Memoria Anual

2019 - 2020

CSIC

UNIVERSITAS Miguel Hernández

INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

CSIC
Consejo Superior de Investigaciones Científicas

UNIVERSITAS
Miguel Hernández

INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

UNIVERSITAS
Miguel Hernández

CSIC
Consejo Superior de Investigaciones Científicas

EXCELENCIA
SEVERO
OCHOA

Obra de la portada: **"La retina según Cajal"**
Escultura en hierro de José Belmonte Gonzalez, 1986

Índice

4 Salutación

5 Quiénes somos

7 Donde estamos

8 El intituto en cifras

9 Qué hacemos

11 Líneas de investigación y plan estratégico

13 Departamentos y Grupos de investigación

103 Instalaciones y servicios comunes

110 Investigaciones destacadas

112 Eventos científicos

113 Educación y formación: Programa de Máster y Doctorado

116 Innovación: UCIE

117 Actividades de comunicación

121 Alianzas y colaboraciones

128 2020, un año marcado por la pandemia

ANEXOS

130 Publicaciones 2019-2020

141 Seminarios 2019-2020

145 Eventos científicos 2019-2020

147 Tesis doctorales 2019-2020

Salutación

Salvador Martínez
Director hasta Septiembre de 2020

Ángel Barco
Director desde Octubre de 2020

El Instituto de Neurociencias (IN) celebró recientemente su 20 aniversario como el mayor centro de investigación dedicado a la investigación del cerebro en España y como referente internacional. Nuestra historia es una historia de visión, esfuerzo, perseverancia y éxito que comenzó hace 35 años cuando un grupo de neurocientíficos, que trabajaba en ese momento en la Universidad de Alicante, tuvo la idea de crear un instituto internacional dedicado al estudio de la estructura y función del sistema nervioso en la costa mediterránea. Gracias al esfuerzo de muchas personas, esta idea se hizo realidad y el camino exitoso trazado por los anteriores directores del IN, los profesores Carlos Belmonte (1999-2007) y Juan Lerma (2007-2016), estimulando la investigación de calidad y la excelencia científica como principal guía, ha llevado a nuestro centro a alcanzar altos niveles de liderazgo internacional. El IN ha mantenido a lo largo de su trayectoria un creciente nivel de publicaciones de alto impacto científico en revistas de prestigio internacional. Muchos de los grupos de IN establecidos son líderes en sus respectivos campos de investigación. En los últimos dos años, los investigadores del IN han publicado más de 160 artículos que recibieron miles de citas, incluyendo hallazgos muy relevantes presentados en revistas de mayor impacto. Gracias a la acreditación como "Centro de Excelencia Severo Ochoa" hemos podido desarrollar un programa de investigación ambicioso y multidisciplinar, emprender nuevas iniciativas metodológicas y reclutar jóvenes investigadores talentosos, incluso en un período especialmente difícil como el Uno de los abordados en este informe. Las dificultades enfrentadas en 2020 por la pandemia COVID-19 no frenaron a nuestros investigadores en sus ambiciosos objetivos de generar conocimiento sobre la función y desarrollo del cerebro y sus patologías. Dos nuevos grupos de investigación iniciaron su trayectoria en nuestro instituto en 2019, y tres más se incorporaron en 2020, poco después del cierre. El talento, la energía y la creatividad de las nuevas incorporaciones representan un activo excepcional que garantiza el futuro del IN. Estos logros dependen también del excelente trabajo y profesionalidad del personal investigador y de apoyo administrativo, lo que hace que el trabajo experimental y los recursos financieros de la r esearchers más eficientes. Por todo ello, queremos agradecer y felicitar a todos los investigadores y empleados del IN, así como a todas las personas que han contribuido y aportan a la excelencia y vitalidad de nuestra institución. También queremos agradecer a las Instituciones a las que pertenecemos, CSIC y UMH, el continuo apoyo a nuestra actividad y crecimiento.

Salvador Martínez, Director (hasta Septiembre de 2020)

Ángel Barco, Director (desde Octubre de 2020)

Quiénes somos

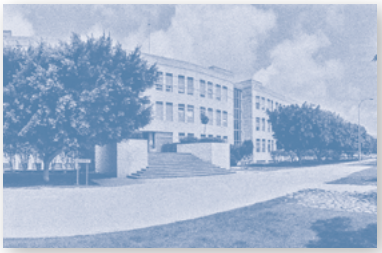
El IN, centro conjunto del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y la Universidad Miguel Hernández de Elche (UMH), es hoy el mayor centro financiado con fondos públicos dedicado a la investigación del cerebro tanto en condiciones normales como patológicas en España. Esto se logra mediante un enfoque multidisciplinario hacia el estudio de la estructura, función y desarrollo del sistema nervioso a nivel molecular, celular e integrativo. Más de 300 personas dedican todo su talento y esfuerzo a progresar en nuestro conocimiento de las bases biológicas de la función cerebral y los mecanismos de las enfermedades cerebrales. El IN mantiene una relación equilibrada entre hombres y mujeres, incluso en los más altos cargos directivos, y un alto nivel de internacionalidad que nos comprometemos a incrementar para convertirnos en un centro de referencia internacional en neurociencias. La acreditación como "Centro de Excelencia Severo Ochoa" en 2014 y su renovación en 2018 nos han permitido desarrollar un programa de investigación ambicioso y multidisciplinar, emprender nuevas iniciativas metodológicas y captar jóvenes investigadores con talento.

Un poco de historia

En 1990, la Generalitat Valenciana reconoció formalmente al Instituto de Neurociencias (IN) de la Universidad de Alicante (UA) como Instituto Universitario, constituido por un grupo de sus investigadores que, desde 1985, se había dedicado al estudio de la estructura y función del sistema nervioso. Más allá de la típica estructura departamental universitaria, los miembros del nuevo Instituto comenzaron a compartir no solo sus ideas, sino también la financiación y los recursos para mejorar su entorno de investigación. Al mismo tiempo, se creó un programa de doctorado

Un poco de historia

Universidad de Alicante — 1985
Un grupo de investigadores se dedicaron a estudiar la estructura y funciones del sistema nervioso



Instituto Universitario — 1990
reconocido formalmente por la Universidad de Alicante

Unidad Asociada — 1995
del Instituto Cajal CSIC

Universidad Miguel Hernández — 1996
traslado a la recién creada Universidad Miguel Hernández de Elche

Centro Mixto — 1999
UMH y CSIC

Construcción — 2001
del nuevo edificio

Traslado — 2004
al nuevo edificio

Inauguración — 2005
por su Majestad la Reina Sofía

Consolider-Ingenio grant — 2007
recibida por el IN

Consolider

Distinción Severo Ochoa — 2014
recibida por el IN

EXCELENCIA SEVERO OCHOA

para formar a jóvenes científicos en el campo de las neurociencias.

Cinco años después, el IN pasa a ser una “Unidad Asociada” del Instituto Cajal del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), y los dos primeros grupos de investigación del CSIC se trasladan a la “Unidad Asociada” en Alicante. En 1996, el Instituto junto con la Facultad de Medicina fue trasladado a la recién creada Universidad Miguel Hernández de Elche (UMH). Durante este período el Instituto estuvo ubicado físicamente en el edificio de la Facultad de Medicina, del Campus de San Juan.

EXCELENCIA SEVERO OCHOA

2018 Renovación de la SO recibida por el IN

20 Años UMH - CSIC 2019

1999 - 2019

20 AÑOS

INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

20º Aniversario IN

En 1999 se crea formalmente el IN como Centro Mixto de la UMH y el CSIC. Desde entonces, el IN ha reunido a científicos pertenecientes a ambas instituciones y ha contratado activamente a jóvenes investigadores proporcionando un entorno propicio para la creación y consolidación de nuevos grupos. En 2001, la UMH inició la construcción de un nuevo edificio destinado a albergar el IN con el apoyo de la Generalitat Valenciana. El mobiliario y el material de laboratorio fueron proporcionados por el CSIC. Los investigadores se trasladaron a las nuevas instalaciones en 2004, mientras que el edificio fue inaugurado oficialmente el 26 de septiembre de 2005 por Su Real Majestad la Reina Sofía de España.

Los años posteriores a la reubicación del IN en su edificio actual han vivido un importante período de expansión, convirtiéndose el IN en el mayor instituto español dedicado monográficamente al estudio del sistema nervioso y sus patologías. El incremento de personal se ha producido tanto en investigadores jóvenes como senior, varios de ellos de reconocido prestigio internacional. El IN alberga actualmente 33 grupos de investigación con más de 250 investigadores (Ver gráfico IN en Números: Personal).

La beca de investigación Consolider-Ingenio recibida en 2007 proporcionó una base sólida para el crecimiento y consolidación del IN como referencia nacional en investigación en neurociencias. Posteriormente, la acreditación como “Centro de Excelencia Severo Ochoa” en 2014 y su renovación en 2018 han permitido la consolidación de nuestro proyecto a través del desarrollo de un ambicioso y multidisciplinar programa de investigación. En 2019 celebramos nuestro 20 Aniversario con la fuerte vocación de seguir creciendo y progresar hacia un mejor conocimiento del cerebro y sus trastornos y mantenernos como buque insignia de la investigación en neurociencias en España.

Donde estamos

El IN está situado en la localidad de Sant Joan d'Alacant, a 7 Km de la ciudad de Alicante y a menos de 3 Km del Mar Mediterráneo, en una comarca favorecida por un clima excepcional durante todo el año. El IN está ubicado en el Campus de Ciencias de la Salud de la UMH, lo que brinda una amplia oportunidad de interacción con las Facultades de Medicina y Farmacia, el Hospital Universitario de San Juan, la Biblioteca de Ciencias de la Salud y otras instituciones ubicadas en el campus.

El IN alberga más de cincuenta laboratorios para grupos de investigación independientes en un edificio de aproximadamente 9.000 m2 distribuidos en cuatro plantas. Aproximadamente el 30% del edificio alberga instalaciones comunes con equipos de investigación de última generación para la investigación de vanguardia en neurociencias.

L.M. Gutiérrez

El instituto en cifras

Los científicos de IN han logrado reconocimiento tanto nacional como internacional, como lo demuestra su participación en múltiples programas nacionales e internacionales, y su éxito en la obtención de premios y fondos internacionales competitivos. El número e impacto de las publicaciones sitúan al IN como uno de los centros de investigación de mayor rango en España, competitivo a nivel europeo (Ver gráficos Factor de Impacto y Presupuesto)

PERSONAL

TITULAR
Personal investigador titular

43

100

APOYO
Personal administrativo y técnico

CONTRATADO
Personal investigador contratado

11

118

56

POSTDOC
Personal investigador postdoctoral

PREDOC
Personal investigador predoctoral

GÉNERO

60% Mujeres

40% Hombres

ORIGEN

Extranjeros 12%

Nacionales 88%

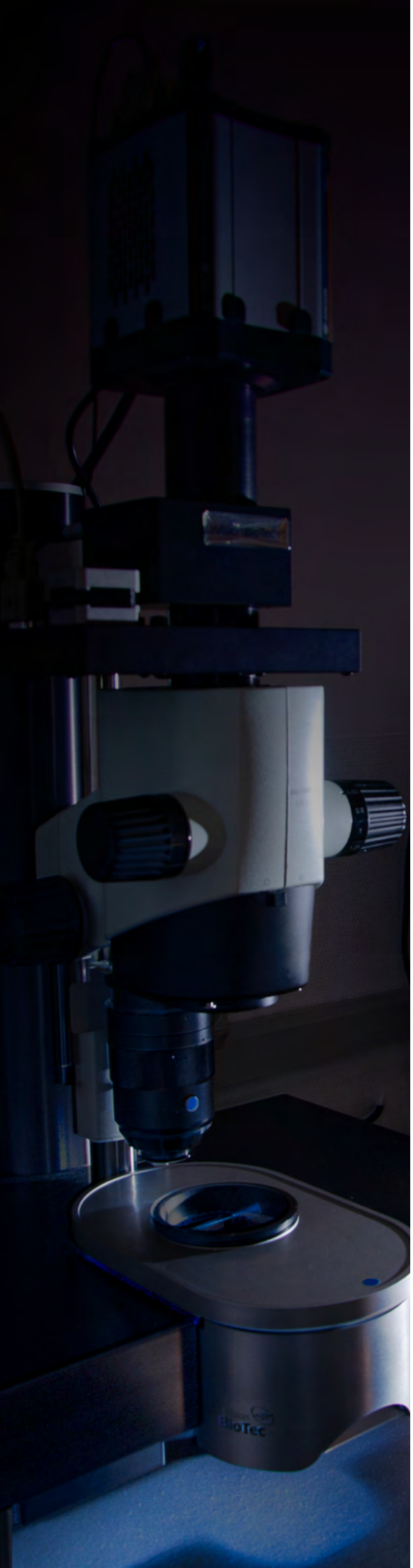
PUBLICACIONES
Web of Science

En el periodo de 2019 a 2020

174

7

IMPACTO
Factor de Impacto (FI)



Qué hacemos

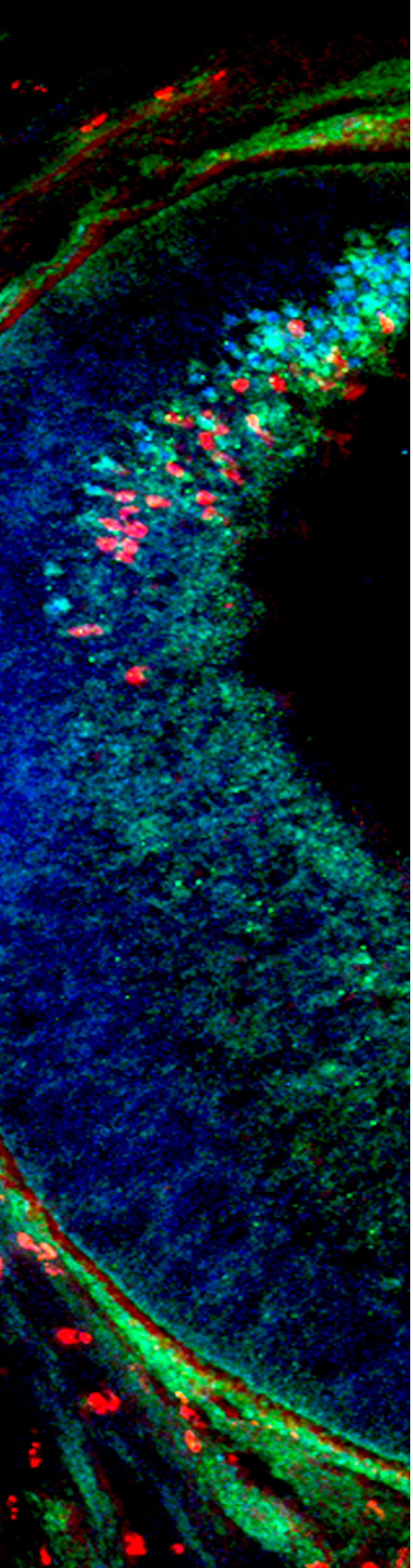
Nuestra principal actividad es la **INVESTIGACIÓN**. El IN ha contribuido a lo largo de su trayectoria a numerosos descubrimientos clave presentados en publicaciones en revistas de prestigio internacional y de alto impacto científico. Gracias al talento científico y la calidad de sus proyectos, nuestros investigadores obtienen un alto grado de financiación competitiva que nos permite, como instituto, mantener servicios de apoyo a la investigación tecnológicamente avanzados. La participación conjunta en las convocatorias de infraestructura, articulando necesidades y esfuerzos, han servido para incorporar al Centro las técnicas y tecnologías más modernas, que permiten a nuestros investigadores realizar los experimentos más avanzados y avanzar en el conocimiento del cerebro en igualdad de condiciones. con nuestros colegas europeos y estadounidenses. La repercusión de una mejor comprensión del cerebro en la construcción de la sociedad del futuro es enorme. La neurociencia está llamada a modificar las actitudes y costumbres humanas hacia mayores niveles de bienestar, así como a mejorar la adaptación a las nuevas circunstancias que enfrenta la humanidad. El IN aspira a contribuir a esta tarea.

Uno de los mayores desafíos que enfrenta la ciencia y la sociedad de hoy es comprender el cerebro.

Contamos con un Consejo Asesor Científico (SAB) externo que evalúa nuestra producción científica y asesora sobre la actividad investigadora y las estrategias del Instituto. Nuestro SAB actual está presidido por Claudio Sterm (UCL, Reino Unido) e incluye a Ranulfo Romo (UNAM, México), María Blasco (CNIO, España), Magdalena Götz (MCN, Alemania) y Michael Häusser (UCL, Reino Unido).

Los investigadores de IN no solo están comprometidos con el desafío de comprender cómo funciona el cerebro; la investigación de muchos grupos tiene una fuerte orientación traslacional. El IN aspira a convertirse en un referente en cuanto a **TRASLACIÓN** y colaboración entre investigadores básicos y clínicos en diferentes disciplinas.

El IN también está firmemente comprometido con la **INNOVACIÓN**. La iniciativa de la Generalitat Valenciana de crear una Agencia Valenciana de Innovación (AVI) para estimular la transferencia de los resultados de la investigación a la industria y la sociedad, ha permitido la creación de una Unidad Científica de Innovación Empresarial (UCIE) asociada al IN, denominada IN.PULSE , que esperamos contri-



buya a incrementar el impacto social de nuestra investigación en la economía y la industria valencianas, así como en el bienestar de los ciudadanos. Los primeros resultados han comenzado a ser evidentes en este período.

El IN es también una institución de enseñanza que quiere difundir la excelencia en la educación académica y técnica en neurociencia. El IN tiene una fuerte vocación por la **FORMACIÓN** y la **EDUCACIÓN** y aspira a formar nuevas generaciones de neurocientíficos. Nuestros investigadores junto con la UMH mantienen programas internacionales de Maestría y Doctorado en Neurociencia muy atractivos. Nuestro programa de doctorado ha sido galardonado con una mención como “Programa de Excelencia” por parte del Ministerio de Educación y se ha desarrollado durante más de 20 años formando cientos de neurocientíficos, algunos de los cuales son hoy líderes en sus campos. Además, durante el curso académico 2015-2016 iniciamos el Máster Internacional en Neurociencia. Se trata de un curso de un año con un total de 60 ECTS sobre aspectos básicos y avanzados de la neurociencia impartido por profesores de la Universidad y del CSIC en colaboración con el Máster en Biología del Desarrollo del Instituto Pasteur y la Universidad Paris VI (Pierre et Marie Curie).

La vocación formativa del IN se extiende a la sociedad en general. El IN organiza diversas actividades de **COMUNICACIÓN** científica, la más destacada es la celebración de la Semana Mundial del Cerebro con una semana de puertas abiertas que en 2019 alcanzó cifras récord de participación (más de 2.500 visitantes) y contó con retransmisiones de radio y televisión en directo de la UMH y RNE . En 2020, la situación de pandemia provocada por el COVID-19 nos obligó a cancelar esta actividad, ya muy popular en la sociedad alicantina, que esperamos retomar cuando sea posible.

El IN es muy activo en el establecimiento de **COLABORACIONES & ALIANZAS** con prestigiosos institutos internacionales, lo que permite el intercambio de investigadores, lograr una masa crítica de liderazgo internacional y acceso a tecnologías complementarias, y con otras instituciones y fuerzas activas de nuestra sociedad interesadas en promover la investigación. y educación en neurociencias.

Líneas de investigación y plan estratégico

Uno de los mayores desafíos que enfrenta la ciencia y la sociedad de hoy es comprender el cerebro y la base biológica del comportamiento humano, incluidas funciones tan diversas como el control del movimiento, el lenguaje, las sensaciones, las emociones o la conciencia. La promoción de programas educativos adecuados basados en una mejor comprensión de la maduración cerebral, la creciente exigencia de resiliencia para compensar la fragilidad cerebral durante la vida, junto con la necesidad de combatir las enfermedades psiquiátricas y neurodegenerativas de alta prevalencia, representan problemas de salud crecientes y una importante carga social en países occidentales desarrollados. Desafortunadamente, todavía hay relativamente poco conocimiento sobre la base celular y molecular de las funciones cerebrales complejas y las causas de las enfermedades mentales, y por esta razón existe un interés creciente en el estudio del sistema nervioso.

El IN redactó su primer plan estratégico en 2005. Desde entonces, hemos diseñado y puesto en marcha cuatro planes estratégicos de 4 años que dieron forma a la investigación y el crecimiento de nuestro Instituto y nos permiten posicionarnos como centro de excelencia en el área de investigación europea. Avanzamos hacia enfoques multidisciplinares y fortalecimos la investigación en torno a patologías del sistema nervioso. La adquisición de plataformas tecnológicas de vanguardia, como técnicas de imagen y metodologías ómicas orientadas al estudio y exploración del cerebro, es otro de los objetivos de IN. El instituto tiene vocación internacional y sigue buscando la incorporación de destacados científicos de todos los países, y una intensa colaboración con otros centros de investigación, especialmente en Europa. El aumento de nuestro impacto científico, la oferta docente internacional y la interacción con institutos tecnológicos para estimular plataformas de innovación, son tres líneas de trabajo para impulsar nuevos desafíos en el actual Plan de Acción de la IN para 2018-2021.

OBJETIVOS CIENTÍFICOS

In addition to the organization in three Departments, there is a second level of organization based on the seven research lines defined in The Strategic Research Plan of the IN (IN-SRP). These constitute a horizontal organization gathering members of different Departments around more specific research subjects. This horizontal (research lines)-vertical (Departments) structure favors synergistic interactions between our researchers, through an understanding of the brain from different viewpoints, disciplines and techniques.

Además de la organización en tres Departamentos, existe un segundo nivel de organización basado en las siete líneas de investigación definidas en el Plan Estratégico de Investigación del IN (IN-SRP). Estos constituyen una organización horizontal que reúne a miembros de diferentes Departamentos en torno a temas de investigación más específicos. Esta estructura horizontal (líneas de investigación) - vertical (Departamentos) favorece las interacciones sinérgicas entre nuestros investigadores, a través de una comprensión del cerebro desde diferentes puntos de vista, disciplinas y técnicas.

El objetivo principal del IN-SRP es aumentar el conocimiento sobre el funcionamiento normal del cerebro y las raíces biológicas de las enfermedades cerebrales, para mejorar la prevención, el diagnóstico, las terapias y el pronóstico.

Las principales líneas de investigación del IN-SRP son:

Línea IN-SR 1.- Determinación de los mecanismos genéticos y epigenéticos que regulan y coordinan la morfogénesis en los sistemas nerviosos central y periférico.

Línea IN-SR 2.- Hacia una mejor comprensión de la guía de axones y los movimientos de las células migratorias durante el desarrollo.

Línea IN-SR 3.- Descifrando los mecanismos moleculares y funcionales que orquestan la conectividad neuronal y el cableado cerebral.

Línea IN-SR 4.- Neurociencia de sistemas: estudiar los mecanismos moleculares y funcionales que controlan la formación, maduración y transducción sensorial de la sinapsis.

Línea IN-SR 5.- Dar luz sobre los mecanismos fisiopatológicos que provocan enfermedades degenerativas cerebrales y cáncer.

Línea IN-SR 6.- Comprender el papel de la inflamación en el funcionamiento normal y patológico del cerebro.

Línea IN-TSR 7: una línea transversal SR es arrojar luz sobre los mecanismos fisiopatológicos de las enfermedades mentales a nivel molecular, celular y sistémico y para implementar plataformas de cribado funcional de ultra alto rendimiento para el descubrimiento de genes y fármacos en modelos animales enfermos.

Estas líneas representan un enfoque multidisciplinar para estudiar los mecanismos moleculares y celulares que subyacen a la morfogénesis cerebral, el establecimiento sináptico y la maduración en los circuitos neuronales sensoriales, motores, sociales y emocionales; para comprender finalmente cómo la función combinatoria de estos circuitos explica la percepción, la cognición y el comportamiento. Debemos afrontar los retos que tiene por delante la neurociencia del futuro, fundamentados en el conocimiento holístico del desarrollo y maduración de la actividad cerebral a lo largo de todos los periodos de la vida, para comprender los mecanismos neurobiológicos del comportamiento normal y alterado. Es necesario integrar el estudio genético, molecular y estructural del cerebro con el dinamismo del tiempo, aplicado progresivamente a todos los niveles, neuronas y glía, desde la función sináptica hasta el conectoma, así como a las diferencias de género. El tiempo configura el orden jerárquico en los procesos que subyacen a la actividad mental, definiendo biomarcadores y su evolución dinámica, e identificando valores de normalidad con sus márgenes de confianza. También se necesitan biomarcadores para explorar los mecanismos de neuroplasticidad y resiliencia, cuyo conocimiento permitirá diagnósticos claros para abordar mejores estrategias terapéuticas. Por lo tanto, debemos incorporar el tiempo en nuestros diseños de investigación en ambos sentidos, explorando organismos a lo largo de sus períodos de vida y visualizando procesos neuronales en dispositivos tecnológicos sensibles en tiempo real. El IN durante los últimos años ha incrementado la tecnología para visualizar procesos in vivo y abordar experimentos en tiempo real.

Paralelamente a la realización de nuestro proyecto científico planeamos incrementar la calidad de la producción científica y el impacto internacional de nuestras publicaciones, con el fin de mejorar nuestra capacidad de obtención de subvenciones y contratos técnicos. Un requisito para la correcta realización de este programa, y también como consecuencia de sus resultados, es promover la especialización, estabilización y promoción de nuestras categorías de trabajadores, buscando una mayor calidad en los servicios técnicos y un equilibrio más coherente entre el personal investigador y técnico del IN.

Departamentos de Investigación

El Instituto está organizado en tres Departamentos de Investigación. Cada Departamento está formado por científicos que comparten intereses generales de investigación y enfoques técnicos.

Neurobiología del Desarrollo

La Unidad de Neurobiología del Desarrollo está compuesta por diez grupos de investigación dedicados al estudio del 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 formación de circuitos funcionales, sinaptogénesis y plasticidad celular. Utilizamos técnicas funcionales, genéticas, celulares, moleculares y de embriología experimental.

Neurobiología Celular y de Sistemas

Los grupos de investigación de la Unidad de Neurobiología Celular y de Sistemas estudian los procesos integrativos del sistema nervioso, combinando para ello herramientas moleculares, electrofisiológicas, optogenética, imagen cerebral y comportamiento. Los estudios abarcan diversos modelos animales (Drosophila, ratón, ratas) y estudios en humanos. Los temas específicos de investigación incluyen la transmisión sináptica y sinaptopatías, la organización funcional de las redes cerebrales y su plasticidad, transducción y percepción sensorial, integración sensorimotora, formación de memoria, y las bases neuronales y principios de organización del comportamiento animal.

Neurobiología Molecular y Neuropatología

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 la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, la adicción a drogas o el dolor neuropático.

C. García Frigola

Grupos de Investigación

Neurobiología del Desarrollo

17 **Neurogénesis y expansión cortical**
Víctor Borrell (CSIC)

20 **División asimétrica de células madre neurales en desarrollo y tumorogénesis**
Ana Carmena (CSIC)

22 **Mecanismos moleculares de control del crecimiento y cáncer en Drosophila**
María Domínguez (CSIC)

26 **Desarrollo y ensamblaje de los circuitos bilaterales en el sistema nervioso**
Eloísa Herrera (CSIC)

29 **Desarrollo, plasticidad y regeneración de circuitos talamocorticales**
Guillermina López-Bendito (CSIC)

32 **Embriología experimental**
Salvador Martínez (UMH)
Constantino Sotelo (UMH)
Eduardo de Puelles (UMH)
Diego Echevarría (UMH)

35 **Neurogénesis temprana y maduración cerebral**
Javier Morante (CSIC)

37 **Plasticidad celular en desarrollo y enfermedad**
M. Angela Nieto (CSIC)
Berta L. Sánchez-Laorden (CSIC)

41 **Neurogenética molecular**
Francisco J. Tejedor (CSIC)

V. Murcia Belmonte

Neurobiología Celular y de Sistemas

44 **Plasticidad de los circuitos cerebrales**
Santiago Canals (CSIC)

47 **Neurobiología ocular**
Juana Gallar (UMH)
Mª Carmen Acosta (UMH)
Víctor Meseguer (UMH)

50 **Fisiología de la corteza cerebral**
Emilio Geijo (UMH)

53 **Comportamiento de los organismos**
Álex Gómez-Marín (CSIC)

55 **Transducción sensorial mecánica en mamíferos**
Ana Gomis (CSIC)
Elvira de la Peña (UMH)

58 **Neuromodulación sináptica**
Sandra Jurado Sánchez (CSIC)

60 **Fisiología sináptica**
Juan Lerma (CSIC)

64 **Facultades cognitivas e interacciones sociales**
Felix Leroy (CSIC)

66 **Circuitos neuronales de la conducta social**
Cristina Márquez Vega (UMH)

68 **Laboratorio de neurociencia visual**
Luis M. Martínez (UMH)

70 **Desarrollo, refinamiento y consolidación de circuitos neuronales**
Isabel Pérez Otaño (CSIC)

73 **Procesamiento sensorio-motor en áreas subcorticales**
Ramón Reig García (CSIC)

75 **Bases neurogenéticas del comportamiento**
Juan Antonio Sánchez Alcañiz (UMH)

77 **Conectividad y función de circuitos somatosensoriales**
Francisco José Taberner Sanchis (CSIC)

79 **Transducción sensorial y nocicepción**
Félix Viana (CSIC)
Carlos Belmonte (UMH)

82 **Fisiología molecular y celular de la transmisión sináptica**
John F. Wesseling (CSIC)

J. Gallar Martínez

Neurobiología Molecular y Neuropatología

84 **Mecanismos transcripcionales y epigenéticos de la plasticidad neuronal y sus trastornos**
Ángel Barco (CSIC)

87 **Control molecular de la mielinización axonal**
Hugo Cabedo (UMH)

89 **Neuropsicofarmacología translacional de las patologías neurológicas y psiquiátricas**
Teresa Femenía (UMH)

91 **Mecanismos moleculares de la neurosecreción**
Luis M. Gutiérrez (UMH)
Salvador Viniegra (UMH)
Manuel Criado (UMH)

93 **Plasticidad celular y neuropatología**
José P. López-Atalaya (CSIC)

96 **Neuropsicofarmacología traslacional de las patologías neurológicas y psiquiátricas**
Jorge Manzanares (UMH)

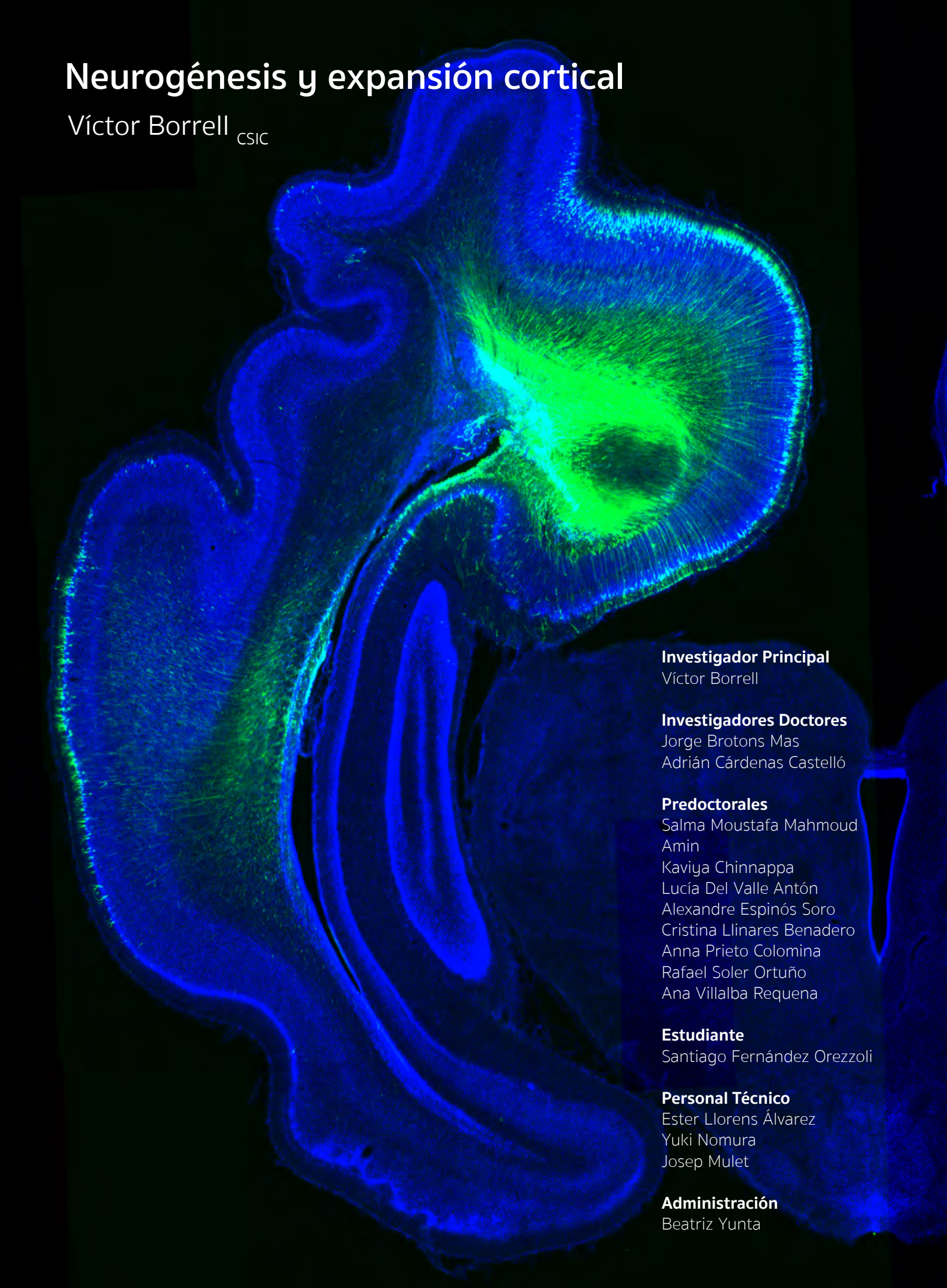
99 **Mecanismos moleculares alterados en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias**
Javier Sáez Valero (UMH)
Salud García Ayllón (UMH)

101 **Epi-genómica funcional del envejecimiento y la enfermedad de Alzheimer**
José Vicente Sánchez Mut (CSIC)

A. Giner de Gracia

Neurogénesis y expansión cortical

Víctor Borrell CSIC



Investigador Principal
Víctor Borrell

Investigadores Doctores
Jorge Brotons Mas
Adrián Cárdenas Castelló

Predoctorales
Salma Moustafa Mahmoud Amin
Kaviya Chinnappa
Lucía Del Valle Antón
Alexandre Espinós Soro
Cristina Llinares Benadero
Anna Prieto Colomina
Rafael Soler Ortuño
Ana Villalba Requena

Estudiante
Santiago Fernández Orezzoli

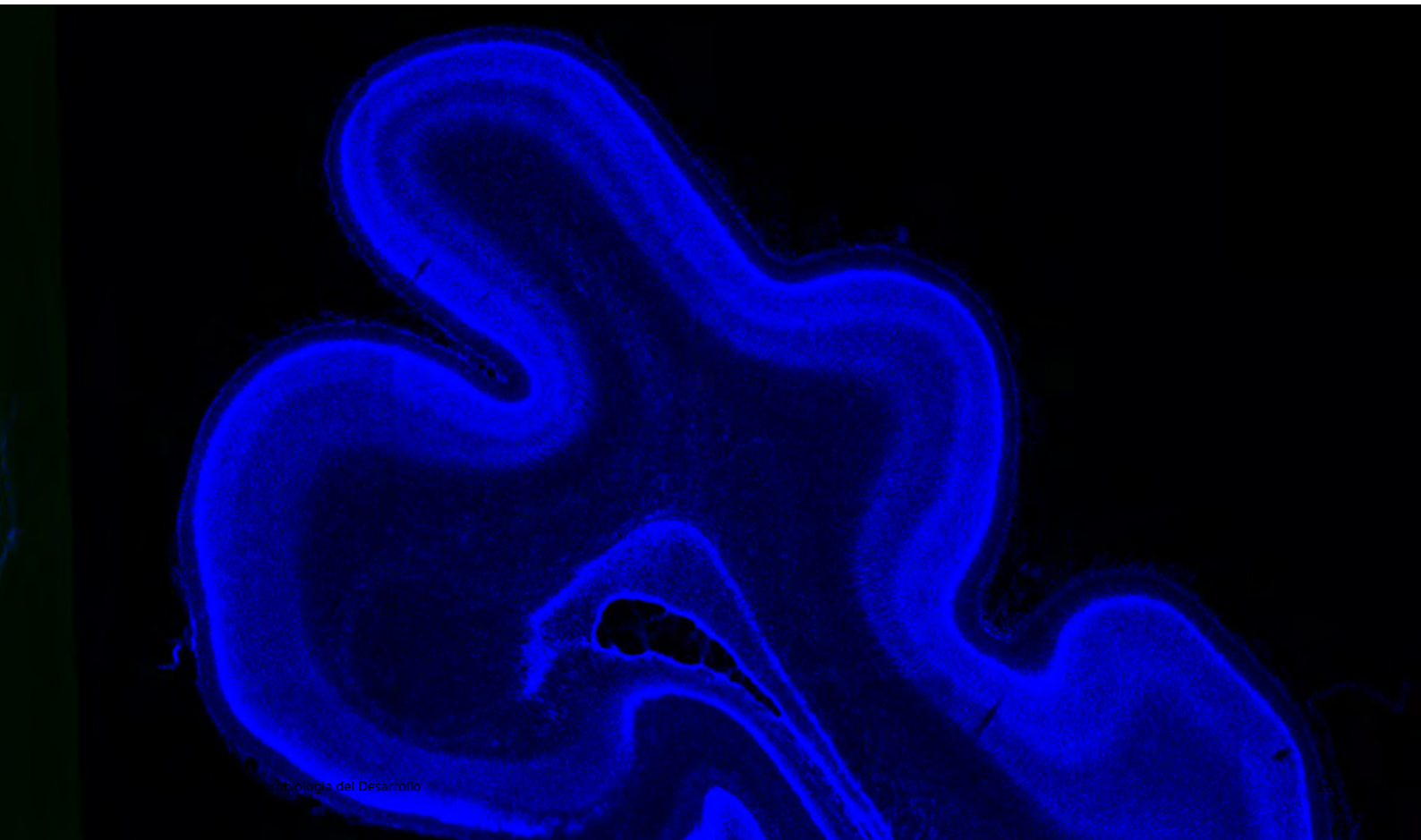
Personal Técnico
Ester Llorens Álvarez
Yuki Nomura
Josep Mulet

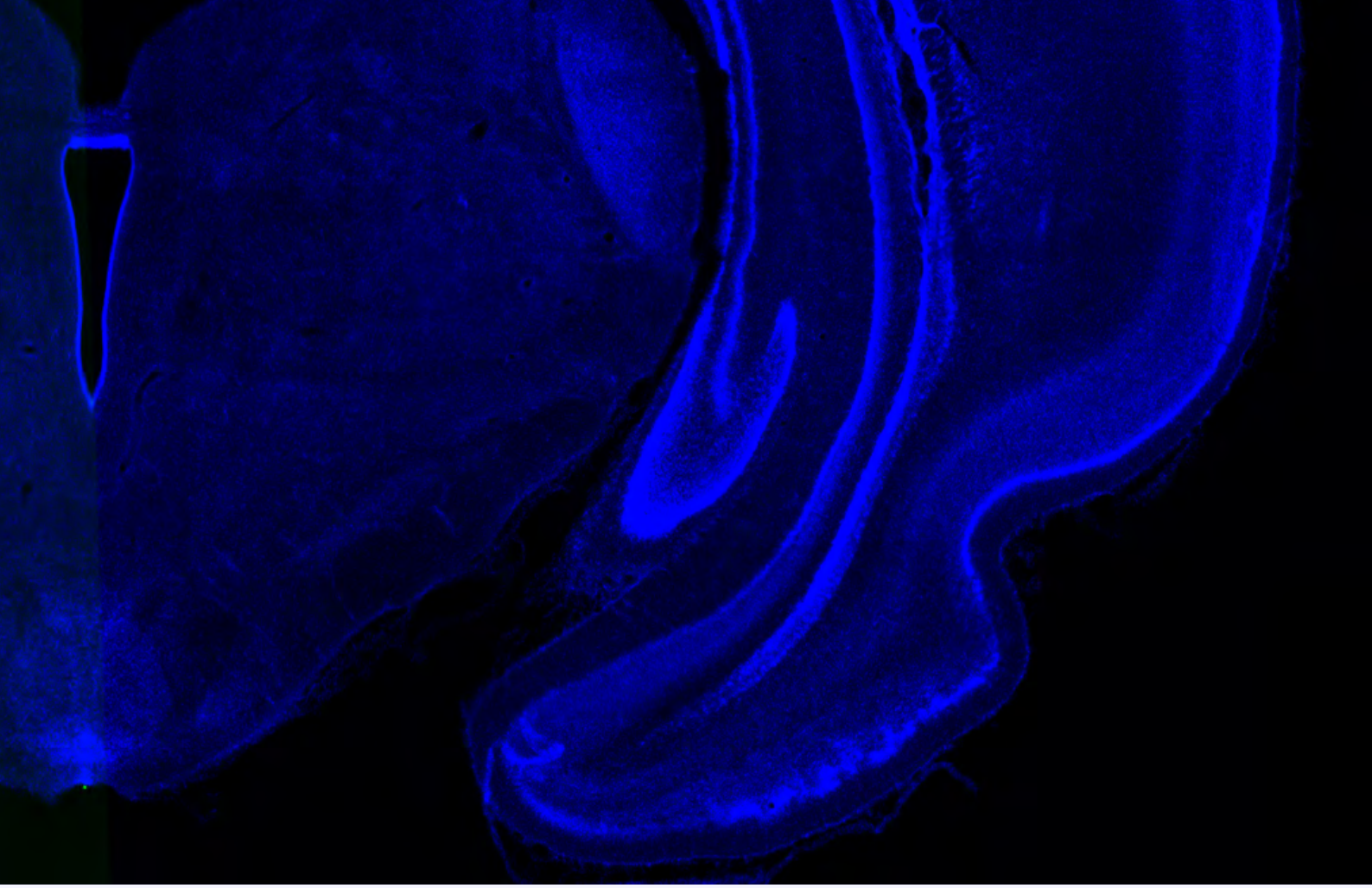
Administración
Beatriz Yunta

Nuestro laboratorio está interesado en comprender los mecanismos celulares y moleculares que controlan la expansión y el plegamiento 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 sí misma en patrones estereotípicos.

En los últimos años se han identificado múltiples genes cuya mutación en humanos da lugar a déficit intelectual y de aprendizaje, y epilepsia intratable. Estas mutaciones aparecen siempre ligadas a defectos de desarrollo cortical durante el desarrollo fetal, 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, moleculares y genéticos implicados en la expansión y el plegamiento de la corteza cerebral en salud y en la enfermedad, y sus consecuencias sobre la función de los circuitos corticales. Para ello combinamos análisis transcriptómicos y epigenómicos a nivel de capas corticales individuales y células únicas (Dropseq), con una amplia variedad de modelos animales experimentales (serpiente, pollo, ratón, hurón, organoides cerebrales) y estratégias para la manipulación genética del cerebro en desarrollo (incluyendo electroporación in vitro, in ovo e in vivo, vectores virales, animales transgénicos y knock-out). Nuestros análisis fenotípicos abarcan desde técnicas de imagen de última generación en tejido fijado y vivo, a métodos de histología, y biología celular y molecular, resonancia magnética estructural y tractografía, e imagen óptica de señales intrínsecas para desvelar la arquitectura funcional de la corteza cerebral. Como continuación de nuestros estudios publicados recientemente, actualmente estamos estudiando la evolución de mecanismos genéticos que regulan la expansión de la corteza cerebral en amniotas y el establecimiento de patrones de plegamiento cortical, y el impacto de estos mecanismos en la función cortical.





Fernández V, Martínez-Martínez MA, Prieto-Colomina A, Cárdenas A, Soler R, Dori M, Tomasello U, Nomura Y, López-Atalaya JP, Calegari C, Borrell V (2020) "Repression of Irs2 by let-7 miRNAs is essential for homeostasis of the telencephalic neuroepithelium." **EMBO Journal** 19:e105479

Llinares-Benadero C, Borrell V (2019) "Deconstructing cortical folding: genetic, cellular and mechanical determinants." **Nature Reviews Neuroscience** 20:161-176

Cárdenas A, Villalba A, De Juan Romero C, Picó E, Kyrousi C, Tzika AC, Tessier-Lavigne M, Ma L, Drukker M, Cappello S, Borrell V (2018) "Evolution of cortical neurogenesis in amniotes controlled by Robo signaling levels." **Cell** 174:590-606.e21

Borrell V (2018) "How cells fold the cerebral cortex" **Journal of Neuroscience** 38:776-783

De Juan Romero C, Borrell V (2017) "Genetic maps and patterns of cerebral cortex folding" **Curr Opin Cell Biol** 49:31-37

Del Toro D, Ruff T, Cederfjäll E, Villalba A, Seyit-Bremer G, Borrell V, Klein R(2017) "Regulation of cerebral cortex folding by controlling neuronal migration via FLRT adhesion molecules." **Cell** 169:621-635

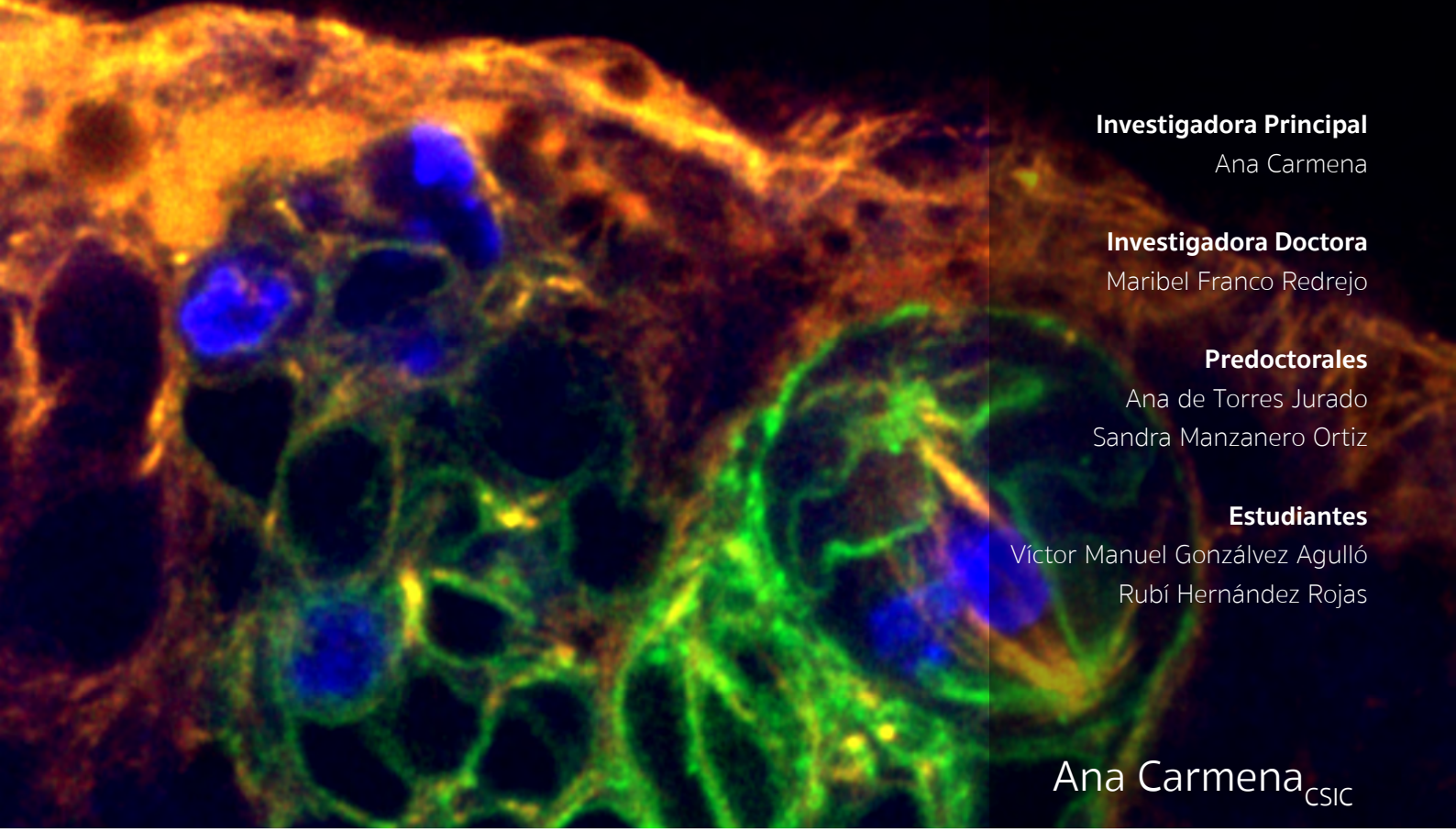
Florio M, Borrell V, Huttner W (2017) "Human-specific genomic signatures of neocortical expansion" **Curr Opin Neurobiol** 42:33-44

Fernández V, Llinares-Benadero C, Borrell V (2016) "Cerebral cortex expansion and folding: what have we learned?" **EMBO Journal** 35:1021–1044

Martínez-Martínez M, De Juan Romero C, Fernández V, Cárdenas A, Götz M, Borrell V (2016) "A restricted period for formation of outer subventricular zone defined by Cdh1 and Trnp1 levels" **Nature Communications** 7:11812

De Juan Romero C, Bruder C, Martínez-Martínez M, Tomasello U, Sanz-Anquela JM, Borrell V (2015) "Discrete domains of gene expression in germinal layers distinguish the development of gyrencephaly" **EMBO Journal** 34:1859-1874

Borrell V, Götz M (2014) "Role of Radial Glia cells in cerebral cortex folding" **Curr Opin Neurobiol** 27:39–46



División asimétrica de células madre neurales en desarrollo y tumorogénesis

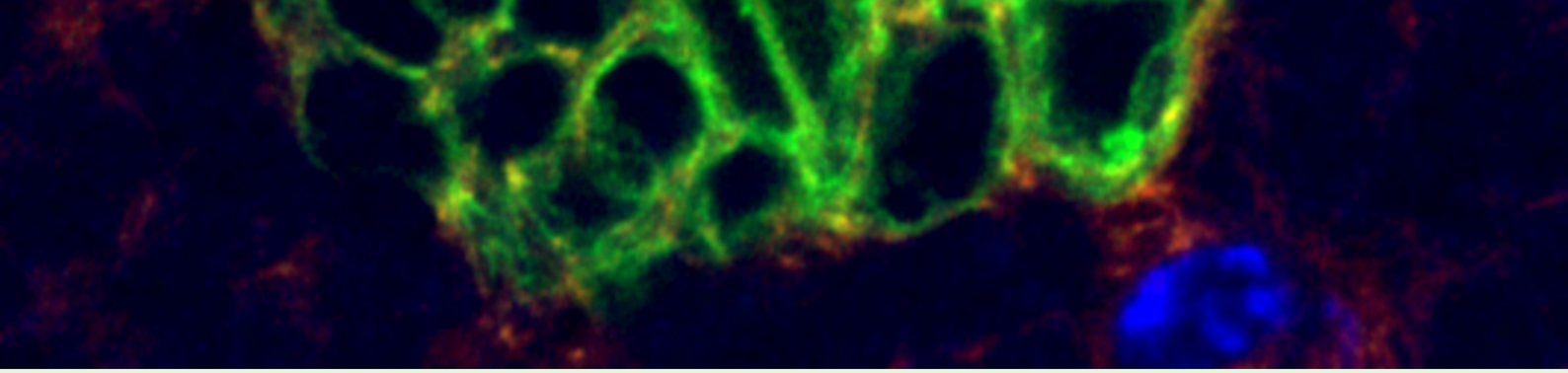
Uno de los grandes retos en Neurobiología del Desarrollo es comprender cómo se genera la inmensa variedad de tipos neurales que constituyen el sistema nervioso. La División Celular Asimétrica es un mecanismo universal y clave para la generación de diversidad celular y es, asimismo, un proceso crítico en la Biología del Cáncer y de las Células Madre. Nuestro grupo está actualmente centrado en analizar en profundidad este proceso tanto durante el desarrollo como en el contexto de tumorogénesis. El objetivo de nuestra investigación es descifrar las redes de señalización funcionales responsables de los mecanismos tanto autónomos como no-autónomos que regulan el proceso de división asimétrica. En este contexto, consideramos que las proteínas con dominios PDZ (PSD-95, Dlg, ZO-1), incluídas las proteínas PDZ Canoe/Afadin y Scribble, son excelentes candidatos como nodos integradores entre vías de señalización durante este proceso. Llevamos a cabo nuestra investigación integrando técnicas de Genética, Biología Celular, Bioquímica, Biología Molecular y Proteómica.

Específicamente, estamos interesados en estudiar y contribuir a responder tres preguntas fundamentales en el campo:

1. Cuáles son los mecanismos que regulan la asimetría de la división para finalmente generar dos células hijas diferentes? Nuestro sistema modelo para responder a esta cuestión son los neuroblastos embrionarios y larvarios, células madre neurales del sistema nervioso central de *Drosophila*.

2. Cuáles son los mecanismos que controlan el cambio de un modo de división simétrico a uno asimétrico? Nuestro sistema modelo para responder a esta cuestión es el "Lóbulo Óptico del cerebro larvario de *Drosophila*".

3. Cuáles son las conexiones entre los procesos de división celular asimétrica y tumorogénesis? Nuestro sistema modelo para abordar esta pregunta son los neuroblastos de tipo II presentes en el cerebro larvario de *Drosophila*.



Carmena, A. (2020) The Case of the Scribble Polarity Module in Asymmetric Neuroblast Division in Development and Tumorigenesis International **Journal of Molecular Sciences** doi: 10.3390/ijms21082865

Carmena, A. (2019) Non-muscle myosin II activation: adding a classical touch to ROCK **Small GTPases** doi: 10.1080/21541248.2019.1671148

Franco, M. and Carmena, A. (2019) Measurement of Mitotic Spindle Angle and Mitotic Cell Distance in Fixed Tissue **Bio-Protocols** doi: 10.21769

Franco M. and Carmena, A. (2019) Eph signaling in mitotic spindle orientation: what´s your angle here? **Cell Cycle** DOI: 10.1080/15384101.2019.1658479

Franco, M and Carmena, A. (2019) Eph signaling controls mitotic spindle orientation and cell proliferation in neuroepithelial cells **Journal of Cell Biology** doi: 10.1083/jcb.201807157

Carmena, A. (2018) Compromising asymmetric stem cell division in Drosophila central brain: Revisiting the connections with tumorigenesis. **Fly** 12 (1), 71-80

Rives-Quinto, N., Franco, M., de Torres-Jurado, A. and Carmena, A. (2017) Synergism between canoe and scribble mutations causes tumor-like overgrowth via Ras activation in neural stem cells and epithelia **Development** 144, 2570-2583

Keder, A. Rives-Quinto, N. Aerne, B., Franco, M., Tapon, N. and Carmena, A. (2015) The Hippo Pathway Core Cassette Regulates Asymmetric Cell Division **Current Biology** 25, 2739-2750

Pérez-Gómez, R., Slováková, J., Rives-Quinto, N., Krejci, A. and Carmena, A. (2013) A Serrate-Notch-Canoe complex mediates glial-neuroepithelial cell interactions essential during Drosophila optic lobe development **J Cell Sci.** 126, 4873-4884

Keder, A.and Carmena, A. (2013) Cytoplasmic protein motility and polarized sorting during asymmetric cell division **WIREs Dev Biol.** Doi: 10.1002/wdev.116

Carmena, A. (2012) A big new job for small GTPases. **Small GTPases** 3 (3): 1-4

Slováková, J., Speicher, S., Sánchez-Soriano, N., Prokop, A. and Carmena, A. (2012) The Actin-Binding Protein Canoe/AF-6 Forms a Complex with Robo and Is Required for Slit-Robo Signaling During Axon Pathfinding at the CNS Midline **J Neurosci** 32 (29): 10035-10044.

Slováková, J. and Carmena, A. (2011) Canoe/AF-6 functions at the CNS midline glia in a complex with Shotgun and Wrapper-Nrx-IV during neuron-glia interactions. **Development,** 138: 1563-1571.

Carmena, A*., Makarova, A. and Speicher, S. (2011) The Rap1-Rgl-Ral signaling network regulates neuroblast cortical polarity and spindle orientation. **J Cell Biol**, 195: 553-562. (*corresponding author)

Carmena, A. (2009) Aproaching Drosophila development through proteomic tools and databases: At the hub of the post-genomic era. **Mech. Dev.** 126: 761-770.

Speicher, S., Fischer, A., Knoblich, J and Carmena, A. (2008). The Drosophila PDZ Protein Canoe Regulates the Asymmetric Division of Neural and Muscle Progenitors. **Current Biology**, 18: 831-838.

Carmena, A. (2008) Signaling networks during development: the case of asymmetric cell division in the Drosophila nervous system. **Dev. Biol.** 321: 1-17.

Carmena, A*, Speicher, S and Balylies, M. (2006) The PDZ protein Canoe/AF-6 Links Ras-MAPK, Notch and Wingless/Wnt Signaling Pathways by Directly Interacting with Ras, Notch and Dishevelled **PLoS ONE** 1(1): e66. doi:10.1371/journal.pone.0000066 (*corresponding author)

Mecanismos moleculares de control del crecimiento y cáncer en Drosophila

María Domíngez[CSIC]

Investigadora Principal
María Domínguez

Investigadores Doctores
Dolors Ferrés Marcó
Diana M. Vallejo Martínez
Nahuel Villegas Nieto
Flora Stephano (invited researcher)

Predoctorales
Lucía García López
Sergio Juárez Carreño
Roberto Santoro

Estudiante de Postgrado
Daniel Tendero López

Estudiantes de Grado
Pablo Hernández
Adrián Bernabé

Personal Técnico
Esther Ballesta Illán
Irene Oliveira Ávalos
Laura Mira Valdelvira
Mª Consuelo Martínez-Moratalla

Administración
Rosa Sánchez Cayuela

Nuestros estudios se centran en tres proyectos complementarios: El cerebro mantiene el tamaño del cuerpo bajo control: el tamaño final del animal es extraordinariamente constante dentro de las especies y esta constancia es más llamativa cuando consideramos cómo las partes izquierda y derecha, cómo nuestras piernas o brazos, o las alas de un insecto, coinciden con precisión en tamaño y forma. La importancia de la simetría bilateral, o más específicamente, la falta de simetría, es evidente ya que, por ejemplo, se relaciona con la visión efectiva o la locomoción coordinada y es un indicador importante de algunas enfermedades. La genética y el ruido medio ambiental, las enfermedades y el estrés físico, pueden perturbar los programas de crecimiento del desarrollo que pueden causar desviaciones y variabilidad, y una proporción y simetría bilateral imperfecta. Para limitar la variación resultante, los organismos infantiles tienen la capacidad de amortiguar la variabilidad a través de mecanismos homeostáticos con el fin de alcanzar el tamaño final correcto. Nuestro trabajo ha definido el primer mecanismo molecular subyacente a dicho control homeostático al identificar un nuevo péptido similar a la insulina, que llamamos Dilp8, y a su receptor Lgr3, un

miembro de la familia de receptores de la hormona relaxina. Lgr3 se necesita en las neuronas y mostramos que las neuronas Lgr3 actúan como neuronas "hub" que reciben señales Dilp8 y distribuyen información de "crecimiento" a otras poblaciones neuronales (células productoras de insulina y neuronas productoras de PTTH) ajustando los niveles de insulina, ecdisona, y hormonas infantiles, estabilizando así el tamaño del cuerpo y órganos en respuesta a las asimetrías de tamaño y a las perturbaciones del crecimiento.

A nivel de órgano, el control adecuado del crecimiento está gobernado por centros de señalización especializados dentro de los órganos en desarrollo, conocidos como "organizadores", así como fuerzas mecánicas y factores autónomos celulares. Nos hemos centrado en las vías de señalización de Notch y de Hedgehog, que tienen un papel crucial en el establecimiento de organizadores promotores del crecimiento a lo largo de los ejes dorsal-ventral (DV) y anterior-posterior (AP), respectivamente. Estos organizadores emiten señales que promueven el crecimiento global de los órganos que también influyen en los patrones a gran escala y la especificación del destino celular a través de mecanismos que todavía no se comprenden por completo. Nuestro trabajo ha revelado, por ejemplo, cómo la señalización a través del receptor Notch se usa reiteradamente en el control del crecimiento de los órganos, especificación del destino celular, apoptosis/supervivencia y diferenciación celular con el fin de asegurar el correcto tamaño y forma del órgano, y también para redefinir la relación con otras vías de especificación de crecimiento que podrían ser interacciones universales relevantes en la regulación del crecimiento en otras especies, incluidos los humanos.

El cribado genómico para nuevos genes y mecanismos del cáncer: hemos sido pioneros en el desarrollo de cribados genéticos de alto rendimiento para identificar nuevos genes que cooperan en la iniciación y progresión de tumores. A través de estos cribados, hemos identificado nuevos nexos de cáncer que incluyen el sinergismo entre Notch y silenciadores epigenéticos en la transformación maligna o la cooperación entre Notch y la vía de Pten / PI3K / AKT en impulsar la invasión tumoral que también se conserva en las leucemias humanas. En colaboración con el Dr. Borggrefe, hemos demostrado que las histonas demetilasas y las metiltransferasas son componentes centrales del complejo silenciador de Notch en el crecimiento tisular y la tumorogénesis. Nuestros screens también identificaron microRNAs conservados miR-8 (llamados miR-200 en humanos) y miR-7 en la regulación espacio-temporal de las vías de señalización Notch, Hedgehog y EGFR, durante el desarrollo y la tumorogénesis y su participación en la homeostasis del tejido adulta.

Cribado in vivo de alto rendimiento para el descubrimiento de fármacos anticancerígenos: la mosca de la fruta, Drosophila melanogaster ha sido un caballo de batalla de la genética y la biología del desarrollo durante casi un siglo, pero no ha sido hasta hace poco que se ha logrado alcanzar su verdadero potencial para el análisis genético y celular de la metástasis tumoral. Recientemente, hemos implementado una plataforma de alto rendimiento de bajo coste y muy eficaz para el descubrimiento de nuevas drogas utilizando moscas con tumores oculares inducidos por manipulaciones genéticas definidas. Como prueba de concepto, hemos analizado una biblioteca de fármacos comerciales de compuestos que bloquean eficazmente la tumorogénesis inducida por la cooperación entre Notch y PI3K / Akt con menos efectos secundarios que los inhibidores de la vía actual. La plataforma de cribado, las novedosas herramientas para el descubrimiento de fármacos y los estudios del cáncer in vivo que hemos desarrollado, han sentado las bases para futuros screens de detección de drogas destinadas a identificar estrategias alternativas para el tratamiento de la metástasis y la inflamación relacionada con el cáncer.

Juarez-Carreño S, Morante J, Dominguez M* (2018) The role of Dilp8-Lgr3 systemic signalling and local factors in the robustness of body symmetry and size **Cell Stress** 2018 Nov 13; 2(12):340 - 361; doi: 10.15698/cst2018.12.167

Giaimo BD, Ferrante F, Vallejo DM, Hein K, Gutierrez-Perez I, Nist A, Stiewe T, Mittler G, Herold S, Zimmermann T, Bartkuhn M, Schwarz P, Oswald F, Dominguez M and Borggrefe T. (2018) Histone variant H2A.Z deposition and acetylation directs the canonical Notch signaling response. **Nucleic Acids Research** 2018 Sep 19;46(16):8197-8215. doi: 10.1093/nar/gky551

Villegas SN§, Gombos R, García-López L, Gutiérrez-Pérez I, García-Castillo J, Vallejo DM, Da Ros V, Ballesta-Illán E, Mihály J, Dominguez M§ (2018) PI3K/Akt Cooperates with Oncogenic Notch by Inducing Nitric Oxide-Dependent Inflammation. **Cell Reports** 2018 Mar 6; 22(10):2541-2549. doi: 10.1016/j.celrep.2018.02.049. PMID: 29514083

Dominguez M, Morante J, Ken Ong, Ze'ev Hochberg (2016) In Depth Conversation: A brain circuit that synchronizes growth and maturation. **Yearbook of Pediatric Endocrinology 2016, Haymarket, Teddington** 2016

Oswald F, Rodriguez P, Giaimo BD, Antonello ZA, Mira L, Mittler G, Thiel VN, Collins KJ, Tabaja N, Cizelsky W, Rothe M, Kuhl SJ, Kuhl M, Ferrante F, Hein K, Kovall RA, Dominguez M and Borggrefe T (2016) A phospho-dependent mechanism involving NCoR and KMT2D controls a permissive chromatin state at Notch target genes. **Nucleic Acids Research** 2016 Jun 2;44(10):4703-20. doi: 10.1093/nar/gkw105. Epub 2016 Feb 23.

Vallejo DM#, Juarez S#, Bolivar J, Morante J*, Dominguez M* (2015) A brain circuit that synchronizes growth and maturation revealed through Dilp8 binding to Lgr3. **Science** 2015 13;350(6262):aac6767. doi: 10.1126/science.aac6767.

Reiff T#, Jacobson J#, Cognigni P#, Antonello Z#, Ballesta-Illan E, Tan KT, Yew JY, Dominguez M*, Miguel-Aliaga I* (2015) Endocrine remodelling of the adult intestine sustains reproduction in Drosophila. **eLife** 2015 Jul. 28; 4:e06930. doi: 10.7554/eLife.06930.00).

Antonello, ZA, Reiff, T, Ballesta-Illan, E, M. Dominguez (2015) Robust intestinal homeostasis relies on cellular plasticity in enteroblasts mediated by miR-8-Escargot switch. **EMBO J** 2015 34(15):2025-41. doi: 10.15252/embj.20159151

Ríos-Barrera LD, Gutiérrez-Pérez I, Dominguez M, Riesgo-Escovar JR (2015) acal is a Long Non-coding RNA in JNK Signaling in Epithelial Shape Changes during Drosophila Dorsal Closure. **PLoS Genet** 2015 11(2): e1004927. doi:10.1371/journal.pgen.1004927

Dominguez M. (2014) Oncogenic programmes and Notch activity: an 'organized crime'? Semin Cell Dev Biol **Semin Cell Dev Biol** 2014 Apr;28:78-85. doi: 10.1016/j.semcdb.2014.04.012. Epub 2014 Apr 26.

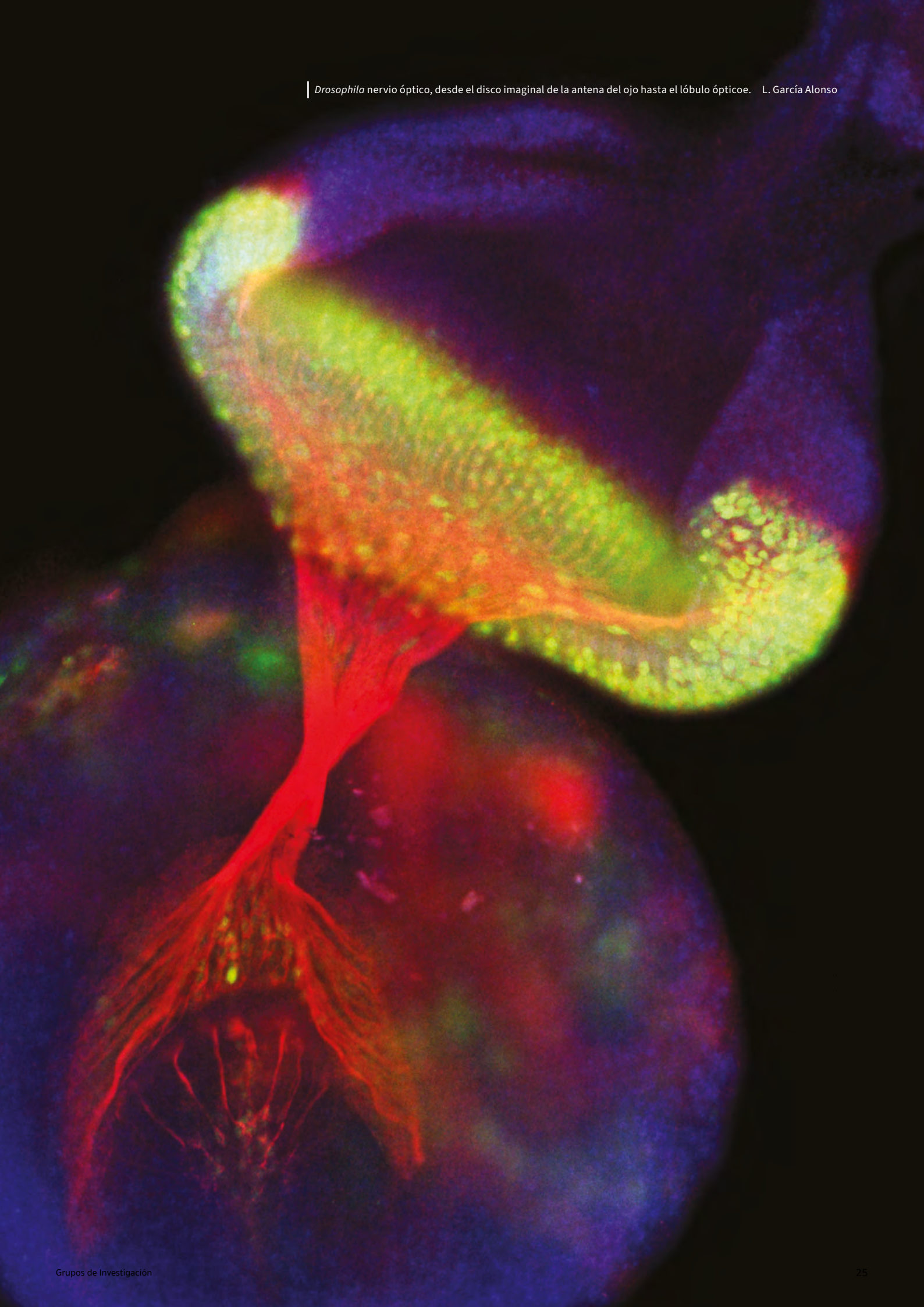
Morante J*, Vallejo DM, Desplan C. & Dominguez M. (2013) Conserved miR-8/miR-200 Defines a Glial Niche that Controls Neuroepithelial Expansion and Neuroblast Transition. **Dev Cell** 2013 Oct 28;27(2):174-87. doi: 10.1016/j.devcel.2013.09.018. Epub 2013 Oct 17

Mulero MC, 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 IkBa 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 I, Ferres-Marco D, Dominguez M. (2013) Dampening the signals transduced through hedgehog signal via microRNA miR-7 facilitates Notch-induced tumourigenesis. **PLOS Biol** 2013 May; 11(5):e1001554. doi: 10.1371/journal.pbio.1001554. Epub 2013 May 7.

Ntziachristos P, Tsirigos 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

Garelli A, Gontijo A, Miguela V, Caparros E, Dominguez M (2012) Imaginal discs secrete insulin-like peptide 8 to mediate plasticity of growth and maturation time. **Science** 2012 336 (6081): 579-582 doi: 10.1126/science.1216735.



Drosophila nervio óptico, desde el disco imaginal de la antena del ojo hasta el lóbulo ópticoe. L. García Alonso

Desarrollo y ensamblaje de los circuitos bilaterales en el sistema nervioso

Eloísa Herrera CSIC

Investigadora Principal
Eloísa Herrera

Investigadores Doctores
Augusto Escalante Rodríguez
Marta Fernández Nogales
María Cruz Morenilla Palao
Verónica Murcia Belmonte
Carlos Sánchez Huertas

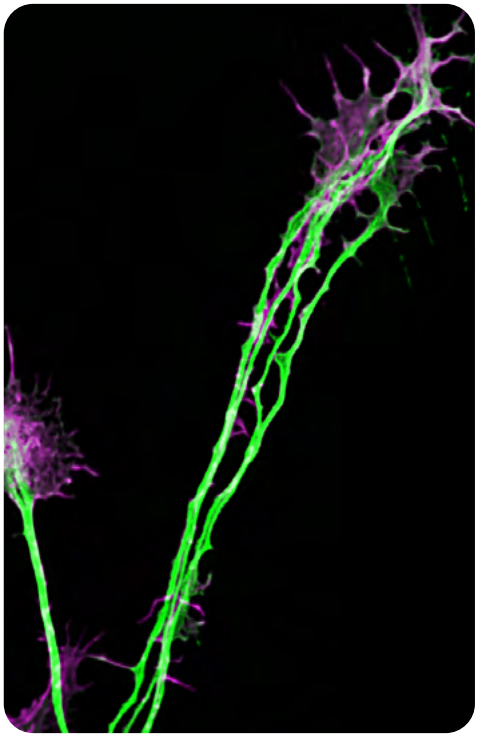
Predoctorales
Aida Giner de Gracia
Rocío González Martínez
Iván Guzmán Robledo
María Teresa López Cascales
Santiago Negueruela Lázaro

Personal Técnico
Diana Baeza Soler
Yaiza L. Coca Ulloa
Macarena Herrera González de la Higuera

Administración
Beatriz Yunta Arce

M. Fernández Nogales

El preciso cableado y funcionamiento del sistema nervioso depende en gran medida de una adecuada navegación de los axones neuronales que les permita alcanzar sus destinos finales y establecer las conexiones correctas durante el desarrollo del cerebro. Guiados por la acción concertada de moléculas atractivas y repulsivas, los conos de crecimiento de los axones neuronales cambian rápidamente su respuesta a medida que crecen y se mueven de un punto intermedio al siguiente. Las principales familias de moléculas guía axonal y sus receptores involucrados en este proceso han sido descritas. Sin embargo, los mecanismos moleculares que regulan la reprogramación axonal de un punto de decisión al siguiente no son tan conocidos. En nuestro laboratorio utilizamos el sistema visual de mamíferos como modelo para identificar nuevos mecanismos transcripcionales, epigenéticos y dependientes de actividad neuronal, que regulan la navegación axonal y el ensamblaje de los circuitos para posteriormente analizar en qué medida nuestros descubrimientos en el sistema visual aplican en otros circuitos del SNC.



V. Murcia Belmonte

Escalante A, González-Martínez R, Herrera E (2020) New techniques for studying neurodevelopment **Faculty Opinions** 2020, 9:17

Morenilla-Palao C , López-Cascales MT, López-Atalaya JP, Baeza D, Calvo L, Barco A, Herrera E (2020) A Zic2-regulated switch in a non-canonical Wnt/ß-catenin pathway is essential for the formation of bilateral circuits **Science Advances** 6(46): eaaz8797

Murcia-Belmonte V, Coca Y, Vegar C, Negueruela S, de Juan Romero C, Valiño A, Sala S, DaSilva R, Kania A, Borrell V, Martinez LM, Erskine L, Herrera E (2019) A Retino-retinal Projection Guided by Unc5c Emerged in Species with Retinal Waves **Current Biology** 29(7):1149-1160

del Blanco B, Guiretti D, Tomasoni T, Lopez-Cascales MT, Muñoz-Viana R, Lipinski M, Scandaglia M, Coca Y, Olivares R, Herrera E, Valor LM, Barco A (2019) CBP and SRF co-regulate dendritic growth and synaptic maturation **Cell Death and Differentiation** 26(11):2208-2222

Herrera E, Agudo-Barriuso M, Murcia-Belmonte V (2018) Cranial Pair II: The Optic Nerves **Anatomical Records** 2018 Oct 10. doi: 10.1002/ar.23922

Herrera E (2018) Rodent Zic Genes in Neural Network Wiring **Advances in Experimental Medicine and Biology** 1046:209-230

Fernández-Nogales M*, Murcia-Belmonte V*, Yu Chen H, Herrera E* (2018) The peripheral eye: A neurogenic area with potential to treat retinal pathologies? **Progress in Retinal and Eye Research** 68:110-123.

Herrera E*, Sitko AA, Bovolenta P* (2018) Shh-ushing Midline Crossing through Remote Protein Transport **Neuron** 97(2):256-258

Herrera E*, Erskine L, Morenilla-Palao C (2017) Guidance of retinal axons in mammals **Seminars in Cell & Developmental Biology** Nov 26. pii: S1084-9521(17)30299-9

Ruiz-Reig N, Andrés B, Huilgol D, Grove E, Tissir F, Tole S, Theil T, Herrera E* and Fairén A* (2017) mGluR1/Iot cells do not originate in the pallium but in the lateral thalamic eminence **Cerebral Cortex** 27(5):2841-2856

Marcucci F, Murcia-Belmonte V, Wang Q, Coca Y, Ferreiro-Galve S, Kuwajima T, Khalid S, Ross ME, Mason C and Herrera E* (2016) The Ciliary Margin Zone of the Mammalian Retina Generates Retinal Ganglion Cells **Cell Reports** 17(12): 3153–3164 (Cover caption)

Murillo B, Ruiz-Reig N, Herrera M, Fairén A and Herrera E* (2015) Zic2 Controls the Migration of Specific Neuronal Populations in the Developing Forebrain **Journal of Neuroscience** 35(32):11266 –11280

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)

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**. 13;31(15):5673-81.

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

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).

M. Fernández Nogales

Desarrollo, plasticidad y regeneración de circuitos talamocorticales

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 los 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 abor-

dando tres preguntas principales: i) cuáles son los mecanismos dependientes de actividad neuronal implicados en la guía axonal de las conexiones talamocorticales, ii) cuál es el la función del tálamo y su conectividad en los cambios neuroplásticos provocados en la corteza por la deprivación sensorial, y iii) estudio de la reprogramación de células talámicas para restaurar circuitos y función sensorial. En el contexto de dichos proyectos utilizamos varios programas experimentales, que incluyen: imagen de la actividad neuronal en tiempo real, manipulación de la expresión de genes in vivo, biología celular y molecular, bioquímica, cultivos celulares y electrofisiología. Así, hemos realizado experimentos de ganancia y pérdida de función para poner de manifiesto nuevos mecanismos implicados en el desarrollo y re-conectividad de esta proyección axonal (ver Science 2019; CurrOpiNeurob 2018; NatComm 2017; Cerebral Cortex 2016; EMBO Reports 2015; Current Biology 2014, Nature Neuroscience 2012, Journal of Neuroscience 2012, Current Biology 2011, Neuron 2011, PLoS Biology 2009, J Neurosci 2007, Cell 2006, Nat Rev Neurosci 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.

Investigadora Principal
Guillermina López-Bendito

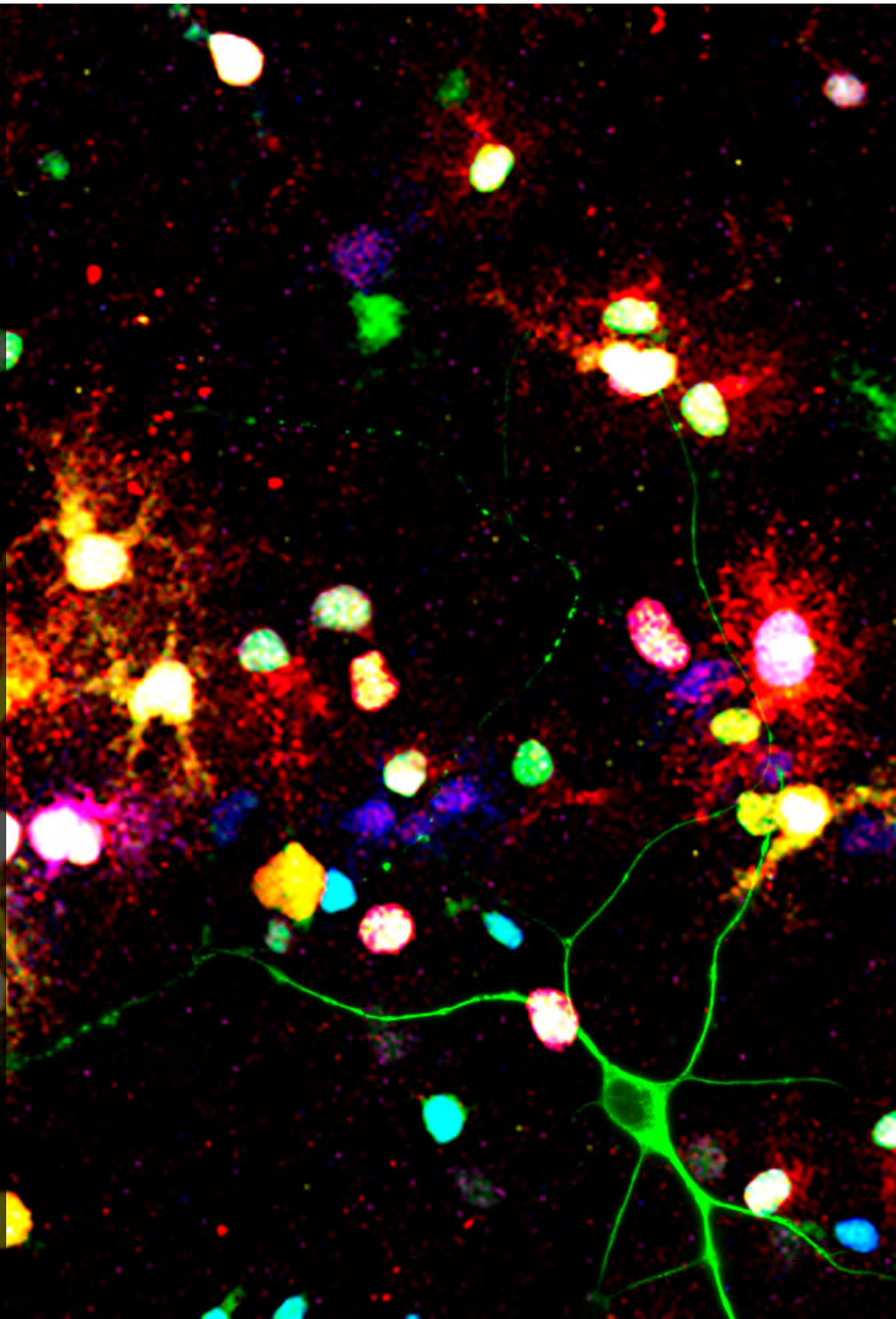
Investigador Asociado
Miguel Angel Valdeolmillos López

Investigadores Doctores
Francisco Martini
Juan Antonio Moreno Bravo
Teresa Guillamón Vivancos
Verónica Moreno Juan
Daniel Torres Romero

Predoctorales
Álvaro Herrero
Leticia Pérez Saiz
Irene Huerga Gómez
Mar Anibal Martínez
Chrysoula Giasafaki
Lorenzo Puche Aroca
Pablo Castellano Ruiz
Francesco Dori

Personal Técnico
Luis Miguel Rodríguez Malmierca
Rafael Susín Carmona
Belén Andrés Bañon

Administración
Helena Campos Martín



Antón-Bolaños N, Sempere-Ferràndez A, Guillamón-Vivancos T, Martini FJ, Pérez-Saiz L, Gezelius H, Filipchuk A, Valdeolmillos M, López-Bendito G. (2019) Prenatal activity from thalamic neurons governs the emergence of functional cortical maps in mice **Science** 7;364(6444):987-990.

Kolodkin AL, López-Bendito G. (2018) Editorial Overview: Developmental neuroscience. **Curr Opin Neurobiol** Dec 53:iii-vi.

López-Bendito G. (2018) Development of the Thalamocortical Interactions: Past, Present and Future **Neuroscience** Aug 10;385:67-74

Anton Bolaños N, Espinosa Martinez A, López-Bendito G (2018) Developmental interactions between thalamus and cortex: a true love reciprocal story. **Curr Opin Neurobiol** Oct (52)33-41

Martini FJ, Moreno-Juan V, Filipchuk A, Valdeolmillos M, López-Bendito G. (2017) Impact of thalamocortical input on barrel cortex development. **Neuroscience** Jan (368)246-255

Moreno-Juan V, Filipchuk A, Antón-Bolaños N, Mezzera C, Gezelius H, Andrés B, Rodríguez-Malmierca L, Susín R, Schaad O, Iwasato T, Schüle R, Rutlin M, Nelson S, Ducret S, Valdeolmillos M, Rijli FM, López-Bendito G. (2017) Prenatal thalamic waves regulate cortical area size prior to sensory processing. **Nat Commun** Feb 3;8:14172.

Gezelius H, López-Bendito G. (2017) Thalamic neuronal specification and early circuit formation. **Dev Neurobiol** Jul;77(7):830-843.

Gezelius H, Moreno-Juan V, Mezzera C, Thakurela S, Rodríguez-Malmierca LM, Pistolic J, Benes V, Tiwari VK, López-Bendito G. (2016) Genetic Labeling of Nuclei-Specific Thalamocortical Neurons Reveals Putative Sensory-Modality Specific Genes **Cereb Cortex.** Nov 1;27(11):5054-5069

Morello F, Prasad AA, Rehberg K, Vieira de Sá R, Antón-Bolaños N, Leyva-Diaz E, Adolfs Y, Tissir F, López-Bendito G, Pasterkamp RJ. (2015) Frizzled3 Controls Axonal Polarity and Intermediate Target Entry during Striatal Pathway Development. **J Neurosci.** Oct 21;35(42):14205-19

Castillo-Paterna M, Moreno-Juan V, Filipchuk A, Rodríguez-Malmierca L, Susín R, López-Bendito G (2015) DCC functions as an accelerator of thalamocortical axonal growth downstream of spontaneous thalamic activity **EMBO Rep.** Jul;16(7):851-62.

Garel S, López-Bendito G. (2014 Inputs from the thalamocortical system on axon pathfinding mechanisms **Curr Opin Neurobiol** Aug;27:143-50

Leyva-Díaz E, del Toro D, Menal MJ, Cambray S, Susín R, Tessier-Lavigne M, Klein R, Egea J, López-Bendito G. (2014) FLRT3 is a Robo1-interacting protein that determines Netrin-1 attraction in developing axons **Curr Biol.** Mar 3;24(5):494-508

Mire E, Mezzera C, Leyva-Díaz E, Paternain AV, Squarzoni 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

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 .

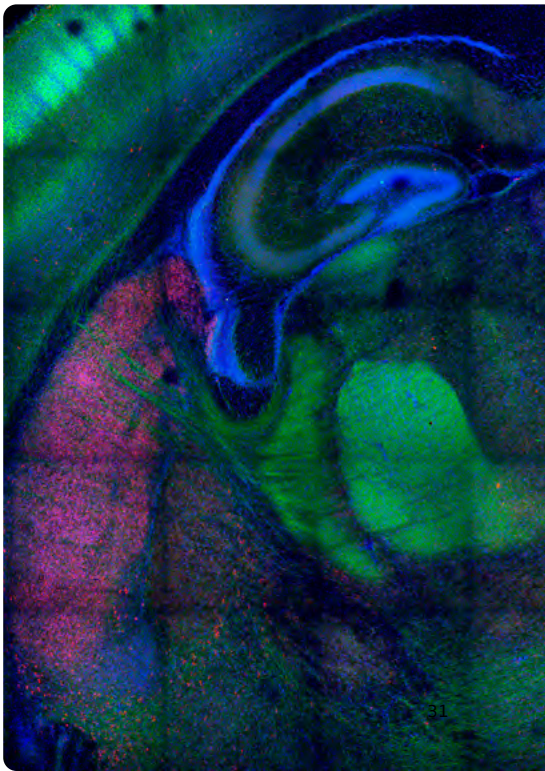
Bielle F, Marcos-Mondejar P, Keita M, Mailhes C, Verney C, Nguyen Ba-Charvet K, Tessier-Lavigne M, López-Bendito G, Garel S (2011) Slit2 activity on the migration of guidepost neurons shapes thalamic projections during development and evolution. **Neuron** 69: 1085-1098.

Sánchez-Alcañiz JA, Haege S, Mueller W, Pla R, Mackay F, Schulz S, López-Bendito G, Stumm R, Marín O (2011) Cxcr7 controls neuronal migration by regulating chemokine responsivenes. **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.

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.



Embriología experimental

Salvador Martínez$_{UMH}$
Constantino Sotelo$_{UMH}$
Eduardo de Puelles$_{UMH}$
Diego Echevarría$_{UMH}$

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, diencéfalo y telencéfalo, 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 en los siguientes procesos patológicos: lisencefalia, 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).

Conectividad del Sistema Límbico: estudio de los procesos moleculares y celulares implicados en la guía axonal durante el desarrollo del Sistema Límbico. Nos hemos centrado en las conexiones aferentes y eferentes de la Habénula como estación central entre los componentes telencefálicos y rombencefálicos. Este enfoque lo completamos con análisis funcional por optogenética y comportamiento animal.

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.

Investigadores Principales
Salvador Martínez Pérez
Emilio Geijo Barrientos
Constantino Sotelo Martínez
Eduardo de Puelles Martínez de la Torre
Diego Echevarria Aza

Investigadores Doctores
Raquel García López
Ana Isabel Pombero García
Diego Pastor Campos
Maria de la Paz Quesada
Abraham Andreu Cervera
María del Carmen Lillo Navarro
Rut Valdor
Marta Martínez Morgan
Carlos Bueno López
María Luisa Molina

Predoctorales
Rita Robles Rico
Verónica Company Devesa
Iris Juarez Leal
Antonio Almenar LLuch
Claudia Pérez García

Personal Técnico
Alicia Estirado Bronchalo
Francisca Almagro García
María Dolores Riquelme Dolera

Administración
María Jesús Arencibia Rojas

M.P.Madrigal;J.A. Moreno -Bravo;J.E. Martinez -Lopez; Martinez; S., E. Puelles. 2015 Mesencephalic origin of the rostral Substantia nigra pars reticulate **Brain Structure and Function** DOI 10.1007/s00429-014-0980-9 IF: 6.618 PMID 25579066

Jones J, Estirado A, Redondo C, Pacheco -Torres J, Sirerol-Piquer Ms, Garcia-Verdugo Jm, Martinez S. 2015 Mesenchymal stem cells improve motor functions and decrease neurodegeneration in ataxic mice **Mol** Ther Vol. 23, no. 1 130 IF.: 6.227 PMID 25070719

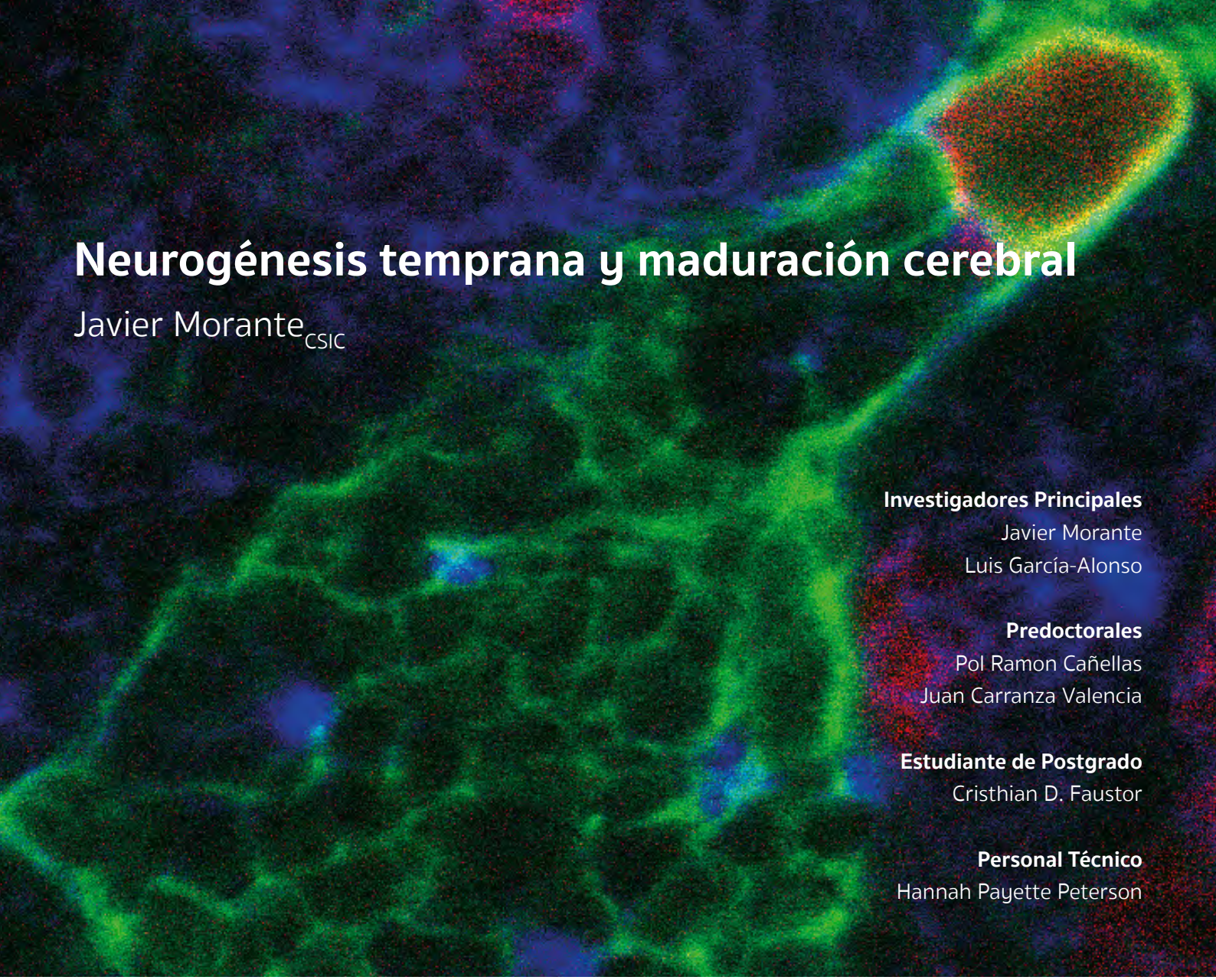
Mecklenburg N, Martinez- Lopez Je, Moreno-Bravo Ja, Perez-Balaguer A, Puelles E, Martinez S 2014 Growth and differentiation factor 10 (Gdf10) is involved in Bergmann glial cell development under Shh regulation **Glia** Oct;62(10):1713-23. doi: 10.1002/glia.22710. Epub 2014 Jun 25 IF.: 6.031 PMID:24963847

Carol L. Thompson[1], Lydia Ng[1] et al 2014 A high resolution spatiotemporal atlas of gene expression of the C57Bl/6J developing mouse brain" **Neuron** Jul. 16;83(2):309-23: doi: 10.1016/j.neuron 2014.05.033. Epub 2014 Jun 19 IF. : 15.054 PMID 24952961

Tabarés-Seisdedos, R., Dumont, N., Baudot, A., Valderas, Jm., Climent, J., Valencia, A., Crespo-Facorro, B., Vieta, E., Gómez Beneyto, M., Martinez S, Rubenstein N. J 2011 No paradox, no progress: inverse cáncer comorbidity in people with other complex diseases. Personal view **Lancet Oncology** 12: 04-608 IF.: 24.690 PMID: 21498115

(1) Graciana Diez-Roux, Sandro Banfi et al. 2011 High-Resolution Anatomical Atlas of the Transcriptome in the Mouse Embryo **PLoS Biol**. 9 (1) IF.: 11.896 PMID: 2952961

García-Ayllón MS, Cauli O, Silveyra MX, Rodrigo R, Candela A, Compañ A, Jover R, Pérez-Mateo M, Martínez S, Felipo V, Sáez-Valero J. 2008 Brain cholinergic impairment in liver failure. **Brain** 131(11), pp.2946-2956 IF.:9.196 PMID 18772221



Neurogénesis temprana y maduración cerebral

Javier Morante CSIC

Investigadores Principales
Javier Morante
Luis García-Alonso

Predoctorales
Pol Ramon Cañellas
Juan Carranza Valencia

Estudiante de Postgrado
Cristhian D. Faustor

Personal Técnico
Hannah Payette Peterson

Durante el desarrollo de un organismo, la liberación de hormonas esteroides circulantes procedentes de los circuitos neuroendocrinos induce la transición del crecimiento juvenil a la maduración sexual en humanos e insectos por igual. El inicio de este cambio es un proceso estrictamente controlado, que requiere la evaluación de puntos de control basados en los niveles de nutrientes y el estado de crecimiento para decidir si activar estos circuitos neuroendocrinos y liberar esteroides que desencadenan la maduración o, por el contrario, continuar con el desarrollo juvenil.

Cómo exactamente se integran estas señales externas e internas para dictar cuándo un animal puede alcanzar la madurez sexual, así como qué mecanismos moleculares y celulares que actúan a nivel de las células neuroendocrinas desencadenan esta decisión crítica, sigue siendo un misterio fascinante.

La obesidad infantil, cuya prevalencia está aumentando hasta alcanzar proporciones pandémicas, se ha asociado en niñas con una pubertad precoz. Por otro lado, la desnutrición y el entrenamiento físico intensivo pueden retrasar la pubertad. Trabajos previos en ratones y humanos también han demostrado que una deficiencia de leptina, una hormona secretada por la grasa, o sus receptores, que señalan la cantidad de reservas de energía en el cuerpo a los circuitos neuroendocrinos, conduce a hiperfagia, obesidad de inicio temprano, y retraso o incapacidad total para iniciar la transición puberal.

En nuestro grupo de investigación utilizamos *Drosophila*, con el objetivo de identificar los mecanismos moleculares y celulares, y los circuitos neuroendocrinos necesarios para la regulación de la maduración sexual y el control del peso corporal.

H. Mira, J. Morante. (2020) Neurogenesis from embryo to adult – lessons from flies and mice **Frontiers in Cell and Developmental Biology** 8: 533. doi: 10.3389/fcell.2020.00533.

P. Ramon-Cañellas, H. Payette Peterson, J. Morante (2019) From early to late neurogenesis: Neural progenitors and the glial niche from a fly's point of view **Neuroscience** 399: 39-52.

S. Juarez-Carreño, J. Morante, M. Domínguez (2018) The role of Dilp8-Lgr3 systemic signalling and local factors in the robustness of body symmetry and size **Cell Stress** 2 (12): 340-361

D.M. Vallejo#, S. Juarez-Carreño#, J. Bolivar, J. Morante*, M. Domínguez* (2015). A brain circuit that synchronizes growth and maturation revealed through Dilp8 binding to Lgr3. **Science** 350(6262):aac6767

J. Morante*, D.M. Vallejo, C. Desplan, M. Domínguez. (2013) The conserved mir-8/mir-200 microRNA defines a glialniche that controls neuroepithelial expansion and neuroblast generation in Drosophila. **Developmental Cell** (Cover caption) 27(2): 174-187

X. Li, T. Erclik, C. Bertet, Z. Chen, R. Voutev, S. Venkatesh, J. Morante, A. Celik, C. Desplan. (2013) Temporal patterning of Drosophila medulla neuroblasts controls neural fates. **Nature** 498(7455):456-62

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 adhesión and neuregulin signalling. **PlosONE** 7: e40647

J. Morante, T. Erclik, C. Desplan (2011) Cell migration in Drosophila optic lobe neurons is controlled by eyeless/Pax-6 **Development** 138(4):687-93

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.

J. Morante, C. Desplan (2008) The color vision circuit in the medulla of Drosophila **Current Biology** 18(8):553-65.

J. Morante, C. Desplan, A. Celik (2007) Generating patterned arrays of photoreceptors **Current Opinion in Genetics and Development** 17(4):314-9

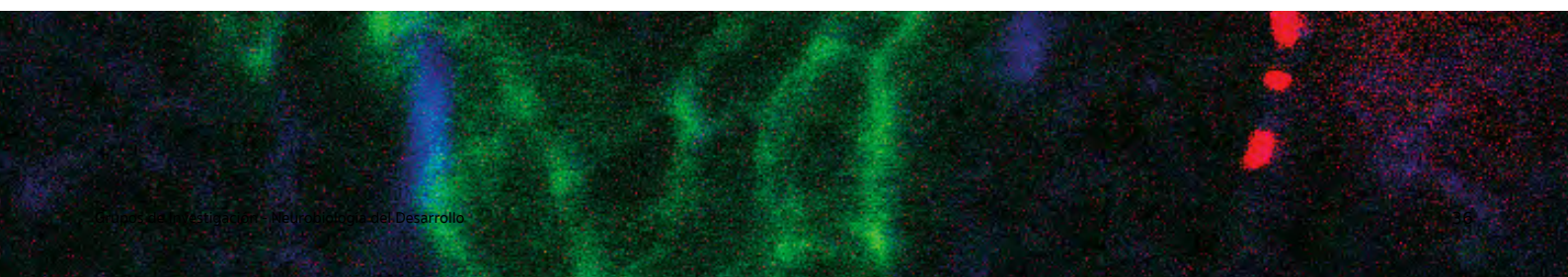
Kristiansen, L., Velasquez, E., Romani, S., Baars, S., Berezin, V., Bock, E., Hortsch, M., Garcia-Alonso, L. (2005). Genetic analysis of an overlapping functional requirement for L1- and NCAM-type proteins during sensory axon guidance in Drosophila. **Mol. Cell. Neurosci**., 28: 141-152.

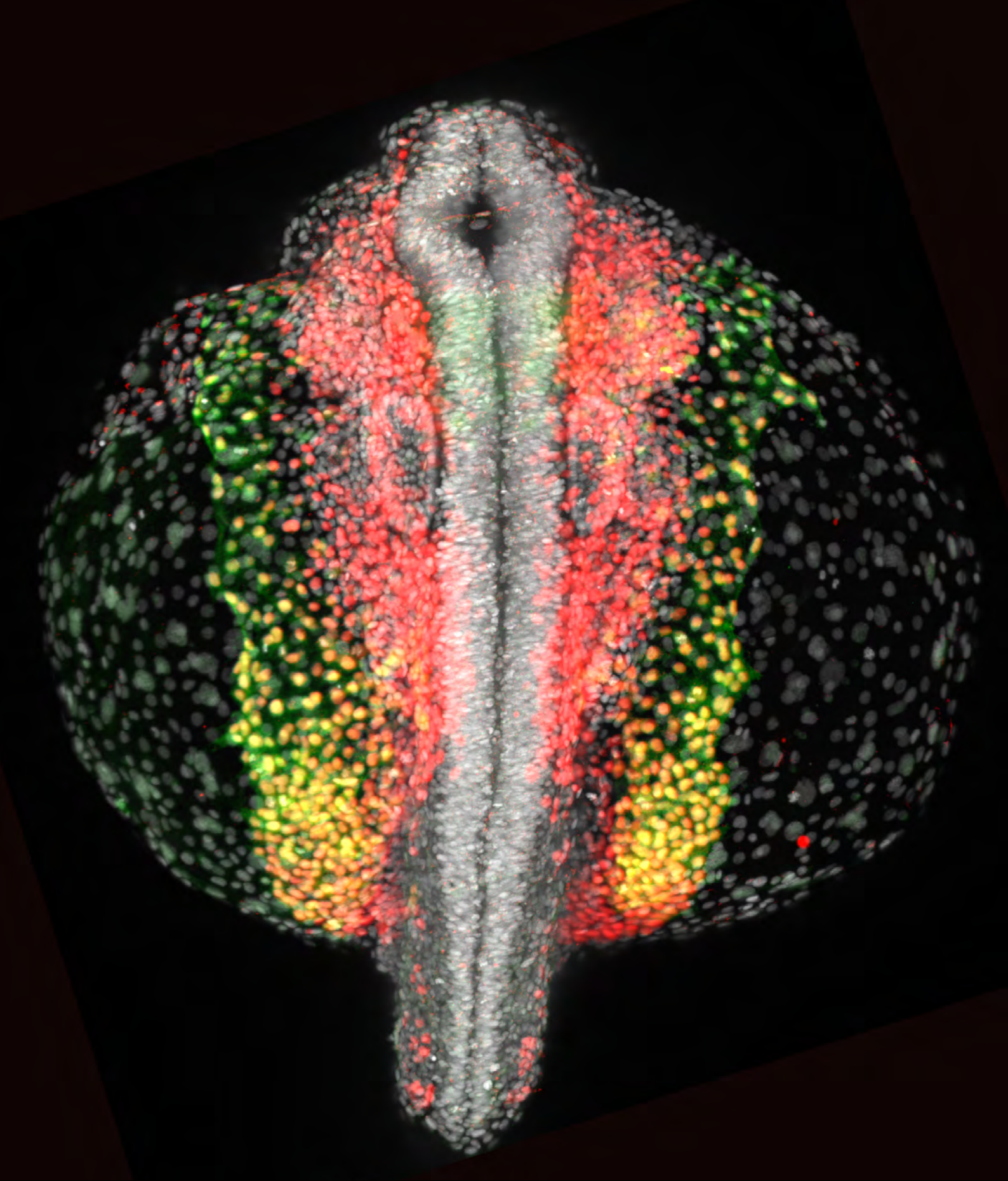
J. Morante, C. Desplan (2004) Building a projection map for photoreceptor neurons in the Drosophila optic lobes. **Seminars in Cell and Developmental Biology** 15(1):137-43

J. Morante-Oria, A. Carleton, B. Ortino, E. J. Kremer, A. Fairén, P.-M. Lledo (2003) Subpallial origin of a population of projecting pioneer neurons during corticogenesis. **Proc Natl Acad Sci U S A** 100(21):12468-73

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. #Equal contribution. *Corresponding authors.





Plasticidad celular en desarrollo y enfermedad

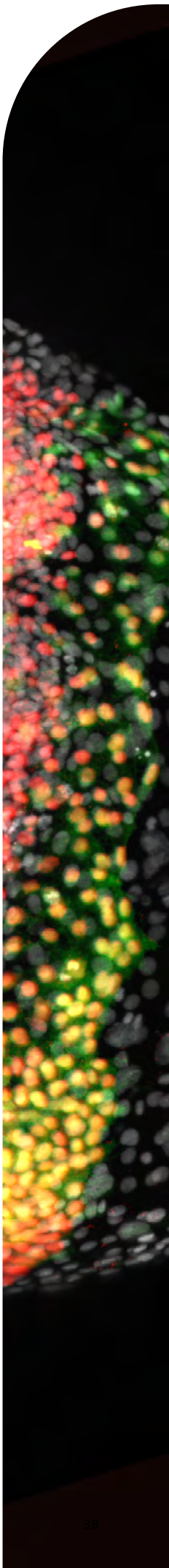
M. Angela Nieto[CSIC]
Berta L. Sánchez-Laorden[CSIC]

Durante los últimos casi 30 años, el grupo ha estudiado los movimientos celulares y la plasticidad celular en salud y en enfermedad. Trabajamos en la transición epitelio mesénquima (EMT, de sus siglas en inglés), un proceso fundamental durante el desarrollo embrionario que permite que las células migren y alcancen su destino final. Hemos descrito cómo diferentes factores de transcripción, los denominados EMT-TFs, se activan en diferentes vertebrados para cumplir su función en la regulación de los movimientos celulares masivos durante la gastrulación, la migración de la cresta neural o el posicionamiento de órganos. Ampliamos nuestros estudios a la investigación biomédica, ya que descubrimos que la activación patológica de estos factores en el adulto conduce a varias patologías importantes, como el cáncer y la fibrosis. Una activación aberrante del programa de EMT en tumores conduce a la adquisición de propiedades invasivas y migratorias, necesarias para la diseminación del cáncer y la progresión a la enfermedad metastásica. A lo largo de los años, hemos sido testigos de diferentes fases en las que el proceso de EMT ha sido sometido a debate. Ampliamente aceptado por los biólogos del desarrollo, los patólogos inicialmente no consideraron que la EMT fuera relevante para la progresión del cáncer o la fibrosis. Sin embargo, más tarde se convirtió en un campo de investigación líder en cáncer y nefrología que fue desafiado debido a su complejidad y la falta de modelos animales óptimos.

Una de las razones de la complejidad de la EMT es que diferentes EMT-TFs inducen diferentes programas tanto en células embrionarias como tumorales. De hecho, el comportamiento de las células varía según su código de expresión de EMT-TFs. Tan importante es que las células mantengan algunos contactos mientras migran de manera coordinada, como que se repelan entre sí para lograr su diseminación. En este sentido, recientemente hemos propuesto que los receptores Eph y sus ligandos, una vía de señalización que se activa durante algunos programas de EMT, ya tenían una función ancestral que pudo contribuir a la aparición de organismos multicelulares precisamente para ayudar a la segregación de poblaciones distintas.

Aún queda por resolver cómo los distintos EMT-TFs regulan programas migratorios tanto de adhesión como de repulsión y, especialmente, cómo los estados parciales de EMT altamente plásticos pueden influir en el potencial metastásico y la resistencia a las terapias en cáncer. Estamos caracterizando los programas inducidos por diferentes EMT-TFs y los circuitos en los que éstos están integrados. Hemos descrito dos de estos circuitos o redes reguladoras de genes (GRN) que involucran a Snail1 y Prrx1, uno asociado a distintos pronósticos en pacientes con cáncer y otro afectando el posicionamiento de órganos. En el primero, estos EMT-TFs se expresan en patrones complementarios debido a una relación de represión recíproca, proporcionando un mecanismo para seleccionar entre distintos programas de EMT que hemos validado en embriones y células tumorales. El segundo GRN opera durante el proceso que habíamos descrito de movimientos celulares diferenciales hacia la línea media del embrión, más prominentes desde la derecha, desplazando el polo posterior del corazón hacia la izquierda. Una onda de la molécula de señalización Nodal avanza desde la parte posterior del embrión regulando la expresión de varios microRNAs que atenúan los niveles de Prrx1 y Snail1 en el lado izquierdo, explicando la predominancia del lado derecho desplazando al corazón a la izquierda y asegurando su posición correcta. Además, estamos investigando nuevas funciones de estos EMT-TFs, durante el desarrollo de la cresta neural y la integridad vascular y cómo otros miembros de la superfamilia Snail con expresión en el sistema nervioso controlan la diferenciación neuronal.

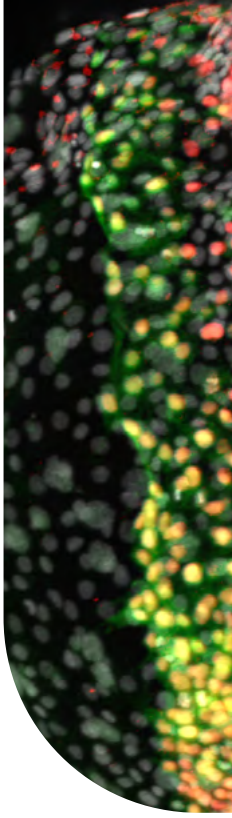
Otro motivo que ha dificultado la comprensión de los procesos de EMT, es la falta de modelos animales óptimos. En la actualidad diversos laboratorios están generando distintos modelos mejorados, reafirmando el papel crucial de la EMT en salud y enfermedad. Nuestros nuevos modelos tienen como objetivo investigar los có-



digos de expresión de los EMT-TFs y las vías de señalización que puedan discriminar entre los estados de EMT parciales y completos, y que permitan predecir el comportamiento de las células y el pronóstico en patologías como la fibrosis y el cáncer de mama.

Hemos ampliado nuestros estudios en cáncer al melanoma, el cáncer de piel más agresivo, que surge de los melanocitos que derivan de la cresta neural. Las altas capacidades metastásicas del melanoma y su resistencia a las terapias pueden atribuirse a su alta plasticidad intrínseca, que recuerda a la plasticidad de la cresta neural. De hecho, las células de melanoma expresan EMT-TFs y estamos investigando su contribución a la progresión del melanoma. También hemos observado una activación de programas de desarrollo en células del estroma y actualmente estamos caracterizando la contribución de estos programas a la progresión tumoral. Además, el melanoma metastatiza muy frecuentemente al cerebro. Las metástasis cerebrales son difíciles de tratar, ya que se comportan de manera diferente a las metástasis en otros órganos y esto se debe principalmente al microentorno tumoral único. Para investigar la biología de las metástasis cerebrales, hemos desarrollado varios modelos preclínicos y estamos realizando análisis transcriptómicos para comprender los mecanismos por los que distintas poblaciones de células cerebrales promueven la progresión de las metástasis.

En resumen, hemos contribuido a caracterizar la EMT como un proceso altamente dinámico y reversible que se encuentra en el núcleo de la plasticidad celular en el desarrollo y en situaciones patológicas. Nuestro principal aporte ha sido describir cómo la reactivación de los programas de desarrollo embrionario en el adulto puede conducir a la progresión de patologías devastadoras. Esta reactivación aberrante puede considerarse un signo de homeostasis defectuosa, que conduce a enfermedades cuya prevalencia aumenta con el envejecimiento, como el cáncer y la degeneración de órganos por fibrosis. Nuestro objetivo final es conocer los mecanismos que regulan la plasticidad celular en estas enfermedades devastadoras, así como en otras afecciones en las que los EMT-TFs también juegan un papel importante, como la acondroplasia. Trabajamos activamente en modelos animales de nueva generación para intentar prevenir o atenuar la pérdida de homeostasis tisular, con el fin de proponer mejores terapias antimetastásicas y promover la regeneración tisular.



Gonzalez-Iglesias, A. and Nieto, M.A. (2020). Proliferation and EMT trigger heart repair. **Nat Cell Biol** 22, 1291-1292.

Mitchel, J.A., Das, A., O'Sullivan, M.J., Stancil, I.T., DeCamp, S.J., Koehler, S., Ocaña, O.H., Butler, J.P., Fredberg, J.J., Nieto, M.A., Bi, D., Park, J.A. (2020). In primary airway epithelial cells, the unjamming transition is distinct from the epithelial-to-mesenchymal transition. **Nat Commun**. 11, 5053.

Castroviejo, N., Ocaña, O.H., Rago. L., Coskun, H., Arcas, A., Galceran, J. and Nieto, M.A. (2020). Reply to: Zebrafish prrx1 mutants have normal hearts. **Nature** 585, E17–E19.

Nieto, M.A. (2020). 50+ shades of EMT in 20 years of embryo-cancer bonding. **Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.** 21, 563

Li, Y., Lv, Z., Zhang, S., Wang, Z., He, L., Tang, M., Pu, W., Zhao, H., Zhang, Z., Shi, Q., Cai, D., Wu, M., Hu, G., Lui, K.O., Feng, J., Nieto, M.A. and Zhou, B. (2020). Genetic Fate Mapping of Transient Cell Fate Reveals N-Cadherin Activity and Function in Tumor Metastasis. **Dev Cell** 54, 593-607.

Yang et al. The EMT International Association. (2020). Definitions and Guidelines for Research on Epithelial-Mesenchymal Transition. **Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.** 21, 341–352. 21(6):341-352.

Youssef, K.K. and Nieto, M.A. (2020). Glucose metabolism takes center stage on epithelial-mesenchymal plasticity. **Dev Cell** 53, 133-135.

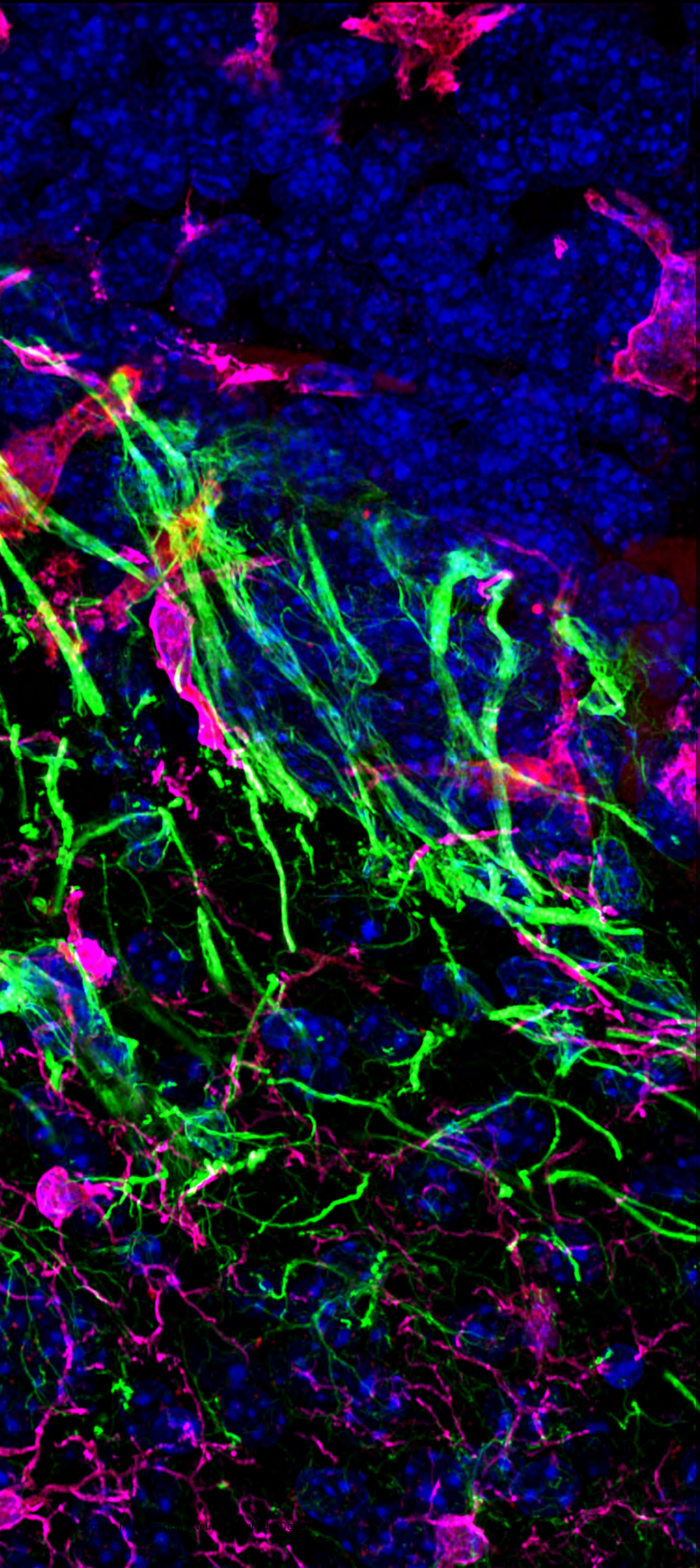
Arcas, A., Wilkinson, D.G. and Nieto, M.A. (2020). The evolutionary history of Ephs and ephrins: towards multicellular organisms. **Mol Biol Evol** 37, 379-394.

Palacios-García, J., Sanz-Floresa, M., Asensio, A., Alvarado, R., Rojo-Berciano, S., Stamatakisa, K., Paramio, J.M., Cano, A., Nieto, M.A., García-Escudero, R., Mayor jr., F., and Ribas, C. (2020). G-protein coupled receptor kinase 2 safeguards epithelial phenotype in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. **Int. J. Cancer** 147, 218-229

Fazilaty, H., Rago, L., Youssef, K.K., Ocaña, O.H., Garcia-Asencio, F., Arcas, A., Galcerán, J. and Nieto, M.A. (2019). A Gene Regulatory Network to Control EMT Programs in Development and Disease. **Nat Comm.** 10, 5115.

Rago, L., Castroviejo, N., Fazilaty, H., Garcia-Asencio, F., Ocaña, O.H., Galcerán, J. and Nieto, M.A. (2019). MicroRNAs establish the right-handed dominance of the heart laterality pathway in vertebrates. **Dev Cell** 51, 446-459.

Trucco, L.D., Mundra, P.A., Hogan, K., Garcia-Martinez, P., Viros, A., Mandal, A.K., Macagno, N., Gaudy-Marqueste, C., Allan, D., Baenke, F., Cook, M., McManus, C., Sanchez-Laorden, B., Dhomen, N. and Marais, R. (2019). Ultraviolet radiation-induced DNA damage is prognostic for outcome in melanoma. **Nat Med.** 25, 221-224.



Principal Investigators
M. Angela Nieto
Berta L. Sánchez-Laorden

Ivestigador Asociado
Joan Galcerán

Investigadores Doctores
Aida Arcas
Alberto Cañibano
Khalil Kass Youssef
María Angeles Núñez
Luciano Rago
Francisco Javier Rodriguez-Baena
Marilyn Scandaglia
Sonia Vega

Predoctorales
Marta Arumí
Francisco Cabello
Noemí Castroviejo
Hassan Fazilaty
Francisco García-Asencio
Ainara González-Iglesias
Francisco Graciá
Raúl Jiménez
Nitin Narwade

Personal Técnico
Mar Francés
Cristina López-Blau
Cristina Minaya
Alba Olmos
Fara Saez-Belmonte
Aurelia Torregrosa

Estudiantes de Máster
Andrés Baeza
Jorge Escajadillo

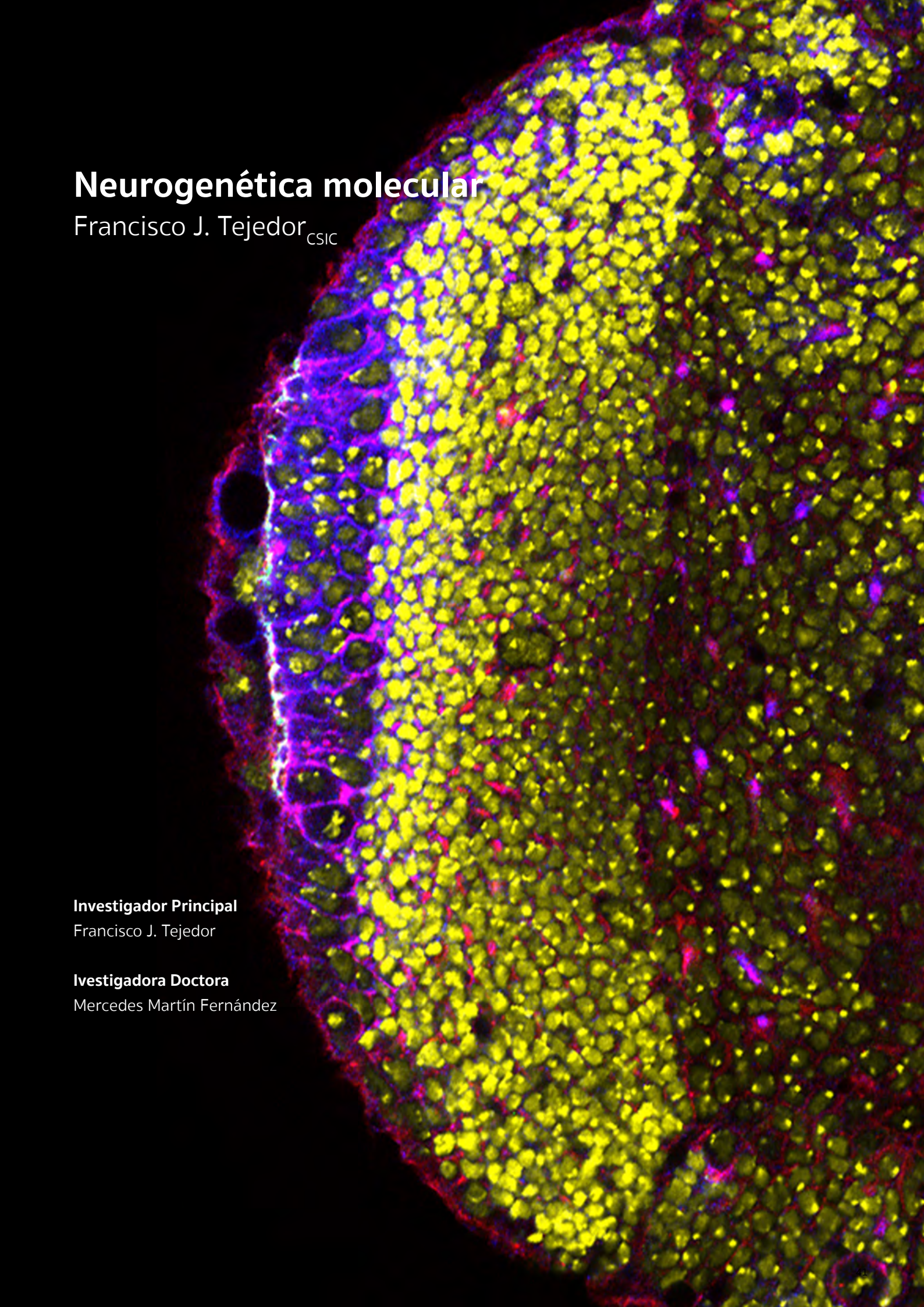
Estudiante de Postgrado
Paloma Velasco

Profesor Visitante
Mansurah Abdul'azeez

Administración
Auxi Casanova

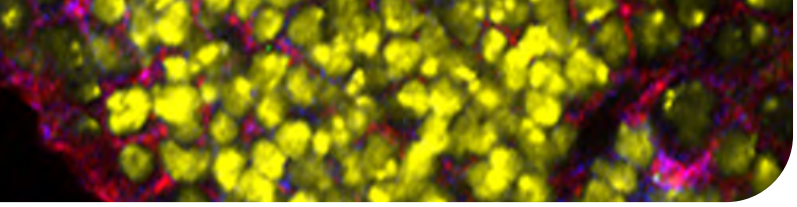
Neurogenética molecular

Francisco J. Tejedor CSIC



Investigador Principal
Francisco J. Tejedor

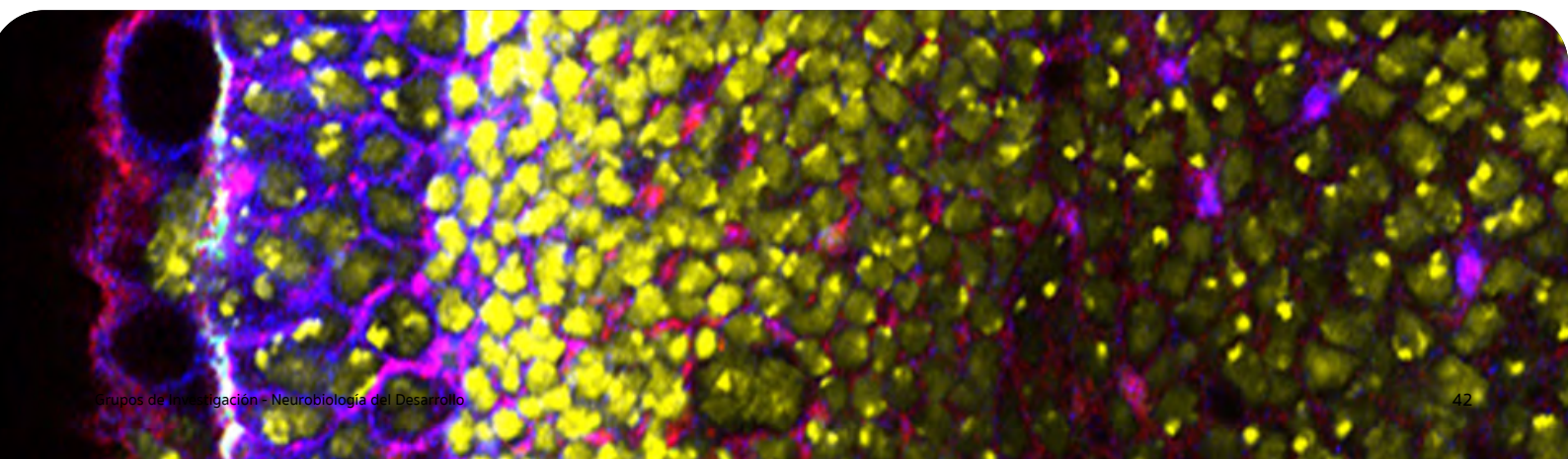
Ivestigadora Doctora
Mercedes Martín Fernández



Una de las preguntas actuales más relevantes de la Neurobiología del Desarrollo es cómo se genera el gran número y amplia 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 melanogaster* 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 identificamos el 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, ciclo celular, neurogénesis, y diferenciación neuronal), en cuyo estudio nos estamos centrando, pàrticularmente, en desvelar los mecanismos moleculares subyacentes a dichas funciones. Hay que resaltar que la haploinsuficiencia de DYRK1A causa un síndrome caracterizado por microcefalia y profundo déficit cognitivo. Mnb/*Dyrk1A* ha despertado también mucho interés por ser uno de los genes candidatos mas interesantes relacionado con algunas neuropatologías del Síndrome de Down (SD) y por su posible relación con neurodegeneración. De hecho, la quinasa MNB/DYRK1A se considera hoy dia una factible diana terapeútica para las neuropatologías del SD. Dado que el SD se genera por triplicación del cromosoma 21, estamos usando varios modelos experimentales para determinar que funciones celulares y mecanismos moleculares se alteran por un exceso de función de *Mnb/Dyrk1A* pudiendo generar alteraciones neurobiológicas reminiscentes de las neuropatologías del SD, en particular, déficit neuronal , atrofia dendrítica y neurodegeneración. Tambien estamos analizando la capacidad de posibles inhibidores específicos de la proteina-quinasa MNB/DYRK1A para interferir con las funciones neuronales con la perspectiva de aplicar aproximaciones farmaco-terapeúticas a las neuropatologías del SD.



Mirja N. Shaikh, and Francisco J. Tejedor . https://doi.org/10.1080/01677063.2018.1438427 2018 Mnb/Dyrk1A orchestrates a transcriptional network at the transition from self-renewing neurogenic progenitors to postmitotic neuronal precursors **J. Neurogenet** 32(1) 37-50

Francisco J. Tejedor 2018 Dyrk1A "**Encyclopedia of Signaling Molecules", 2nd Edition Sangdun Choi (Ed), Springer, Cham** ISBN: 978-3-319-67199-4 DOI 10.1007/978-3-319-67199-4

Shaikh MN, Gutierrez-Aviño F, Colonques J, Ceron J, Hämmerle B, Tejedor FJ 2016 Minibrain drives the Dacapo-dependent cell cycle exit of neurons in the Drosophila brain by promoting asense and prospero expression **Development** 143(17):3195-205.

Walter Becker, Ulf Soppa and Francisco J. Tejedor (2014) DYRK1A: a potential Drug Target for Multiple Down Syndrome Neuropathologies **CNS Neurol Disord-Drug Targets** 13, 26-33

F.J. Tejedor and B. Hämmerle (2011) MNB/DYRK1A as a multiple regulator of neuronal development **FEBS J** 278(2):223-35

J. Colonques, J. Ceron, H. Reichert and F.J. Tejedor (2011) A Transient Expression of Prospero Promotes Cell Cycle Exit of Drosophila Postembryonic Neurons Through the Regulation of Dacapo **PLoS ONE**, 6(4): e19342. doi:10.1371/journal.pone.0019342

Hämmerle B, Ulin E., Guimera J, Becker W, Guillemot F, and Tejedor F.J. (2011) Transient expression of Mnb/Dyrk1A couples cell cycle exit and differentiation of neuronal precursors by inducing p27KIP1 expression and suppressing NOTCH signalling. **Development** 138, 2543-2554 doi:10.1242/dev.066167

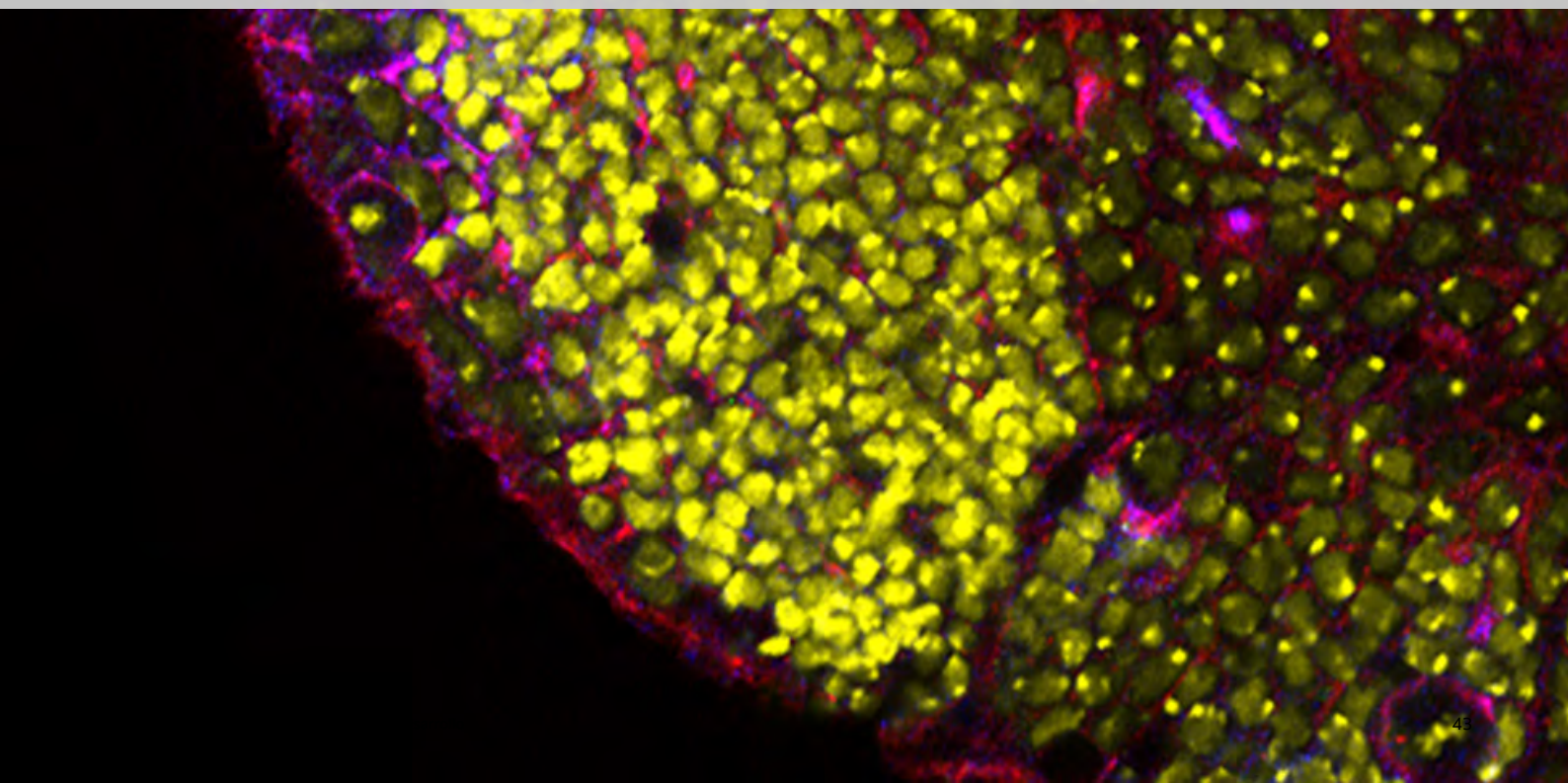
Hammerle B, Elizalde C., Tejedor F.J. (2008) The Spatio-Temporal and Subcellular Expression of the Candidate Down Syndrome Gene Mnb/Dyrk1A in the Developing Mouse Brain Suggests Distinct Sequential Roles in Neuronal Development. **Eur. J. Neurosci.** 27, 1061–1074

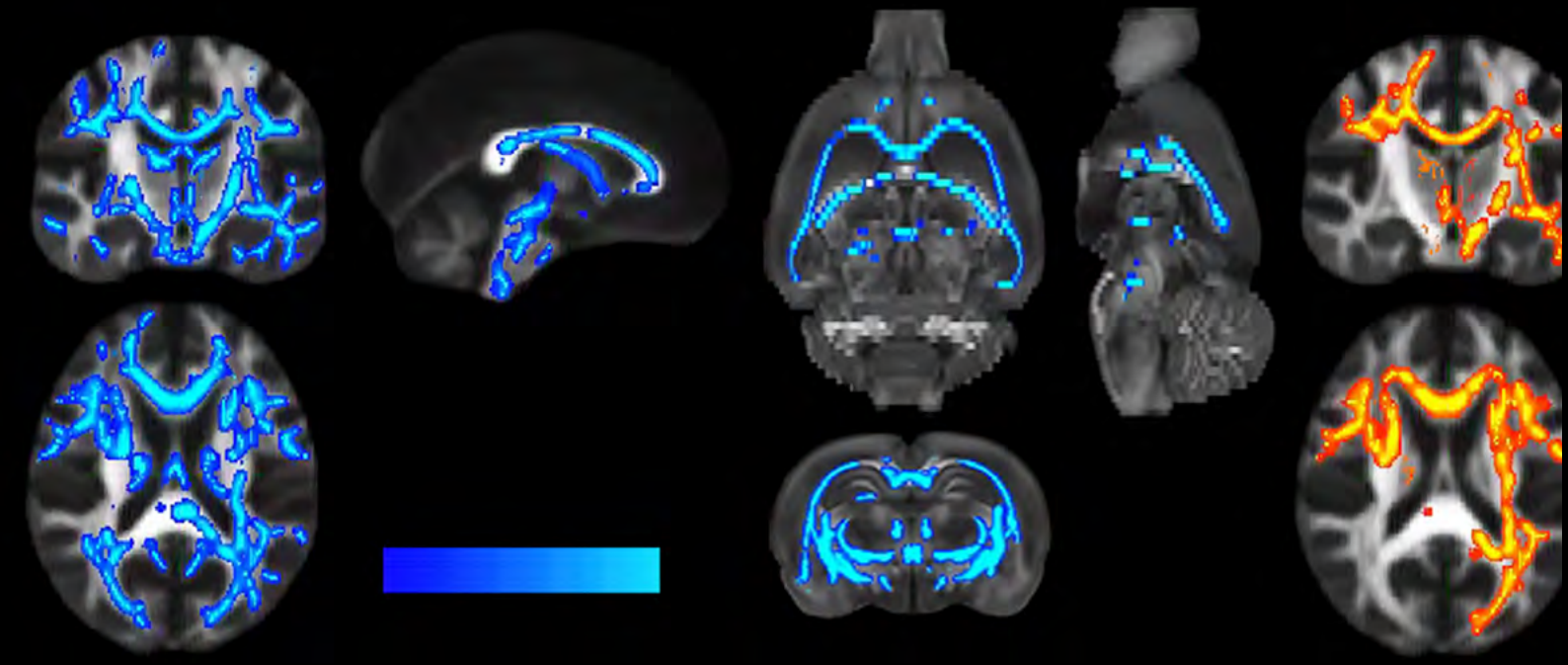
Hammerle B and Tejedor FJ (2007) A novel function of DELTA-NOTCH signalling mediates the transition from proliferation to neurogenesis in neural progenitor cells. **PLoS ONE** 2(11): e1169. doi:10.1371/journal.pone.0001169

B. Hämmerle., Carnicero, A., Elizalde, C., Cerón, J., Martínez, S., Tejedor, FJ. (2003) Expression patterns and subcellular localization of the Down Syndrome candidate protein MNB/DYRK1A suggest a role in late neuronal differentiation. **Eur. J. Neurosci.**, 17: 2277-86.

Hämmerle, B., Vera, E., Spreicher, S., Arencibia, R., Martínez, S., Tejedor, FJ. (2002) Mnb / Dyrk1A is transiently expressed and asymmetrically segregated in neural progenitor cells at the transition to neurogenic divisions. **Dev. Biol.,** 246: 259-73.

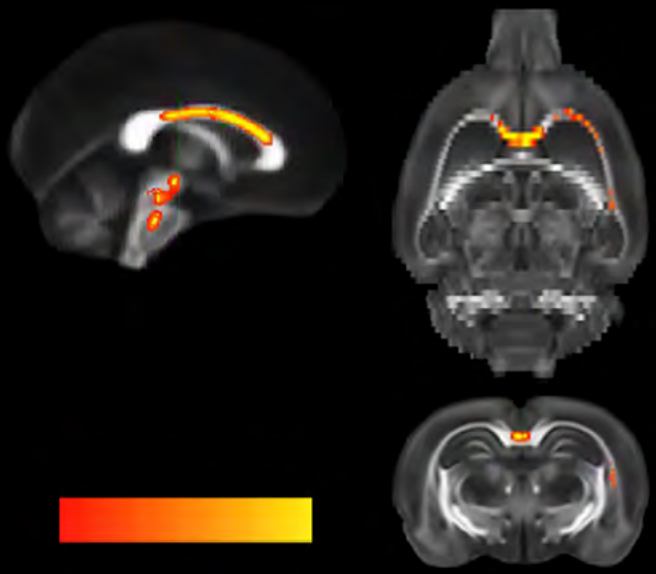
Tejedor F, Zhu XR, Kaltenbach E, Ackermann A, Baumann A, Canal I, Heisenberg M, Fischbach KF, Pongs O. (1995) " minibrain: A new protein-kinase family involved in postembryonic Neurogenesis in Drosophila **Neuron** 14, 287-301

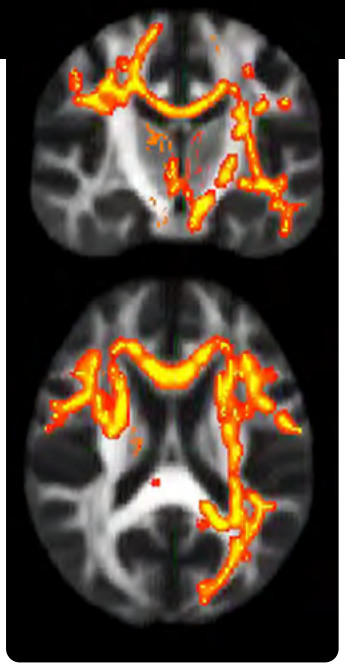




Plasticidad de los circuitos cerebrales

Santiago Canals$_{CSIC}$





¿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. 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 la actualidad estamos investigando 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, investigamos la reorganización funcional y estructural de las redes neuronales que sostienen la adicción y la recaída.

En el laboratorio empleamos y desarrollamos herramientas de imagen cerebral de última generación para investigar a nivel micro- y macroscópico las transformaciones que suceden en el tejido cuando una nueva memoria se forma, o un proceso patológico comienza.

Lopez-Madrona VJ , Pérez-Montoyo E, Álvarez-Salvado E, Moratal D,Herreras O, Pereda E, Mirasso CR, Canals S* (2020) Different theta frameworks coexist in the rat hippocampus and are coordinated during memory-guided and novelty tasks **eLife** 9:e57313

De Santis S, Cosa-Linan A, Garcia-Hernandez R, Dmytrenko L, Vargova L, Vorisek I, Stopponi S, Bach P, Kirsch P, Kiefer F, Ciccocioppo R, Sykova E, Moratal D, Sommer WH, Canals S* (2020) Chronic alcohol consumption alters extracellular space geometry and transmitter diffusion in the brain **Science Adv** 6(26), eaba0154

Toschi N, Gisbert RA, Passamonti L, Canals S, De Santis S* (2020). Multishell diffusion imaging reveals sex-specific trajectories of early white matter degeneration in normal aging. **Neurobiol Aging**. 86:191-200.

De Santis S , Bach P, Pérez - Cervera L, Cosa-Linan A, Weil G, Vollstädt - Klein S, Hermann D, Kiefer F, Kirsch P, Ciccocioppo R, Sommer WH*, Canals S* (2019) Microstructural White Matter Alterations in Men With Alcohol Use Disorder and Rats With Excessive Alcohol Consumption During Early Abstinence **JAMA Psych.** 76(7), 749 - 758

De Santis S, Sommer WH, Canals S* (2019). Detecting Alcohol-Induced Brain Damage Noninvasively Using Diffusion Tensor Imaging. **ACS Chem Neurosci**. 10(10):4187-4189.

Gino Del Ferraro, Andrea Moreno, Byungjoon Min, Flaviano Morone, Úrsula Pérez-Ramírez, Laura Pérez-Cervera, Lucas C. Parra, Andrei Holodny, Canals S* & Hernán A. Makse* (2018) Finding influential nodes for integration in brain networks using optimal percolation theory **Nat. Commun.** 9(1):2274 doi: 10.1038/s41467-018-04718-34

Rossato JI, Moreno A, Genzel L, Yamasaki M, Takeuchi T, Canals S, Morris RGM* (2018). Silent Learning. **Curr Biol.** 28(21):3508-3515.

Pariz A, Esfahani ZG, Parsi SS, Valizadeh A, Canals S, Mirasso CR* (2018). High frequency neurons determine effective connectivity in neuronal networks. **Neuroimage**. 166:349-359.

De Santis S, Moratal D, Canals S.* (2017) Radiomicrobiomics: Advancing Along the Gut-brain Axis Through Big Data Analysis. **Neuroscience** pii:S0306-4522(17)30876-X.

Cosa A, Moreno A, Pacheco-Torres J, Ciccocioppo R, Hyytiä P, Sommer WH, Moratal D, Canals S.* (2017) Multi-modal MRI classifiers identify excessive alcohol consumption and treatment effects in the brain **Addict Biol.** 22(5):1459-1472

Moreno A, Morris RG, Canals S* (2016) Frequency-dependent gating of hippocampal-neocortical interactions. **Cereb. Cortex** 26(5):2105-2114

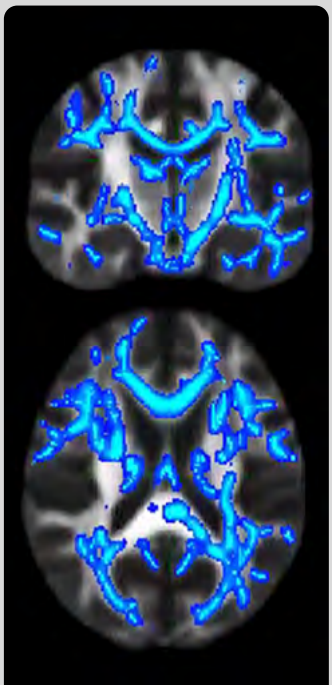
Rancz EA, Moya J, Drawitsch F, Brichta AM, Canals S*, Margrie TW* (2015) Widespread Vestibular Activation of the Rodent Cortex. **J. Neurosci.** 35(15):5926-34s

Reis S, Hu Y, Babino A, Andrade JA, Canals S, Sigman M, Makse H (2014) Avoiding catastrophic failure in correlated networks of networks. **Nature Physics.** 10, 762 doi:10.1038/nphys3081

Jego, P., Pacheco-Torres, J., Araque, A., Canals, S* (2014) Functional MRI in mice lacking IP3-dependent calcium signalling in astrocytes **J. Cereb. Blood Flow Metab.** 34(10):1599-603

Martínez-Martínez, M.A., Pacheco, J., Borrell, V.*, Canals, S* (2014) Phenotyping the central nervous system of the embryonic mouse by Magnetic Resonance Microscopy. **Neuroimage** 97:95-106

Álvarez-Salvado, E., Pallarés, V., Moreno, A., Canals, S* (2013) Functional MRI of long-term potentiation: imaging network plasticity **Philos. Trans. R. Soc. Lond. B.** 369:1152-68.



Investigador Principal
Santiago Canals

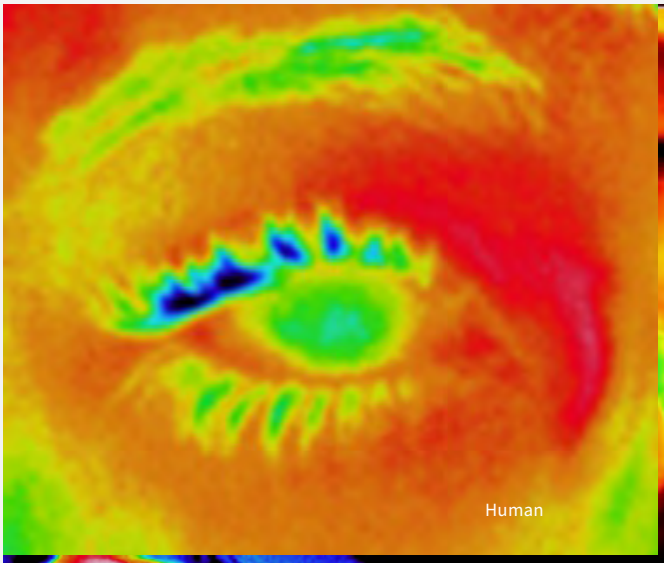
Investigador Asociado
Salvador Sala Pla

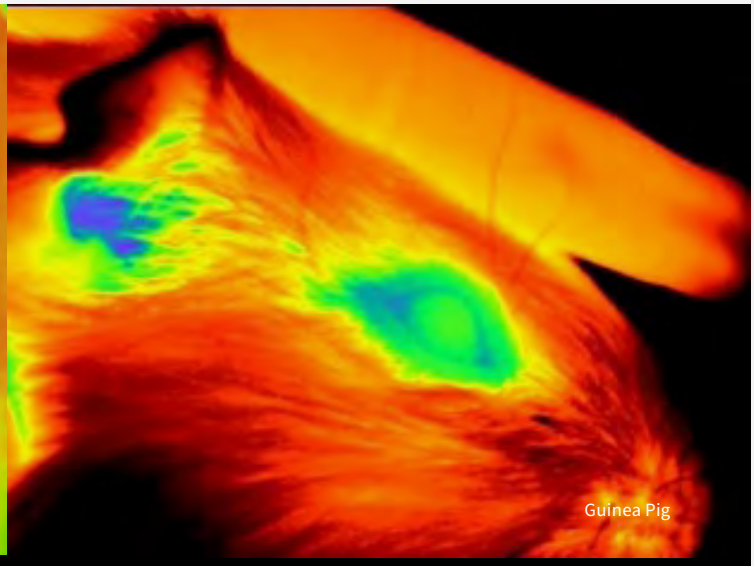
Investigadoras Doctoras
Silvia de Santis
Encarni Marcos

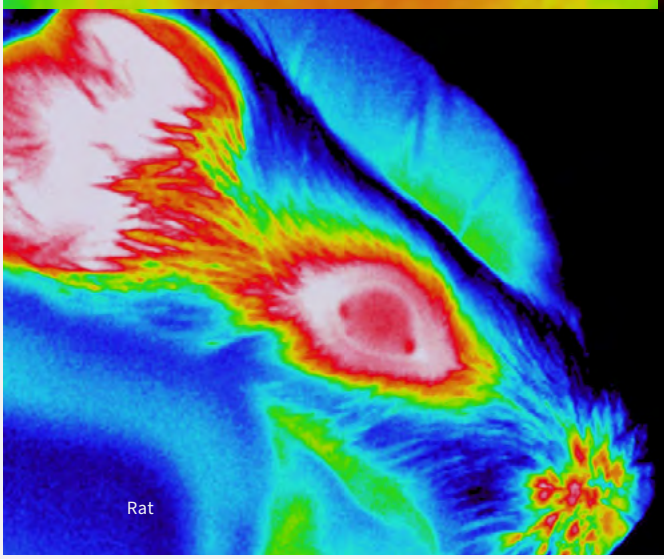
Predoctorales
José María Caramés
Víctor J. López Madrona
Laura Pérez Cervera
Elena Pérez Montoyo
Andrés Pérez Segura
Raquel García Hernández
Mohamed Kotb Mohamed
Abdelmaboud Selim
Antonio Cerdán Cerdá
Cristian Estarellas Martín
Aarón Cuevas López

Equipo Técnico
Begoña Fernández Nuñez
Analía Rico Rodríguez
Clara Serrano Navarro

Administración
Rosa María Sánchez Cayuela







Neurobiología ocular

Juana Gallar UMH
Mª Carmen Acosta UMH
Víctor Meseguer UMH

Investigadoras Principales
Juana Gallar
Mª Carmen Acosta
Víctor Meseguer Vigueras

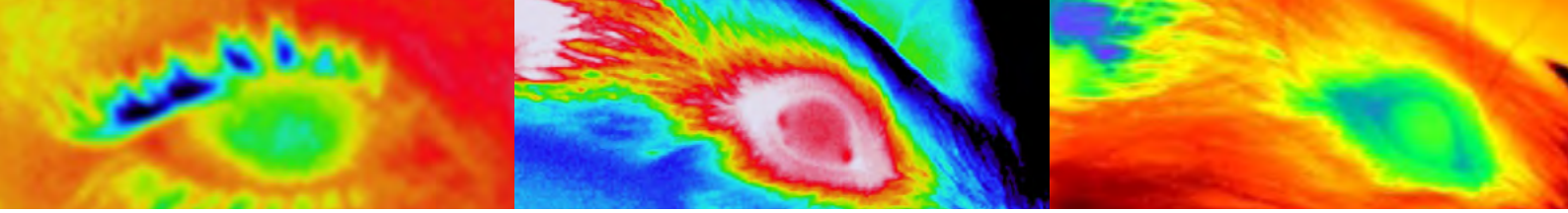
Profesor Asistente
Adolfo Aracil Marco

Investigadoras Doctoras
Ariadna Díaz Tahoces
José A. Gómez Sánchez
Susana Quirce Vázquez

Predoctorales
Fernando Aleixandre Carrera
David Ares Suárez
Federico Bech Díaz
Miguel Delicado Miralles
Omar González González
Almudena Íñigo Portugués
Laura Rincón Frutos
Enrique Velasco Serna

Personal Técnico
Carolina L. Luna García

Colaboradores Científicos
Illés E. Kovács (Ophthalmology, Semmelweis University, Budapest, Hungary)
Waldir Neira (Ophthalmology, University of Helsinki, Helsinki, Finlandia)
Javier Belmonte (Ophthalmology, Hospital General Universitario de Alicante)
Maria Merino (Ophthalmology, Hospital de La Marina Baixa)
José A. Pastor Zaplana (Pathology and Surgery, UMH)
Fernando Borrás Rocher (Statistics, Mathematics and Informatics, UMH)



El interés principal del grupo de investigación en Neurobiología Ocular (ONG) es estudiar la actividad funcional de las neuronas que dotan de sensibilidad 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 de la correcta hidratación de la superficie ocular. Mediante técnicas morfológicas (estudio de la morfología de los nervios corneales en tejido fijado y animales vivos), técnicas electrofisiológicas (registro de la actividad nerviosa de receptores sensoriales en terminaciones nerviosas y axones, así como registro extracelular de neuronas del ganglio trigémino y otras neuronas del SNC a lo largo de la vía del trigémino) combinadas con herramientas farmacológicas y opto-farmacológicas para modular la actividad de las neuronas, y estudios psicofísicos (analizando las características de las sensaciones evocadas por la estimulación selectiva de la superficie ocular), el ONG investiga las características funcionales de las neuronas primarias, talámicas y corticales que inervan la superficie anterior del ojo, con especial atención a las neuronas que participan en la génesis de las sensaciones de sequedad ocular, malestar y dolor.

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

En la actualidad el ONG estudia los mecanismos neurales responsables de la regulación de la humedad de la superficie ocular, estudiando los mecanismos moleculares y celulares que median la transducción sensorial, y el papel del input sensorial en la regulación refleja de la producción lagrimal y del parpadeo, con especial atención a los cambios que aparecen con el envejecimiento, el ojo seco y el uso de lentes de contacto.

Joubert F, Guerrero-Moreno A, Fakih D, Reboussin E, Gaveriaux-Ruff C, Acosta MC, Gallar J, Sahel JA, Bodineau L, Baudouin C, Rostène W, Mélik-Parsadaniantz S, Réaux-Le Goazigo A. (2020) Topical treatment with a mu opioid receptor agonist alleviates corneal allodynia and corneal nerve sensitization in mice. **Biomed Pharmacother.** doi: 10.1016/j.biopha.2020.110794.

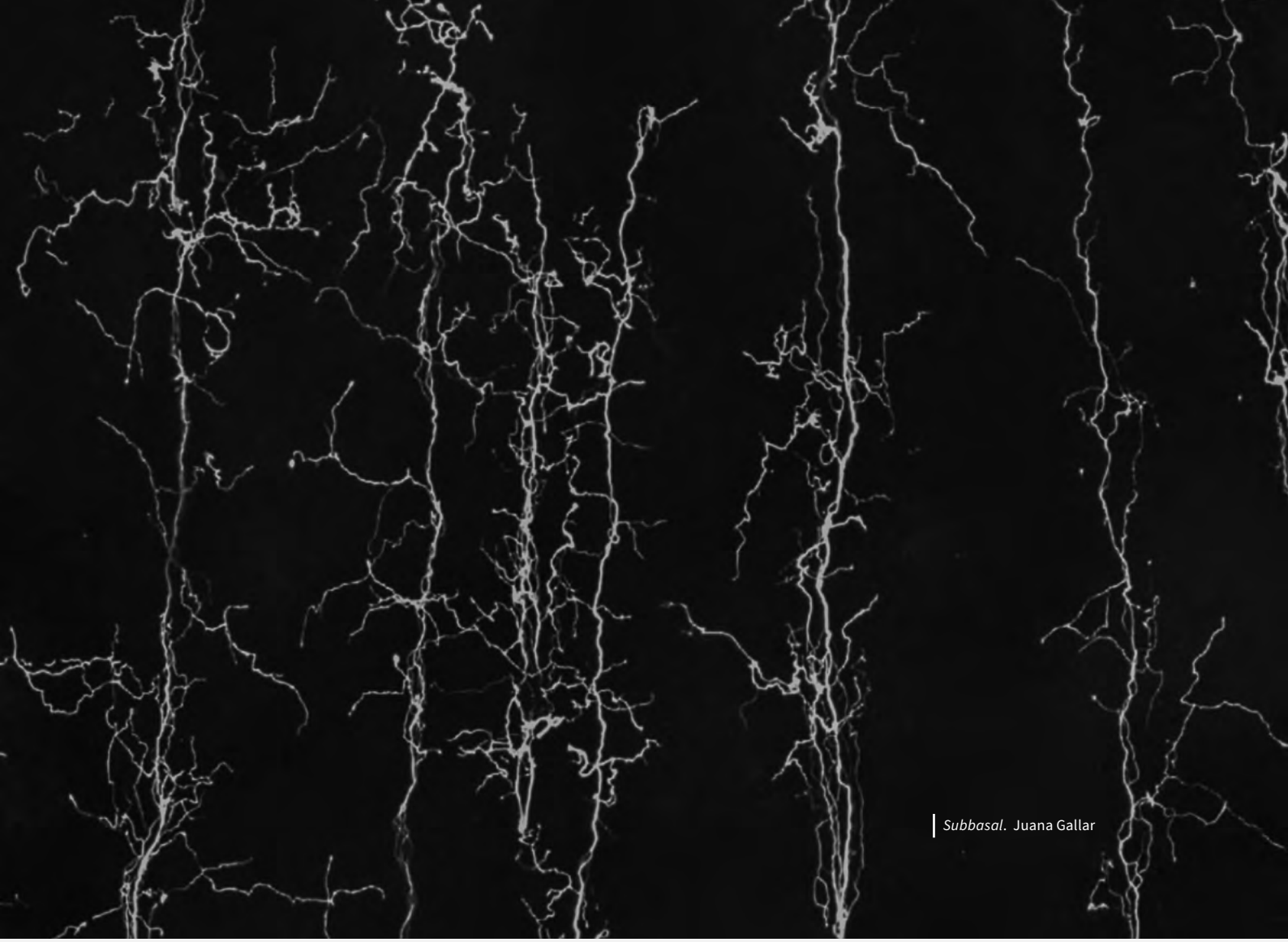
Joubert F, Acosta MC, Gallar J, Fakih D, Sahel JA, Baudouin C, Bodineau L, Mélik-Parsadaniantz S, Réaux-Le Goazigo A. (2018) Effects of corneal injury on ciliary nerve fibre activity and corneal nociception in mice: A behavioural and electrophysiological study. **Eur J Pain** doi: 10.1002/ejp.1332

Alcalde I, Íñigo-Portugués A, González-González O, Almaraz L, Artime E, Morenilla-Palao C, Gallar J, Viana F, Merayo-Lloves J, Belmonte C. (2018) Morphological and functional changes in TRPM8-expressing corneal cold thermoreceptor neurons during aging and their impact on tearing in mice. **J Comp Neurol.** 526(11):1859-1874. (cover)

Bech F, Gonzalez-Gonzalez O, Artime E, Serrano J, Alcalde I, Gallar J, Merayo-Lloves J, Belmonte C. (2018) Functional and morphological alterations in mechanical, polymodal and cold sensory nerve fibers of the cornea following photorefractive keratectomy **Invest Opthalmol Vis Sci.** 59(6):2281-2292

Gonzalez-Gonzalez O, Bech F, Gallar J, Merayo-Lloves J, Belmonte C. (2017) Functional properties of sensory nerve terminals of the mouse cornea **Invest Ophthalmol Vis Sci.** 58: 404-415

Kovács I, Luna C, Quirce S, Mizerska K, Callejo G, Riestra A, Fernández-Sánchez L, Meseguer VM, Cuenca N, Merayo-Lloves J, Acosta MC, Gasull X, Belmonte C, Gallar J. (2016) Abnormal activity of corneal cold thermoreceptors underlies the unpleasant sensations in dry eye disease **Pain** 157:399-417 (Cover)



Subbasal. Juana Gallar

Callejo G, Castellanos A, Castany M, Gual A, Luna C, Acosta MC, Gallar J, Giblin JP, Gasull X. (2015) Acid-sensing ion channels detect moderate acidifications to induce ocular pain. **Pain** 156:483-495

Acosta MC, Luna C, Quirce S, Belmonte C, Gallar J. (2014) Corneal sensory nerve activity in an experimental model of UV keratitis. **Invest Ophthalmol Vis Sci.** 55: 3403-3412

Parra A, Gonzalez-Gonzalez O, Gallar J, Belmonte C. (2014) Tear fluid hyperosmolality increases nerve impulse activity of cold thermoreceptor endings of the cornea. **Pain** 155: 1481-1491

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

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., Borras, 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.v

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.

Fisiología de la corteza cerebral

Emilio Geijo$_{UMH}$

Investigador Principal
Emilio Geijo

Predoctorales
Rita Robles (with Dr. S. Martínez)

Colaboradores Científicos
Carlos Pastor (Hospital Universitario de San Juan)
Teresa Gavilá (Hospital Universitario de San Juan)

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 dopaminrgicas y serotoninrgicas 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 microelectrodos 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) las 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.

Sempere-Ferràndez A, Andrés-Bayón B, Geijo-Barrientos E. (2018) Callosal responses in a retrosplenial column. **Brain Struct Funct.** Apr;223(3):1051-1069. doi: 10.1007/s00429-017-1529-5. Epub 2017 Oct 28.

Cruz-Martinez P, González-Granero S, Molina-Navarro MM, Pacheco-Torres J, García-Verdugo JM, Geijo-Barrientos E, Jones J, Martinez S. (2016) Intraventricular injections of mesenchymal stem cells activate endogenous functional remyelination in a chronic demyelinating murine model.Cruz-Martinez P, González-Granero S, Molina-Navarro MM, Pacheco-Torres J, García-Verdugo JM, Geijo-Barrientos E, Jones J, Martinez S. **Cell Death Dis.** May 12;7:e2223. doi: 10.1038/cddis.2016.130.

Rovira V, Geijo-Barrientos E. (2016) Intra- and Interhemispheric Propagation of Electrophysiological Synchronous Activity and Its Modulation by Serotonin in the Cingulate Cortex of Juvenile Mice. **PLoS One.** Mar 1;11(3):e0150092. doi: 10.1371/journal.pone.0150092. eCollection 2016.

Fiorenza A, Lopez-Atalaya JP, Rovira V, Scandaglia M, Geijo-Barrientos E, Barco A. (2016) Blocking miRNA Biogenesis in Adult Forebrain Neurons Enhances Seizure Susceptibility, Fear Memory, and Food Intake by Increasing Neuronal Responsiveness. **Cereb Cortex.** Apr;26(4):1619-1633. doi: 10.1093/cercor/bhu332. Epub 2015 Jan 16.

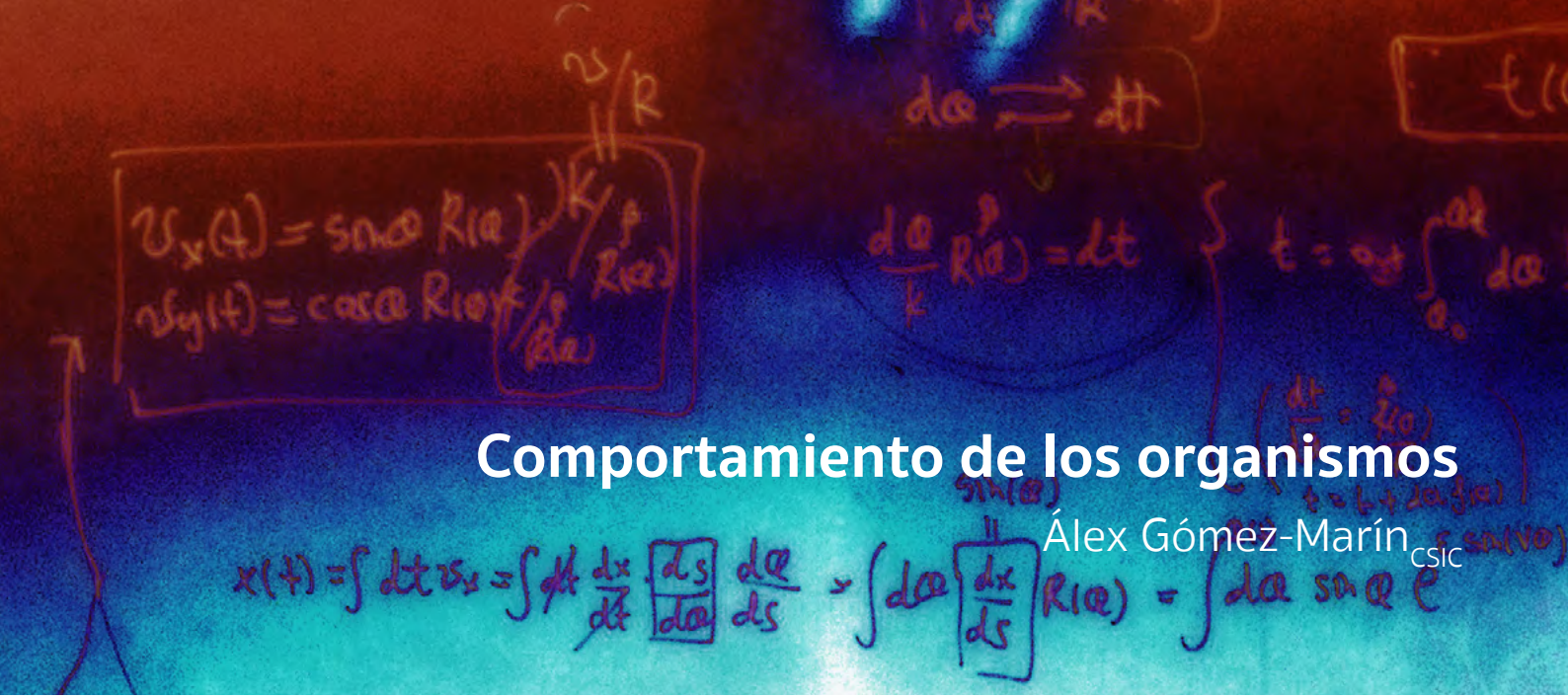
Garcia-Lopez R, Pombero A, Dominguez E, Geijo-Barrientos E, Martinez S. (2015) Developmental alterations of the septohippocampal cholinergic projection in a lissencephalic mouse model. **Exp Neurol.** Sep;271:215-27. doi: 10.1016/j.expneurol.2015.06.014. Epub 2015 Jun 14.

Ito S, Magalska A, Alcaraz-Iborra M, Lopez-Atalaya JP, Rovira V, Contreras-Moreira B, Lipinski M, Olivares R, Martinez-Hernandez J, Ruszczycki B, Lujan R, Geijo-Barrientos E, Wilczynski GM, Barco A. (2014) Loss of neuronal 3D chromatin organization causes transcriptional and behavioural deficits related to serotonergic dysfunction. **Nat Commun.** Jul 18;5:4450. doi: 10.1038/ncomms5450.

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.** Aug 29;4:e779. doi: 10.1038/cddis.2013.304.

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.



Comportamiento de los organismos

Álex Gómez-Marín CSIC

El comportamiento de los animales no es lo mismo que el comportamiento de sus cerebros, sino los procesos que emergen de la interacción entre actividad neuronal, biomecánica corporal y condiciones del ambiente que los rodea. Avances recientes en neurociencia han dado lugar a "big tools" permitiendo generar "big data", siendo ambos en cierto sentido "pagarés" para entender el cerebro y explicar el comportamiento. Da entonces la impresión de que, ante tal despliegue tecnológico —con sus explicaciones basadas en causalidad intervencionista y con sus visiones reduccionistas—, estudios detallados de comportamiento y la búsqueda de sus reglas subyacentes son menos importantes, incluso prescindibles. Sin embargo, localizar circuitos neuronales que sean "necesarios y suficientes" para un comportamiento dado no es un atajo para el estudio adecuado del comportamiento por sí mismo. Al final, preguntar "¿cómo funciona el cerebro?" es diferente a preguntar (pero implica saber) "el cerebro, ¿para qué?" — en efecto, las neuronas computan información pero los sistemas nerviosos evolucionaron para producir y controlar comportamientos adaptativos. Por lo tanto, en nuestro laboratorio, intentamos no perder de vista el bosque entre medio de tantos árboles.

Abogamos por una visión pluralista de las neurociencias donde la disección de "procesadores" neuronales (esto es, circuitos neuronales; explicaciones "tipo hardware") tiene sus frutos cuando se investiga después de la descomposición cuidadosa de sus "procesos" conductuales (explicaciones "tipo software"). Esto nos lleva a perseguir y construir un marco teórico y computacional —siempre basado en datos experimentales— para el comportamiento animal, y a hacerlo en distintas especies animales. De gusanos y moscas a ratones y humanos, buscamos principios comunes de comportamiento, cuyo entendimiento nos permita derivar, interpretar y predecir sus propiedades. Así, llevamos a cabo nuestros estudios en arenas de "realidad virtual" a alta resolución, e interpretamos los resultados experimentales con marcos descriptivos ("bottom-up") y teorías normativas ("top down"). En particular, estamos trabajando en tres frentes: (i) buscando los orígenes perceptuales de la ley de potencias que relaciona velocidad y curvatura en garabatos humanos y locomoción en larvas de mosca, (ii) explorando la organización de secuencias posturales en gusanos y peces, y (iii) estableciendo homologías conductuales entre moscas y roedores basadas en el despliegue de sus grados de libertad de movimiento.

Apostamos por buscar principios de comportamiento animal en diversas especies porque creemos que esto nos da una visión única y profunda sobre su neurobiología, ecología y evolución. En particular, buscando cumplir la promesa de la "big science" de hoy en día, nuestro abordaje más abstracto y complementario avanza hacia un entendimiento integrativo del comportamiento animal y el sistema nervioso. Como dijo Woese, "sin avances tecnológicos la carretera está bloqueada, pero sin una visión que nos guíe, no hay carretera alguna". O, como dijo Gallistel: "Sin Mendel no hay ni Watson ni Crick".

A. Gomez-Marin (2020) A history of the metaphorical brain. **Science** 368 (6489), 375

A. Gomez-Marin (2020) Promisomics and the short-circuiting of mind. **eNeuro** 8 (2) 0521

A. Matic, A. Gomez-Marin (2020) Geometric purity, kinematic scaling and dynamic optimality in drawing movements beyond ellipses. **Journal of Mathematical Psychology** 99:102453

A. Gomez-Marin (2020) Does your brain exist when unperceived? **Constructivist Foundations** 16(1): 124-128

J. Camí, A. Gomez-Marin, L.M. Martínez (2020) On the Cognitive Bases of Illusionism. **PeerJ** 8:e9712

A. Gomez-Marin (2019) The Blind Spot of Neuroscience. **Journal of Biological Sciences** 3(2): 19-23

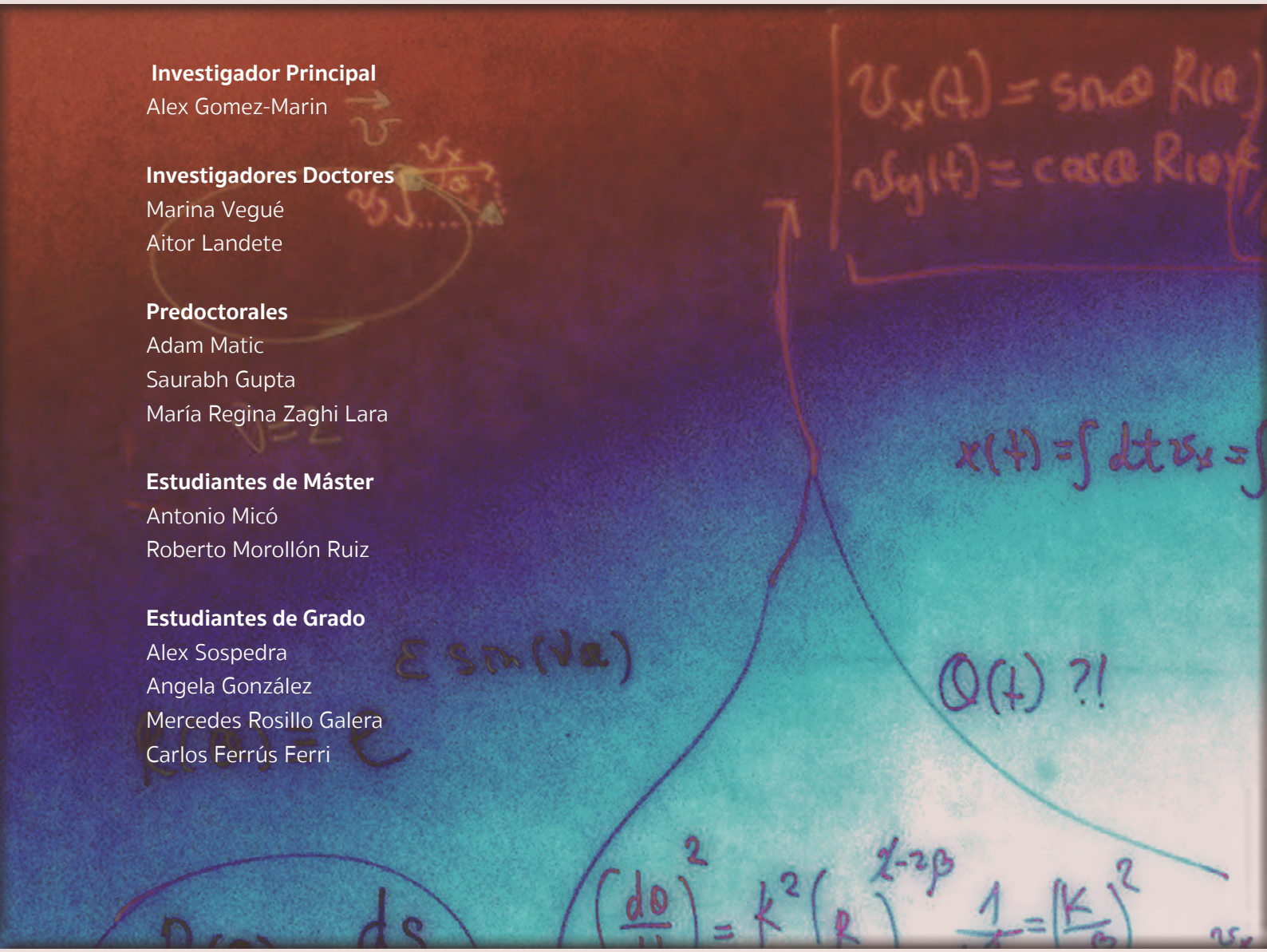
R. Zaghi-Lara, M.A. Gea, J. Camí, L.M. Martínez, A. Gomez-Marin (2019) Playing magic tricks to deep neural networks untangles human deception. **arXiv** 1908.07446

S. Gupta, A. Gomez-Marin (2019) A context-free grammar for C. elegans behavior. **bioRxiv** 10.1101:708891

A. Matic, A. Gomez-Marin (2019) A customizable tablet app for hand movement research outside the lab. **Journal of Neuroscience Methods** 329, 108398

A. Gomez-Marin, A.A. Ghazanfar (2019) The Life of Behavior. **Neuron** 104:1 25-36

A. Gomez-Marin (2019) A clash of Umwelts: Anthropomorphism in behavioral neuroscience. **Behavioral and Brain Science**s 42 E229.



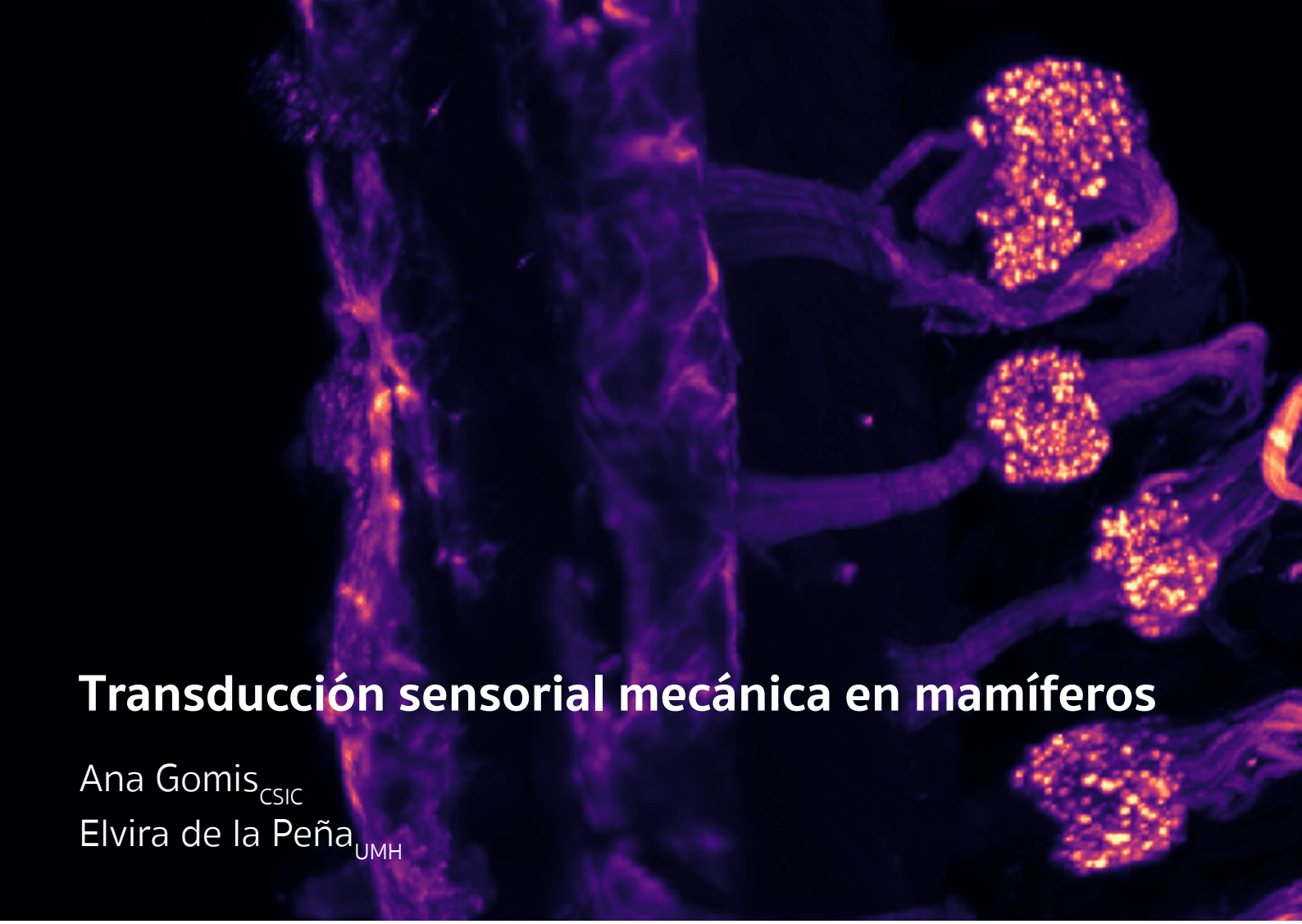
Investigador Principal
Alex Gomez-Marin

Investigadores Doctores
Marina Vegué
Aitor Landete

Predoctorales
Adam Matic
Saurabh Gupta
María Regina Zaghi Lara

Estudiantes de Máster
Antonio Micó
Roberto Morollón Ruiz

Estudiantes de Grado
Alex Sospedra
Angela González
Mercedes Rosillo Galera
Carlos Ferrús Ferri



Transducción sensorial mecánica en mamíferos

Ana Gomis[CSIC]
Elvira de la Peña[UMH]

Los receptores sensoriales son células especializadas en detectar estímulos físicos y químicos y su "modus operandi" se ha ido perfilando en respuesta a millones de años de presión evolutiva.
Los nociceptores son fibras aferentes primarias especializadas en detectar estímulos dañinos, siendo su activación el origen de la sensación dolorosa. Los canales TRP (Transient Receptor Potential) son moléculas clave en la detección de estímulos térmicos y químicos. La activación de estos canales catiónicos polimodales despolariza la terminal sensorial llevando su potencial de membrana hasta el valor umbral de disparo de potenciales de acción. Sin embargo, en el caso de los mecanorreceptores, la entidad molecular que detecta el estímulo es aún materia de debate. Varios canales de las familias de los TRPs y las proteínas PIEZO, entre otros, pueden jugar un papel importante en la mecanotransducción.

Uno de los mecanismos responsables del dolor patológico que aparece en varias neuropatías periféricas como la diabética o la secundaria a la quimioterapia anticancerosa, es la modificación de la sensibilidad de las neuronas nociceptoras frente a los estímulos físico-químicos. Sin embargo, los sustratos celulares y moleculares de esta hiperexcitabilidad, denominada sensibilización periférica, no han sido claramente definidos.

Nuestro laboratorio está interesado en identificar los receptores que se expresan en poblaciones específicas de neuronas y como estos recepto-

Investigadoras Principal
Elvira de la Peña
Ana Gomis

Investigadora Asociada
Laura Almaráz

Investigador Doctor
Alejandro González

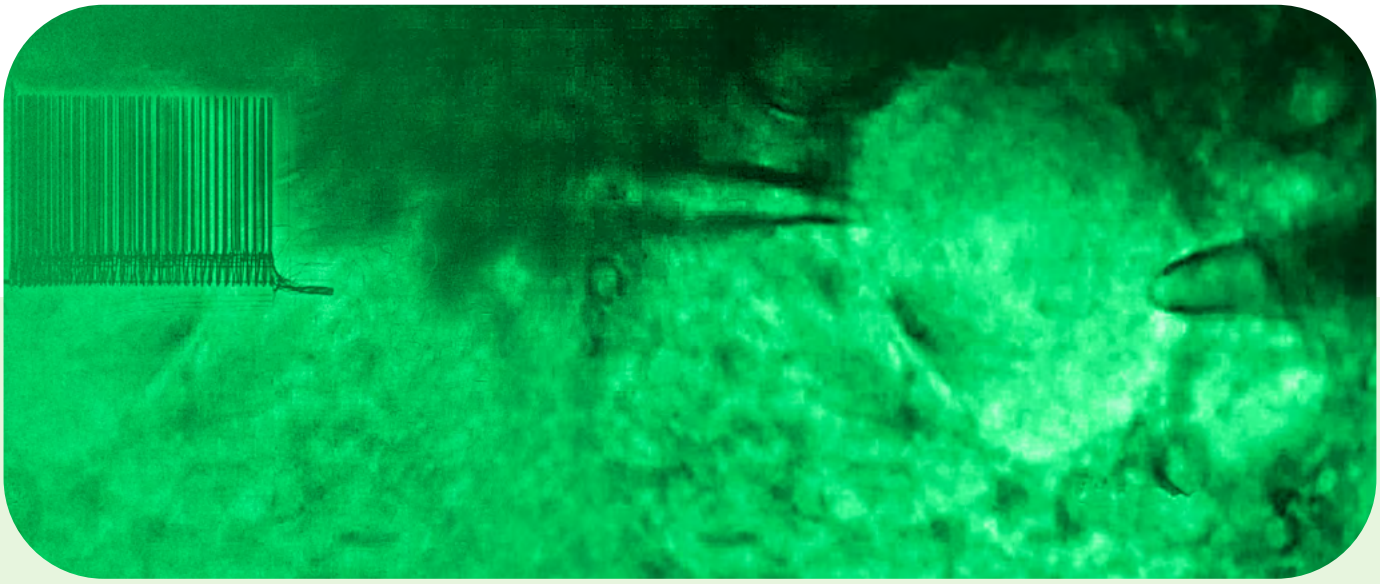
Predoctorales
Ana Gómez del Campo
Pablo Hernández
Raquel Murcia

Estudiante de Postgrado
Marta Vizcaíno

Personal Técnico
Ana Miralles
Eva Quintero

res participan en la mecanotransducción en condiciones fisiológicas y patofisiológicas. Un segundo objetivo es estudiar la interacción de los canales iónicos implicados en la nocicepción con determinados componentes de la matriz extracelular. También estudiamos el efecto de drogas y bloqueantes de canales iónicos en las aferencias sensoriales articulares en ratas y ratones anestesiados.

Las técnicas que se utilizan en el laboratorio son el registro electrofisiológico (patch-clamp) e imagen de calcio, microscopía confocal, q-RT-PCR y PCR de célula única, FACS y estudios de comportamiento.



Jorge Fernandez-Trillo, Danny Florez-Paz, Almudena Inigo-Portugues, Omar Gonzalez-Gonzalez, AlejandroGonzalez, Felix Viana, Carlos Belmonte and Ana Gomis. (2020) Piezo2 mediates low-threshold mechanically-evoked pain in the cornea. **The Journal of Neuroscience** 40:8976-8993 (2020)

de la Peña E, Gomis A (2019) Characterization of TRPC Channels in a Heterologous System Using Calcium Imaging and the Patch-Clamp Technique. **Methods in Molecular Biology** 1987:83-97 (2019)

Ordas Purificacion, Hernandez Pablo, Vara Hugo, Fernandez-Pena Carlos, Reimundez Alfonso, Morenilla-PalaoCruz, Guadaño-Ferraz Ana, Gomis Ana, Hoon Mark, Viana Felix, Senaris Rosa. (2019) Expression of the cold thermoreceptor TRPM8 in rodent brain thermoregulatory circuits. **Journal of Comparative Neurology** DOI. 10.1002/cne.24694 (2019)

Jose Miguel Arcas, Alejandro Gonzalez, Omar Gonzalez-Gonzalez, Federico Bech, Lusine Demirkhanyan, Eleonora Zakharian, Carlos Belmonte, Ana Gomis and Félix Viana. (2019) The immunosuppressant macrolide tacrolimus activates cold-sensing TRPM8 channels. **The Journal of Neuroscience** 39:949-969 (2019)

Aida Marcotti, Ana Miralles, Eduardo Dominguez, Eliseo Pascual, Ana Gomis, Carlos Belmonte, Elvira de la Peña. (2018) Joint nociceptor nerve activity and pain in an animal model of acute gout and its modulation by intra-articular hyaluronan **Pain** 159:739-748 (2018)

Florez-Paz D, Kiran Kumar Bali, Rohini Kuner and Ana Gomis (2016) A critical role for Piezo2 channels in the mechanotransduction of mouse proprioceptive neurons **Scientific Reports** 6:25923

Caires R, Luis E, Taberner F, Fernández-Ballester G, Ferrer-Montiel A, Balazs E, Gomis A, Belmonte C and de la Peña E. (2015) Hyaluronan modulates TRPV1 channel opening reducing peripheral nociceptor activity and pain. **Nature communications** 10.1038/ncomms9095

Imane Jemal, Sergio Soriano, Anna Lucia Conte, Cruz Morenilla and Ana Gomis (2014) G protein-coupled receptor signalling potentiates the osmo-mechanical activation of TRPC5 channels Pflugers Arch - Eur **J Physiol** 466:1635-1646

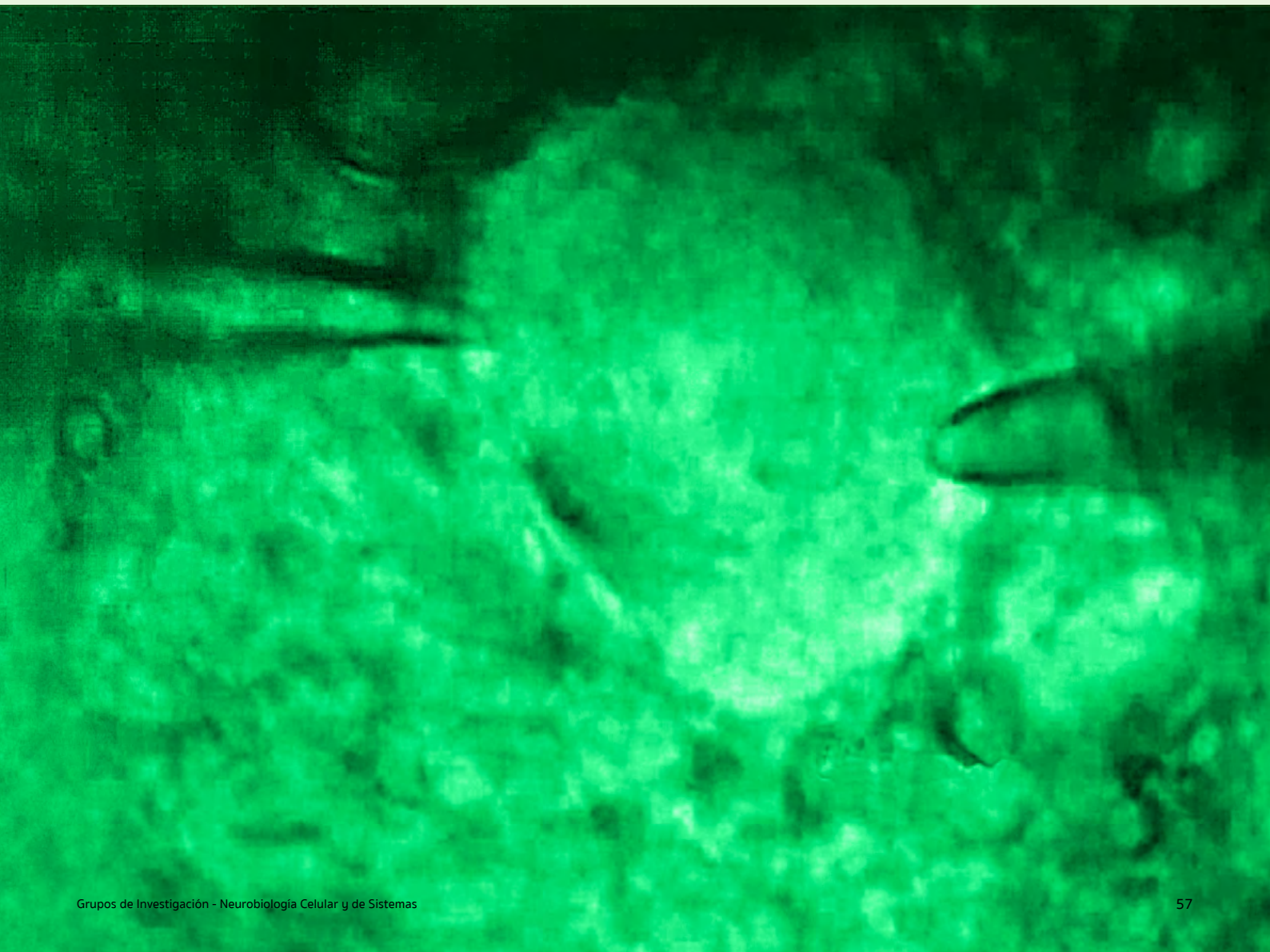
Peter M. Zygmunt, Anna Ermund, Pouya Movahed, David A. Andersson, Charlotte Simonsen, Bo A.G. Jönsson, Bryndis Birnir, Stuart Bevan, Alain Eschalier, Christophe Mallet, Ana Gomis and Edward D. Högestätt. (2013) Monoacylglycerols activate TRPV1 - a link between phospholipase C and TRPV1. rnir. **PLoS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

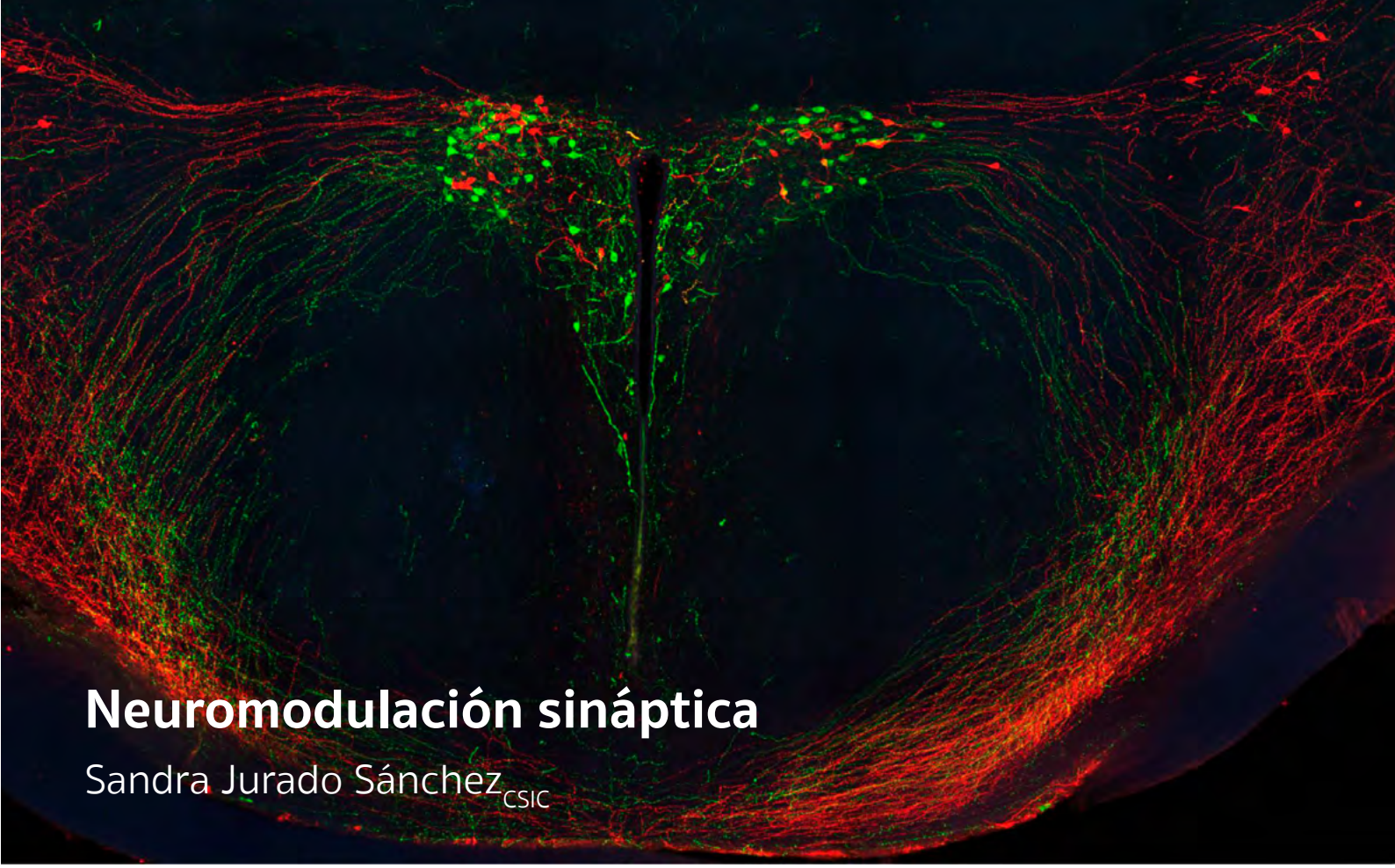
Gomis A*, Meini S*, Miralles A, Valenti C, Giuliani S, Belmonte C, Maggi CA (2013) Blockade of nociceptive sensory afferent activity of the rat knee joint by the bradykinin B2 receptor antagonist fasitibant. **Osteoarthritis and Cartilage** 21:1346-1354. (*corresponding author)

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)

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)





Neuromodulación sináptica

Sandra Jurado Sánchez CSIC

Después de un intensivo período de refinamiento durante el desarrollo, el cerebro adulto mantiene la capacidad de adaptarse rápidamente en respuesta a los cambios externos gracias a un proceso celular conocido como plasticidad sináptica. El objetivo de nuestro grupo de investigación es el de comprender los mecanismos de regulación de la plasticidad sináptica en circuitos neuronales específicos, e identificar como la alteración de estos procesos puede generar enfermedades psiquiátricas y neurodegenerativas. En particular, nuestro laboratorio está centrado en identificar circuitos susceptibles durante los períodos tempranos de neurodegeneración mediante el uso de técnicas virales adaptadas para el mapeo de redes neuronales. Además, estamos interesados en estudiar cómo se regula la secreción de neuromoduladores como las catecolaminas y neuropéptidos endógenos que modulan la plasticidad sináptica y el comportamiento. Otro objetivo de nuestro grupo es el de desarrollar nuevas estrategias moleculares destinadas al control de la señalización y función neuronales.

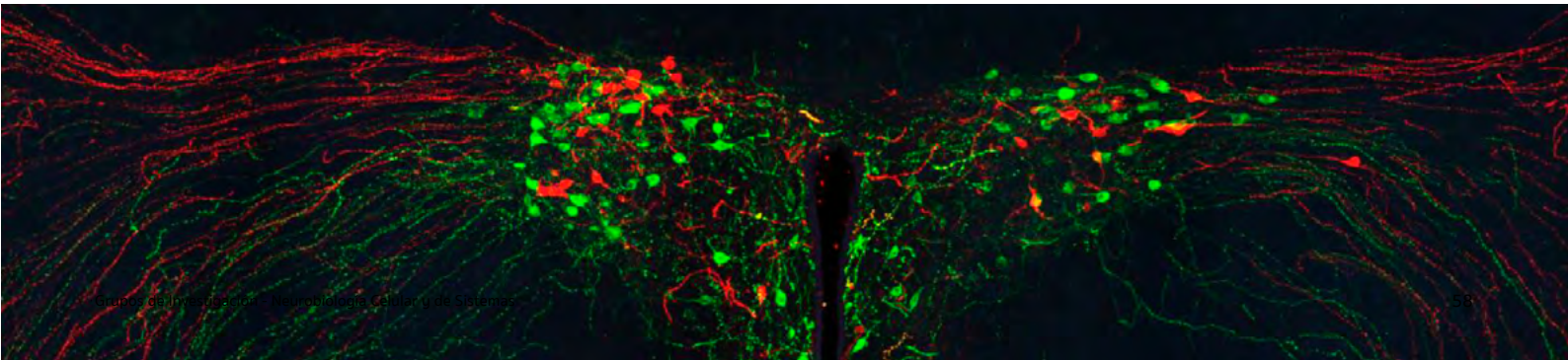
Investigadora Principal
Dra. Sandra Jurado Sánchez

Investigadoras Postdoctorales
Dra. Maria Royo Cantabrana
Dra. Pilar Madrigal Verdú

Predoctorales
Adrián Portalés Montes
Beatriz Aznar Escolano

Estudiantes de Máster
Paola Caro Aponte
Nuria Viudes Sarrion

Personal Técnico
María Pérez Sanjuan



Royo M, Gutiérrez Y, Fernández-Monreal M, Gutiérrez-Eisman S, Jiménez R, Jurado S, Esteban JA. 2019 A retention-release mechanism based on RAB11FIP2 for AMPA receptor synaptic delivery during long-term potentiation. **J Cell Sci** Dec 16;132(24):jcs234237. doi: 10.1242/jcs.234237

Madrigal MP, Portalés A, Sanjuan M, Jurado S 2019 Postsynaptic SNARE Proteins: Role in Synaptic Transmission and Plasticity. **Neuroscience** doi: 10.1016/j.neuroscience.2018

Jurado S 2018 AMPAR trafficking in natural and pathological aging **Front Mol Neurosci** Jan 9;10:446. doi: 10.3389/fnmol.2017.00446

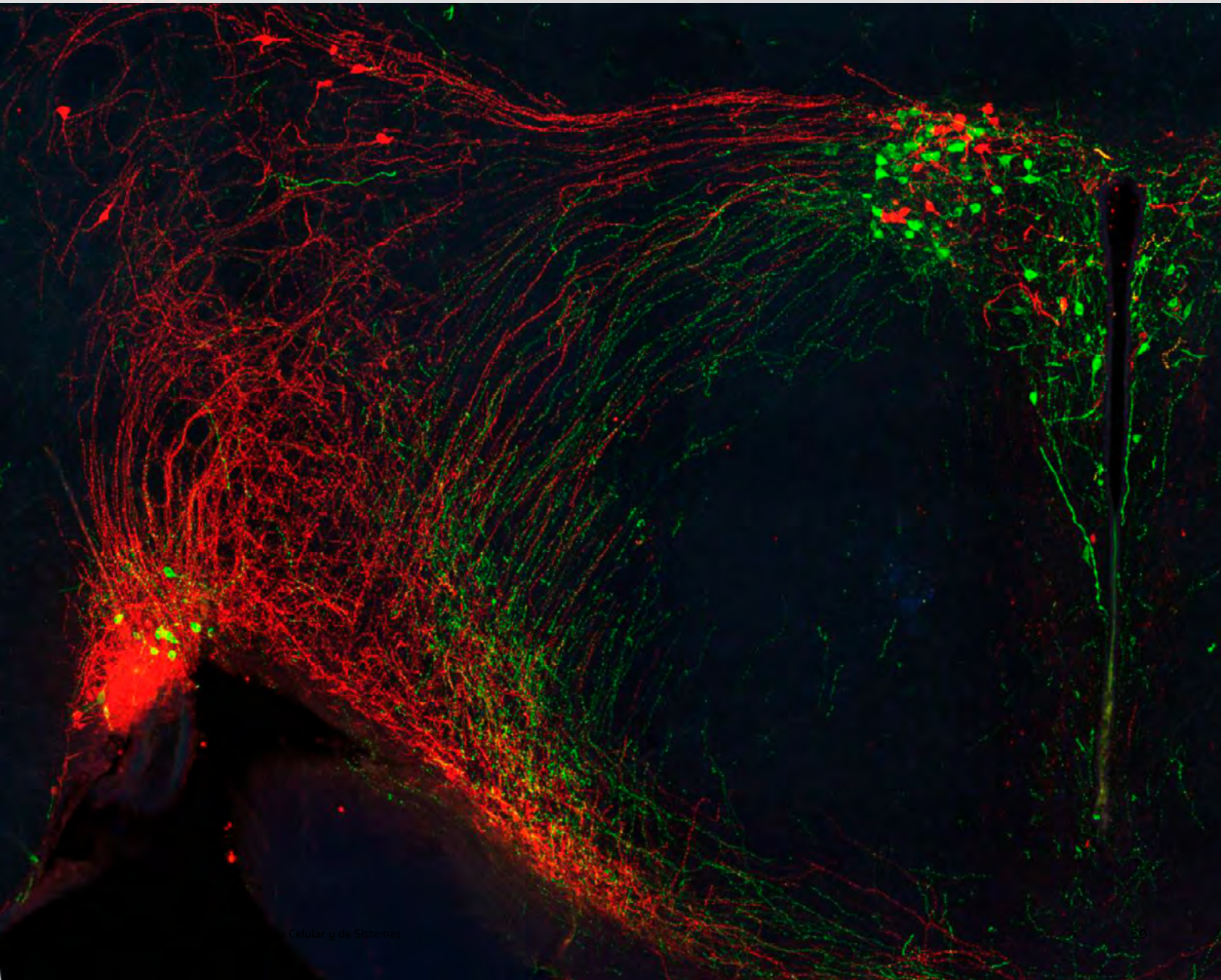
Ramírez-Franco JJ , Munoz-Cuevas FJ, Luján R, Jurado S. 2016 Excitatory and Inhibitory Neurons in the Hippocampus Exhibit Molecularly Distinct Large Dense Core Vesicles **Frontiers in Cellular Neuroscience** doi: 10.3389/fncel.2016.00202

Schwartz N , Temkin P, Jurado S, Lim BK, Polepalli JS, Malenka RC. 2014 Decreased motivation during chronic pain requires galanin-dependent depression of the nucleus accumbens indirect pathway **Science** 345 , 535 - 42

Jurado S , Goswami D, Zhang Y, Südhof TC, Malenka RC 2013 LTP requires unique postsynaptic SNARE fusion machinery **Neuron** 77 , 542 - 58

Jurado S , Biou V, Malenka RC 2010 A calcineurin/AKAP complex is required for NMDA receptor dependent-LTD **Nature Neuroscience** 13 , 1053 - 5

Jurado S , Benoist M, Lario A, Petrok CM, Esteban JA 2010 PTEN is recruited to the postsynaptic terminal for NMDA receptor-dependent long-term depression **The EMBO Journal** 29 , 2827 - 40



Fisiología sináptica

Juan Lerma CSIC

Investigador Principal
Juan Lerma

Investigadoras Doctoras
M. Isabel Aller
Ana V. Paternain

Predoctorales
Vineet Arora (up to 2019)
Sofía Degiorgi (since 2021)
Beatriz Fernández-Arroyo (since 2020)
Alvaro García
Amr Fwcy Kamel
Sergio Valbuena

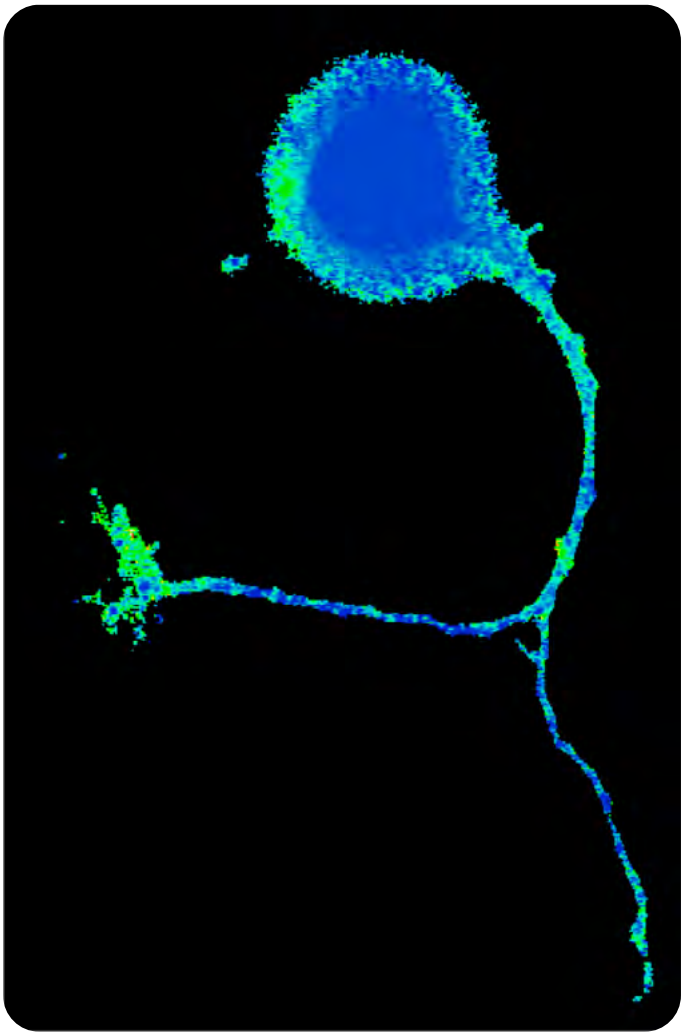
Estudiantes de Máster
Marija Gjorgoska (2019)
Maria Paula Puerto (2020)

Personal Técnico
Mónica Llinares

Administración
Laura Navio

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 identificado 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. Así, 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 provee un nuevo concepto al mostrar que un receptor formador de canal iónico es capaz de señalizar 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 por qué 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, un objetivo de nuestro laboratorio en los últimos años ha sido 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 incluido el análisis de geles bidimensionales con espectrometría de

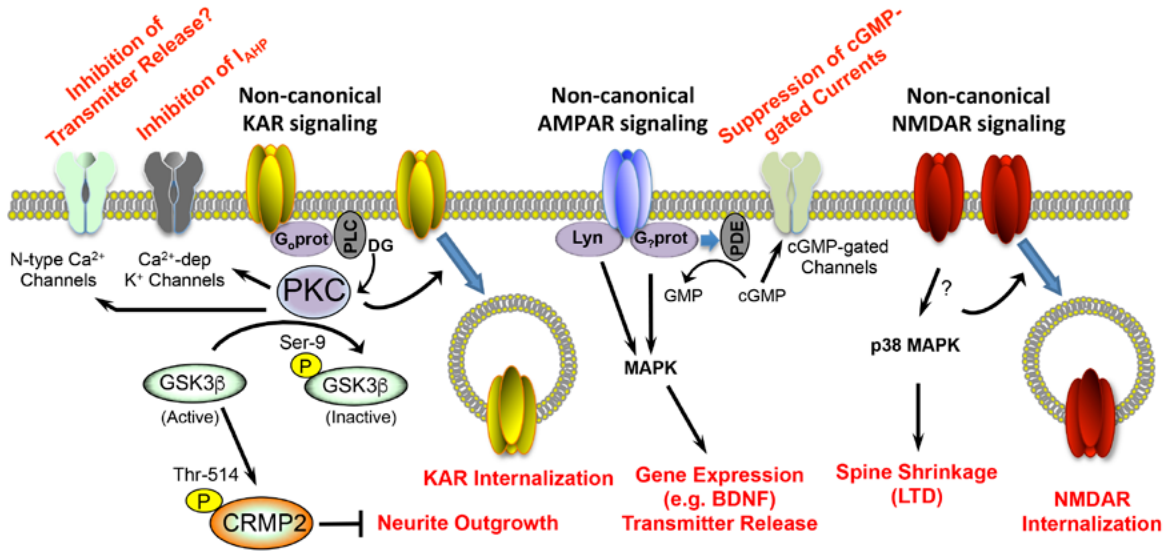


masas, hemos identificado un conjunto de más de 20 proteínas que forman parte del interactoma de estos receptores y analizado el impacto de algunas de ellas sobre las posibles funciones que los receptores de kainato pueden tener en la fisiología neuronal. Entre las proteínas identificadas se encuentra 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 GluK1 como la subunidad del

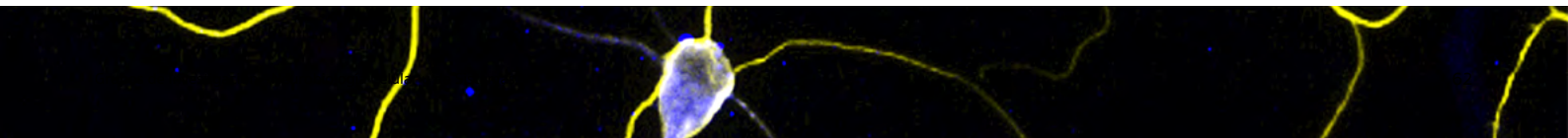
receptor de kainato que interacciona con una proteína Go, y que muy probablemente es el responsable de la señalización no canónica que estos receptores presentan. Igualmente hemos identificado y analizado nuevas rutas de señalización disparadas por estos receptores que junto a sus proteínas interactuantes (CRMP2) 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.

Estas son características salientes de KARs pero el conocimiento de su papel en la fisiología y patología cerebral es todavía limitada. Nuevos datos, sin embargo, indican su implicación en los trastornos afectivos. Una variación en el número de copias (deleción o duplicación de una región cromosómica) de genes sinápticos se ha implicado recientemente como factores de riesgo de retraso mental o autismo. Entre ellos está GRIK4, un gen que codifica para una subunidad del receptor de glutamato del tipo kainato. La comprensión de las enfermedades del cerebro requiere la definición de las disrupciones moleculares, celulares y sinápticas que sustenta las características conductuales que definen la enfermedad. Por esta razón, hemos generado ratones transgénicos que sobreexpresan Grik4 en el cerebro anterior. Estos ratones muestran un claro deterioro en la interacción social, ansiedad y depresión, que se acompañan por una alteración de la transmisión sináptica en el hipocampo y la amígdala. La normalización de la dosis, tanto génica como proteica resulta en a la recuperación de los fenotipos tanto funcionales como comportamentales. Siguiendo una estrategia similar de normalización de la dosis génica, identificamos que la triplicación del gen GRIK1, que codifica GluK1, es la causa del deterioro de la memoria espacial observado en el síndrome de Down. De hecho, la normalización de la dosis de Grik1 en ratones Ts2Cje restaura específicamente la memoria espacial y revierte las alteraciones bidireccionales de la inhibición de CA1, pero no los cambios en la plasticidad sináptica ni las demás modificaciones conductuales observadas. Hemos propuesto que la modificación del flujo de información causada por una alteración del tono inhibitorio, más que por una sobreinhibición generalizada, es la responsable de algunos de los déficits cognitivos característicos del síndrome de Down.

En conjunto, estos datos indican que una variación de un solo gen en el sistema glutamatérgico da lugar a una sintomatología conductual consistente con los trastornos del espectro autista y el síndrome de Down, que concurren con alteraciones de la función sináptica en regiones implicadas en la actividad social y la memoria espacial.



Non-canonical Signaling of iGluRs Controls Multiple Aspects of Neuronal Function. KARs, AMPARs, and NMDARs exert a significant part of their roles through the activation of metabotropic pathways



Eed A, Cerdán Cerdá A, Lerma J, De Santis S 2020 Diffusion-weighted MRI in neurodegenerative and psychiatric animal models: Experimental strategies and main outcomes **J Neurosci Methods** 343:108814

Valbuena S, Garcia A, Mazier W, Paternain AV, Lerma J 2019 Unbalanced dendritic inhibition of CA1 neurons drives spatial-memory deficits in the Ts2Cje Down syndrome model. **Nature Comm**. 10, 4991 (doi:10.1038/s41467-019-13004-9)

Arora* V, Pecoraro* V, Aller MI, Román C, Paternain AV, Lerma J 2018 Increased Grik4 Gene Dosage Causes Imbalanced Circuit Output and Human Disease-Related Behaviors **Cell Rep** 23, 3827–3838

Simões AP, Silva CG, Marques JM, Pochmann D, Porciúncula LO, Ferreira S, Oses JP, Beleza RO, Real JI, Köfalvi A, Bahr BA, Lerma J, Cunha RA, Rodrigues RJ 2018 Glutamate-induced and NMDA receptor-mediated neurodegeneration entails P2Y1 receptor activation **Cell Death & Disease** 9 (27) 487. DOI 10.1038/s41419-018-0351-1

Comune M, Rai A, Chereddy KK, Pinto S, Aday S, Ferreira AF, Zonari A, Blersch J, Cunha JR, Rodrigues R, Lerma J, Simões PN, Préat V, Ferreira L 2017 Antimicrobial peptide-gold nanoscale therapeutic formulation with high skin regenerative potential **J. Controlled Release** 262: 58-71.

Valbuena S., Lerma J. 2016 Non-canonical Signaling, the Hidden Life of Ligand-Gated Ion Channels. **Neuron** 92, 316–329.

Izquierdo-Serra M, Bautista-Barrufet A, Trapero A, Garrido-Charles A, et al. 2016 Optical control of endogenous receptors and cellular excitability using targeted covalent photoswitches **Nature Comm** 7, 12221. doi:10.1038/ncomms12221

Palacios-Filardo J., Aller M.I., Lerma J. 2016 (Epub 2014 Oct 14) Synaptic targeting of kainate receptors **Cerebral Cortex** 26:1464-1472

Aller MI, Pecoraro V, Paternain AV, Canals S, Lerma J 2015 Increased Dosage of High-Affinity Kainate Receptor Gene grik4 Alters Synaptic Transmission and Reproduces Autism Spectrum Disorders Features. **Journal of Neuroscience** 35:13619–13628.

Rutkowska-Wlodarczyk I., Aller M.I., Valbuena S., Bologna JC, Prezeau L, Lerma J. 2015 A Proteomic Analysis Reveals the Interaction of GluK1 Ionotropic Kainate receptor Subunits with Go proteins **Journal of Neuroscience** 35:5171-9.

Marques* JM, Rodrigues* RJ, Valbuena S, Rozas JL, Selak S, Marin P, Aller MI, and Lerma J 2015 CRMP2 Tethers Kainate Receptor Activity to Cytoskeleton Dynamics During Neuronal Maturation **Journal of Neuroscience** 33:18298 –18310.

Lerma, J. and Marques JM 2013 Kainate Receptors in Health and Disease **Neuron** 80:292-311

Mire E, Mezzera C, Leyva-Díaz E, Paternain AV, Squarzoni P, Bluy E, Castillo-Paterna M, López MJ, Peregrín S, Tessier-Lavigne M, Garel S, Galcerán J, Lerma J, López-Bendito 2012 Spontaneous activity mediates a developmental switch in thalamocortical axon growth by regulating Robo1 transcription **Nature Neuroscience** 15: 1134–1143

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

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.

Facultades cognitivas e interacciones sociales

Félix Leroy CSIC

Objetivos de la investigación: Nuestra investigación se centra en determinar los mecanismos y circuitos celulares mediantes los cuales las distintas regiones cerebrales de orden superior, como el hipocampo y la corteza prefrontal, transmiten información cognitiva al hipotálamo a fin de modular los comportamientos motivados innatos (sociabilidad, comportamientos agresivos, apareamiento). Debido a que las alteraciones en las regiones cerebrales superiores contribuyen a las enfermedades neuropsiquiátricas asociadas con conductas asociales, la comprensión de las funciones normales y anormales de estos circuitos es de vital importancia. Además, se profundizará en la comprensión de cómo las reglas de plasticidad neuronal, descritas principalmente ex vivo en rodajas cerebrales, pueden apoyar comportamientos relacionados con el aprendizaje in vivo.

Técnicas: inmunohistoquímica, hibridación in situ, trazado viral de circuitos neurales, patch-clamp en cortes agudos con optogenética, fibra-fotometría, endoscopios en miniatura, opto- y quimio genética en animales de libre comportamiento. Ensayos de comportamiento de interacciones sociales.

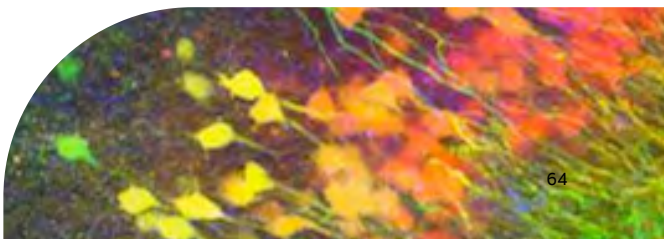
Investigador Principal
Félix Leroy

Investigadora Doctora
Noelia Sofia de León Reyes

Estudiante de Máster
Paula Andrea Sierra Díaz

Personal Técnico
Antonia Ruiz Pino

Gestor
Javier Paniagua



Oliva Fernández-Ruiz A, Leroy F, Siegelbaum SA. 2020 Hippocampal CA2 sharp-wave ripples reactivate and promote social memory. **Nature**. 2020 Nov;587(7833):264-269. PMID: 32968277

Asok A, Leroy F, Rayman J and Kandel ER 2 0 1 9 Molecular Mechanisms of the Memory Trace. **Trends in Neuroscience** 2019 Jan;42(1):14-22. PMID:30391015

Leroy F, Park J, Asok A, Brann DH, Meira T, Boyle LM, Buss EW, Kandel ER and Siegelbaum SA 2018 A circuit from hippocampal CA2 to lateral septum disinhibits social aggression. **Nature** 2018 Dec 5; 564(7735):213-218. PMID: 30518859

Meira T, Leroy F, Buss EW, Park J and Siegelbaum SA 2018 A hippocampal circuit linking dorsal CA2 to ventral CA1 critical for social memory dynamics. **Nature Communication** 2018 Oct 9; 9(1):4163. PMID: 30301899

Elgueta C, Leroy F, Vielma AH, Schmachtenberg O and Palacios AG 2018 Electrical coupling between A17 cells enhances reciprocal inhibitory feedback to rod bipolar cells. **Scientific Report** 2018 Feb 15; 8(1):3123. PMID: 29449585

Clark A, Leroy F, Martyniuk K, Feng W, McManus E, Bailey M, Javitch J, Balsam P and Kellendonk C 2017 Dopamine D2 receptors in the paraventricular thalamus attenuate cocaine locomotor sensitization **eNeuro** 2017 Oct 24;4(5). PMID: 29071300

Leroy F, Brann DH, Meira T and Siegelbaum SA 2017 Input-timing dependent plasticity in the hippocampal CA2 region and its potential role in social memory **Neuron** 2017 Aug 30; 95(5):1089-1102.e5. PMID: 28823730 Featured in F1000'

Leroy F and Lamotte d'Incamps B2016 The Preparation of Oblique Spinal Cord Slices for Ventral Root Stimulation **Journal of Visual Experiments** 2016 Oct 13; (116). PMID:27768090

Leroy F, Lamotte d'Incamps B and Zytnicki D 2015 Potassium currents dynamically set the recruitment and firing properties of F-type motoneurons in neonatal mice. **Neurophysiology** 2015 Sep; 114(3):1963-73. PMID: 26269551

Leroy F and Zytnicki D. 2015 Is hyperexcitability really guilty in amyotrophic lateral sclerosis? **Neural Regeneration Research** 2015 Sep; 10(9):1413-5. PMID: 26604899

Leroy F, Lamotte d'Incamps B, Imhoff-Manuel R and Zytnicki D 2014 Early intrinsic hyperexcitability does not contribute to motoneuron degeneration in amyotrophic lateral sclerosis **eLife** 2014 Oct 14; (3). PMID: 25313866

Branchu J, Biondi O, Chali F, Collin T, Leroy F, Mamchaoui K, Makoukji J, Pariset C, Lopes P, Massaad C, Chanoine C, Charbonnier F 2013 Shift from extracellular signal-regulated kinase to AKT/cAMP response element-binding protein pathway increases survival-motor-neuron expression in spinal-muscular-atrophy-like mice and patient cells. **Journal of Neuroscience** 2013 Mar 6; 33(10):4280-94. PMID:23467345

Bouthour W*, Leroy F*, Emmanuelli C, Carnaud M, Dahan M, Poncer J.C and Lévi S (*co-first authors) 2012 A human mutation in Gabrg2 associated with generalized epilepsy alters the membrane dynamics of GABAA receptors Cerebral **Cortex** 2012 Jul; 22(7):1542-53. PMID: 21908847

Nishijima T, Piriz J, Duflot S, Fernandez A.M, Gaitan G, Gomez-Pinedo U, Garcia Verdugo J.M, Leroy F, Soya H, Nuñez A and Torres-Aleman I 2010 Neuronal Activity Drives Localized Blood-Brain-Barrier Transport of Serum Insulin-like Growth Factor-I into the CNS. **Neuron** 2010 Sep 9; 67(5):834-46 PMID: 20826314 Featured in F1000'

Manuel M, Iglesias C, Donnet M, Leroy F, Heckman CJ and Zytnicki D 2009 Fast kinetics, high-frequency oscillations, and subprimary firing range in adult mouse spinal motoneurons **Journal of Neuroscience** 2009 Sep 9; 29(36):11246-56. PMID: 19741131

Nishijima T, Piriz J, Duflot S, Leroy F, Soya H, Nuñez A and Torres-Alemán 2008 Neuronal activity regulates serum IGF-I input to the brain P-101 **Growth Hormone & IGF Research** , 01/2008; 18(pS57)

Circuitos neuronales de la conducta social

Cristina Márquez Vega$_{UMH}$

Investigadora Principal
Cristina Márquez Vega

Investigador Doctor
Kevin Caref

Predoctorales
Diana Costa
Michael Gachomba
Joan Esteve-Agraz

Personal Técnico
Aroa Sanz Maroto
Mar Francés Pérez

Investigadora Asistente
Adele Duseviciute

Estudiante de Máster
Helena Bortolozzo

Las interacciones sociales modifican la manera en cómo percibimos, sentimos y aprendemos de nuestro entorno. Es sorprendente que a pesar de la importancia de este tipo de conductas para animales de especies sociales, sabemos aún muy poco sobre cómo el cerebro computa la información social. Nuestro laboratorio está interesado en entender mecanísticamente cómo los comportamientos sociales modifican el cerebro, y para esto, nos centramos en conductas de cooperación social en roedores. Nuestro trabajo pionero ha demostrado que ratas de laboratorio muestran comportamientos prosociales en un contexto de búsqueda de alimentos, facilitando el acceso a comida a conspecíficos, e identificado los mecanismos proximales a nivel del comportamiento que facilitan la ayuda entre roedores. Nuestros proyectos actuales y futuros tienen como objetivo el identificar los circuitos neuronales responsables de este fascinante proceso de toma de decisiones basado en informaciones sociales. Para ello, utilizamos una combinación de técnicas conductuales altamente cuantitativas, así como técnicas anatómicas, farmacológicas, de imagen de actividad cerebral y manipulaciones optogenéticas en roedores.

Tzanoulinou S , Gantelet E, Sandi C, Márquez C* (2020) Programming effects of peripubertal stress on spatial learning **Neurobiology of Stress** 13, 100282 *Corresponding author

Costa, DF , Moita MA, Márquez C* (2020) N o v - el Competition test for food rewards reveals stable dominance status in rats **BiorXi** doi: 10.1101/2020.09.24.312033 *Corresponding author

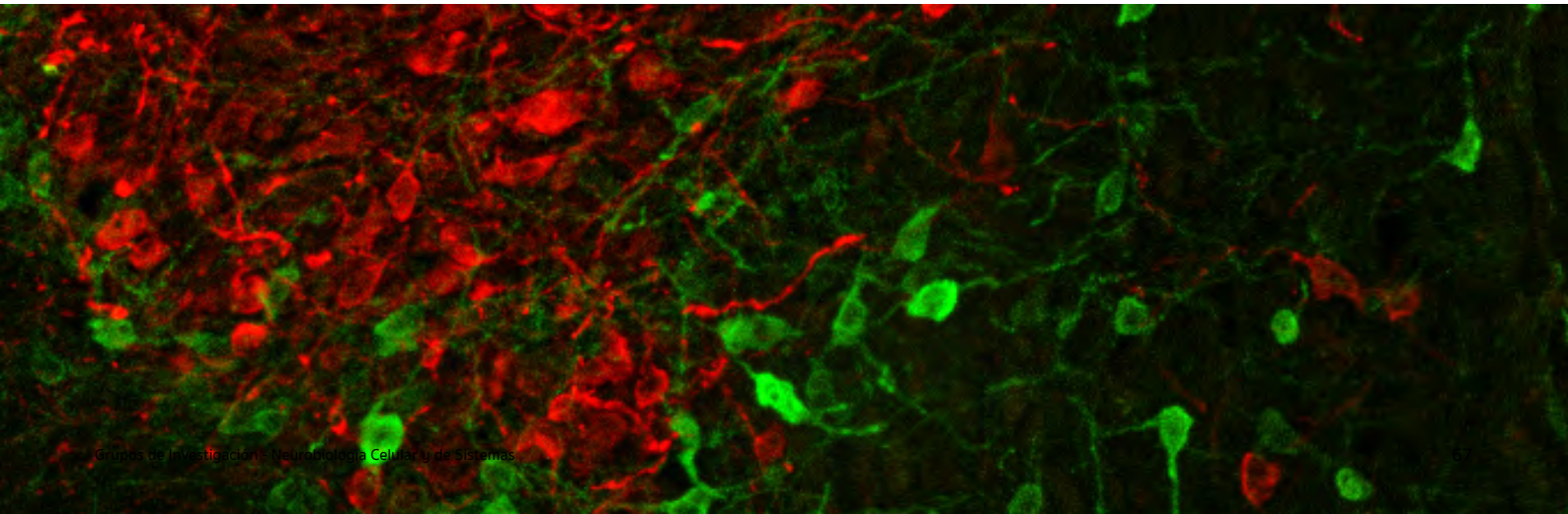
Andreia Cruz , Mirjam Heinemans, Cristina Márquez and Marta A. Moita (2020) Freezing Displayed by Others Is a Learned Cue of Danger Resulting from Co-experiencing Own Freezing and Shock **Current Biology** 30 (6), 1128-1135

Cristina Marquez* , Rennie S, Costa D, Moita M*. (2015) Prosocial choice in rats depends on food-seeking behaviour displayed by recipients **Current Biology** 25(13) , 1736 - 1745 *Co-corresponding author

Cristina Marquez , Poirier GL, cordero MI, Larsen MH, Groner AC, Marquis J, Magistretti PJ, Trono D, Sandi C (2013) Abnormal aggression induced by early life trauma is associated with increased prefrontal MAOA gene expression and epigenetic regulation. **Translational Psychiatry** 3 , e - 216

MI Cordero , Poirier GL, Cristina Marquez, Veenit V, Fontana X, Salehi B, Ansermet F, Sandi C. (2012) Evidence for biological roots in the transgenerational transmission of intimate parter violence **Translational Psychiatry** 2 , e - 106

L Calandreau , Cristina Márquez, R Bisaz, M Fantin and C Sandi. (2010) Differential vimpact of Polysialyltransferase ST8SiaII and ST8iaIV knockout on social interaction and aggression. **Brain, Genes and Behaviour** 9(8) , 958 - 67



Laboratorio de neurociencia visual

Luis M. Martínez$_{CSIC}$

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.

J.A. Hirsch, X. Wang, F.T. Sommer & L.M. Martinez (2015) How inhibitory circuits in the thalamus serve vision **Annual Review of Neuroscience** 38:309-329.

L.M. Martinez*, M. Molano-Mazón, X. Wang, F.T. Sommer & J.A. Hirsch (2014) Statistical wiring of thalamic receptive fields optimizes spatial sampling of the retinal image. **Neuron** 81:943-956. Cover article. *Corresponding Author

I. Benjumeda, A. Escalante, C. Law, D. Morales, G. Chauvin, G. Muca, J. Marquez, G. Lopez-Bendito, A. Kania*, L.M. Martinez*, E. Herrera* (2013) Uncoupling of EphA/ephrinA signaling and spontaneous activity in neural circuit wiring. **Journal of Neuroscience** 33:18208-18218. Cover Article. *Corresponding Authors

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. Cover article.

L.M. Martinez (2011) A new angle on the role of feedforward inputs in the generation of orientation selectivity in primary visual cortex **Journal of Physiology** 589.12:2921-2922

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.

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.

Investigadores Principales
Luis M. Martínez.
Salvador Sala Pla

Investigadoras Doctoras
María Martínez García
Alexandra Gomis Pont

Predoctorales
Marcos Mirete Fructuoso
Sergio Molina Rodríguez
Arturo J. Valiño Pérez

Personal Técnico
Maria del Carmen Navarro Plaza

Desarrollo, refinamiento y consolidación de circuitos neuronales

Isabel Pérez Otaño CSIC

Una cuestión fundamental en neurociencia es cómo se refinan los circuitos neuronales mediante señales ambientales. Los refinamientos de circuitos implican la maduración de conexiones sinápticas seleccionadas y la eliminación ("poda") de otras, y son más prominentes durante los períodos críticos, una etapa del desarrollo cerebral posnatal en la que las sinapsis tienen un alto potencial de sufrir plasticidad. Esta maleabilidad permite que la experiencia temprana modifique la arquitectura de los circuitos neuronales, proporcionando una base para el aprendizaje futuro. Quizás lo más importante es que moldea (a menudo de forma permanente) las habilidades cognitivas, sociales y emocionales de un individuo para que pueda adaptarse al entorno en cuestión. Los períodos críticos también son de relevancia médica porque algunos tipos de cableado dependiente de la experiencia ya no ocurren después de que terminan, o cuando las proteínas y genes que sustentan este cableado funcionan incorrectamente.

Nuestro trabajo se centra en dos aspectos principales. Primero, ¿cuáles son los mecanismos básicos que controlan el desarrollo, el refinamiento y la homeostasis de los circuitos neuronales? En segundo lugar, ¿qué sale mal en los trastornos del desarrollo cerebral, la cognición o la memoria?

En los últimos 10 años, hemos definido las funciones biológicas de una nueva clase de receptores de glutamato de tipo NMDA que contienen subunidades de GluN3A y se expresan típicamente durante el período

crítico en muchas regiones del cerebro y tipos de células. Tienen un papel crucial en la prevención de la estabilización y maduración de las sinapsis prematuras o desordenadas y en la selección de sinapsis no utilizadas para la poda. Más tarde, la expresión del receptor de NMDA que contiene GluN3A se regula en gran medida a la baja mediante una combinación de mecanismos. Prolongar o retroceder la expresión de GluN3A en cerebros adultos reactiva un estado juvenil de poda mejorada y subyace a los reordenamientos del circuito que subyacen a la fisiopatología de la enfermedad de Huntington (EH) y la adicción a la cocaína.

Los proyectos actuales investigan:

Mecanismos de biología celular que subyacen a la poda de sinapsis a niveles pre y posináptico.

Impacto de la remodelación sináptica temprana en la aparición de capacidades cognitivas y emocionales.

Descubrimiento y focalización de los mecanismos de la enfermedad: La falta de equilibrio entre la maduración de las sinapsis y la poda es la raíz de los trastornos neurodegenerativos y neuropsiquiátricos, que provocan alteraciones de la conectividad y disfunciones del circuito. Hemos demostrado que la reactivación adulta de la expresión de GluN3A está en la base de la enfermedad de Huntington y actualmente estamos explorando su implicación en el abuso del alcohol y otras formas de adicción. El trabajo en el laboratorio también está dirigido a desarrollar terapias farmacológicas / genéticas para bloquear la función o expresión de GluN3A, y probar si promueven la recuperación de la función.

Murillo, A., Navarro, A.I., Puelles, E., Zhang, Y., Petros, T., Pérez-Otaño, I, Temporal dynamics and neuronal specificity of Grin3a expression in the mouse forebrain, **Cerebral Cortex**, 31, 1914 (2021).

Pérez-Otaño and Rodriguez-Moreno A, Presynaptic NMDARs and astrocytes ally to control circuit-specific information flow, **PNAS** 116:13166 (2019).

Colyn L, Venzala E, Marco S, Perez-Otaño I, Tordera RM, Chronic social defeat stress induces sustained synaptic structural changes in the prefrontal cortex and amygdala, **Behavioural Brain Research**, 10.1016/j.bbr.2019.112079 (2019).

Marco, S., Murillo, A. Pérez-Otaño, I., (2018) RNAi-based GluN3A silencing resolves disease phenotypes in Huntington disease models **Molecular Therapy** 26, 1965-1972

Mahfooz, K, Marco, S., Martínez-Turrillas, R, Raja, MK, Pérez-Otaño, I., Wesseling, J.F. (2016) Aberrant GluN3A expression increases NMDA receptor spiking in Huntington´s disease **Neurobiology of Disease** 93:47-56

Pérez-Otaño, I., Larsen, R.S., Wesseling, J.F. (2016) Emerging roles of GluN3-containing NMDA receptors in the CNS **Nature Reviews Neuroscience** 17, 623-35

Wesseling, J.F., Pérez-Otaño, I. 2015 Modulating GluN3A expression in Huntington´s disease: A new NMDA receptor-based therapeutic approach? **JAMA Neurology** 11, 46-51

Kehoe, L., Bellone, C., De Roo, Pérez-Otaño, I.*, Muller, D.*, 2014 GluN3A promotes dendritic spine pruning and destabilization during postnatal development **Journal of Neuroscience** 34, 9213-9221

Fiuza, M., Gonzalez-Gonzalez, Ml., Pérez-Otaño, I., 2013 GluN3A expression restricts maturation of inactive synapses via GIT1 **Proc Natl Acad Sci USA** 110, 20807-12

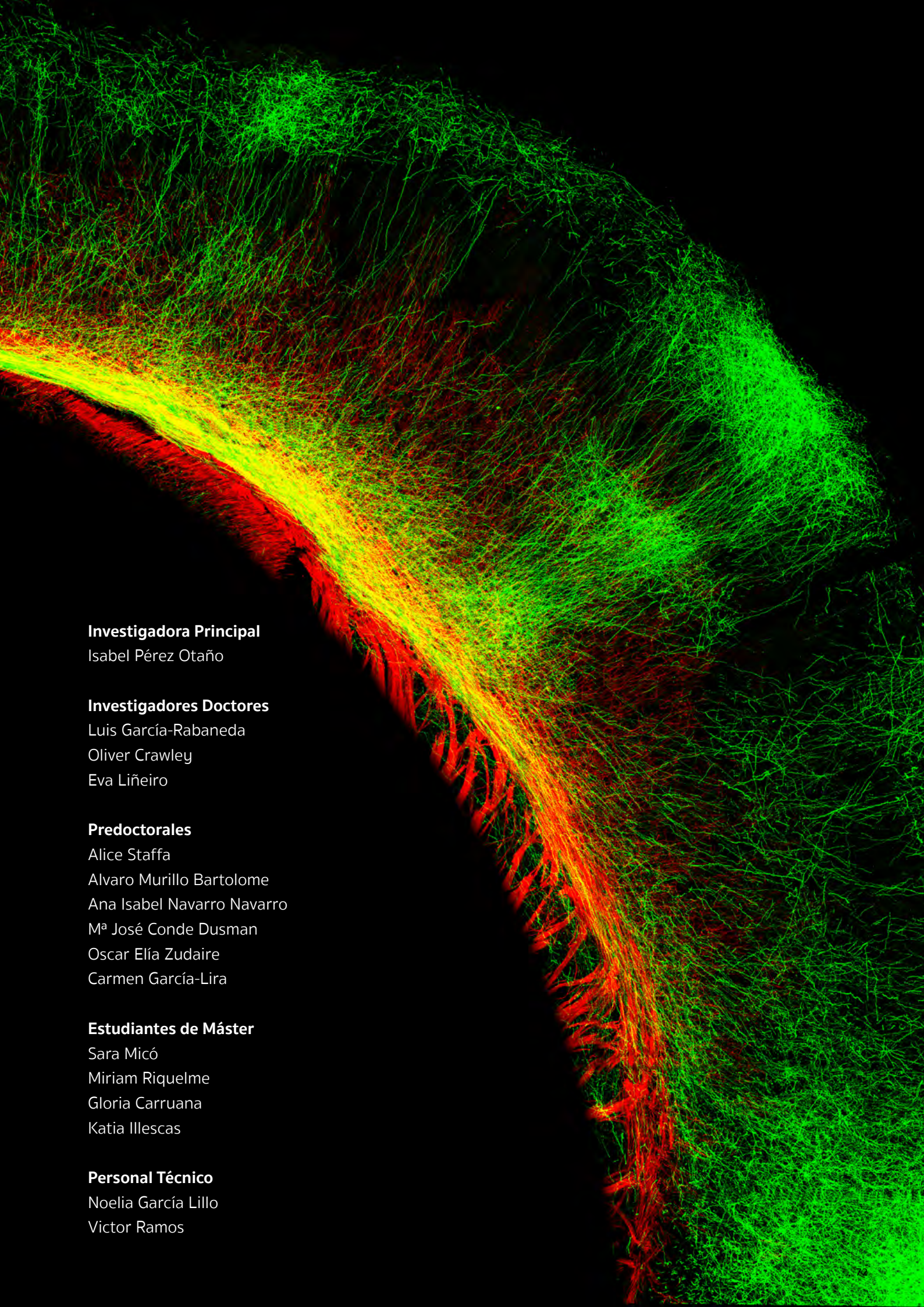
Yuan, T., Mameli, M., O´Connor EC, Dey, P., Verpelli, C., Sala, C., Perez-Otaño, I., Luscher, C., Bellone, C. 2013 Expression of cocaine-evoked synaptic plasticity by GluN3A-containing NMDA receptors **Neuron** 8, 1-14

Marco, S., Giralt, A., Petrovic M., Pouladi, M., Torres-Peraza, J., Watanabe, M., Graham, R.K., Hayden, M.R., Wesseling, J.F., Alberch, J., Pérez-Otaño, I., 2013 Suppressing aberrant GluN3A expression rescues motor and cognitive symptoms in HD mouse models, **Nature Medicine** 19, 1030-1038 (2013). [News and Views, p 971 same issue]

Chowdhury, D., Marco, S., Zandueta, A., Rao, Y., Haucke, V., Wesseling, JF., Tavalin, SJ., Pérez-Otaño, 2013 Tyrosine phosphorylation regulates endocytosis and surface expression of GluN3A-containing NMDARs **Journal of Neuroscience** 33, 4151-4164 v

Larsen, R., Corlew, R., Henson, M., Roberts, A., Nakanishi, N., Lipton, S.A., Pérez-Otaño, I., Weinberg R., Philpot, B.D., 2011 NR3A-containing NMDA receptors promote neurotransmitter release and spike timing-dependent plasticity in neocortex **Nature Neuroscience** 14, 338-344 (2011). [News and Views, p 300 same issue]

Roberts, A., Díez-García, J., Rodriguiz, R., López-García, I., Martínez-Turrillas, R., Picó, E., Luján, R., Henson, M.E., López-Mascaraque, L., Feng, G., Lo, D.C., Wesseling, J.F., Wetsel, W.C., Philpot, B.D., Pérez-Otaño, I. 2009 Developmental down-regulation of NR3A-containing NMDA receptors is required for synapse maturation and memory consolidation **Neuron** 6 3 , 342-356



Investigadora Principal
Isabel Pérez Otaño

Investigadores Doctores
Luis García-Rabaneda
Oliver Crawley
Eva Liñeiro

Predoctorales
Alice Staffa
Alvaro Murillo Bartolome
Ana Isabel Navarro Navarro
Mª José Conde Dusman
Oscar Elía Zudaire
Carmen García-Lira

Estudiantes de Máster
Sara Micó
Miriam Riquelme
Gloria Carruana
Katia Illescas

Personal Técnico
Noelia García Lillo
Victor Ramos

Procesamiento sensorio-motor en áreas subcorticales

Ramón Reig García[CSIC]

Investigador Principal
Ramón Reig García

Investigadores Doctores
Javier Alegre Cortés
María Sáez García

Predoctorales
Alicia Alonso Andrés
Roberto Montanari

Estudiante de Máster
Ismael Navarro Andrés

Personal Técnico
Javier Alegre Cortés

Los ganglios basales están relacionados con una gran variedad de funciones que incluyen entre otras; toma de decisiones, aprendizaje motor por recompensa o selección de secuencias motoras, todas estas funciones requieren la integración de información sensorial y motora aunque también se ha relacionado con funciones cognitivas y emocionales. Problemas en las funciones de los ganglios basales generan diversos trastornos neurológicos, como, por ejemplo: Enfermedad de Parkinson y Huntington, síndrome de Tourette, trastorno obsesivo-compulsivo, distonia, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), o diferentes tipos de adicciones. Los ganglios basales están formados por un conjunto de núcleos subcorticales (estriado, globo pálido, sustancia negra y núcleo subtalámico) interconectados con la corteza cerebral, el tálamo y otras áreas cerebrales.

El estriado (núcleo caudado y putamen) es la "puerta" o entrada sináptica a los ganglios basales y recibe transmisión glutamatérgica procedente de múltiples áreas de la corteza cerebral, incluidas áreas de asociación, motoras o sensoriales, y tálamo. Paralelamente el estriado recibe masiva inervación dopaminérgica de la sustancia negra parte compacta. Todas estas aferencias o entradas sinápticas interactúan en los microcircuitos del estriado el cual envía la información a otros núcleos de los ganglios basales mediante la vía directa o indirecta. El 95% de las neuronas del estriado son neuronas de proyección gabaérgicas conocidas como medium spiny neurons (MSNs), las cuales a su vez se subdividen en dos subtipos dependiendo de sus proyecciones axonales, formando diferentes circuitos que interaccionan entre sí (D1-MSNs, la vía directa y D2-MSNs, la vía indirecta). El 5% restante está formado por diferentes tipos de interneuronas, GABAergicas (FSI, SOM+/NPY/NOS+, CR+, TH+...), y colinérgicas (ChI), las cuales modulan la actividad de las MSNs.

El estriado está implicado en la planificación y selección de secuencias motoras, pero la correcta selección de patrones motores requiere un óptimo procesamiento de información sensorial. La información de diferentes modalidades sensoriales como táctil, visual, auditiva, u olfatoria converge en las neuronas del estriado. Todo este flujo de información simultánea ha de ser filtrado, procesado e integrado con el objetivo de seleccionar la información relevante, sin embargo, se desconoce cómo las neuronas del estriado realizan este proceso. Nuestro objetivo es estudiar la función del estriado en el procesamiento de la información sensorial y su interacción con las funciones motoras. Igualmente, también estamos interesados en comprender diferentes tipos de trastornos neurológicos, como Parkinson´s o TDAH que están directamente relacionados con un mal funcionamiento en los microcircuitos del núcleo estriado. Para responder a estas preguntas utilizamos un conjunto de técnicas complementarias que engloban electrofisiología, optogenética, conducta y anatomía, entre otras.

Alegre-Cortés J, Sáez M, Montanari R. Reig R. Medium spiny neurons activity reveals the discrete segregation of mouse dorsal striatum. **ELIFE**. 2021, 10:e60580 DOI: 10.7554/eLife.60580. (2021).

Sanchez-Vives MV, Barbero-Castillo A, Perez-Zabalza M, Reig R. GABAB receptor-modulation of thalamocortical dynamics and synaptic plasticity. **Neuroscience.** 2021 Feb 21;456:131-142. (2021).

Perez-Zabalza M*, Reig R*, Manrique J, Jercog D, Winograd M, Parga N, Sanchez-Vives MV. Modulation of cortical slow oscillatory rhythm by GABAB receptors: an in vitro experimental and computational study. **The Journal of Physiology**, 598(16):3439-3457 (2020).

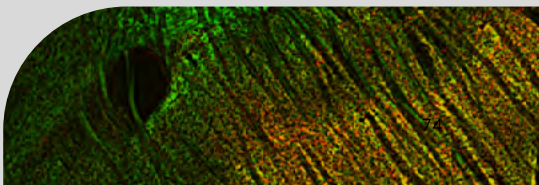
Filipović M, Ketzef M, Reig R, Aertsen A, Silberberg G, Kumar A. Direct pathway neurons in mouse dorsolateral striatum in vivo receive stronger synaptic input than indirect pathway neurons. **Journal of Neurophysiology** 122, 2294-2303 (2019).

Sáez M, Ketzef M, Alegre-Cortés J, Silberberg G, Reig R. (2018) A new micro-holder device for local drug application during in vivo whole-cell recordings. **Neuroscience** 318, 115-123

Reig R, Silberberg G. (2016) "Corticostriatal pathways underlying bilateral sensory integration in the mouse striatum – a whole-cell in vivo study". **Cereb. Cortex** 26 (12): 4405-4415

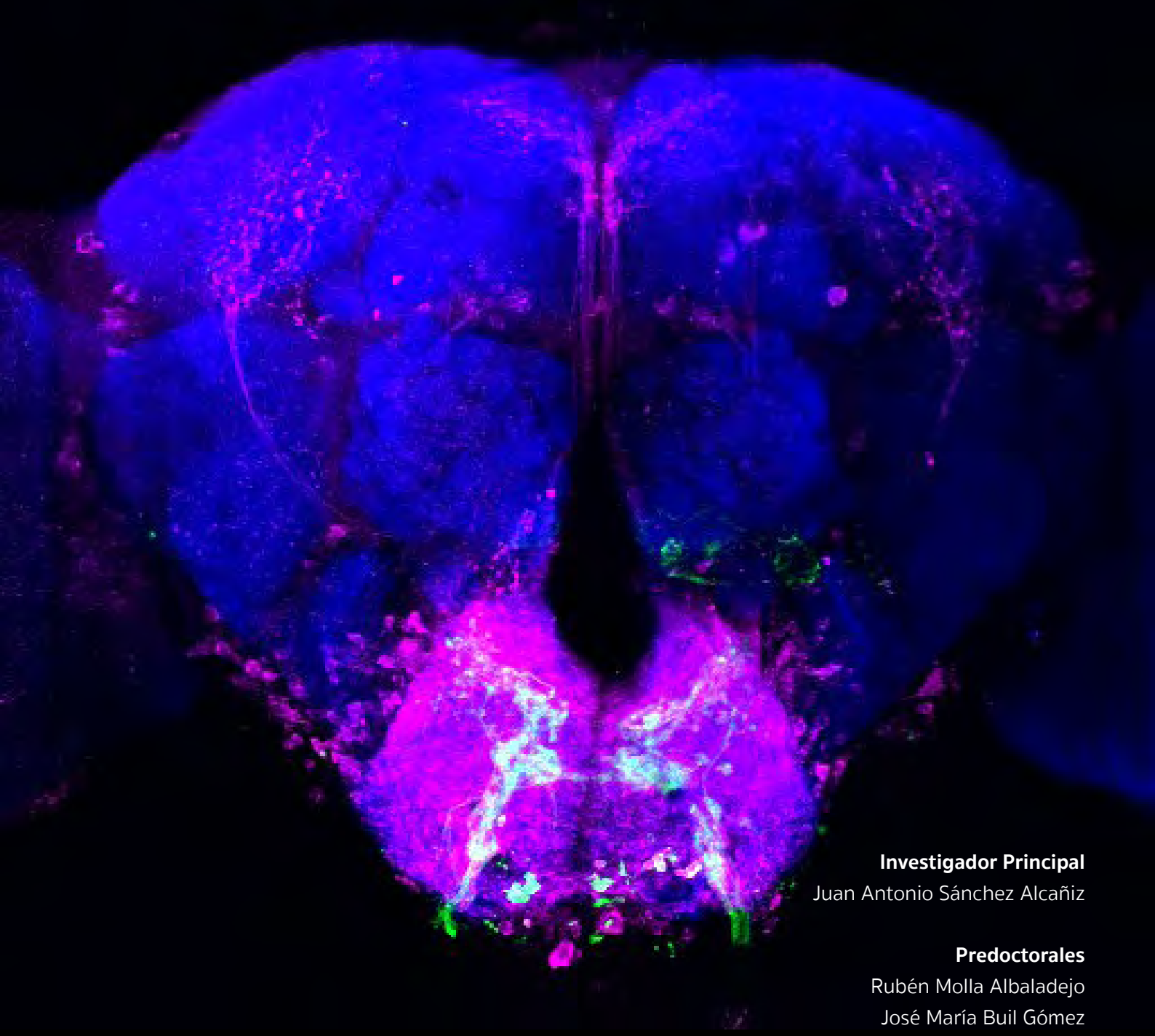
Reig R , Zerlaut Y, Vergara R, Destexhe A, Sanchez-Vives MV. (2015) "Gain modulation of synaptic inputs by network state in auditory cortex in vivo "**J. Neurosci**. 35(6) , 2689 – 2702

Reig R , Silberberg G. (2014) "Multisensory integration in the mouse striatum". **Neuron.** 83(5), 1200 – 1212.



Bases neurogenéticas del comportamiento

Juan Antonio Sánchez Alcañiz$_{CSIC}$



Investigador Principal
Juan Antonio Sánchez Alcañiz

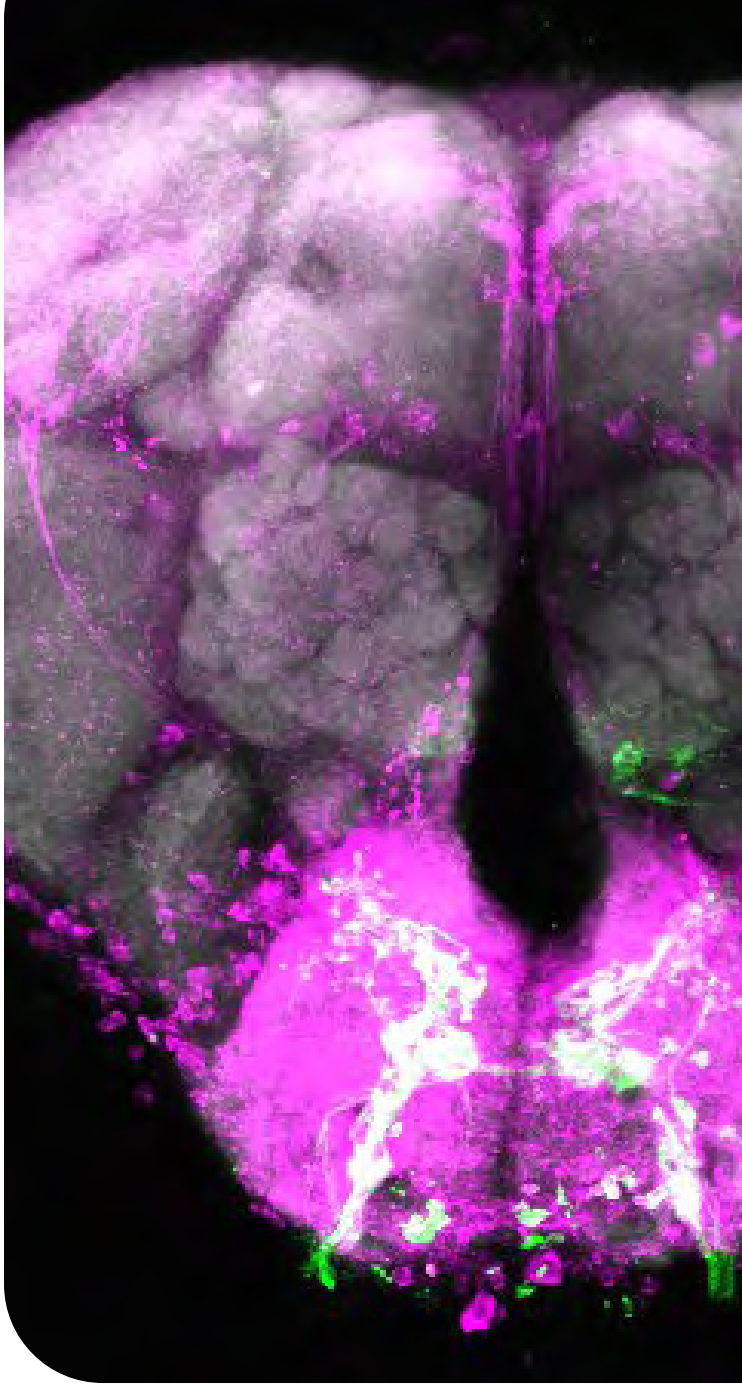
Predoctorales
Rubén Molla Albaladejo
José María Buil Gómez

Personal Técnico
María Pérez Sanjuan

Estudiantes prácticas
Sara Adelaida Del Rey Mateos
Lucía Illescas Brol

La supervivencia de los animales depende de la interpretación adecuada de la información ambiental. A través de la evolución, los animales han desarrollado una exquisita variedad de órganos sensoriales que pueden recolectar grandes cantidades de diferentes señales ambientales. Esta información se envía al cerebro donde se procesa e integra con experiencias previas y estados internos para producir el comportamiento adecuado. Para comprender cómo se procesa e integra su información, debemos comprender tanto los circuitos neuronales involucrados en dicho procesamiento como los genes responsables del funcionamiento neuronal.

Nuestro grupo centra su investigación en el estudio de la alimentación como aproximación para comprender cómo se recopila e integra la información sensorial y la red genética y neuronal subyacente a su procesamiento. Usamos el sistema gustativo de Drosophila melanogaster como modelo, ya que las señales gustativas producen comportamientos claros y opuestos que pueden analizarse con gran detalle. Además, D. melanogaster es un gran sistema biológico donde estudiar estos procesos debido a su accesibilidad para tomar imágenes de microscopía, manipular circuitos neuronales genéticamente y facilidad para estudiar su conductual. Combinamos inmunohistoquímica, microscopía confocal, biología molecular y análisis de comportamiento de alto rendimiento y bioinformática de última generación para descifrar los circuitos neuronales subyacentes al comportamiento de alimentación.



Sánchez-Alcañiz JA, Silbering A, Croset V, Zappia G, Sivasubramaniam AK, Abuin L, Sahai SY, Münch D, Steck K, Auer TO, Cruchet S, Neagu-Maier L, Sprecher SG, Ribeiro C, Yapici N and Benton R (2018) An expression atlas of variant ionotropic glutamate receptors identifies a molecular basis of carbonation sensing. **Nature Communications** DOI: 10.1038/s41467-018-06453-1

Sánchez-Alcañiz JA and Benton R (2017) Multisensory neural integration of chemical and mechanical signals **BioEssays** DOI: 10.1002/bies.201700060

Sánchez-Alcañiz JA, Zappia G, Marion-Poll F and Benton R (2017) A mechanosensory receptor required for food texture detection in Drosophila **Nature Communications** DOI: 10.1038/ncomms14192

Bartolini G*, Sánchez-Alcañiz JA*, Osorio C, Valiente M, García-Frigola C, Marín O (2017) Neuregulin 3 mediates cortical plate invasion and laminar allocation of GABAergic interneurons **Cell Reports** DOI: 10.1016/j.celrep.2016.12.089

Sánchez-Alcañiz JA, Haege S, Mueller W, Pla R, Mackay F, Schulz S, López-Bendito G, Stumm R and Marin O (2011) Cxcr7 controls neuronal migration by regulating chemokine responsiveness **Neuron** DOI: 10.1016/j.neuron.2010.12.006

López-Bendito G*, Sánchez-Alcañiz JA*, Pla R*, Borrel V, Pico E, Valdeolmillos M and Marin O (2008) Chemokine signaling controls intracortical migration and final distribution of GABAergic interneurons. **The Journal of Neuroscience** DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4651-07.2008

Conectividad y función de circuitos somatosensoriales

Francisco José Taberner Sanchis CSIC

Investigador Principal
Francisco José Taberner Sanchis

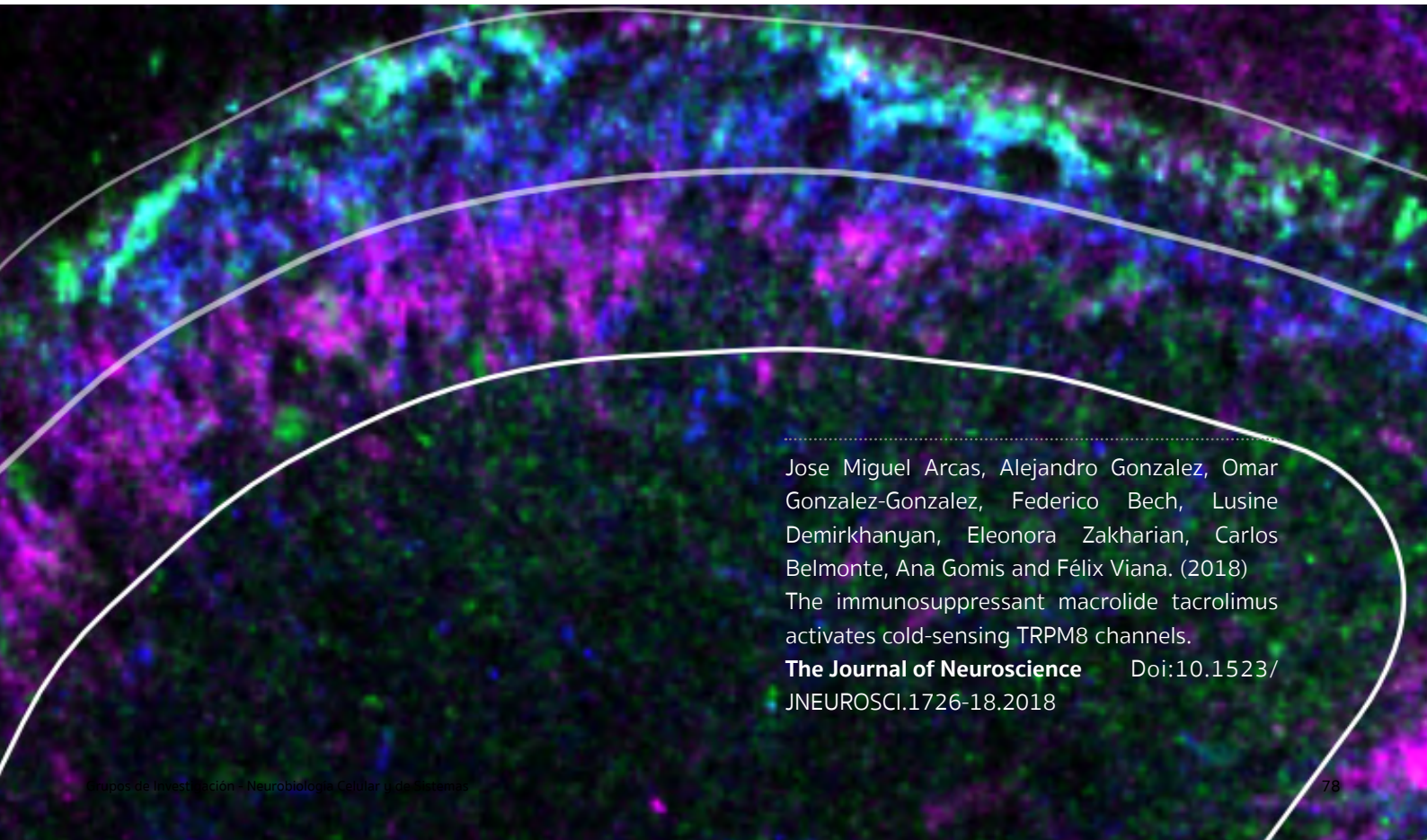
Investigadora Asistene
Chiara Nappi

Personal Técnico
Espe Selva González

Conjuntos especializados de neuronas sensoriales primarias que inervan diferentes tejidos corporales detectan y transducen diversas señales ambientales en información sobre prurito, tacto, temperatura o dolor. Cuando estas señales finalmente llegan al cerebro, generan la percepción sensorial y provocan las respuestas fisiológicas y conductuales convenientes para la supervivencia del animal. En su camino hacia el cerebro, esta información sensorial se somete a un procesamiento inicial en la médula espinal. En individuos sanos, interneuronas excitadoras e inhibidoras de la médula espinal forman microcircuitos de procesamiento específicos para cada modalidad sensorial. A su vez, otras modalidades sensoriales o señales descendentes del cerebro y modular dinámicamente las señales que procesan dichos microcircuitos para establecer la relevancia de dicho estímulo sensorial. Sin embargo, en ciertas patologías como en la lesión nerviosa o en diferentes afecciones inflamatorias, el procesamiento normal en la médula se ve alterado y se forman circuitos maladaptativos no convencionales que priman las señales de dolor o picor, apareciendo así el dolor crónico y el prurito. Debido a la complejidad intrínseca de los circuitos de la médula espinal y a la falta de herramientas adecuadas para capturar e interrogar los conjuntos neuronales de la médula espinal en animales comportándose libremente, tenemos un conocimiento limitado de los sustratos celulares y moleculares que constituyen los microcircuitos sensoriales así cómo de los cambios que llevan a la cronicidad del dolor y el picor.

El objetivo del grupo es definir los circuitos espinales asociados con las señales de dolor, para comprender mejor las alteraciones del procesamiento asociadas con la cronicidad, la edad y el género. Además, estamos tratando de comprender cómo se influyen entre sí diferentes modalidades sensoriales, como cuando la aplicación de frío alivia el dolor o el picor, con el objetivo final de explorar y desarrollar estrategias terapéuticas para mejorar la calidad de vida en pacientes que padecen picor y dolor crónico.

Para lograr este objetivo, buscamos caracterizar la identidad molecular y las propiedades electrofisiológicas intrínsecas de las interneuronas que constituyen estos microcircuitos sensoriales, así como definir los cambios que experimentan en los estados patológicos. Con este fin, combinamos el desarrollo de tecnologías de marcado y manejo de circuitos con otras técnicas de vanguardia como el mapeo de circuitos con virus adenoasociados, optogenética, microscopía de la médula espinal completa, secuenciación de transcritos a partir de un solo núcleo o técnicas electrofisiológicas clásicas.



Jose Miguel Arcas, Alejandro Gonzalez, Omar Gonzalez-Gonzalez, Federico Bech, Lusine Demirkhanyan, Eleonora Zakharian, Carlos Belmonte, Ana Gomis and Félix Viana. (2018) The immunosuppressant macrolide tacrolimus activates cold-sensing TRPM8 channels. **The Journal of Neuroscience** Doi:10.1523/JNEUROSCI.1726-18.2018

Transducción sensorial y nocicepción

Félix Viana[CSIC]
Carlos Belmonte[UMH]

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. Este mensaje neural 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 distintos abordajes experimentales, que van desde el análisis del perfil de expresión transcripcional de subpoblaciones de neuronas, el análisis molecular de los canales iónicos y moléculas receptoras que median la transducción del estímulo, la optofarmacología, el registros de la actividad nerviosa sensorial en células aisladas y en animales anestesiados, hasta análisis conductual en diferente modelos animales de color crónico.

Estudiamos 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 neuro-

nal 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. También exploramos el significado biológico de esta información sensorial en la regulación de funciones corporales.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.

Investigadores Principales
Carlos Belmonte
Félix Viana

Ivestigador Asociado
Salvador Sala

Investigador Doctor
Jorge Fernández-Trillo

Predoctorales
Katharina Gers-Barlag
Aida Marcotti
Purificación Ordás
Khalid Oudaha

Estudiante de Máster
Sofía Rodríguez

Estudiantes de Grado
Eduardo Abenza
Technical Staff
Mireille Tora
Clara Serrano

Administración
Sonia Martín

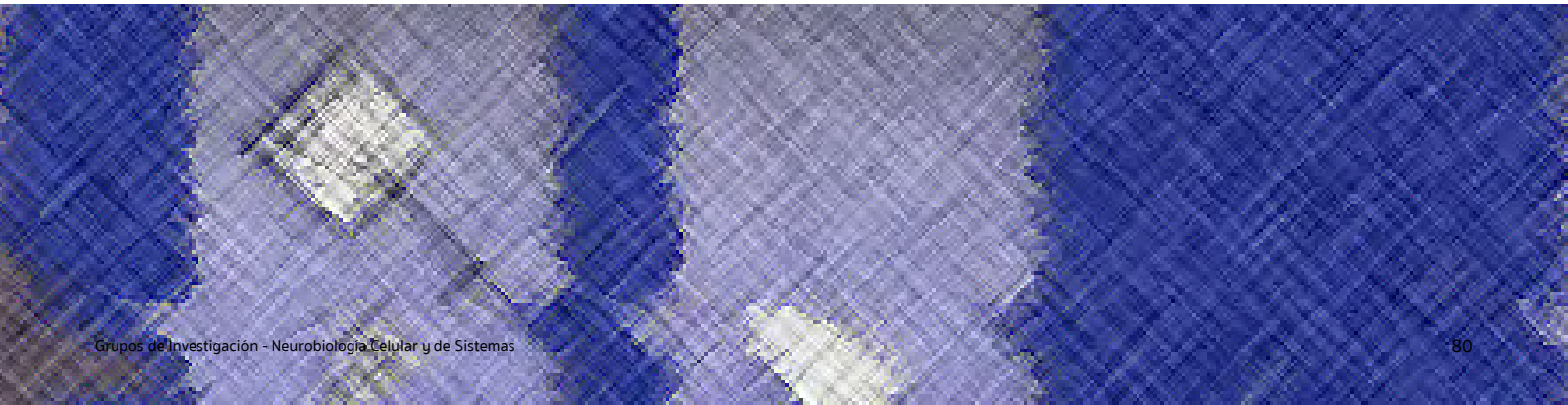
Jorge Fernandez-Trillo, Danny Florez-Paz, Almudena Inigo-Portugues, Omar Gonzalez-Gonzalez, Alejandro Gonzalez, Felix Viana, Carlos Belmonte and Ana Gomis. (2020) Piezo2 mediates low-threshold mechanically-evoked pain in the cornea. **The Journal of Neuroscience** 40:8976-8993 (2020)

Gomez Del Campo A, Viana F. (2020) Detecting warm temperatures is a cool kind of thing. **Neuron** 106, 112-114 DOI: 10.1016/j.neuron.2020.05.009

Ordas Purificacion, Hernandez Pablo, Vara Hugo, Fernandez-Pena Carlos, Reimundez Alfonso, Morenilla-Palao Cruz, Guadano-Ferraz Ana, Gomis Ana, Hoon Mark, Viana Felix, Senaris Rosa. (2019) Expression of the cold thermoreceptor TRPM8 in rodent brain thermoregulatory circuits. **Journal of Comparative Neurology** DOI. 10.1002/cne.24694 (2019).

Jose Miguel Arcas, Alejandro Gonzalez, Omar Gonzalez-Gonzalez, Federico Bech, Lusine Demirkhanyan, Eleonora Zakharian, Carlos Belmonte, Ana Gomis and Félix Viana. (2019) The immunosuppressant macrolide tacrolimus activates cold-sensing TRPM8 channels. **The Journal of Neuroscience** 39:949-969 (2019)

Reimúndez A, Fernández-Peña C, García G, Fernández R, Ordás P, Gallego R, Pardo-Vázquez JL, Arce V, Viana F, Señarís R 2018 Deletion of the cold thermoreceptor TRPM8 increases heat loss and food intake leading to reduced body temperature and obesity in mice **Journal of Neuroscience** DOI:10.1523/JNEUROSCI.3002-17.2018



Alcalde I, Íñigo–Portugués A, González-González O, Almaraz L, Artime E, Morenilla-Palao C, Gallar J, Viana F, Jesús Merayo-Lloves J, Belmonte C 2018 Morphological and functional changes in TRPM8-expressing corneal cold thermoreceptor neurons during aging and their impact on tearing in mice **Journal of Comparative Neurology** DOI: 10.1002/cne.24454

Marcotti A, Miralles A, Dominguez E, Pascual E, Gomis A, Belmonte C, de la Peña E 2018 Joint nociceptor nerve activity and pain in an animal model of acute gout and its modulation by intra-articular hyaluronan. **Pain** DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001137

Viana, F 2016 TRPA1 channels: molecular sentinels of cellular stress and tissue damage Journal of Physiology. DOI: 10.1113/JP270935

Rebeca C, Luis E, Taberner F.J., Fernandez-Ballester G, Ferrer-Montiel A, Balazs E.A., Gomis A, Belmonte C, de la Peña E 2015 Hyaluronan modulates TRPV1 channel opening, reducing peripheral nociceptor activity and pain **Nature Communications** DOI:10.1038/ncomms9095

Meseguer V, Alpiza YA, Luis E, Tajada S, Denlinger B, Fajardo O, Manenschijn JA, Fernández-Peña C, Talavera A, Kichko T, Navia B, Sánchez A, Señarís R, Reeh P, Pérez-García MT, López-López JR, Voets T, Belmonte C, Talavera K, Viana F 2014 TRPA1 channels mediate acute neurogenic inflammation and pain produced by bacterial endotoxins **Nature Communications** DOI: 10.1038/ncomms4125

Morenilla-Palao C, Luis E, Fernández-Peña C, Quintero E, Weaver JL, Bayliss DA, Viana F 2014 Ion channel profile of TRPM8 cold receptors reveals a role of TASK-3 potassium channels in thermosensation **Cell Reports** DOI:10.1016/j.celrep.2014.08.003.

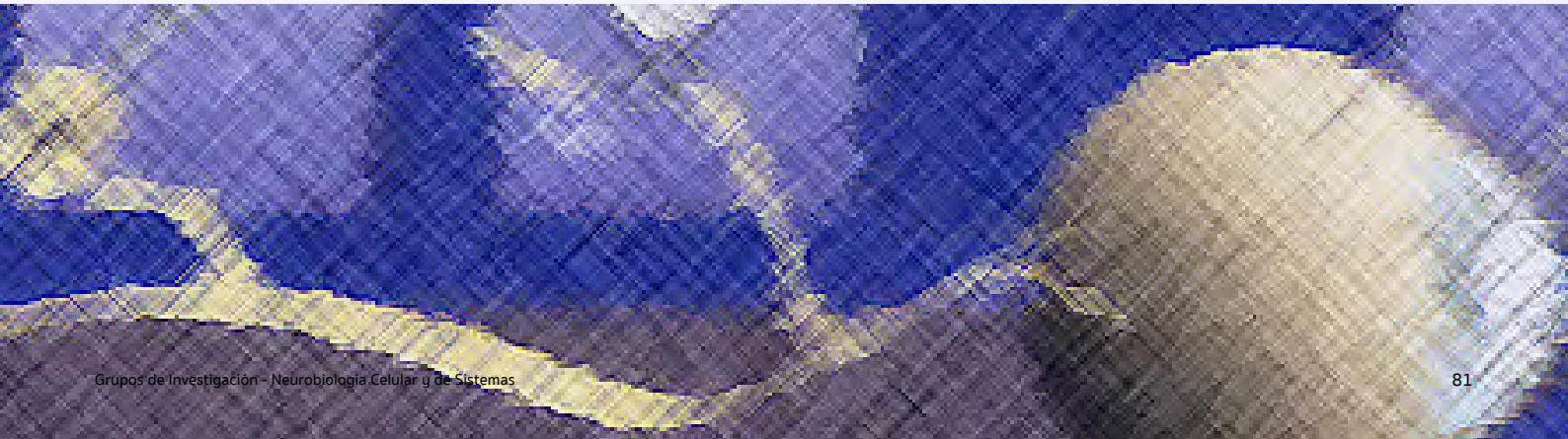
Pertusa M, González A, Hardy P, Madrid R, Félix Viana F 2014 Bidirectional Modulation of Thermal and Chemical Sensitivity of TRPM8Channels by the Initial Region of the N-Terminal Domain. **J Biol Chem** DOIi:10.1074/jbc.M114.565994

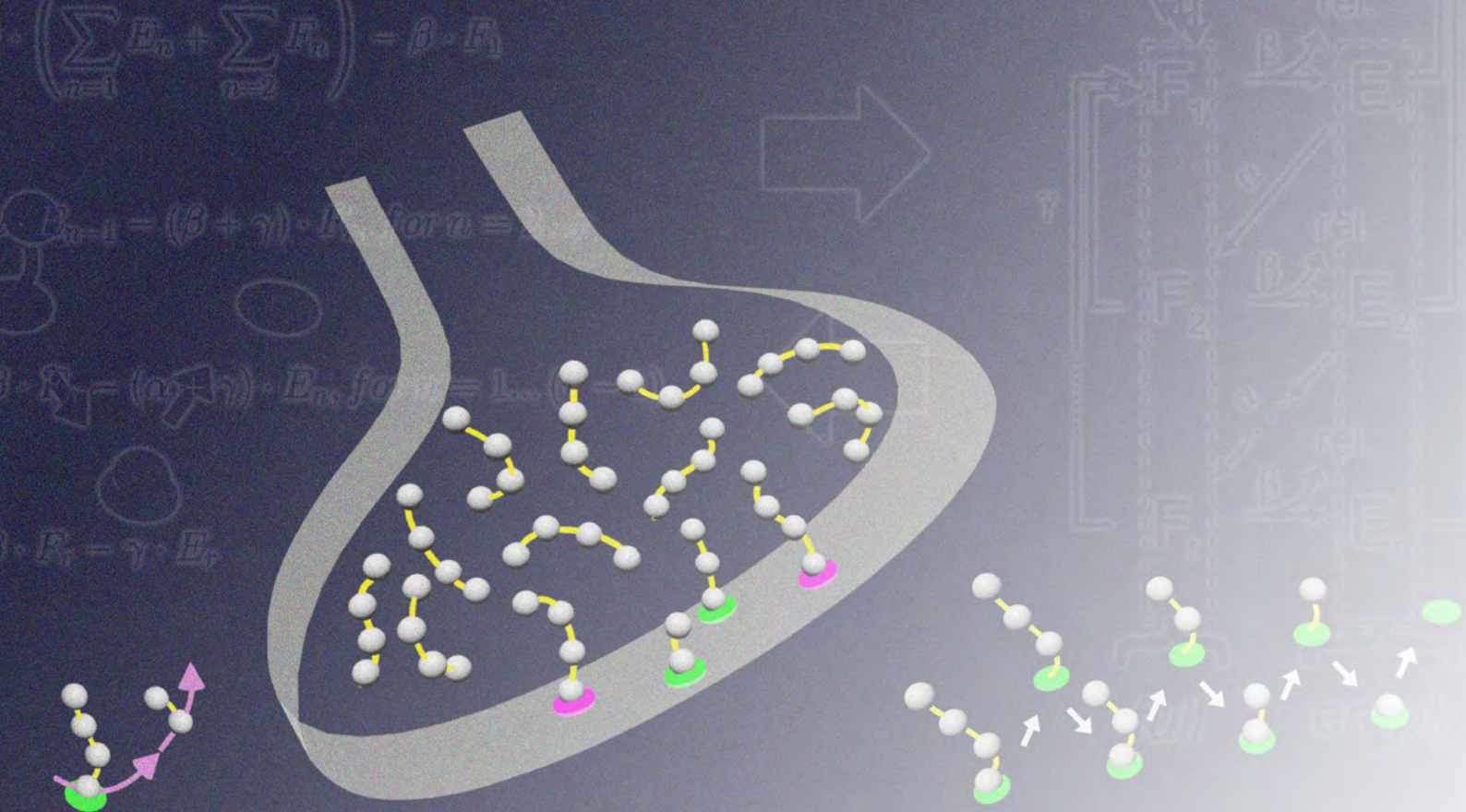
de la Peña E, Mälkiä A, Vara H, Caires R, Ballesta JJ, Belmonte C, Viana F 2012 The influence of cold temperature on cellular excitability of hippocampal networks PlosOne 7(12):e52475Pertusa M, Madrid R, Morenilla-Palao C, Belmonte C, Viana F. 2012 The N-glycosylation of TRPM8 channels modulates the temperature sensitivity of cold-thermoreceptor neurons. **J Biol Chem** 287:18218-18229.

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.

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





Fisiología molecular y celular de la transmisión sináptica

John F. Wesseling$_{CSIC}$

Estamos desarrollando un nuevo marco para comprender los cambios dinámicos dependientes de la historia en la fuerza de la conexión que ocurren esencialmente en cada tipo de sinapsis química durante el uso normal en escalas de tiempo de milisegundos a minutos. Los cambios dinámicos se conocen como plasticidad a corto plazo o dinámica sináptica y tienen un origen presináptico. La direccionalidad, el tiempo y el rango de los cambios dinámicos varían mucho entre las sinapsis individuales, lo que sugiere que los mecanismos subyacentes pueden modularse durante el desarrollo y / o como resultado del aprendizaje. La idea es que el nuevo marco proporcionará un método integral para categorizar la variación, que es necesario para comprender cómo se codifica, procesa, almacena y decodifica la información en los circuitos neuronales, y también puede ayudar a dilucidar qué sale mal en algunas enfermedades.

Comenzamos desarrollando ensayos para cada uno de los pasos que limitan la velocidad en el tráfico de vesículas sinápticas en una variedad de sinapsis centrales utilizando técnicas de imagen óptica y electrofisiológica. Los ensayos nos permitieron estudiar cada paso de forma aislada y preguntarnos cómo interactúan los mecanismos subyacentes entre sí. El marco que surgió es matemáticamente más simple de lo previsto, de una manera que requiere repensar los puntos de vista convencionales sobre cómo funciona el tráfico de vesículas sinápticas. Específicamente, la visión convencional ha sido que las vesículas de reciclaje se acumulan en los denominados grupos que pueden reclutarse para su liberación secuencialmente durante un uso intensivo. El nuevo marco sugiere que las diversas agrupaciones están dispuestas en paralelo y cada una sirve como un suministro autónomo que alimenta un solo sitio en la membrana plasmática donde se produce la liberación del transmisor a través de la exocitosis; Las terminales presinápticas individuales suelen tener alrededor de 10 sitios de liberación. Los experimentos de biología celular de seguimiento ahora han confirmado que las terminales sinápticas individuales contienen de he-

cho múltiples reservas de reserva que se procesan en paralelo. Curiosamente, parece que la eficiencia de la maquinaria de liberación se puede sintonizar por separado para cada sitio de liberación, dotando a cada uno de la capacidad de funcionar como un filtro de frecuencia computacionalmente simple sintonizado para transmitir la información codificada dentro de una banda preferida de frecuencias de picos.

El trabajo en curso está intentando:

1) Reevalúe las evidencias clave de ideas alternativas / competitivas en el contexto del nuevo modelo.

2) Determinar si la composición de los diversos tipos de módulos de filtrado de frecuencia dentro de las sinapsis individuales se puede regular a largo plazo mediante protocolos de estimulación dependientes de la actividad que ya se ha demostrado que controlan la fuerza sináptica en los contextos de aprendizaje, memoria y desarrollo.

3) Combinar los ensayos desarrollados para aislar los pasos que limitan la velocidad en el tráfico de vesículas con técnicas de biología molecular para determinar la función de clases de proteínas presinápticas. El trabajo actual se centra en los cuatro miembros de la familia de las sinaptofisinas.

Investigador Principal
John F. Wesseling

Investigadores Asistentes
Sergio Del Olmo Cabrera
Juanjo Rodríguez-Gotor

Personal Técnico
Diana Baeza

Wesseling, JF , Considerations for measuring activity-dependence of recruitment of synaptic vesicles to the readily releasable pool. **Front.Synaptic Neurosci**. , 11 - 32 (2019)

Wesseling, JF , Phan, S, Bushong, E, Siksou, L, Marty, S, Pérez-Otaño, I,and Ellisman, MH Sparse force-bearing bridges between synaptic vesicles. **Brain Struct. Funct** . 224(9) , 3263 - 3276 (2019)

Raja MK , Preobraschenski J, Del Olmo-Cabrera S, Martinez-Turrillas R, Jahn R, Perez-Otano I, Wesseling JF. Elevated synaptic vesicle release probability in synaptophysin/gyrin family quadruple knockouts. **eLife** doi , 10.7554/eLife.40744 - pii: e40744 (2019)

Mahfooz K, Singh M, Renden R, and Wesseling JF (2016) A Well-Defined Readily Releasable Pool with Fixed Capacity for Storing Vesicles at Calyx of Held **PLoS Computational Biology** 12: e1004855

Mahfooz K, Marco S, Martínez-Turrillas R, Raja MK, Pérez-Otaño I, and Wesseling JF (2016) GluN3A promotes NMDA spiking by enhancing synaptic transmission in Huntington's disease models. **Neurobiology of Disease** 93:47-56

Pérez-Otaño I., Larsen RS, Wesseling JF (2016) Emerging roles of GluN3A-containing NMDA receptors in the central nervous system. **Nature Reviews Neuroscience** 17:623-635.

García-Pérez E, Mahfooz K, Covita J, Zandueta A, and Wesseling JF (2015) Levetiracetam accelerates the induction of supply-rate depression in synaptic vesicle trafficking. **Epilepsia** 56: 535-545

Gabriel T, García-Pérez E, Mahfooz K, Goñi J, Martínez-Turrillas R, Pérez-Otaño I, Lo DC, and Wesseling JF (2011) A new kinetic framework for synaptic vesicle trafficking tested in synapsin knock-outs. **Journal of Neuroscience** 31:11563-77

García-Pérez E, Lo DC and Wesseling JF (2008) Kinetic isolation of a slowly recovering component of short-term depression during exhaustive use at excitatory hippocampal synapses. **Journal of Neurophysiology** 100: 781-795

García-Pérez E and Wesseling JF (2008) Augmentation controls the fast rebound from depression at a central synapse. **Journal of Neurophysiology** 99: 1770-1786.

Wesseling JF and Lo DC (2002) Limit on the role of activity in controlling the release-ready supply of synaptic vesicles. **Journal of Neuroscience** 22:9708-20.

Stevens CF and Wesseling JF (1999) Identification of a novel process limiting the rate of synaptic vesicle cycling at hippocampal synapses. **Neuron** 24:1017-1028

Ángel Barco CSIC

Mecanismos transcripcionales y epigenéticos de la plasticidad neuronal y sus trastornos

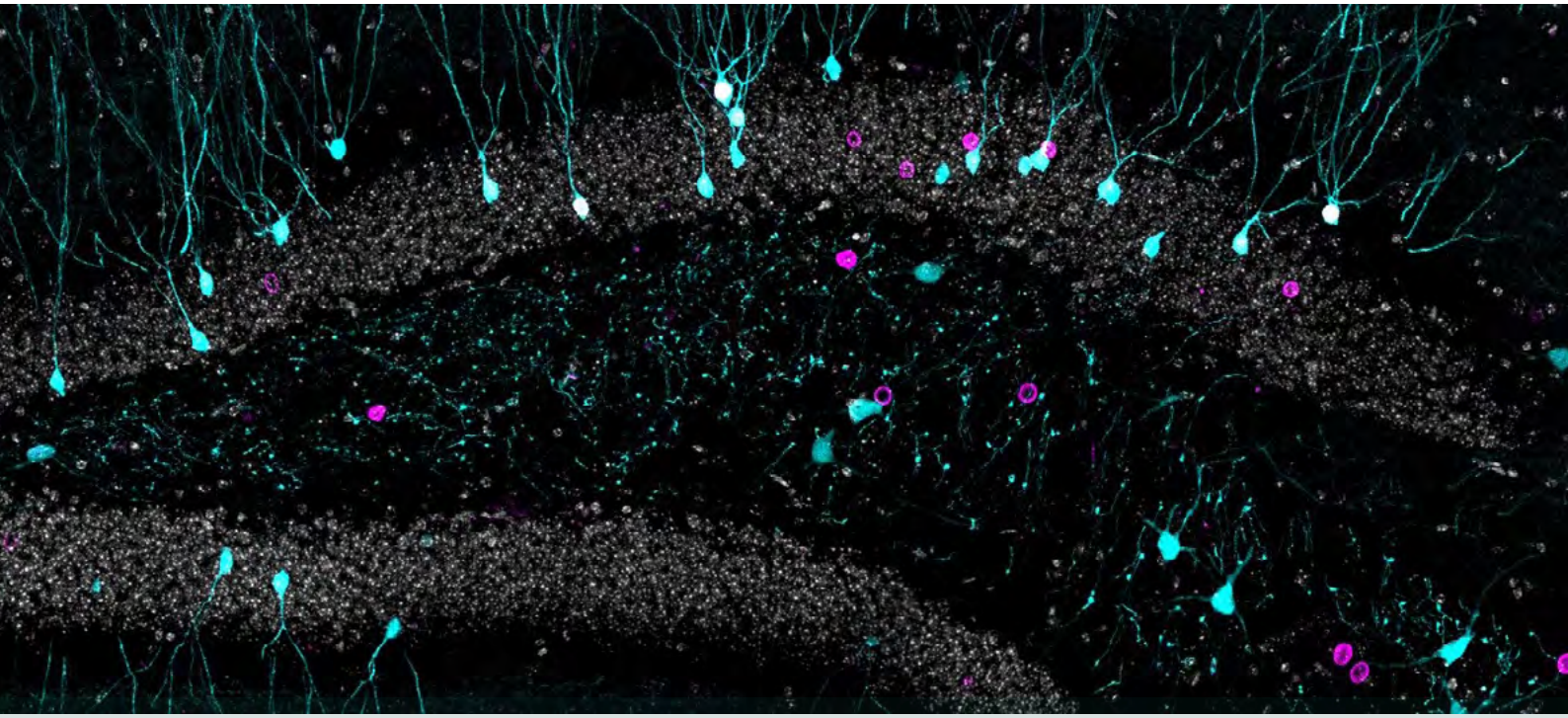
Estamos interesados en los mecanismos moleculares que regulan la expresión génica en neuronas y subyacen a la formación de nuevos recuerdos y otras modificaciones duraderas del comportamiento animal. También investigamos cómo el mal funcionamiento de estos mecanismos puede dar lugar a patologías del sistema nervioso. Para abordar esas cuestiones usamos una aproximación multidisciplinar que combina estudios de genética, genómica, biología molecular y celular, electrofisiología, conducta animal y bioinformática. Desde el punto de vista metodológico, estamos particularmente interesados en la aplicación de las nuevas tecnologías de perfilado genómico y edición epigenética en el sistema nervioso.

Nuestra investigación actual se centra en las siguientes dos áreas:

- Regulación de la expresión génica dependiente de actividad por mecanismos epigenéticos y transcripcionales: 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. En el laboratorio, estamos interesados en explorar el papel que juegan en la plasticidad neuronal algunos factores de transcripción regulados por actividad (como CREB y AP1), enzimas epigenéticas (como CBP y p300), y la modificación covalente de la cromatina. En estos proyectos preferimos utilizar enfoques

de genoma completo en lugar de estudios enfocados en un solo gen. Con estos experimentos, nuestro objetivo es aclarar preguntas esenciales sobre el papel de los mecanismos epigenéticos en transcripción, y determinar la necesidad y/o suficiencia de modificaciones específicas del epigenoma neuronal generadas por la experiencia en el mantenimiento y la expresión de la memoria y otros cambios duraderos de la conducta.

- Contribución de mecanismos epigenéticos a la etiopatología de la discapacidad intelectual: Investigamos la relación entre fallos en los mecanismos de regulación epigenética y diversos trastornos neurológicos asociados a problemas cognitivos que son hoy en día incurables, tales como los síndromes de Rubinstein-Taybi y Claes-Jensen. Para ello, generamos y caracterizamos modelos celulares y murinos de estos trastornos, investigamos las causas moleculares que subyacen a los síntomas y ensayamos nuevas terapias.



Lipinski M, Muñoz-Viana R, del Blanco B, Marquez-Galera A, Medrano-Relinque J, Carames JM, Szczepankiewicz A, Fernandez-Albert J, Navarrón CM, Olivares R, Wilczynski GM, Canals S, Lopez-Atalaya JP and Barco A (2020) KAT3-dependent acetylation of cell type-specific genes maintains neuronal identity in the adult mouse brain. **Nat Commun** 11:2588.

Fernandez-Albert J, Lipinski M, Lopez-Cascales MT, Rowley MJ, Martin-Gonzalez AM, del Blanco B, Corces VG, Barco A (2019) Immediate and deferred epigenomic signatures of in vivo neuronal activation in mouse hippocampus. **Nat Neurosci** 22, 1718-30.

Hutson TH, Kathe C, Palmisano I, Bartholdi K, Hervera A, De Virgiliis F, McLachlan E, Zhou L, Kong G, Barraud Q, Danzi MC, Medrano-Fernandez A, Lopez-Atalaya JP, Boutillier AL, Sinha SH, Singh AK, Chaturbedy P, Moon LDF, Kundu TK, Bixby JL, Lemmon VP, Barco A, Courtine G and Di Giovanni S (2019) Environmental enrichment induces axon regeneration and recovery after peripheral and spinal injuries via activity mediated CBP-dependent histone acetylation: a druggable pathway **Sci Traslat Med** 11(487).

Lipinski M, del Blanco B and Barco A (2019) CBP/p300 in brain development and plasticity: Disentangling the KAT's cradle. **Current Opinion in Neurobiology** 59:1-8.

Del Blanco B, Guiretti D, Tomasoni R, Lopez-Cascales MT, Muñoz-Viana R, Lipinski M, Scandaglia M, Coca Y, Olivares R, Valor LM, Herrera E, Barco A (2019) CBP and SRF co-regulate dendritic growth and synaptic maturation. **Cell Death & Diff** 26(11):2208-2222.

Scandaglia M and Barco A (2019) The Contribution of Spurious Transcription to Intellectual Disability Disorders. **J Med Gen** 56(8):491-498.

Medrano-Fernández A, Delgado-Garcia JM, Del Blanco B, Llinares M, Sánchez-Campusano R, Olivares R, Gruart A, Barco A (2018) The Epigenetic Factor CBP Is Required for the Differentiation and Function of Medial Ganglionic Eminence-Derived Interneurons. **Mol Neurobiol** Oct 17. doi: 10.1007/s12035-018-1382-4.

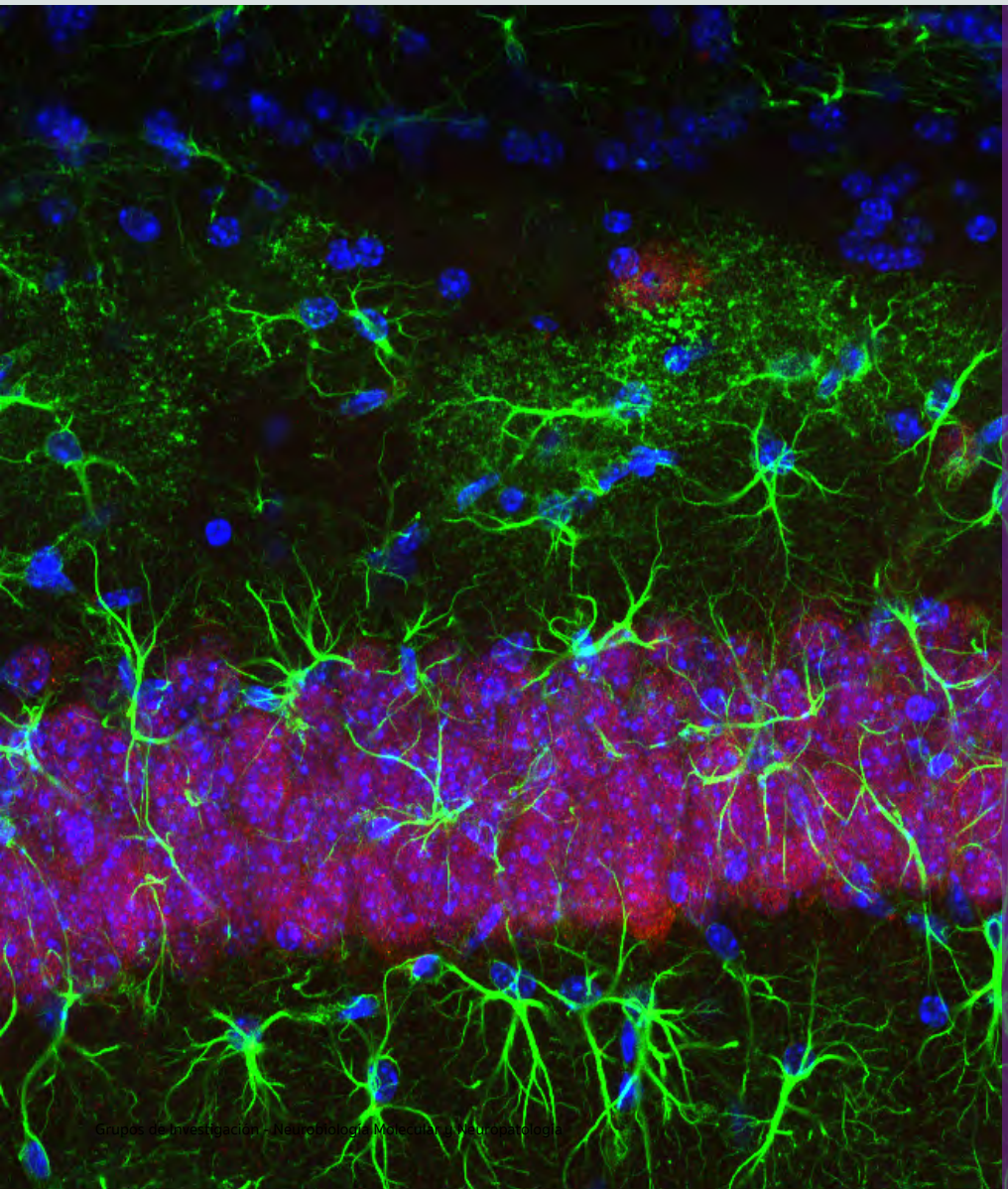
Del Blanco B and Barco A (2018) Impact of environmental conditions and chemicals on the neuronal epigenome. **Curr Opin Chem Biol** 45:157-165.

Iwase S, Berube NG, Zhou Z Nadif Kasri N, Battaglioli E, Scandaglia M, Barco A (2017) Epigenetic etiology of intellectual disability **J Neurosci** 37(45):10773-10782.

Scandaglia M, Lopez-Atalaya JP, Medrano-Fernandez A, Lopez-Cascales MT, del Blanco B, Lipinski M, Benito E, Olivares R, Iwase S, Shi Y, Barco A (2017) Loss of Kdm5c causes spurious transcription and prevents the fine-tuning of activity-regulated enhancers in neurons. **Cell Reports** 21(1):47-59.

Lopez-Atalaya J, and Barco A (2014) Can changes in histone acetylation contribute to memory formation? **Trends Genet** 30(12):529-39.

Ito S, Magalska A, Alcaraz-Iborra M, Lopez-Atalaya JP, Rovira V, Contreras-Moreira B, Lipinski M, Olivares R, Martinez-Hernandez J, Ruszczycki B, Lujan R, Geijo-Barrientos E, Wilczynski GM and Barco A. (2014) Loss of neuronal 3D chromatin organization causes transcriptional and behavioural deficits related to serotonergic dysfunction. **Nat Commun** 5:4450.



Investigador Principal
Ángel Barco

Investigadores Doctores
Beatriz del Blanco
Rafael Muñoz-Viana

Predoctorales
Jordi Fernández-Albert
Michal Lipinski
Emanuele Zaccaria
Ana Martín-González
Juan Medrano-Relinque
María Teresa López-Cascales
Marta Alaiz Noya
Sergio Niñerola Rives
Miguel Fuentes Ramos

Estudiantes de Máster
María Consuelo López Gómez
Isabel Bustos Martínez

Personal Técnico
Marián Llinares Granados
Román Olivares
Carina Racovac

Control molecular de la mielinización axonal

Hugo Cabedo UMH

La velocidad de propagación del impulso nervioso es inversamente proporcional a la resistencia eléctrica del axón y a la capacitancia de la membrana plasmática que lo rodea. Para aumentar la velocidad del impulso nervioso, algunos invertebrados (como los calamares) han disminuido la resistencia del axón aumentando enormemente su diámetro. En sistemas nerviosos más complejos, como el de los vertebrados superiores, esto supondría incrementar en más de cien veces el volumen de su sistema nervioso, lo que resulta totalmente inviable. Para aumentar la velocidad de conducción nerviosa sin modificar el diámetro axonal es necesario disminuir la capacitancia incrementando el grosor de la membrana lipídica que rodea al axón. Esto lo han conseguido los vertebrados mediante el depósito de grandes cantidades de membrana plasmática hipertrofiada de células vecinas especializadas (oligodendrocitos o células de Schwann). Esta membrana, descrita por Rudolf Virchow en 1854, recibe el nombre de mielina. Recientemente se ha establecido que la decisión de si un axón será o no "mielinizado" y cual será el grosor de su capa de mielina depende de los niveles que este expresa de un tipo particular de proteína de la familia de las neuregulinas.

En nuestro grupo tratamos de esclarecer los mecanismos moleculares controlan la mielinización axonal. Nuestra meta es poder utilizar esta información para desarrollar estrategias novedosas en el tratamiento de enfermedades desmielinizantes, como por ejemplo la esclerosis múltiple o la enfermedad de Canavan en el sistema nervioso central, y la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth en el periférico. También utilizamos esta información para tratar de mejorar la regeneración de los nervios tras las lesiones traumáticas. Con el objeto de conseguir nuestros objetivos aprovechamos las aproximaciones más novedosas de la genómica como la secuenciación "masiva" del ADN de pacientes, y la modificación de genes, desarrollando modelos animales de estas enfermedades mediante la producción de *knock-outs* condicionales y el uso de la tecnología CRISPR/CAS9.

Investigador Principal
Hugo Cabedo

Investigadora Asociada
Carmen Díaz

Investigador Doctor
Jose A. Gómez-Sánchez

Predoctorales
Sergio Velasco
Mariam Blanco
Nikiben Patel

Investigador Asistente
Ángeles Casillas

Wagstaff LJ, Gomez-Sanchez JA, Fazal SV, Otto GW, Kilpatrick AM, Michael K, Wong LYN, Ma KH, Turmaine M, Svaren J, Gordon T, Arthur-Farraj P, Velasco-Aviles S, Cabedo H, Benito C, Mirsky R, Jessen KR. (2021) Failures of nerve regeneration caused by aging or chronic denervation are rescued by restoring Schwann cell c-Jun. **Elife** 2021 Jan 21;10:e62232. doi: 10.7554/eLife.62232. PMID: 33475496

Blanco-Cantó ME, Patel N, Velasco-Aviles S, Casillas-Bajo A, Salas-Felipe J, García-Escrivá A, Díaz-Marín C, Cabedo H. (2020) Novel EGR2 variant that associates with Charcot-Marie-Tooth disease when combined with lipopolysaccharide-induced TNF- factor T49M polymorphism **Neurol Genet.** 2020 Mar 3;6(2):e407. doi: 10.1212/NXG.0000000000000407. eCollection 2020 Apr. PMID: 32337334

Velasco-Aviles S, Gomez-Sanchez JA, Cabedo H. (2018) Class IIa HDACs in myelination **Aging (Albany NY)** 2018 May 5;10(5):853-854. doi: 10.18632/aging.101443

Gomis-Coloma C, Velasco-Aviles S, Gomez-Sanchez JA, Casillas A, Backs J, Cabedo-H. (2018) Class IIa Histone Deacetylases link cAMP signalling to the myelin transcriptional program of Schwann cells **J Cell Biol.** 2018 Apr 2;217(4):1249-1268. doi: 10.1083/jcb.201611150

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** 2013 Jul;136(Pt 7):2262-78. doi: 10.1093/brain/awt130. Epub 2013 Jun 6.v

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

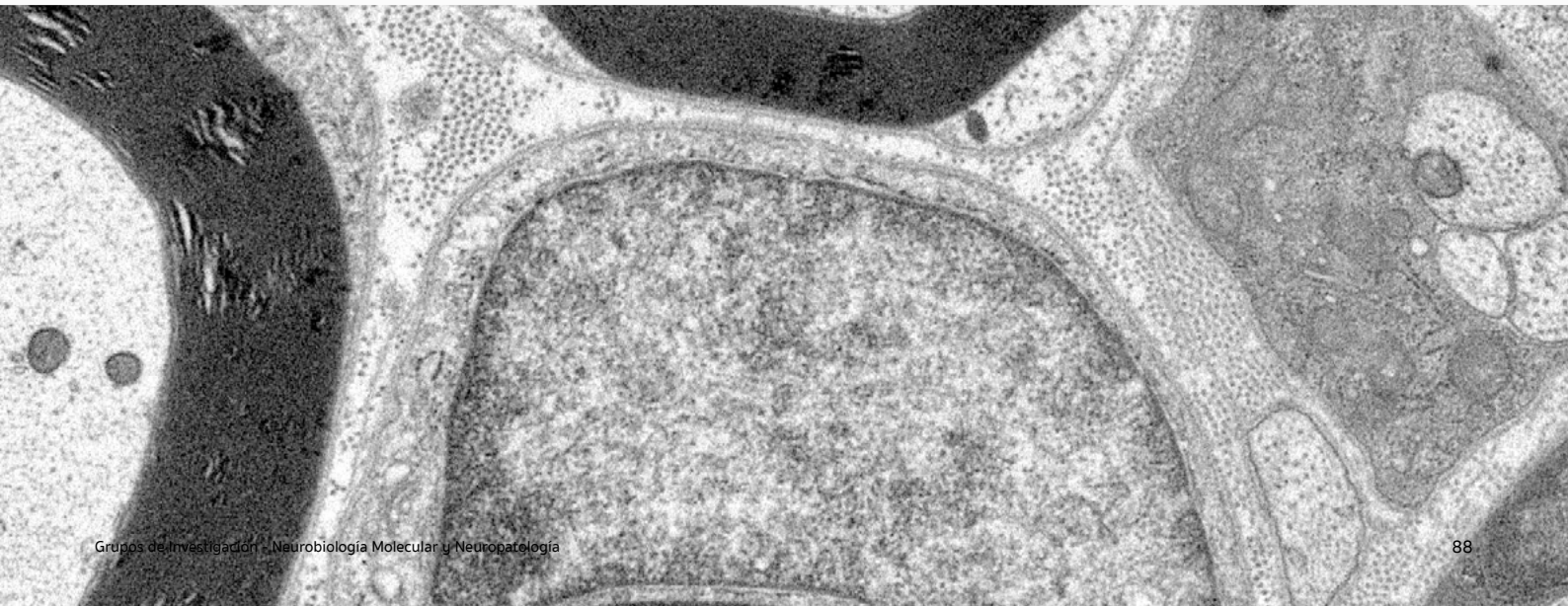
Morenilla-Palao C, Pertusa M, Meseguer V, Cabedo H, Viana F. (2009) Lipid raft segregation modulates TRPM8 channel activity. **J Biol Chem.** 3;284(14):9215-24.

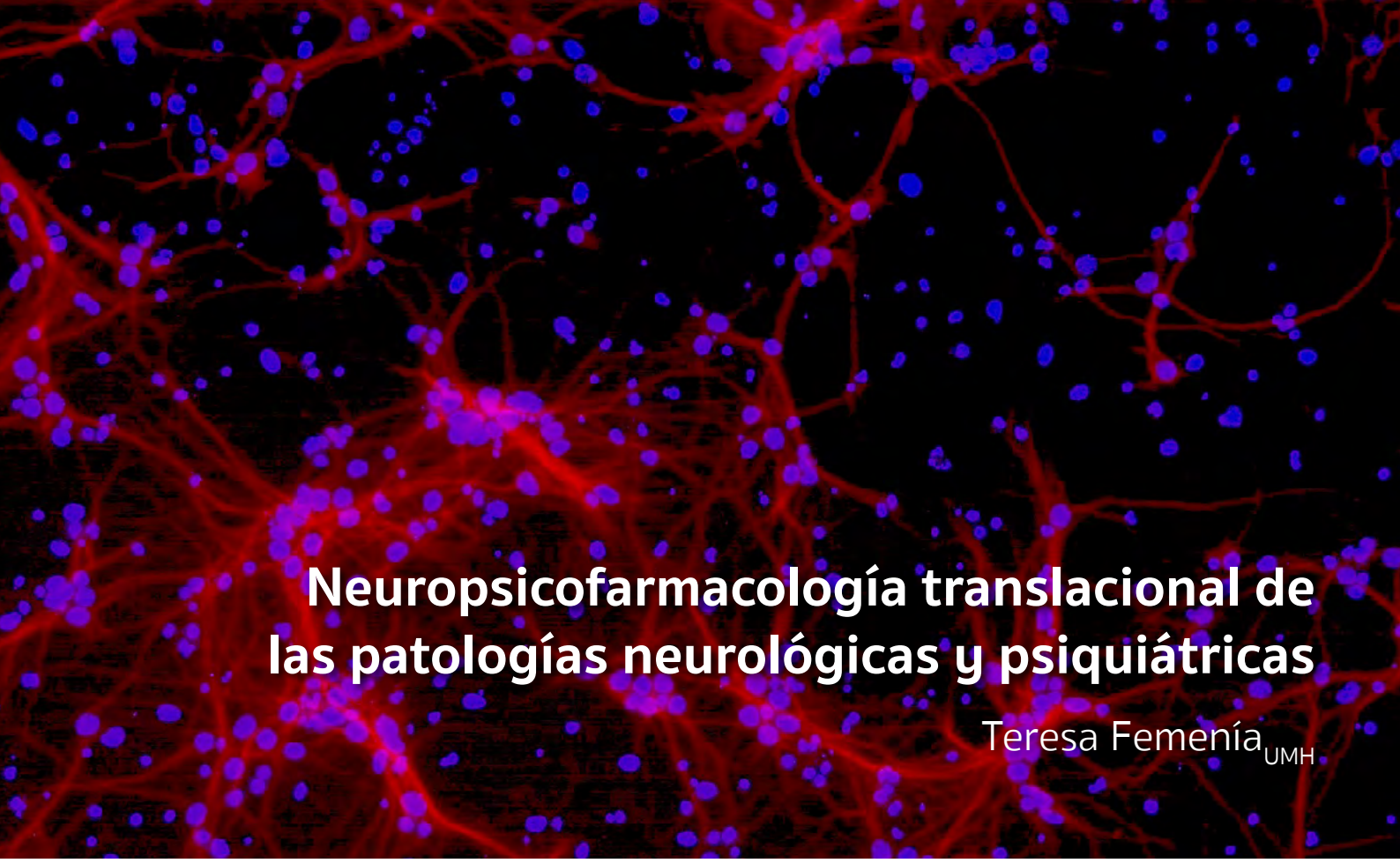
Gomez-Sanchez JA, , Lopez de Armentia M, Lujan R, Kessaris N, Richardson WD, Cabedo H. 2009) Sustained axon-glial signaling induces Schwann cell hyperproliferation, Remak bundle myelination, and tumorigenesis. **J Neurosci.** 29(36) , 11304 – 11315.

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).





Neuropsicofarmacología translacional de las patologías neurológicas y psiquiátricas

Teresa Femenía UMH

Nuestro grupo de investigación recientemente establecido tiene como objetivo comprender cómo la función patológica de circuitos cerebrales, con énfasis en los trastornos psiquiátricos y neurológicos, está mediada por mecanismos relacionados con el sistema inmune. Nuestro objetivo es determinar: 1) cómo los receptores del sistema inmune innato, los receptores de reconocimiento de patrones (PRR, por ejemplo, receptores tipo "Toll") funcionan durante la señalización molecular para regular las funciones emocionales y cognitivas y 2) cómo la interacción periferia-cerebro afecta a estas funciones evaluando el impacto funcional de las alteraciones inmunitarias relacionadas con el estrés o las enfermedades que cursan con inflamación crónica, como los trastornos metabólicos, que comúnmente se asocian con los trastornos del estado de ánimo y la ansiedad.

Aunque existe una relación estrecha entre el sistema inmune y la psiquiatría, el papel de los receptores inmunes en la función no inmune, como la plasticidad sináptica o los mecanismos moleculares que regulan la emoción y la memoria, sigue siendo en gran medida desconocido. Desde una perspectiva inmunomoduladora, identificar las diversas funciones de los receptores inmunes innatos en un contexto no tradicional de inmunidad y descifrar sus vías de señalización molecular asociadas en el cerebro en tipos específicos de células cerebrales con especificidad de tipo celular, nos permitirá obtener información sobre estrategias terapéuticas novedosas y más específicas para mejorar la salud mental.

Nuestro laboratorio utiliza un enfoque multidisciplinario mediante el uso de técnicas de vanguardia, que incluyen estrategias genéticas de ratones, farmacología molecular in vitro e in vivo, técnicas de administración local de fármacos en el cerebro, cirugía estereotáxica, imagen y comportamiento.

Investigadora Principal
Teresa Femenía Cantó

Estudiante de Postgrado / Investigadora Asistente
Álvaro Morcuende Campos
Claudia Llinares Monllor

Estudiante de Máster
Elena Nieto Chumillas

Personal Técnico
María Pérez Sanjuan

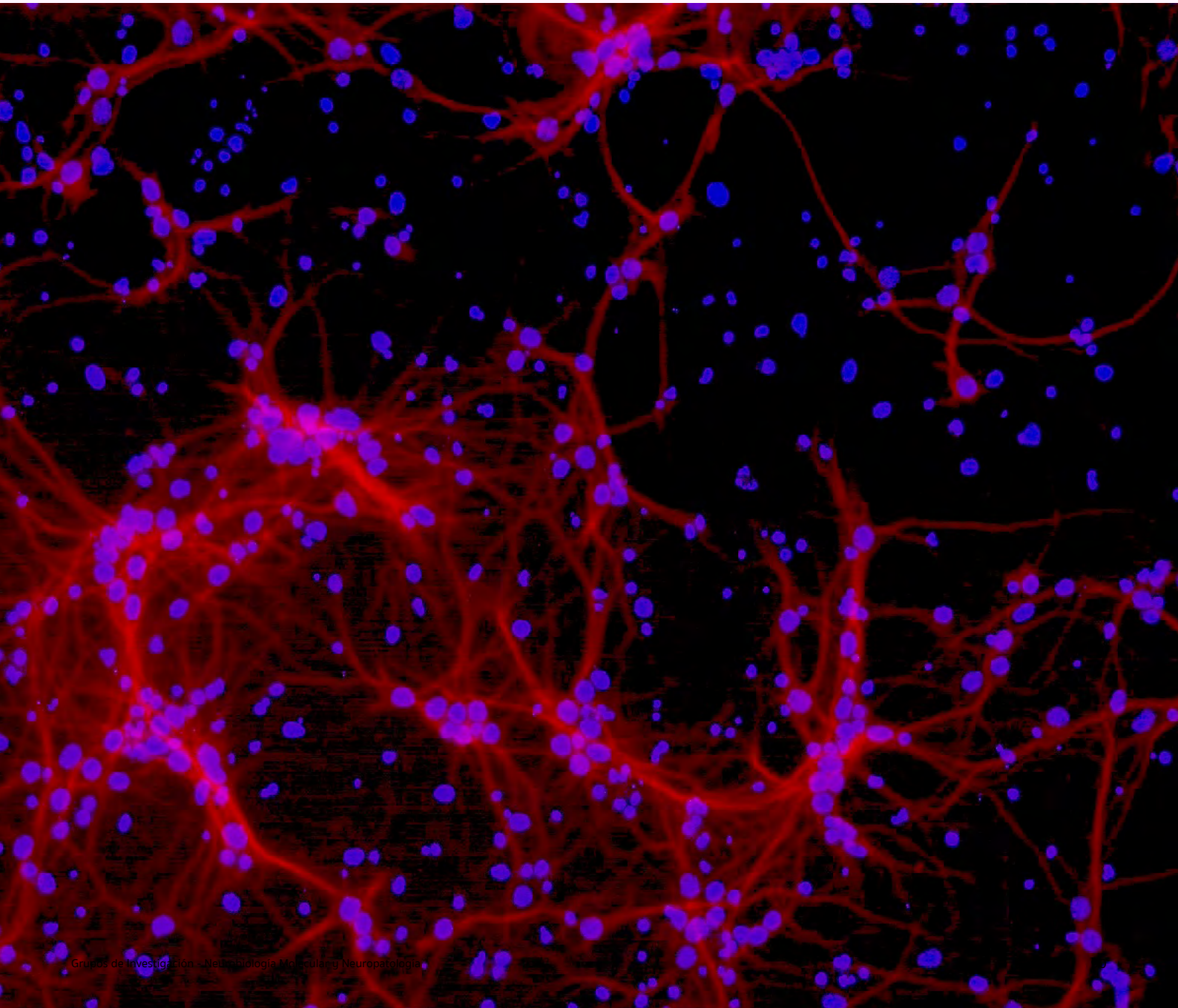
Femenia T* , Qian Y, Arentsen T, Forssberg H, Diaz-Heijtz R. Toll-like receptor-4 regulates anxiety-like behavior and DARPP-32 phosphorylation. **Brain Behaviour** and Immunity . 69 , 273 - 282.doi: 10.1016/j.bbi.2017.11.022. PMID: 29221855 (2018) *Corresponding author

Femenia T , Giménez-Cassina A, Codeluppi S, Fernandez-Zafra T, Terrando N, Eriksson L, Gomez-Galan M. Disrupted neuro-glial metabolic coupling after peripheral surgery. **Journal of Neuroscience** . 38(2) , 452 - 464. doi:10.1523/JNEUROSCI.1797-17. PMID:29175959 (2018)

Arentsen T , Qian Y, Gkotzis S, Femenia T, Wang T, Udekwu K, Forssberg H, Diaz Heijtz R. Bacterial peptidoglycan from the commensal microbiota can influence the developing brain and later life behavior. **Molecular Psychiatry** . 22(2) , 257 - 266. doi:10.1038/mp.2016.182. PMID:27843150 (2017)

Femenía T , Magara S, Dupont C, Lindskog M. Hippocampal-dependent antidepressant action of the H3 receptor antagonist clobenpropit in a rat model of depression. **Int J Neuropsychopharmacol** . , PMID - 25762718. (2015)

Agudelo LZ* , Femenía T*, Orhan F, Porsmyr-Palmertz M, Goiny M, Martinez-Redondo V, Correia JC, Izadi M, Bhat M, Schuppe-Koistinen I, Pettersson AT, Ferreira DM, Krook A, Barres R, Zierath JR, Erhardt S, Lindskog M, Ruas JL. Skeletal muscle PGC-1α1 modulates kynurenine metabolism and mediates resilience to stress-induced depression. **Cell** . 159(1) , 33 - 45. PMID:25259918 (2014) *Co-first author



Mecanismos moleculares de la neurosecreción

Luis M. Gutiérrez UMH
Salvador Viniegra UMH
Manuel Criado UMH

Investigadores Principales
Luis M. Gutiérrez
Salvador Viniegra
Manuel Criado

Investigador Doctor
José Heliodoro Villanueva

Predoctorales
Yolanda Gimenez-Molina

Personal Técnico
María del Mar Francés

Mecanismos moleculares de la exo-citosis 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 exocitótico 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 substancias 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 sobre-expresión 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.

Así mismo el grupo ha incorporado recientemente la línea de investigación en la función de los receptores nicotínicos en la neurosecreción coordinada por el Dr. Criado.

Gimenez-Molina Y, García-Martínez V, Villanueva J, Davletov B, Gutiérrez LM. (2019). Multiple sclerosis drug FTY-720 toxicity is mediated by the heterotypic fusion of organelles in neuroendocrine cells. **Sci Rep.** 9(1):18471. doi: 10.1038/s41598-019-55106-w.

Villanueva J, Gimenez-Molina Y, Gutiérrez LM. (2019). Studies of the Secretory Machinery Dynamics by Total Internal Reflection Fluorescence Microscopy in Bovine Adrenal Chromaffin Cells. **Methods Mol Biol.** 1860:379-389. doi: 10.1007/978-1-4939-8760-3_25.

Gimenez-Molina Y, Villanueva J, Francés MDM, Viniegra S, Gutiérrez LM. (2018) Multiple Mechanisms Driving F-actin-Dependent Transport of Organelles to and From Secretory Sites in Bovine Chromaffin Cells. Front. **Cell.** Neurosci. 12:344.

Garcia-Martinez V, Gimenez-Molina Y, Villanueva J, Darios FD, Davletov B, and Gutiérrez LM 2018 Emerging evidence for the modulation of exocytosis by signalling lipids. **FEBS Letters** 592:3493.

Darios FD, Jorgacevski J, Flašker A, Zorec R, García-Martinez V, Villanueva J, Gutiérrez LM, Leese C, Bal M, Nosyreva E, Kavalali ET, Davletov B. (2017) Sphingomimetic multiple sclerosis drug FTY720 activates vesicular synaptobrevin and augments neuroendocrine secretion**Sci. Report.** 7:5958.

Gutiérrez, LM., and Villanueva, J. (2017) The role of F-actin in the transport and secretion of chromaffin granules: an historic perspectivce. **Pflugers Arc. LEur J. Physiol.** 470: 181.

Gimenez-Molina, Y, Villanueva, J, Nanclares, C, Lopez-Font, I, Viniegra, S, Francés, MDM, Gandia, L, Gil, A, and Gutiérrez, LM. (2017) The Differential Organization of F-Actin Alters the Distribution of Organelles in Cultured When Compared to Native Chromaffin Cells. **Front. Cell. Neurosci.** 11:135.

Meunier, FA, and Gutiérrez LM. (2016) Captivating New Roles of F-Actin Cortex in Exocytosis and Bulk Endocytosis in Neurosecretory Cells. **Trends in Neurosciences** 39, 605-613

García-Martínez, V, Montes, MA, Villanueva, J, Gimenez-Molina, Y, de Toledo, GA, and Gutiérrez, LM (2015) Sphingomyelin derivatives increase the frequency of microvesicle and granule fusion in chromaffin cells. **Neuroscience** 295, 117-125

Villanueva, J, Viniegra, S, Gimenez-Molina, Y, Garcia-Martinez, V, Exposito-Romero, G, Frances, M, Garcia-Sancho, J, and Gutiérrez, LM (2014) The position of mitochondria and ER in relation to that of the secretory sites in chromaffin cells **J. Cell Sci.** 127, 5105-5114

García-Martinez, V, Villanueva, J, Torregrosa-Hetland, C, Bittman, R, Higdon, A, Darley-Usmar, V, Bazbetov, B, and Gutiérrez, LM (2013) Lipid metabolites enhance secretion acting on SNARE microdomains and altering the extent and kinetics of singel release events in bovine chromaffin cells **Plos One** 9, e75845

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.

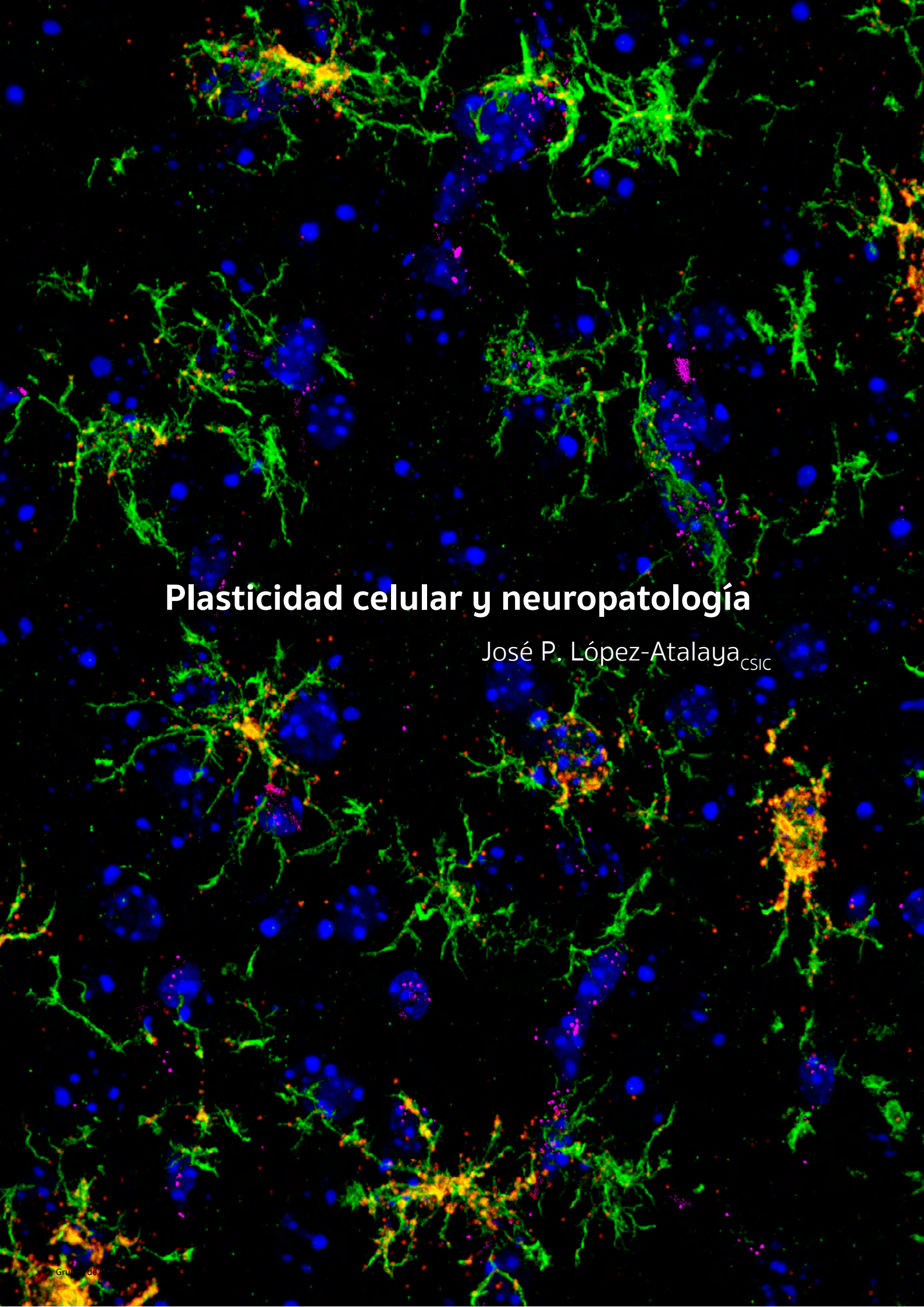
Darios, F.,Wasser,C,Shakirzyanova,A,Giniatullin, A., Goodman, K. Munoz-Bravo, J.L, Raingo, J., Jorgacevsk, J. Kreft, M.,Zorec, R.,Rosa JM, Gandia, L., Gutiérrez, LM., Binz, T.,Giniatullin, R., Kavalali, E, Davletov, B (2009) Sphingosine facilitates SNARE complex assembly and activates synaptic vesicle 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 chormaffin 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 synamics 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 Fluorescente Microscopy. **J . Cell. Sci.**, 118: 2871-2880.

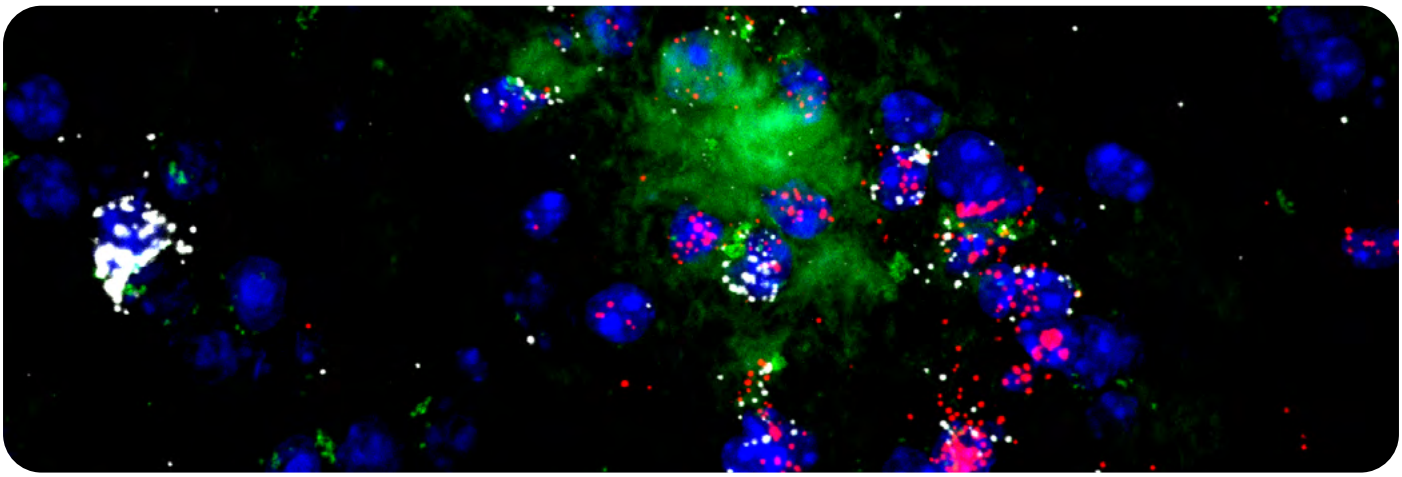
Ñeco, P., Giner, D., Viniegra, S., Borges, R., Villarroel, A., Gutierrez, LM. (2004) New roles of myosin II during the vesicle transport and fusion in chromaffin cells. **J. Biol. Chem**., 279: 27450-27457.

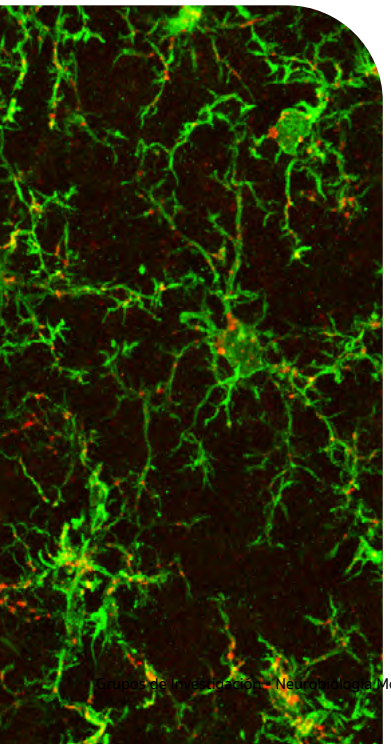


Plasticidad celular y neuropatología

José P. López-Atalaya$_{CSIC}$

El envejecimiento constituye un factor de riesgo importante para la mayoría de los trastornos neurodegenerativos, incluida la enfermedad de Alzheimer. La neuroinflamación es una característica asociada al envejecimiento y constituye un elemento fundamental en las enfermedades neurodegenerativas. Sin embargo, nuestro conocimiento es limitado en cuanto al papel de la neuroinflamación en el deterioro cognitivo relacionado con la edad, así como su contribución a la aparición y progresión de las demencias neurodegenerativas. Nuestra investigación explora la existencia de vínculos moleculares de relación de los procesos neuroinflamatorios con el envejecimiento cerebral y las enfermedades neurodegenerativas. Perseguimos alcanzar una mayor comprensión sobre cómo las células inmunes innatas del cerebro se integran en los circuitos neurales para influir en la función del cerebro sano y enfermo. Tratamos de dilucidar cómo las células de la microglía interpretan las señales de su microambiente tisular para adoptar funciones especializadas. Tenemos particular interés en desvelar las redes génicas reguladoras que controlan las transiciones y el mantenimiento de distintos estados fenotípicos y funcionales de las células inmunes innatas del cerebro. Con este objetivo, combinamos modelos genéticos de ratón de la enfermedad de Alzheimer y muestras cerebrales post mortem de pacientes, perfilado del transcriptoma y epigenoma a nivel de población celular y de célula única, y métodos de última generación en histología, biología celular y molecular, y bioquímica. Aspiramos a contribuir al desarrollo de enfoques novedosos y efectivos para preservar las capacidades cognitivas en los adultos mayores (ancianos), y a la generación de nuevas vías de intervención terapéutica para prevenir o ralentizar la progresión de las afecciones neurodegenerativas más prevalentes.

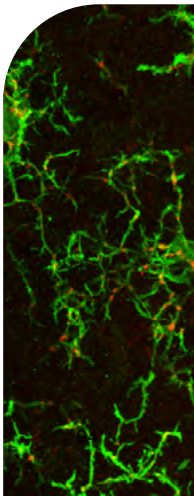




Investigador Principal
José P. López-Atalaya

Estudiantes de Postgrado
Carmen M. Navarrón Izquierdo
Angel Márquez Galera
Aysha M. Bhojwani Cabrera

Personal Técnico
Manuel Alejandro Expósito Coca



Morenilla-Palao C, López-Cascales MT, López-Atalaya JP, Baeza D, Calvo-Díaz L, Barco A, Herrera E. (2020) A Zic2-regulated switch in a noncanonical Wnt/βcatenin pathway is essential for the formation of bilateral circuits. **Sci Adv.** 6(46):eaaz8797.

Fernández V, Martínez-Martínez MÁ, Prieto-Colomina A, Cárdenas A, Soler R, Dori M, Tomasello U, Nomura Y, López-Atalaya JP, Calegari F, Borrell V. (2020) Repression of Irs2 by let-7 miRNAs is essential for homeostasis of the telencephalic neuroepithelium. **EMBO J**.39(21):e105479.

Lipinski M, Muñoz-Viana R, Del Blanco B, Marquez-Galera A, Medrano-Relinque, J, Caramés JM, Szczepankiewicz AA, Fernandez-Albert J, Navarrón CM, Olivares R, Wilczyński GM, Canals S, Lopez-Atalaya JP, Barco A. (2020) KAT3-dependent acetylation of cell type-specific genes maintains neuronal identity in the adult mouse brain. **Nat Commun.** 11(1):2588.

Gutierrez-Perez I, Rowley MJ, Lyu X, Valadez-Graham V, Vallejo DM, Ballesta- Illan E, Lopez-Atalaya JP, Kremsky I, Caparros E, Corces VG, Dominguez M. (2019) Ecdysone-Induced 3D Chromatin Reorganization Involves Active Enhancers Bound by Pipsqueak and Polycomb. **Cell Rep**. 28(10):2715-2727.

Hutson TH, Kathe C, Palmisano I, Bartholdi K, Hervera A, De Virgiliis F, McLachlan E, Zhou L, Kong G, Barraud Q, Danzi MC, Medrano-Fernandez A, Lopez-Atalaya JP, Boutillier AL, Sinha SH, Singh AK, Chaturbedy P, Moon LDF, Kundu TK, Bixby JL, Lemmon VP, Barco A, Courtine G, Di Giovanni S. (2019) Cbp-dependent histone acetylation mediates axon regeneration induced by environmental enrichment in rodent spinal cord injury models. **Sci Transl Med.** 11(487):eaaw2064.

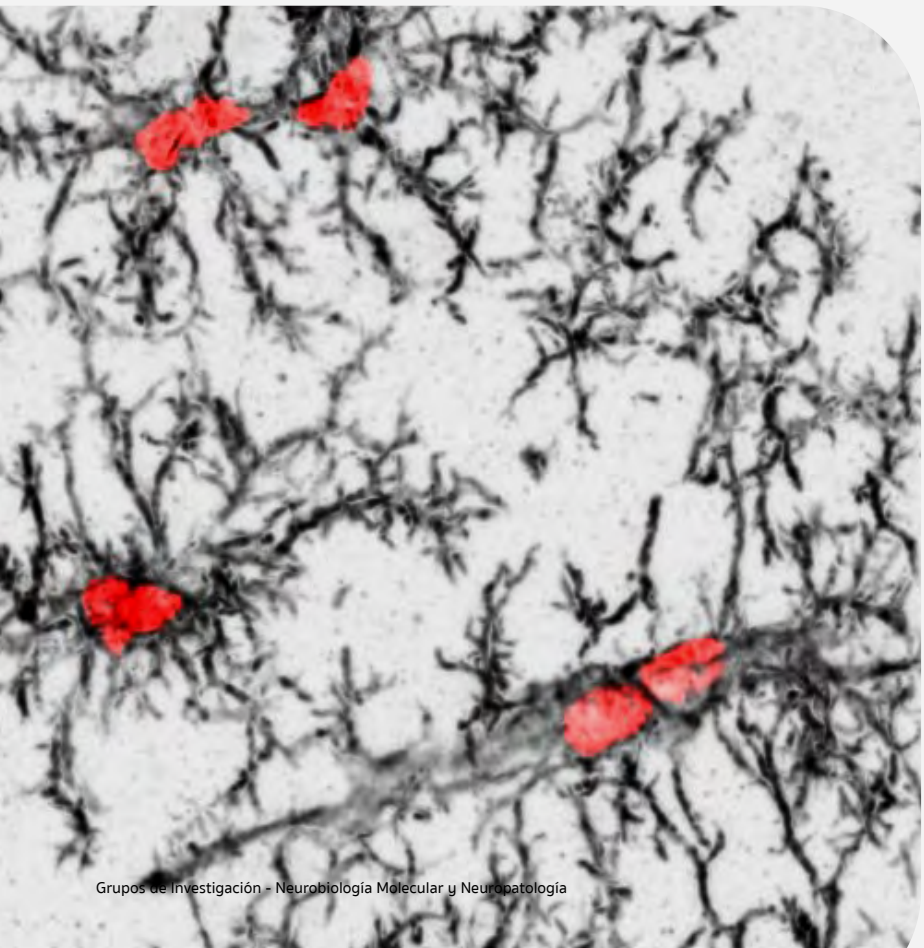
Lopez-Atalaya JP, Askew KE, Sierra A, Gomez-Nicola D. (2018) D e - velopment and maintenance of the brain's immune toolkit: Microglia and non-parenchymal brain macrophages. **Dev Neurobiol.** 78(6):561-579

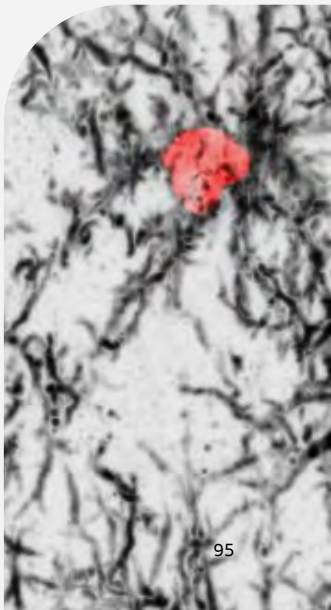
Scandaglia M, Lopez-Atalaya JP, Medrano-Fernandez A, Lopez-Cascales MT, Del Blanco B, Lipinski M, Benito E, Olivares R, Iwase S, Shi Y, Barco A. (2017) Loss of Kdm5c Causes Spurious Transcription and Prevents the Fine-Tuning of Activity-Regulated Enhancers in Neurons. **Cell Rep.** 21(1):47-59.

Tomasoni R, Morini R, Lopez-Atalaya JP, Corradini I, Canzi A, Rasile M, Mantovani C, Pozzi D, Garlanda C, Mantovani A, Menna E, Barco A, Matteoli M. (2017) Lack of IL-1R8 in neurons causes hyperactivation of IL-1 receptor pathway and induces MECP2-dependent synaptic defects. **Elife** Mar 28;6. pii: e21735.

Guiretti D, Sempere A, Lopez-Atalaya JP, Ferrer-Montiel A, Barco A, Valor LM. (2016) Specific promoter deacetylation of histone H3 is conserved across mouse models of Huntington's disease in the absence of bulk changes. **Neurobiol Dis.** 89:190-201.

Fiorenza A, Lopez-Atalaya JP, Rovira V, Scandaglia M, Geijo-Barrientos E, Barco A. (2016) Blocking miRNA biogenesis in adult forebrain neurons enhances seizure susceptibility, fear memory, and food intake by increasing neuronal responsiveness. **Cereb Cortex.** 26(4):1619-33.





Neuropsicofarmacología traslacional de las patologías neurológicas y psiquiátricas

Jorge Manzanares[UMH]

Profesor de Farmacología
Dr. Jorge Manzanares

Profesor de Farmacología Asistente
Dra. María Salud García Gutiérrez

Profesor de Inmunología Asistente
Dra. Esther Caparrós Cayuela

Profesor Investigador Asistente
Dr. Francisco Navarrete Rueda

Predoctorales
Adrián Viudez Martínez
Ani Gasparyan

Estudiantes
Abraham Bailén Torregrosa

Personal Técnico
José Mulet Soler

Las líneas de investigación de nuestro laboratorio se centran en la identificación de genes y proteínas que puedan tener una implicación en la aparición y desarrollo de trastornos neuropsiquiátricos (ansiedad, depresión, trastorno por uso de sustancias, trastorno de estrés post-traumático, etc.) y neurológicos (enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, etc.), siendo clave en el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas para mejorar el abordaje farmacológico de dichas enfermedades.

Una de las herramientas que empleamos para alcanzar este objetivo es la modelización animal de las alteraciones neuropsiquiátricas y neurológicas en las que estamos interesados. Para ello, es fundamental el empleo de modelos animales que sean capaces de reflejar, al menos en parte, determinadas características o rasgos conductuales y/o neuroquímicos de la enfermedad que están simulando. De esa forma, se incrementa la capacidad de trasladar los resultados obtenidos en los animales hacia los pacientes que sufren un determinado trastorno.

La mejora del conocimiento acerca de las alteraciones implicadas en la etiología y/o desarrollo de diferentes trastornos neuropsiquiátricos o neurológicos es uno de los principales retos del laboratorio, estando íntimamente relacionada con el descubrimiento de nuevos fármacos que se caractericen por una mayor eficacia y seguridad. En los últimos años, se ha centrado la atención en el papel del sistema endocannabinoide en la regulación de diferentes aspectos funcionales, y la potencial utilidad terapéutica que tendría su manipulación farmacológica. En este sentido, la administración de compuestos cannabinoides y la evaluación de sus efectos a nivel conductual y neuroquímico, constituye un pilar fundamental en la investigación que realiza el laboratorio.

Para llevar a cabo nuestros estudios, empleamos una variedad de métodos para evaluar las características conductuales de los modelos animales en relación con rasgos emocionales (ansiedad, depresión, estrés), alteraciones cognitivas (procesos de consolidación de la memoria, inhibición prepulso) o efectos reforzantes y motivacionales de diferentes drogas de abuso como el alcohol o la cocaína. Asimismo, para estudiar las alteraciones funcionales a nivel cerebral utilizamos principalmente herramientas que permiten realizar el análisis de la expresión génica por técnicas de PCR a tiempo real o de hibridación in situ, así como procedimientos para el análisis de expresión proteica mediante técnicas inmunohistoquímicas o Western Blot.

La relación constante de los miembros del laboratorio con psiquiatras y neurólogos ha permitido establecer un puente recíproco de información entre la investigación preclínica y la clínica, que ha dado como fruto varias publicaciones conjuntas en los últimos años. Uno de los objetivos principales es mantener y reforzar este tipo de estrategias para continuar y seguir fomentando una investigación de tipo traslacional, que en última instancia aporte un beneficio terapéutico al paciente.

María S. García-Gutiérrez, Francisco Navarrete, Gemma Navarro, Irene Reyes-Resina, Rafael Franco, Jose Luis Lanciego, Salvador Giner, Jorge Manzanares (2018) Alterations in Gene and Protein Expression of Cannabinoid CB2 and GPR55 Receptors in the Dorsolateral Prefrontal Cortex of Suicide Victims **Neurotherapeutics** 15:796-806

Francisco Navarrete, Auxiliadora Aracil-Fernández, Jorge Manzanares (2018) Cannabidiol regulates behavioural alterations and gene expression changes induced by spontaneous cannabinoid withdrawal **British Journal of Pharmacology** 175:2676-2688

Adrián Viudez-Martínez, María S. García-Gutiérrez, Carmen María Navarrón,María Isabel Morales-Calero, Francisco Navarrete, Ana Isabel Torres-Suárez, Jorge Manzanares (2018) Cannabidiol reduces ethanol consumption, motivation and relapse in mice **Addiction Biology** 23:154-164

Adrián Viudez-Martínez, María S García-Gutiérrez, Ana Isabel Fraguas-Sánchez, Ana Isabel Torres-Suárez, Jorge Manzanares (2018) Effects of cannabidiol plus naltrexone on motivation and ethanol consumption **British Journal of Pharmacology** 175:3369-3378

María S. García-Gutiérrez, Francisco Navarrete, Auxiliadora Aracil, Adrián Bartoll, Isabel Martínez-Gras, José L. Lanciego, Gabriel Rubio, Jorge Manzanares (2016) Increased vulnerability to ethanol consumption in adolescent maternal separated mice **Addiction Biology** 21:847-858

Esther M. Blessing, Maria M. Steenkamp, Jorge Manzanares, Charles R. Marmar (2015) Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders **Neurotherapeutics** 12:825-836

Antonio Ortega-Álvaro, Francisco Navarrete, Auxiliadora Aracil-Fernández, Daniela Navarro, Pere Berbel, Jorge Manzanares (2015) Differential Pharmacological Regulation of Sensorimotor Gating Deficit in CB1 Knockout Mice and Associated Neurochemical and Histological Alterations **Neuropsychopharmacology** 40:2639-2647

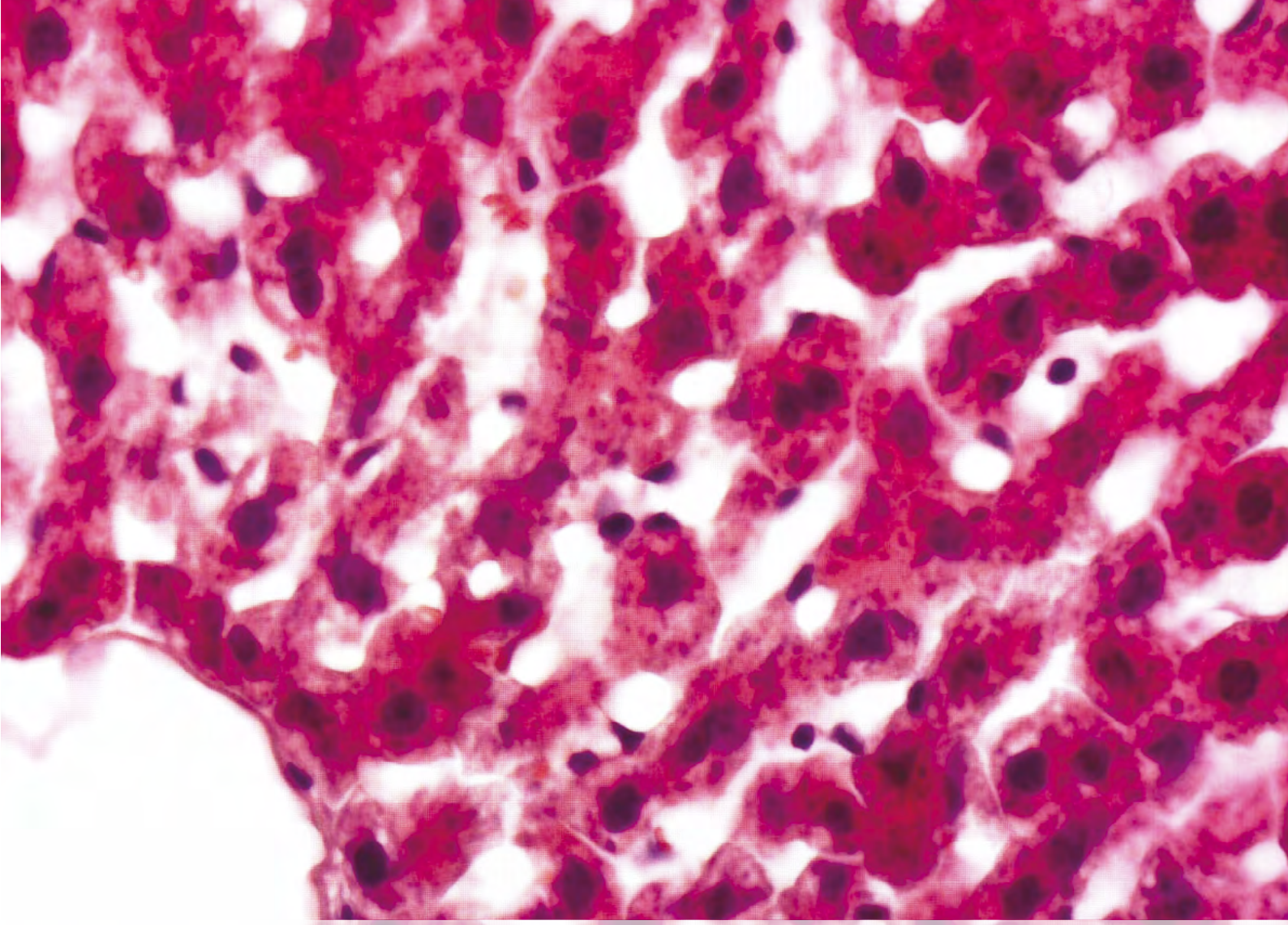
Antonio Ortega-Álvaro, Alexander Ternianov, Auxiliadora Aracil-Fernández, Francisco Navarrete, Maria Salud García-Gutiérrez, Jorge Manzanares (2015) Role of cannabinoid CB2 receptor in the reinforcing actions of ethanol **Addiction Biology** 20:43-55

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

Navarrete, F., Rodriguez-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-administration in mice overexpressing cannabinoid CB2 receptors **Neuropsychopharmacology** 37(7):1749-1763

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):1489-504



Mecanismos moleculares alterados en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias

Javier Sáez Valero$_{UMH}$
Mª Salud García Ayllón$_{FISABIO}$

Investigadores Principales
Javier Sáez Valero
Mª Salud García Ayllón

Investigadores Doctores
Inmaculada Cuchillo Ibáñez
Inmaculada López Font
Nicola Brownlow

Predoctorales
Claudia P. Boix
Mª Ángeles Cortés Gómez
Matthew Lennol
Sergio Escamilla Ruíz

Personal Técnico
Manuel Javier Giner Pastor

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. Así nuestro grupo es también miembro del CIBERNED (un centro biomédico en red iniciativa del ISC-III).

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). 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 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 ahora 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, que postulamos es deficiente en el Alzheimer.

En el aspecto diagnóstico estamos desarrollando protocolos de determinaciones de glicoformas 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 (LCR). Tenemos colaboraciones internacionales en el proyecto BiomarkADPD (una iniciativa dentro del programa JPND de la UE) y la "Society for CSF analysis and clinical biochemistry" para la validación y estandarización de protocolos de determinación de biomarcadores en LCR.

Boix CP, Lopez-Font I, Cuchillo-Ibañez I, Sáez-Valero J. Amyloid precursor protein glycosylation is altered in the brain of patients with Alzheimer's disease. (2020) **Alzheimers Res** Ther 12, 96.

Mata-Balaguer T, Cuchillo-Ibañez I, Calero M, Ferrer I, Sáez-Valero J (2018) Decreased generation of C-terminal fragments of ApoER2 and increased reelin expression in Alzheimer's disease **FASEB J** 32, 3536-3546

Sogorb-Esteve A, García-Ayllón MS, Llansola M, Felipo V, Blennow K, Sáez-Valero J (2018) Inhibition of γ-Secretase Leads to an Increase in Presenilin-1 **Mol Neurodegener** 6, 5047-5058

Sogorb-Esteve A, García-Ayllón MS, Fortea J, Sánchez-Valle R, Lleó A, Molinuevo JL, Sáez-Valero J (2016) Cerebrospinal fluid Presenilin-1 increases at asymptomatic stage in genetically determined Alzheimer's disease **Mol Neurodegener** 11, 66

Cuchillo-Ibañez I, López-Font I, Boix-Amorós A, Brinkmalm G, Blennow K, Molinuevo JL, Sáez-Valero J (2015) Heteromers of amyloid precursor protein in cerebrospinal fluid **Mol Neurodegener** 10, 2

García-Ayllón MS, Campanari ML, Montenegro MF, Cuchillo-Ibañez I, Belbin O, Lleó A, Tsim K, Vidal CJ, Sáez-Valero J (2014) Presenilin-1 influences processing of the acetylcholinesterase membrane anchor PRiMA. **Neurobiol Aging** 35, 1526-1536

García-Ayllón MS, Cauli O, Silveyra MX, Rodrigo R, Candela A, Compañ A, Jover R, Pérez-Mateo M, Martínez S, Felipo V, Sáez-Valero J. (2008) Brain cholinergic impairment in liver failure. **Brain** 131, 2946-2956

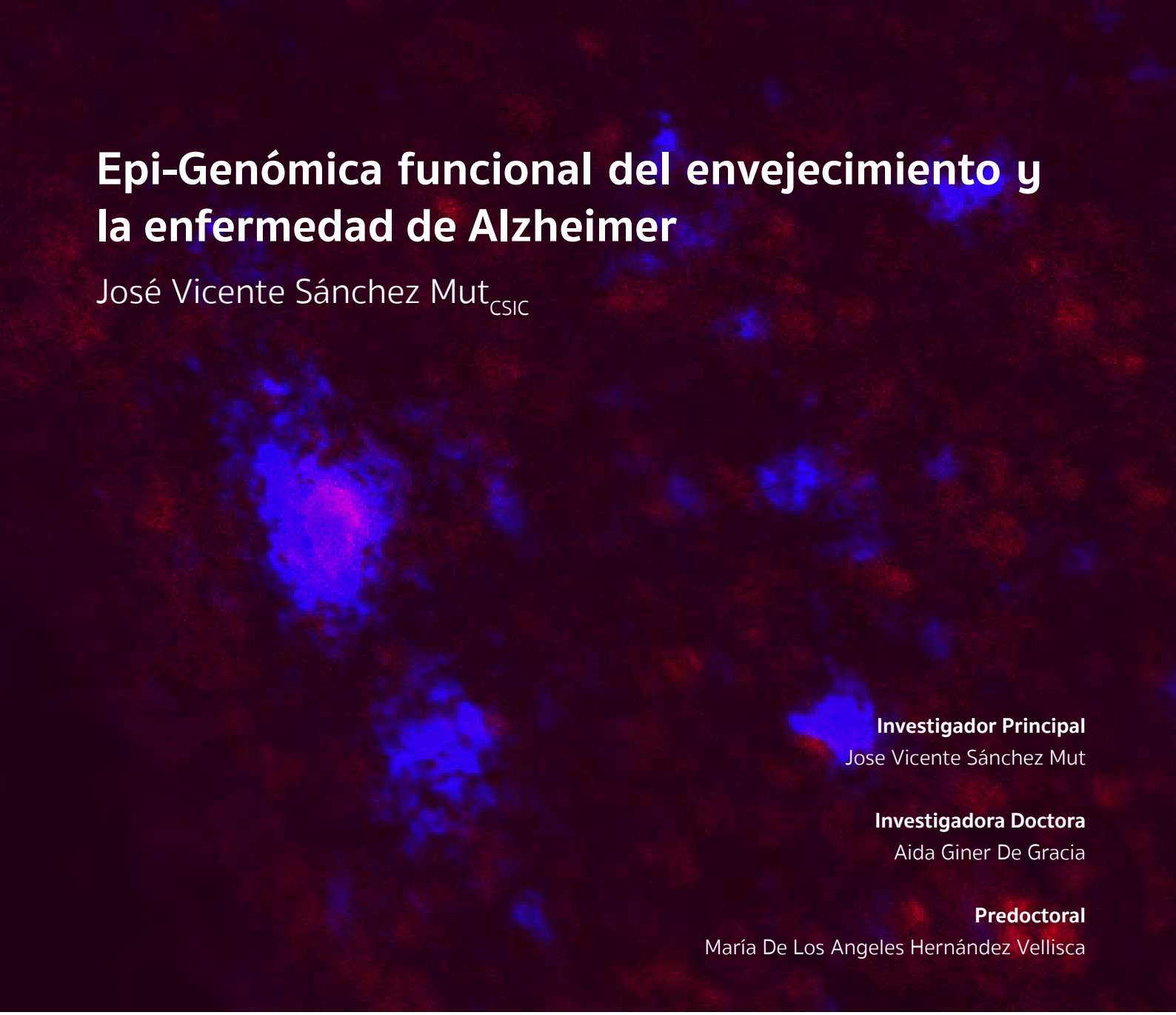
Botella-Lopez A., Burgaya, F; Gavin, R; Garcia-Ayllon, MS; Gomez-Tortosa, E; Peña-Casanova, J; Ureña, JM; Del Rio, JA; Blesa, R; Soriano, E; Saez-Valero, J. (2006) Reelin expression and glycosylation patterns are altered in Alzheimer's disease. **Proc Natl Acad Sci USA** 103, 5573-5578

García-Ayllón MS, Silveyra MX, Candela A, Compañ A, Clària J, Jover R, Pérez-Mateo M, Felipo V, Martínez S, Galcerán J, Sáez-Valero J (2006) Changes in liver and plasma acetylcholinesterase of rats with bile duct ligation. **Hepatology** 96, 97-104

Sáez-Valero J, Sberna G, McLean CA, Masters CL, Small DH (1997) Glycosylation of acetylcholinesterase as diagnostic marker for Alzheimer's disease. **Lancet** 350, 929

Epi-Genómica funcional del envejecimiento y la enfermedad de Alzheimer

José Vicente Sánchez Mut$_{CSIC}$



Investigador Principal
Jose Vicente Sánchez Mut

Investigadora Doctora
Aida Giner De Gracia

Predoctoral
María De Los Angeles Hernández Vellisca

Nuestro laboratorio investiga los fundamentos moleculares del declive cognitivo relacionado con la edad y la neurodegeneración, con un interés particular en la enfermedad de Alzheimer (AD). Nuestra hipótesis es que la genética, la epigenética y la interacción de ambas –"neuro-epigenética"–, tienen efectos duraderos en la función cerebral.

Para abordar esta hipótesis, utilizamos modelos de ratones y muestras humanas, y combinamos la neurociencia molecular y del comportamiento con las más avanzadas tecnologías de célula única, secuenciación de última generación (NGS), herramientas bioinformáticas y edición epi-genética.

Nuestro objetivo final es entender mejor el mal funcionamiento del cerebro relacionado con la edad e identificar nuevos biomarcadores y objetivos para seguir desarrollando las actuales terapias relacionadas con la demencia.

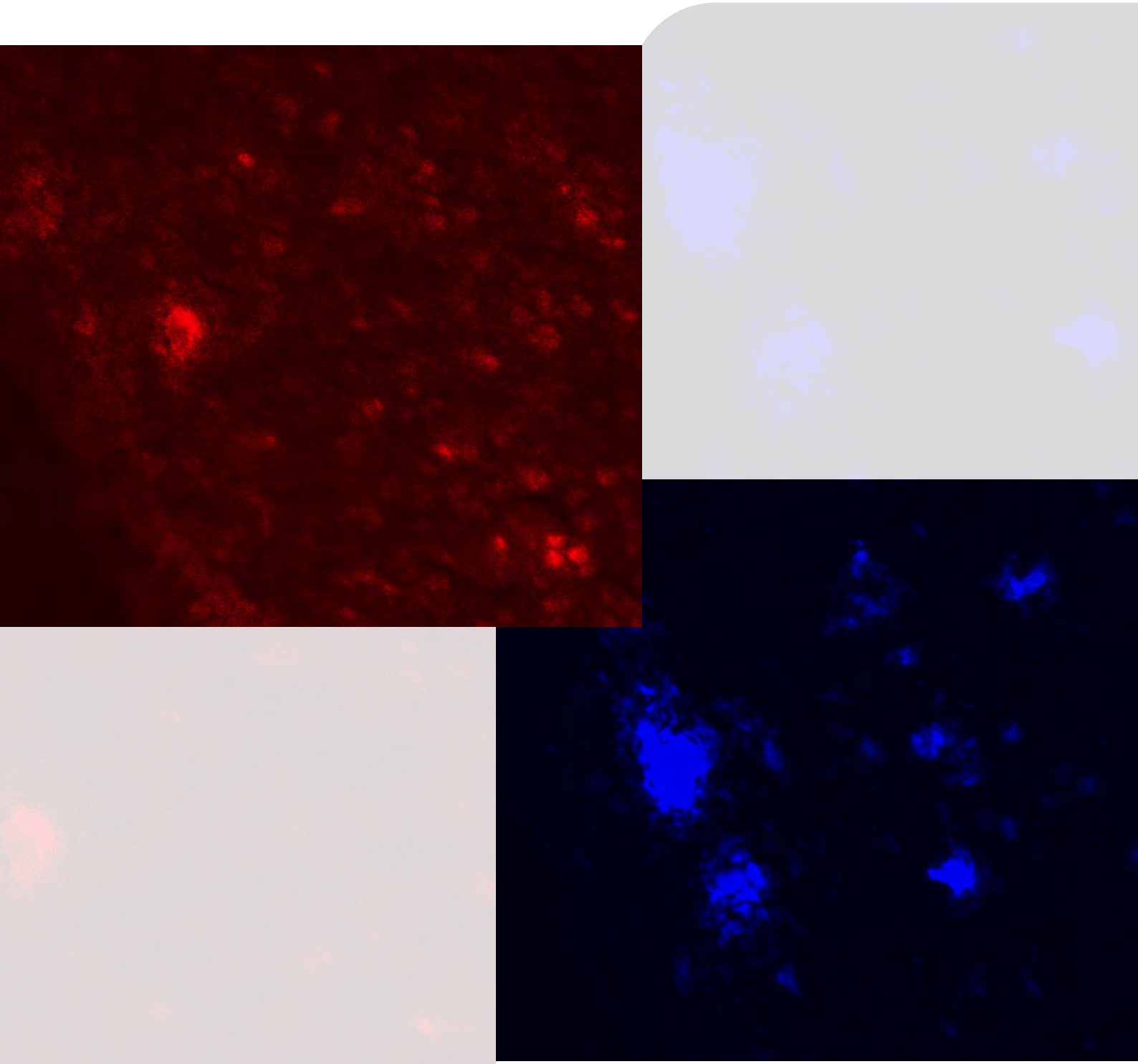
Sanchez-Mut JV , Heyn H, Silva BA, Dixsaut L, Garcia-Esparcia P, Vidal E, Sayols S, Glauser L, Monteagudo-Sánchez A, Perez-Tur J, Ferrer I, Monk D, Schneider B, Esteller M, Gräff 2018 PM20D1 quantitative trait locus is associated with Alzheimer's disease **Nat Med** doi: 10.1038/s41591-018-0013-y

Sanchez-Mut JV , Heyn H, Vidal E, Moran S, Sayols S, Delgado-Morales R, Schultz MD, Ansoleaga B Garcia-Esparcia P, Pons-Espinal M, Martinez de Lagran M, Dopazo J, Rabano A, Avila J, Dierssen M, Ira Lott, Ferrer I, Ecker JR, Esteller M 2016 Human DNA methylomes of neurodegenerative diseases show common epigenomic patterns **Transl Psychiatry** doi: 10.1038/tp.2015.214

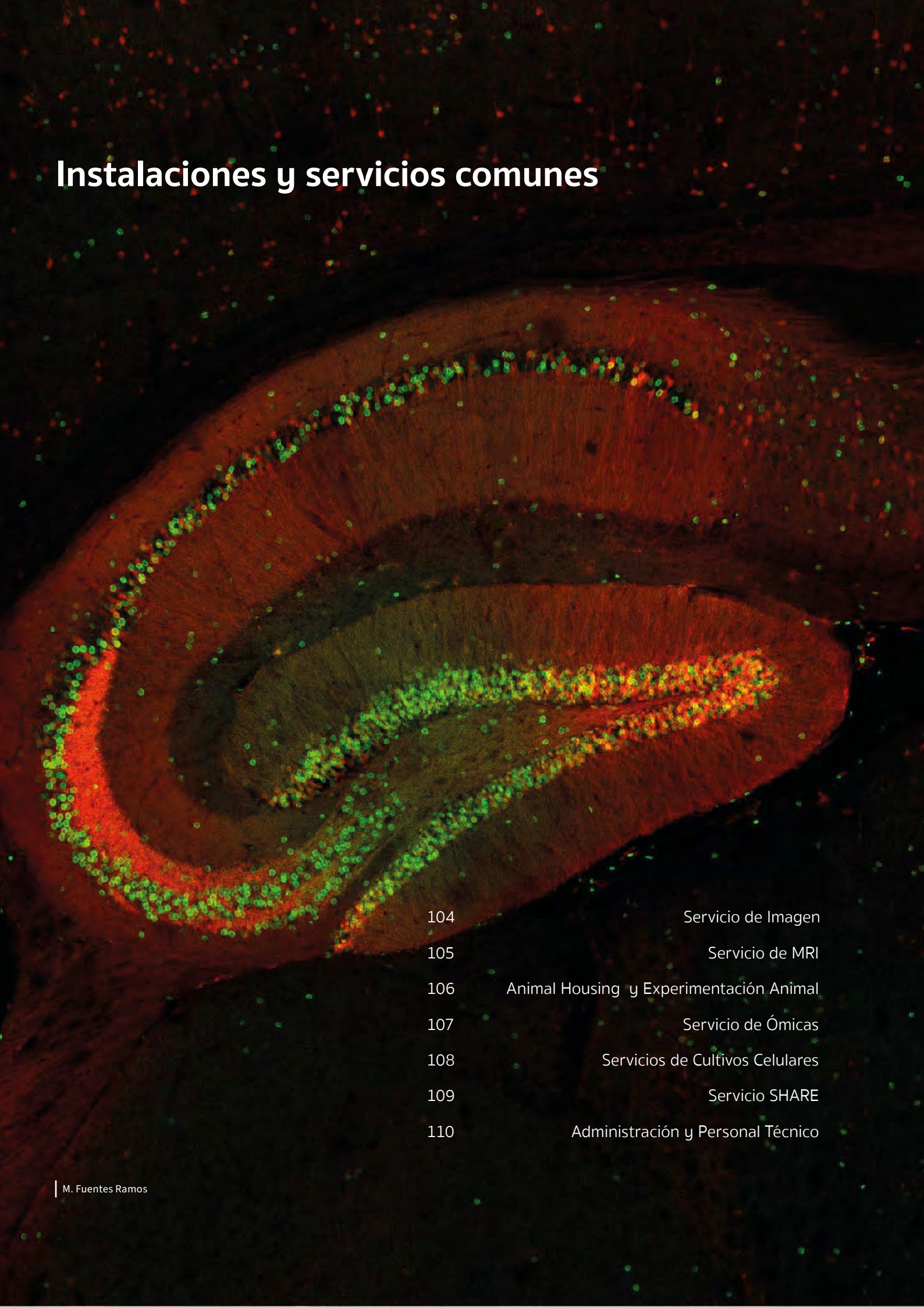
Sanchez-Mut JV , Gräff J 2015 Epigenetic Alterations in Alzheimer's Disease **Front Behav Neurosci** doi: 10.3389/fnbeh.2015.00347

Sanchez-Mut JV , Aso E, Heyn H, Matsuda T, Bock C, Ferrer I, Esteller M 2014 Promoter hypermethylation of the phosphatase DUSP22 mediates PKA-dependent TAU phosphorylation and CREB activation in Alzheimer's disease **Hippocampus** doi: 10.1002/hipo.22245

Sanchez-Mut JV , Aso E, Panayotis N, Lott I, Dierssen M, Rabano A, Urdinguio RG, Fernandez AF, Astudillo A, Martin-Subero JI, Balint B, Fraga MF, Gomez A, Gurnot C, Roux JC, Avila J, Hensch TK, Ferrer I, Esteller M 2013 DNA Methylation Map of Mouse Brain Identifies Targets of Epigenetic Disruption in Alzheimer's Disease **Brain** doi: 10.1093/brain/awt237



Instalaciones y servicios comunes



104 Servicio de Imagen

105 Servicio de MRI

106 Animal Housing y Experimentación Animal

107 Servicio de Ómicas

108 Servicios de Cultivos Celulares

109 Servicio SHARE

110 Administración y Personal Técnico

M. Fuentes Ramos

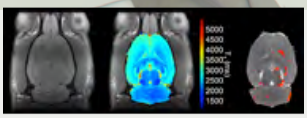
Servicio de Imagen

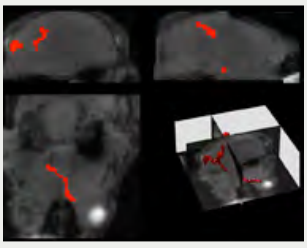
El Servicio de Imagen del Instituto de Neurociencias es una plataforma de microscopía y análisis de imagen a disposición de los usuarios internos del centro que también ofrece servicio externo. Dispone de un conjunto de equipos de última generación para la realización de una gran variedad de técnicas como son la microscopía confocal, multifotón, light sheet (in vivo y clarificado) y súper-resolución (Airyscan, SR-SIM, PALM/dSTORM). En nuestros equipos se pueden adquirir imágenes y videos tanto de muestras fijadas como de tejido vivo, incluyendo cultivos celulares, rodajas e incluso animales intactos. Además, cuenta con estaciones de trabajo de alto rendimiento y software científico para el procesamiento y análisis de imagen.

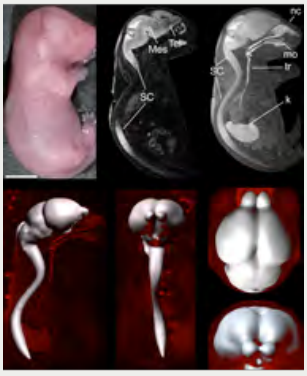
Personal Técnico
Joana Expósito Romero
Verona Villar Cerviño

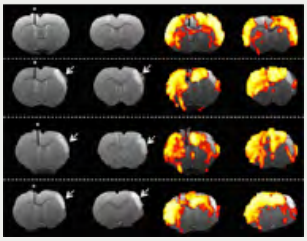
Servicio de MRI

Servicio de Resonancia Magnética Funcional









Personal Técnico

Luis Tuset Sanchís

La Unidad de Imagen de Resonancia Magnética Funcional proporciona equipos de resonancia magnética (RM) de última generación y asesoramiento científico en RM a instituciones de investigación públicas y privadas.

La instalación fue creada en 2011 como un servicio central en el Instituto de Neurociencias (CSIC / UMH). El servicio cuenta con un Bruker BioSpec 7Tesla (30 cm de diámetro interno) totalmente equipado para realizar RM y Espectroscopía in vivo y ex vivo. El servicio está equipado con bobinas de volumen para imágenes de cuerpo entero de roedores y espectroscopia de vóxel único. También tiene una configuración especial para imágenes cerebrales utilizando una bobina de matriz de fase, optimizada para imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI).

La Unidad de Imagen de Resonancia Magnética Funcional proporciona la instrumentación necesaria para anestesiar a los animales mediante inhalación o anestesia inyectable. También hay disponible equipo para la monitorización fisiológica no invasiva y totalmente compatible con RM durante la adquisición de imágenes, incluida la temperatura corporal, la presión arterial, la frecuencia cardíaca y respiratoria y la saturación de oxígeno. Está disponible un dispositivo de estimulación eléctrica de 4 canales para fMRI impulsada por estimulación. Se puede proporcionar equipo adicional para realizar cirugía y ventilación artificial a pedido.

Servicio de Animal Housing

SPF Animal House

La Unidad de Ratones Genéticamente Modificados es una de las 3 instalaciones para animales del Servicio de Experimentación Animal de la UMH. Es una instalación libre de patógenos específicos con capacidad para alrededor de 15.000 ratones. El IN tiene el control total de esta instalación y ha puesto en marcha un servicio para la criopreservación de embriones interna, la genotipificación de ratones y la generación de ratones transgénicos.

Servicio 3F (Fish, Frog & Fly)

El IN también tiene instalaciones básicas para el pez cebra, las ranas Xenopus y la Drosophila.

Experimentación Animal

Servicio de Fenotipado Conductal

La SPF animal house también alberga una instalación (8 habitaciones) con equipos de última generación para el análisis del comportamiento de pequeños roedores, incluidos diferentes tipos de arenas y laberintos, un laberinto de agua Morris, cajas de miedo y acondicionamiento operante, las 24 horas equipo de monitoreo, etc.

Wieland Brendel

Personal Veterinario

Tomás García Robles
Gonzalo Moreno del Val

Animal House

Mª Carmen Checa Lara
Jénifer Gómez Gabaldón
Verónica Jiménez Villar
Estefanía López Ronda
Ana Lorena Marín Sánchez
Erika Moyano Soler
Patricia Muñoz Robledano
Mª Carmen Navarro García
Rebeca Ortiz Méndez
Raúl Pardo Mérida
Mª Ángeles Soler Ripoll

Drosophila

Laura Mira Valdelvira
Irene Oliveira Ávalos

Pez Zebra

Cristina Minaya Ramírez
Alba Olmos Franco

Genotipado

Mª Trinidad Gil García
Eva Mª Sabater Sánchez

Servicio de Ómicas

La Instalación Ómica del Instituto de Neurociencias (IN) es una plataforma de análisis genómico y transcriptómico que brinda servicios y capacitación tanto a los usuarios internos como externos. Esta instalación central incluye un conjunto de equipos de última generación que permite realizar una gran variedad de técnicas que incluyen clasificación celular (poblaciones y unicelular), plataforma unicelular, QPCR, control de calidad de ADN y ARN, construcción de bibliotecas, ADN. sonicación, plataforma bioinformática para análisis y almacenamiento de datos. Se pueden analizar aspectos genómicos y transcriptómicos de células fijas, tejidos vivos desagregados, cultivos celulares y orgánulos celulares.

El servicio también cuenta con estaciones de trabajo de alto rendimiento y paquetes de software para análisis de datos.

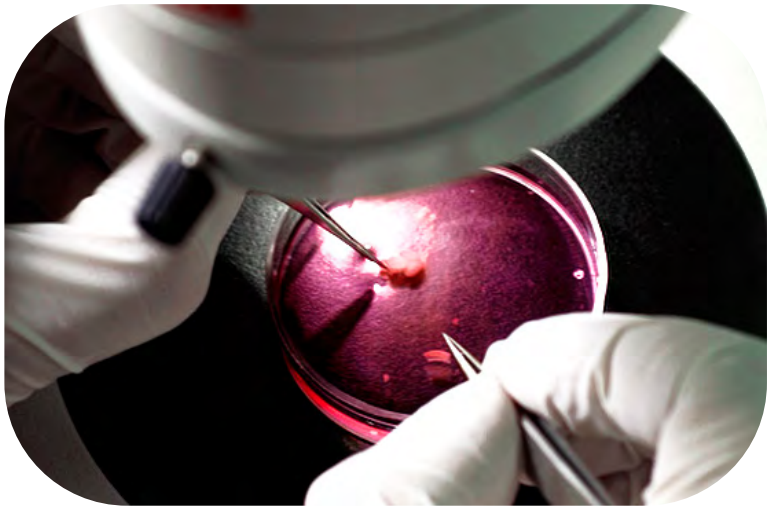
Personal Técnico

Antonio Javier Caler Escribano

Servicios de Cultivos Celulares

La Unidad de Cultivo Celular es el Servicio del Instituto de Neurociencias que brinda a los investigadores el entorno para obtener cultivos celulares saludables y viables. Este Servicio está compuesto por tres Áreas diferenciadas y separadas espacialmente para la realización de diferentes tipos de cultivos celulares: Líneas Celulares, Cultivos Primarios y Cultivos Organotípicos.

Cada una de estas instalaciones está bien equipada con cabinas de flujo laminar de clase I y / o clase II, incubadoras, microscopios de contraste de fase invertida y de fluorescencia y todo el material necesario para realizar técnicas especializadas de cultivo celular. Se incluyen áreas de bioseguridad de nivel 2 para trabajar con material de alto riesgo (muestras humanas, virus). La Unidad también dispone de un sistema de nueva generación para el análisis cuantitativo de células vivas en tiempo real.



Personal Técnico
Sara Carratalá Gosálbez
Rosa García Velasco

SHARE Service

El servicio Scientific HARdware and Electronics (SHARE) brinda servicios para adaptar y crear instrumentos y dispositivos experimentales según las necesidades específicas de los grupos IN. Cuenta con maquinaria de precisión de última generación para el prototipo y fabricación de nuevos dispositivos científicos y para realizar reparaciones locales de equipos, y está íntimamente relacionada con la Unidad de Innovación (UCIE). Reparaciones de equipos científicos y de laboratorio. Proporcionar conocimientos y herramientas para la innovación tecnológica. Promover la cultura de “hágalo usted mismo”

Personal Técnico
Víctor Javier Rodríguez Milán

SHARE
Scientific Hardware & Electronics Service

Administración y Personal Técnico

Gerente
Mª Teresa García Hedo

Administración
Mª Jesús Arencibia Rojas
Helena Campos Martín
Mª Auxiliadora Casanova Javaloyes
Alicia Ferri Coballes
Virtudes García Hernández
Eva García Raigal
Ana María López Martínez
Sonia Martín Rodríguez
Virtudes Monasor Gómez
Isabel Ortega Castillo
Javier Paniagua Paniagua
Isabel Romero García
Ruth Rubio Sánchez
José Sánchez Ardila
Rosa Mª Sánchez Cayuela
Mª José Soria Pedrera
Beatriz Yunta Arce

Mantenimiento
Jesús Campos Roldán

Informática y Webmaster
Mª Isabel Sánchez Febrero

Radiactividad
Emilio Gutiérrez Flores

Audiovisual, Fotografía e Ilustración
Sergio Javaloy Ballestero

Autoclave
Trinidad Guillén Carrillo

D. Echevarría Aza

Investigaciones destacadas 2019/20

Piezo2 Mediates Low-Threshold Mechanically Evoked Pain in the Cornea.

Fernández-Trillo et al. **The Journal of Neuroscience 2020**
URL: http://in.umh-csic.es/destacada102.aspx

A Zic2-regulated switch in a noncanonical Wnt/Beta-catenin pathway is essential for the formation of bilateral circuits.

Morenilla-Palao et al. **Science Advances 2020**
URL: http://in.umh-csic.es/destacada101.aspx

Repression of Irs2 by let7 miRNAs is essential for homeostasis of the telencephalic neuroepithelium.

Fernández et al. **EMBO J 2020**
URL: http://in.umh-csic.es/destacada100.aspx

Different theta frameworks coexist in the rat hippocampus and are coordinated during memory-guided and novelty tasks.

López-Madrona et al. **eLife 2020**
URL: http://in.umh-csic.es/destacada99.aspx

Chronic alcohol consumption alters extracellular space geometry and transmitter diffusion in the brain.

De Santis et al. **Science Advances 2020**
URL: http://in.umh-csic.es/destacada98.aspx

KAT3-dependent acetylation maintains neuronal identity in the adult mouse brain.

Lipinski et al. **Nature Communications 2020**
URL: http://in.umh-csic.es/destacada97.aspx

A gene regulatory network to control EMT programs in development and disease.

Fazilaty et al. **Nature Communications 2019**
URL: http://in.umh-csic.es/destacada96.aspx

Unbalanced dendritic inhibition of CA1 neurons drives spatial-memory deficits in the Ts2Cje Down syndrome model.

Valbuena et al. **Nature Communications 2019**
URL: http://in.umh-csic.es/destacada95.aspx

MicroRNAs Establish the Right-Handed Dominance of the Heart Laterality Pathway in Vertebrates.

Rago et al. **Developmental Cell 2019**
URL: http://in.umh-csic.es/destacada94.aspx

Immediate and deferred epigenomic signatures of in vivo neuronal activation in mouse hippocampus.

Fernandez-Albert J et al. **Nat Neurosci 2019**
URL: http://in.umh-csic.es/destacada93.aspx

Investigaciones destacadas 2019/20

The evolutionary history of Ephs and ephrins: toward multicellular organisms.

Arcas et al. **Molecular Biology and Evolution 2019**
URL: http://in.umh-csic.es/destacada93b.aspx

Elevated synaptic vesicle release probability in synaptophysin/gyrin family quadruple knockouts.

Raja MK et al. **eLife. 2019**
URL: http://in.umh-csic.es/destacada91.aspx

Ecdysone-Induced 3D Chromatin Reorganization Involves Active Enhancers Bound by Pipsqueak and Polycomb.

Gutierrez-Perez et al. **Cell Reports 2019**
URL: http://in.umh-csic.es/destacada92.aspx

Prenatal activity from thalamic neurons governs the emergence of functional cortical maps in mice.

Antón-Bolaños et al. **Science 2019**
URL: http://in.umh-csic.es/destacada90.aspx

Microstructural White Matter Alterations in Men With Alcohol Use Disorder and Rats With Excessive Alcohol Consumption During Early Abstinence.

De Santis S et al. **JAMA Psychiatry 2019**
URL: http://in.umh-csic.es/destacada89.aspx

A Retino-retinal Projection Guided by Unc5c Emerged in Species with Retinal Waves.

Murcia-Belmonte et al. **Current Biology 2019**
URL: http://in.umh-csic.es/destacada88.aspx

CBP and SRF co-regulate dendritic growth and synaptic maturation.

Blanco et al. **Cell Death & Diff. 2019**
URL: http://in.umh-csic.es/destacada87.aspx

Eph signaling controls mitotic spindle orientation and cell proliferation in neuroepithelial cells.

Franco M., Carmena A. **J Cell Biol. 2019**
URL: http://in.umh-csic.es/destacada86.aspx

The Immunosuppressant Macrolide Tacrolimus Activates Cold-Sensing TRPM8 Channels.

Arcas et al. **J Neurosci. 2019**
URL: http://in.umh-csic.es/destacada85.aspx

Eventos científicos

IN Programa de Seminarios

El IN tiene un programa de seminarios internacionales muy exitoso. Decenas de destacados científicos de todo el mundo visitan nuestro instituto e interactúan con nuestros investigadores durante 1 o 2 días.

Eventos científicos

Los investigadores del IN son muy activos en la organización de reuniones científicas. Fruto de esta actividad Alicante se ha convertido en un polo europeo imprescindible para las actividades en el campo de las neurociencias. Cientos de estudiantes de doctorado, investigadores postdoctorales y líderes de grupo de todo el mundo visitaron nuestro instituto y / o la ciudad de Alicante para participar en estos eventos. Las reuniones, conferencias y talleres más destacados organizados en 2019 y 2020 fueron:

- **20º Aniversario del Instituto de Neurociencias**

Encuentro conmemorativo de 2 días de duración con la participación de 15 prestigiosos investigadores internacionales.

- **Congreso Europeo de Biología del Desarrollo**

Congreso internacional apoyado por las principales Sociedades de Biología del Desarrollo de Europa que reunió a cientos de expertos en este campo.

- **3ª Edición del encuentro AXON sobre Desarrollo y Regeneración de Circuitos**

Encuentro internacional que reúne a líderes mundiales y jóvenes investigadores prometedores en el campo del Desarrollo y Regeneración de Circuitos.

- **Neuroscience meets 3D Genome Biology**

Taller que combinó charlas de líderes en el campo de la biología del genoma y la arquitectura de cromatina 3D con un minicurso de capacitación práctica sobre ATAC-seq monocelular.

- **XVI & XVII Christmas Meetings**

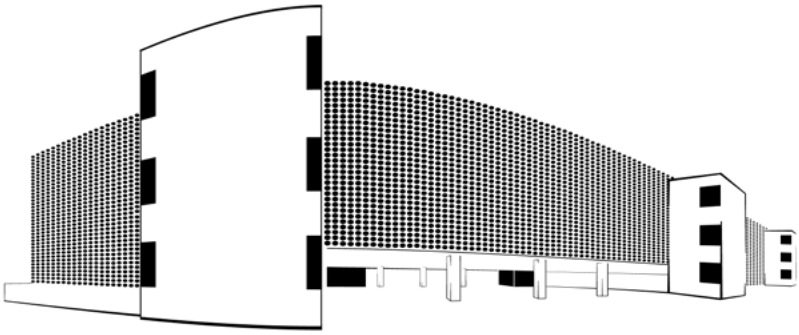
Encuentros anuales organizados por el IN cada año en los que jóvenes investigadores que trabajan en el exterior interesados en conocer, y eventualmente incorporarse, al IN conocen a nuestro personal e instalaciones. Durante el encuentro se realiza una sesión de poster en la que jóvenes investigadores del IN presentan las investigaciones realizadas en el presente año.

See Annex for complete list.

Programa de Máster y Doctorado

Máster en Neurociencias: de la investigación a la clínica

Máster oficial de la UMH



El Máster Internacional en Neurociencias: de la investigación a la clínica, está organizado para ser el primer paso de una carrera de investigación en Neurociencias para aquellos estudiantes graduados con un interés particular en este campo. El Máster está abierto a licenciados en biología, bioquímica, medicina, psicología, biotecnología, medicina veterinaria u otras titulaciones afines, así como a licenciados en campos no directamente relacionados con la biología (como física, matemáticas e informática) interesados en Neurociencias. El número de plazas en el Máster está limitado a solo 20 aspirantes que se seleccionan en función de su expediente académico y su experiencia previa en laboratorios. El Máster se imparte en inglés y tiene una duración de un año académico (60 créditos ECTS). Califica para los programas de Acceso a doctorado, tanto del programa de Doctorado en Neurociencias del Instituto como de otros programas en otras Universidades.

Internacionalización

El Programa "Severo Ochoa" del IN otorga 5 becas para estudiantes extranjeros de Máster. El apoyo de la Fundación Carolina apoya aún más la incorporación de estudiantes internacionales de América del Sur y Central. Además, el Máster en Neurociencias forma parte de **Network of European Neuroscience Schools** (NENS) y se ha puesto en marcha un programa de intercambio de estudiantes con el Instituto Pasteur de París.

Se tratan los siguientes temas:

Materias obligatorias:

- Avances en análisis genético y embriología en modelos animales para el estudio del sistema nervioso (6 ECTS)
- Organización y componentes celulares del sistema nervioso (6 ECTS).
- Avances en la comunicación neuronal: del nivel celular al animal completo (6 ECTS)
- Procesamiento de información en el sistema nervioso central: transmisión sináptica, plasticidad y procesamiento sensorial (6 ECTS).
- Instalaciones y herramientas para animales en neurociencia (3 ECTS).
- Análisis de imagen funcional (3 ECTS).
- Neuropatología (3 ECTS).
- Nuevas terapias (3 ECTS).
- Neurociencia hoy (4,5 ECTS).

Asignaturas optativas (el alumno debe elegir una):

- Biología del desarrollo: de la neurogénesis a la formación de circuitos (4,5 ECTS).
- De los canales iónicos al procesamiento sensorial: un enfoque funcional. (4,5 ECTS).

Proyecto de investigación de maestría:

- Trabajo original de investigación de laboratorio (15 ECTS).

Programa de Máster y Doctorado

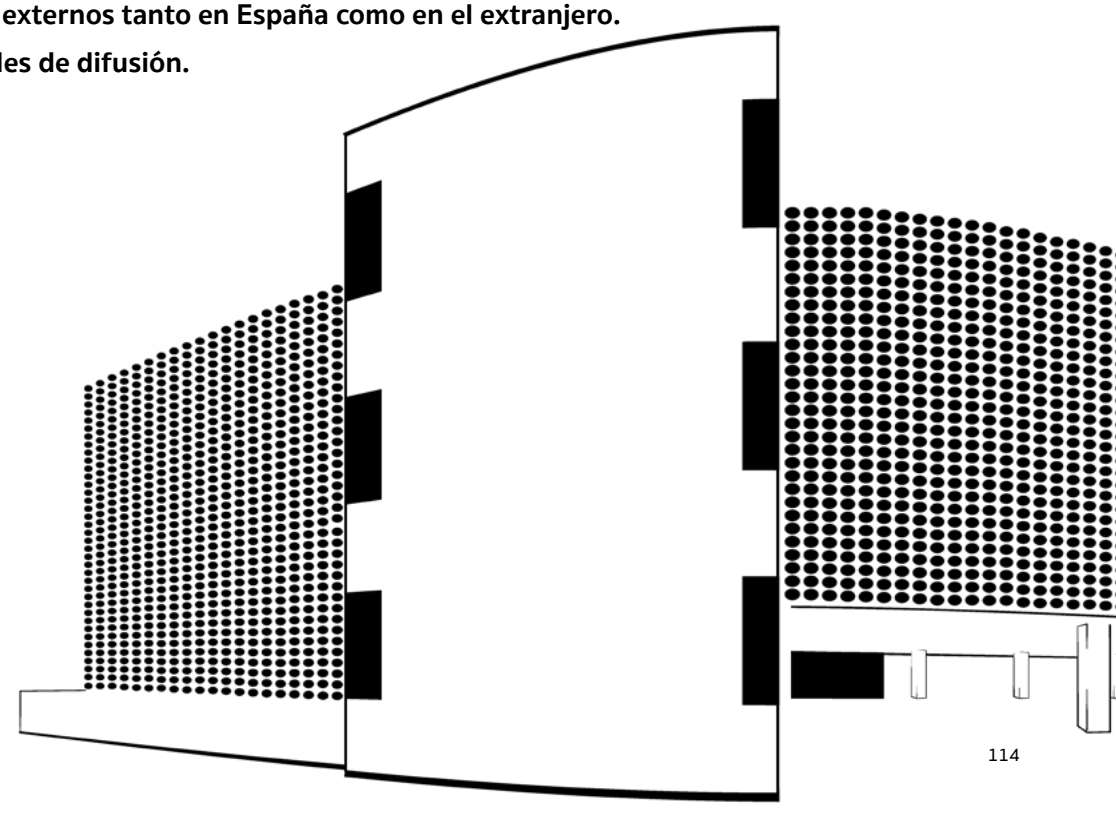
Prgrama de Doctorado (RD 99/2011)

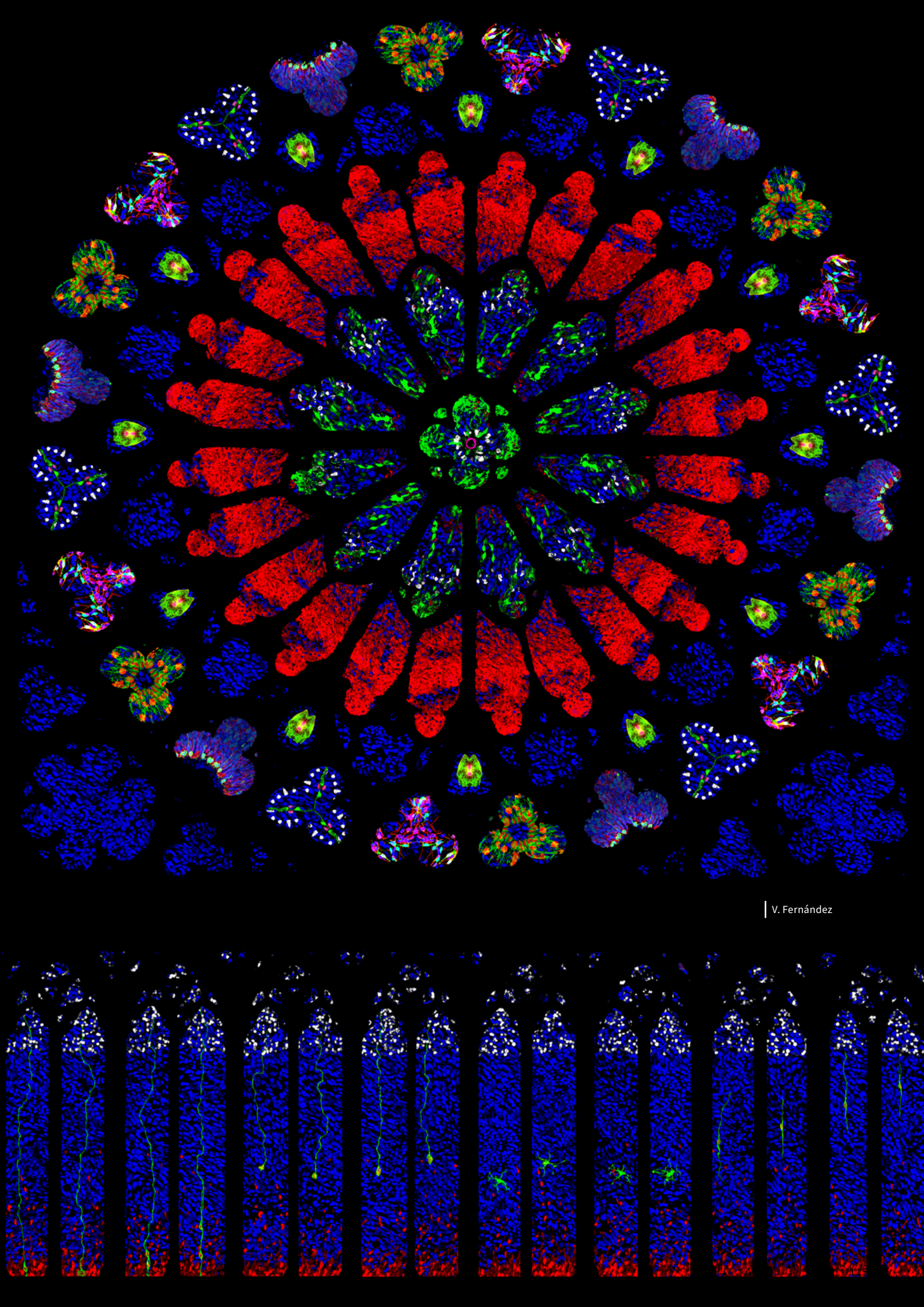
El programa está diseñado para estimular la iniciativa y habilidades de los estudiantes, ayudando a orientar el desarrollo de sus carreras científicas. El programa de doctorado en Neurociencias ha sido siempre un vehículo de internacionalización del Instituto en el que una media del 30% de los estudiantes proceden del extranjero.

El doctorado en neurociencia da la bienvenida a graduados en biología, bioquímica, medicina, psicología, biotecnología, medicina veterinaria, así como a estudiantes de campos no biológicos (como física, matemáticas e informática) interesados en neurociencia. Los estudiantes con un título dentro del Espacio Europeo de Educación Superior con un mínimo de 300 ECTS son elegibles. Por lo general, los estudiantes tienen 60 ECTS de Maestría, preferiblemente en Neurociencias. El título universitario debe calificar para el inicio de una tesis doctoral en el país de origen del estudiante. Los títulos universitarios no europeos deben ser equivalentes a una maestría europea. Según la ley vigente, los estudiantes requieren un total de 300 créditos ECTS para ser admitidos. También es necesario contar con una carta del director de tesis aceptando la dirección de la tesis. Cada año se admiten una media de 20 nuevos doctores.

El programa ofrece una variedad de actividades de capacitación como:

- **Seminarios de investigación en el Instituto de Neurociencias.**
- **Presentación y discusión del proyecto de tesis.**
- **Participación en actividades científicas institucionales.**
- **Participación en congresos nacionales e internacionales.**
- **Participación en cursos de neurociencia.**
- **Estancias en laboratorios externos tanto en España como en el extranjero.**
- **Participación en actividades de difusión.**





V. Fernández

Innovación

Para fomentar la investigación aplicada a la actividad productiva, la Agencia Valenciana de Innovación (AVI) impulsó y apoya la creación de una Oficina de Innovación y Transferencia de Tecnología (UCIE) en el IN con el objetivo específico de identificar y nutrir la transferencia de conocimiento. Esta unidad, denominada IN.pulse, se ha convertido en el vínculo entre lo que investiga el IN y la potencial transferencia de los resultados de la investigación a productos innovadores.

Si bien la principal actividad del IN es la generación de nuevo conocimiento a través de la investigación básica sobre el desarrollo y función de los circuitos neuronales, sus programas genéticos y capacidades cognitivas, muchos de estos programas de investigación han producido importantes resultados que pueden ser trasladados a la sociedad, tanto a través de al sistema de salud y al sector productivo. El eje de innovación del IN, apoyado por **IN.pulse**, se encarga de identificar y acompañar estos proyectos en su proceso de transferencia, así como de impulsar las actividades de innovación en el IN. Los proyectos en curso incluyen el desarrollo de biomarcadores para la enfermedad de Alzheimer, tratamientos para mejorar la comodidad ocular, nuevos vectores de administración de fármacos para el tratamiento de glioblastomas y el uso de IA para mejorar la definición de tratamientos en el parkinsonismo, las fases de la enfermedad o el estado de ánimo y la soledad en los ancianos.

Personal

José Manuel del Río
Virtudes García Hernández
Andrés Giner Antón
Silvia Ortín González

Actividades de comunicación

Semana del Cerebro 2019 - Jornadas de puertas abiertas

Fechas: Marzo 11-19, 2019
Coordinador: Diego Echevarria

La jornada comenzó con una conferencia en el "Club Información" de Alicante dentro del ciclo "Cerebro y Sociedad" con el debate **"Transferencia de resultados científicos para solucionar los problemas de la sociedad"**. Este coloquio fue moderado por el profesor Salvador Martínez, director del Instituto de Neurociencias y contó con la participación de D. Andrés García Reche, Vicepresidente Ejecutivo AVI y el Prof. Pablo Artal, Prof. de la Universidad de Murcia.

Durante las jornadas de puertas abiertas acudieron 2.900 personas, con edades comprendidas entre los 5 y los 90 años, procedentes de 66 instituciones, entre IES, escuelas, centros de atención especial y centros para la tercera edad.

Hubo una gran colaboración del personal del Instituto de Neurociencias (65%) en el desarrollo de las actividades.

Se impartieron 20 charlas informativas en formato de mini charlas en las que investigadores y especialistas del Instituto de Neurociencias explican las investigaciones, métodos y modelos animales utilizados para realizar sus estudios.

Exposición de Dr. Luis Miguel Gutiérrez

Fechas: Noviembre 7, 2019 a Enero 31, 2020.
Lugar: Museo Nacional de Ciencias Naturales

El catedrático de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad Miguel Hernández (UMH) de Elche, Luis Miguel Gutiérrez, expuso su obra **"Del Universo al Cerebro: Macro y Microcosmos"**. en el Museo Nacional de Ciencias Naturales (MNCN) de Madrid.

Semana del Cerebro 2020 - Jornadas de puertas abiertas

Fechas: March 9-13, 2020
Coordinador: Diego Echevarria

La Semana del Cerebro 2020 (9-13 de marzo) tuvo una celebración muy reducida debido a la situación pandémica producida por el COVI-19 y que siguiendo la recomendación de las Autoridades Sanitarias se decidió suspender, el miércoles 11 de marzo, las actividades de la Semana Mundial del Cerebro. incluyendo jornadas de puertas abiertas.

Entre las actividades que se podrían realizar está la inauguración de la Semana del Cerebro con el Ciclo Cerebro y Sociedad en el Club Información, (Avenida Doctor Rico, 17, 03005 Alicante), con la asistencia del

vicerrector de Investigación, Domingo Orozco , con la mesa redonda: **"La epidemia del coronavirus COVID-19 y nuestros miedos**" moderada por Salvador Martínez Pérez, catedrático de Anatomía Humana y director del Instituto de Neurociencias y con la participación del ponente Prof. Rafael Tabarés Seisdedos (Catedrático de Psiquiatría en la Universidad de Valencia) y el Prof. Ildefonso Hernández Aguado (Catedrático de Salud Pública. Universidad Miguel Hernández de Elche).

Las Jornadas de Puertas Abiertas se llevaron a cabo en el edificio **Francisco Javier Balmis** y estaba previsto que las charlas se realizaran en el Salón de Actos del edificio Severo Ochoa para acoger al mayor número de visitantes posible.

Estancia de 3 estudiantes ganadores del XXXI Concurso de jóvenes investigadores

Fecha: September 10-24, 2020

Tres estudiantes ganadores del **XXXI Concurso de Jóvenes Investigadore**s pasaron una estadía de 5 días en el IN, en el laboratorio de Embriología Experimental.

Visita de estudiantes del programa ESTALMAT

Fecha: February 22, 2020

50 jóvenes estudiantes del proyecto **Estalmat** (Estímulo al Talento Matemático) visitaron el IN. El proyecto está organizado por la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales y cuenta con el apoyo y financiación del CSIC y la Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología (FECyT). Los jóvenes fueron

recibidos por Víctor Borrell con una charla de presentación sobre el Instituto de Neurociencias y posteriormente se dividieron en grupos para visitar los servicios de Imagen, Omic y RMN y para finalizar el Dr. Diego Echevarría dio una charla sobre el Cerebro Humano.

Informe de Prensa

El Instituto de Neurociencias UMH-CSIC apareció **607 veces** en los medios en 2019 y **546 veces** en 2020. El bloqueo provocado por la pandemia redujo el impacto en los medios en comparación con 2019.

[Acceda al informe impactos mediáticos 2019]

[Acceda al informe impactos mediáticos 2020]

Encuéntrenos en las redes sociales

@NeuroAlc

1,7k Followers

+ 4k People reached

Alianzas y colaboraciones

Existen colaboraciones regulares entre investigadores del IN y científicos de las instituciones de investigación biomédica más prestigiosas. Por mencionar algunos de los más consolidados, colaboramos con: el Institute Pasteur y la École Normale Supérieure (París), el Institut de Génomique Fonctionelle (Montpellier), el Max-Planck-Institut für Neurobiologie (Munich), el Max-Planck -Institut für Immunbiologie und Epigenetik (Freiburg), el Helmholtz Zentrum (Munich), el Instituto Central de Salud Mental (Mannheim), la Universidad de Heidelberg, la Universidad de Mainz, el Laboratorio de investigación del Canal Ion (Lovaina), el MRC Development NeurobiolVogy Unit (Mill Hill), la Universidad de Edimburgo, la Universidad de Harvard (Boston), la Universidad de Columbia (Nueva York), el Instituto Salk (La Jolla), la Universidad de Buenos Aires y la Universidad de Hong Kong.

Se fomenta la participación de los investigadores de IN en Redes Europeas de Excelencia, Proyectos Integrados y Redes Internacionales de Formación (MTI), así como en plataformas tecnológicas de alto rendimiento, para facilitar la movilidad con laboratorios asociados. El premio "Remedios Caro Almela", financiado con fondos privados, lo otorga el IN (http://in.umh.es/remedios-caro-almela.aspx). Este premio internacional destacado y bien considerado ha sido buscado constantemente por los principales neurocientíficos con sede en Europa, ha identificado de manera confiable a algunos de los principales líderes en neurociencia del desarrollo europea y ha logrado llamar la atención sobre el Instituto.

El IN ha establecido colaboraciones con instituciones públicas y privadas como:

- Agencia Valenciana de Innovación (AVI-GVA)
- Hospital de San Juan. Actividades de formación y formación científica. Consejería de Salud de la Comunidad Valenciana.
- Cátedra de Investigación en Medicina y Neurociencias (Elche-Crevillente Salud S.A.)
- Asociación Española Contra el Cáncer
- Universidad San Pablo CEU
- Universidad Católica de Murcia (UCAM)
- Universidad Cardenal Herrera CEU

El carácter internacional de nuestro programa docente es fundamental para ampliar nuestra presencia en las primeras etapas de formación de investigadores, y competir por los mejores estudiantes. Por eso hemos organizado el Máster Internacional en Neurociencia en colaboración con el Institut Pasteur y la Universidad Paris VI.

SOMMa y Acreditación de Excelencia “Severo Ochoa”

El IN, un Centro de Excelencia Severo Ochoa

El Instituto de Neurociencias renovó su acreditación como **Centro de Excelencia Severo Ochoa** en 2018, que fue otorgada por primera vez en 2014. Esta acreditación busca impulsar la ciencia española reconociendo a los centros de investigación de vanguardia, y apoyándolos aún más para potenciar su impacto internacional. liderazgo científico y competitividad. Los proponentes seleccionados tienen el premio a la excelencia por un período de 5 años y reciben un presupuesto adicional de 1 millón de euros por año durante los cuatro primeros años. Actualmente, 28 centros cuentan con la acreditación de Centros de Excelencia “Severo Ochoa”. Además, 22 unidades cuentan con la acreditación de Unidades de Excelencia “María de Maeztu” dirigida a instituciones más pequeñas. Cubren una amplia gama de disciplinas científicas, desde las ciencias de la vida y la medicina, las matemáticas, la química, la física, la ingeniería hasta las humanidades y las ciencias sociales.

En conjunto, estos 50 centros y unidades constituyen SOMMa: los Centros “Severo Ochoa” y la Alianza de Unidades de Excelencia “María de Maeztu”. Dicha iniciativa tiene como objetivo fortalecer la excelencia a nivel institucional y de unidad para originar y mantener entornos estimulantes, creativos y de vanguardia. El objetivo final de este ecosistema científico es atraer y nutrir el talento científico y promover la investigación innovadora, siguiendo los principios de excelencia, integridad, revisión por pares externos, competitividad y cooperación internacional.

EXCELENCIA SEVERO OCHOA

Chair of Neurobiology

Remedios Caro Almela

Richard Morris & Constantino Sotelo

La **Cátedra "Prof. Remedios Caro Almela"** se constituyó en 2000 como un homenaje de Fernando Martínez Ramos a su esposa, Dª. Remedios Caro Almela, profesora dedicada y amante de la ciencia. Fernando Martínez Ramos y su familia pusieron en marcha la Cátedra en colaboración con la Universidad Miguel Hernández (UMH) y el Instituto de Neurociencias (IN) para apoyar y promover la investigación en Neurociencias. Durante las dos últimas décadas la Cátedra ha distinguido a dos destacados investigadores europeos con fuerte vinculación con Alicante y el IN. La Cátedra ha contribuido enormemente a la visibilidad y promoción del IN como centro de referencia en Neurociencias a nivel nacional e internacional a través del patrocinio de diversas acciones, como el Premio "Remedios Caro Almela" de Investigación en Neurobiología del Desarrollo.

Profesor Constantino Sotelo (2000-2012) Profesor del CNRS en Francia y Director de la Unidad 106 INSERM, Hospital de la Salpetriere, París.

El profesor Sotelo ha contribuido ampliamente a nuestro conocimiento sobre la anatomía y función del cerebelo y ha realizado estudios pioneros sobre plasticidad neuronal y regeneración axonal. Actualmente es profesor emérito del Institute de la Vision de París. (foto: a la derecha)

Profesor Richard Morris (2013-hoy) Profesor de neurociencia en la Universidad de Edimburgo y miembro de la Royal Society.

El profesor Morris ha realizado innumerables aportaciones 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, entre otras.

Premio Remedios Caro Almela

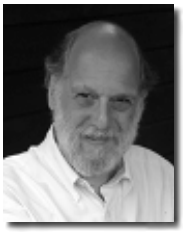
Dr. Óscar Marín, 2019

El jurado del “Premio Remedios Caro Almela” otorgó el IX Premio al profesor Oscar Marín, Director del Centro de Estudios sobre Trastornos del Desarrollo del Sistema Nervioso del King College de Londres.

El Prof. Marín fue premiado por su trabajo sobre los principios que rigen la organización de los circuitos neuronales corticales. En particular, los mecanismos que controlan la migración, la adquisición final del fenotipo neuronal y la conectividad de las interneuronas corticales. Ha estudiado el equilibrio entre excitación e inhibición, equilibrio que durante el período crítico del desarrollo es crucial para la formación de los circuitos responsables de la función cortical. La ruptura de este equilibrio dinámico conduce a la aparición de anomalías funcionales de la corteza cerebral. Su trabajo es fundamental para empezar a comprender las causas de algunos trastornos psiquiátricos y, eventualmente, permitir el desarrollo de una terapia que permita no solo tratar los síntomas sino también las causas neurobiológicas de algunos trastornos mentales.

El Prof. Marín obtuvo su doctorado en Neurociencias en la Universidad Complutense de Madrid, seguido de una estancia postdoctoral en la Universidad de California, San Francisco. Fue profesor de investigación del CSIC en el Instituto de Neurociencias de Alicante antes de incorporarse al King College en 2014. Fue uno de los miembros fundadores del Consejo Científico del Consejo Europeo de Investigación, donde se desempeñó desde 2005 hasta 2010. Actualmente, es investigador de Welcome Trust, beneficiario por segunda vez de una Beca Avanzada de ERC y miembro de la Junta de Editores Revisores de la revista Science. Entre otras distinciones también ha recibido el Premio EURYI Joven Investigador Europeo (2004), el Premio Banco Sabadell de Investigación Biomédica (2008), el Premio Rey Jaime I de Investigación Básica (2011), el Premio FENS-EJN (2012) y el Premio Roger de Spoelberch (2014).

IN Consejo Asesor Científico 2016-2020



Prof. Claudio Stern (Chair)
UCL Research Department of Cell and Developmental Biology
London, UK

Claudio Stern es miembro electo de la Royal Society, de la Academia de Ciencias Médicas y el Instituto de Biología del Reino Unido, de la Academia Europaea, de la Academia Iberoamericana de Ciencias y de EMBO. En 2006 recibió la prestigiosa Medalla Waddington de la Sociedad Británica de Biología del Desarrollo. También ha sido presidente de la Sociedad Internacional de Biología del Desarrollo entre 2009 y 2013.

Prof. María Blasco
Spanish National Cancer Research Centre - CNIO
Madrid, ES

María Blasco se incorporó al CNIO como Directora del Programa de Oncología Molecular y Líder del Grupo de Telómeros y Telomerasa. En 2005 fue nombrada Vicedirectora de Investigación Básica y en 2011 Directora del CNIO. Ha recibido los premios Josef Steiner de Investigación en Cáncer, Rey Jaime I, Körber de Ciencia Europea, Alberto Sols y Fundación Lilly de Investigación Preclínica; el Premio Nacional de Investigación en Biología "Santiago Ramón y Cajal" y la Medalla de Oro de EMBO, y forma parte del Consejo de EMBO desde 2008.

Prof. Michael Häusser
Wolfson Institute for Biomedical Research
UCL Division of Medicine
London, UK

Michael Häusser ha hecho contribuciones fundamentales a nuestra comprensión del mecanismo por el que las complejas estructuras dendríticas de las células nerviosas integran la información en el cerebro de los mamíferos. Esto ha sido gracias a la introducción y explotación de técnicas avanzadas, un cuidadoso análisis cuantitativo y la modelización de los resultados experimentales. Fue elegido miembro de la Academia de Ciencias Médicas del Reino Unido en 2012, y de la Royal Society en 2015.

Prof. Magdalena Götz
Helmholtz Zentrum München
Institute of Stem Cell Research
Neuherberg, DE

Magdalena Götz es Directora del Instituto de Investigación en Células Madre del Centro Helmholtz y profesora de la Universidad Ludwig-Maximilians de Munich (Alemania). En su trabajo sobre la neurogénesis identificó las células gliales radiales como fuente de neuronas durante el desarrollo del cerebro. Fue elegida miembro de la Academia Europaea (2006), de EMBO (2006) y de la Academia Leopoldina (2008), y es miembro externo de la Sociedad Max-Planck (2013)

Prof. Ranulfo Romo
Institute of Cellular Physiology, National Autonomous University of Mexico (UNAM)
México DF, MX

Ranulfo Romo ha recibido el Premio Demuth de Neurociencias (1990), el Premio Nacional de Ciencias y Artes del gobierno mexicano (2000), el Premio de Ciencias Médicas Básicas de la Academia de Ciencias para el Mundo en Desarrollo (2002) y el premio Ranwell Caputto de la Sociedad Argentina de Neurociencias (2009). Es miembro de la Academia Mexicana de Ciencias y asociado extranjero de la Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos.

Otras Actividades

Proyecto de Expansión de Difusión Internacional del Instituto de Neurociencias en Países No Comunitarios de Europa - Bielorrusia:

Beca de 3 meses en Bielorrusia de 12 estudiantes de Terapia Ocupacional

Fecha: 1/11/2018 - 30/03/2019

Coordinador: Diego Echevarria

Visita del presidente de la Generalitat Valenciana, Ximo Puig, a las instalaciones del Instituto de Neurociencias:

El presidente de la Generalitat Valenciana, Ximo Puig, visitó las instalaciones del Instituto de Neurociencias. El rector de la UMH, Jesús Pastor Ciurana acompañó al Sr. Puig durante el recorrido. A la visita también asistieron el alcalde de Sant Joan d'Alacant, Jaime Joaquín Albero Gabriel, el director del Instituto de Neurociencias, Salvador Martínez y el subdirector del Instituto, Víctor Borrell.

Durante el recorrido, tuvieron un encuentro con los investigadores Prof.Carlos Belmonte y el Dr. Juan Lerma, así como con los directores de las tres unidades de investigación del Instituto de Neurociencias, los investigadores Prof. Javier Sáez, Dr. Santiago Canals y Dra Maria Domínguez. También han visitado tres laboratorios del Instituto, dotados con fondos de la Generalitat: el Servicio de Microscopía, Omic y Resonancia Magnética.

Fecha: Febrero 12, 2019

Visita de Pedro Duque, ministro de Ciencia, Innovación y Universidades, al Instituto de Neurociencias:

D. Pedro Duque, ministro de Ciencia, Innovación y Universidades, ha visitado el Instituto de Neurociencias. Pedro Duque ha conocido las plataformas y la resonancia magnética funcional de última generación, así como el encuentro con los principales investigadores de los diferentes laboratorios.

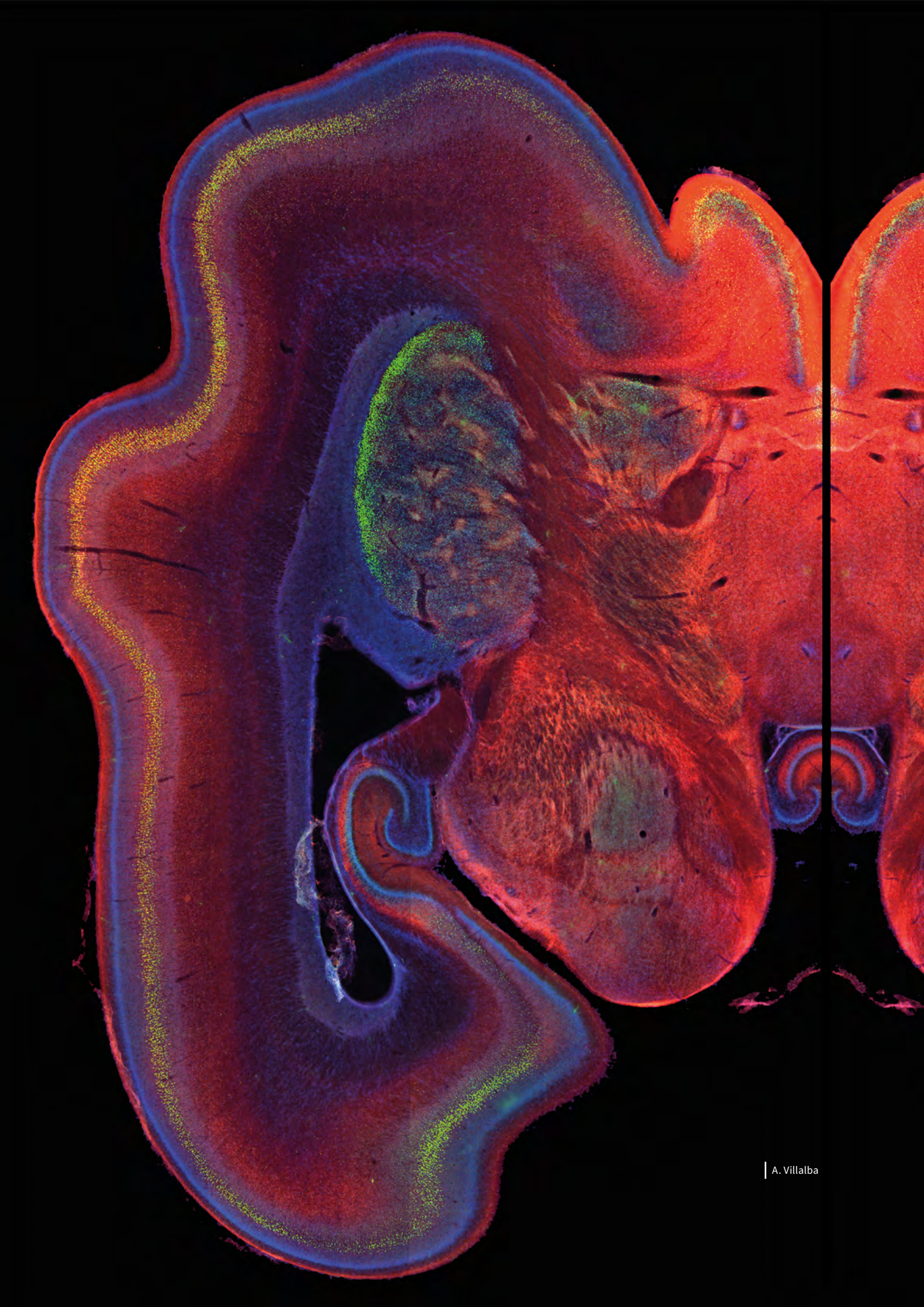
La visita estuvo acompañada, entre otros, por el director del centro Dr. Salvador Martínez, el rector de la Universidad Miguel Hernández, Jesús Tadeo Pastor Ciurana, el delegado del CSIC en la Comunidad Valenciana, José Pío Beltrán y Jaime Albero, alcalde de Sant Joan.

Fecha: Abril 15, 2019

Visita del Prof. Avram Hershko, Premio Nobel de Química 2004:

El investigador Avram Hershko, ganador del Premio Nobel de Química en 2004 con los investigadores Aaron Ciechanover e Irwin Rose por el descubrimiento de la degradación de proteínas mediada por ubiquitina. El Dr. Hershko visitó las instalaciones del Instituto de Neurociencias. Durante la visita mantuvo reuniones con la dirección del Instituto y las unidades.

Fecha: Junio 3, 2019



A. Villalba

2020, un año marcado por la pandemia

El año 2020 ha sido un año diferente, complicado y atroz. Un año en el que hemos pasado por numerosas dificultades en el ámbito de la sanidad y hemos tenido que adaptarnos a nuevas procedimiento y formas de trabajar.

Aunque ha sido un año realmente duro, desde el Instituto de Neurociencias no hemos cesado en nuestro empeño de avanzar en la comprensión del cerebro y las enfermedades del sistema nervioso. Además, hemos ayudado en todo lo que estaba al alcance de nuestras manos a combatir la pandemia de COVID-19.

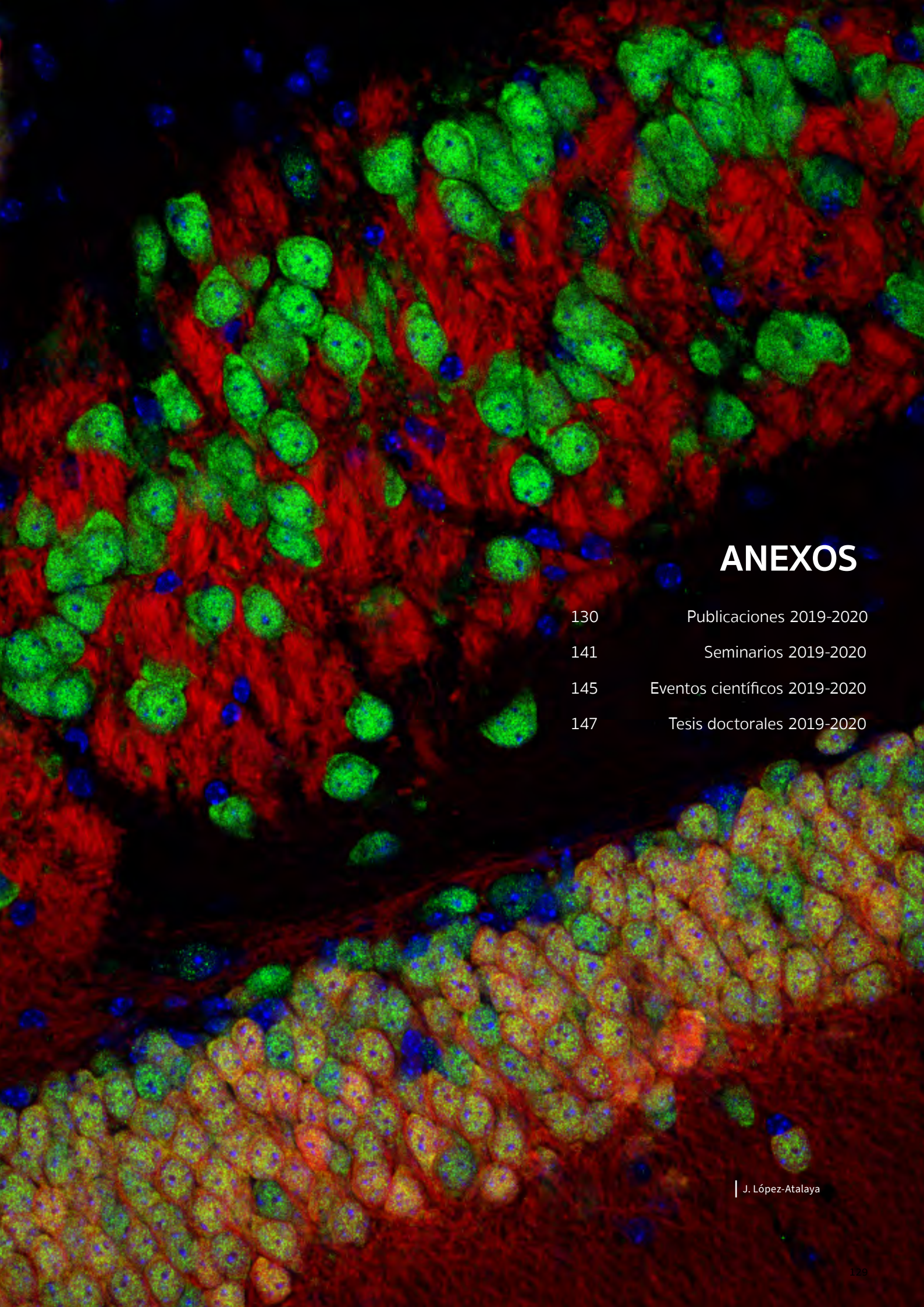
Cuando España entró en Estado de Alarma y la mayoría de nuestros trabajadores tuvieron que teletrabajar y quedarse en casa, el IN comenzó una iniciativa solidaria junto a "Psicólogos sin Fronteras Alicante" de esterilización de mascarillas, que nos hacían llegar la Guardia Civil, la Policía Local y la Policía Nacional, aprovechando nuestros autoclaves para esterilización de material de investigación. Para ello se organizaron grupos de trabajo, los cuales recogían las mascarillas entregadas, las higienizaban en las máquinas de Autoclave y por último se hacían paquetes para repartir a todos los Sanitarios. Se llegaron a esterilizar más de 75.000 mascarillas.

El personal del IN también participó en la iniciativa los "Coronavirusmakers", en la que el colectivo de San Juan de Alicante y San Vicente del Raspeig de impresión en 3D, entre ellos dos compañeros del IN, empezaron a fabricar "Salvaorejas" e incluirlas conjuntamente con la distribución de las mascarillas. Estos compañeros llegaron a fabricar más de 1.600 "Salvaorejas" desde las impresoras del IN trasladadas a sus domicilios. También realizaron 632 viseras, 45 gafas protectoras y 12 conectores para respiradores y colaboraron en el Proyecto Mecenazgo de la UMH creando 460 de gafas. Una vez que se pudo volver a trabajar, comenzamos a crear material para la protección de los trabajadores propios del IN y hasta día de hoy se han realizado 40 viseras protectoras, 308 protectores individuales oculares para microscopios, 72 gafas protectoras y 872 Salvaorejas para las gomas de las mascarillas.

El IN junto con la UMH tramitó los permisos para poder hacer pruebas diagnósticas contra SARS-CoV-2 en las nuevas instalaciones (NCB2) con previsión de poder colaborar si los servicios de hospitales llegaran a estar saturados. Afortunadamente, ese refuerzo en pruebas diagnóstica no fue finalmente necesario.

El IN en colaboración con la UMH también tramitó los permisos para poder hacer pruebas diagnósticas contra SARS-CoV-2 en unas nuevas instalaciones de alta seguridad biológica (NCB2), aunque finalmente no se requirieron nuestros servicios.

Finalmente, algunos de nuestros investigadores han estado o están trabajando directamente en proyectos de investigación relacionados con COVID-19. Ese es el caso del Prof. Salvador Martínez que ha participado en ensayos clínicos con Defibrótide (ensayo Defacovid), un fármaco antiinflamatorio endotelial, en pacientes graves de COVID-19 y un ensayo de terapia celular con células mesenquimales alogénicas. El grupo del Prof. Javier Sáez también inició una línea de investigación sobre la determinación de los niveles del ACE2 circulante, el receptor que usa el SARS-CoV-2 para infectar a los pacientes con COVID-19, y colabora con el grupo de COVID-19 del Hospital de Alicante-ISABIAL y con grupos básicos que desarrollan vacunas en CBMSO (UAM-CSIC, Madrid) para valorar la utilidad del ACE2 circulante como marcador pronóstico en afectados y de seguimiento en ensayos clínicos.



ANEXOS

130 Publicaciones 2019-2020

141 Seminarios 2019-2020

145 Eventos científicos 2019-2020

147 Tesis doctorales 2019-2020

J. López-Atalaya

Publicaciones

2020

A Escalante; R González Martínez; E Herrera New techniques for studying neurodevelopment **Faculty Reviews** 9:1-9

Ádám, Á.; Kemecsei, R.; Company, V.; Murcia-Ramón, R.; Juarez, I.; Gerecsei, L.I.; Zachar, G.; Echevarría, D.; Puelles, E.; Martínez, S.; Csillag, A. Gestational Exposure to Sodium Valproate Disrupts Fasciculation of the Mesotelencephalic Dopaminergic Tract, With a Selective Reduction of Dopaminergic Output From the Ventral Tegmental Area **Frontiers in neuroanatomy** 14:29

Agüero, P.; Sainz, M.J.; García-Ayllón, M.S.; Sáez-Valero, J.; Téllez, R.; Guerrero-López, R.; Pérez-Pérez, J.; Jiménez-Escrig, A.; Gómez-Tortosa, E. alpha-Secretase nonsense mutation (ADAM10 Tyr167*) in familial Alzheimer's disease **Alzheimers Research and Therapy** 12(1):139

Amin, S.; Borrell, V. The Extracellular Matrix in the Evolution of Cortical Development and Folding **Front Cell Dev Biol** 8:604448

Ana Bribián; Eva M. Medina-Rodríguez; Fernando Josa-Prado; Isabel García-Álvarez; Isabel Machín-Díaz; Pedro F. Esteban; Verónica Murcia-Belmonte; Lorena Vega-Zelaya; Jesús Pastor; Leoncio Garrido; Fernando de Castro Functional Heterogeneity of Mouse and Human Brain OPCs: Relevance for Preclinical Studies in Multiple Sclerosis **Journal of Clinical Medicine** 9(6):1681

Ana M Peiró; María S García-Gutiérrez; Beatriz Planelles; Teresa Femenía; Carlos Mingote; Luis Jiménez-Treviño; Sara Martínez-Barrondo; M Paz García-Portilla; Pilar A Saiz; Julio Bobes; Jorge Manzanares Association of cannabinoid receptor genes (CNR1 and CNR2) polymorphisms and panic disorder. **Anxiety, Stress and Coping** 33:256-265

Ani Gasparyan; Francisco Navarrete; Marta Rodríguez-Arias; José Miñarro; Jorge Manzanares. Cannabidiol Modulates Behavioural and Gene Expression Alterations Induced by Spontaneous Cocaine Withdrawal **Neurotherapeutics** 1-9

Arcas A; Wilkinson David G; Nieto MAT h e Evolutionary History of Ephs and Ephrins: Toward Multicellular Organisms **Molecular Biology and Evolution** 37:379-394

Bellantuono, I.; de Cabo, R.; Ehninger, D.; Di Germanio, C.; Lawrie, A.; Miller, J.; Mitchell, S.J.; Navas-Enamorado, I.; Potter, P.K.; Tchkonia, T.; Trejo, J.L.; Lamming, D.W. A toolbox for the longitudinal assessment of healthspan in aging mice **Nature protocols** 15:540-574

Bestue, D.; Martínez, L.M.; Gomez-Marin, A.; Gea, M.A.; Camí, J. Long-term memory of real-world episodes is independent of recency effects: magic tricks as ecological tasks **Heliyon** 6(10):e05260

Blanco-Cantó, M.E.; Patel, N.; Velasco-Aviles, S.; Casillas-Bajo, A.; Salas-Felipe, J.; Garciá-Escrivá, A.; Diáz-Marín, C.; Cabedo, H. Novel EGR2 variant that associates with Charcot-Marie-Tooth disease when combined withlipopolysaccharide-induced NF-factor T49M polymorphism **Neurology: Genetics** 6(2):e407

Boix, C.P.; Lopez-Font, I.; Cuchillo-Ibañez, I.; Sáez-Valero, J. Amyloid precursor protein glycosylation is altered in the brain of patients with Alzheimer's disease **Alzheimer s Research and Therapy** 12

Botvinik-Nezer, R.; Holzmeister, F.; Camerer, C.F.; Dreber, A.; Huber, J.; Johannesson, M.; Kirchler, M.; Iwanir, R.; Mumford, J.A.; Adcock, R.A.; Avesani, P.; Baczkowski, B.M.; Bajracharya, A.; Bakst, L.; Ball, S.; Barilari, M.; Bault, N.; Beaton, D.; Beitner, J.; Benoit, R.G.; Berkers, R.M.W.J.; Bhanji, J.P.; Biswal, B.B.; Bobadilla-Suarez, S.; Bortolini, T.; Bottenhorn, K.L.; Bowring, A.; Braem, S.; Brooks, H.R.; Brudner, E.G.; Calderon, C.B.; Camilleri, J.A.; Castrellon, J.J.; Cecchetti, L.; Cieslik, E.C.; Cole, Z.J.; Collignon, O.; Cox, R.W.; Cunningham, W.A.; Czoschke, S.; Dadi, K.; Davis, C.P.; Luca, A.D.; Delgado, M.R.; Demetriou, L.; Dennison, J.B.; Di, X.; Dickie, E.W.; Dobryakova, E.; Eed, A.; Malpica, N.; Melero, H.; Sanz-Morales, E. Variability in the analysis of a single neuroimaging dataset by many teams **Nature** 582:84-88

Calzari, L.; Barcella, M.; Alari, V.; Braga, D.; Muñoz-Viana, R.; Barlassina, C.; Finelli, P.; Gervasini, C.; Barco, A.; Russo, S.; Larizza, L. Transcriptome Analysis of iPSC-Derived Neurons from Rubinstein-Taybi Patients Reveals Deficits in Neuronal Differentiation **Molecular neurobiology** 57:3685-3701

Camí, J.; Gomez-Marin, A.; Martínez, L.M. On the cognitive bases of illusionism **PeerJ** 8:e9712

Cardenas A; Borrell V. Molecular and cellular evolution of corticogenesis in amniotes **Cellular and Molecular Life Sciences** 77:1435-1460

Carmena, A. The case of the scribble polarity module in asymmetric neuroblast division in development and tumorigenesis **International Journal of Molecular Sciences** 21(8):2865

Castroviejo, N.; Ocaña, O.H.; Rago, L.; Coskun, H.; Arcas, A.; Galcerán, J.; Nieto, M.A. Reply to: Zebrafish prrx1a mutants have normal hearts **Nature** 585:E17-E19

Cruz Morenilla-Palao; María Teresa López-Cascales; José P. López-Atalaya; Diana Baeza; Luís Calvo-Díaz; Ángel Barco; Eloísa Herrera A Zic2-regulated switch

in a noncanonical Wnt/ßcatenin pathway is essential for the formation of bilateral circuits **Science Advances** 6(46):4602

Cruz, A.; Heinemans, M.; Márquez, C.; Moita, M.A. Freezing Displayed by Others Is a Learned Cue of Danger Resulting from Co-experiencing Own Freezing and Shock **Current biology : CB** 30:1128-1135. e6

Cuchillo-Ibáñez, I.; Andreo-Lillo, P.; Pastor-Ferrándiz, L.; Carratalá-Marco, F.; Sáez-Valero, J. Elevated Plasma Reelin Levels in Children With Autism **Frontiers in Psychiatry** 11:242

Cueva, C.J.; Saez, A.; Marcos, E.; Genovesio, A.; Jazayeri, M.; Romo, R.; Salzman, C.D.; Shadlen, M.N.; Fusi, S. Low-dimensional dynamics for working memory and time encoding **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America** 117:23021-23032

Eed, A.; Cerdán Cerdá, A.; Lerma, J.; De Santis, S. Diffusion-weighted MRI in neurodegenerative and psychiatric animal models: Experimental strategies and main outcomes **JOURNAL OF NEUROSCIENCE METHODS** 343:108814

Feldmeyer, D.; Wesseling, J.F.; Sjöström, P.J. Editorial: Methods for Synaptic Interrogation **Frontiers in Synaptic Neuroscience** 12:23

Fernández, V.; Martínez-Martínez, M.Á.; Prieto-Colomina, A.; Cárdenas, A.; Soler, R.; Dori, M.; Tomasello, U.; Nomura, Y.; López-Atalaya, J.P.; Calegari, F.; Borrell, V. Repression of Irs2 by let-7 miRNAs is essential for homeostasis of the telencephalic neuroepithelium **EMBO Journal** 39(21):e105479

Fernández-Nogales M; Lucas JJ. Altered Levels and Isoforms of Tau and Nuclear Membrane Invaginations in Huntington's Disease **Frontiers in Cellular Neuroscience** 13:574

Fernando Navarro-Mateu; Diego Salmerón; Gemma Vilagut; Mathilde Husky; Mónica Ballesta; María Dolores Chirlaque; José María Huerta; Salvador Martínez; Carmen Navarro; Jordi Alonso; Matthew Nock; Ronald C Kessler Childhood adversities and suicidal behavior in the general population. The cross-sectional PEGASUS-Murcia Project. **Revista de Psiquiatria y Salud Mental** S1888-9891(20):30116-6

Fernando Navarro-Mateu; Mathilde Husky; Pedro Cayuela-Fuentes; , Francisco-Javier Álvarez; , Agustín Roca-Vega; María Rubio-Aparicio; María Dolores Chirlaque; María Luisa Cayuela; Salvador Martínez; Julio Sánchez-Meca The association of telomere length with substance use disorders: a systematic review and meta-analysis of observational studies. **Addiction** 1-19

Gabriel Gonzalez-Escamilla; Dumitru Ciolac; Silvia De Santis; , Angela Radetz; Vinzenz Fleischer; , Amgad Droby; Alard Roebroeck; Sven G Meuth; Muthuraman Muthuraman; Sergiu Groppa Gray matter network reorganization in multiple sclerosis from 7-Tesla and 3-Tesla MRI data. **Annals of Clinical and Translational Neurology** 7(4):543-

García-Guillén, I.M.; Alonso, A.; Morales-Delgado, N.; Andrés, B.; Puelles, L.; López-Bendito, G.; Marín, F.; Aroca, P. Netrin-1/DCC Signaling Differentially Regulates the Migration of Pax7, Nkx6.1, Irx2, Otp, and Otx2 Cell Populations in the Developing Interpeduncular Nucleus **Front Cell Dev Biol** 8:588851

García-Gutiérrez, M.S.; Navarrete, F.; Sala, F.; Gasparyan, A.; Austrich-Olivares, A.; Manzanares, J. Biomarkers in Psychiatry: Concept, Definition, Types and Relevance to the Clinical Reality **Frontiers in Psychiatry** 11:432

Geijo-Barrientos, E.; Pastore-Olmedo, C.; De Mingo, P.; Blanquer, M.; Gómez Espuch, J.; Iniesta, F.; Iniesta, N.G.; García-Hernández, A.; Martín-Estefanía, C.; Barrios, L.; Moraleda, J.M.; Martínez, S. Intramuscular Injection of Bone Marrow Stem Cells in Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients: A Randomized Clinical Trial **Frontiers in Neuroscience** 14:195

Gómez del Campo, A.; Viana, F. Detecting Warm Temperatures Is a Cool Kind of Thing **Neuron** 106:712-714 1

Gomez-Marin, A. Does your brain exist when unperceived? **Constructivist Foundations** 16:124-128

González-Iglesias, A.; Nieto, M.A. Proliferation and EMT trigger heart repair **Nature Cell Biology** 22:1291-1292

Helena Mira; Javier Morante Neurogenesis From Embryo to Adult ¿ Lessons From Flies and Mice **Front Cell Dev Biol** 8:553 1

Husky, M.M.; Bharat, C.; Vilagut, G.; Salmerón, D.; Martínez, S.; Navarro, C.; Alonso, J.; Kessler, R.C.; Navarro-Mateu, F. Birth-sex cohort alcohol use transitions in the general population: The cross-sectional pegasus-murcia project Las transiciones en el uso de alcohol en una cohorte de nacimiento-sexo en la población general: El proyecto transversal pegasus-murcia **Adicciones** 32:94-104

Jorge Fernández Trillo; Danny Florez Paz; Almudena Íñigo Portugués; Omar González González; Ana Gómez del Campo; Alejandro González; Félix Viana; Carlos Belmonte; Ana Gomis "Piezo2 Mediates Low-Threshold Mechanically Evoked Pain in the Cornea" **Journal of Neuroscience** 40:8976-8993

Joubert, F.; Guerrero-Moreno, A.; Fakih, D.; Reboussin, E.; Gaveriaux-Ruff, C.; Acosta, M.C.; Gallar, J.; Sahel, J.A.; Bodineau, L.; Baudouin, C.; Rostène, W.; Mélik-Parsadaniantz, S.; Réaux-Le Goazigo, A. Top-

ical treatment with a mu opioid receptor agonist alleviates corneal allodynia and corneal nerve sensitization in mice **Biomedicine and Pharmacotherapy** 132:110794

Jurado-Barba, R.; Sion, A.; Martínez-Maldonado, A.; Domínguez-Centeno, I.; Prieto-Montalvo, J.; Navarrete, F.; García-Gutierrez, M.S.; Manzanares, J.; Rubio, G. Neuropsychophysiological Measures of Alcohol Dependence: Can We Use EEG in the Clinical Assessment? **Frontiers in Psychiatry** 11:676

Kelly, J.R.; Martini, S.; Brownlow, N.; Joshi, D.; Federico, S.; Jamshidi, S.; Kjaer, S.; Lockwood, N.; Rahmen, K.M.; Fraternali, F.; Parker, P.J.; Soliman, T.N. The Aurora B specificity switch is required to protect from non-disjunction at the metaphase/anaphase transition **Nature Communications** 11(1):1396

Kralemann, L.E.M.; Liu, S.; Trejo-Arellano, M.S.; Muñoz-Viana, R.; Köhler, C.; Hennig, L. Removal of H2Aub1 by ubiquitin-specific proteases 12 and 13 is required for stable Polycomb-mediated gene repression in Arabidopsis **Genome Biology** 21(1):144

Lipinski, M.; Muñoz-Viana, R.; del Blanco, B.; Marquez-Galera, A.; Medrano-Relinque, J.; Caramés, J.M.; Szczepankiewicz, A.A.; Fernandez-Albert, J.; Navarrón, C.M.; Olivares, R.; Wilczy¿ski, G.M.; Canals, S.; Lopez-Atalaya, J.P.; Barco, A. KAT3-dependent acetylation of cell type-specific genes maintains neuronal identity in the adult mouse brain **Nature Communications** 11(1):2588

Marc-Hernández, A.; Ruiz-Tovar, J.; Aracil, A.; Guillén, S.; Moya-Ramón, M. Effects of a High-Intensity Exercise Program on Weight Regain and Cardio-metabolic Profile after 3 Years of Bariatric Surgery: A Randomized Trial **Scientific Reports** 10(1):3123

María S García-Gutiérrez; Francisco Navarrete; , Ani Gasparyan; Amaya Austrich-Olivares; Francisco Sala; Jorge Manzanares Cannabidiol: A Potential New Alternative for the Treatment of Anxiety, Depression, and Psychotic Disorders **Biomolecules**

María-Ángeles Cortés-Gómez; Esther Llorens-Álvarez; Jordi Alom; Teodoro Del Ser; Jesús Avila; Javier Sáez-Valero; María-Salud García-Ayllón Tau phosphorylation by glycogen synthase kinase 3ß modulates enzyme acetylcholinesterase expression. **Journal of Neurochemistry** 1-15

Martinez-Morga, M.; Medina-Corvalan, C.; Pérez-García, C.; Bueno, C.; Martinez, S. Mechanism of action of cell therapy in hereditary diseases Mecanismo de acción de la terapia celular en enfermedades hereditarias **Medicina-Buenos Aires** 80:2-6

Martínez-Muriana, A.; Pastor, D.; Mancuso, R.; Rando, A.; Osta, R.; Martínez, S.; López-Vales, R.; Navarro, X. Combined intramuscular and intraspinal transplant of bone marrow cells improves neuromuscular function in the SOD1G93A mice **Stem Cell Research and Therapy** 11(1):53 1

Matic, A.; Gomez-Marin, A. Geometric purity, kinematic scaling and dynamic optimality in drawing movements beyond ellipses **Journal of Mathematical Psychology** 99:102453

Mitchel, J.A.; Das, A.; O¿Sullivan, M.J.; Stancil, I.T.; DeCamp, S.J.; Koehler, S.; Ocaña, O.H.; Butler, J.P.; Fredberg, J.J.; Nieto, M.A.; Bi, D.; Park, J.A. In primary airway epithelial cells, the unjamming transition is distinct from the epithelial-to-mesenchymal transition **Nature Communications** 11(1):5053

Molina, M.L.; García-Bernal, D.; Martinez, S.; Valdor, R. Autophagy in the immunosuppressive perivascular microenvironment of glioblastoma **Cancers** 12(1):102

Murcia-Ramón, R.; Company, V.; Juárez-Leal, I.; Andreu-Cervera, A.; Almagro-García, F.; Martínez, S.; Echevarría, D.; Puelles, E. Neuronal tangential migration from Nkx2.1-positive hypothalamus **Brain Structure and Function** 225:2857-2869

Navarrete, F.; García-Gutiérrez, M.S.; Gasparyan, A.; Austrich-Olivares, A.; Femenía, T.; Manzanares, J. Cannabis Use in Pregnant and Breastfeeding Women: Behavioral and Neurobiological Consequences **Frontiers in Psychiatry** 11:586447

Navarrete, F.; García-Gutiérrez, M.S.; Jurado-Barba, R.; Rubio, G.; Gasparyan, A.; Austrich-Olivares, A.; Manzanares, J. Endocannabinoid System Components as Potential Biomarkers in Psychiatry **Frontiers in Psychiatry** 11:315

Navas-Pérez, E.; Vicente-García, C.; Mirra, S.; Burguera, D.; Fernàndez-Castillo, N.; Ferrán, J.L.; López-Mayorga, M.; Alaiz-Noya, M.; Suárez-Pereira, I.; Antón-Galindo, E.; Ulloa, F.; Herrera-Úbeda, C.; Cuscó, P.; Falcón-Moya, R.; Rodríguez-Moreno, A.; D¿Aniello, S.; Cormand, B.; Marfany, G.; Soriano, E.; Carrión, Á.M.; Carvajal, J.J.; Garcia-Fernàndez, J. Characterization of an eutherian gene cluster generated after transposon domestication identifies Bex3 as relevant for advanced neurological functions **Genome Biology** 21(1):102

Nieto MA Are You Interested or Afraid of Working on EMT? **Methods in molecular biology** (Clifton, N,J,) 2179:19-28

Nieto, M.A. 50+ shades of EMT in 20 years of embryo-cancer bonding **Nature Reviews Molecular Cell Biology** 21(10):563

Pallé, A.; Montero, M.; Fernández, S.; Tezanos, P.; de las Heras, J.A.; Luskey, V.; Birnbaumer, L.; Zufall, F.; Chamero, P.; Trejo, J.L. G¢i2+ vomeronasal neurons govern

the initial outcome of an acute social competition **Scientific Reports** 10(1):894

Pérez-Otaño Temporal Dynamics and Neuronal Specificity of Grin3a Expression in the Mouse Forebrain **Cerebral Cortex**

Perez-Zabalza, M.; Reig, R.; Manrique, J.; Jercog, D.; Winograd, M.; Parga, N.; Sanchez-Vives, M.V. Modulation of cortical slow oscillatory rhythm by GABAB receptors: an in vitro experimental and computational study **Journal of Physiology** 598:3439 3457

Ramon Reig GABA B receptors: modulation of thalamocortical dynamics and synaptic plasticity **Neuroscience** S0306-4522

Robles, R.M.; Domínguez-Sala, E.; Martínez, S.; Geijo-Barrientos, E.Layer 2 / 3 Pyramidal Neurons of the Mouse Granular Retrosplenial Cortex and Their Innervation by Cortico-Cortical Axons **Frontiers in Neural Circuits** 14:576504

Salas-Lucia, F.; Pacheco-Torres, J.; González-Granero, S.; García-Verdugo, J.M.; Berbel, P. Transient Hypothyroidism During Lactation Alters the Development of the Corpus Callosum in Rats. An in vivo Magnetic Resonance Image and Electron Microscopy Study **Frontiers in neuroanatomy** 14:33

Sánchez-Guijo, F.;García-Olmo, D.; Prósper, F.; Martínez, S.; Zapata, A.; Fernández-Avilés, F.; Toledo-Aral, J.J.; Torres, M.; Fariñas, I.; Badimón, L.; Labandeira-García, J.L.; García-Sancho, J.; Moraleda, J.M. Spanish Cell Therapy Network (TerCel): 15 years of successful collaborative translational research **Cytotherapy** 22:1-5

Silvia De Santis; Alejandro Cosa-Linan; Raquel Garcia-Hernandez; Lesia Dmytrenko; Lydia Vargova; Ivan Vorisek; Serena Stopponi; Patrick Bach; Peter Kirsch; Falk Kiefer; Roberto Ciccocioppo; Eva Sykova; David Moratal; Wolfgang H Sommer; Santiago Canals Chronic alcohol consumption alters extracellular space geometry and transmitter diffusion in the brain. **Science Advances** 6(26):eaba0154

Sotelo, C. Cellular Mechanisms Involved in Cerebellar Microzonation **Neuroscience** 242:56-59

Sotelo, C. The History of the Synapse **Anatomical Record** 303:1252-1279

Toschi N; Gisbert RA; Passamonti L; Canals S; De Santis S Multishell diffusion imaging reveals sex-specific trajectories of early white matter degeneration in normal aging. **Neurobiology of Aging** 86:191-200

Tzanoulinou, S.; Gantelet, E.; Sandi, C.; Márquez, C. Programming effects of peripubertal stress on spatial learning **Neurobiology of Stress** 13:100282

Valbuena, S.; Lerma, J. Kainate Receptors, Homeostatic Gatekeepers of Synaptic Plasticity **Neuroscience** Art.revisión.

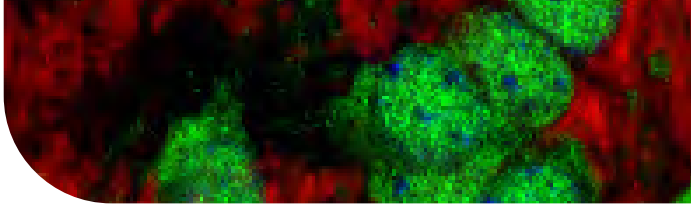
Vicente Pallarésa; Mateusz Dudekb; Andrea Morenoa; Úrsula Pérez-Ramírezc; David Moratalc; Mia Haaranenb; Roberto Ciccocioppod; Wolfgang H. Sommere; Santiago Canals; Petri Hyytiäb Neuroimaging reveals functionally distinct neuronal networks associated with high-level alcohol consumption in wo genetic rat models **Behavioural Pharmacology** 1:1-10

Víctor J López-Madrona; Elena Pérez-Montoyo; Efrén Álvarez-Salvado; David Moratal; Oscar Herreras; Ernesto Pereda; Claudio R Mirasso; Santiago Canals Different theta frameworks coexist in the rat hippocampus and are coordinated during memory-guided and novelty tasks **eLife** 9:e57313

Yan Li; Zan Lv; Shaohua Zhang; Zhuo Wang; Lingjuan He; Muxue Tang; Wenjuan Pu; Huan Zhao; Zhenqian Zhang; Qihui Shi; Dongqing Cai; Mingfu Wu; Guohong Hu; Kathy O Lui; Jing Feng; M Angela Nieto; Bin Zhou Genetic Fate Mapping of Transient Cell Fate Reveals N-Cadherin Activity and Function in Tumor Metastasis. **Developmental Cell** 54:593-607

Yang, J.; Antin, P.; Berx, G.; Blanpain, C.; Brabletz, T.; Bronner, M.; Campbell, K.; Cano, A.; Casanova, J.; Christofori, G.; Dedhar, S.; Derynck, R.; Ford, H.L.; Fuxe, J.; GarcíadeHerreros, A.; Goodall, G.J.; Hadjantonakis, A.K.; Huang, R.J.Y.; Kalcheim, C.; Kalluri, R.; Kang, Y.; Khew-Goodall, Y.; Levine, H.; Liu, J.; Longmore, G.D.; Mani, S.A.; Massagué, J.; Mayor, R.; McClay, D.; Mostov, K.E.; Newgreen, D.F.; Nieto, M.A.; Puisieux, A.; Runyan, R.; Savagner, P.; Stanger, B.; Stemmler, M.P.; Takahashi, Y.; Takeichi, M.; Theveneau, E.; Thiery, J.P.; Thompson, E.W.; Weinberg, R.A.; Williams, E.D.; Xing, J.; Zhou, B.P.; Sheng, G. Guidelines and definitions for research on epithelial-mesenchymal transition **Nature Reviews Molecular Cell Biology** 21:341-352

Youssef, K.K.; Nieto, M.A. Glucose Metabolism Takes Center Stage in Epithelial-Mesenchymal Plasticity. **Developmental Cell** 53:133-135



Publicaciones

2019

Antón-Bolaños, N.; Sempere-Ferràndez, A.; Guillamón-Vivancos, T.; Martini, F.J.; Pérez-Saiz, L.; Gezelius, H.; Filipchuk, A.; Valdeolmillos, M.; López-Bendito, G. Prenatal activity from thalamic neurons governs the emergence of functional cortical maps in mice **Science** 364(6444):987-990

Bach, P.; Weil, G.; Pompili, E.; Hoffmann, S.; Hermann, D.; Vollstädt-Klein, S.; Mann, K.; Perez-Ramirez, U.; Moratal, D.; Canals, S.; Dursun, S.M.; Greenshaw, A.J.; Kirsch, P.; Kiefer, F.; Sommer, W.H. Incubation of neural alcohol cue reactivity after withdrawal and its blockade by naltrexone **Addiction Biology** 25:e12717

Belmonte, C. Pain, Dryness, and Itch Sensations in Eye Surface Disorders Are Defined By a Balance Between Inflammation and Sensory Nerve Injury **Cornea** 38():S11-S24

Borrell V. Recent advances in understanding neocortical development **F1000 Research** 8:1791

Botella-López, A.; Garcia-Lopez, R.; Pombero, A.; Martinez, S. Radial glia fibers translate Fgf8 morphogenetic signals to generate a thalamic nuclear complex protomap in the mantle layer **Brain Structure and Function** 224(2):661-679

Bueno, C.; Martínez-Morga, M.; Martínez, S. Non-proliferative neurogenesis in human periodontal ligament stem cells **Scientific Reports** 9:18038

Carmena, A. Non-muscle myosin II activation: adding a classical touch to ROCK **Small GTPases** 25: 1-6 (2019)

Chamorro, A.; Mir, P. Raising serum urate levels in Parkinson disease: A strategy only for women? **Neurology** 93(14):611-612

Company, V.; Moreno-Bravo, J.A.; Perez-Balaguer, A.; Puelles, E. The Amniote Oculomotor Complex **Anatomical Record** 302(3):446-451

Cortés-Montero, E.; Sánchez-Blázquez, P.; Onetti, Y.; Merlos, M.; Garzón, J. Ligands exert biased activity to regulate sigma 1 receptor interactions with cationic TRPA1, TRPV1, and TRPM8 channels **Frontiers in Pharmacology** 10:634

Cristina Llinares-Benadero; Víctor Borrell Deconstructing cortical folding: genetic, cellular and mechanical determinants **Nature Reviews Neuroscience** 20(3):161-176

De Santis S; Bastiani M; Droby A; Kolber P; Zipp F; Pracht E; Stoecker T; Groppa S; Roebroeck A Characterizing Microstructural Tissue Properties in Multiple Sclerosis with Diffusion MRI at 7¿T and 3¿T: The Impact of the Experimental Design. **Neuroscience** 403():17-26

De Santis, S.; Bach, P.; Pérez-Cervera, L.; Cosa-Linan, A.; Weil, G.; Vollstädt-Klein, S.; Hermann, D.; Kiefer, F.; Kirsch, P.; Ciccocioppo, R.; Sommer, W.H.; Canals, S. Microstructural White Matter Alterations in Men with Alcohol Use Disorder and Rats with Excessive Alcohol Consumption during Early Abstinence **JAMA Psychiatry** 76(7):749-758

De Santis, S.; Canals, S. Non-invasive MRI windows to neuroinflammation **Neuroscience** 1;403:1-3.

De Santis, S.; Granberg, T.; Ouellette, R.; Treaba, C.A.; Herranz, E.; Fan, Q.; Mainero, C.; Toschi, N. Evidence of early microstructural white matter abnormalities in multiple sclerosis from multi-shell diffusion MRI **NeuroImage-Clinical** 22:101699

De Santis, S.; Sommer, W.H.; Canals, S. Detecting Alcohol-Induced Brain Damage Noninvasively Using Diffusion Tensor Imaging **ACS Chemical Neuroscience** 10(10):4187-4189

del Blanco, B.; Guiretti, D.; Tomasoni, R.; Lopez-Cascales, M.T.; Muñoz-Viana, R.; Lipinski, M.; Scandaglia, M.; Coca, Y.; Olivares, R.; Valor, L.M.; Herrera, E.; Barco, A. CBP and SRF co-regulate dendritic growth and synaptic maturation **Cell Death and Differentiation** 26(11):2208-2222

Delettre C; Messé A; Dell LA; Foubet O; Heuer K; Larrat B; Meriaux S; Mangin JF; Reillo I; de Juan Romero C; Borrell V; Toro R; Hilgetag CC Comparison between diffusion MRI tractography and histological tract-tracing of cortico-cortical structural connectivity in the ferret brain **Network Neuroscience** 3(4):8

Eloísa Herrera; Lynda Erskine; Cruz Morenilla-Palao Guidance of retinal axons in mammals **Seminars in Cell and Developmental Biology** 85():48-59

Favuzzi, E.; Deogracias, R.; Marques-Smith, A.; Maeso, P.; Jezequel, J.; Exposito-Alonso, D.; Balia, M.; Kroon, T.; Hinojosa, A.J.; Maraver, E.F.; Rico, B. Neurodevelopment: Distinct molecular programs regulate synapse specificity in cortical inhibitory circuits **Science** 363(6425):413-417

Fazilaty, H.; Rago, L.; Kass Youssef, K.; Ocaña, O.H.; Garcia-Asencio, F.; Arcas, A.; Galceran, J.; Nieto, M.A. A gene regulatory network to control EMT programs in development and disease **Nature Communications** 10(1)5115

Felipe Criado-Boado; Diego Alonso-Pablos; Manuel J. Blanco; Yolanda Porto; Anxo Rodríguez-Paz; Elena Cabrejas; Elena del Barrio-Álvarez; Luis M. Martínez Co-evolution of visual behaviour, the material world an social complexity, depicted by the eye-tracking of archaeological objects in humans **Scientific Reports** 9:3985

Publicaciones

2019

Cristina Llinares-Benadero; Víctor Borrell Deconstructing cortical folding: genetic, cellular and mechanical determinants **Nature Reviews Neuroscience** 20(3):161-176

De Santis S; Bastiani M; Droby A; Kolber P; Zipp F; Pracht E; Stoecker T; Groppa S; Roebroeck A Characterizing Microstructural Tissue Properties in Multiple Sclerosis with Diffusion MRI at 7¿T and 3¿T: The Impact of the Experimental Design. **Neuroscience** 403():17-26

De Santis, S.; Bach, P.; Pérez-Cervera, L.; Cosa-Linan, A.; Weil, G.; Vollstädt-Klein, S.; Hermann, D.; Kiefer, F.; Kirsch, P.; Ciccocioppo, R.; Sommer, W.H.; Canals, S. Microstructural White Matter Alterations in Men with Alcohol Use Disorder and Rats with Excessive Alcohol Consumption during Early Abstinence **JAMA Psychiatry** 76(7):749-758

De Santis, S.; Canals, S. Non-invasive MRI windows to neuroinflammation **Neuroscience**

De Santis, S.; Granberg, T.; Ouellette, R.; Treaba, C.A.; Herranz, E.; Fan, Q.; Mainero, C.; Toschi, N. Evidence of early microstructural white matter abnormalities in multiple sclerosis from multi-shell diffusion MRI **NeuroImage-Clinical** 22:101699

De Santis, S.; Sommer, W.H.; Canals, S. Detecting Alcohol-Induced Brain Damage Noninvasively Using Diffusion Tensor Imaging **ACS Chemical Neuroscience** 10(10):4187-4189

del Blanco, B.; Guiretti, D.; Tomasoni, R.; Lopez-Cascales, M.T.; Muñoz-Viana, R.; Lipinski, M.; Scandaglia, M.; Coca, Y.; Olivares, R.; Valor, L.M.; Herrera, E.; Barco, A. CBP and SRF co-regulate dendritic growth and synaptic maturation **Cell Death and Differentiation** 26(11):2208-2222

Delettre C; Messé A; Dell LA; Foubet O; Heuer K; Larrat B; Meriaux S; Mangin JF; Reillo I; de Juan Romero C; Borrell V; Toro R; Hilgetag CC Comparison between diffusion MRI tractography and histological tract-tracing of cortico-cortical structural connectivity in the ferret brain **Network Neuroscience** 3(4):8

Eloísa Herrera; Lynda Erskine; Cruz Morenilla-Palao Guidance of retinal axons in mammals **Seminars in Cell and Developmental Biology** 85():48-59

Favuzzi, E.; Deogracias, R.; Marques-Smith, A.; Maeso, P.; Jezequel, J.; Exposito-Alonso, D.; Balia, M.; Kroon, T.; Hinojosa, A.J.; Maraver, E.F.; Rico, B. Neurodevelopment: Distinct molecular programs regulate synapse specificity in cortical inhibitory circuits **Science** 363(6425):413-417

Fazilaty, H.; Rago, L.; Kass Youssef, K.; Ocaña, O.H.; Garcia-Asencio, F.; Arcas, A.; Galceran, J.; Nieto, M.A. A gene regulatory network to control EMT programs in development and disease **Nature Communications** 10(1)5115

Felipe Criado-Boado; Diego Alonso-Pablos; Manuel J. Blanco; Yolanda Porto; Anxo Rodríguez-Paz; Elena Cabrejas; Elena del Barrio-Álvarez; Luis M. Martínez Coevolution of visual behaviour, the material world an social complexity, depicted by the eye-tracking of archaeological objects in humans **Scientific Reports** 9:3985

Fernández, M.J.F.; Valero-Cases, E.; Rincon-Frutos, L. Food components with the potential to be used in the therapeutic approach of mental diseases **Current Pharmaceutical Biotechnology** 20(2):100-113

Fernandez-Albert, J.; Lipinski, M.; Lopez-Cascales, M.T.; Rowley, M.J.; Martin-Gonzalez, A.M.; del Blanco, B.; Corces, V.G.; Barco, A. Immediate and deferred epigenomic signatures of in vivo neuronal activation in mouse hippocampus **Nature Neuroscience** 22, 1718-30

Filipovi, M.; Ketzef, M.; Reig, R.; Aertsen, A.; Silberberg, G.; Kumar, A. Direct pathway neurons in mouse dorsolateral striatum in vivo receive stronger synaptic input than indirect pathway neurons **Journal of Neurophysiology** 122(6):2294-2303

Franco, M.; Carmena, A. Eph signaling controls mitotic spindle orientation and cell proliferation in neuroepithelial cells **Journal of Cell Biology** 218(4):1200-1217

Franco, M.; Carmena, A. Eph signaling in mitotic spindle orientation: what's your angle here? **Cell Cycle** 18:20, 2590-2597

Fumagalli, A.; Zarca, A.; Neves, M.; Caspar, B.; Hill, S.J.; Mayor, F.; Smit, M.J.; Marin, P. CXCR4/AckR3 phosphorylation and recruitment of interacting proteins: Key mechanisms regulating their functional status **Molecular Pharmacology** 96(6):794-808

García-Ayllón, M.S.; Monge-Argilés, J.A.; Monge-García, V.; Navarrete, F.; Cortés-Gómez, M.A.; Sánchez-Payá, J.; Manzanares, J.; Gasparini-Berenguer, R.; Leiva-Santana, C.; Sáez-Valero, J. Measurement of CSF α-synuclein improves early differential diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer’s disease **Journal of Neurochemistry** 150(2):218-230

Garcia-Hernandez, R. Towards developing meaningful MRI biomarkers of neuroinflammation **Journal of Neuroscience Research** 97(6):643-644

Gerecsei, L.I.; Balázsa, T.; Echevarría, D.; Ádám, Á.; Zachar, G.; Csillag, A. Selective neuronal death following exposure

to methylenedioxypyrovalerone is accompanied by an inhibition of NMDA receptor NR2B subunit expression **Acta Neurobiologiae Experimentalis** 79(1):92-100

Germán Camargo Ortega; Sven Falk; Pia A. Johansson; Elise Peyre; Loïc Broix; Sanjeeb Kumar Sahu; William Hirst; Thomas Schlichthaerle; Camino De Juan Romero; Kalina Draganova; Stanislav Vinopal; Kaviya Chinnappa; Anna Gavranovic; Tugay Karakaya; Thomas Steininger; Juliane Merl-Pham; Regina Feederle; Wei Shao; Song-Hai Shi; Stefanie M. Hauck; Ralf Jungmann, Frank Bradke; Victor Borrell; Arie Geerlof; Simone Reber; Vijay K. Tiwari; Wieland B. Huttner; Michaela Wilsch-Bräuninger; Laurent Nguyen; Magdalena Götz
The centrosome protein AKNA regulates neurogenesis via microtubule organization **Nature** 567(7746):113-117

Gimenez-Molina, Y.; García-Martínez, V.; Villanueva, J.; Davletov, B.; Gutiérrez, L.M.
Multiple sclerosis drug FTY-720 toxicity is mediated by the heterotypic fusion of organelles in neuroendocrine cells **Scientific Reports** 9(1):18471

Goldstein, R.H.; Barkai, O.; Íñigo-Portugués, A.; Katz, B.; Lev, S.; Binshtok, A.M.
Location and Plasticity of the Sodium Spike Initiation Zone in Nociceptive Terminals In Vivo **Neuron** 102(4):801-812.e5

Gomez-Marin, A.; Ghazanfar, A.A. The Life of Behavior **Neuron** 104(1):25-36

Grassi, E.; Santoro, R.; Umbach, A.; Grosso, A.; Oliviero, S.; Neri, F.; Conti, L.; Ala, U.; Provero, P.; Dicunto, F.; Merlo, G.R.
Choice of alternative polyadenylation sites, mediated by the rna-binding protein Elavl3, plays a role in differentiation of inhibitory neuronal progenitors **Frontiers in Cellular Neuroscience** 12:518

Gutierrez-Perez I; Rowley MJ; Lyu X2; Valadez-Graham V; Vallejo DM; Ballesta-Illan E; Lopez-Atalaya JP; Kremsky I; Caparros E; Corces VG; Dominguez M Ecdysone-Induced 3D Chromatin Reorganization Involves Active Enhancers Bound by Pipsqueak and Polycomb **Cell Reports** 28(10):2715-2727

Herrera E; Agudo-Barriuso M; Murcia-Belmonte V Cranial Pair II: The Optic Nerves **Anatomical Record** 302(3):428-445

Hutson TH; Kathe C; Palmisano I; Bartholdi K; Hervera; De Virgiliis F; McLachlan E; Zhou L; Kong G; Barraud Q3; Danzi MC5; Medrano-Fernandez A; Lopez-Atalaya JP; Boutillier AL; Sinha SH; Singh AK; Chaturbedy P; Moon LDF; Kundu TK; Bixby JL; Barco
A Cbp-dependent histone acetylation mediates axon regeneration induced by environmental enrichment in rodent spinal cord injury models **Science Translational Medicine**11(487):eaaw2064

Jose Miguel Arcas; Alejandro González; Omar González-González; Federico Bech; Lusine Demirkhanyan; Eleonora Zakharian; Carlos Belmonte; Ana Gomis; Félix Viana
The immunosuppressant macrolide tacrolimus activates cold-sensing TRPM8 channels **Journal of Neuroscience** 39(6):949-969

Joubert, F.; Acosta, M.d.C.; Gallar, J.; Fakih, D.; Sahel, J.A.; Baudouin, C.; Bodineau, L.; Mélik Parsadaniantz, S.; Réaux-Le Goazigo, A. Effects of corneal injury on ciliary nerve fibre activity and corneal nociception in mice: A behavioural and electrophysiological study **European Journal of Pain** (United Kingdom) 23(3):589-602

Lipinski, M.; del Blanco, B.; Barco, A.
CBP/p300 in brain development and plasticity: disentangling the KAT's cradle **Current Opinion in Neurobiology** 59():1-8

Lluch Armell, T.; Sureda Trullas, L.; Almenar Lluch, A.; Gomez Urios, C. Comparative study of the nutritional assessment of dining room menus through bromatological analysis and food composition tables Estudio comparativo de la valoración nutricional de menús de comedores mediante análisis bromatológico y tablas de composición de alimentos **Nutrición Clínica y Dietética Hospitalaria** 39(1):40-45

Lopez-Font, I.; Boix, C.P.; Zetterberg, H.; Blennow, K.; Sáez-Valero, J. Characterization of Cerebrospinal Fluid BACE1 Species **Molecular neurobiology** 56(12):8603-8616

Lopez-Font, I.; Iborra-Lazaro, G.; Sánchez-Valle, R.; Molinuevo, J.L.; Cuchillo-Ibanez, I.; Sáez-Valero, J. CSF-ApoER2 fragments as a read-out of reelin signaling: Distnct patterns in sporadic and autosomal-dominant Alzheimer disease **Clinica Chimica Acta** 490():6-11

Lopez-Font, I.; Sogorb-Esteve, A.; Javier-Torrent, M.; Brinkmalm, G.; Herrando-Grabulosa, M.; García-Lareu, B.; Turon-Sans, J.; Rojas-García, R.; Lleó, A.; Saura, C.A.; Zetterberg, H.; Blennow, K.; Bosch, A.; Navarro, X.; Sáez-Valero, J. Decreased circulating ErbB4 ectodomain fragments as a read-out of impaired signaling function in amyotrophic lateral sclerosis **Neurobiology of Disease** 124():428-438

López-Madrona VJ; Matias FS; Mirasso CR; Canals S; Pereda E1 Inferring correlations associated to causal interactions in brain signals using autoregressive models **Scientific Reports** 9:17041

Marc-Hernández, A.; Ruiz-Tovar, J.; Aracil, A.; Guillén, S.; Moya-Ramón, M. Impact of Exercise on Body Composition and Cardiometabolic Risk Factors in Patients Awaiting Bariatric Surgery **Obesity Surgery** 29(12):3891-3900

Marcos, E.; Londei, F.; Genovesio, A.
Hidden Markov models predict the future choice better than a PSTH-based method **Neural Computation** 31(9):1874-1890

Publicaciones 2019

Marcos, E.; Tsujimoto, S.; Mattia, M.; Genovesio, A. A Network Activity Reconfiguration Underlies the Transition from Goal to Action **Cell Reports** 27(10):2909-2920.e4

Marta Fernández-Nogales; Verónica Murcia-Belmonte; Holly Yu Chen; Eloísa Herrera The peripheral eye: A neurogenic area with potential to treat retinal pathologies? **Progress in Retinal and Eye Research** 68():110-123

Martinez-Garcia, M.; Bertalmío, M.; Malo, J. In praise of artifice reloaded: Caution with natural image databases in modeling vision **Frontiers in Neuroscience** 13:8

Martínez-Martínez MA; Ciceri G; Espinós A; Fernández V; Marín O; Borrell V Extensive branching of radially-migrating neurons in the mammalian cerebral cortex **Journal of Comparative Neurology** 527(10):1558-1576

Martínez-Morga, M.; Paz Quesada, M.; Bueno, C.; Martinez, S. Neurobiological bases of autism and cellular models for its experimental study Bases neurobiológicas del autismo y modelos celulares para su estudio experimental **Medicina** 79():27-32

Matic, A.; Gomez-Marin, A. A customizable tablet app for hand movement research outside the lab **Journal of Neuroscience Methods** 328:108398

Medrano-Fernández, A.; Delgado-Garcia, J.M.; del Blanco, B.; Llinares, M.; Sánchez-Campusano, R.; Olivares, R.; Gruart, A.; Barco, A. The Epigenetic Factor CBP Is Required for the Differentiation and Function of Medial Ganglionic Eminence-Derived Interneurons **vMolecular neurobiology** 56(6):4440-4454

Møllerud, S.; Hansen, R.B.; Pallesen, J.; Temperini, P.; Pasini, D.; Bornholt, J.; Nielsen, B.; Mamedova, E.; Chalupnik, P.; Paternain, A.V.; Lerma, J.; Diaz-Delcastillo, M.; Andreasen, J.T.; Frydenvang, K.; Kastrup, J.S.; Johansen, T.N.; Pickering, D.S. N-(7-(1H-Imidazol-1-yl)-2,3-dioxo-6-(trifluoromethyl)-3,4-dihydroquinoxalin-1(2H)-yl)benzamide, a New Kainate Receptor Selective Antagonist and Analgesic: Synthesis, X-ray Crystallography, Structure-Affinity Relationships, and in Vitro and in Vivo Pharmacology **ACS Chemical Neuroscience** 10(11):4685-4695

Murcia-Belmonte, V.; Coca, Y.; Vegar, C.; Negueruela, S.; de Juan Romero, C.; Valiño, A.J.; Sala, S.; DaSilva, R.; Kania, A.; Borrell, V.; Martinez, L.M.; Erskine, L.; Herrera, E. A Retino-retinal Projection Guided by Unc5c Emerged in Species with Retinal Waves **Current Biology** 29(7):1149-1160.e4

Murcia-Belmonte, V.; Erskine, L. Wiring the Binocular Visual Pathways International **Journal of Molecular Sciences** 20(13)

Navarro, D.; Alvarado, M.; Figueroa, A.; Gonzalez-Liencres, C.; Salas-Lucia, F.; Pacheco, P.; Sanchez-Vives, M.V.; Berbel, P. Distribution of GABAergic neurons and VGluT1 and VGAT immunoreactive boutons in the ferret (Mustela putorius) piriform cortex and endopiriform nucleus. Comparison with visual areas 17, 18 and 19 **Frontiers in neuroanatomy** 13:54

Navarro-Mateu, F.; Escámez, T.; Quesada, M.P.; Alcaráz, M.J.; Vilagut, G.; Salmerón, D.; Huerta, J.M.; Chirlaque, M.D.; Navarro, C.; Kessler, R.C.; Alonso, J.; Martínez, S. Modification of the risk of post-traumatic stress disorder (PTSD) by the 5-HTTLPR polymorphisms after Lorca's earthquakes (Murcia, Spain). **Psychiatry Research** 282:112640

Navarro-Mateu, F.; Quesada, M.P.; Escámez, T.; Alcaráz, M.J.; Seiquer De La Peña, C.; Salmerón, D.; Huerta, J.M.; Vilagut, G.; Chirlaque, M.D.; Navarro, C.; Husky, M.; Kessler, R.C.; Alonso, J.; Martínez, S. Childhood adversities and 5-HTTLPR polymorphism as risk factors of substance use disorders: Retrospective case-control study in Murcia (Spain) **BMJ Open** 9:e030328

Navarro-Mateu, F.; Rubio-Aparicio, M.; Cayuela, P.; Álvarez, F.J.; Roca-Vega, A.; Chirlaque, M.D.; Cayuela, M.L.; Husky, M.; Martínez, S.; Sánchez-Meca, J. The association of telomere length with substance use disorders: Systematic review and meta-analysis protocol **Systematic Reviews** 8(1):298

Ordás, P.; Hernández-Ortego, P.; Vara, H.; Fernández-Peña, C.; Reimúndez, A.; Morenilla-Palao, C.; Guadaño-Ferraz, A.; Gomis, A.; Hoon, M.; Viana, F.; Señarís, R. Expression of the cold thermoreceptor TRPM8 in rodent brain thermoregulatory circuits **Journal of Comparative Neurology** 529(1):234-256

Ortín, S.; Pesquera, L. Tackling the Trade-Off Between Information Processing Capacity and Rate in Delay-Based Reservoir Computers **Frontiers in Physics** 7:210

Ortuño, T.; López-Madrona, V.J.; Makarova, J.; Tapia-Gonzalez, S.; Muñoz, A.; DeFelipe, J.; Herreras, O. Slow-Wave Activity in the S1HL Cortex Is Contributed by Different Layer-Specific Field Potential Sources during Development **Journal of Neuroscience** 39(45):8900-8915

Palacios-García, J.; Sanz-Flores, M.; Asensio, A.; Alvarado, R.; Rojo-Berciano, S.; Stamatakis, K.; Paramio, J.M.; Cano, A.; Nieto, M.Á.; García-Escudero, R.; Mayor, F.; Ribas, C. G-protein-coupled receptor kinase 2 safeguards epithelial phenotype in head and neck squamous cell carcinomas **International Journal of Cancer** 147(1):218-229

Pallé, A.; Zorzo, C.; Luskey, V.E.; McGreevy, K.R.; Fernández, S.; Trejo, J.L. Social dominance differentially alters gene expression in the medial prefrontal cortex without affecting adult hippocampal neurogenesis or stress and anxiety-like behavior **FASEB Journal** 33(6):6995-7008

Pérez De Vega, M.J.; Fernandez-Mendivil, C.; De La Torre Martínez, R.; González-Rodríguez, S.; Mullet, J.; Sala, F.; Sala, S.; Criado, M.; Moreno-Fernández, S.; Miguel, M.; Fernández-Carvajal, A.; Ferrer-Montiel, A.; López, M.G.; González-Muñiz, R. 1-(2',5'-Dihydroxyphenyl)-3-(2-fluoro-4-hydroxyphenyl)-1-propanone (RGM079): A Positive Allosteric Modulator of α7 Nicotinic Receptors with Analgesic and Neuroprotective Activity **ACS Chemical Neuroscience** 10(8):3900-3909

Pérez-Otaño, I.; Rodríguez-Moreno, A. Presynaptic NMDARs and astrocytes ally to control circuit-specific information flow **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America** 116(27):13166-13168

Pilar Madrigal; Adrian Portales; Maria Perez; Sandra Jurado Postsynaptic SNARE Proteins: Role in Synaptic Transmission and Plasticity **Neuroscience** 420():12-21

Piña, R.; Ugarte, G.; Campos, M.; Íñigo-Portugués, A.; Olivares, E.; Orio, P.; Belmonte, C.; Bacigalupo, J.; Madrid, R. Role of TRPM8 Channels in Altered Cold Sensitivity of Corneal Primary Sensory Neurons Induced by Axonal Damage **Journal of Neuroscience** 39(41):8177-8192

Prakash, V.; Carson, B.B.; Feenstra, J.M.; Dass, R.A.; Sekyrova, P.; Hoshino, A.; Petersen, J.; Guo, Y.; Parks, M.M.; Kurylo, C.M.; Batchelder, J.E.; Haller, K.; Hashimoto, A.; Rundqivst, H.; Condeelis, J.S.; Allis, C.D.; Drygin, D.; Nieto, M.A.; Andäng, M.; Percipalle, P.; Bergh, J.; Adameyko, I.; Farrants, A.K.Ö.; Hartman, J.; Lyden, D.; Pietras, K.; Blanchard, S.C.; Vincent, C.T. Ribosome biogenesis during cell cycle arrest fuels EMT in development and disease **Nature Communications** 10(1):2110

Quesada, M.P.; García-Bernal, D.; Pastor, D.; Estirado, A.; Blanquer, M.; García-Hernández, A.M.; Moraleda, J.M.; Martínez, S. Safety and Biodistribution of Human Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stromal Cells Injected Intrathecally in Non-Obese Diabetic Severe Combined Immunodeficiency Mice: Preclinical Study **Tissue Engineering and Regenerative Medicine** 16(5):525-538

Quiñones, D.R.; Fernández-Mollá, L.M.; Pacheco-Torres, J.; Caramés, J.M.; Canals, S.; Moratal, D. TherMouseDuino: An affordable Open-Source temperature control system for functional magnetic resonance imaging experimentation with mice **Magbetic Resonance Imaging** 58():67-75

Rago, L.; Castroviejo, N.; Fazilaty, H.; Garcia-Asencio, F.; Ocaña, O.H.; Galcerán, J.; Nieto, M.A. MicroRNAs Establish the Right-Handed Dominance of the Heart Laterality Pathway in Vertebrates **Developmental Cell** 51(4):446-459.e5

Raja, M.K.; Preobraschenski, J.; Del Olmo-Cabrera, S.; Martinez-Turrillas, R.; Jahn, R.; Perez-Otano, I.; Wesseling, J.F. Elevated synaptic vesicle release probability in synaptophysin/gyrin family quadruple knockouts **eLife** 8:e40744

Ramon-Cañellas, P.; Peterson, H.P.; Morante, J. From Early to Late Neurogenesis: Neural Progenitors and the Glial Niche from a Fly's Point of View **Neuroscience** 399():39-52

Reiff, T.; Antonello, Z.A.; Ballesta-Illán, E.; Mira, L.; Sala, S.; Navarro, M.; Martinez, L.M.; Dominguez, M. Notch and EGFR regulate apoptosis in progenitor cells to ensure gut homeostasis in Drosophila **EMBO Journal** 38(21):e101346

Riva, M.; Genescu, I.; Habermacher, C.; Orduz, D.; Ledonne, F.; Rijli, F.M.; López-Bendito, G.; Coppola, E.; Garel, S.; Angulo, M.C.; Pierani, A. Activity-dependent death of transient cajal-retzius neurons is required for functional cortical wiring **eLife** 8:e50503

Royo M; Gutiérrez Y; Fernández-Monreal M; Gutiérrez-Eisman S; Jiménez R; Jurado S; Esteban JA A retention-release mechanism based on RAB11FIP2 for AMPA receptor synaptic delivery during long-term potentiation **Journal of Cell Science** 132(24):jcs234237

Scandaglia, M.; Barco, A. Contribution of spurious transcription to intellectual disability disorders **Journal of Medical Genetics** 56(8):491-498

Scott, R.; Sánchez-Aguilera, A.; van Elst, K.; Lim, L.; Dehorter, N.; Bae, S.E.; Bartolini, G.; Peles, E.; Kas, M.J.H.; Bruining, H.; Marín, O. Loss of Cntnap2 Causes Axonal Excitability Deficits, Developmental Delay in Cortical Myelination, and Abnormal Stereotyped Motor Behavior. **Cerebral Cortex** 29(2):586-597

Sempere-Ferràndez, A.; Martínez, S.; Geijo-Barrientos, E. Synaptic mechanisms underlying the intense firing of neocortical layer 5B pyramidal neurons in response to cortico-cortical inputs **Brain Structure and Function** 224(4):1403-1416

Startek, J.B.; Boonen, B.; Talavera, K.; Meseguer, V. TRP Channels as Sensors of Chemically-Induced Changes in Cell Membrane Mechanical Properties International **Journal of Molecular Sciences** 20(2): 371v

Torres, D.; Makarova, J.; Ortuño, T.; Benito, N.; Makarov, V.A.; Herreras, O. Local and Volume-Conducted Contributions to Cortical Field Potentials **Cerebral Cortex** 29(12):5234-5254

Toschi, N.; De Santis, S.; Granberg, T.; Ouellette, R.; Treaba, C.A.; Herranz, E.; Mainero, C. Evidence for Progressive Microstructural Damage in Early Multiple Sclerosis by Multi-Shell Diffusion Magnetic Resonance Imaging **Neuroscienc**e 403():27-34

Truco LD; Mundra PA; Hogan K; García-Martínez P; Viros A; Mandal AK; Macagno N; Gaudy-Marquese C; Allan D; Baenke F; Cook M; McManus C; L

Publicaciones 2019

Sánchez-Laorden B; Dhomen N; Marais R Ultraviolet radiation-induced DNA damage is prognostic for outcome in melanoma. **Nature Medicine** 25():221-224

Val, G.M.D.; Muñoz-Robledano, P. Cryopreservation of genetically modified mouse strains: Preserving valuable material, saving resources and reducing animal usage. **Scandinavian Journal of Laboratory Animal Science** 45:2

Valbuena, S.; García, Á.; Mazier, W.; Paternain, A.V.; Lerma, J. Unbalanced dendritic inhibition of CA1 neurons drives spatial-memory deficits in the Ts2Cje Down syndrome model **Nature Communications** 10(!):4991

Valdor, R.; García-Bernal, D.; Riquelme, D.; Martinez, C.M.; Moraleda, J.M.; Cuervo, A.M.; Macian, F.; Martinez, S. Glioblastoma ablates pericytes antitumor immune function through aberrant up-regulation of chaperone-mediated autophagy. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America** 116(41):20655-20665

Villegas, S.N. One hundred years of Drosophila cancer research: No longer in solitude **DMM Disease Models and Mechanisms** 12(4):dmm039032

Villegas, S.N.; Ferres-Marco, D.; Domínguez, M. Using Drosophila Models and Tools to Understand the Mechanisms of Novel Human Cancer Driver Gene Function **Advances in Experimental Medicine and Biology** 1167():15-35

Viudez-Martínez, A.; García-Gutiérrez, M.S.; Manzanares, J. Gender differences in the effects of cannabidiol on ethanol binge drinking in mice **Addiction Biology** :e12765

Viudez-Martínez, A.; García-Gutiérrez, M.S.; Medrano-Relinque, J.; Navarrón, C.M.; Navarrete, F.; Manzanares, J. Cannabidiol does not display drug abuse potential in mice behavior **Acta Pharmacologica Sinica** 40(3):358-364

Wesseling, J.F. Considerations for Measuring Activity-Dependence of Recruitment of Synaptic Vesicles to the Readily Releasable Pool **Frontiers in Synaptic Neuroscience** 11:32

Wesseling, J.F.; Phan, S.; Bushong, E.A.; Siksou, L.; Marty, S.; Pérez-Otaño, I.; Ellisman, M. Sparse force-bearing bridges between neighboring synaptic vesicles **Brain Structure and Function** 224(9):3263-3276

Willemse, E.A.J.; Vermeiren, Y.; Garcia-Ayllon, M.S.; Bridel, C.; De Deyn, P.P.; Engelborghs, S.; van der Flier, W.M.; Jansen, E.E.W.; Lopez-Font, I.B.; Mendes, V.; Manadas, B.; de Roeck, N.; Saez-Valero, J.; Struys, E.A.; Vanmechelen, E.; Andreasson, U.; Teunissen, C.E. Pre-analytical stability of novel cerebrospinal fluid biomarkers **Clinica Chimica Acta** 497():204-211

Zahola P; Hanics J; Pintér A; Máté Z; , Gáspárdy A; Hevesi Z; Echevarria D; Adori C; Barde S; Tör¿csik B; , Erdélyi F; , Szabó G; , Wagner L; , Kovacs GG; , Hökfelt T; , Harkany T; Alpár A Secretagogin expression in the vertebrate brainstem with focus on the noradrenergic system and implications for Alzheimer's disease. **Brain Structure and Function** 224(6):2061-2078

Capítulos de libro

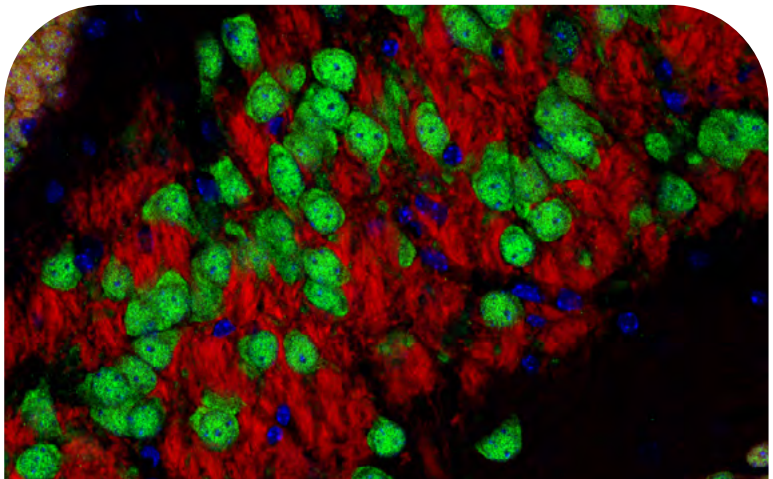
TRPC channels: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology: Characterization of TRPC Channels in a Heterologous System Using Calcium Imaging and the Patch-Clamp Technique pag: 83-97 **Springer Ed.** Elvira de la Peña; Ana Gomis

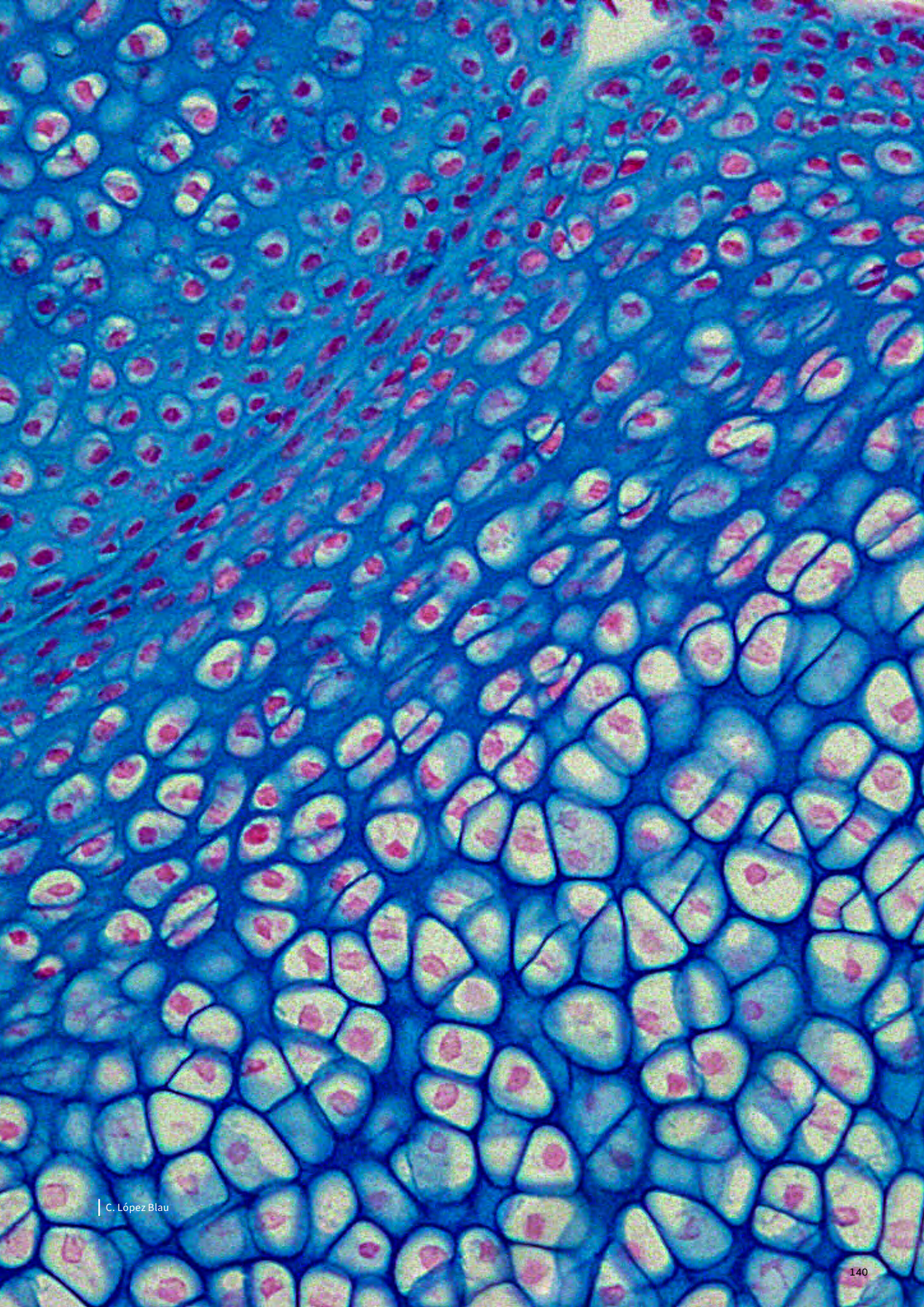
SNAREs. Methods in Molecular Biology book series (MIMB, volume 1860): Studies of the Secretory Machinery Dynamics by Total Internal Reflection Fluorescence Microscopy in Bovine Adrenal Chromaffin Cells. Chapter 25. pag:379-389 **Humana Press / Springer** Ed. Villanueva J; Gimenez-Molina Y; Gutiérrez LM

The Drosophila Model in Cancer: Using Drosophila Models and Tools to Understand the Mechanisms of Novel Human Cancer Driver Gene Function pag:15-35 **Springer Ed.** Villegas SN; Ferres-Marco MD; Dominguez M

Libro

The chick brain in sterotaxic coordinates and alternate stains. https://www.elsevier.com/books/ISBN/9780128160404 **Academic Press / Elsevier Ed.** Margarita Martinez de la Torre; George Paxino; Charles Watson; Salvador Martinez;Luis Puelles





C. López Blau

Seminarios

2020

Dr. Maria Antonietta Tosches Columbia University, New York, USA **The evolutionary origins of cortical cell types.**

Dr. Simone Di Giovanni Imperial College London, London, UK **Axonal regenerative signalling affecting the epigenetic environment.**

Dr. Maurizio Mattia Instituto Superiore di Sanità, Rome, Italy **The multiscale nonlinear dynamics underlying slow-wave activity**

Dr. Luis Escudero Universidad de Sevilla, SevillaQuantitative **Biology to capture how tissues are organized (and name new shapes)**

Dr. Andreas Lüthi Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research, Basel, Switzerland. **Dynamic encoding of behavioral states in amygdala circuits**

Dr. Paul Heppenstall SISSA (International School for Advanced Studies), Trieste, Italy **Ligand Mediated Targeting of Primary Afferent Subtypes**

Dr. Rosa Cossart INMED, INSERM U901, Aix-Marseille Université, Marseille, France. **How development scaffolds internal hippocampal dynamics.**

Dra. Elena Gracheva Yale University, New Haven, USA **Molecular adaptation to the unique lifestyle in mammalian hibernators.**

Dr. Fumio Matsuzaki RIKEN Center for Developmental Biology, Kobe , Japan **Temporal patterning in the gyrencephalic brain organization; integration of single cell transcriptomes between ferrets and humans**

Dr. Hugo Bellen HHMI and Baylor College of Medicine, Houston, USA **Lipids and the demise of neurons: from rare to common diseases.**

Dr. Xavier Gasull Institut de Neurociències, Universitat de Barcelona, Barcelona **Regulation of pain and itch sensitivity by potassium background channels.**

2019

Dr. Víctor Briz Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, Madrid. **Protein homeostasis in synaptic plasticity. Implications for neurodevelopmental disorders.**

Dr. Meritxell Canals University of Nottingham, Nottingham, UK **GPCR signaling platforms for pain and analgesia.**

Dr. Svante Päabo Max Planck Institute for Evolutionary Anthropology, Leipzig, Germany **A Genomic View of Human and Neandertal Uniqueness.**

Dr. Ole Kiehn University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark **Brainstem Circuits Controlling Locomotion.**

Dr. José Obeso Hospital Universitario HM Puerta del Sur, Mostoles, Madrid. **Neuronal vulnerability in Parkinson's disease- a human only disorder**

Dr. Manuel Irimia CRG, Barcelona **Neuronal proteome remodeling by microexons and their misregulation in autism spectrum disorder.**

Dr. Juan Lerma Instituto de Neurociencias **Submitting your work to an international journal: the peer review process & what we expect in a good paper.**

Dr. Alfonso Perez-Escudero Université Paul Sabatier, Toulouse, France **From the individual decision to the fate of a species. A case study with Caenorhabditis elegans.**

Dr. Derek Jones CUBRIC Cardiff University, Cardiff, UK **New windows on white matter architecture in vivo**

Dr. Fiona Doetsch Biozentrum, University of Basel, Basel, Switzerland **The Niche Goes Global: Long-Range Regulation of Adult Neural Stem Cells.**

Dr. Lukas Sommer University of Zurich, Zurich, Switzerland **Neural Crest Stem Cells in Development, Tissue Regeneration and Cancer**

Dr. Pierre Paoletti Ecole Normale Supérieure - PSL University, Paris, **France NMDA receptors: allosteric machines in neurotransmission.**

Dr. Ross Cagan Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York (USA) **Fly-to-Bedside**

Dr. Christos Delidakis IMBB, Heraklion, Crete, Greece Dissecting **Hes-centered transcriptional networks in neural stem cell maintenance and tumorigenesis in Drosophila**

Dr. Kim Rewitz University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark **A fat-tissue oxygen sensor controls insulin secretion and growth.**

Dr. Elior Peles Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israel **Role of Axoglial Cell adhesion molecules in myelination.**

Dr. Emily Osterweil University of Edinburgh, Edinburgh, Scotland **Cell-type specific translation profiling identifies novel disease mechanisms in mouse models of autism.**

Dr. Stefan Lechner Universität Heidelberg, Heidelberg, Germany **How do we sense pain? The molecular basis of mechanosensitivity in primary sensory neurons.**

Dr. Jonas Neher DZNE, Tubingen, Germany **Innate immune memory in the brain shapes neurological disease hallmarks.**

Dr. Moritz Helmstaedter MPI Institute for Brain Research, Frankfurt, Germany **Cerebral Cortex Connectomics.**

Dr. Daniel López Garaulet Memorial Sloan Kettering Cancer Center , New York **A post-transcriptional regulatory circuit specifies the virgin behavioral state.**

Dr. Douglas Bayliss University of Virginia, Charlottesville, USA **Properties, regulation and functions of Pannexin 1 channels.**

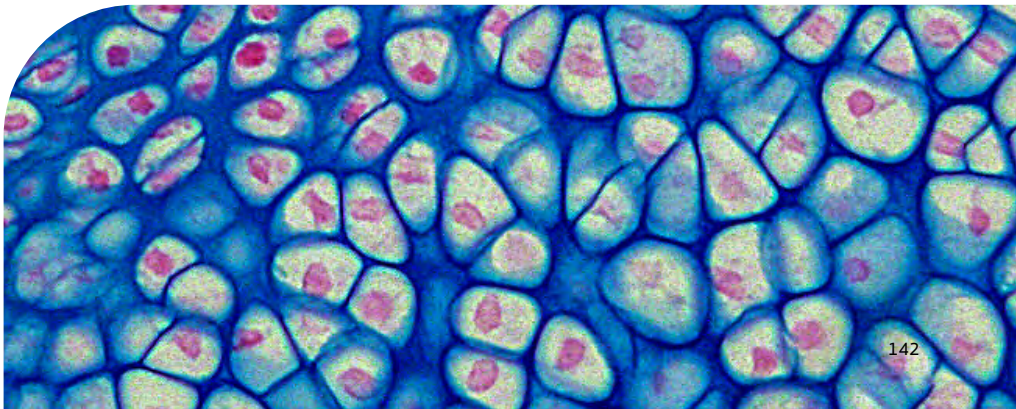
Dr. Joel Richter University of Massachusetts Medical School, Worcester, USA **The Fragile X Syndrome.**
Ieva Gailite Editor at The EMBO **Journal Behind the scenes at The EMBO Journal: the editorial process.**

Dr. Karel Talavera KULeuven, Leuven, Belgium **Relevance of agonist promiscuity among sensory TRP channels: Redundancy or wide dynamic range?**

Drs. Ana M. Soto y Carlos Sonnenschein Tufts University School of Medicine, Boston, USA **Carcinogenesis explained within the context of a theory of organisms.**

Dr. Ragnhildur Thora Karadottir Department of Veterinary Medicine, University of Cambridge, UK **Neuronal regulation of oligodendrocyte precursor fate and (re)myelination**

Dr. Pierre Marie Lledo Institut Pasteur, Paris, France **Brain plasticity: A process fueled by brain-body interactions.**



Charlas informativas: ¿Quieres saber qué se hace en tu instituto?

2020

Dra. Mª Carmen Acosta Instituto de Neurociencias Charlas de divulgación: ¿Quieres saber qué se hace en tu instituto? - **Lágrimas y ojo seco**

Dr. Luis Miguel Gutiérrez Instituto de Neurociencias Charlas de divulgación: ¿Quieres saber qué se hace en tu instituto? **"Del universo al cerebro: divulgando en los límites entre la ciencia y el arte"**

2019

Dra. Beatriz del Blanco Instituto de Neurociencias Charlas de divulgación: ¿Quieres saber qué se hace en tu instituto? - **¿Es posible cambiar nuestra información genética?**

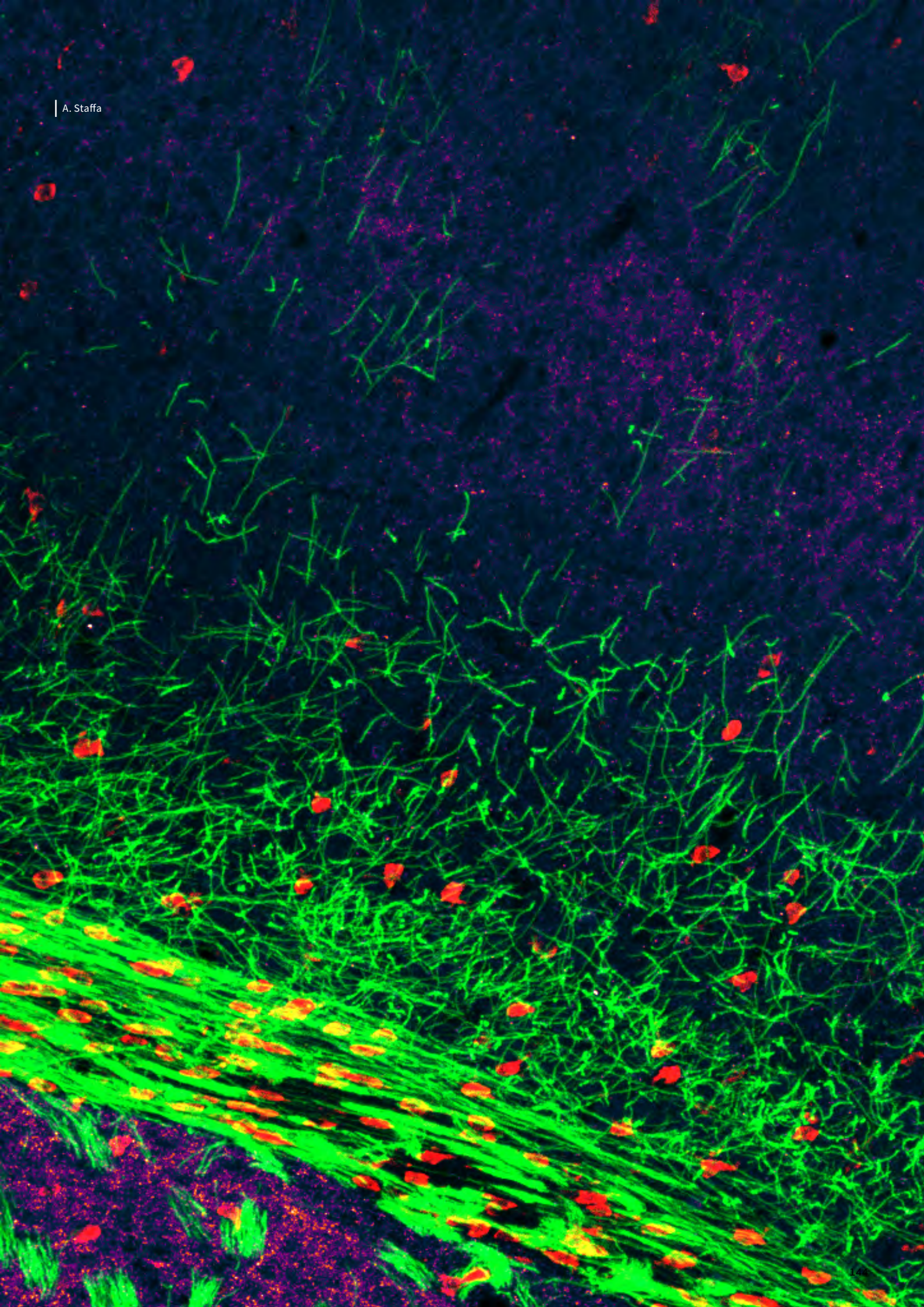
Dra. Silvia de Santis Instituto de Neurociencias Charlas de divulgación: ¿Quieres saber qué se hace en tu instituto?-**¿Cómo fotografiar un cerebro usando un imán?**

Dr. María Salud García-Gutiérrez Instituto de Neurociencias Charlas de divulgación: ¿Quieres saber qué se hace en tu instituto? - **El estudio en ratones para predecir la depresión**

Dr. Francisco Martini Instituto de Neurociencias Charlas de divulgación: ¿Quieres saber qué se hace en tu instituto? **El cerebro antes del cerebro**

Dr. Hugo Cabedo Instituto de Neurociencias Charlas de divulgación: ¿Quieres saber qué se hace en tu instituto? - **¿Se regenera el sistema nervioso?**

Dr. John Wesseling Instituto de Neurociencias Charlas de divulgación: ¿Quieres saber qué se hace en tu instituto? - **¿Qué es la sinápsis y para qué sirve?**



A. Staffa

Eventos científicos

IN Progrmama de Seminarios

Organizador: **Javier Morente**

Fecha: Cada viernes (se interrumpió durante parte de 2020 debido a la pandemia COVID-19) Lugar: Instituto de Neurociencias

Workshop: Neuroscience meets 3D Genome Biology

Organizadores: **Ángel Barco** y **José López Atalaya**

Fecha: 16 Mayo de 2019 Lugar: Instituto de Neurociencias

20º Aniversario del Instituto de Neurociencias

Organizador: **Víctor Borrell**

Fecha: 3-4 Julio 2019 Lugar: Edificio Severo Ochoa, Campus de Sant Joan d'Alacant, UMH

Encuentro AXON: Desarrollo y regeneración de circuitos

Organizadores: Alain Chedotal, **Eloisa Herrera**, Robert Hindges, Simon Hippenmeyer, Rudiger Klein, **Guillermina López Bendito.**

Fecha: 11-13 Septiembre 2019 Lugar: Alicante

Workshop: Mejorar la apertura de la investigación animal en España

Organizadora: **Cristina Marquez**

Fecha: 1 Octubre 2019

Congreso Europeo de Biología del Desarrollo

Organizadores: **Ángela Nieto, Victor Borrell**, Sergio Casas Tito, Pilar Cubas, **Joan Galcerán**, Leonor Saude, Miguel Torres

Fecha: 23-26 Octubre 2019 Lugar: Alicante

XVI Christmas Meeting

Organizadorr: **Javier Morante**

Fecha: 19-20 Diciembre 2019 Lugar: Instituto de Neurociencias

1st IN Retreat

Organizador: Grupo **OPINA**

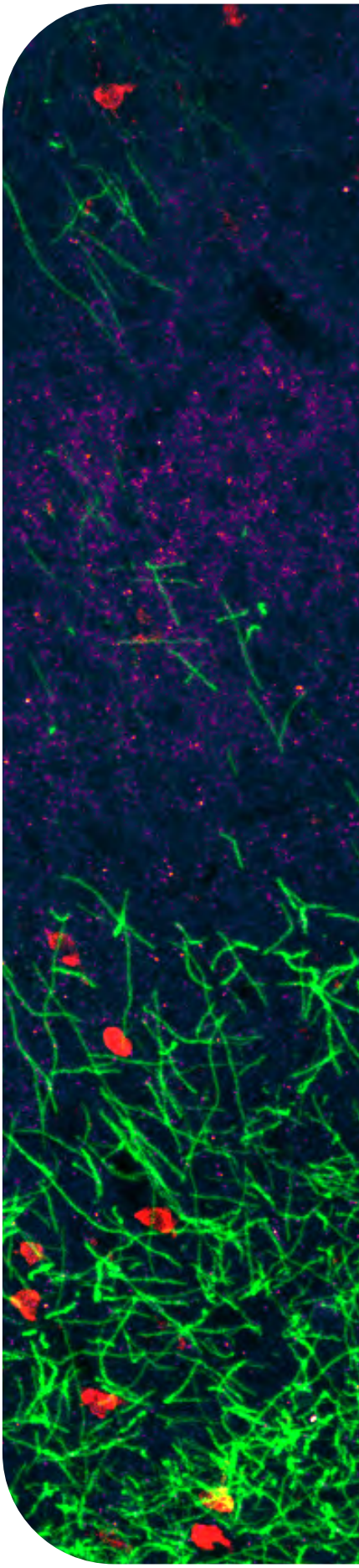
Fecha: 17-18 2020 Lugar: Pueblo Acantilado, Campello, Alicante

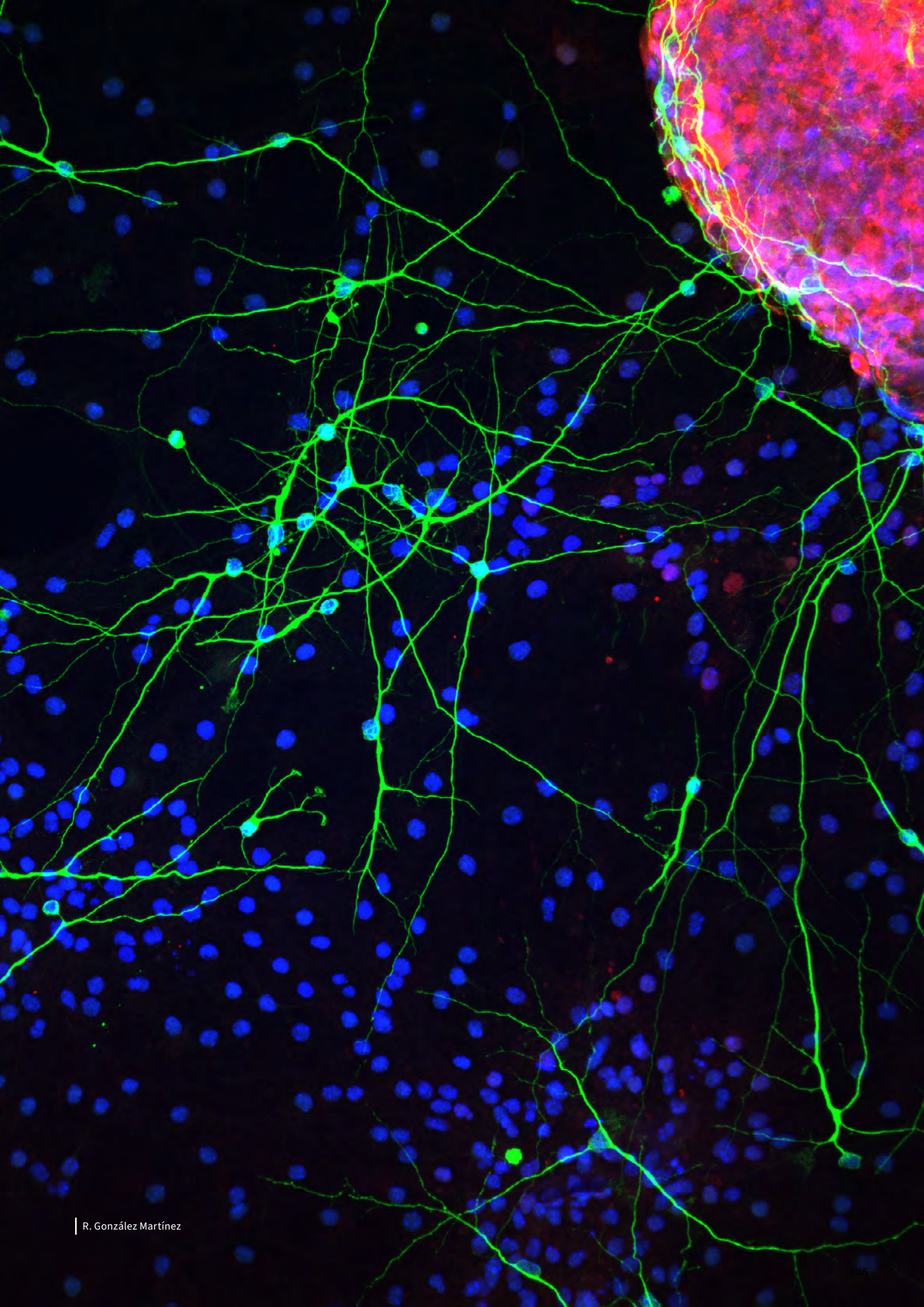
XVII Christmas Meeting

Organizador: **Javier Morante**

Fecha: 22 Diciembre 2020

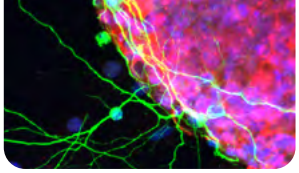
Lugar: Encuentro virtual organizado por el Instituto de Neurociencias





R. González Martínez

Tesis doctorales



2020

Boix Rodríguez, Claudia Paula
Estudios de fragmentos solubles de la proteína precursora amilioide como biomarcadores en la enfermedad del Alzeimer.
Dr. Javier Sáez Valero
Dra. Inmaculada Belén López Font

Gers-Barlag, Katharina
Mechanisms of cold sensitivity in mouse vagal and trigeminal ganglio neurons: Functional and molecular characterization in healthy and neuropathic conditions.
Dr. Féix Viana de la Iglesia

Giner De Gracia, Aida
Molecular mechanisms underlying Zic2-associated holoprosencephaly.
Dra. Eloísa Herrera González de Molina

Marcotti, Aida
Modulación del canal iónico Trpa1 por la chaperona sigma 1: papel en la neuropatía periférica inducida por oxaliplatino.
Dr. Félix Viana de la Iglesia
Dra. Elvira de la Peña García

Muça, Gerald
The Role of the Zic2 Transcriptor Factor During Neural Crest Development.
Dra. Eloísa Herrera González de Molina

Negueruela, Santiago
Activity-dependent refinement of the developing visual system. A comparative study across retinal ganglion cell populations and target nuclei.
Dra. Eloísa Herrera González de Molina
Dra. Maria Cruz Morenilla Palao

Ordas Fernández, Purificación
Caracterización de líneas transgénicas murinas para el canal iónico termosensible TRPM8: Valoración funcional, expresión extraganglionar e identificación de nuevas dianas de inervación.
Dr. Félix Viana de la Iglesia

Quirce Vázquez, Susana
Actividad de los nervios sensoriales de la córnea durante la deficiencia lagrimal crónica y su modulación farmacológica.
Dra. Juana Gallar Martínez
Mª del Carmen Acosta Boj

Villalba Requena, Ana
The role of the synaptic protein SV2B in embryonic development of the cerebral cortex.
Dr. Víctor Borrell Franco

2019

Antón Bolaños, Noelia
Role of thalamic input in the development of sensory cortical maps.
Dra. Guillermina López Bendito

Aracil Marco, Adolfo
Efecto de los neuropéptidos codificados en los genes Tac1 y Calca sobre la cicatrización de lesiones experimentales del epitelio corneal.
Dra. Juana Gallar Martínez
Dr. Carlos Belmonte Martínez

Arcas Santos, Jose Miguel
The cold-activated TRPM8 channel: agonism by macrolide immunosuppressants and modultaion by Gq protein-coupled receptors signaling pathways.
Dr. Félix Viana de la Iglesia
Dra. Ana Gomis García

Arora, Vineet
The Roles of GluK4 in amygdala and associated behaviours.
Dr. Juan Lerma Gómez

Fernández Albert, Jordi
Inmediate and deferred epigenomic signatures of in vivo neuronall activation in mouse hippocampus.
Dr. Angel Barco Guerrero

Lipinski, Michal
Role of CBP and P300 in the establishment and maintance of transcriptional programs in adult excitatory neurons.
Dr. Angel Barco Guerrero
Dr. José P. López-Atalaya Martínez

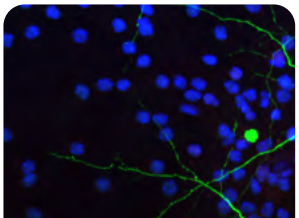
Llinares Benadero, Cristina
Genetic alterations in cortical development as a cause of epileptogenic disorders.
Dr. Víctor Borrell Franco

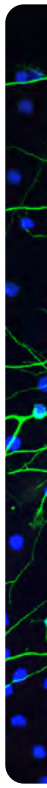
López Madrona, Víctor José
Gamma Oscillations Drive the Phase of Theta Waves in the Hippocampus to Enhance Directed Functional Connectivity During Memory Processes.
Dr. Santiago Canals Gamoneda

Merino Suárez, María Luisa
Métodos Alternativos para el Diagnóstico de la Enfermedad de Ojo Seco: Termografía Corneal y Determinación del Flujo de Secreción Lagrimal Refleja Mediante Estimulación Corneal con CO2.
Dra. Juana Gallar Martínez
Dr. Carlos Belmonte

Ramón Cañellas, Pol
The Role of the Neuroepithelial-glial Niche in Drosophila Larval Neurogenesis: a Transcriptomic Analysis.
Dr. Javier Morante Oria

Valbuena Alvarez, Sergio
Role of GRIK1 Triplication in Physiological and Cognitive Phenotypes in a Mouse Model of Down Syndrome.
Dr. Juan Lerma Gómez





Memoria Anual

2019 - 2020

INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS
Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)
Universidad Miguel Hernández (UMH)
http://in.umh-csic.es/

Av. Santiago Ramón y Cajal s/n
03550 San Juan de Alicante