. Imagen* 31(8):1298-1308

Godino MC., Romera VG., Sanchez-Tomero JA., Pacheco J., Canals S., Lerma J., Vivancos J., Moro MA., Torres M., Lizasoain I., Sanchez-Prieto J. **Amelioration of ischemic brain damage by peritoneal dialysis,** *J. Clin. Invest.* 123(10):4359-4363

Gomez-Sanchez JA., Gomis-Coloma C., Morenilla-Palao C., Peiro G., Serra E., Serrano M., Cabedo H. **Epigenetic induction of the Ink4a/Arf locus prevents Schwann cell overproliferation during nerve regeneration and after tumorigenic challenge** *Brain* 136:2262-2278

Gomis A., Meini S., Miralles A., Valenti C., Giuliani S., Belmonte C., Maggi CA. **Blockade of nociceptive sensory afferent activity of the rat knee joint by the bradykinin B2 receptor antagonist fositibant.** *Osteoarthritis Cartilage* 21(9):1346-1354

Jaramillo-Merchan J., Jones J., Ivorra JL., Pastor D., Viso-Leon MC., Armengol JA., Molto MD., Geijo-Barrientos E., Martinez S. **Mesenchymal stromal-cell transplants induce oligodendrocyte progenitor migration and remyelination in a chronic demyelination model.** *Cell Death Dis.* 4::e779-

Jones J., Estirado A., Redondo C., Martinez S. **Stem Cells from Wildtype and Friedreich's Ataxia Mice Present Similar Neuroprotective Properties in Dorsal Root Ganglia Cells.** *PLoS ONE* 8(5):e62807-

Keder A., Carmena A. **Cytoplasmic protein motility and polarized sorting during asymmetric cell division.** *Wiley Interdis Rev Dev Biol.* 2(6):797-808

La Porta C., Bura SA., Aracil-Fernandez A., Manzanares J., Maldonado R. **Role of CB1 and CB2 cannabinoid receptors in the development of joint pain induced by monosodium iodoacetate.** *Pain* 154(1):160-174

Lebrun C.;Avci HX., Wehrle R.;Doulazmi M., Jaudon F., Morel MP.;Rivals I., Ema M.; Schmidt S., Sotelo C., Vodjdani G., Dusart I. **Klf9 is necessary and sufficient for Purkinje cell survival in organotypic culture.** *Mol. Cell. Neurosci.* 54:9-21

Li X., Erclik T., Bertet C., Chen Z., Voutev R., Venkatesh S., Morante J., Celik A., Desplan C. **Temporal patterning of Drosophila medulla neuroblasts controls neural fates.** *Nature* 498(7455):456-462

Lopez-Atalaya JP., Ito S., Valor LM., Benito E., Barco A. **Genomic targets, and histone acetylation and gene expression profiling of neural HDAC inhibition.** *Nucleic Acids Res.* 41(17):8072-8084

Lucas D., Delgado-Garcia JM., Escudero B., Albo C., Aza A., Acin-Perez R., Torres Y., Moreno P., Enriquez JA., Samper E., Blanco L., Fairen A., Bernad A., Gruart A. **Increased learning and brain long-term potentiation in aged mice lacking DNA polymerase μ .** *PLoS ONE* 8(1):e53243-

Marin O. **Cellular and molecular mechanisms controlling the migration of neocortical interneurons.** *Eur. J. Neurosci.* 38(1):2019-2029

Marques JM., Rodrigues RJ., Valbuena S., Rozas JL., Selak S., Marin P., Aller MI., Lerma J. **CRMP2 tethers kainate receptor activity to cytoskeleton dynamics during neuronal maturation.** *J. Neurosci.* 33(46):18298-18310

Martinez-Ferre A., Navarro-Garberi M., Bueno C., Martinez S. **Wnt signal specifies the intrathalamic limit and its organizer properties by regulating Shh induction in the alar plate.** *J. Neurosci.* 33(9):3967-3980

Mingot JM., Vega S., Cano A., Portillo F., Nieto MA. **eEF1A Mediates the Nuclear Export of SNAG-Containing Proteins via the Exportin5-Aminoacyl-tRNA Complex .** *Cell Reports* 5(3):727-737

Morante J., Vallejo DM., Desplan C., Dominguez M. **Conserved miR-8/miR-200 Defines a Glial Niche that Controls Neuroepithelial Expansion and Neuroblast Transition.** *Dev. Cell.* 27(2):174-187

Moreno A., Jego P., de la Cruz F., Canals S. **Neurophysiological, metabolic and cellular compartments that drive neurovascular coupling and neuroImagen signals.** *Front. Neuroenergetics* 5:3-3

Moreno del Val G., Muñoz P. **In vivo serial sampling of epididymal sperm in mice.** *Lab. Anim.* 47(3):168-174

Mulero MC., Ferres-Marco D., Islam A., Margalef P., Pecoraro M., Toll A., Drechsel N., Charneco C., Davis S., Bellora N., Gallardo F., Lopez-Arribiliaga E., Asensio-Juan E., Rodilla V., Gonzalez J., Iglesias M., Shih V, Mar Alba M., Di Croce L., Hoffmann A., Miyamoto S, Villa-Freixa J, Lopez-Bigas N., Keyes WM., Dominguez M., Bigas A., Espinosa L. **Chromatin-Bound I β B-alpha Regulates a Subset of Polycomb Target Genes in Differentiation and Cancer.** *Cancer Cell* 24(2):151-166

Navarrete F., Rodriguez-Arias M., Martin-Garcia E., Navarro D., Garcia-Gutierrez MS., Aguilar MA., Aracil-Fernandez A., Berbel P., Miñarro J., Maldonado R., Manzanares J. **Role of CB2 Cannabinoid Receptors in the Rewarding, Reinforcing, and Physical Effects of Nicotine.** *Neuropsychopharmacology* 38(12):2515-2524

Nonaka-Kinoshita M., Reillo I., Artegiani B., Martinez-Martinez MA., Nelson M., Borrell V., Calegari F. **Regulation of cerebral cortex size and folding by expansion of basal progenitors.** *Embo J.* 32(13):1817-1828

Padin JF., Fernandez-Morales JC., Olivares R., Vestring S., Arranz-Tagarro JA., Calvo-Gallardo E., de Pascual R., Gandia L., Garcia AG. **Plasmalemmal sodium-calcium exchanger shapes the calcium and exocytotic signals of chromaffin cells at physiological temperature.** *Am. J. Physiol.-Cell Physiol.* 305(2):C160-C172

Pastor D., Viso-Leon MC., Botella-Lopez A., Jaramillo-Merchan J., Moraleta JM., Jones J., Martinez S. **Bone marrow transplantation in hindlimb muscles of motoneuron degenerative mice reduces neuronal death and improves motor function.** *Stem Cells Dev.* 22(11):1633-1644

Perez-Gomez R., Slovakova J., Rives-Quinto N., Krejci A., Carmena A. **A Serrate-Notch-Canoe complex mediates glial-neuroepithelial cell interactions essential during Drosophila optic lobe development.** *J. Cell Sci.* 126(21):4873-4884

Perez-Ortiz JM., Garcia-Gutierrez MS., Navarrete F., Giner S., Manzanares J. **Gene and protein alterations of FKBP5 and glucocorticoid receptor in the amygdala of suicide victims.** *Psychoneuroendocrinology* 38(8):1251-1258

Pilz GA., Shitamukai A., Reillo I., Pacary E., Schwausch J., Stahl R, Ninkovic J., Snipper HJ., Clevers H., Godinho L., Guillemot F., Borrell V., Matsuzaki F., Gotz M. **Amplification of progenitors in the mammalian telencephalon includes a new radial glial cell type.** *Nat. Commun.* 4:2125-

Rodriguez-Arias M., Navarrete F., Daza-Losada M., Navarro D., Aguila MA., Berbel P., Miñarro J., Manzanares J. **CB1 cannabinoid receptor-mediated aggressive behavior.** *Neuropharmacology* 75C:172-180

Rodriguez-Aznar E., Barrallo-Gimeno A., Nieto MA. **Scratch2 prevents cell cycle re-entry by repressing miR-25 in postmitotic primary neurons.** *J. Neurosci.* 33(12):5095-5105

Rodriguez-Martin T., Cuchillo-Ibañez I., Noble W., Nyenya F., Anderton BH., Hanger DP. **Tau phosphorylation affects its axonal transport and degradation.** *Neurobiol. Aging* 34(9):2146-2157

Safaai H., von Heimendahl M., Sorando JM., Diamond ME., Maravall M. **Coordinated population activity underlying texture discrimination in rat barrel cortex.** *J. Neurosci.* 33(13):5843-5855

Sanchez-Arrones L., Nieto-Lopez F., Sanchez-Camacho C., Carreres MI., Herrera E., Okada A., Bovolenta P. **Shh/Boc signaling is required for sustained generation of ipsilateral projecting ganglion cells in the mouse retina.** *J. Neurosci.* 33(20):8596-8607

Shalom DE., Serro MGD., Giaconia M., Martinez LM., Rieznik A., Sigman M. **Choosing in Freedom or Forced to Choose? Introspective Blindness to Psychological Forcing in Stage-Magic.** *PLoS ONE* 8(3):e58254-

Sintoni S., Kurtys E., Scandaglia M., Contestabile A., Monti B. **Chronic valproic acid Administración impairs contextual memory and dysregulates hippocampal GSK-3 β in rats.** *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 106:8-15

Stahl R., Walcher T., De Juan C., Pilz GA., Capello S., Irmeler M., Sanz-Anquela JM., Beckers J., Blum R., Borrell V., Gotz M. **Trnp1 regulates expansion and folding of the mammalian cerebral cortex by control of radial glial fate,** *Cell* 153(3):535-549

Stapleton F., Marfurt C., Golebiowski B., Rosenblatt M., Bereiter D., Begley C., Dartt D., Gallar J., Belmonte C., Hamrah P., Willcox M. **The TFOS International Workshop on Contact Lens Discomfort: Report of the Subcommittee on Neurobiology** *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 54(11):TFOS71-79

Suarez-Vega A., Gutierrez-Gil B., Cuchillo-Ibañez I., Saez-Valero J., Perez V., Garcia-Gamez E., Benavides J., Arranz JJ. **Identification of a 31-bp Deletion in the RELN Gene Causing Lissencephaly with Cerebellar Hypoplasia in Sheep .** *PLoS ONE* 8(11):UNSP-e81072

Torregrosa-Hetland CJ., Villanueva J., Garcia-Martinez V., Exposito-Romero G., Frances MDM., Gutierrez LM. **Cortical F-Actin affects the localization and dynamics of SNAP-25 membrane clusters in chromaffin cells.** *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 45(3):583-592

Ufartes R., Schneider T., Mortensen LS., DeJuan-Romero C., Hentrich K., Knoetgen H., Beilinson V., Moebius W., Tarabykin V., Alves F., Pardo LA., Rawlins JNP., Stuehmer W. **Behavioural and functional characterization of K^v10.1 (Eag1) knockout mice.** *Hum. Mol. Genet.* 22(11):2247-2262

Valor LM., Guiretti D., Lopez-Atalaya JP., Barco A. **Genomic landscape of transcriptional and epigenetic dysregulation in early-onset polyglutamine disease.** *J. Neurosci.* 33(25):10471-10482

Valor LM., Viosca J., Lopez-Atalaya JP., Barco A. **Lysine acetyltransferases CBP and p300 as therapeutic targets in cognitive and neurodegenerative disorders.** *Curr. Pharm. Design* 19(28):5051-5064

Vendrell V., Vazquez-Echevarria C., Lopez-Hernandez I., Alonso BD., Martinez S., Pujades C., Schimmang T. **Roles of Wnt8a during formation and patterning of the mouse inner ear.** *Mech. Dev.* 130(2-3):160-168

Vetter I., Hein A., Sattler S., Hessler S., Touska F., Bressan E., Parra A., Hager U., Leffler A., Boukalova S., Nissen M., Lewis RJ., Belmonte C., Alzheimer C., Huth T., Vlachova V., Reeh PW, Zimmermann K. **Amplified cold transduction in native nociceptors by M-channel inhibition.** *J. Neurosci.* 33(42):16627-16641

Villar-Cerviño V., Barreiro-Iglesias A., Fernandez-Lopez B., Mazan S., Rodicio MC., Anadon R. **Glutamatergic neuronal populations in the brainstem of the sea lamprey, *Petromyzon marinus*: An in situ hybridization and immunocytochemical study.** *J. Comp. Neurol.* 521(3):522-557

Villar-Cerviño V., Molano-Mazon M., Catchpole T., Valdeolmillos M., Henkemeyer M., Martinez LM., Borrell V., Marin O. **Contact repulsion controls the dispersion and final distribution of Cajal-Retzius cells.** *Neuron* 77:457-471

Yang S., Edman LC., Sanchez-Alcañiz JA., Fritz N., Bonilla S., Hecht J., Uhlen P., Pleasure SJ., Villaescusa JC., Marin O., Arenas E. **Cxcl12/Cxcr4 signaling controls the migration and process orientation of A9-A10 dopaminergic neurons.** *Development* 140(22):4554-4564

Zhou Y., Colombo G., Niikura K., Carai MAM., Femenia T., Garcia-Gutierrez MS., Manzanares J., Ho A., Gessa GL., Kreek MJ. **Voluntary Alcohol Drinking Enhances Proopiomelanocortin Gene Expression in Nucleus Accumbens Shell and Hypothalamus of Sardinian Alcohol-Preferring Rats.** *Alcohol Clin Exp Res* 37(1):E131-E140

REVIEWS

Bartolini G., Ciceri G., Marin O. **Integration of GABAergic interneurons into cortical cell assemblies: lessons from embryos and adults.** *Neuron* 79(5):849-864

Fernandez-Peña C., Viana F. **Targeting TRPM8 for pain relief.** *Open Pain Journal* 6(1):154-164

Holgado BL., Martinez-Muñoz L., Sanchez-Alcañiz JA., Lucas P., Perez-Garcia V., Perez G., Rodriguez-Frade JM., Nieto M., Marin O., Carrasco YR, Carrera AC., Alvarez-Dolado M., Mellado M. **CXCL12-Mediated Murine Neural Progenitor Cell Movement Requires PI3KBeta Activation.** *Mol. Neurobiol.* 48(1):217-231

Lerma J., Marques JM. **Kainate receptors in health and disease.** *Neuron* 80(2):292-311

Leyva-Diaz E., Lopez-Bendito G. **In and Out from the Cortex: Development of Major Forebrain Connections.** *Neuroscience* 254:26-44

Marin O. **Human cortical interneurons take their time.** *Cell Stem Cell* 12(5):497-499

Marin O., Rico B. **A new beginning for a broken mind: Balancing neuregulin 1 reverses synaptic dysfunction.** *Neuron* 78(4):577-579

Martinez S., Andreu A., Mecklenburg N., Echevarria D. **Cellular and molecular basis of cerebellar development.** *Front Neuroanat* 7:18-18

Nieto MA. **Epithelial plasticity: a common theme in embryonic and cancer cells.** *Science* 342((6159):1234850-

Parkel S., Lopez-Atalaya JP., Barco A. **Histone H3 lysine methylation in cognition and intellectual disability disorders.** *Learn. Mem.* 20(10):570-579

CAPÍTULOS DE LIBRO

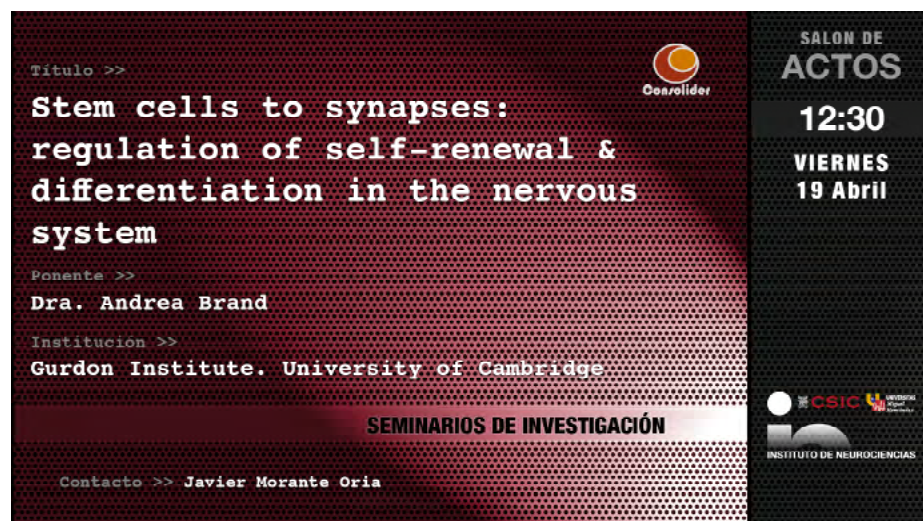
Herrera E., Erskine L. **Visual System Development in Vertebrates.** [Encyclopedia of Life Sciences -eLS](#) *John Wiley and Sons Ed.*

Maravall M. **Adaptation and Sensory Coding.** [Principles of Neural Coding](#) *CRC Press-Taylor and Francis Group. EEUU.Ed. p357-377*

Sotelo C., Chedotal A. **Hindbrain Tangential Migration.** [Cellular Migration and Formation of Neuronal Connections](#) *Elsevier Inc, Ed. p345-362*

Valdeolmillos M., Moya F. **Leading Process Dynamics During Neuronal Migration.** [Cellular Migration and Formation of Neuronal Connections](#) *Elsevier Inc, Ed. p245-260*

- 11/01 **Dissecting associative memory circuits with novel genetic approaches** **Dr. Mazahir Hasan** Max Planck Institute for Medical Research.
- 18/01 **Connectomics: the dense reconstruction of neuronal circuits"** **Dr. Moritz Helmstaedter** Max Planck Institute of Neurobiology.
- 01/02 **From fly glia to mouse immune system** **Dra. Angela Giangrande** IGBMC, Strasbourg.
- 08/02 **Transcriptional Control of the Genesis of Photoreceptors in Mammalian Retina.** **Dr. Anand Swaroop** National Eye Institute (NEI), National Institutes of Health, Bethesda.
- 15/02 **Nitric oxide and zinc-mediated protein assemblies involved in opioid receptor regulation of glutamate NMDA receptors.** **Dr. Javier Garzón** Instituto Cajal.
- 22/02 **Prefrontal cortex-based circuits in depression and schizophrenia.** **Dr. Francesc Artigas** Department of Neurochemistry and Neuropharmacology, Institut d'Investigacions Biomediques de Barcelona, CSIC-IDIBAPS.
- 01/03 **Oligodendrocyte regeneration: from biology to medicine** **Dr. Robin Franklin** Trust-Medical Research Council Stem Cell Institute.
- 13/03 **Of Mice and Monkeys: A Journey into the Visual System** **Dr. Ed Callaway** Salk Institute for Biological Studies, La Jolla, California.



Titulo >>
Stem cells to synapses: regulation of self-renewal & differentiation in the nervous system

Ponente >>
Dra. Andrea Brand

Institucion >>
Gurdon Institute, University of Cambridge

SEMINARIOS DE INVESTIGACIÓN

Contacto >> **Javier Morante Oria**

SALON DE ACTOS
12:30
VIERNES
19 Abril

CSIC INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

- 22/03 **Heterogeneity among hair cell synapses enables wide dynamic range sound encoding** **Dr. Tobias Moser** Bernstein Center for Computational Neuroscience, University Medical Center, Goettingen.
- 19/04 **Stem cells to synapses: regulation of self-renewal and differentiation in the nervous system** **Dra. Andrea Brand** Gurdon Institute, University of Cambridge.
- 26/04 **The role of short- and long-range GABAergic neurones for spatial coding and rhythmic activity in the hippocampal-entorhinal formation** **Dra. Hanna Monyer** University of Heidelberg.
- 03/05 **Combining Proteomic, genomic and genetic approaches to study synapse organisation and behaviour.** **Dr. Seth Grant** Centre for Clinical Brain Sciences and Centre for Neuroregeneration, University of Edinburgh.



17/05 **Long-term plasticity: regulating synaptic strength or synaptic lifetime?** **Dr. Thomas Oertner** Institute of Synaptic Physiology, Center for Molecular Neurobiology, Hamburg.

24/05 **Molecular mechanisms of GABAergic synapse plasticity** **Dr. Jean-Marc Fritschy** Neuroscience Center, Zurich.

31/05 **Regulation of M-channel density at the plasma membrane** **Dr. Alvaro Villarroel** Unidad de Biofísica CSIC-UPV/EHU, Bilbao.

07/06 **Signal integration by p38 MAP kinases** **Dr. Angel Nebreda** IRB, Barcelona.

14/06 **Intrinsic diversity and connectivity of neuronal circuits.** **Dr. Troy Margrie** MRC National Institute for Medical Research.

25/07 **Neuronal Dicer1 gene loss in adult mice causes rapid obesity development due to over-activation of mTOR** **Dr. Witold Konopla** Nencki Institute, Warsaw.

04/10 **Parallels between wound healing and cancer** **Dr. Sabine Werner** Institute of Molecular Health Sciences, ETH, Zürich.

10/10 **Neural mechanisms of reward and aversion** **Dr. Robert Malenka** Stanford School of Medicines.

24/10 **Discover novel strategies to target cancer stem cells by using Drosophila as an incubator** **Dr. Cheng-yu Lee** Dept. Internal Medicine, University of Michigan.

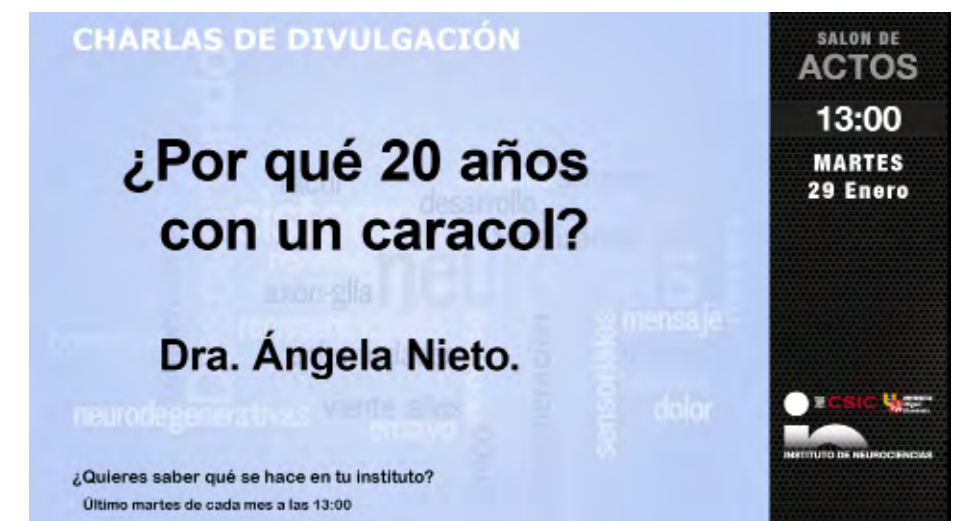
22/11 **Multisensory integration under the yoke of attention** **Dr. Salvador Soto Faraco** Universitat Pompeu Fabra.

29/11 **The structure and function of cortico-cortical connections** **Dr. Leopoldo Petreanu** Champalimaud Neuroscience Programme

20/12 **Reconstructing the evolution of cognition.** **Dr. Josep Call** School of Psychology & Neuroscience, University of St Andrews & Max Planck Institute for Evolutionary Anthropology.

CHARLAS DE DIVULGACIÓN: ¿QUIERES SABER QUÉ SE HACE EN TU INSTITUTO?

- 29/01 **¿Por qué 20 años con un caracol?. Dra. Angela Nieto** Instituto de Neurociencias.
- 26/02 **Del desarrollo del Sistema Nervioso al ensayo clínico en enfermedades neurodegenerativas. Dr. Salvador Martinez** Instituto de Neurociencias.
- 26/03 **Señalización axón-glia durante la regeneración nerviosa post-traumática y desarrollo de tumores en el sistema nervioso periférico. Dr. Hugo Cabedo** Instituto de Neurociencias.
- 02/05 **¿Cómo se conectan nuestras neuronas y que sucede cuando no lo hacen correctamente? Dra. Beatriz Rico** Instituto de Neurociencias.
- 28/05 **Descubriendo los sensores moleculares del dolor y la temperatura. Dr. Félix Viana** Instituto de Neurociencias.
- 18/06 **Cada neurona, un mensaje diferente: representaciones sensoriales en el sistema táctil de los roedores. Dr. Miguel Maravall** Instituto de Neurociencias.
- 29/10 **Aprendiendo sobre el mecanismo de la neurotransmisión: de lo básico al diseño de agentes cosméticos. Dr. Luis Miguel Gutierrez** Instituto de Neurociencias.
- 27/11 **Optimizando herramientas en la lucha contra el Alzheimer Dr. Javier Saez Valero** Instituto de Neurociencias.



Aracil Fernández , Maria Auxiliadora Papel del receptor cannabinoide cb2 en la vulnerabilidad por el consumo de alcohol y cocaína.
Jorge Manzanares Robles

Benjumeda Wijnhoven, Isabel Disentangling the roles of molecular guidance cues and spontaneous activity in the emergence of brain topography.
Eloisa Herrera González de Molina

Escalante Rodríguez , Augusto The role of the transcription factor ZIC2 as a determinant of axonal laterality in the spinal cord.
Eloísa Herrera González de Molina

López González , Maria José Fisiopatología del Canal Iónico TRPA1 en el Agrandamiento Gingival y en la Neuropatía Inducida por Oxaliplatino.
Félix Viana de la Iglesia

Mezzera , Cecilia Thalamic Intrinsic Mechanisms Control Thalamocortical Wiring and Cortical Plasticity.
Guillermina López-Bendito

Molano Mazón , Manuel (Cómo el tálamo cambia) Lo que el ojo del gato le dice al cerebro del gato.
Luis Miguel Martínez Otero & Miguel Maravall Rodríguez



10th Christmas Meeting
19-20 December 2013
Alicante, Spain

APPLICATION DEADLINE - 23 NOVEMBER 2013
There are no registration forms or registration fee. Scientists who wish to give a talk should send the following information to Javier Morante at j.morante@umh.es:
1. Title and brief abstract (max. 200 words).
2. CV including list of publications and current working address (max. 1 page)

FINANCIAL SUPPORT
IN will provide accommodation in a Residence/Hotel close to the IN, meals and partial financial support towards travel expenses to those researchers selected to give a talk.
Prize awarded for the best talk. (Sponsored by Promega)

Sponsored by:
Sigma-Aldrich
Promega
Leica

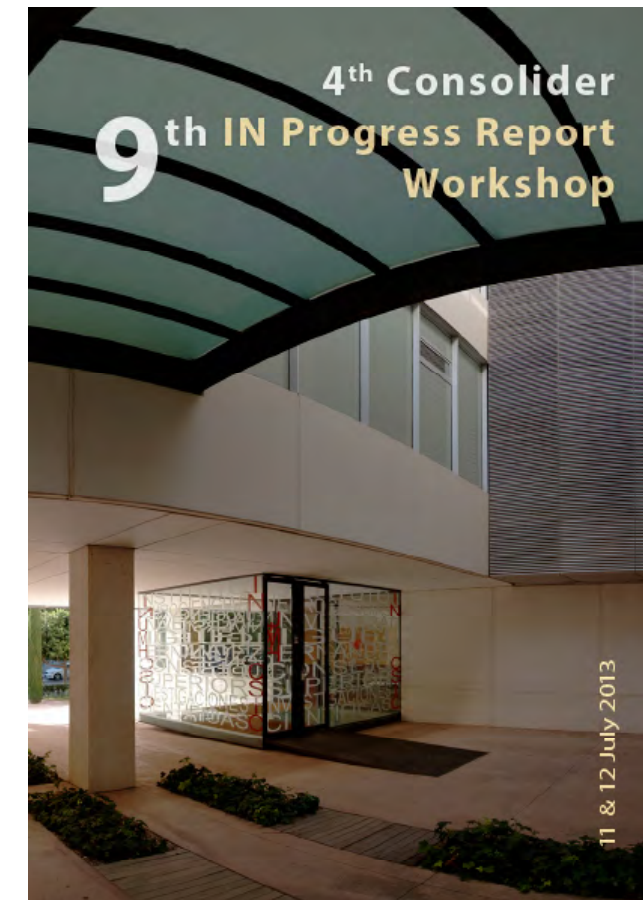
10th Christmas Meeting of the Instituto de Neurociencias (joint with the 2nd Prometeo KARTACO meeting)

4th Congress of 5P Syndrome and rare diseases

V Simposium PROMETEO NEC2. Anomalías genéticas del desarrollo cortical y disfunción cerebral

4th Consolider & 9th IN Progress Report Workshop.

"Brain Awareness Week 2013" activities.



Promega Prize to the best talk





Abordando el niño, Varona Villar Corralés. Conocemos y/Otro año la Ciencia P2012 (integrable B).

Expertos del Instituto de Neurociencias de Alicante nos proponen un viaje por nuestro órgano más complejo: cómo funciona, los descubrimientos más recientes y sus aplicaciones a la vida cotidiana, así como los retos del futuro.

Días 14, 21 y 28 de octubre 2013 · 17:30h

Teatre del Mercat d'Aldaya (c/ Les Eres s/n, Aldaya).

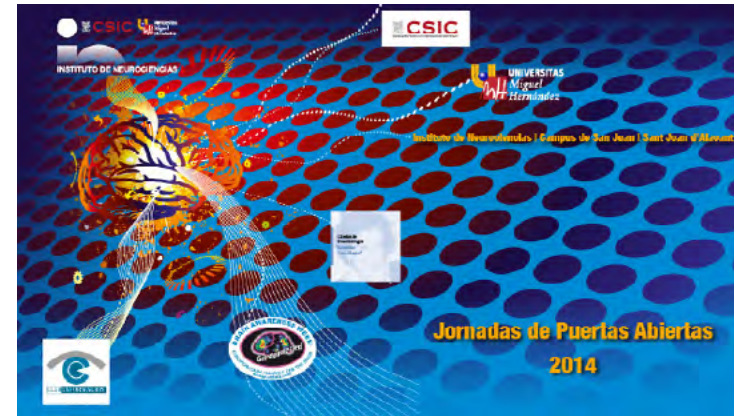
Conferencias promovidas por el CEFIRE de Torrent para el profesorado y abiertas al alumnado y público en general. Entrada gratuita.

Programa completo: www.ruvid.org/conocetuo cerebro.pdf

Organiza |



Colabora |



Semana Mundial Del Cerebro 11-17 Marzo
 Club Información
 Avenida Doctor Rico, 17, Alicante
11 Marzo, 19:00
MUSICA
 una ventana a la neurociencia

Ciclo Cerebro y Sociedad
19:00
 Inauguración de la **Decena Mundial del Cerebro 2013**
José T. Pastor Carrón
 Profesor de Neurociencias y Director del Área de Neurociencias
Juan L. Lerma
 Director Instituto de Neurociencias (CSIC-UMH)

19:30
Ciclo Cerebro y Sociedad, tema tercer
Música una ventana a la neurociencia

Presentar:
Miguel Valdeolmillos
 Profesor de Neurociencias (CSIC-UMH)
La música y el lenguaje
Química del Juan Aguiló
 Profesor de Neurociencias (CSIC-UMH) Profesor de Neurociencias (CSIC-UMH)

Estudiar música:
salud del cuerpo, espíritu... y del científico*

Modera: Juan Lerma

Vivimos rodeados de música, a veces como fondo de fondo de nuestra rutina o a veces como foco de nuestra atención. ¿Y qué relación existe entre estas actividades universales y a la vez, una de las actividades humanas más intrigantes. ¿Por qué una actividad que careciendo de una función utilitaria inmediata está tan presente en nuestra vida?

Porque la música como un todo, es el que se fusiona aspectos sensoriales motrices y emotivos. De hecho, cantar los diferentes componentes de una melodía, algo que solemos hacer de forma no consciente, requiere la activación de numerosos neuronas por parte de nuestros cerebros. Esta red de componentes, convierte a la música en un excelente modelo para estudiar como el cerebro procesa e integra información compleja.

En esta edición del ciclo Cerebro y Sociedad, se abordará como la convergencia de la música y la neurociencia nos ofrecen un nuevo nivel de reflexión para profundizar en la comprensión del cerebro, con un amplio tiempo para el debate.



Choques al azar entre neuronas crean las diferencias cerebrales

► El Instituto de Neurociencias de Alicante halla por primera vez colisiones aleatorias de células en el cerebro embrionario

LEVANTE-EMV/ALEJANDRO

■ Investigadores del Instituto de Neurociencias de Alicante, centro mixto del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y la Universidad Miguel Hernández de Elche, han demostrado por primera vez que colisiones al azar entre neuronas del cerebro en desarrollo dan lugar a una organización ordenada de las mismas en ausencia de señales que guíen su destino. Este hallazgo podría ser clave para explicar las diferencias

individuales en la organización del cerebro.

La corteza cerebral es una de las regiones más complejas del cerebro de los mamíferos, alcanzando su máximo desarrollo en humanos. Para que ésta se forme correctamente, son necesarias multitud de señales químicas que dirigirán a las células que lo componen hacia la posición que finalmente van a ocupar y que determinarán la función que van a desempeñar. El grupo que dirige el profesor Óscar Marín ha demostrado que el movimiento de las células de Cajal-Retzius, unas neuronas del cerebro embrionario y que juegan un papel clave en el desarrollo de la corteza cerebral, responde al contacto al azar y la posterior repulsión entre neuronas.

Anterior

Siguiente