INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

MEMORIA



2011

MEMORIA 2011

INDICE

01 SALUTACION
02 UN POCO DE HISTORIA
03 DONDE ESTAMOS
04 QUE HACEMOS
05 ADONDE VAMOS
06 HITOS CIENTIFICOS MAS RELEVANTES
07 EL INSTITUTO EN CIFRAS

08 UNIDADES DE INVESTIGACION
09 LINEAS DE INVESTIGACION
10 GRUPOS DE INVESTIGACION

11 PROGRAMA DE DOCTORADO
12 COLABORACIONES Y CONVENIOS
13 SERVICIOS COMUNES E INSTALACIONES

14 PUBLICACIONES
15 SEMINARIOS
16 TESIS
17 OTRAS ACTIVIDADES



CSIC
Consejo Superior de Investigaciones Científicas

UNIVERSITAS Miguel Hernández

INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

01 SALUTACION

JUAN LERMA : Director



El Instituto de Neurociencias (IN) se ha consolidado definitivamente como un centro de excelencia competitivo, siendo en el panorama nacional el centro más importante de investigación en Neurociencias. A pesar de la larga travesía de crisis económica, el IN ha mantenido constante el número de personas que trabajan en él así como el nivel de ingresos competitivos, lo que ha permitido aumentar su productividad y sobre todo el impacto mundial que los estudios desarrollados han tenido. Hay que decir con orgullo, que los valores objetivos de calidad del IN están muy por encima de la media nacional y superan a centros equiparables de toda Europa. No en balde el IN fue uno de los 22 centros seleccionados en todos los campos del saber en toda España para competir por los galardones de excelencia Severo Ochoa el año 2011.

En el terreno de la clasificación del personal, mantenemos una proporción estable de aproximadamente 60% de mujeres y 40% de hombres, y algo más del 20 % de nuestro personal viene de otros países. Llamativamente más del 30% de nuestros investigadores contratados no son de origen español. Lo que habla del grado de internacionalización de nuestro centro. Además en este último año, nuestro compañero Jorge Manzanares ha alcanzado el estatus de Catedrático de Universidad y ha sido nombrado Decano de la Facultad de Farmacia de la UMH.

En el ámbito científico, el IN continúa con el desarrollo de su plan de actuación 2010-2013, que describe las líneas de investigación en desarrollo desde su inicio. En este sentido, el IN sigue progresando tanto en la captación de recursos como en productividad, siguiendo la senda marcada en el plan estratégico anterior. Notable es que más de las ¾ partes del personal corresponde a contratos sufragados con fondos externos conseguidos por los investigadores de este centro de forma competitiva. Ello determina que la producción científica y el impacto internacional del IN sigan incrementándose, reflejando la alta dedicación de su personal a las tareas que tiene encomendadas. Y este último año ha estado lleno de hallazgos relevantes. Ello cumple la misión del IN de generar conocimiento en torno al cerebro y sus mecanismos. Estamos seguros que al lector de esta memoria le será interesante repasar la selección de estos hitos recogidos en una sección específica.

La comparativa de los cuatrienios 2000-03, primero desde su creación como centro mixto, y 2008-11 muestra la evolución del impacto científico del IN en el panorama científico internacional. Este año, no sólo hemos incrementado el número de artículos respecto al de años anteriores, también se ha incrementado el factor de impacto medio de las revistas en las que están publicados, alcanzando una valor de 6.9. Pero quizá más importante sea que el número de citas recibidas en el periodo, sigue aumentando comparativamente. Este dato mide el impacto real de nuestro trabajo en la comunidad científica internacional.

En el año transcurrido, varios miembros del IN han conseguido reconocimientos significativos a su labor investigadora. Por una parte, Oscar Marin recibió el Premio Rey Jaime I de Investigación Básica; Carlos Belmonte recibió la Alta Distinción de la Generalidad Valenciana al Mérito Científico, así como el European Vision Award. Fue nombrado Doctor honoris causa por la universidad de Castilla-la-Mancha y uno de los trabajos dirigidos por él recibió el Premio Pfizer. El que suscribe fue nombrado Presidente de la Sociedad Española de Neurociencias y reelegido Chair del Western Europe Regional Committe de IBRO. Guillermina López Bendito recibió el Premio Olympus-SENC Joven Neurocientífico; Angel Barco fue elegido miembro del Council de la Molecular and Cellular Cognition Society. Angela Nieto fue elegida Presidenta de la EMT International Association (TEMTIA) y Miembro del comité científico del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas. Por otra, Miguel Maravall recibió el prestigioso Premio Alberto Sols al mejor Trabajo de Investigación. Con ello el IN y sus miembros refuerzan su presencia nacional e internacional.

También con orgullo hay que indicar que dos de nuestros investigadores fueron merecedores de uno de los prestigiosos proyectos otorgados por el European Research Council (ERC): Oscar Marin (ERC Advanced Grant) y Eloisa Herrera (ERC Starting Grant), que les permitirá desarrollar sus trabajos de investigación durante los próximo 5 años. Con ello Alicante se sitúa en el epicentro de la excelencia científica.

En este año, el IN otorgó el V Premio Remedios Caro Almela en Neurobiología del Desarrollo. En esta ocasión, la galardonada fue la Dra. Christine E. Holt, de la Universidad de Cambridge. Al acto de la entrega le antecedió la "Caro Almela Lecture" a cargo del galardonado anterior, Dr. Stephen Wilson, del University College of London y le sucedió la sentida entrega de la Medalla de Oro del Instituto de Neurociencias a D. Fernando Martinez Ramos, mecenas e impulsor de la Cátedra Remedios Caro Almela, recientemente fallecido. El espíritu que supo imponer D. Fernando a estas actividades de mecenazgo se vio refrendado por sus hijas e hijo, al firmar el compromiso de mantener el Premio Remedios Caro Almela por al menos otros diez años.

Si en 2010, recién iniciado nuestro segundo plan de actuación, se incorporaron al centro tecnologías de última generación, como la imagen por Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de alto campo y la de selección de células asistida por fluorescencia (FACS), en 2011 hemos sido parcos en nuestras inversiones, quizá pensando en que la crisis de financiación de la ciencia en España podría llegar a amenazar las estructuras más fundamentales del Instituto. Sin embargo, seguimos empeñados, en incorporar al Centro las técnicas más modernas que permitan a nuestros investigadores realizar los experimentos más punteros y avanzar en el conocimiento del cerebro en igualdad con nuestros colegas europeos o americanos.

En 2012 celebramos el año de la Neurociencia. Con tal ocasión y desde el Instituto de Neurociencias queremos insistir en que la Neurociencia cambiará el modo de pensar y actuar de la sociedad del futuro y está llamada a modificar las actitudes y costumbres humanas de forma radical. En esa tarea, quiero agradecer a todos los que mediante su esfuerzo, en uno u otro puesto a lo largo de este año, han contribuido a la misión del IN situándolo en el nivel científico en el que se encuentra, y a las instituciones a las que pertenecemos, CSIC y UMH, por el continuo apoyo a nuestra actividad investigadora.

02 UN POCO DE HISTORIA

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

En 1995, el Instituto de Neurociencias pasó a ser Unidad Asociada al Instituto Cajal del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), que desplazó a Alicante a sus dos primeros grupos de investigación. Un año después, el Instituto fue transferido, junto con la Facultad de Medicina, a la recién creada Universidad Miguel Hernandez de Elche (UMH). Durante ese periodo, laboratorios y servicios del IN se estuvieron ubicados en el edificio de Departamentos de la Facultad de Medicina del Campus Universitario de San Juan. En 2000 el IN se convierte en un Centro Mixto de la UMH y el CSIC, mediante la firma de un convenio entre ambas instituciones. A partir de ese momento, se empieza a incorporar personal científico de plantilla del CSIC así como jóvenes investigadores reclutados a través del Programa Ramón y Cajal.

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



03 DONDE ESTAMOS



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

El nuevo edificio cuenta con un área de unos 9000 m^2 distribuidos en un sótano y tres plantas en las que se sitúan algo más de 50 laboratorios de 60-70 m^2 asignados a los distintos grupos de investigación. Aproximadamente el 30% del espacio total se dedica a servicios comunes (ver gráfica Distribución de Superficies) y en ellos se emplazan sofisticadas instalaciones y equipos de uso común para la investigación neurocientífica. La planta sótano alberga un moderno animalario para ratones modificados genéticamente.

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

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

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

Un segundo nivel de organización se establece en Líneas de Investigación, que agrupan transversalmente a los científicos de las diferentes unidades según sus intereses más particulares. Estas Líneas de Investigación cubren temas concretos muy variados: desde los inicios de la neurogénesis, a la transmisión sináptica en el adulto o las patologías nerviosas. Cada uno de los grupos independientes de investigación del IN pertenece a una unidad y participa en una o más líneas de investigación. Esta estructura horizontal-vertical favorece las interacciones entre los miembros del instituto y aborda el entendimiento del cerebro desde distintas ópticas, técnicas variadas y disciplinas diferentes.

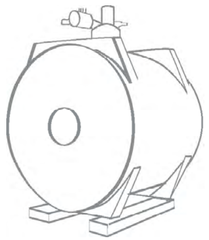
El IN lleva a cabo, además, una importante labor docente, dirigida a la formación de nuevas generaciones de neurocientíficos a través de su programa internacional de Doctorado en Neurociencias, declarado de excelencia por el Ministerio de Educación y pretende ser también un centro de referencia en el que colaboren científicos clínicos y básicos de las más variadas disciplinas y adscripción nacional e internacional.

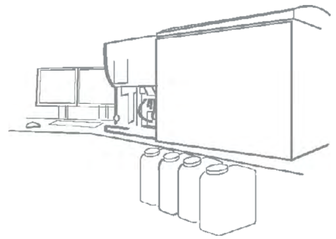
Con la incorporación tanto de jóvenes investigadores como de investigadores seniors y de reconocido prestigio internacional, en los últimos años se ha producido un incremento significativo en personal. El IN acoge actualmente 40 investigadores de plantilla (21 pertenecientes a la Universidad, 19 del CSIC), 7 investigadores contratados, 145 investigadores pre y posdoctorales y 98 personas para el soporte técnico y administrativo (ver gráfica IN en Cifras: Personal).

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



05 ADONDE VAMOS







En 2010 el IN empezó a implementar su segundo Plan Estratégico, que a solicitud del CSIC se elaboró en 2009. En el anterior quedó plasmado su proyecto de futuro para el quinquenio 2005-2009; en éste se han esbozado las líneas maestras para su consolidación, con el claro objetivo de convertirse en un centro de excelencia en el Área Europea de Investigación.

Igualmente se reafirma la vocación de excelencia del Centro y su intención de reforzar y concretar algunas de las actuales líneas de investigación experimental dirigidas al estudio del sistema nervioso. Se aboga por avanzar hacia abordajes multidisciplinares y de sistemas y fortalecer la investigación del IN en torno a las patologías del sistema nervioso. Ello se está llevando a cabo mediante la incorporación al IN de tecnología adecuada y la búsqueda de colaboraciones con hospitales y centros del sistema de salud. El desarrollo de plataformas tecnológicas punteras, como la de técnicas de imagen dirigidas al estudio y exploración del cerebro, es otra de las metas del IN.

El instituto posee una clara vocación internacional y sigue buscando la incorporación de científicos destacados de todos los países y la colaboración intensa con otros centros de investigación, particularmente los europeos.

erc
European Research Council
Funding for top researchers from anywhere in the world

IDEAS

Consolider
Nervous SystemDevelopment and Plasticity
Programa Consolider-Ingenio 2007-2011

Plan Nacional de I+D+I

Plan Nacional de I+D+I

06 HITOS CIENTIFICOS MAS RELEVANTES

Demostrado que el gen CBP, una acetiltransferasa de histonas que regula la expresión génica y cuya mutación causa el síndrome de discapacidad intelectual de Rubinstein Taybi , es necesario para la mejora cognitiva y aumento del nacimiento de neuronas asociados al enriquecimiento ambiental, evidenciando que la experiencia modula la expresión génica cerebral a través de la regulación de proteínas, como CBP, que modifican el epigenoma neuronal .

Demostración de que la perdida en neuronas del cerebro anterior de la proteína CBP, cuya deficiencia en humanos causa el síndrome de discapacidad intelectual de Rubinstein-Taybi, produce una reducción severa de la acetilación de las histonas neuronales dando lugar a defectos en memoria y expresión génica dependiente de actividad, sin afectar la viabilidad celular.

Identificado cientos de genes regulados por actividad e identificando el papel central del factor de transcripción CREB en la transducción de señales desde la membrana hasta el núcleo neuronal.

Descubierto un mecanismo que asegura la formación del sistema nervioso durante el desarrollo embrionario, que depende de dos genes antagónicos, Snail y Sox3.

Encontrado que las proteínas CanoeAF-6 y DE cadherina realizan importantes funciones en la glía dentro del complejo de WrapperNeurexin-IV durante las interacciones neurona-glía

Descrito una nueva función para la red de señalización Rap1-Norberto-Ral-canoe en la regulación de la polaridad cortical y la orientación del huso durante la división asimétrica de los neuroblastos.

Identificados una serie de péptidos palmitoilados capaces de actuar como antagonistas específicos, no competitivos, de los canales catiónicos TRPV1. Estos péptidos, bautizado como TRPducinas, tienen potencial terapéutico en el desarrollo de nuevas terapias contra el dolor.

Demostración de la función de proteína reelina en el control de la neurogénesis en la corteza cerebral.

Descubierto un nuevo mecanismo molecular mediante el cual BDNF controla la maduración de los circuitos inhibitorios, dirigiendo la expresión de una de las enzimas responsables de la síntesis de GABA.

Descubierto que el receptor de quimioquinas Cxcr7 es necesario para regular los niveles de proteína Cxcr4, adaptando así la receptividad de quimioquina en las células que migran. Esta es la primera demostración de que un receptor de quimioquinas modula la función de otro receptor de quimioquina controlando la cantidad de proteína en la superficie celular.

Descubierto que el factor de transcripción Foxd1 especifica la retina temporal controlando la expresión de diversas moléculas de guía axonal, tales como las EphAs/ephrinAs implicadas en el establecimiento de mapas topográficos en los principales centros visuales.

Completado el proyecto colaborativo de la UE (Contrato EU "Eurexpress" VI PM) en el que se ha anotado el patrón de expresión de mas de 16.000 genes en el embrión de ratón de 14.5 días de desarrollo, haciéndose público el transcriptoma casi completo de ratón en la vida embrionaria.

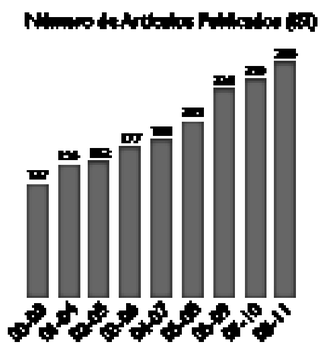
Descrito el origen palial de las neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal (núcleo de Meinert y horizontal de la banda diagonal) que proyectan a la corteza cerebral prefrontal, y que juegan un papel relevante en los sistema cognitivos cerebrales.

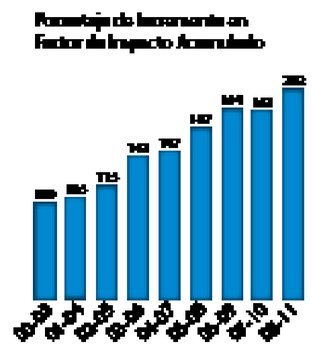
Demostración de que, contrario a los postulados del neodarwinismo, la creación de nuevas proteína puede ocurrir en un único paso evolutivo y que la selección natural puede influir considerablemente en el origen de nuevas proteínas, particularmente cuando estás se generan dentro de genes esenciales.

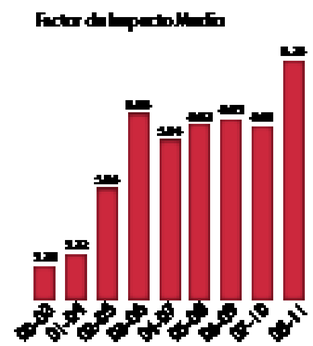
En una búsqueda genética en la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*, se ha descubierto que el microRNAs miR-200 (miR-8 in mosca) regula Notch durante el crecimiento implicando al factor ZEB1, que es clave en ciertos tumores metastáticos humanos.

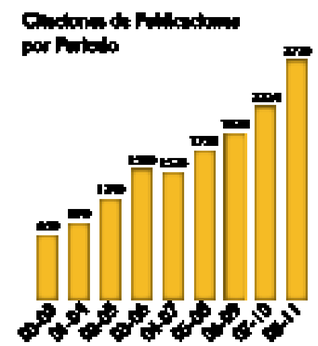
07 EL INSTITUTO EN CIFRAS

PUBLICACIONES E IMPACTO

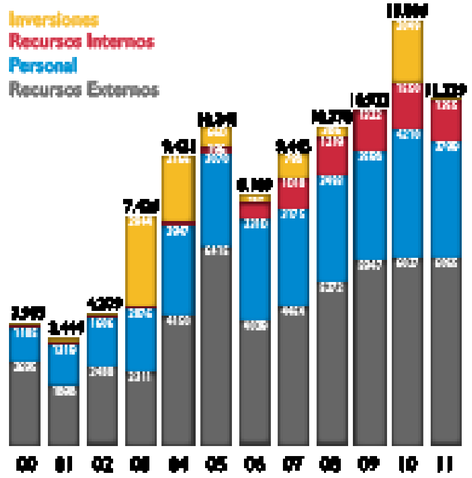








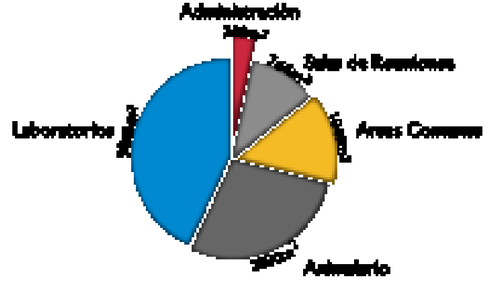
EVOLUCION DE LOS PRESUPUESTOS EN MILES DE EUROS



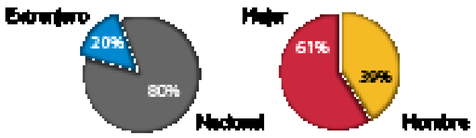
PERSONAL POR CATEGORIA



DISTRIBUCION DE SUPERFICIES



PERSONAL POR ORIGEN Y GENERO

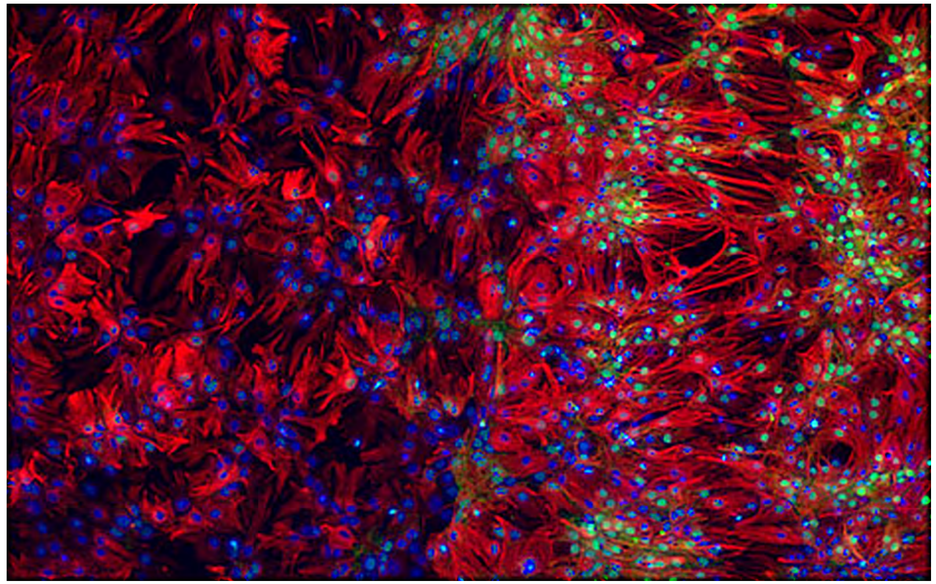


UNIDADES DE INVESTIGACION

NEUROBIOLOGIA CELULAR Y DE SISTEMAS

DIRECTOR: FELIX VIANA

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



NEUROBIOLOGIA DEL DESARROLLO

DIRECTOR: ANGELA NIETO

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

NEUROBIOLOGIA MOLECULAR

DIRECTOR: ANGEL BARCO

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

09 LINEAS DE INVESTIGACION

MORFOGENESIS

COORD: M.A. NIETO

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

TRANSMISIÓN Y PLASTICIDAD SINÁPTICAS

COORD: J. LERMA

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

NEUROBIOLOGÍA DE SISTEMAS

COORD: M. MARAVALL

La neurobiología de sistemas es un área emergente dentro del Instituto y se beneficia del enorme progreso reciente en técnicas computacionales, moleculares y de imagen. Esta línea de investigación estudia las relaciones entre la estructura y la función de los circuitos neuronales.

DIFERENCIACIÓN Y ESPECIFICACIÓN NEURAL

COORD: O. MARÍN

El estudio de los mecanismos que gobiernan la neurogénesis es de gran interés para comprender la organización y evolución del sistema nervioso. También estamos interesados en comprender los mecanismos que controlan la guía de las neuronas en migración y de sus axones durante la formación de circuitos neuronales, uno de los temas de más actualidad en el campo de las neurociencias.

TRANSDUCCIÓN SENSORIAL

COORD: F. VIANA

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

PATOLOGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO

COORD: S. MARTÍNEZ

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

10 GRUPOS DE INVESTIGACION

1 **RECEPTORES Y MECANISMOS IMPLICADOS EN LA ANALGESIA Y LA ADICCION**
Juan J. Ballesta

2 **CONTROL TRANSCRIPCIONAL DE LA PLASTICIDAD NEURAL**
Angel Barco

3 **TRANSDUCCION SENSORIAL Y NOCICEPCION**
Carlos Belmonte, Roberto Gallego, Félix Viana

4 **NEUROGENESIS Y EXPANSION CORTICAL**
Víctor Borrell

5 **CONTROL MOLECULAR DE LA MIELINIZACION AXONAL**
Hugo Cabedo

6 **PLASTICIDAD DE LOS CIRCUITOS CEREBRALES**
Santiago Canals Gamoneda

7 **PROTEINAS PDZ Y REDES DE SEÑALIZACION**
Ana Carmena

8 **NEUROBIOLOGIA MOLECULAR DE RECEPTORES NICOTINICOS NEURONALES**
Manuel Criado

9 **NEUROCIENCIA CELULAR Y CONDUCTUAL**
Carmen de Felipe

10 **MECANISMOS MOLECULARES DE CONTROL DEL CRECIMIENTO Y CANCER EN *Drosophila***
Maria Domínguez

11 **DESARROLLO CORTICAL**
Alfonso Fairén

12 **NEUROBIOLOGIA Y NEUROMODULACION DE LAS ACCIONES OPIOIDES**
Clara C. Faura Giner

13 **NEUROBIOLOGIA OCULAR**
Juana Gallar, Mª Carmen Acosta

14 **NEUROGENETICA DEL DESARROLLO**
Luis García-Alonso

15 **FISIOLOGIA DEL CORTEX PREFRONTRAL**
Emiliot Geijo

16 **TRANSDUCCION SENSORIAL MECANICA EN MAMIFEROS**
Ana Gomis

17 **MECANISMOS MOLECULARES DE LA NEUROSECRECION**
Luis M. Gutiérrez, Salvador Viniegra

18 **DESARROLLO Y ENSAMBLAJE DE LOS CIRCUITOS BILATERALES EN EL SISTEMA NERVIOSO**
Eloísa Herrera

19 **FISIOLOGIA SINAPTICA**
Juan Lerma

20 **MECANISMOS CELULARES Y MOLECULARES DE LAS CONEXIONES CEREBRALES**
Guillermina López-Bendito

21 **NEUROPSICOFARMACOLOGIA TRASLACIONAL DE LAS PATOLOGIAS NEUROLOGICAS Y PSIQUIATRICAS**
Jorge Manzanares

22 **DINAMICA Y PLASTICIDAD DE LAS RESPUESTAS CORTICALES**
Miguel Maravall

23 **ESPECIFICACION Y MIGRACION NEURONAL**
Oscar Marín

24 **LABORATORIO DE NEUROCIENCIA VISUAL**
Luis M. Martínez.

25 **EMBRIOLOGIA EXPERIMENTAL**
Salvador Martínez, Constantino Sotelo

26 **FISIOPATOLOGIA DE LOS MOVIMIENTOS CELULARES EN VERTEBRADOS**
M. Angela Nieto

27 **FORMACION Y REFINAMIENTO DE LOS CIRCUITOS NEURALES**
Beatriz Rico

28 **MECANISMOS MOLECULARES ALTERADOS EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y OTRAS DEMENCIAS**
Javier Sáez Valero

29 **BIOFISICA Y FARMACOLOGIA DE CANALES IONICOS**
Francisco Sala, Salvador Sala

30 **NEUROGENETICA MOLECULAR**
Francisco Tejedor

31 **SENALIZACION CELULAR DURANTE LA MIGRACION NEURONAL**
Miguel Valdeolmillos, Fernando Moya

01 Receptores y mecanismos implicados en la analgésia y la adicción

Juan J. Ballesta UMH

Publicaciones Seleccionadas
Personal

En la actualidad, los analgésicos más potentes de uso clínico son los opioides, aunque su utilización está limitada por sus problemas, entre los que se encuentran la tolerancia, dependencia y adicción. Los receptores nicotínicos neuronales también se hallan implicados en los mecanismos de antinocicepción, siendo algunos agonistas nicotínicos analgésicos más potentes que la morfina. El uso de agonistas nicotínicos como analgésicos se ve limitado, como en el caso de los opioides, por la tolerancia, la dependencia y la adicción, además de otros efectos no deseados. Por otra parte, en España, el tabaco es la causa más frecuente de adicción, siendo la prevalencia de la adicción al tabaco de un 30% aproximadamente en personas mayores de 15 años. El dramatismo de esta adicción radica en el hecho de que la mitad de los adictos mueren de enfermedades relacionadas con fumar tabaco. La nicotina constituye la principal sustancia adictiva del tabaco, ya que están implicados en los fenómenos de tolerancia, dependencia y adicción diversos subtipos de receptor nicotínico, así como otros receptores, como dopaminérgicos, glutamatérgicos, gabaérgicos, serotoninérgicos, opioides y cannabinoides.

En dicho contexto, mediante métodos bioquímicos y tests de comportamiento pretendemos estudiar el papel de los diferentes receptores y mecanismos post-transduccionales en la tolerancia a los efectos analgésicos de agonistas nicotínicos, así como en la dependencia y adicción a la misma.

02 Mecanismos transcripcionales y epigenéticos de la plasticidad neuronal

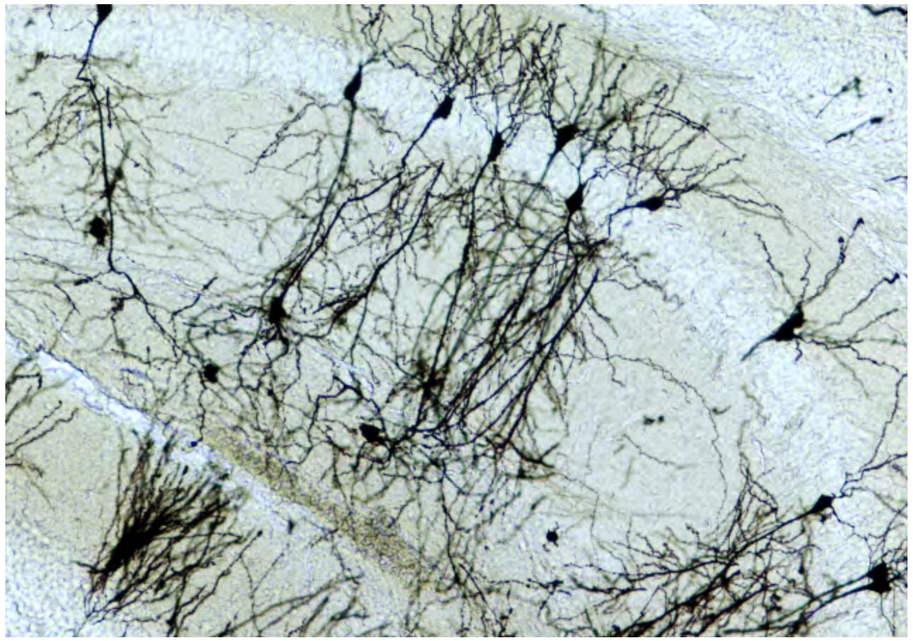
Angel Barco CSIC

Publicaciones Seleccionadas
Personal

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

Papel de la expresión génica dependiente de actividad en plasticidad neuronal. Los modelos celulares actuales para explicar cómo se forman las memorias proponen que los recuerdos están codificados en forma de cambios en la fuerza de conexiones sinápticas específicas. Estos cambios requieren a su vez de cambios en la expresión génica de las neuronas. Diversos factores de transcripción han sido implicados en este proceso. En nuestro laboratorio investigamos el papel de CREB y de otros factores de transcripción regulados por actividad en el cerebro adulto usando una aproximación multidisciplinar que combina estudios de genética, biología molecular y celular, electrofisiología y estudios de conducta. También utilizamos las nuevas tecnologías postgenómicas para el análisis de la expresión génica, tales como las micromatrices de ADN y la secuenciación masiva de cromatina inmunoprecipitada (ChIPseq), para identificar nuevos genes candidatos implicados en plasticidad , aprendizaje y memoria.

Plasticidad neural y remodelado de la cromatina. La acetilación y la metilación de los nucleosomas son mecanismo de marcaje epigenético de la cromatina que pueden contribuir a controlar la actividad de loci importantes en plasticidad neuronal. En el laboratorio, estamos interesados en explorar la contribución del remodelado de cromatina en procesos de aprendizaje, estabilidad de memoria, y otros cambios persistentes del comportamiento. También investigamos en animales modelos de diversos trastornos neurológicos, tales como el corea de Huntington y algunos síndromes de discapacidad intelectual, que han sido asociados a trastornos de la maquinaria epigenética neuronal.



03 Transducción sensorial y nocicepción

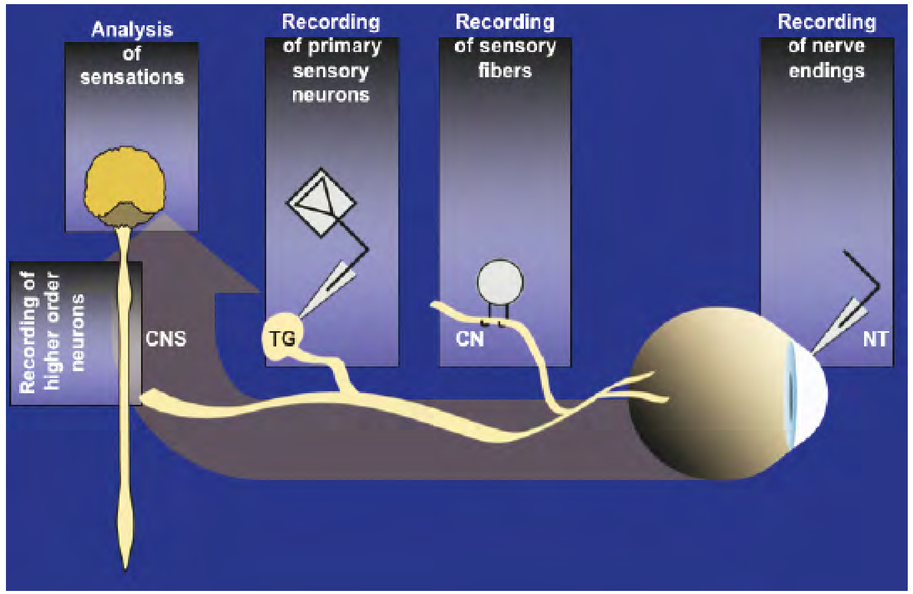
Carlos Belmonte UMH
Roberto Gallego UMH
Félix Viana CSIC

Publicaciones Seleccionadas
Personal

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

Nuestro grupo está interesado en descifrar los mecanismos celulares y moleculares que determinan la activación de los termorreceptores, los mecanorreceptores de alto y bajo umbral, así como los nociceptores polimodales y silentes de los mamíferos. Estamos especialmente interesados en identificar los determinantes de la especificidad así como los mecanismos que establecen los distintos umbrales de respuesta y los cambios que se producen como consecuencia de la lesión de los axones periféricos. Para ello utilizamos varios abordajes experimentales, que van desde el análisis molecular de los canales iónicos y moléculas receptoras que median la transducción del estímulo, hasta registros de la actividad nerviosa sensorial en células aisladas, tejidos "in vitro" y animales anestesiados.

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



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

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

04 Neurogénesis y expansión cortical

Víctor Borrell CSIC

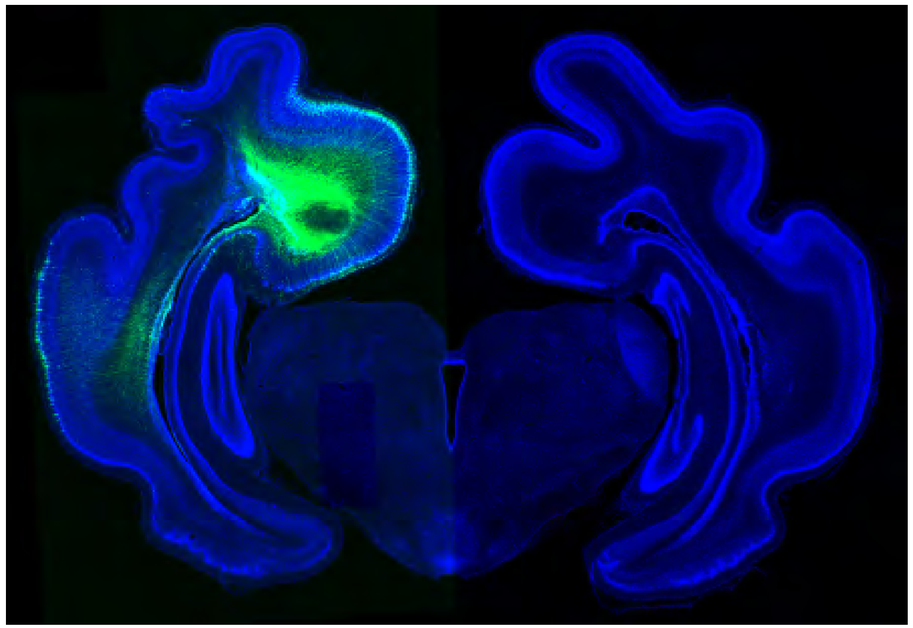
Publicaciones Seleccionadas
Personal

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

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

Estamos interesados en la identificación y análisis de los mecanismos celulares y moleculares implicados en la expansión y el plegamiento normales de la corteza cerebral en mamíferos. Para ello utilizamos una combinación de herramientas genéticas (electroporación in vitro e in vivo, vectores virales, ratones transgénicos y knock-out), técnicas de embriología experimental, técnicas de imagen de última generación y métodos estándar de histología y biología celular y molecular, haciendo uso de varias especies animales como modelos experimentales.

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



05 Control molecular de la mielinización axonal

Hugo Cabedo UMH

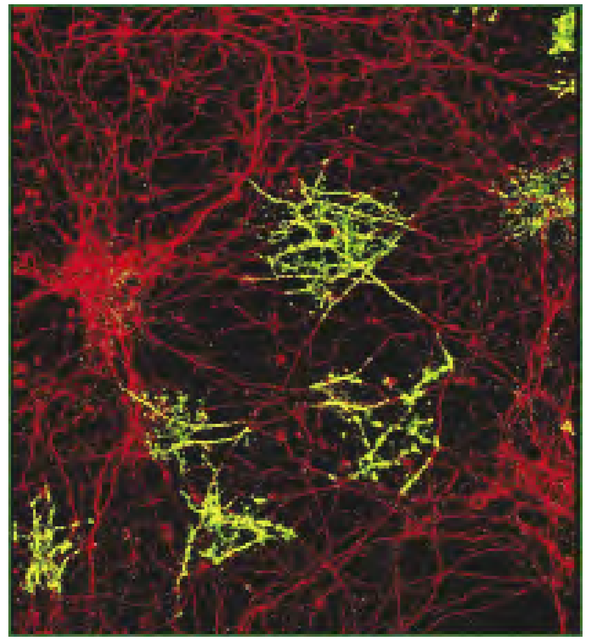
Publicaciones Seleccionadas
Personal

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

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

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

Actualmente nuestros intereses se centran en explorar las consecuencias de la sobre-activación "in vivo" de la vía NRG1-erbB sobre el desarrollo, diferenciación y capacidad de mielinización de las células de Schwann. También pretendemos conocer el posible papel de la activación de esta vía en la fisiopatología de la neurofibromatosis y en el desarrollo de los tumores malignos del SNP que se asocian con frecuencia a esta enfermedad. Por último, exploramos a su vez la posibilidad de utilizar el bloqueo de esta vía para el tratamiento de la neurofibromatosis y de los tumores malignos asociados. Puesto que la inhibición de la vía NRG1-erbB es actualmente utilizada en el tratamiento de otros tipos de tumores (como el cáncer de mama), podría resultar relativamente sencillo, en un futuro próximo, utilizar esta misma estrategia para el tratamiento de los tumores del sistema nervioso periférico.



06 Plasticidad de los circuitos cerebrales

Santiago Canals Gamoneda CSIC

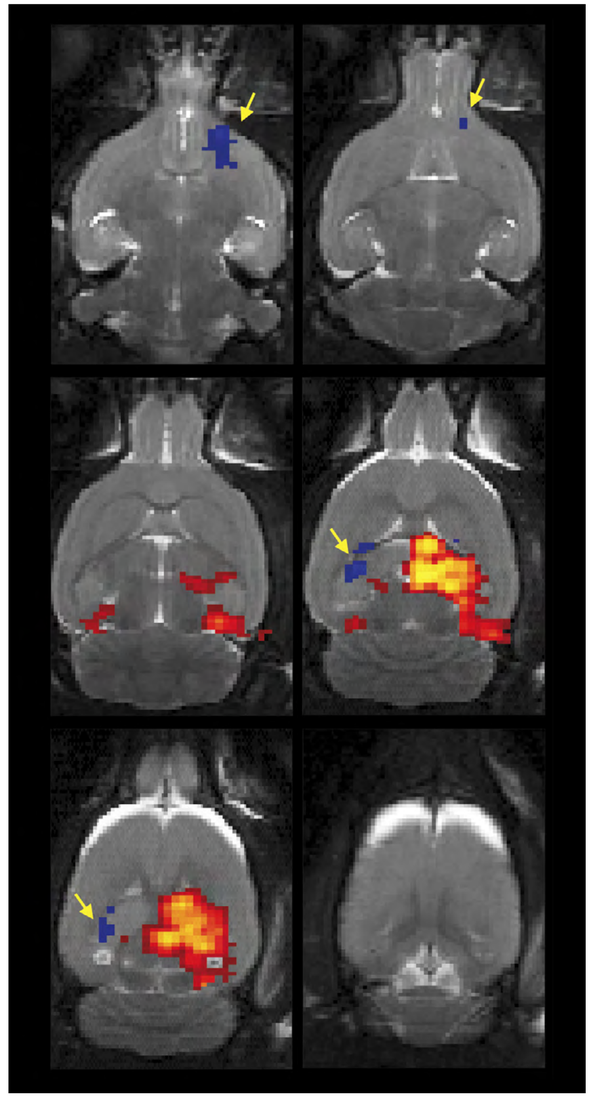
El trabajo en nuestro laboratorio se centra en dos líneas de investigación: plasticidad de las redes neuronales y metabolismo energético cerebral.

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

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

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

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



07 Proteinas PDZ y redes de señalización

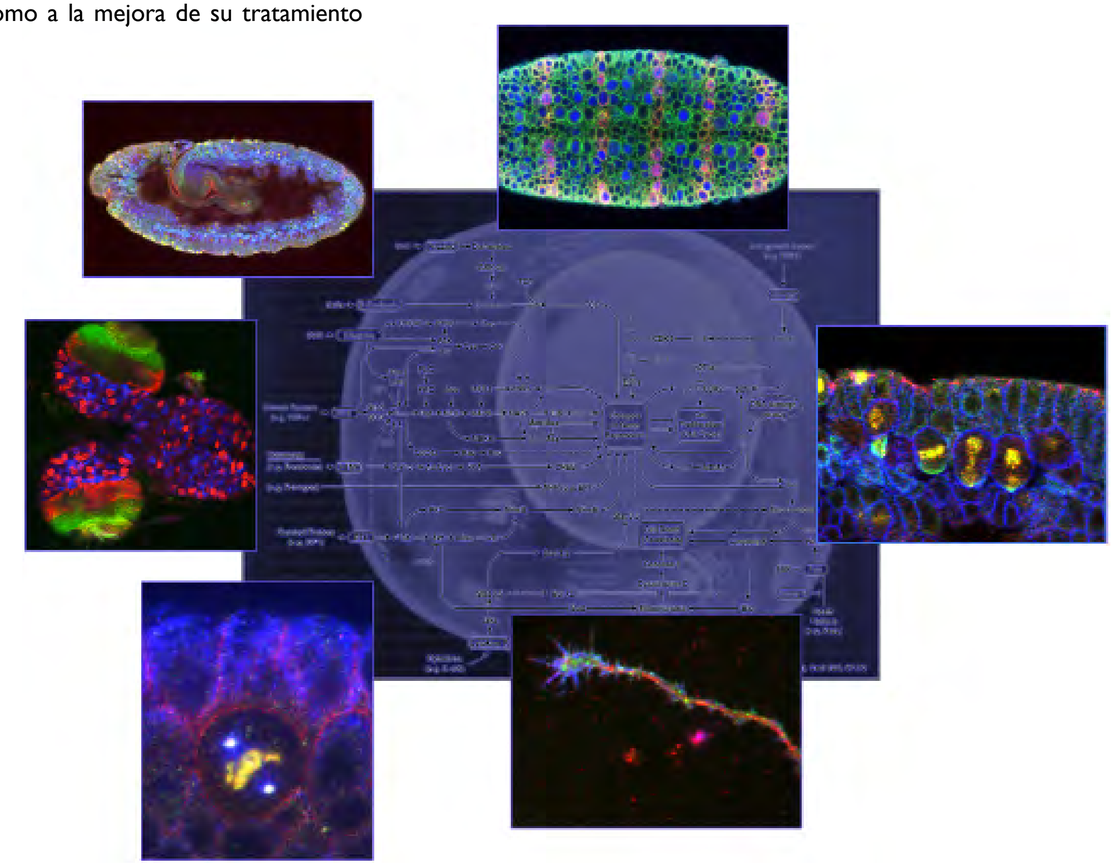
Ana Carmena CSIC

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

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

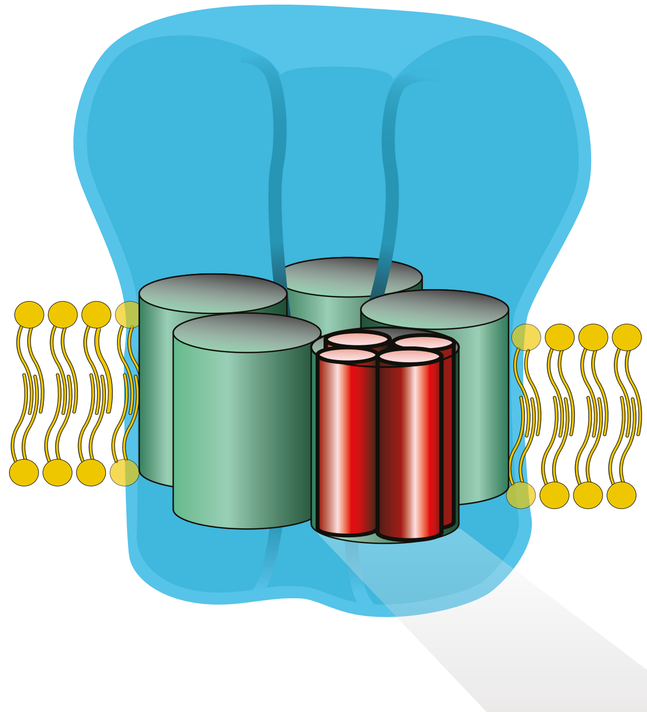
Nuestro grupo analiza la función de proteínas PDZ, incluida la proteína PDZ Canoe/AF-6, durante procesos biológicos fundamentales para la generación de identidades neurales, tales como la división celular asimétrica y la diferenciación neural. Este análisis lo llevamos a cabo mediante un abordaje multidisciplinar, en el cual se integran técnicas de Genética, Biología Celular, Bioquímica y Biología Molecular. El desarrollo embrionario/larvario de *Drosophila melanogaster* constituye nuestro sistema modelo.

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



08 Neurobiología molecular de receptores nicotínicos neuronales

Manuel Criado UMH

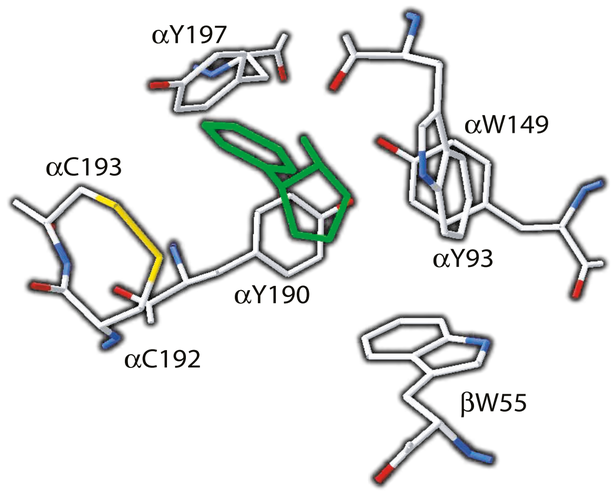


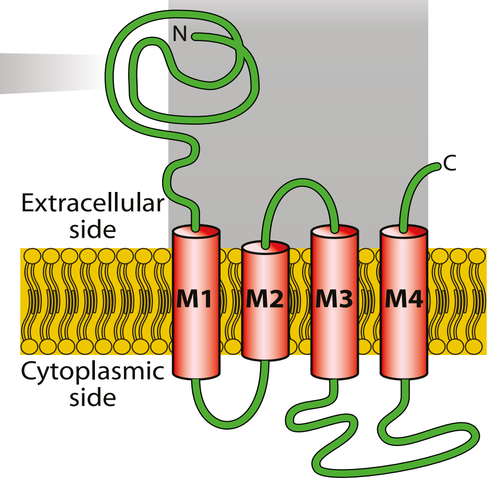
El receptor nicotínico de acetilcolina se halla ampliamente distribuído en los sistemas nerviosos central y periférico. Importantes funciones y patologías específicas del sistema nervioso tales como memoria, ansiedad, analgesia, circulación cerebral, adicción a nicotina y enfermedad de Alzheimer podrían mejorar su conocimiento y/o tratamiento por medio del estudio de los mecanismos que regulan la función y expresión de receptores nicotínicos neuronales. Con este fin se aplican técnicas de biología molecular y biología celular en los siguientes proyectos:

Mecanismos que gobiernan la expresión funcional de receptores nicotínicos. Utilizando mutantes específicos se estudia el ensamblaje de subunidades y la activación ("gating") del receptor.

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

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





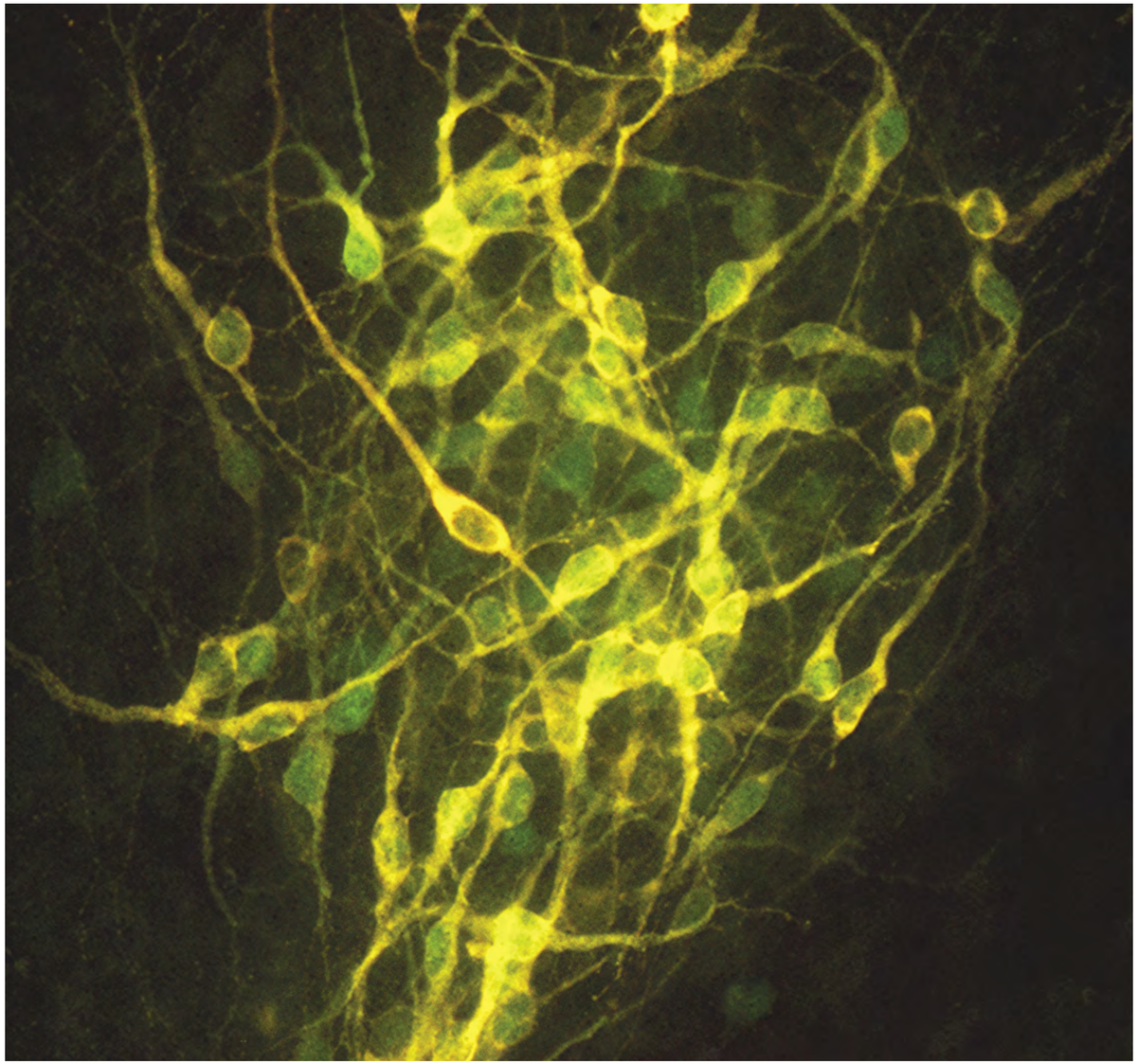
09 Neurociencia celular y conductual

Carmen de Felipe UMH

Publicaciones Seleccionadas
Personal

En el laboratorio estamos enfocados en examinar la implicación de la SP en los efectos de tolerancia, recompensa y dependencia a las drogas de abuso, utilizando para ello animales knockout del gen NK1. Se estudian las bases conductuales y moleculares de los efectos de morfina en comparación con los psicoestimulantes (cocaína y anfetamina) que también inducen adicción, y la localización morfológica de las áreas cerebrales implicadas. Estamos analizando la posible asociación o disociación de los sustratos neurales que median los muy variados efectos de la morfina: analgesia, recompensa, tolerancia, dependencia, activación motora, síndrome de abstinencia. Además, estudiamos los mecanismos neurales implicados en la recaída y la conducta de búsqueda compulsiva de las drogas.

Teniendo en cuenta que: a) la sustancia P está implicada en la generación de las respuestas al estrés, la depresión y la ansiedad; b) el estrés es un factor que precipita la recaída en la drogadicción en humanos y en la autoadministración de drogas en animales; c) la respuesta al estrés se atenúa por antagonistas del receptor NK1 ó con la eliminación genética de este receptor, se puede sugerir que, de probarse las hipótesis propuestas en este proyecto, la generación de nuevos fármacos que antagonicen las acciones de SP constituirían una nueva aproximación para el tratamiento de la drogodependencia y en la prevención de las recaídas en las curas de desintoxicación.



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

Maria Domínguez CSIC

Publicaciones Seleccionadas
Personal

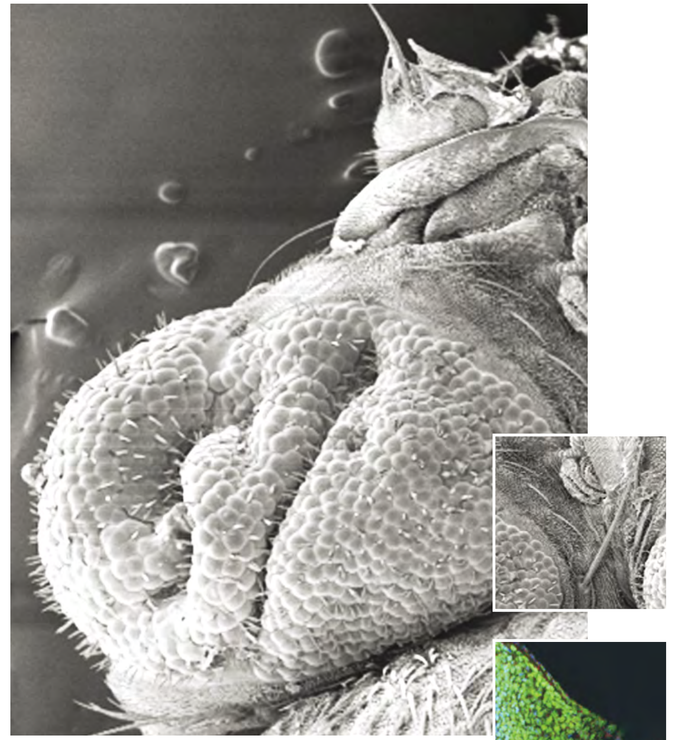
Nuestros estudios se centran en cuatro proyectos:

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

Control del crecimiento por señales "organizadoras": Nuestro trabajo y el de otros grupos ha mostrado que Notch y Hedgehog juegan un papel decisivo en la creación y regulación de unas regiones especializadas denominadas "organizadores" que promueven el crecimiento, patrón y diferenciación del ojo de *Drosophila melanogaster*. Puesto que las mismas señales organizadoras son usadas una y otra vez para dirigir el crecimiento de estructuras tan diversas como los ojos, el tubo neural, los somitos o las extremidades, una pregunta clave es cómo estas señales organizadoras instruyen a las células de una forma especifica. Recientemente hemos descubierto que Notch imparte especificidad durante el crecimiento del ojo a través de la activación transcripcional de eyegone y un factor difusible denominado four-jointed. Nuestros estudios han mostrado que eyegone es a la vez necesario y suficiente para mediar la respuesta específica de crecimiento de Notch en el ojo. El gen eyegone codifica un miembro de la familia PAX de proto-oncogenes, pero difiere de las formas PAX canónicas en que carece de un dominio "paired" completo -un dominio de unión a DNA presumiblemente esencial para la capacidad oncogénica de las proteínas PAX. Curiosamente, encontramos que la isoforma de humanos PAX6 (5a), que como eyegone carece de un dominio paired completo, es capaz de inducir tumores *in vivo*, mientras que la isoforma PAX6 canónica (y presuntamente la forma oncogénica) apenas afecta el crecimiento. Four-jointed y su homólogo en vertebrados Fjx, son dianas de Notch en diversos tejidos. Nuestros estudios recientes indican que en el desarrollo del ojo, fpour-jointed sirve de nodo para integrar la función de crecimiento global por el organizador de Notch con la respuesta celular autónoma de la vía de supresor de tumores Hippo/MST.

Búsquedas genéticas de nuevos genes inductores de tumores: Hace siete años iniciamos una búsqueda genética de alto rendimiento para identificar nuevos genes y redes causativos de cáncer. A través de estas búsquedas genéticas identificamos nuevos genes de crecimiento tisular y cáncer. Destacamos dos represores epigenéticos, Pipsqueak y Lola, que cuando se co-expresan con el ligando del receptor Notch Delta actúan como potentes inductores de crecimiento tumoral y metástasis a través del silenciamiento del gen Retinoblastoma-family-protein (Rbf). Además, nuestro trabajo y el del Dr. Ferrando y Dr. Palomero en el Institute for Cancer Genetics, en la Universidad de Columbia (EEUU) han desvelado la conexión entre Notch y la vía de Pten/PI3K/AKT en formación de tumores epiteliales invasivos y leucemias. Estos hallazgos permitieron conectar, por primera vez, la via de señalización de Notch, la maquinaria de silenciamiento epigenético, y el control del ciclo celular durante el proceso de tumorigenesis. Recientemente hemos identificado, en colaboración con el Dr. Borggrefe en el Max Planck Institut de Frieburg, la histona demetilasa Lid/KDM5A como un componente integral del complejo de silenciamiento de Notch en crecimiento y tumores y al microRNA miR-200c/miR-8 como un regulador de la vía de Notch en desarrollo y tumores metastáticos.

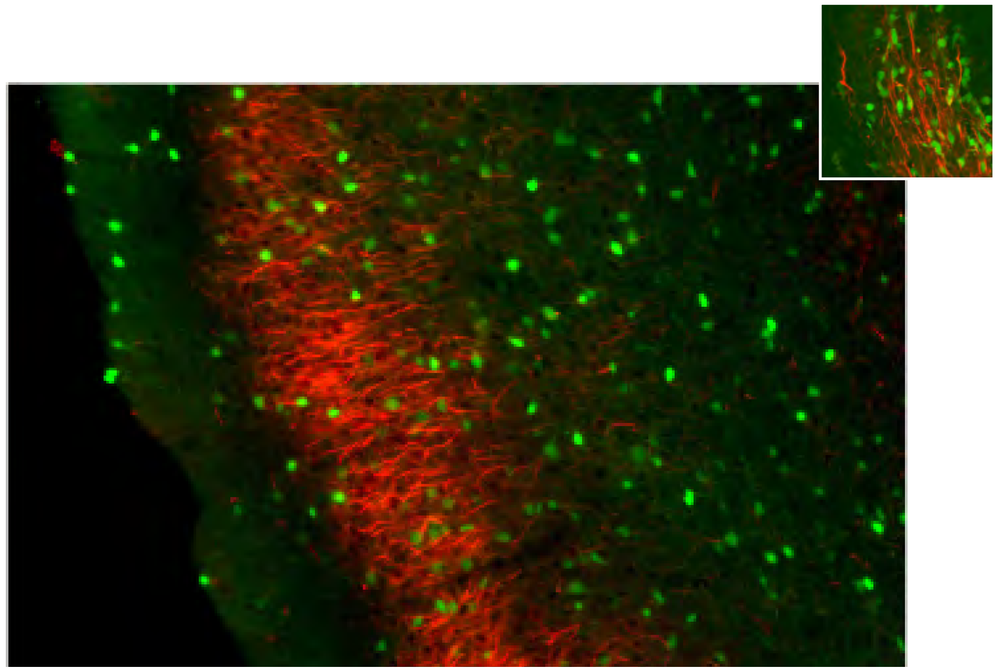
Modelos en Drosophila de tumores metastáticos: *Drosophila*, uno de los organismos que más información ha aportado a la Biología del Desarrollo, ha emergido recientemente como un modelo genético alternativo para el estudio de las bases genéticas del cáncer. Haciendo uso de los modelos de tumores que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



11 Desarrollo cortical

Alfonso Fairén CSIC

La función cerebral depende de la integración ordenada de las neuronas en microcircuitos durante el desarrollo. El interés del grupo es el desarrollo cortical. En primer lugar, estamos estudiando diversas clases de neuronas tempranas transitorias que desempeñan papeles funcionales en el desarrollo cortical. Las células de Cajal-Retzius sintetizan y secretan Reelina, una molécula de matriz extracelular que controla la correcta organización laminar de la corteza cerebral. Estamos analizando las posibles funciones de cascadas de segundos mensajeros en el control del procesamiento y secreción de Reelina en estas células. También estamos tratando de caracterizar en términos moleculares las células de Cajal-Retzius que se originan en la eminencia talámica. Otro grupo de neuronas tempranas son aquellas cuyos axones proyectan al subpalio. Estas neuronas residen en primer lugar en la preplaca, un compartimiento transitorio del esbozo cortical y, a continuación, en la subplaca después de la partición de la preplaca. Sin embargo, algunas de estas neuronas de proyección no se asocian con la subplaca sino que permanecen en la zona marginal de la corteza a lo largo del periodo prenatal. Hemos encontrado que existen diferentes subpoblaciones de neuronas de proyección cuyos axones se distribuyen selectivamente en ciertos territorios subpaliales. Estas proyecciones axonales específicas no han sido identificadas aún en otras especies de mamíferos. Estamos abordando desde un punto de vista comparativo los patrones de conectividad axonal de neuronas tempranas en otras especies de mamíferos y en muestras humanas.



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

12 Neurobiología y neuromodulación de las acciones opioides

Clara C. Faura Giner UMH

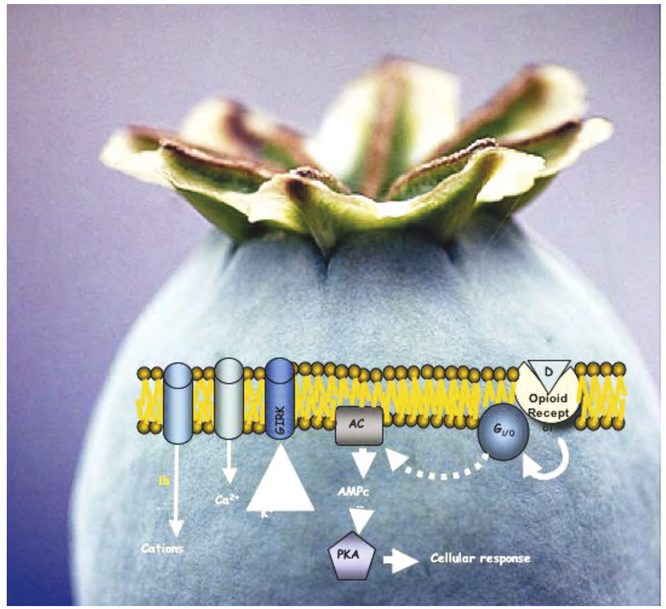
Publicaciones Seleccionadas
Personal

La optimización de los tratamientos analgésicos es una necesidad sociosanitaria prioritaria. Los analgésicos opioides siguen siendo los más potentes y útiles en dolor severo. Sin embargo, su utilización no está exenta de problemas (variabilidad en la analgesia, tolerancia, dependencia, adicción y alteraciones psicomotoras). Sería realmente beneficioso conocer las bases neurobiológicas de dichas acciones y su posible manipulación para optimizar la eficacia analgésica en los pacientes con dolor, minimizando los efectos indeseados.

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

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

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



13 Neurobiología ocular

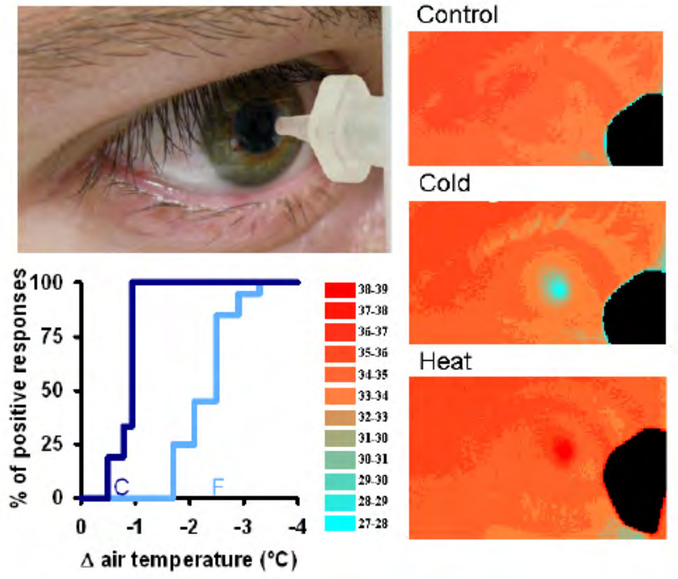
Juana Gallar UMH
Mª Carmen Acosta UMH

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

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

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

Publicaciones Seleccionadas
Personal



14 Neurogenética del desarrollo

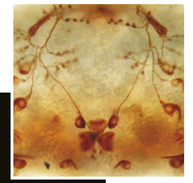
Luis García-Alonso CSIC

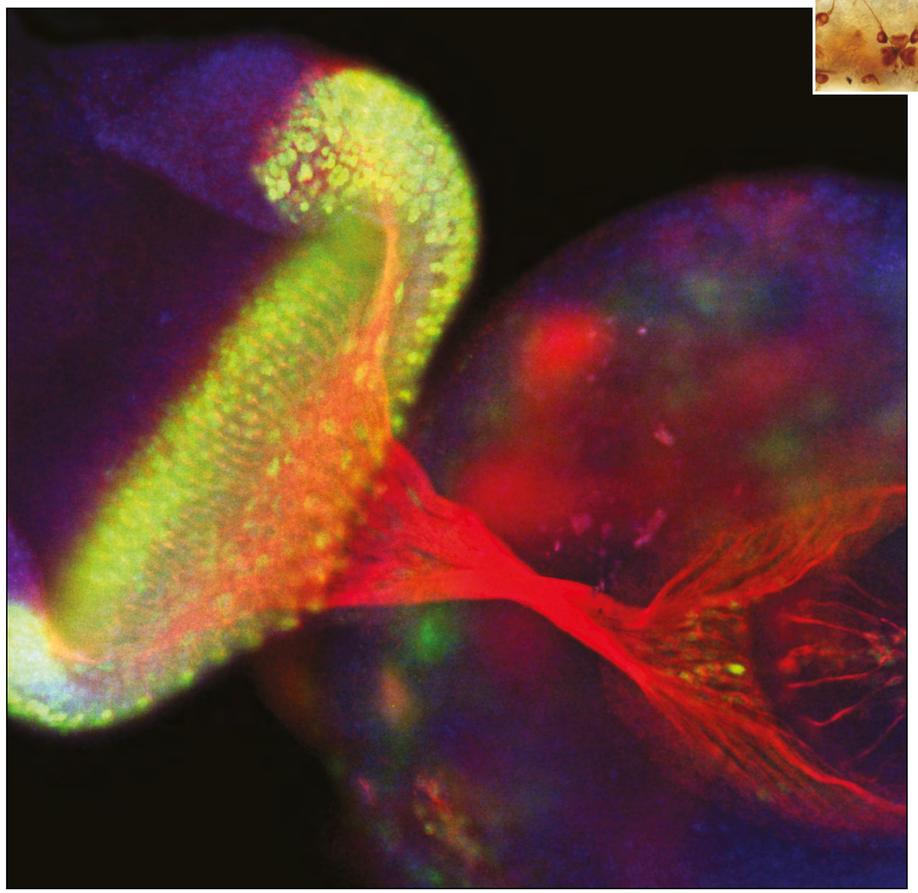
Publicaciones Seleccionadas
Personal

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

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

Además estudiamos la función de Reelina, una proteína de comunicación celular en vertebrados que se perdió tempranamente durante la evolución de los animales invertebrados. Nuestro trabajo demuestra que la función de Reelina en el control de la señalización de Notch puede ser revelada en individuos transgenicos en Drosophila.



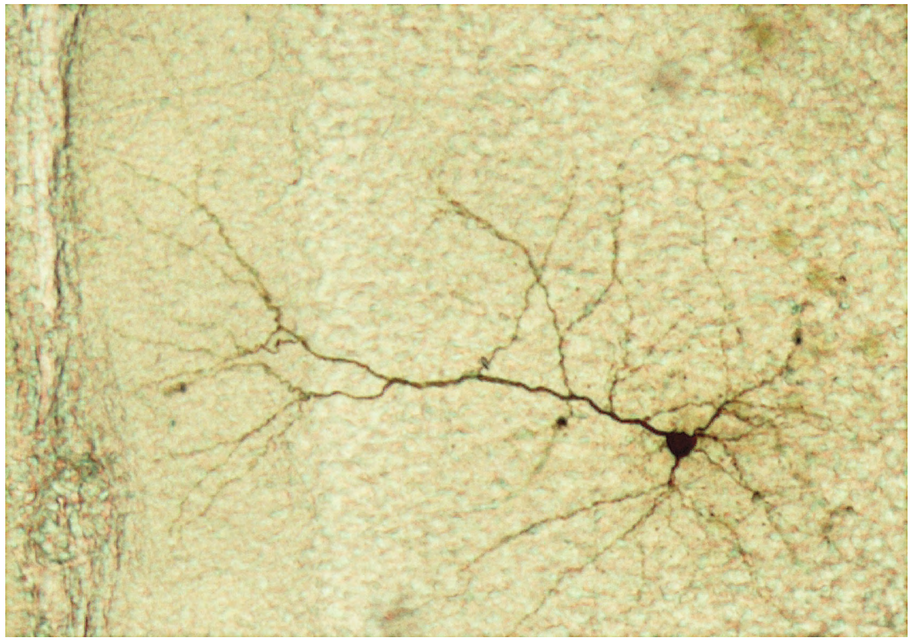


15 Fisiología de la corteza cerebral

Emilio Geijo UMH

Publicaciones Seleccionadas
Personal

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



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

16 Transducción sensorial mecánica en mamíferos

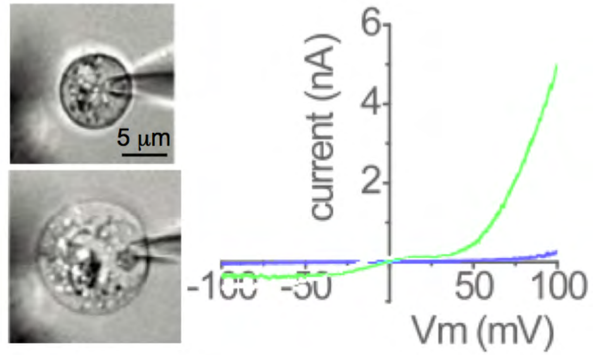
Ana Gomis CSIC

Publicaciones Seleccionadas
Personal

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

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

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



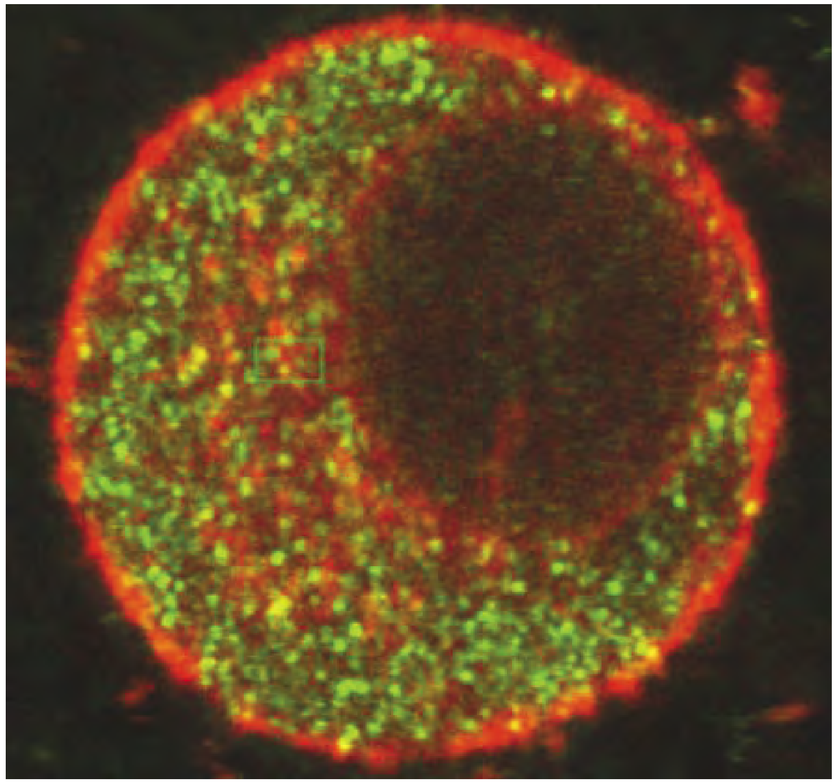
17 Mecanismos moleculares de la neurosecreción

Luis M. Gutiérrez UMH
Salvador Viniegra UMH

Publicaciones Seleccionadas
Personal

Mecanismos moleculares de la exocitosis en un modelo neuroendocrino: la participación de proteínas del complejo de atraque vesicular y del citoesqueleto. La célula cromafin adrenomedular es uno los modelos experimentales que más ha contribuido al entendimiento del proceso 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 binomio motor actina-miosina en el transporte vesicular acaecido durante la neurosecreción; y por otro lado, la determinación de los aminoácidos fundamentales para que proteínas como sinaptobrevina o SNAP-25 desarrollen su papel esencial durante la fusión de membranas. Para ello se han desarrollado estrategias que combinan el empleo de herramientas moleculares como anticuerpos, diseño de péptidos y sobreexpresión de proteínas alteradas con técnicas biofísicas y de imagen (Microscopía confocal y TIRFM) para la determinación de la neurosecreción a niveles de célula única e incluso de fusiones individuales de vesículas.



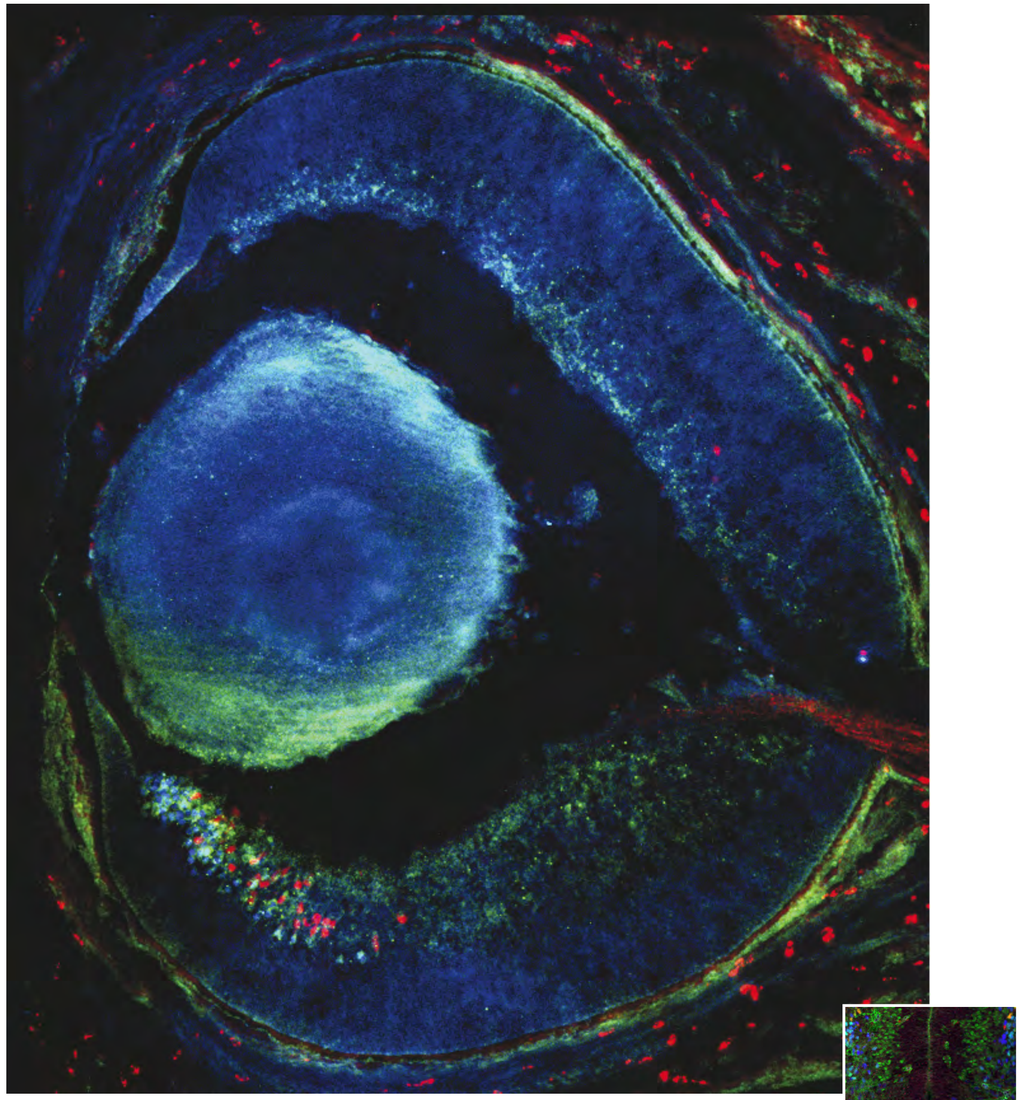
18 Desarrollo y ensamblaje de los circuitos bilaterales en el sistema nervioso

Eloísa Herrera CSIC

La mayoría de los metazoos son bilateralmente simétricos y muchas de las funciones neuronales en el adulto, incluyendo la interpretación de la información sensorial y la coordinación de la locomoción, dependen de la coherente comunicación entre los dos hemisferios cerebrales. Para integrar la información sensorial procedente de ambos lados del cuerpo y elaborar una respuesta coordinada, el sistema nervioso necesita de la función de neuronas cuyos axones cruzan la línea media (fibras contralaterales) y de neuronas cuyos axones proyectan en el mismo lado que donde se origina su cuerpo celular (fibras ipsilaterales). Alteraciones en la decisión de cruzar o no la línea media durante el desarrollo embrionario o en el ensamblaje o la función de los circuitos bilaterales en el cerebro pueden pertubar el establecimiento de la lateralidad axonal con consecuencias patológicas en la función visual o en la coordinación motora entre otras.

En nuestro laboratorio utilizamos el desarrollo del sistema visual y la médula espinal de mamíferos como procesos modelo para identificar los mecanismos moleculares que generan la divergencia axonal en la línea media durante el desarrollo y ensamblaje de los circuitos bilaterales.

Publicaciones Seleccionadas
Personal



19 Fisiología sináptica

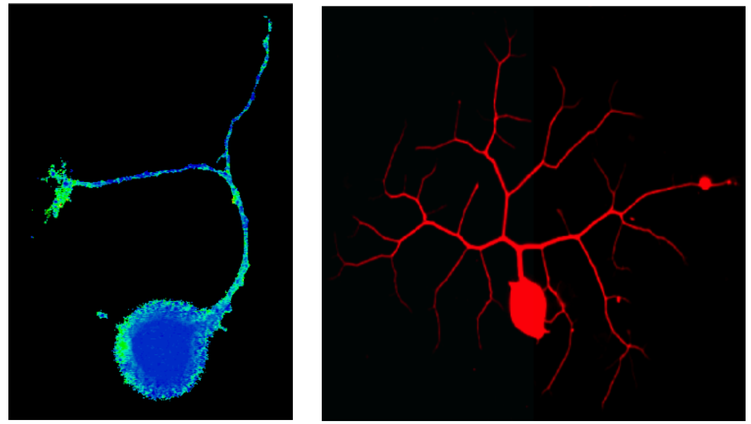
Juan Lerma CSIC

Publicaciones Seleccionadas
Personal

Las neuronas se comunican por medio de sustancias neuroactivas que tras ser liberadas activan proteínas específicas en la membrana postsináptica. Este es un proceso finamente regulado del cual depende el funcionamiento correcto del cerebro, es decir, de nosotros mismos. Uno de los objetivos de la Neurociencia moderna es identificar el proteoma sináptico y caracterizar el papel jugado por cada uno de las proteínas en el proceso de la neurotransmisión. Una parte importante de este proteoma lo constituyen los receptores postsinápticos, proteínas encargadas de traducir el mensaje químico en actividad eléctrica o metabólica. Nuestro grupo ha estudiado la estructura y la función de los receptores de glutamato, que constituye el principal sistema de señalización en el cerebro dado que abarca más del 90% de la neurotransmisión excitadora. Para ello, hemos desarrollado y combinado técnicas moleculares y electrofisiológicas.

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

La idea de que los KARs activan una proteína G nos ha llevado a buscar proteínas interactuantes que puedan influenciar tanto su correcta localización como las capacidades de señalización. Por ello, el principal objetivo de nuestro laboratorio en los años venideros será la identificación de proteínas de andamiaje y la evaluación de su papel en las capacidades de señalización de los KARs usando diversos modelos experimentales. Mediante técnicas proteómicas que han incluyendo el análisis de geles bidimensionales con espectrometría de masas, hemos identificado un conjunto de más de 20 proteínas que forman parte del interactoma de estos receptores y analizado el impacto de algunas de ellas sobre las posibles funciones que los receptores de kainato pueden tener en la fisiología neuronal. Entre las proteínas identificadas se encuentra la de origen presináptico SNAP25, la cual hemos demostrado juega un papel fundamental e inesperado en la endocitosis de estos receptores desde la membrana sináptica, siendo responsable de un tipo de plasticidad sináptica de larga duración específica del componente sináptico mediado por los receptores de kainato. Por otra parte hemos identificado la subunidad del receptor de kainato que positivamente interacciona con una proteína Go, y que muy probablemente es el responsable de la señalización no canónica que estos receptores presentan. Igualmente hemos identificado y analizado nuevas rutas de señalización disparadas por estos receptores que junto a sus proteínas interactuantes influyen llamativamente la maduración neuronal y la proliferación neurítica. La regulación de los receptores por estas proteínas provee de estrategias novedosas para influenciar su función finamente y puede constituir una vía de desarrollo de nuevas fármacos activos en problemas de excitabilidad, como la epilepsia.



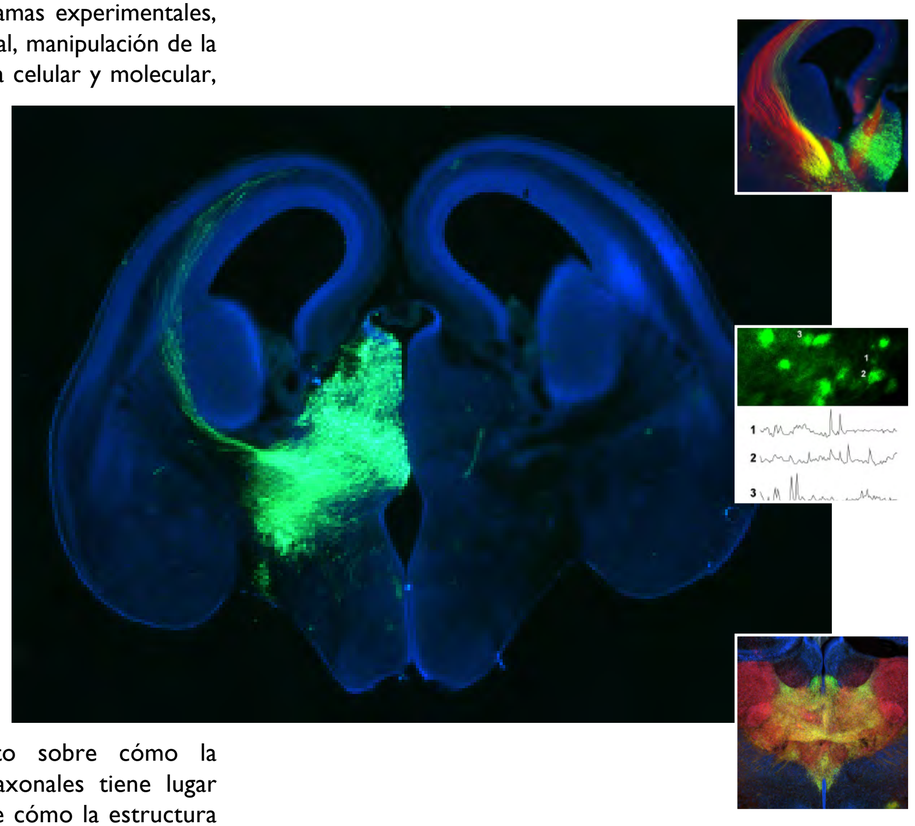
20 Mecanismos celulares y moleculares de las conexiones cerebrales

Guillermina López-Bendito CSIC

Publicaciones Seleccionadas
Personal

El objetivo general de nuestro laboratorio es comprender los mecanismos celulares y moleculares implicados en la guía axonal de los principales tractos axonales del cerebro de mamíferos. En particular, nuestro interés se centra en estudiar cómo se forma uno de los sistemas axonales más complejos: el sistema talamocortical. El desarrollo de la proyección talamocortical requiere del establecimiento preciso de la especificidad topográfica de sus conexiones. Cada núcleo principal del tálamo dorsal recibe información sensorial específica, y proyecta de forma topográfica a un área cortical primaria a la que confiere una modalidad sensorial única. Dentro de cada área cortical se produce un segundo nivel de organización topográfica en la que las proyecciones talámicas adquieren una organización interlaminar precisa, permitiendo la generación de representaciones espaciales específicas a cada área cortical. Por lo tanto, el nivel de organización y especificidad de la proyección talamocortical resulta ser mucho más complejo que el de otros sistemas de proyección del sistema nervioso central. La hipótesis de trabajo de nuestro laboratorio es que la proyección talamocortical influye y mantiene la estructura funcional del cerebro. Así pues, creemos que procesos de re-establecimiento y plasticidad de las conexiones de la corteza cerebral pueden ser iniciados mediante mecanismos dependientes de actividad neuronal en el tálamo.

En el laboratorio estamos abordando tres preguntas principales: i) cómo se produce el control transcripcional de la topografía talamocortical; ii) cómo los axones talamocorticales integran distintas vías de señalización para dar una respuesta de comportamiento única, y iii) cuales son los mecanismos dependientes de actividad neuronal implicados en la guía axonal, formación y plasticidad de las conexiones talamocorticales. En el contexto de dichos proyectos utilizamos varios programas experimentales, que incluyen: imagen en tiempo real, manipulación de la expresión de genes *in vivo*, biología celular y molecular, bioquímica, cultivos celulares y electrofisiología. Además, nuestro grupo ha establecido con éxito la técnica de electroporación in utero sobre neuronas del tálamo dorsal in vivo. Así, hemos realizado experimentos de ganancia y pérdida de función para poner de manifiesto nuevos mecanismos implicados en la guía de esta proyección axonal (ver Current Biology 25,1478-55(2011), Neuron 24, 1085-98 (2011), PLoS Biology 7, e98 (2009), J Neurosci 27, 3395-407 (2007), Cell 125, 127-42 (2006), Nat Rev Neurosci 4, 276-8 (2003)).



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

21 Neuropsicofarmacología traslacional de las patologías neurológicas y psiquiátricas

Jorge Manzanares UMH

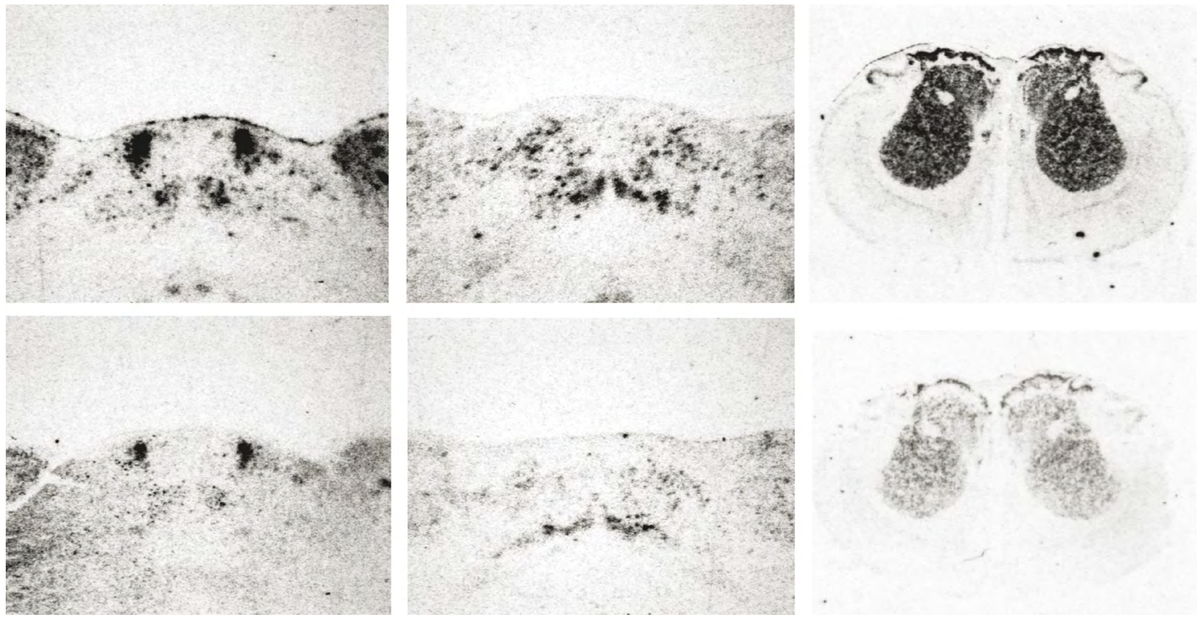
Publicaciones Seleccionadas
Personal

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

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

En los últimos años, el laboratorio ha centrado su atención en el papel de los sistemas opioide y cannabinoide en las conductas relacionadas con la ansiedad, depresión, trastornos del control de los impulsos (especialmente consumo excesivo de alcohol) y la enfermedad de Parkinson. Empleamos de forma habitual en el laboratorio una variedad de métodos para evaluar las características conductuales de éstos modelos animales y estudiamos las alteraciones funcionales en receptores con métodos autorradiográficos, análisis inmunocitoquímico o cambios moleculares en la expresión génica por técnicas de PCR o de hibridación in situ.

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



22 Dinámica y plasticidad de las respuestas corticales

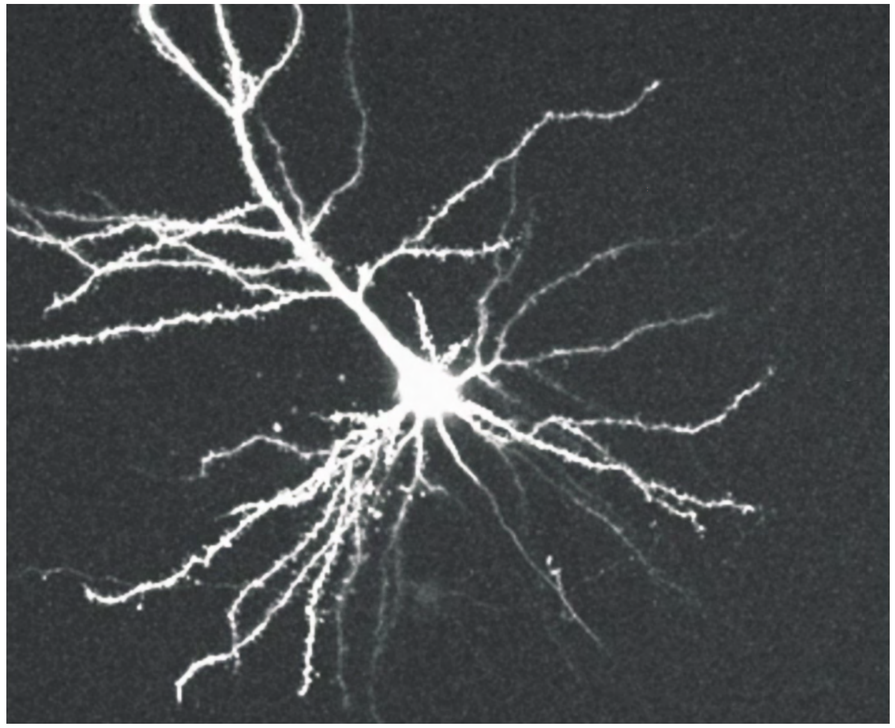
Miguel Maravall CSIC

Publicaciones Seleccionadas
Personal

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

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

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



23 Especificación y migración neuronal

Oscar Marín CSIC

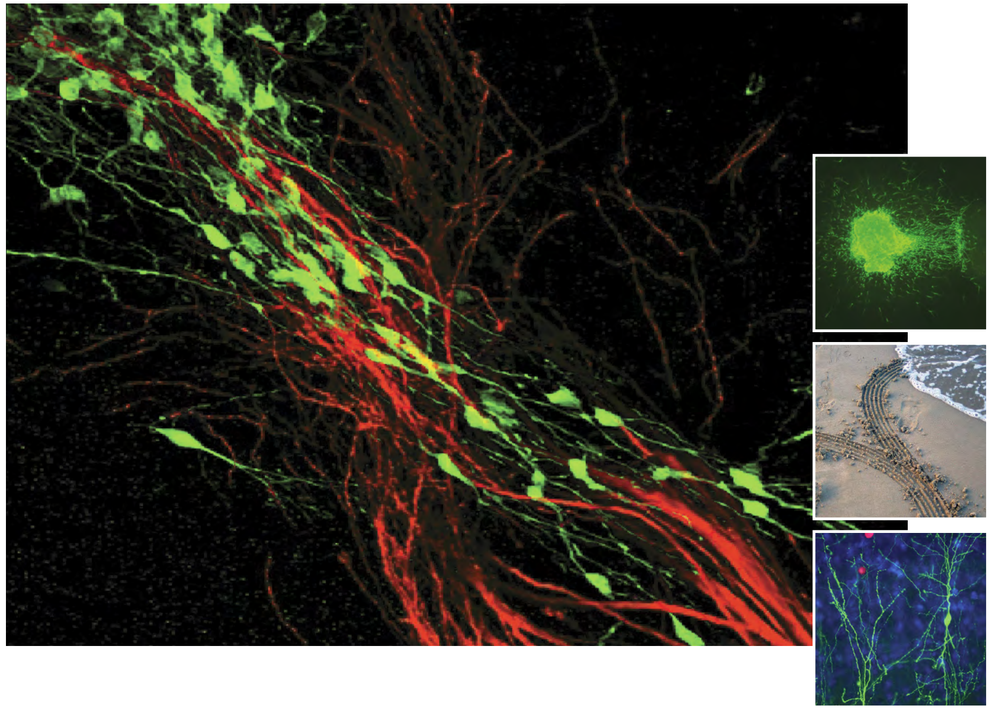
Publicaciones Seleccionadas
Personal

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

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

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

En humanos, mutaciones en genes que controlan la especificación o la migración de neuronas en la corteza cerebral causan retraso mental o epilepsia, lo cual pone de manifiesto la relevancia sanitaria y social que tiene la búsqueda de nuevos genes implicados en estos procesos. En este contexto, nuestro grupo está interesado en identificar nuevos genes que afecten al desarrollo de las interneuronas corticales, puesto que la disfunción de este tipo de neurona parece estar en el origen de enfermedades neurológicas y psiquiátricas como la epilepsia o la esquizofrenia. Con este objetivo, estamos generando líneas de ratones transgénicos que nos permitirán estudiar el origen de las diferentes poblaciones de interneuronas corticales. Además, estamos generando ratones que servirán como modelo animal de una deficiencia de las interneuronas corticales, los cuales esperamos ayuden a entender la función de este tipo de neuronas.

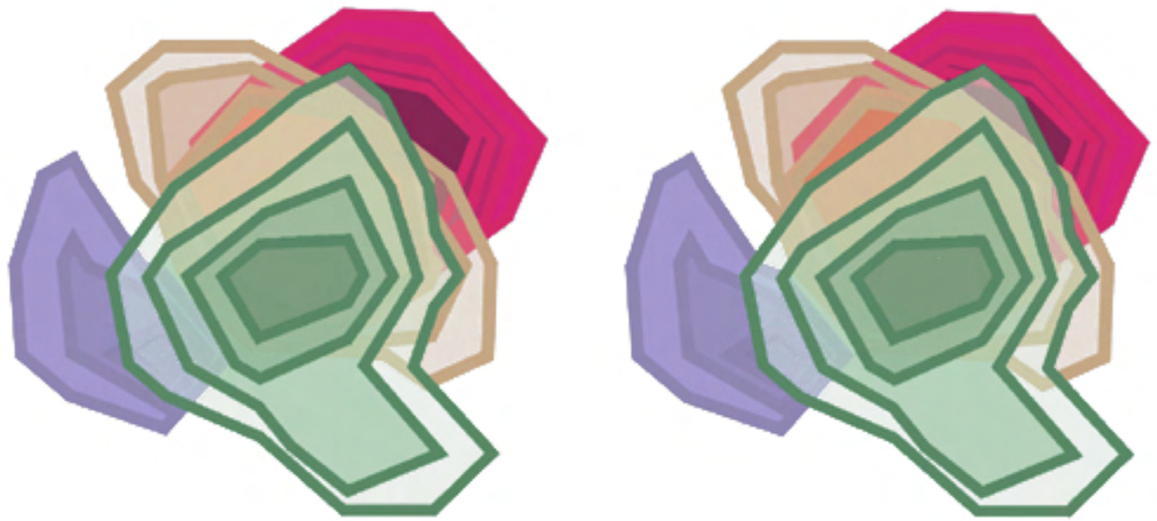


24 Laboratorio de Neurociencia Visual

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.



25 Embriología experimental

Salvador Martínez UMH
Constantino Sotelo UMH

Publicaciones Seleccionadas
Personal

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.

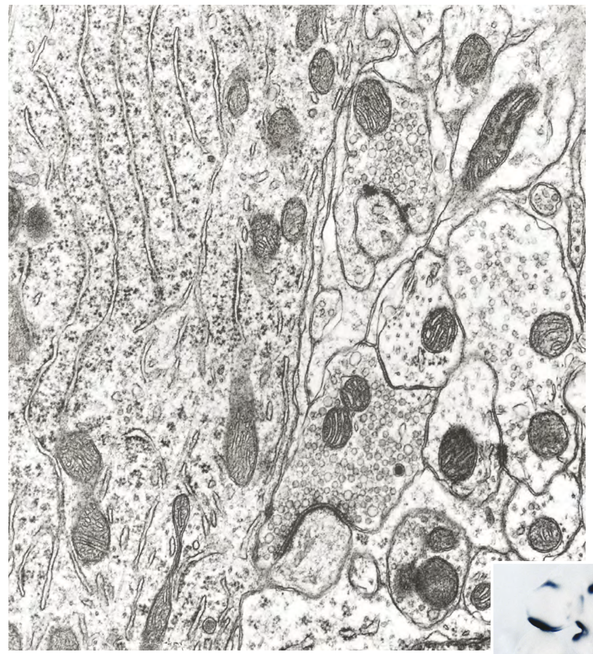
Metodologías experimentales: (i) Transplantes interespecíficos de neuroepitelio entre embriones de codorniz y pollo. (ii) El cultivo de embriones (ratón) nos permite acceder a manipulaciones de tipo experimental sobre embriones de mamífero y sobre animales genéticamente alterados.

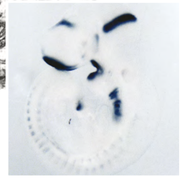
Neurogenética: estudiamos las expresiones de genes importantes en la organización estructural del cerebro a lo largo del desarrollo. Esta línea de investigación es parte de un proyecto de la Comunidad Europea que pretende analizar a gran escala la expresión de genes en el encéfalo de mamíferos (ratón) durante el desarrollo y la vida adulta (www.eurexpress.org/ee/). 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 neuropediatrico).

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

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





26 Fisiopatología de los movimientos celulares en vertebrados

M. Angela Nieto CSIC

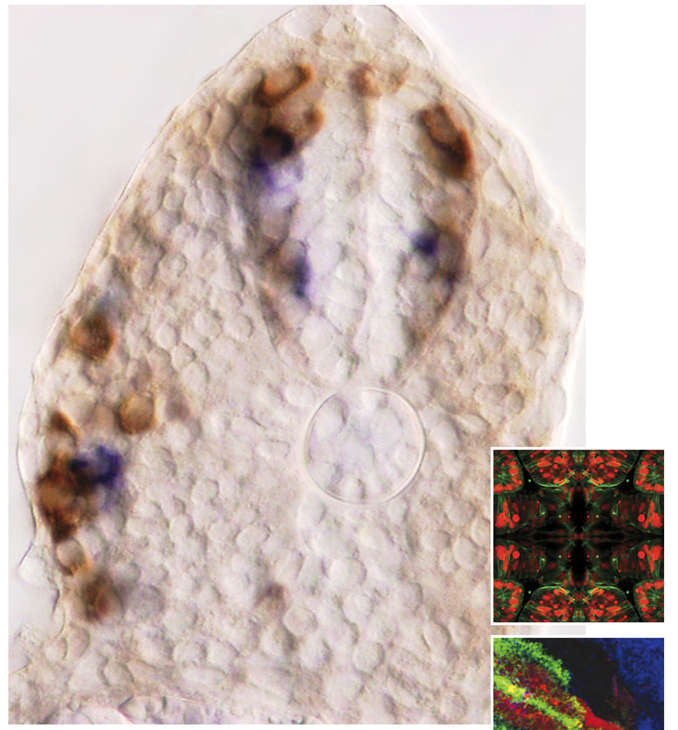
Publicaciones Seleccionadas
Personal

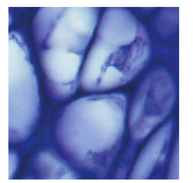
Nuestro principal interés es el estudio del comportamiento celular tanto durante el desarrollo embrionario normal como en situaciones patológicas, fundamentalmente asociado a movimientos celulares. Hemos identificado y caracterizado la familia génica Snail de factores de transcripción y mostrado su función en el desarrollo embrionario, incluyendo la formación del mesodermo y la cresta neural. A pesar de su importancia en el embrión para procesos que implican grandes migraciones celulares, los genes Snail deben permanecer silentes en el adulto, pues su activación aberrante da lugar a varias patologías. Así, hemos mostrado que Snail es un factor clave en la progresión tumoral (2000-2002), mientras que en el riñón origina fibrosis y fallo renal (2006). Paralelamente, hemos encontrado que Snail tiene funciones inesperadas en el sistema cartílago-hueso tanto en su fisiología normal como en condiciones patológicas. Por una parte, la cantidad de Snail determina la longitud de los huesos largos en las etapas de crecimiento (2007) y por otra, controla la masa ósea del adulto (2009). La vertiente patológica de Snail está también presente en el sistema óseo, pues una expresión desregulada durante el crecimiento da lugar a acondroplasia, la forma más común de enanismo en humanos, mientras que en el hueso adulto genera osteomalacia o falta de mineralización. Volviendo a procesos fundamentales del desarrollo embrionario, hemos encontrado el mecanismo por el que se determinan territorios en el embrión temprano. La represión mutua de la transcripción de Snail y genes Sox determina las células que formarán el mesodermo o el sistema nervioso (2011).

La actividad de Snail está regulada por múltiples mecanismos, que van desde el control de la transcripción del gen hasta disponibilidad en el núcleo celular o modificaciones post-traduccionales. En este sentido habíamos caracterizado las rutas de importación nuclear (2009) y ahora hemos participado en un estudio que describe una nueva fosforilación que promueve su retención nuclear y por tanto su actividad (2011).

Nuestro análisis filogenético de la familia Snail nos ha permitido describir a otros genes muy relacionados, los genes Scratch, que juntos constituyen un subgrupo independiente dentro de los factores de transcripción del tipo C2H2. Por una parte, hemos trazado el origen de la superfamilia Snail/Scratch a un gen protoSnail que sufrió una duplicación en tándem en el último ancestro común de los diploblastos (esponjas, medusas y corales) y los Bilateria (protóstomos y deuteróstomos) (2009). Estos estudios favorecen el análisis de funciones ancestrales y adquiridas. Hemos encontrado que Scratch no parece estar implicado en movimientos celulares, sino en conferir resistencia a la muerte celular mediada por la ruta de p53 (2011), una función que describimos para Snail en células epiteliales (2004) y que extendimos a hepatocitos adultos (2010). Scratch es necesario para la supervivencia de las neuronas de la médula espinal durante el desarrollo embrionario. Por lo tanto, la supervivencia es una función ancestral de la superfamilia asociada tanto a Snail como a Scratch y es de crucial importancia tanto en células embrionarias como en células tumorales. Las propiedades invasivas y la resistencia a la muerte de las células que expresan Snail les permite colonizar territorios distantes tanto para la formación de distintos tejidos durante el desarrollo embrionario como en la formación de metástasis.

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





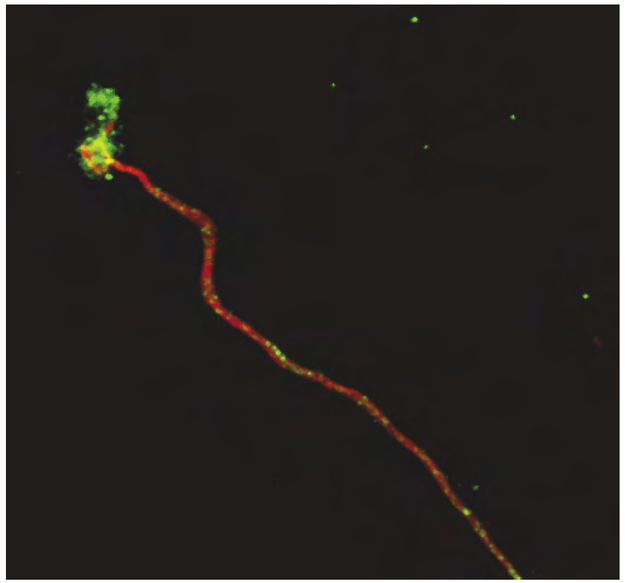
27 Formación y refinamiento de los circuitos neurales

Beatriz Rico CSIC

Publicaciones Seleccionadas
Personal

Nuestro principal interés se centra en el estudio de los mecanismos celulares y moleculares implicados en la formación de circuitos neurales. Este proceso requiere una serie de fases estrechamente reguladas. En primer lugar, una vez que las neuronas llegan a sus tejidos diana, extienden sus axones a diferentes regiones. A continuación, estos axones arborizan de nuevo para formar un campo terminal. Finalmente, los contactos indiferenciados terminan desarrollándose para formar sinapsis maduras. Para investigar el papel que determinados genes juegan en el control de estos procesos utilizamos ratones mutantes condicionales, tanto de tejido como celulares, y combinamos técnicas histológicas, bioquímicas, biología molecular y celular. En la actualidad, nuestro grupo está enfocado en el estudio de diferentes proteínas candidatas a controlar el desarrollo axonal y la formación de sinapsis. En particular, nuestro laboratorio investiga el papel de la quinasa de adhesión focal, FAK, en la formación del árbol axonal. Además, estudiamos el papel de las neurotrofinas y las neuroregulinas en el desarrollo del axón y la sinaptogénesis. En el contexto de estas investigaciones, estamos interesados en la búsqueda de interrelaciones de estas moléculas a nivel funcional, es decir, en cómo se relacionan cada una de ellas para participar en los mismos eventos o en eventos antagónicos en el contexto celular. Como último objetivo, nuestro laboratorio ha abierto una nueva línea con el fin de buscar nuevas moléculas implicadas en el desarrollo de los circuitos neurales.

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



28 Mecanismos moleculares alterados en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias

Javier Sáez Valero UMH

Publicaciones Seleccionadas
Personal

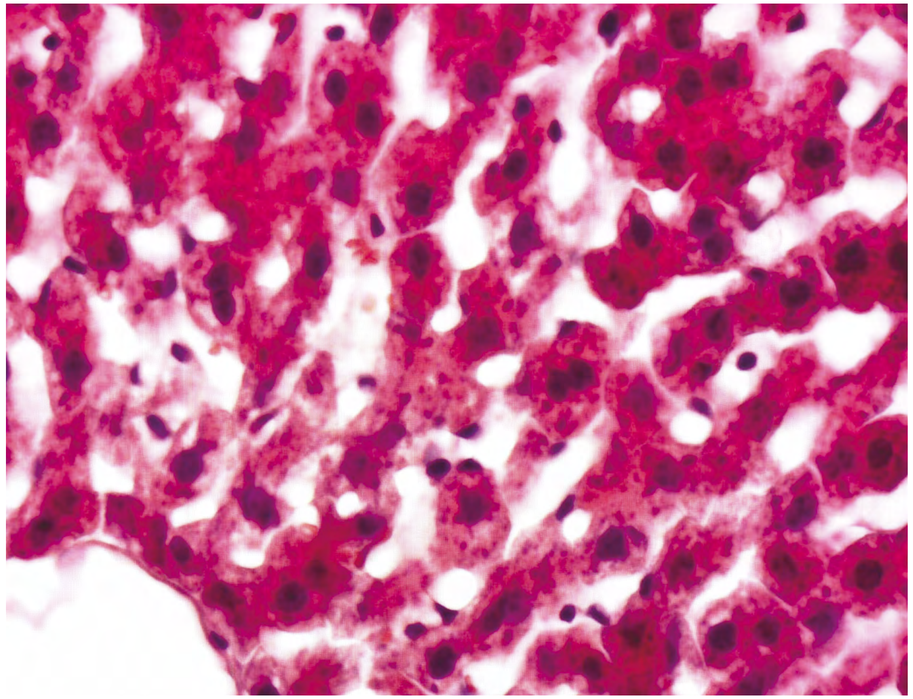
Nuestro interés es el estudio de la enfermedad de Alzheimer (EA) y otros procesos desencadenantes de demencia desde una vertiente básica, pero buscando la aplicación clínico-diagnóstica más inmediata. De este modo el enfoque translacional prima en nuestra investigación, donde perseguimos no sólo esclarecer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

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

Hemos centrado nuestros esfuerzos en la relación del metabolismoβ-amiloideconlaglicoproteínaacetilcolinesterasa (AChE, enzima clave del sistema colinérgico). Más recientemente hemos establecido una relación entre la proteína AChE y la expresión alterada de presenilina 1 (PS 1), 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 glico-proteína Reelina, un proteoglicano de matriz extracelular 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 alterada en la EA. Centramos nuestros esfuerzos en demostrar una relación de Reelina con el metabolismo amiloide, lo que constituiría un "puente" entre el β-amiloide y la fosforilación anómala de tau, proceso activado por la cascada de señalización de la Reelina.

En el aspecto diagnóstico estamos desarrollando protocolos de determinaciones de glicoformas de proteínas que mejoran la sensibilidad y especificidad para el diagnóstico del Alzheimer.



29 Biofísica y farmacología de canales iónicos

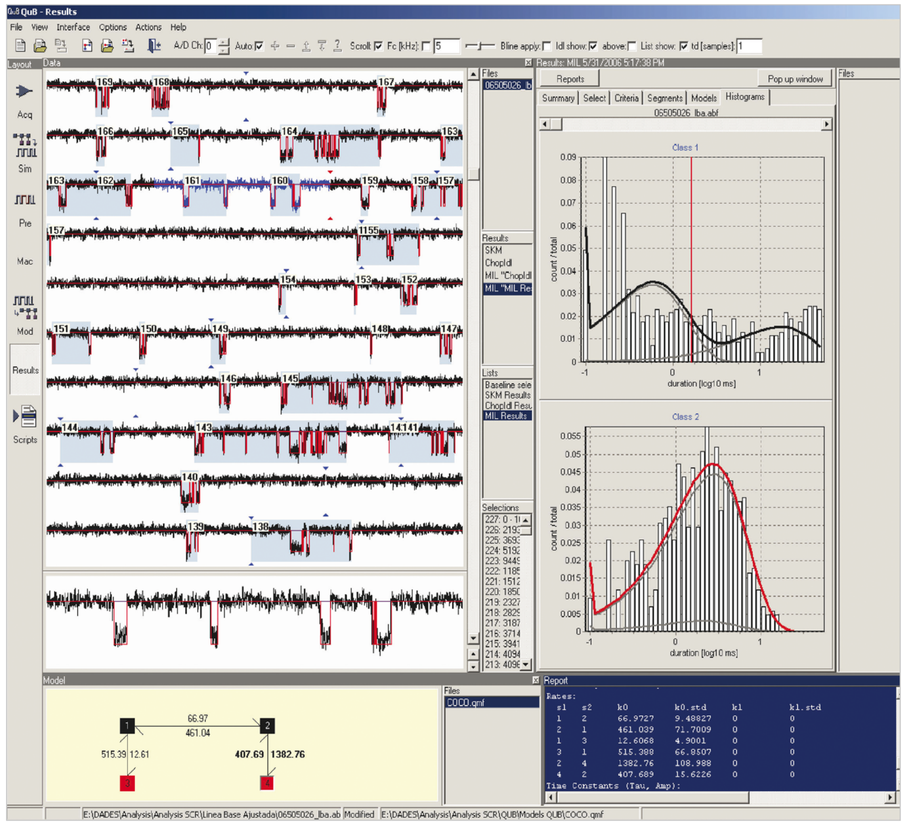
Francisco Sala UMH
Salvador Sala UMH

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

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

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

Publicaciones Seleccionadas
Personal



30 Neurogenética molecular

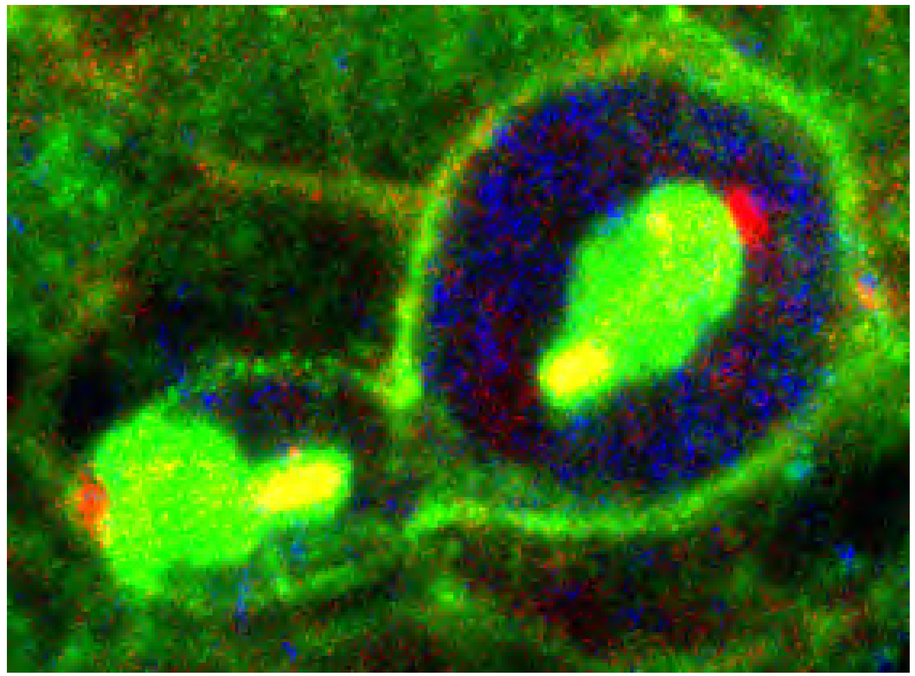
Francisco Tejedor CSIC

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

Siguiendo esta aproximación experimental hemos identificado al gen *Minibrain* (*Mnb*, también llamado Dyrk1A en vertebrados) como un importante regulador de la proliferación de progenitores y la neurogénesis en *Drosophila*. En este gen se codifica una proteína-quinasa muy conservada evolutivamente y que interpreta varias funciones a lo largo del desarrollo del cerebro, en el estudio de algunas de las cuales, proliferación neural, neurogénesis, y diferenciación neuronal, nos estamos centrando. El gen *Mnb/Dyrk1A* ha despertado también mucho interés por ser uno de los candidatos mas interesantes que se ha relacionado con alguna neuropatologías del Síndrome de Down (SD) y por su posible relación con neurodegeneración. Dado que el SD se genera por triplicación del cromosoma 21, estamos usando varios modelos experimentales para determinar en que forma y medida un exceso de función de *Mnb/Dyrk1A* podría generar alteraciones neurobiológicas reminiscentes de las neuropatologías del SD, en particular, déficit neuronal y atrofia dendrítica. Tambien estamos analizando la capacidad de posibles inhibidores especificos de la quinasa MNB/DYRK1A para interferir con las funciones neuronales con la perspectiva de aplicar aproximaciones farmaco-terapeuticas al las neuropatologias del SD.

Publicaciones Seleccionadas
Personal



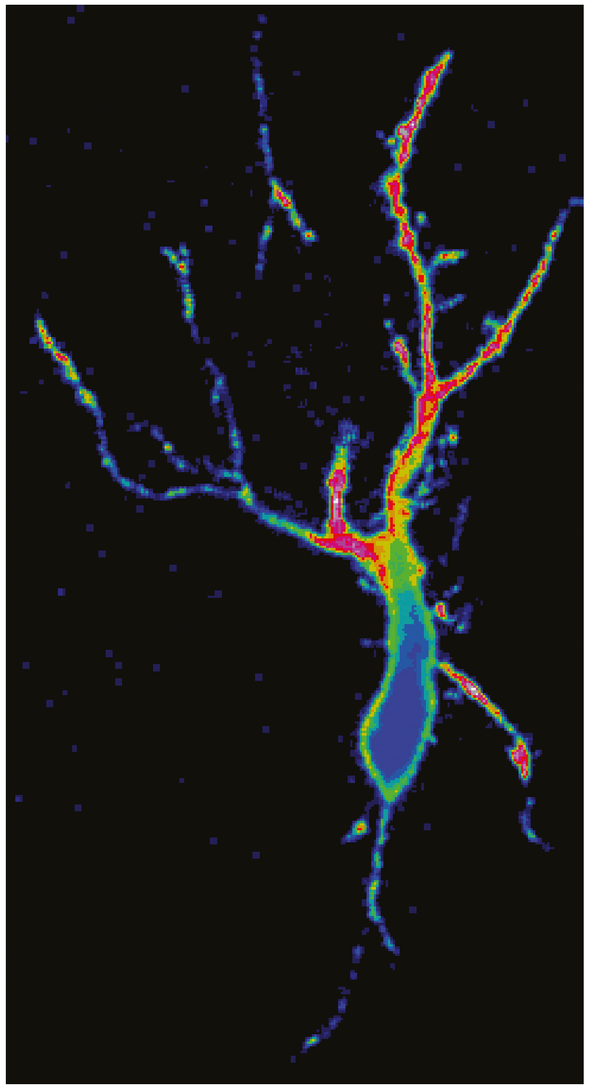
31 Senalización celular durante la migración neuronal

Miguel Valdeolmillos UMH
Fernando Moya UMH

El establecimiento de circuitos corticales maduros en el cerebro de los mamíferos requiere la migración de neuronas desde los lugares de proliferación hasta las zonas de destino. Diversas mutaciones que alteran el proceso de migración neuronal se han asociado en humanos a trastornos del desarrollo cerebral, retraso mental o trastornos de conducta. Como en otros tipos celulares, en los que son mejor conocidos los mecanismos moleculares responsables del movimiento, el movimiento de las neuronas puede describirse como la integración de tres fases: elongación del proceso de guía, desplazamiento del núcleo hacia posiciones más avanzadas y, finalmente, retracción del proceso de cola.

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

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



11 PROGRAMA DE DOCTORADO

COORD: M. VALDEOLMILLOS

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



Se trata de un programa ligado íntimamente a los proyectos de investigación del Instituto, cuya plantilla (investigadores del CSIC y profesores universitarios), está vinculada a diversas áreas de conocimiento relacionadas con la Neurociencia. La formación de nuevos investigadores en Neurociencia requiere un enfoque amplio y un variado abanico de metodologías, que permitan al doctorando abordar en el futuro el estudio del sistema nervioso desde ángulos diferentes. La formación de los estudiantes de postgrado en el IN integra conocimientos teóricos y prácticos derivados de diversas disciplinas y metodologías: neurofisiología, biología celular y molecular, genética, biología del desarrollo y estudios de comportamiento.

Durante el primer año del programa el estudiante ha de completar un total de 60 créditos ECTS distribuidos en diversos cursos (ver programa para 2009-2010). Los cursos incluyen contenidos fundamentales y avanzados del campo de las neurociencias, rotaciones por los laboratorios del IN y los seminarios de investigación del Instituto. Estos últimos se desarrollan durante todo el curso académico y en ellos participan profesores e investigadores de otras instituciones españolas y europeas, que presentan sus resultados originales de investigación. Completados esos créditos en el primer semestre del curso académico, cada estudiante se integra en un grupo de investigación del IN en el que desarrollará su proyecto de tesis doctoral (ver http://in.umh.es/unidades.aspx).

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

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

COURSE A.
Basic Concepts in Neurosciences
(24 ECTS, 8 Modules) (Nov 2010 - Jan 2011)
Module 1: Embryology
Module 2: Genetic Analysis
Module 3: Neuroanatomy
Module 4: Cellular components of the nervous system
Module 5: Intracellular signalling
Module 6: Electrical signalling in the nervous system
Module 7: Synaptic transmission
Module 8: Neural Systems

COURSE B.
Lab Rotations and Institute Seminars
(12 weeks and 12 ECTS)

COURSE C.
Cellular and Molecular Mechanisms of Neural Function
(16 ECTS, 4 Modules) (Feb 2011)
Module 1C: Neurogenesis
Module 2C: Synaptic function
Module 3C: Information processing
Module 4C: Neuropathology





12 COLABORACIONES Y CONVENIOS

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

Cátedra para el Estudio de la Esclerosis Lateral Amiotrófica: Ciudad de Elche y Fundación Diógenes.

Fundación Duques de Soria.

Hospital de San Juan. Actividades de formación de personal RID e intercambio de expertos. Consejería de Salud de la Comunidad Valenciana.

European Dana Alliance for the Brain.

Fundación Marcelino Botín

Cátedra de Neurobiología Remedios Caro Almela

Asociación Española Contra el Cáncer

The Allen Institute for Brain Science

European Network of Neuroscience Institutes

Network of European Neuroscience Institutes

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

Unidad Asociada del Hospital de Sant Joan

Red de Investigación en Enfermedades Neurológicas

Cátedra de Neurobiología "Remedios Caro Almela"

12 COLABORACIONES Y CONVENIOS



Catedra de Neurobiología "Remedios Caro Almela"

La familia Martínez-Caro, en colaboración con el IN patrocina en el ámbito de la UMH la Cátedra de Neurobiología del Desarrollo "Profesora Remedios Caro Almela" con la intención de conservar la memoria de un ser querido y ofrecer el ejemplo de su vida, dedicada a educar a sus hijos y al ejercicio como profesora de Arte e Historia en el Colegio de las Hijas de Jesús, en el que dejó una profunda huella entre alumnos y profesores por sus cualidades académicas y humanas, antes de fallecer víctima de una afección cancerosa, contra la que luchó ejemplarmente a lo largo de 18 años.

La Cátedra de Neurobiología del Desarrollo 'Profesora Remedios Caro Almela' fue creada en el año 2000 como resultado de la iniciativa filantrópica de Fernando Martínez Ramos y familia como homenaje a su esposa fallecida Remedios Caro Almela. La Cátedra se creó en el marco del Instituto de Neurociencias, situado en el campus de Sant Joan d'Alacant de la Universidad Miguel Hernández de Elche y tiene como objetivo el fomento de la investigación sobre el sistema nervioso en sus niveles molecular, celular y orgánico, tanto en estado de normalidad como en condiciones patológicas, con un enfoque más particular hacia el estudio del desarrollo del sistema nervioso.

La Cátedra, ahora renombrada Cátedra de Neurobiología Remedios Caro Almela ofrece un marco académico para la contratación por la UMH de un investigador de reconocido prestigio internacional en el campo de la neurobiología, que lleve a cabo una labor investigadora en el IN con el apoyo económico de la Cátedra. Además, ésta financia un Ciclo de Debate denominado "Cerebro y Sociedad", en el que un humanista de reconocido prestigio y un neurocientífico del IN discuten públicamente sobre un tema vinculado a las repercusiones sociales que tiene el mejor conocimiento de las bases biológicas de la conducta humana, aportado por la investigación neurocientífica.

A partir de 2006, la Cátedra patrocina el "Premio Remedios Caro Almela" para un investigador europeo en Neurobiología del Desarrollo. Los ganadores han sido Barry Dickson (2006) François Guillemot (2007), Rüdiguer Klein (2008), Steve Wilson (2009) y Christine Holt (2011).



Dr Barry J. Dickson
2006



Dr François Guillemot
2007



Dr Rudiger Klein
2008



Dr Stephen Wilson
2009

COLABORACIONES Y CONVENIOS

The Remedios Caro Almela Prize for Research in Developmental Neurobiology

El Premio Remedios Caro Almela a la investigación en neurobiología del desarrollo fué creado en 2006 como parte de las actividades de la cátedra y tiene una dotación de 20.000 €. El último premio se entregó en una solemne ceremonia el 28 de Octubre de 2011 en el Instituto de Neurociencias, en la que pronunció una conferencia el científico premiado en la edición anterior, el Dr. Stephen Wilson, del University College of London, Vice-Dean de Investigación de la Facultas de Life Sciences.

El 29 de Junio se reunió en el Instituto de Neurociencias de Alicante el jurado internacional encargado de conceder el quinto Premio Remedios Caro Almela a la investigación en neurobiología del desarrollo, dirigido a reconocer el trabajo de un investigador europeo, que haya llevado a cabo una labor científica especialmente destacada en este campo y que esté ejecutando en el momento actual investigaciones de frontera en el desarrollo del sistema nervioso.



El jurado, compuesto por los Doctores: Stephen Wilson , premiado en la cuarta edición de este mismo premio, del University College of London, Vice-Dean de Investigación de la Facultas de Life Sciences; Paola Bovolenta, Directora del departamento de Regulación de la Morfogénesis del Sistema Nervioso en Vertebrados del Instituto Cajal de Madrid; Patrick Charnay, Jefe del equipo de Desarrollo del Sistema Nervioso del Ecole Normale Supérieure del Inserm, Francia ; Constantiono Sotelo, titular de la Cátedra Remedios Caro Almela; Juan Lerma, Director del Instituto de Neurociencias y Josep Xavier Barber, Vicerrector Adjunto de Investigación e Innovación, en representación del Rector de la UMH, decidió seleccionar a la Dra. Christine E. Holt, Profesora de Neurociencia del Desarrollo de la Universidad de Cambridge (U.K.).

Christine Holt ha realizado grandes contribuciones a nuestra comprensión de un aspecto fundamental de la neurobiología del desarrollo: los mecanismos por los que los axones navegan hacia sus objetivos dentro del cerebro. Utilizando enfoques técnicos innovadores, Christine Holt ha puesto de manifiesto la compleja naturaleza de las decisiones que se realizan durante el crecimiento del axón para su correcta orientación. Cabe destacar que fue pionera en la idea de que las proteínas se sintetizan y se degradan a nivel local en el cono de crecimiento, y de manera convincente demostró que este proceso es necesario para su respuesta a las señales de orientación liberadas por otras células. Estos importantes descubrimientos abren nuevas perspectivas en el afán de resolver el problema de la regeneración de los axones centrales en búsqueda de soluciones para las lesiones traumáticas del sistema nervioso.

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

La Profesora Holt nació en Wylam, Reino Unid, o en 1954, se licenció en Ciencias Biológicas en la Universidad de Sussex y se doctoró en Zoología en el MRC de la Universidad Kings College de Londtres. Tras estancias postdoctorales en Estados Unidos y Alemania, continuó su trabajo de investigación en la Universidad de Cambridge, donde en 2003 alcanzó el nivel de Profesor de Neurociencia del Desarrollo. Es miembro de numerosas sociedades científicas entre las que destacan: EMBO (European Molecular Biology Organization); Royal Society (FRS); la Academia de Ciencias Médicas (FMedSci); Revisor de las más prestigiosas resvistas de neurociencia y autora de 96 articulos en las revistas mas destacadas de la biología actual .



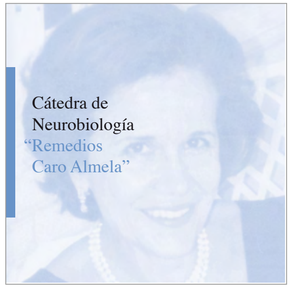


en su quinta edición concedido a la

Dra. Christine E. Holt

de la Universidad de Cambridge

12 COLABORACIONES Y CONVENIOS



El Instituto de Neurociencias entregó su medalla de oro a Fernando Martínez Ramos, patrocinador de la Cátedra Remedios Caro Almela. La ceremonia, presidida por el Rector de la UMH - Jesús Tadeo Pastor Ciurana - y por el Presidente del CSIC - Rafael Rodrigo Montero - tuvo lugar antes de la ceremonia de entrega del Premio de la V Remedios Caro Almela en Neurobiología del Desarrollo.

La medalla de oro es el máximo galardón del Instituto de Neurociencias. Fue concedida por acuerdo unánime de su Junta Directiva el 14 de diciembre de 2009 a Fernando Martínez Ramos en reconocimiento de su gran actividad de mecenazgo. Fernando Martínez Ramos, quien lamentablemente falleció en Mayo de 2011, fue una persona con grandes intereses culturales y sociales, que se reflejó en diferentes actividades filantrópicas. La Cátedra Remedios Caro Almela fue creada como homenaje a su fallecida esposa, quien también da nombre al premio internacional.





13 SERVICIOS COMUNES E INSTALACIONES

BIOLOGIA MOLECULAR Y MICROBIOLOGIA

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

CENTRIFUGAS Y CONGELACION

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

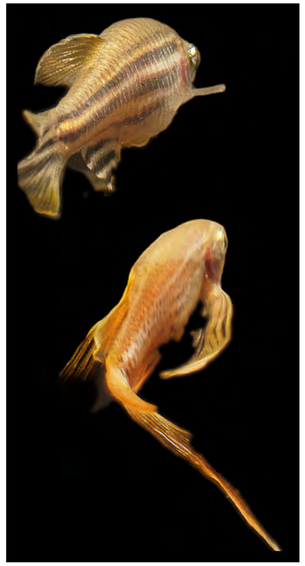
EMBRIOLOGIA EXPERIMENTAL

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

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

ACUARIO PEZ CEBRA

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



ILUSTRACION E IMAGEN

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

SERVICIOS COMUNES DE DROSOPHILA

Los Servicios Comunes de Drosophila incluyen un laboratorio de fabricación de medio de cultivo, lavado y esterilización. Hay dos habitaciones incubadoras a 25° C y 18 ° C para el mantenimiento de estirpes y combinaciones mutantes (mas de tres mil en este momento). Ademas hay dos armarios incubadores de mayor precisión a 18° C y 25ª C para el desarrollo de experimentos. Los laboratorios de genética de Drosophila sirven continuamente estirpes y combinaciones mutantes a otros laboratorios de Europa y Estados Unidos.

UNIDAD DE CIRUGIA

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

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

UNIDAD DE CULTIVOS

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

Líneas celulares: equipada con campanas de cultivos, incubadores de CO2, centrífugas y microscopios de rutina y fluorescencia. Se dispone de una rutina mensual para el diagnóstico de infecciones por micoplasma.

Cultivos primarios: dotada con el mismo equipo que la unidad de líneas celulares, está diseñada para realizar cultivos primarios de células animales de diferentes orígenes.

Cultivos organotípicos: dispone del equipamiento necesario para realizar cultivos de explantes de tejidos animales como lupas de disección, microscopios, vibrátomos y electroporadores.

13 SERVICIOS COMUNES E INSTALACIONES

TALLER DE ELECTRONICA

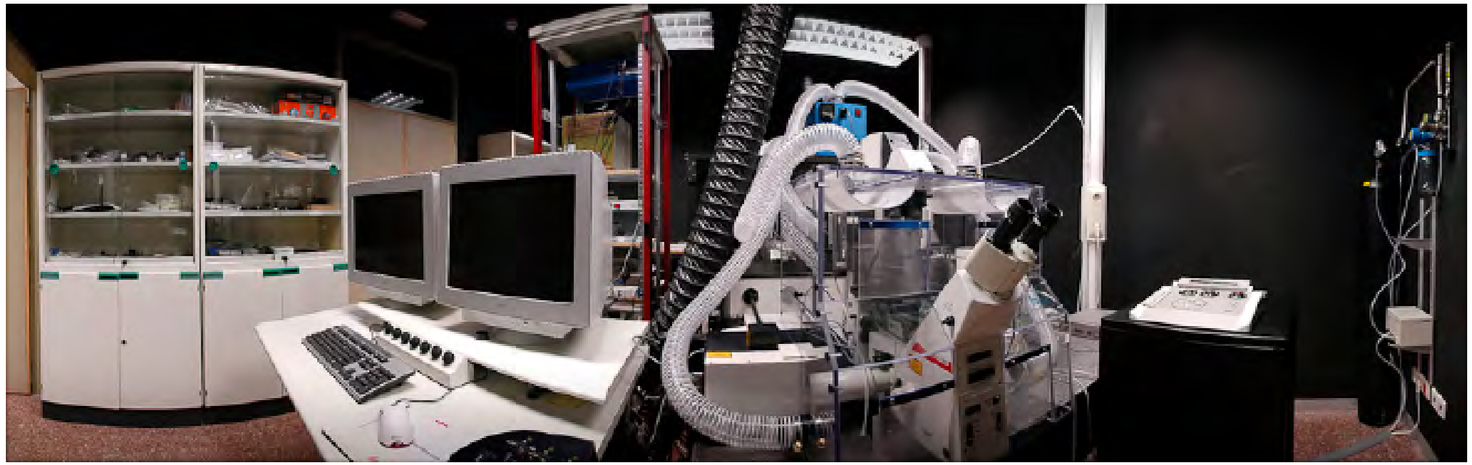
El Taller de Electrónica está dotado de equipamiento de prueba y medida (multímetros, generadores de pulsos, osciloscopios), así como equipos de diseño y prueba (mesa de análisis, programador PIC) que permiten el diseño, construcción y reparación de diversos equipos electrónicos. Asimismo, esta dotado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

ZONA DE ESTUDIOS DE CONDUCTA

La zona de estudios de conducta consta de dos unidades. La primera de ellas, de mayor tamaño y completamente equipada, está localizada en el animalario de ratones modificados genéticamente en el edificio del IN. Esta zona común tiene 8 habitaciones y dispone del siguiente equipamiento: cajas de Skinner, rotarod, treadmill, laberinto de 8 brazos, hot-plate y watermaze con sistema de seguimiento que permiten a los investigadores estudiar el comportamiento en ratones (función motora, memoria, aprendizaje, etc.). También incluye sistemas de registro electrofisiológico múltiple en animales crónicamente implantados con electrodos, lo que permite registrar EEG, potenciales de campo o neuronas individuales en animales que realizan tareas diversas, como navegación espacial o discriminación sensorial. La segunda Unidad, de menor tamaño y equipación más básica, se encuentra en dependencias del animalario general de la UMH en el Campus de Sant Joan.

COMPRAS Y ALMACEN

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



ANIMALARIO

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

Cría y mantenimiento de líneas de ratones modificados genéticamente.

Alberga cerca de 300 líneas de ratones modificados genéticamente. Las líneas son manejadas por personal especializado bajo órdenes directas de los investigadores a través de un programa informático diseñado al efecto.

Cría de ratones wild type y producción de hembras de edad gestacional definida.

El área de producción de ratones no transgénicos sirve las necesidades de los investigadores de este tipo de ratones.

El servicio de hembras de edad gestacional definida.

Diseñado específicamente para apoyo de la embriología experimental, provee a los investigadores de ratonas preñadas en distintos estadios de gestación.

Cuarentena.

Donde se estabulan los animales recibidos de otras instituciones. Antes de poder ser admitidos en el animalario se determina su estado de salud y se realiza transferencia de embriones si no están libres de patógenos.

SERVICIOS COMUNES E INSTALACIONES

Laboratorio de transgénesis.

Donde se realizan las rederivaciones y otros procedimientos de reproducción asistida como FIV y congelaciones de esperma y embriones de ratón.

Zona Experimental.

Está dotada de un área de estabulación propia y cuenta con unos completísimos equipamientos para realizar experimentos de cirugía y conducta con los ratones procedentes del área de barrera.

Área de lavado y esterilización.

Donde se lava, prepara y esteriliza todo el material empleado en el animalario. Cuenta con 3 autoclaves, dos SAS de nebulización, lavaracks y lavabiberones.

SERVICIO DE IMAGEN

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

Microscopio confocal convencional, que permite la toma de imágenes a varias longitudes de onda de preparaciones fijadas.

Microscopio confocal invertido equipado con cámara de mantenimiento celular y múltiples láseres, incluyendo uno UV, que permite realizar experimentos de time-lapse y fotoliberación de sustancias activas.

Microscopio multifotón, equipado con dos unidades de trabajo específicamente diseñadas. Una para realizar experimentos in vivo o en rodajas de cerebro que permite la adquisición rápida de imagen en concatenación con técnicas electrofisiológicas. La otra incluye un microscopio invertido donde es posible realizar experimentos de larga duración en condiciones controladas de temperatura y humedad.

Microscopio de reflexión interna total (TIRF), para la monitorización de interacciones biomoleculares de forma rápida y no destructiva. Permite detectar cambios de orientación y movilidad lateral de moléculas proteicas.

Estación Confocal de Electrofisiología con escáner resonante de alta resolución temporal y equipamiento de electrofisiología.

Microdisector por láser para un control microscópico de alta resolución que permite seleccionar y descartar áreas de tejido, células individuales, fragmentos de células e incluso cromosomas.

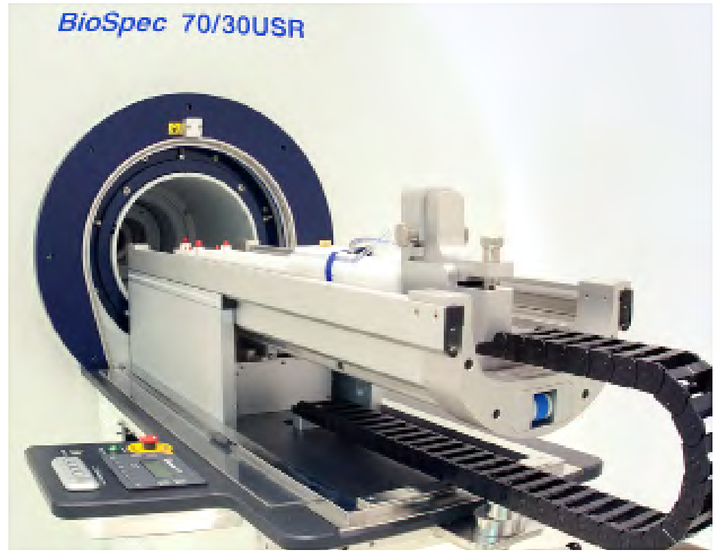
Sistema Neurolucida para el análisis neuroanatómico del cerebro y el sistema nervioso. Estaciones de trabajo para análisis y procesamiento de imágenes que permiten la extracción de parámetros estadísticos y la cuantificación de resultados científicos. Reconstrucciones de series de imágenes en 3D y 4D.

FLUORESCENCE ASSISTED CELL SORTING

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

IMAGEN FUNCIONAL DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR

El servicio de Imagen Cerebral del IN está dotado con un equipo de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de 7T (Biospec 70/30, Bruker) con gradientes de alto rendimiento (hasta 675 mT/m) y capacidad para aplicar técnicas modernas de imagen multimodal y paralela en animales de experimentación (ratón, rata, conejo, gato). En dicha instalación se combina además de forma pionera en nuestro país, la imagen funcional por RMN con la microestimulación cerebral profunda y el registro electrofisiológico. Esta tecnología punta permite adquirir datos de actividad neuronal (potenciales de campo y actividad multiunitaria) y respuestas hemodinámicas de forma simultánea, facilitando estudios de acoplamiento neurovascular, conectividad funcional y plasticidad neuronal.



13 SERVICIOS COMUNES E INSTALACIONES

GERENTE

Mª Teresa García Hedo

ADMINISTRACIÓN

Mª Luz Arce Fernández
Mª Jesús Arencibia Rojas
Angelines Barrios Fernández
Helena Campos Martín
Gisele Díaz Pérez
Virtudes García Hernández
Mª Regina García López
Ana María López Martínez
Raquel Lorente Collado
Isabel Márquez Pérez
Eva Molina Bonet
Mª Teresa Pérez Vegara
Isabel Romero García
Ruth Rubio Sánchez
Mª Luisa Sánchez Vázquez


MTGH


ABF


AMLM


MRGL


EMB


IMP


MLSV


IRG


MTPV


RLC

13 SERVICIOS COMUNES E INSTALACIONES

COMPRAS Y ALMACEN
Laura Giner Grao
Isabel Ortega Castillo

MANTENIMIENTO
Jesús Campos Roldán

IMAGEN
Joana Expósito Romero

INFORMÁTICA
Maria Isabel Sánchez Febrero

RADIOACTIVIDAD
Emilio Gutiérrez Flores

ILUSTRACIÓN CIENTÍFICA
Stuart Bailey Ingham

TALLER ELECTRÓNICO
Alfonso Pérez Vegara
Manuel Bonilla García

UNIDAD DE CULTIVOS
Sara Carratalá Gosálbez
Rosa García Velasco

UNIDAD DE LAVADO Y AUTOCLAVE
Trinidad Guillén Carrillo

UNIDAD DE IMAGEN FUNCIONAL DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR
Jesús Pacheco Torres


IOC

LGG


JCR


JER


SBI


JPT


TGC


SCG


RGV


APV

13 SERVICIOS COMUNES E INSTALACIONES

VETERINARIOS

Mª Jesús Molina Cimadevilla
Gonzalo Moreno del Val

ANIMALARIO

Alejandro Botella García
Antonio Caler Escribano
Mª Carmen Checa Lara
Sandra González Mosteiro
Verónica Jiménez Villar
Ana Lorena Marín Sánchez
Patricia Muñoz Robledano
Antón Núñez Valera
Rebeca Ortiz Méndez
Raúl Pardo Mérida
Abigail Segura García
Sonia Segura Llobregat
Mª Ángeles Soler Ripoll
Lucía Yuste Jiménez

MANTENIMIENTO DROSOPHILA

Alicia Sánchez Rincón

ACUARIO PEZ CEBRA

Diana Abad Bataller



Abolafia, JM; Vergara, R; Arnold, MM; Reig, R; Sanchez-Vives, MV
Cortical Auditory Adaptation in the Awake Rat and the Role of Potassium Currents
Cerebral Cortex 21 (5) 977-990 6,84

Acloque, H; Ocana, OH; Matheu, A; Rizzoti, K; Wise, C; Lovell-Badge, R; Nieto, MA
Reciprocal Repression between Sox3 and Snail Transcription Factors Defines Embryonic Territories at Gastrulation
Developmental Cell 21 (3) 546-558 13,95

Alfonso, JP; Caracuel, A; Delgado-Pastor, LC; Verdejo-Garcia, A
Combined goal management training and mindfulness meditation improve executive functions and decision-making performance in abstinent polysubstance abusers
Drug And Alcohol Dependence 117 (1) 78-81 3,37

Alves, DS; Castello-Banyuls, J; Faura, CC; Ballesta, JJ
An extracellular RRR motif flanking the M1 transmembrane domain governs the biogenesis of homomeric neuronal nicotinic acetylcholine receptors
Febs Letters 585 (8) 1169-1174 3,60

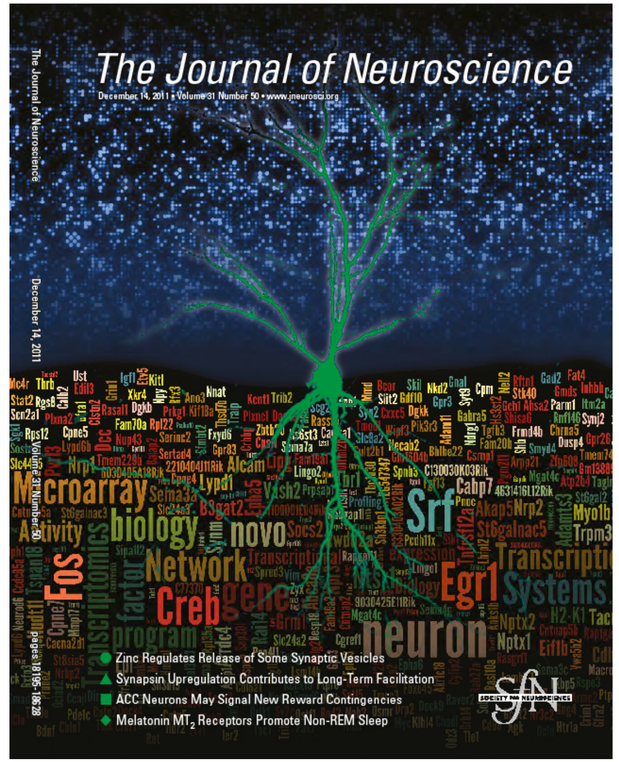
Barco, A; Marie, H
Genetic Approaches to Investigate the Role of CREB in Neuronal Plasticity and Memory
Molecular Neurobiology 44 (3) 330-349 6,07

Belmonte, C; Gallar, J
Cold Thermoreceptors, Unexpected Players in Ocular Dryness
Investigative Ophthalmology And Visual Science 52 (6) 3888-3892 3,47

Benito, E; Valor, LM; Jimenez-Minchan, M; Huber, W; Barco, A
cAMP Response Element-Binding Protein Is a Primary Hub of Activity-Driven Neuronal Gene Expression
Journal Of Neuroscience 31 (50) 18237-18250 7,27

Bielle, F; Marcos-Mondejar, P; Keita, M; Mailhes, C; Verney, C; Ba-Charvet, KN; Tessier-Lavigne, M; Lopez-Bendito, G; Garel, S
Slit2 Activity in the Migration of Guidepost Neurons Shapes Thalamic Projections during Development and Evolution
Neuron 69 (6) 1085-1098 14,03

Bielle, F; Marcos-Mondejar, P; Leyva-Diaz, E; Lokmane, L; Mire, E; Mailhes, C; Keita, M; Garcia, N; Tessier-Lavigne, M; Garel, S; Lopez-Bendito, G
Emergent Growth Cone Responses to Combinations of Slit1 and Netrin 1 in Thalamocortical Axon Topography
Current Biology 21 (20) 1748-1755 10,03



Callaway, EM; Borrell, V
Developmental Sculpting of Dendritic Morphology of Layer 4 Neurons in Visual Cortex: Influence of Retinal Input
Journal Of Neuroscience 31 (20) 7456-7470 7,27

Carmena, A; Makarova, A; Speicher, S
The Rap1-Rgl-Ral signaling network regulates neuroblast cortical polarity and spindle orientation
Journal Of Cell Biology 195 (4) 553-562 9,92

Carreres, MI; Escalante, A; Murillo, B; Chauvin, G; Gaspar, P; Vegar, C; Herrera, E
Transcription Factor Foxd1 Is Required for the Specification of the Temporal Retina in Mammals
Journal Of Neuroscience 31 (15) 5673-5681 7,27

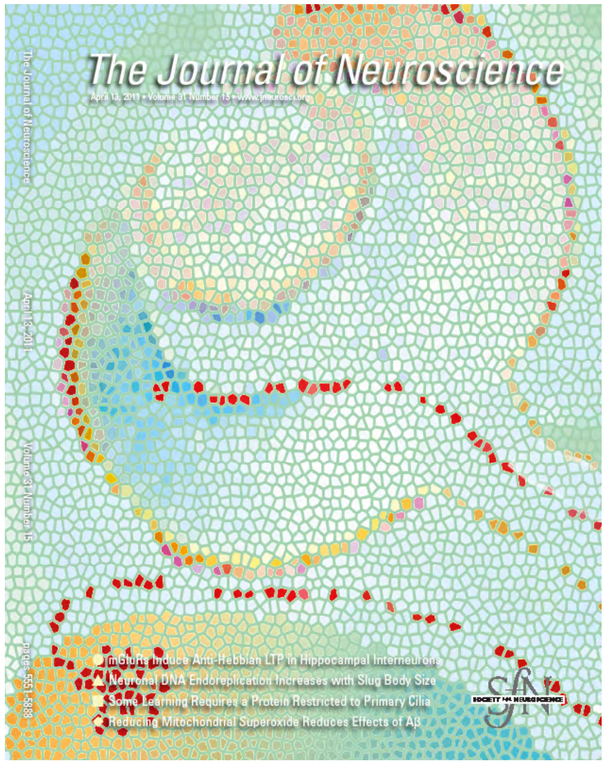
Colonques, J; Ceron, J; Reichert, H; Tejedor, FJ
A Transient Expression of Prospero Promotes Cell Cycle Exit of Drosophila Postembryonic Neurons through the Regulation of Dacapo
Plos One 6 (4) 4,41

Criado, M; Mulet, J; Gerber, S; Sala, S; Sala, F
Mutants of beta-strand beta 3 and the loop B in the interface between alpha 7 subunits of a homomeric acetylcholine receptor show functional and pharmacological alterations
Journal Of Neurochemistry 118 (6) 968-978 4,34

Criado, M; Mulet, J; Gerber, S; Sala, S; Sala, F
A small cytoplasmic region adjacent to the fourth transmembrane segment of the alpha 7 nicotinic receptor is essential for its biogenesis
Febs Letters 585 (15) 2477-2480 3,60

Criado, M; Svobodova, L; Mulet, J; Sala, F; Sala, S
Substitutions of amino acids in the pore domain of homomeric alpha 7 nicotinic receptors for analogous residues present in heteromeric receptors modify gating, rectification and binding properties
Journal Of Neurochemistry 119 (1) 40-49 4,34

Diez-Roux, G; Banfi, S; Sultan, M; Geffers, L; Anand, S; Rozado, D; Magen, A; Canidio, E; Pagani, M; Peluso, I; Lin-Marq, N; Koch, M; Bilio, M; Cantiello, I; Verde, R; De Masi, C; Bianchi, SA; Cicchini, J; Perroud, E; Mehmeti, S; Dagand, E; Schrinner, S; Nurnberger, A; Schmidt, K; Metz, K; Zwingmann, C; Brieske, N; Springer, C; Hernandez, AM; Herzog, S; Grabbe, F; Sieverding, C; Fischer, B; Schrader, K; Brockmeyer, M; Dettmer, S; Helbig, C; Alunni, V; Battaini, MA; Mura, C; Henrichsen, CN; Garcia-Lopez, R; Echevarria, D; Puelles, E; Garcia-Calero, E; Kruse, S; Uhr, M; Kauck, C; Feng, GJ; Milyaev, N; Ong, CK; Kumar, L; Lam, M; Semple, CA; Gyenesei, A; Mundlos, S; Radelof, U; Lehrach, H; Sarmientos, P; Reymond, A; Davidson, DR; Dolle, P; Antonarakis, SE; Yaspo, ML; Martinez, S; Baldock, RA; Eichele, G; Ballabio, A
A High-Resolution Anatomical Atlas of the Transcriptome in the Mouse Embryo
Plos Biology 9 (1) 12,47



Encinas, JL; Garcia-Cabezas, MA; Barkovich, J; Fontecha, CG; Peiro, JL; Soto, GMC; Borrell, V; Reillo, I; Lopez-Santamaria, M; Tovar, JA; Farmer, DL
Maldevelopment of the cerebral cortex in the surgically induced model of myelomeningocele: implications for fetal neurosurgery
Journal Of Pediatric Surgery 46 (4) 713-722 1,31

Femenia, T; Perez-Rial, S; Uriguen, L; Manzanares, J
Prodynorphin gene deletion increased anxiety-like behaviours, impaired the anxiolytic effect of bromazepam and altered GABA(A) receptor subunits gene expression in the amygdala
Journal Of Psychopharmacology 25 (1) 87-96 3,80

García-Ayllón MS, Small DH, Avila J, Sáez-Valero J
Revisiting the role of acetylcholinesterase in Alzheimer's disease: cross-talk with P-tau and _-amyloid
Front. Mol. Neurosci. 4 (22)

Garcia-Gutierrez, MS; Manzanares, J
Overexpression of CB2 cannabinoid receptors decreased vulnerability to anxiety and impaired anxiolytic action of alprazolam in mice
Journal Of Psychopharmacology 25 (1) 111-120 3,80

Gelman, D; Griveau, A; Dehorter, N; Teissier, A; Varela, C; Pla, R; Pierani, A; Marin, O
A Wide Diversity of Cortical GABAergic Interneurons Derives from the Embryonic Preoptic Area
Journal Of Neuroscience 31 (46) 16570-16580 7,27

Gontijo, AM; Miguela, V; Whiting, MF; Woodruff, RC; Dominguez, M
Intron retention in the Drosophila melanogaster Rieske iron sulphur protein gene generated a new protein
Nature Communications 2

Gutierrez LM, and Gil, A.
Modeling F-actin cortex influence on the secretory properties of neuroendocrine cells.
Commun. Integr Biol. 4 411-415-

Gutierrez-Martin, Y; Bustillo, D; Gomez-Villafuertes, R; Sanchez-Nogueiro, J; Torregrosa-Hetland, C; Binz, T; Gutierrez, LM; Miras-Portugal, MT; Artalejo, AR
P2X7 Receptors Trigger ATP Exocytosis and Modify Secretory Vesicle Dynamics in Neuroblastoma Cells
Journal Of Biological Chemistry 286 (13) 11370-11381 5,33

Hammerle, B; Ulin, E; Guimera, J; Becker, W; Guillemot, F; Tejedor, FJ
Transient expression of Mnb/Dyrk1a couples cell cycle exit and differentiation of neuronal precursors by inducing p27(KIP1) expression and suppressing NOTCH signaling
Development 138 (12) 2543-2554 6,90

Heredia, F. and Nieto, M.A.
An epigenetic mark to protect the epithelial phenotype in health and disease.
Cell Stem Cell 8 462-463 25,94

Lakoma, J; Garcia-Alonso, L; Luque, JM
Reelin sets the pace of neocortical neurogenesis
Development 138 (23) 5223-5234 6,90

Lerma J
Net(o) excitement for kainate receptors
Nature Neuroscience 14 (7) 808-810 14,19

Lonjon, N; Boniface, G; Feifel, R; Endres, R; Ribotta, MGY; Privat, A; Perrin, FE
Potential adverse effects of cyclosporin A on kidneys after spinal cord injury
Spinal Cord 49 (3) 472-479 1,83

Lopez-Atalaya, JP; Ciccarelli, A; Viosca, J; Valor, LM; Jimenez-Minchan, M; Canals, S; Giustetto, M; Barco, A
CBP is required for environmental enrichment-induced neurogenesis and cognitive enhancement
Embo Journal 30 (20) 4287-4298 10,12

Malkia, A; Morenilla-Palao, C; Viana, F
The Emerging Pharmacology of TRPM8 Channels: Hidden Therapeutic Potential Underneath a Cold Surface
Current Pharmaceutical Biotechnology 12 (1) 54-67 3,46

Marco, EM; Garcia-Gutierrez, MS; Bermudez-Silva, FJ; Moreira, FA; Guimaraes, F; Manzanares, J; Viveros, MP
Endocannabinoid system and psychiatry: in search of a neurobiological basis for detrimental and potential therapeutic effects
Frontiers In Behavioral Neuroscience 5

Marín O, Gleeson JG.
Function follows form: understanding brain function from a genetic perspective.
Curr Opin Genet Dev. 21 (3) 237-239 9,38

Marín O.
A postnatal function for Nkx2-1 in basal forebrain integrity (Commentary on Magno et al.).
Eur J Neurosci. 34 (11) 1766- 3,66

Martinez-Frias, ML; Egues, X; Puras, A; Hualde, J; de Frutos, CA; Bermejo, E; Nieto, MA; Martinez, S
Thanatophoric Dysplasia Type II With Encephalocele and Semilobar Holoprosencephaly: Insights Into Its Pathogenesis
American Journal Of Medical Genetics Part A 155 (1) 197-202 2,51

McCabe, MJ; Gaston-Massuet, C; Tziaferi, V; Gregory, LC; Alatzoglou, KS; Signore, M; Puelles, E; Gerrelli, D; Farooqi, IS; Raza, J; Walker, J; Kavanaugh, SI; Tsai, PS; Pitteloud, N; Martinez-Barbera, JP; Dattani, MT
Novel FGF8 Mutations Associated with Recessive Holoprosencephaly, Craniofacial Defects, and Hypothalamo-Pituitary Dysfunction
Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism 96 (10) E1709-E1718 6,50

Mecklenburg, N; Garcia-Lopez, R; Puelles, E; Sotelo, C; Martinez, S
Cerebellar Oligodendroglial Cells have a Mesencephalic Origin
Glia 59 (12) 1946-1957 5,19

Meseguer, VM; Denlinger, BL; Talavera, K
Methodological Considerations to Understand the Sensory Function of TRP Channels
Current Pharmaceutical Biotechnology 12 (1) 3-11 3,46

Mishra, A; Schuz, A; Engelmann, J; Beyerlein, M; Logothetis, NK; Canals, S
Biocytin-Derived MRI Contrast Agent for Longitudinal Brain Connectivity Studies
Acs Chemical Neuroscience 2 (10) 578-587-

Moldrich, RX; Mezzera, C; Holmes, WM; Goda, S; Brookfield, SJ; Rankin, AJ; Barr, E; Kurniawan, N; Dewar, D; Richards, LJ; Lopez-Bendito, G; Iwata, T
Fgfr3 Regulates Development of the Caudal Telencephalon
Developmental Dynamics 240 (6) 1586-1599 2,86

Morante, J; Erclik, T; Desplan, C
Cell migration in Drosophila optic lobe neurons is controlled by eyeless/Pax6
Development 138 (4) 687-693 6,90

Neira-Zalentein, W; Holopainen, JM; Tervo, TMT; Borras, F; Acosta, MC; Belmonte, C; Gallar, J
Corneal Sensitivity in Diabetic Patients Subjected to Retinal Laser Photocoagulation
Investigative Ophthalmology & Visual Science 52 (8) 6043-6049 3,47

Nieto, M.A. (2011).
The ins and outs of the epithelial to mesenchymal transition in health and disease
Ann. Rev. Cell Dev. Biol. 27 347-376 14,08

Ortega-Alvaro, A; Aracil-Fernandez, A; Garcia-Gutierrez, MS; Navarrete, F; Manzanares, J
Deletion of CB(2) Cannabinoid Receptor Induces Schizophrenia-Related Behaviors in Mice
Neuropsychopharmacology 36 (7) 1489-1504 6,69

Pastor D, Viso-León MC, Jones J, Jaramillo-Merchán J, Toledo-Aral JJ, Moraleda JM, Martínez S.
Comparative Effects between Bone Marrow and Mesenchymal Stem Cell Transplantation in GDNF Expression and Motor Function Recovery in a Motorneuron Degenerative Mouse Model.
Stem Cell Rev. 6,77

Perez-Rial, S; Garcia-Gutierrez, MS; Molina, JA; Perez-Nievas, BG; Ledent, C; Leiva, C; Leza, JC; Manzanares, J
Increased vulnerability to 6-hydroxydopamine lesion and reduced development of dyskinesias in mice lacking CB1 cannabinoid receptors
Neurobiology Of Aging 32 (4) 631-645 6,63

Pombero, A; Bueno, C; Saglietti, L; Rodenas, M; Guimera, J; Bulfone, A; Martinez, S
Pallial origin of basal forebrain cholinergic neurons in the nucleus basalis of Meynert and horizontal limb of the diagonal band nucleus
Development 138 (19) 4315-4326 6,90

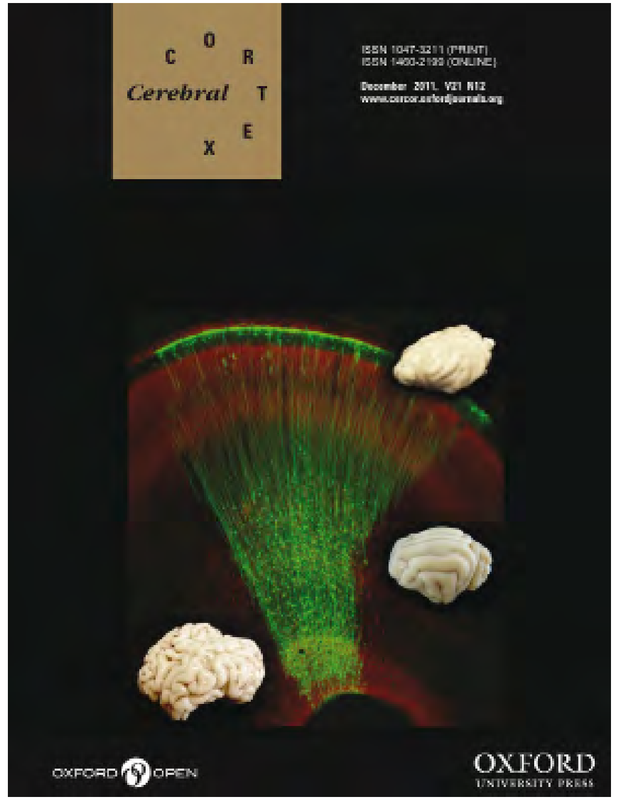
Reillo, I; Romero, CD; Garcia-Cabezas, MA; Borrell, V
A Role for Intermediate Radial Glia in the Tangential Expansion of the Mammalian Cerebral Cortex
Cerebral Cortex 21 (7) 1674-1694 6,84

Ricano-Cornejo, I; Altick, AL; Garcia-Pena, CM; Nural, HF; Echevarria, D; Miquelajauregui, A; Mastick, GS; Varela-Echavarria, A
Slit-Robo Signals Regulate Pioneer Axon Pathfinding of the Tract of the Postoptic Commissure in the Mammalian Forebrain
Journal Of Neuroscience Research 89 (10) 1531-1541 2,96

Rico, B; Marin, O
Neuregulin signaling, cortical circuitry development and schizophrenia
Current Opinion In Genetics & Development 21 (3) 262-270 9,38

Rodriguez-Aznar, E; Nieto, MA
Repression of Puma by Scratch2 is required for neuronal survival during embryonic development
Cell Death And Differentiation 18 (7) 1196-1207 9,05

Rodriguez-Lozano, FJ; Bueno, C; Insausti, CL; Meseguer, L; Ramirez, MC; Blanquer, M; Marin, N; Martinez, S; Moraleda, JM
Mesenchymal stem cells derived from dental tissues
International Endodontic Journal 44 (9) 800-806 2,38



Rosa, JM; Torregrosa-Hetland, CJ; Colmena, I; Gutierrez, LM; Garcia, AG; Gandia, L
Calcium entry through slow-inactivating L-type calcium channels preferentially triggers endocytosis rather than exocytosis in bovine chromaffin cells
American Journal Of Physiology-Cell Physiology 301 (1) C86-C98 3,82

Sanchez-Alcaniz, JA; Haege, S; Mueller, W; Pla, R; Mackay, F; Schulz, S; Lopez-Bendito, G; Stumm, R; Marin,
OCxcr7 Controls Neuronal Migration by Regulating Chemokine Responsiveness
Neuron 69 (1) 77-90 14,03

Sanchez-Huertas, C; Rico, B
CREB-Dependent Regulation of GAD65 Transcription by BDNF/TrkB in Cortical Interneurons
Cerebral Cortex 21 (4) 777-788 6,84

Schmid, D; Messlinger, K; Belmonte, C; Fischer, MJM
Altered thermal sensitivity in neurons injured by infraorbital nerve lesion
Neuroscience Letters 488 (2) 168-172 2,06

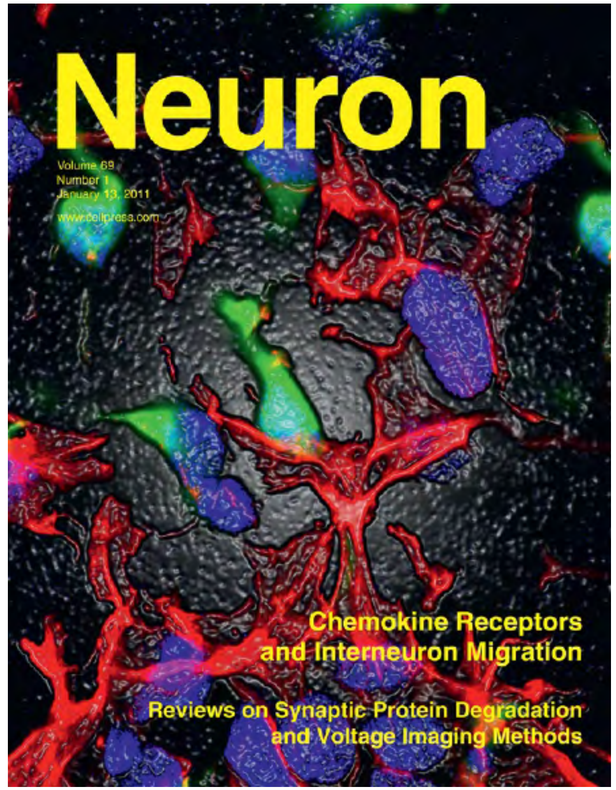
Simeone, A; Puelles, E; Omodei, D; Acampora, D; Di Giovannantonio, LG; Di Salvio, M; Mancuso, P; Tomasetti, C
Otx Genes in Neurogenesis of Mesencephalic Dopaminergic Neurons
Developmental Neurobiology 71 (8) 665-679 2,86

Slovakova, J; Carmena, A
Canoe functions at the CNS midline glia in a complex with Shotgun and Wrapper-Nrx-IV during neuron-glia interactions
Development 138 (8) 1563-1571 6,90

Sotelo, C
Camillo Golgi and Santiago Ramon y Cajal: The anatomical organization of the cortex of the cerebellum. Can the neuron doctrine still support our actual knowledge on the cerebellar structural arrangement?
Brain Research Reviews 66 16-34 8,84

Szczepanski, J; Arnold, M; Wajnryb, E; Amigo, JM; Sanchez-Vives, MV
Mutual information and redundancy in spontaneous communication between cortical neurons
Biological Cybernetics 104 (3) 161-174 1,67

Tabares-Seisdedos, R; Dumont, N; Baudot, A; Valderas, JM; Climent, J; Valencia, A; Crespo-Facorro, B; Vieta, E; Gomez-Beneyto, M; Martinez, S; Rubenstein, JL
No paradox, no progress: inverse cancer comorbidity in people with other complex diseases
Lancet Oncology 12 (6) 604-608 17,76



Tejedor, FJ; Hammerle, B
MNB/DYRK1A as a multiple regulator of neuronal development
Febs Journal 278 (2) 223-235 3,13

Torregrosa-Hetland, CJ; Villanueva, J; Giner, D; Lopez-Font, I; Nadal, A; Quesada, I; Viniegra, S; Exposito-Romero, G; Gil, A; Gonzalez-Velez, V; Segura, J; Gutierrez, LM
The F-actin cortical network is a major factor influencing the organization of the secretory machinery in chromaffin cells
Journal Of Cell Science 124 (5) 727-734 6,29

Uriguen, L; Garcia-Gutierrez, MS; Manzanares, J
Decreased GABA(A) and GABA(B) receptor functional activity in cannabinoid CB(1) receptor knockout mice
Journal Of Psychopharmacology 25 (1) 105-110 3,80

Valente, P; Fernandez-Carvajal, A; Camprubi-Robles, M; Gomis, A; Quirce, S; Viana, F; Fernandez-Ballester, G; Gonzalez-Ros, JM; Belmonte, C; Planells-Cases, R; Ferrer-Montiel, A
Membrane-tethered peptides patterned after the TRP domain (TRPducins) selectively inhibit TRPV1 channel activity
Faseb Journal 25 (5) 1628-1640 6,52

Valero, M; Morenilla-Palao, C; Belmonte, C; Viana, F
Pharmacological and functional properties of TRPM8 channels in prostate tumor cells
Pflugers Archiv-European Journal Of Physiology 461 (1) 99-114 3,35

Valiente, M; Ciceri, G; Rico, B; Marin, O
Focal Adhesion Kinase Modulates Radial Glia-Dependent Neuronal Migration through Connexin-26
Journal Of Neuroscience 31 (32) 11678-11691 7,27

Vallejo, DM; Caparros, E; Dominguez, M
Targeting Notch signalling by the conserved miR-8/200 microRNA family in development and cancer cells
Embo Journal 30 (4) 756-769 10,12

Valor, LM; Pulopulos, MM; Jimenez-Minchan, M; Olivares, R; Lutz, B; Barco, A
Ablation of CBP in Forebrain Principal Neurons Causes Modest Memory and Transcriptional Defects and a Dramatic Reduction of Histone Acetylation But Does Not Affect Cell Viability
Journal Of Neuroscience 31 (5) 1652-1663 7,27

Viana, F
Chemosensory Properties of the Trigeminal System
ACS Chemical Neuroscience 2 (1) 38-50-

Westerlund, N; Zdrojewska, J; Padzik, A; Komulainen, E; Bjorkblom, B; Rannikko, E; Tararuk, T; Garcia-Frigola, C; Sandholm, J; Nguyen, L; Kallunki, T; Courtney, MJ; Coffey, ET
Phosphorylation of SCG10/stathmin-2 determines multipolar stage exit and neuronal migration rate
Nature Neuroscience 14 (3) 305-313 14,19

Yu, TA; Yaguchi, Y; Echevarria, D; Martinez, S; Basson, MA
Sprouty genes prevent excessive FGF signalling in multiple cell types throughout development of the cerebellum
Development 138 (14) 2957-2968 6,90

Zoppi, S; Nievas, BGP; Madrigal, JLM; Manzanares, J; Leza, JC; Garcia-Bueno, B
Regulatory Role of Cannabinoid Receptor 1 in Stress-Induced Excitotoxicity and Neuroinflammation
Neuropsychopharmacology 36 (4) 805-818 6,69

20/12/2011

Case-Based Reasoning: A Computational Approach to Memory-Based Problem Solving

Josep-Lluis Arcos

Artificial Intelligence Research Institute (IIIA). CSIC. Barcelona

Programa doctorado

16/12/2011

Transsynaptic regulation of synaptic strength by N-cadherin and beta-catenin

Yukiko Goda

RIKEN Brain Science Institute, Wako, Saitama, Japan.

Programa doctorado

02/12/2011

Multiple Origins of Telencephalic Structures

Juan A. de Carlos

Dept. of Molecular, Cellular and Developmental Neurobiology, Instituto Cajal CSIC, Madrid

Programa doctorado

25/11/2011

Reading and Writing Activity Patterns by Light to Analyze Olfactory Computations in Zebrafish

Rainer Friedrich

Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research. Basel. Switzerland

Programa doctorado

18/11/2011

Pallio-pallial Cell Migrations: Possible Impact on the Evolution of the Mammalian Neocortex

Luis Puelles

Universidad de Murcia

Programa doctorado

04/11/2011

Axon guidance at choice points

Esther Stoeckli

Institute of Molecular Life Sciences, University of Zurich, Switzerland

Programa doctorado



Consolider

BRAINDEVELOPMENTANDPLASTICITY

21/10/2011

Pharmacological Strategies to Modulate Ion Channel Activity

Antonio Ferrer Montiel

Universidad Miguel Hernández

Programa doctorado

14/10/2011

Molecular Lessons Learned from an Extremophile Mammal

Gary Lewin

Max Delbrúck Center for Molecular Medicine. Berlin-Buch. Germany

Programa doctorado

17/06/2011

Axon-glia interactions in myelination

Elior Peles

Department of Molecular Cell Biology, The Weizmann Institute of Science, Israel

Programa doctorado

10/06/2011

Activity-dependent transcriptional regulation in Alzheimer's disease

Carlos Saura

Institut de Neurociencies. Universitat Autrnoma de Barcelona.

Programa doctorado

03/06/2011

Distinct voltage-gated ion channels show unique, subcellular compartment-specific distribution patterns

Zoltan Nusser

Institute of Experimental Medicine. Hungarian Academy of Sciences. Budapest, Hungary.

Programa doctorado

27/05/2011

Genetic and pharmacological modulations of the pain system revealed by non-invasive functional Magnetic Resonance Imaging in transgenic mice

Andreas Hess

FAU Erlangen-Núrenberg, I.f. Experimental Pharmacology, Pharmacological Imaging and Image Analysis. Erlangen, Germany

Programa doctorado

20/05/2011

The orchestration of chromatin access in hormonal gene regulation

Miguel Beato

Center for Genomic Regulation (CRG), Barcelona

Programa doctorado

13/05/2011

Grid cells and the entorhinal space circuit (Dr. May-Britt Moser) / Transition states in hippocampal memory networks (Dr. Edvard Moser)

Edvard and May-Britt Moser

Kavli Institute for Systems Neuroscience, Faculty of Medicine, Trondheim, Norway.

Programa doctorado

29/04/2011

ALS, mitochondria and neurodegeneration

Hugo Bellen

HHMI-Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA

Programa doctorado

11/04/2011

Presentaciyn del libro "The Human Brain, Prenatal Development and Structure", del Dr. Miguel Marín Padilla

Dr. Miguel Marín Padilla

IN

Científico

08/04/2011

The Amyloid Precursor Protein alpha secreatse cleaving enzyme ADAM10: new functions for an old player

Monica Di Luca

Department of Pharmacological Sciences. University of Milan. Milano - Italy.

Programa doctorado

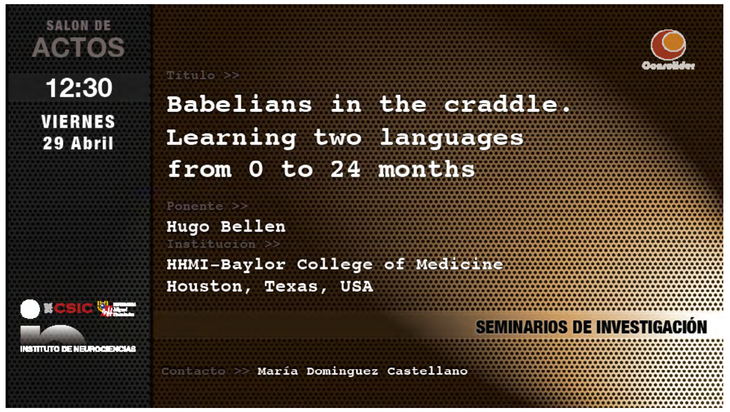
01/04/2011

Role of Reelin in adult plasticity

Eduardo Soriano

Laboratorio Neurobiología y Regeneraciyn, IRB Barcelona

Programa doctorado



25/03/2011

Mapping the face in the somatosensory brainstem

Filippo Rijli

Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research, Switzerland

Programa doctorado

18/03/2011

Gene regulatory analysis of neural crest formation and EMT

Marianne Bronner

Albert Billings Ruddock Professor of Biology, California Institute of Technology, Pasadena CA

Programa doctorado

11/03/2011

Cortical malformations and vulnerability of the microtubule cytoskeleton

Fiona Francis

Equipe Avenir 'Cytoskeleton and neuronal migration disorders'. Institut du Fer a Moulin, Paris.

Programa doctorado

07/03/2011

From ion channels to behavior: in vivo dissection of circuits controlling pain and addiction

Inés Ibánez-Tallyn

Max-Delbruck-Center for Molecular Medicine, Berlin

Programa doctorado

25/02/2011

Sodium channels as targets for analgesia

Eija Kalso

Institute of Clinical Medicine, University of Helsinki, Finland

Programa doctorado

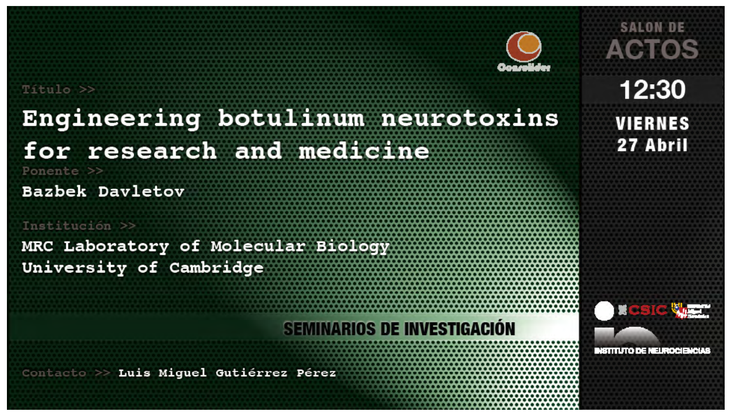
18/02/2011

Synaptic Mechanisms of Sensory Perception

Carl Petersen

Laboratory of Sensory Processing, SV-BMI-LSENS, EPFL, Lausanne, Switzerland

Programa doctorado



11/02/2011

Tripartite Synapse: communication between astrocytes and neurons

Alfonso Araque

Departamento de Neurobiología Funcional y de Sistemas, Instituto Cajal, CSIC, Madrid

Programa doctorado

04/02/2011

Chemokine signaling in neuronal migration

Oscar Marín

Unidad de Biología del Desarrollo, Instituto de Neurociencias de Alicante CSIC-UMH

Programa doctorado

28/01/2011

Neural circuit formation and function

Klas Kullander

Unit of Developmental Genetics, Department of Neuroscience, Uppsala University, Sweden

Programa doctorado

21/01/2011

Engineering botulinum neurotoxins for research and medicine

Bazbek Davletov

MRC Laboratory of Molecular Biology, University of Cambridge

Programa doctorado

14/01/2011

Sensory experience and the development of local inhibitory and excitatory circuits in layer 4 barrel cortex

Jonh Isaac

Lilly laboratories

Traslacional

Consolider

TESIS DOCTORALES

Cooperación de la vía de señalización de AKT y NOTCH en el desarrollo de tumores

María Cortina Andrada

María Dominguez Castellano (Director)

Papel fisiológico y utilidad terapéutica del receptor cannabinoide CB2 en modelos animales de ansiedad y depresión

Mª Salud García Gutiérrez

Jorge Manzanares Robles (Director)

Potencialidad in vitro de muestras de tejido nervioso sano y tumoral de pacientes adultos

Esther Mancheco Maciá

Minerva Giménez-Ribotta (Director)

A comparative transcriptomics approach for unveiling gene expression networks of activity-driven neuronal stimulation and plasticity

Eva Benito Garagorri

Angel L. Barco Guerrero (Director)

Diferenciación de las poblaciones basales en ausencia de SHH; estudio de las interacciones genéticas en la placa basal mesencefálica

Ariadna Pérez Balaguer

Salvador Martínez Pérez (Director)

OTRAS ACTIVIDADES



8º Christmas Meeting del Instituto de Neurociencias

2nd Congress of 5P Sindrome and rare diseases

III Simposium PROMETEO NEC$_2$. Anomalias genéticas del desarrollo cortical y disfunci ón cerebral

7ª IN y 2º Consolider Jornadas Científicas del Instituto de Neurociencias.

VI Jornadas Informativas de Adema. Asociación de Esclerosis Múltiple de Alicante

"Células madre y cáncer: avances y retos" Curso dirigido por la Prof. MarÍa DomÍnguez Castellano

Actividades de la Semana del Cerebro 2011

"The Human Brain, Prenatal Development and Structure", Presentación del libro del Dr. Miguel MarÍn Padilla









Premio Promega mejor presentación

15 Fisiología de la corteza cerebral

Emilio Geijo UMH

Investigador Principal
Laura Almaraz
Emilio Geijo

Predoctoral
Víctor Rovira
Eduardo Domínguez (con Dr. S. Martínez)
Alejandro Sempere

Colaborador Cientfico
Carlos Pastore (Hospital Universitario de San Juan)
Ofelia González (Hospital Universitario de San Juan)



VR



ED



EG

15 Fisiología de la corteza cerebral

Emilio Geijo UMH

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

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

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

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

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

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.

Geijo-Barrientos E., González O., Pastore-Olmedo C. (2011). Presence of repeater F-waves in the early stage of Guillain Barre Syndrome. **Journal of the Peripheral Nervous System**, in press.

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 del las motoneuronas espinales en condiciones normales y patológicas.

01 Receptores y mecanismos implicados en la analgesia y la adiccion

Juan J. Ballesta UMH

Investigador Principal
Juan J. Ballesta

Colaborador Clínico
Carlos del Pozo



JJB



CdP

01 Receptores y mecanismos implicados en la analgesia y la adiccion

Juan J. Ballesta UMH

Publicaciones Seleccionadas
Personal

En la actualidad, los analgésicos más potentes de uso clínico son los opioides, aunque su utilización está limitada por sus problemas, entre los que se encuentran la tolerancia, dependencia y adicción. Los receptores nicotínicos neuronales también se hallan implicados

Ballesta, JJ. García, AG. Gutierrez, LM. Hidalgo, MJ. Palmero, M. Reig, JA. Viniegra, S. (1990). Separate [3H]-nitrendipine binding sites in mitochondria and plasma membranes of bovine adrenal medulla. **British Journal of Pharmacology**, 101: 21-26.

Anand, R. Peng, X. Ballesta, JJ. Lindstrom, J. (1993). Pharmacological characterization of a-bungarotoxin-sensitive acetycholine receptors immunoisolated from chick retina: contrasting properties of a7 and a8 subunit-containing subtypes. **Molecular Pharmacology**, 44: 1046-1050.

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

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

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

serotoninérgicos, opioides y cannabinoides.

En dicho contexto, mediante métodos bioquímicos y tests de comportamiento pretendemos estudiar el papel de los diferentes receptores y mecanismos post-transduccionales en la tolerancia a los efectos analgésicos de agonistas nicotínicos, así como en la dependencia y adicción a la misma.

02 Mecanismos transcripcionales y epigenéticos de la plasticidad neuronal

Angel Barco CSIC

Principal Investigator
Angel Barco

PhD Investigator
Eva Benito
Satomi Ito
José P. López-Atalaya
Luis M. Valor

PhD Student
Anna Fiorenza
Deisy Guiretti
Pierrick Jego

Technical Staff
Francisca Almagro
María Jiménez Minchan
Román Olivares


AB


LV


EB


DG


PJ


MJM


SI


J L-A


AF


FA


RO

02 Mecanismos transcripcionales y epigenéticos de la plasticidad neuronal

Angel Barco CSIC

Publicaciones Seleccionadas
Personal

Barco, A, Alarcon, JM, Kandel, ER. (2002). Expression of constitutively active CREB protein facilitates the late phase of long-term potentiation by enhancing synaptic capture. **Cell**, 108(5): 689-703.

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

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

Lopez de Armentia M, Jancic D, Olivares R, Alarcon ER, Kandel ER and Barco A (2007). CREB-mediated gene expression increases the intrinsic excitability of CA1 pyramidal neurons. **J. Neurosci.** 27(50): 13909-13918.

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

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

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

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

Lopez-Atalaya JP, Gervasini C, Mottadelli F, Spena S, Piccione M, Gioacchino S, Selicorni A, Barco A and Larizza L. Histone acetylation deficits in lymphoblastoid cell lines from Rubinstein-Taybi syndrome patients. **J Med Genet** Oct 7, 2011. [Epub ahead of print].

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

nuevos genes candidatos implicados en plasticidad , aprendizaje y memoria.

Plasticidad neural y remodelado de la cromatina. La acetilación y la metilación de los nucleosomas son mecanismo de marcaje epigenético de la cromatina que pueden contribuir a controlar la actividad de loci importantes en plasticidad neuronal. En el laboratorio, estamos interesados en explorar la contribución del

03 Transduccion sensorial y nocicepcion

Carlos Belmonte UMH
Roberto Gallego UMH
Félix Viana CSIC

Investigador Principal
Carlos Belmonte
Roberto Gallego
Félix Viana

Investigador Doctor
Laura Almaraz
Elvira de la Peña
Victor Meseguer
Cruz Morenilla
Hugo Vara

Predoctoral
Rebeca Caires Mugarra
Bristol Denlinger
Carlos Fernández-Peña
Omar Fernández
Maria José López
Enoch Luis Baltazar
Jan-Albert Manenschijn
Andrés Parra
Susana Quirce

Personal Técnico
Eva Quintero
Ana Miralles
Mireille Torá



03 Transduccion sensorial y nocicepcion

Carlos Belmonte UMH
Roberto Gallego UMH
Félix Viana CSIC

CERRAR

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

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

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

Morenilla-Palao C*, Pertusa M*, Meseguer V, Viana F Lipid raft segregation modulates TRPM8 channel activity. **Journal of Biological Chemistry** (2009) 284:9215-9224 (* 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. Nicotine activates the chemosensory cation channel TRPA1. **Nature Neuroscience** (2009) 12:1293-1299.

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

Orio, P., Madrid, R., de la Peña, E., Parra, A., Meseguer, V., Bayliss, D., Belmonte, C., Viana, F. Characteristics and physiological role of hyperpolarization activated currents in mouse cold thermoreceptors. **Journal of Physiology** (2009) 587:1961-1976.

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

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

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

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

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

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

grupos de investigación españoles y extranjeros interesados en el estudio funcional de los canales iónicos.

04 Neurogénesis y expansión cortical

Víctor Borrell CSIC

Investigador Principal
Víctor Borrell

Investigador Doctor
Camino de Juan

Predoctoral
Isabel Reillo
Maria Ángeles Martínez
Adrián Cárdenas

Personal Técnico
Celia Vegar
Maria Antonia Fernández


IR

MAM


MAF


CdJ


AC

CV


VB

04 Neurogénesis y expansión cortical

Víctor Borrell CSIC

Borrell V, Marin O (2006) "Meninges control tangential migration of hem-derived Cajal-Retzius cells via CXCL12/CXCR4 signaling". **Nature Neuroscience** 9:1284-1293.

Borrell V (2010) "In vivo gene delivery to the postnatal ferret cerebral cortex by DNA electroporation". **J Neurosci Methods** 186:186-195.

Callaway EM, Borrell V (2011) "Developmental sculpting of dendritic morphology of layer 4 neurons in visual cortex: influence of retinal input". **J Neurosci** 31:7456-7470.

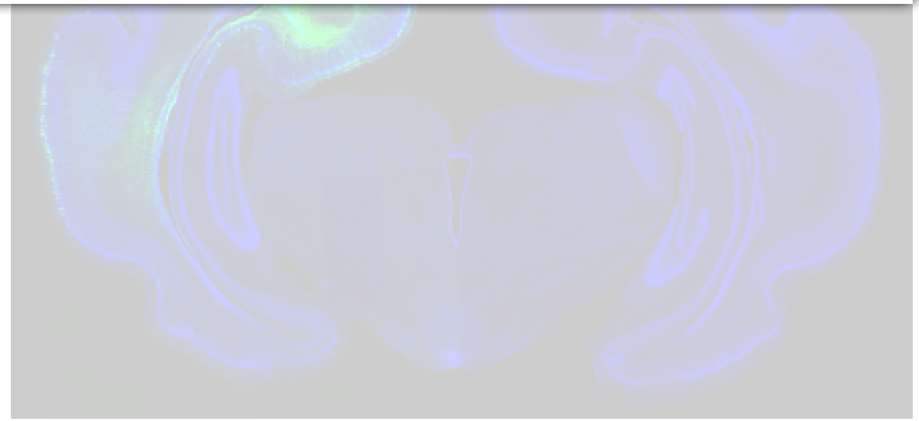
Reillo I, De Juan C, García-Cabezas MÁ, Borrell V (2011) "A role for Intermediate Radial Glia in the tangential expansion of the mammalian cerebral cortex". **Cerebral Cortex** 21:1674-1694.

Kelava I, Reillo I*, Murayama A*, Kalinka AT, Stenzel D, Tomancak P, Matsuzaki F, Lebrand C, Sasaki E, Schwamborn J, Okano H, Huttner WB†, Borrell V† (2012) "Abundant occurrence of basal radial glia in the subventricular zone of embryonic neocortex of a lissencephalic primate, the common marmoset Callithrix jacchus". **Cerebral Cortex** 22:469-481.

Reillo I, Borrell V (2012) "Germinal zones in the developing cerebral cortex of ferret: ontogeny, cell cycle kinetics and diversity of progenitors". **Cerebral Cortex** (Advance Online doi:10.1093/cercor/ bhr284).

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

Estamos interesados en la identificación y análisis de los mecanismos celulares y moleculares implicados en la expansión y el plegamiento normales de la corteza cerebral en mamíferos. Para ello utilizamos una combinación de herramientas genéticas (electroporación in vitro e in vivo, vectores virales, ratones transgénicos y knock-out), técnicas de embriología experimental, técnicas de imagen de última generación y métodos estándar de histología y biología celular y molecular, haciendo uso de varias especies animales como modelos experimentales.



05 Control molecular de la mielinización axonal

Hugo Cabedo UMH

Investigador Principal
Hugo Cabedo

Investigador Doctor
José Antonio Gómez Sánchez
Emanuelle Donier
Maria del Carmen Grijota Martínez

Predoctoral
Clara Gomis Coloma

Personal Técnico
Consuelo Martínez- Moratalla



JAG



CGC

HC



ED

05 Control molecular de la mielinización axonal

Hugo Cabedo UMH

La mielnización del sistema nervioso periférico depende enteramente de una adecuada señalización entre los axones neuronales y las células de Schwann. Mediante la exposición de diversas proteínas de señalización en la superficie axonal, las neuronas controlan la proliferación, supervivencia y capacidad de mielinización de las células de Schwann que pueblan los

el aspecto de los nervios de los humanos aquejados de neurofibromatosis (una enfermedad genética de alta prevalencia). Además el aspecto microscópico de los nervios de los animales transgéncios es también sorprendentemente semejante al de los neurofibromas. Curiosamente, y de nuevo reproduciendo lo que ocurre en la neurofibromatosis, parte de estos ratones

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

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

Cabedo, H*., 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).

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.

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 (*) co-authors.

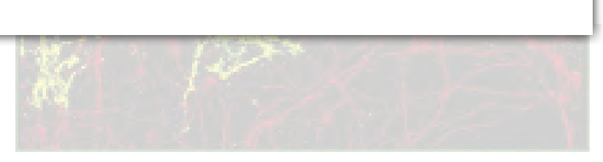
Morenilla-Palao C, Pertusa M, Meseguer V, Cabedo H, Viana F. (2009) Lipid raft segregation modulates TRPM8 channel activity. **J Biol Chem.** Apr 3;284(14):9215-24.

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.

recientemente ratones transgénicos que expresan, bajo el promotor de la enolasa neuronal, el "factor derivado de las neuronas sensoriales y motoras" (SMDF), una de las dos neuregulinas de tipo III descritas hasta el momento (ratón NSE-SMDF).

Un análisis fenotípico del ratón muestra que la expresión del transgen tiene profundas consecuencias sobre el SNP de estos animales. Una simple inspección evidencia que el grosor de los nervios periféricos de estos ratones está sensiblemente aumentado, reproduciendo

cáncer de mama), podría resultar relativamente sencillo, en un futuro próximo, utilizar esta misma estrategia para el tratamiento de los tumores del sistema nervioso periférico.



06 Plasticidad de los circuitos cerebrales

Santiago Canals Gamoneda CSIC

Investigador Principal
Santiago Canals Gamoneda

Predoctoral
Carlos Quesada Granja
Efrén Álvarez Salvado

Personal Técnico
Begoña Fernández Nuñez



EAS



CQG



BFN



SCG

06 Plasticidad de los circuitos cerebrales

Santiago Canals Gamoneda CSIC

Canals, S., Casarejos, M.J., de Bernardo, S., Rodríguez-Martín, E and Mena, M.A. (2003). Nitric oxide triggers the toxicity due to glutathione depletion in midbrain cultures through 12-lipoxygenase. **J. Biol. Chem.** 278(24): 21542-9.

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

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

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

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

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

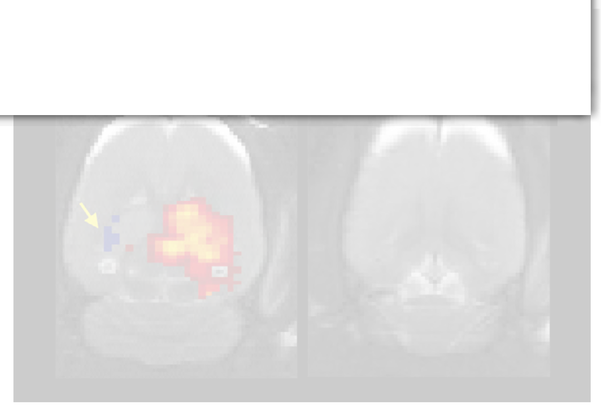
Canals, S.*, Beyerlein, M., Murayama Y. and Logothetis, N.K. Electric stimulation fMRI of the perforant pathway to the rat hippocampus. **Magn. Reson. Imaging**. 26(7):978-86. (2008) (*Corresponding author)

Canals, S.*, Beyerlein, M. and Logothetis, N.K. Functional MRI evidence for LTP-induced neural network reorganization. **Curr. Biol.** 19(5):398-403. (2009). (Highlighted in Faculty of 1000, Nat. Rev. Neurosci. and Curr. Biol.) (* Corresponding author)

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

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



07 Proteinas PDZ y redes de señalizacion

Ana Carmena CSIC

Investigador Principal
Ana Carmena

Investigador Doctor
Raquel Pérez Gómez

Predoctoral
Jana Slováková
Aljona Makarova

Personal Técnico
Stephan Speicher


AM


RPG


JS


SS


AC

07 Proteinas PDZ y redes de señalizacion

Ana Carmena CSIC

Carmena, A., Bate, M., Jiménez, F. (1995). Lethal of scute, a proneural gene, participates in the specification of muscle progenitors during Drosophila embryogenesis. **Genes Dev.** 9: 2373- 2383.

Carmena, A., Gisselbrecht, S., Harrison, J., Jiménez, F., Michelson, AM. (1998). Combinatorial Signalling Codes for the Progressive Determination of Cell Fates in the Drosophila Embryonic Mesoderm. **Genes Dev.** 12: 3910- 3922.

Carmena, A., Murugasu-Oei, B., Menon, D., Jiménez, F., Chia, W. (1998). Inscuteable and numb mediate asymmetric muscle progenitor cell divisions during Drosophila myogenesis. **Genes Dev.** 12: 304- 315.

Speicher, S., García-Alonso, L., Carmena, A., Martín-Bermudo, MD., de la Escalera S., Jiménez F. (1998). Neurotactin Functions in Concert with Other Identified CAMs in Growth Cone Guidance in Drosophila. **Neuron**, 20: 221- 233.

Halfon, MS., Carmena, A., Gisselbrecht, S., Sackerson, CM., Jiménez, F., Baylies, MK., Michelson, AM. (2000). Ras pathway specificity is determined by the integration of multiple signal-activated and tissue-restricted transcription factors. **Cell**, 103: 63-74.

Carmena, A., Buff, E., Halfon, MS., Gisselbrecht, S., Jiménez, F., Baylies, MK., Michelson, AM. (2002). Reciprocal regulatory interactions between the Notch and Ras signaling pathways in the Drosophila embryonic mesoderm. **Dev. Biol.** 244: 226-242.

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 (*senior author)

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.

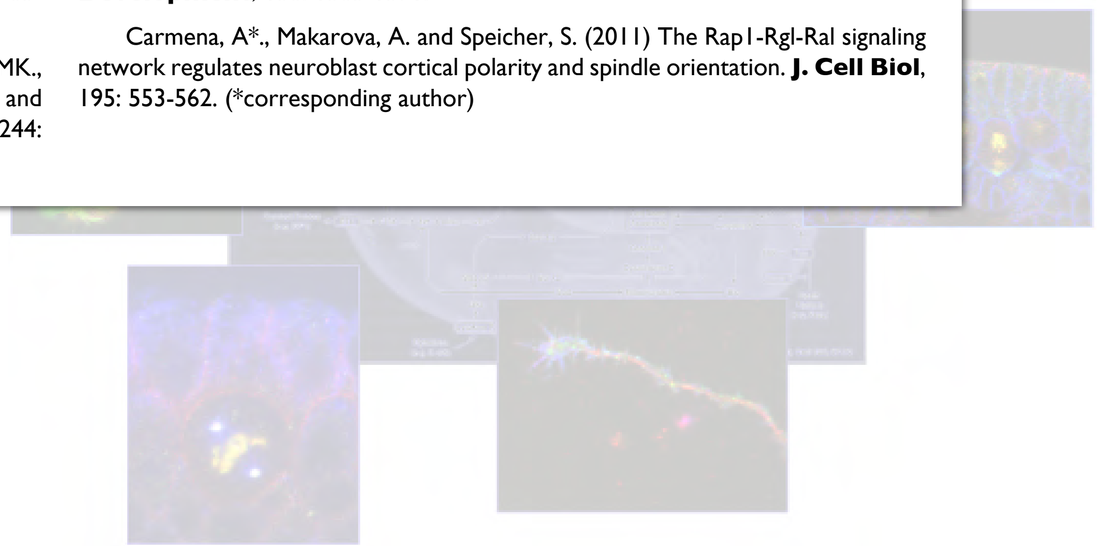
Carmena, A. (2009) Aproaching Drosophila development through proteomic tools and databases: At the hub of the post-genomic era. **Mech. Dev.** 126: 761-770.

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)

de comunicación entre vías de señalización.

Nuestro grupo analiza la función de proteínas PDZ, incluida la proteína PDZ Canoe/AF-6, durante procesos biológicos fundamentales para la generación de identidades neurales, tales como la división celular asimétrica y la diferenciación neural. Este análisis lo llevamos a cabo mediante un abordaje multidisciplinar, en el cual se



08 Neurobiologia molecular de receptores nicotinicos neuronales

Manuel Criado UMH

Investigador Principal
Manuel Criado

Investigador Doctor
Lucie Svobodová

Personal Técnico
Susana Gerber


SG


MC


LS

08 Neurobiologia molecular de receptores nicotinicos neuronales

Manuel Criado UMH

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

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

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

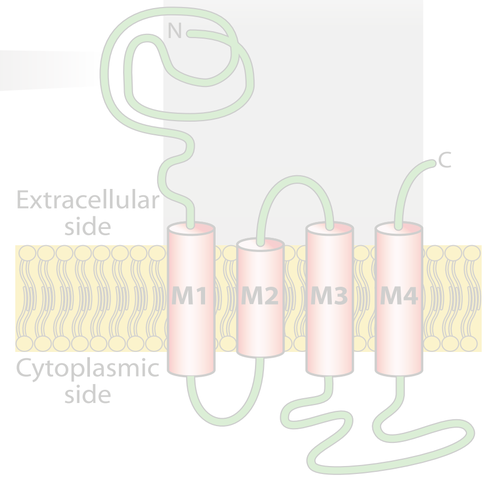
Criado, M., Mulet, J., Gerber, S., Sala, S., Sala, F. (2011) Mutants of beta-strand beta3 and the loop B in the interface between alpha7 subunits of a homomeric acetylcholine receptor show functional and pharmacological alterations. **J. Neurochem.** 118, 968-978.

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

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

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





09 Neurociencia celular y conductual

Carmen de Felipe UMH

Investigador Principal
Carmen de Felipe

Personal Técnico
Trinidad Maciá

Predoctoral
Eva del Rio
Macarena Herrera
Luis Navarro

09 Neurociencia celular y conductual

Carmen de Felipe UMH

De Felipe, C; Herrero, JF; O´Brien, JA; Palmer, JA; Doyle, CA; Smith, AJH; Laird, JM; Belmonte, C; Cervero, F; Hunt, SP. (1998). Altered nociception, analgesia and aggression in mice lacking the receptor for substance P. **Nature**, 392:394-397.

Murtra, P; Sheasby, AM; Hunt, SP; De Felipe, C. (2000). Rewarding effects of opiates are absent in mice lacking the receptor for substance P. **Nature**, 405 (6783): 180-183.

Bester, H; De Felipe, C; Hunt, SP. (2000). The NK1 receptor is essential for the full expression of noxious inhibitory controls in the mouse. **Journal of Neuroscience**, 21:1039-1046.

Doyle, CA; De Felipe, C; O´Brien, JA; Palmer, JA; Hunt, SP. (2000). The role of substance P in nociception, analgesia and aggression: **The molecular Basis of Pain**. Ed J.Wiley, New York, 1:1-1

Froger, N; Gardier, AM; Moratalla, R; Alberti, I; Lena, I; Boni, C; De Felipe, C; Rupniak, NM; Hunt, SP; Jacquot, C; Hamon, M; Lanfumey, L. (2001). 5-hydroxytryptamine (5-HT)1A autoreceptor adaptive changes in substance P (neurokinin 1) receptor knock-out mice mimic antidepressant-induced desensitization. **J Neurosci.**, 25: 8188-8197.

Gadd, CA; Murtra, P; De Felipe, C; Hunt, SP. (2003). Neurokinin-1 receptor-expressing neurons in the amygdala modulate morphine reward and anxiety behaviors in the mouse. **J.Neurosci.**, 23 (23): 8271-8280.

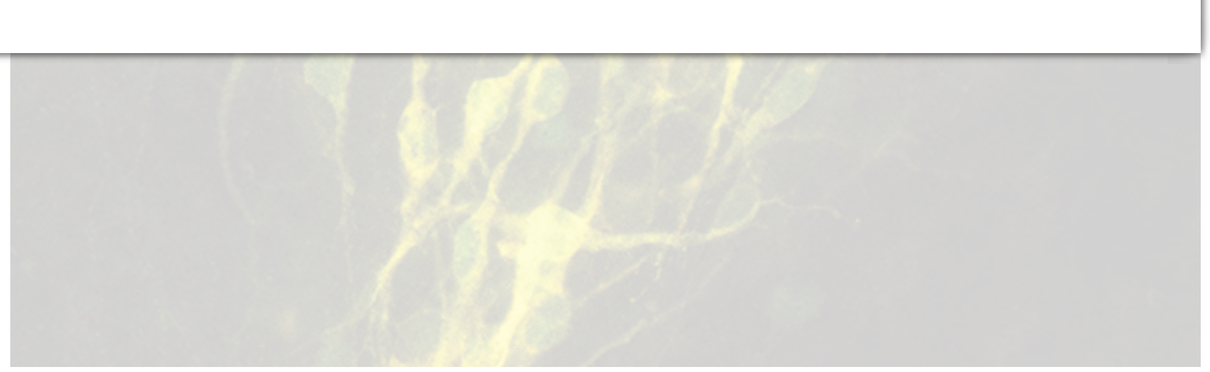
Morcuende, S; Gadd, C.A.; Peters, M.; Moss, A.; Harris, E.A.; Sheasby, A.; Fisher, A.S.; De Felipe, C.; Mantyh, P.W.; Rupniak, N.M.J.; Giese, K.P.; Hunt, S.P. Increased neurogenesis and brain-derived neurotrophic factor in neurokinin-1 receptor gene knockout mice. **Eur. J. Neurosci.**, 18 (7): 1828-1836, OCT 2003.

Zhao, S.L.; Maxwell, S.; Jiménez-Beristain, A.; Vives, J.; Kuehner, E.; Zhao, J.X.; O'Brien, C.; De Felipe, C.; Semina, E.; Li, M. Generation of embryonic stem cells and transgenic mice expressing green fluorescence protein in midbrain dopaminergic neurons. **Eur. J. Neurosci.**, 19 (5): 1133-1140, MAR 2004

Tebar, LA et al Deletion of the mouse RegIIIbeta (Reg2) gene disrupts ciliary neurotrophic factor signaling and delays myelination of mouse cranial motor neurons. **PNAS**, 105(32):11400-5, AUG 12 2008.

Gad, Monika, Pedersen, Anders Elm, Kristensen, Nanna Ny, de Felipe, Carmen, Claesson, Mogens H. Blockage of the Neurokinin 1 Receptor and Capsaicin-Induced Ablation of the Enteric Afferent Nerves Protect SCID Mice Against T-Cell-Induced Chronic Colitis, **Inflammatory Bowel Diseases**, 15 (8): 1174-1182 AUG 2009

el tratamiento de la drogodependencia y en la prevención de las recaídas en las curas de desintoxicación.



10 Mecanismos moleculares de control del crecimiento y cancer en *Drosophila*

Maria Domínguez CSIC


MD

Investigador Principal
Maria Domínguez

Investigador Doctor
Esther Caparrós
Alisson Marques Gontijo
Andres Garelli
Vanina da Ros
Jesús García Castillo
Diana M. Vallejo Martínez
Javier Morante Oria
Dolors Ferres-Marco
Tobias Reiff
Nahuel Villegas
María Cortina Andrada

Predoctoral
Veronica Miguela Fernández
Zeus Andrea Antonello Biasotti
Irene Gutierrez Perez

Personal Técnico
Irene Gutiérrez García
Esther Ballesta
Irene Oliveira Avalos
Gabriela de la Fuente

Administración
Almudena Ortiz España


AMG


AG IGC DMVM DFM EC


JM VdR

ZAAB AOE VMF GdlF EB IGP IOA

10 Mecanismos moleculares de control del crecimiento y cancer en *Drosophila*

Maria Domínguez CSIC

Mollereau, B*., Dominguez, M*., Webel,R., Colley, NJ., Keung, B., de Celis, JF., Desplan, C. (2001). Two-step process for photoreceptor formation in Drosophila. **Nature**, 412: 911-913. (* Equally contributing authors).

Villa-Cuesta, E., Navascués, J., Diez del Corral, R., Ruiz-Gómez, M., Dominguez, M., de Celis, JF., Modolell, J. (2003). Tufted is a gain-of-function allele that promotes ectopic expression of the proneural gene amos in Drosophila. **Genetics**,163:1403-1412.

Dominguez, M*., Ferrés-Marcó, D., Gutierréz-Aviñó, FJ., Speicher, SA., Beneyto, M. (2004). Growth and specification of the eye are controlled independently by eyegone and eyeless in Drosophila melanogaster. **Nature Genetics**, 36:10-11. (* Author for correspondence).

Dominguez, M., Casares, F. (2005). The Organ Specification-Growth connection: new in-sights from the eye-antennal disc. **Developmental Dynamics**, 232 (3):673-84.

Ferres-Marco, D., Gutierrez-Garcia I., Vallejo, DM., Bolivar, J., Gutierrez-Avino, FJ., and Dominguez, M. (2006). Epigenetic silencers and Notch collaborate to promote malignant tumours by Rb silencing. **Nature** 439/7075, 430-436.

Dominguez, M. (2006). Interplay between Notch and epigenetic silencers in cancer. **Cancer Res.** 66 (18) Sep 15;66(18):8931-4

Palomero T., Sulis, ML*., Cortina M*., Real PJ., Barnes K., Ciofani M., Caparros E., Buteau J., Brown K., Perkins SL., Bhagat G., Mishra A., Basso G., Parsons R., Zúñiga-Pflücker JC., Dominguez M# and Ferrando AA#. (2007). Mutational loss of PTEN induces resistance to NOTCH1 inhibition in T-cell leukemia. **Nature Medicine** 13(10):1203-10. (*,Equally contributing authors; # Authors for correspondence).

Dominguez M and F Berger. (2008). Chromatin and Cell Cycle meet in Madrid. **Development**. 135(21):3475-80.

Palomero T., Dominguez M. and A.A. Ferrando. (2008). The role of the PTEN/AKT Pathway in NOTCH1-induced leukemia. **Cell Cycle** 7(8):965-70.

Gutierrez-Aviño, FJ, Ferres-Marco, D and Dominguez, M. (2009). The position and function of the Notch-mediated eye growth organizar: The roles of JAK/STAT and Four-jointed. **EMBO Reports** 10(9):1051-8.

Liefke R., Oswald F., Alvarado C., Ferres-Marco D., Mittler G., Rodriguez P., Dominguez M., and T. Borggrefe (2010). Histone demethylase KDM5A is an integral part of the core Notch-RBP-J repressor complex. **Genes Dev.** 2010 24 (6)

Vallejo D., Caparros E., Dominguez M. (2011). Targeting Notch signalling by the conserved miR8/200 microRNA family in development and cancer cells. **EMBO J.** Feb 16;30(4):756-69. Epub 2011 Jan 11.

Gontijo A.M., Miguela V., Whiting M.F., Woodruff R. C, Dominguez M (2011). Intron retention in the Drosophila melanogaster Rieske iron sulphur protein gene generated a new protein. **Nature Communications** 2011 2 (323) doi:10.1038/ncomms1328 Published 24 May 2011

de crecimiento de Notch en el ojo. El gen eyegone codifica un miembro de la familia PAX de proto-oncogenes, pero difiere de las formas PAX canónicas en que carece de un dominio "paired" completo -un dominio de unión a DNA presumiblemente esencial para la capacidad oncogénica de las

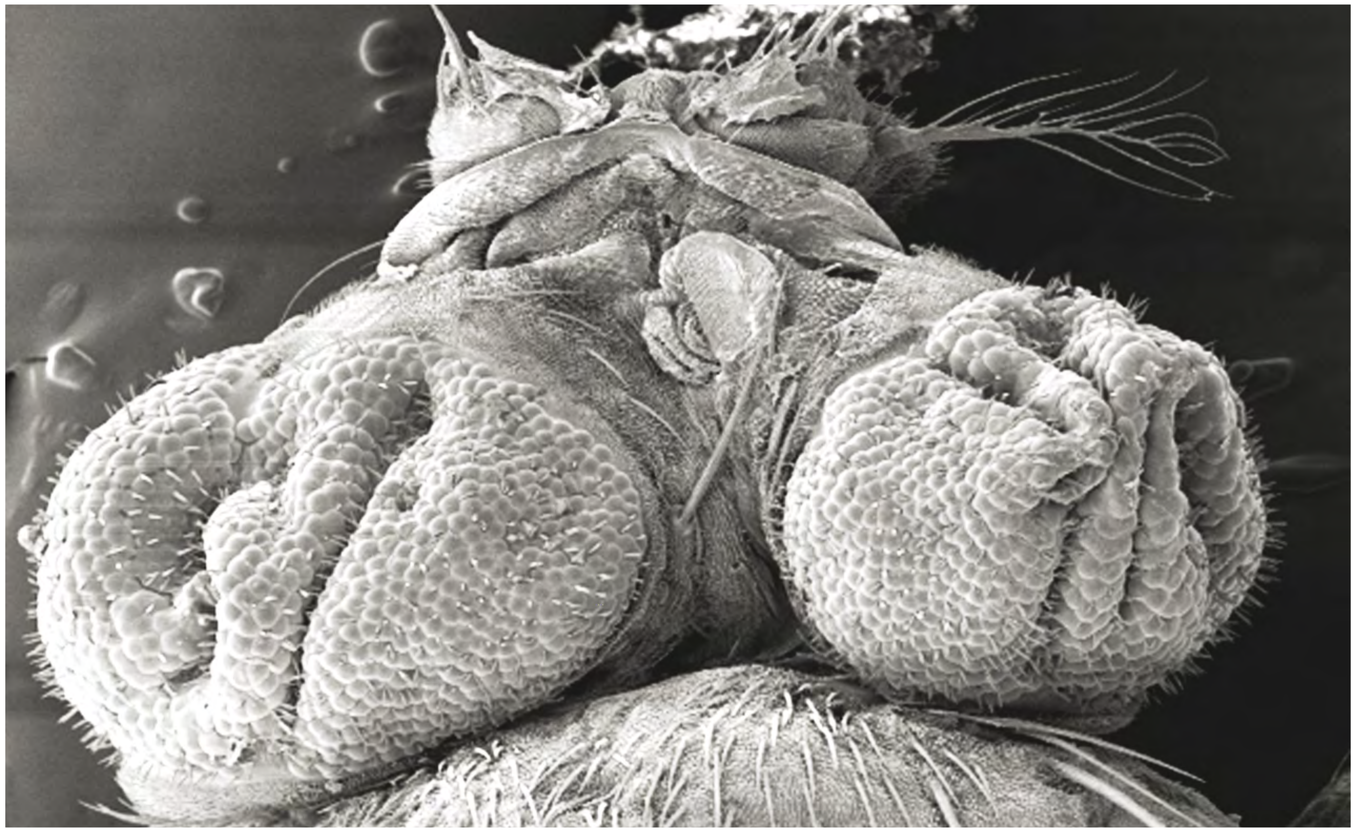
Dr. Borggrefe en el Max Planck Institut de Friburgo, la histona demetilasa Lid/KDM5A como un componente integral del complejo de silenciamiento de Notch en crecimiento y tumores y al microRNA miR-200c/miR-8 como un regulador de la vía de Notch en desarrollo y tumores metastáticos.



10 Mecanismos moleculares de control del crecimiento y cancer en *Drosophila*

Maria Domínguez CSIC

Publicaciones Seleccionadas
Personal



Nu

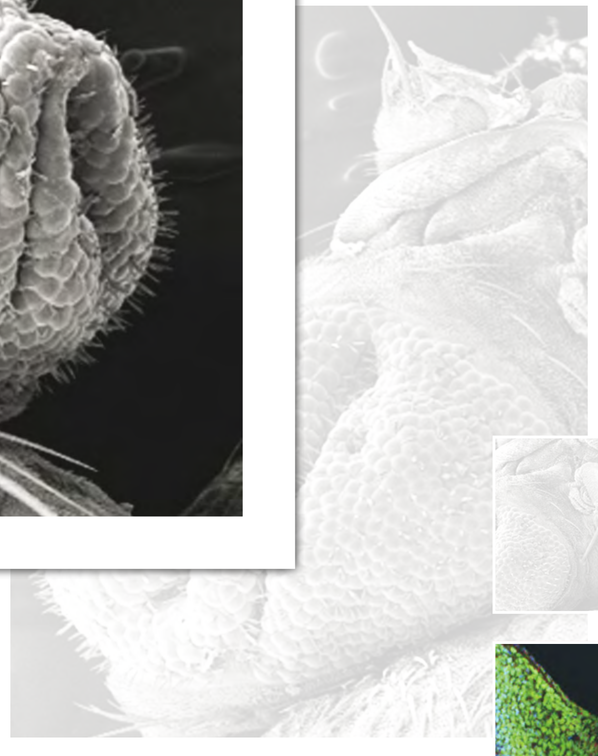
C

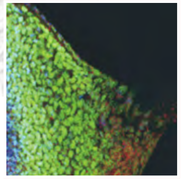
Droso
estruc
balanc
vías de
Notch
Ras). U
la may
investi
la forn
su des

Contr
Nuest
Notch
y regu
"orgar
diferen
las mis
para d
los ojo
pregun
a las c
descub
crecim
de eye
Nuest
necesa
de crecimiento de Notch en el ojo. El gen eyegone codifica un miembro de la familia PAX de proto-oncogenes, pero difiere de las formas PAX canónicas en que carece de un dominio "paired" completo -un dominio de unión a DNA presumiblemente esencial para la capacidad oncogénica de las

Dr. Borggrefe en el Max Planck Institut de Frieburg, la histona demetilasa Lid/KDM5A como un componente integral del complejo de silenciamiento de Notch en crecimiento y tumores y al microRNA miR-200c/miR-8 como un regulador de la vía de Notch en desarrollo y tumores metastáticos.

de tumores metastáticos:
nismos que más información
del Desarrollo, ha emergido
delo genético alternativo para
icas del cáncer. Haciendo uso
que hemos desarrollado en
aplicando métodos genómicos
nto al estudio e identificación
iniciales de la transformación





10 Mecanismos moleculares de control del crecimiento y cancer en *Drosophila*

Maria Domínguez CSIC

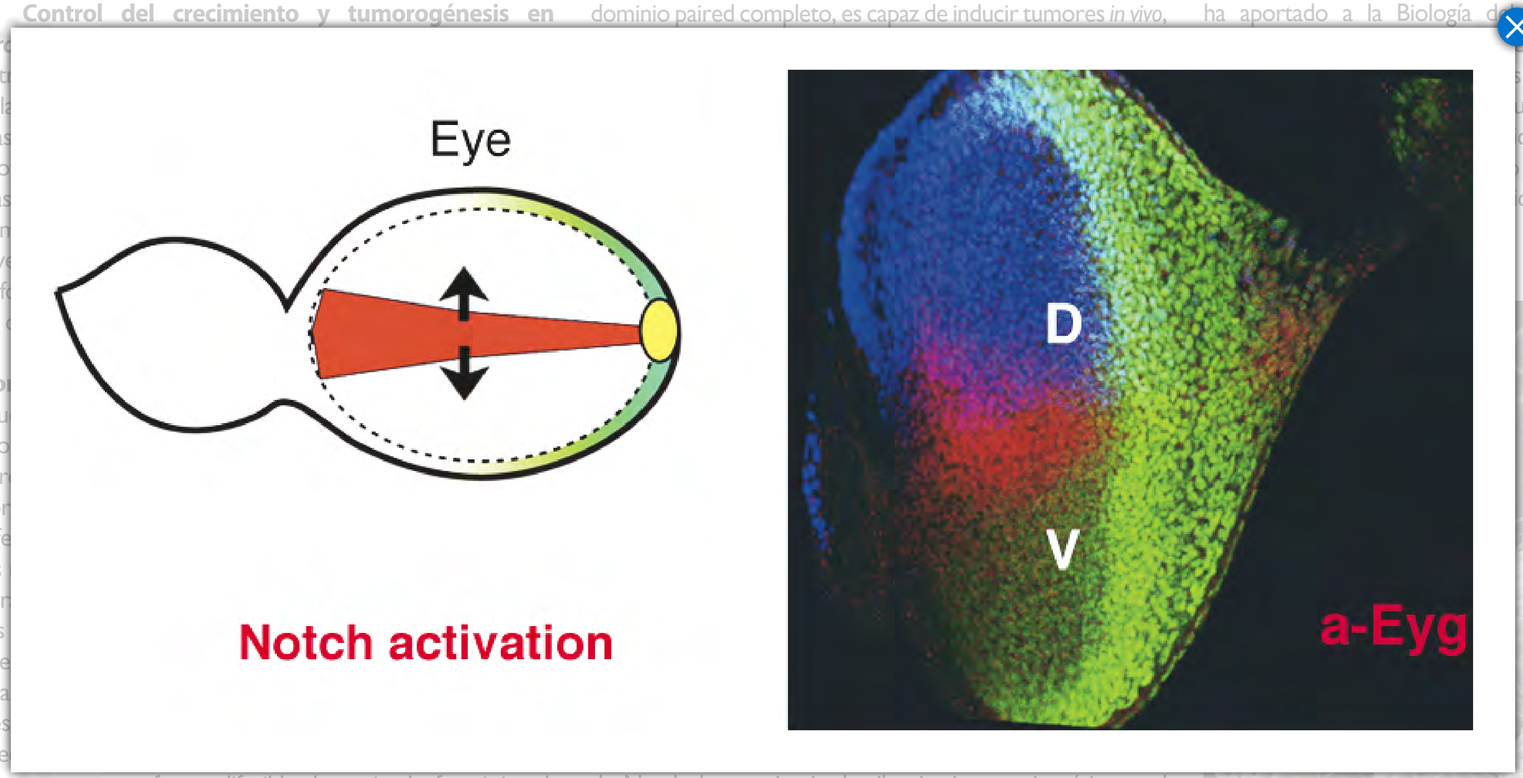
Nuestros estudios se centran en cuatro proyectos:

Control del crecimiento y tumorogénesis en *Dro*

est
bala
vías
No
Ras
la r
inv
la f
su

Co
Nu
No
y r
"or
dif
las
par
los
pre
a la
des
cre

de eyegone y un factor difusible denominado four-jointed. Nuestros estudios han mostrado que eyegone es a la vez necesario y suficiente para mediar la respuesta específica de crecimiento de Notch en el ojo. El gen eyegone codifica un miembro de la familia PAX de proto-oncogenes, pero difiere de las formas PAX canónicas en que carece de un dominio "paired" completo -un dominio de unión a DNA presumiblemente esencial para la capacidad oncogénica de las proteínas PAX. Curiosamente, encontramos que la isoforma de humanos PAX6 (5a), que como eyegone carece de un dominio paired completo, es capaz de inducir tumores *in vivo*,



de Notch, la maquinaria de silenciamiento epigenético, y el control del ciclo celular durante el proceso de tumorigenesis. Recientemente hemos identificado, en colaboración con el Dr. Borggrefe en el Max Planck Institut de Frieburg, la histona demetilasa Lid/KDM5A como un componente integral del complejo de silenciamiento de Notch en crecimiento y tumores y al microRNA miR-200c/miR-8 como un regulador de la vía de Notch en desarrollo y tumores metastáticos.

Modelos en Drosophila de tumores metastáticos: *Drosophila*, uno de los organismos que más información ha aportado a la Biología del Desarrollo, ha emergido genético alternativo para del cáncer. Haciendo uso ue hemos desarrollado en cando métodos genómicos al estudio e identificación ciales de la transformación



11 Desarrollo cortical

Alfonso Fairén CSIC

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

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

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

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

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

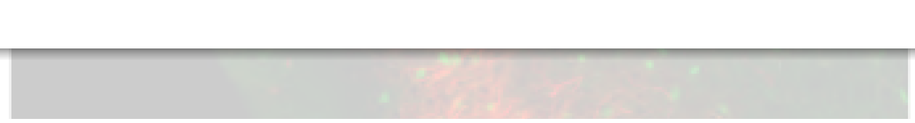
G. López-Bendito, G., Shigemoto, R., Fairén, A., Luján, R. (2002). Differential distribution of Group I metabotropic glutamate receptors during rat cortical development. **Cerebral Cortex**, 12:625-638.

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

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

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

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



han sido identificadas aún en otras especies de mamíferos. Estamos abordando desde un punto de vista comparativo los patrones de conectividad axonal de neuronas tempranas en otras especies de mamíferos y en muestras humanas.

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

11 Desarrollo cortical

Alfonso Fairén CSIC

Investigador Principal
Alfonso Fairén

Predoctoral
Cecilia Palazzetti
Nuria Ruiz Reig (hasta noviembre de 2010).

Personal Técnico
Belén Andrés Bayón



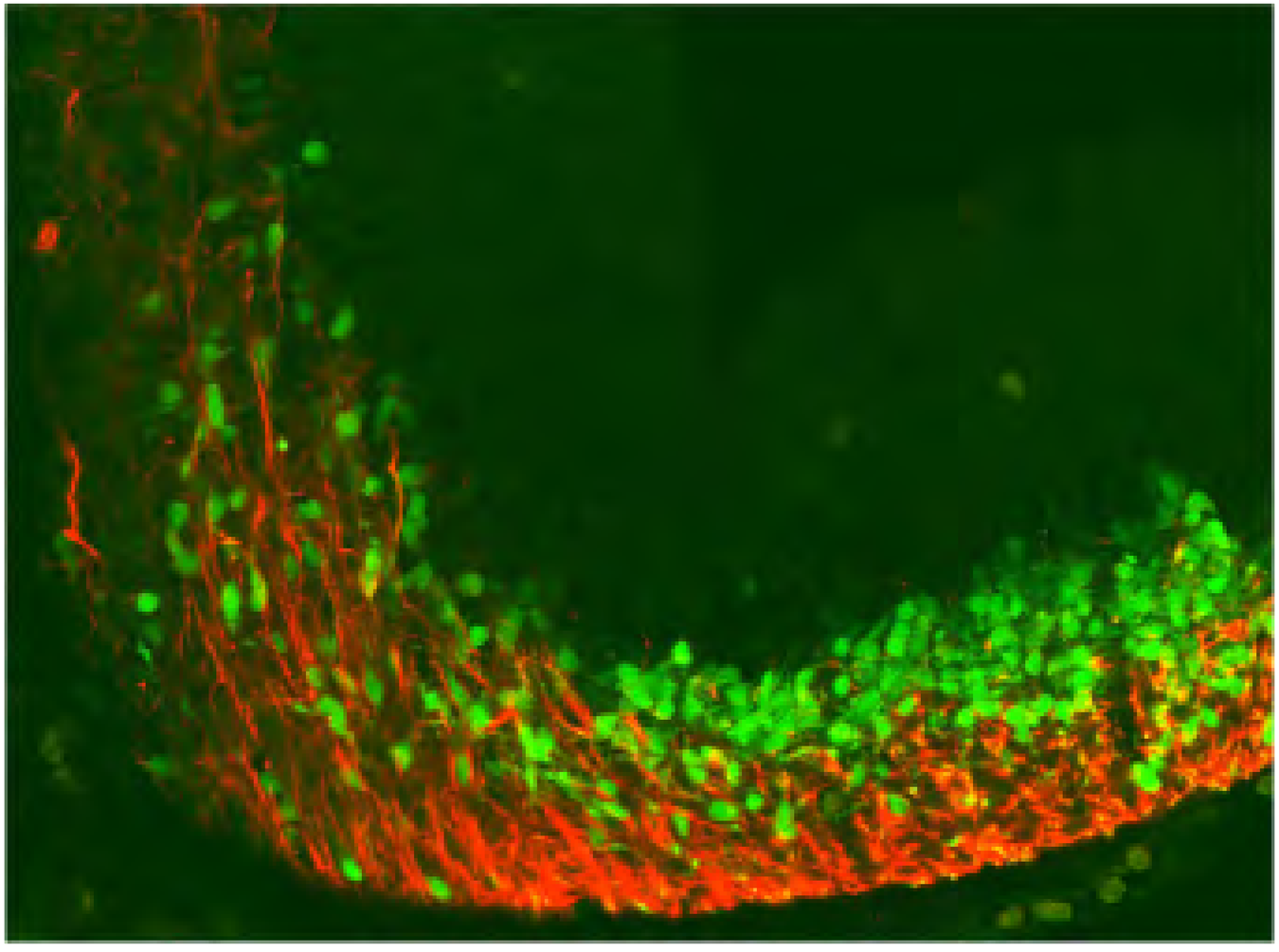
AF



GFG NRR BAB MCP CP

11 Desarrollo cortical

Alfonso Fairén CSIC



La f
de
El int
estan
trans
desar
y sec
que c
cereb
de se
y sec
tratar
de C
Otro
axone
prime
del es
de la
neuro
que
largo
difere
axone
subpa
han s
Estam
los pa
en ot

En
utiliza
sinap
estud

de la corteza cerebral están implicados en diversas patologías neurológicas y neuropsiquiátricas.

12 Neurobiologia y neuromodulacion de las acciones opioides

Clara C. Faura Giner UMH

Investigador Principal
Clara C. Faura Giner

Investigador Doctor
Carlos del Pozo

Predoctoral
Luis Gómez Salinas
Yolanda Sastre Peris

Estudiante
Anja Balk



CF

12 Neurobiologia y neuromodulacion de las acciones opioides

Clara C. Faura Giner UMH

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

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

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

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

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

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

Edwards J, Meseguer F, Faura C, Moore RA, McQuay HJ, Derry S. Single dose dipyrone for acute postoperative pain. **Cochrane Database Syst Rev.** 2010 Sep 8;(9):CD003227.

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

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

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

de la densidad, funcionalidad, eficacia y dimerización de receptores opioides en SNC. También estamos analizando la participación de los péptidos opioides endógenos y de otros sistemas de neuropéptidos en la variabilidad en las acciones opioides mediante estudios de nocicepción y comportamiento.

Las potenciales contribuciones y aplicaciones de esta línea son relevantes. La problemática asociada a la falta de respuesta analgésica, adicción, dependencia, tolerancia, alteraciones psicomotoras e, incluso, en la

13 Neurobiología ocular

Juana Gallar UMH
Mª Carmen Acosta UMH

Investigador Principal
Juana Gallar
Mª Carmen Acosta

Predoctoral
Adolfo Aracil
Susana Quirce
Kamila Mizerska

Personal Técnico
Carolina L. Luna

Colaboradores Científicos
José Belmonte
(Depto. Cirugía UMH y Hospital General Universitario de Alicante)
Timo Tervo
(Ophthalmology, University of Helsinki, Helsinki, Finlandia)
Waldir Neira
(Ophthalmology, University of Helsinki, Helsinki, Finlandia)
Javier Belmonte
(Hospital General Universitario de Alicante)



MCA



JG

13 Neurobiología ocular

Juana Gallar UMH
Mª Carmen Acosta UMH

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.

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

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

Acosta, MC., 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.

Gallar J, Morales C, Freire V, Acosta MC, Belmonte C, Duran JA (2009) Decreased corneal sensitivity and tear production in fibromyalgia. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.** 50: 4129–4134.

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.

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

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

sensorial y las sensaciones evocadas en humanos, las modificaciones de la sensibilidad de la superficie ocular en diferentes patologías oculares, a diferentes tiempos tras cirugía foto refractiva o durante el uso de fármacos antiinflamatorios, y la contribución de la inervación de la superficie ocular en la regulación del parpadeo y de la lagrimación basal y refleja.

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

14 Neurogenetica del desarrollo

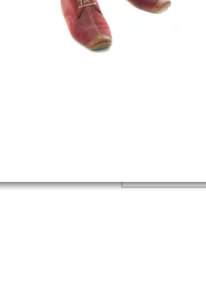
Luis García-Alonso CSIC

Investigador Principal
Luis García-Alonso

Predoctoral
Jarmila Lakomà
Emma Velásquez

Personal Técnico
Sigrid Baars
Anna Carboncino


LG-A


SB


AC


JL

14 Neurogenetica del desarrollo

Luis García-Alonso CSIC

García-Alonso, L., vanBerkum, M., Grenningloh, G., Schuster, C., Goodman, C. (1995). Fasciclin II Controls Proneural Gene Expression in Drosphila. **PNAS**, 92: 10501-10505.

García-Alonso, L., Fetter, R., Goodman, C. (1996). Genetic Analysis of Laminin A in Drosophila: Extracellular Matrix Containing Laminin A is Required for Ocellar Axon Pathfinding. **Development**, 122: 2611-2621.

García-Alonso, L., Romani, S., Jiménez, 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.

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.

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.

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

mecanismos de comunicación celular que determinan morfogénesis y conectividad neural, su especificidad y su fidelidad. Utilizamos una estrategia genética usando como animal modelo Drosophila melanogaster.

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



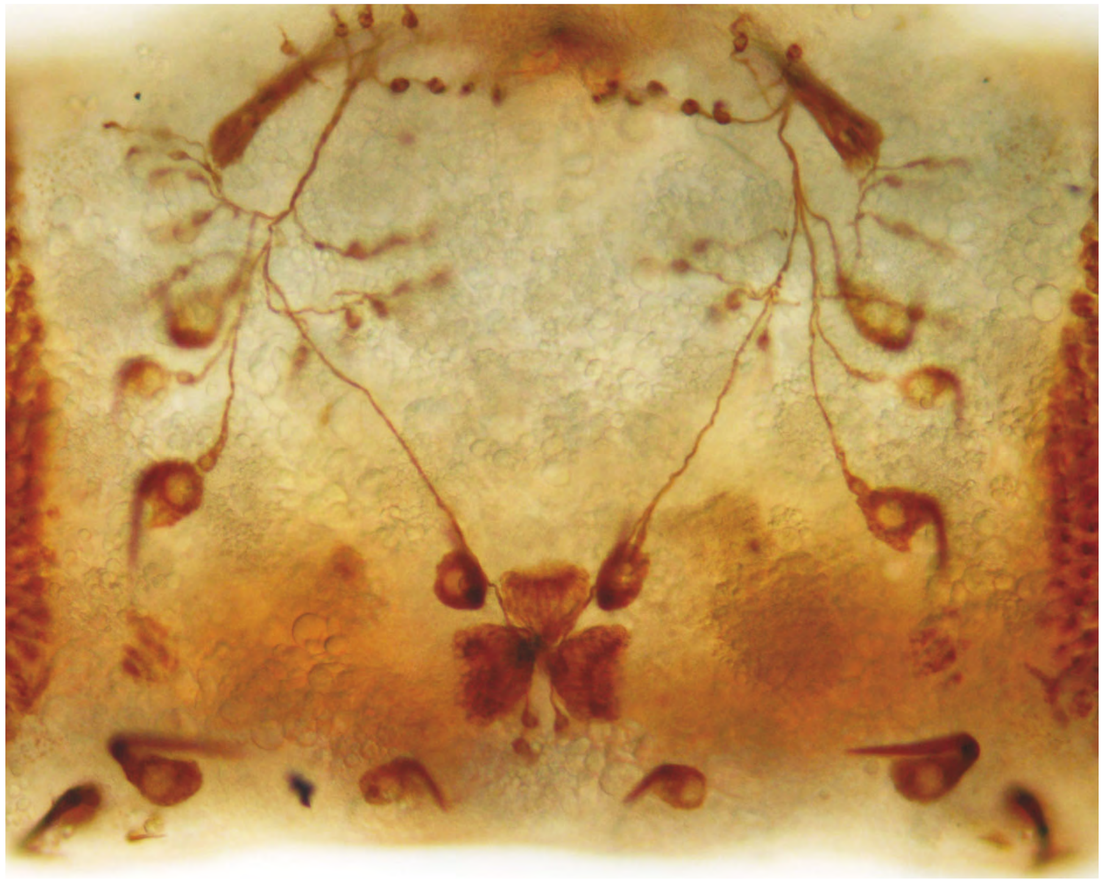
14 Neurogenetica del desarrollo

Luis García-Alonso CSIC

La funcionalidad del sistema nervioso está determinada
arquitectura de
embrionario mile
formarse con un
Este proceso se
neurogénesis, ge
característicos co
guía estereotipad
con células diana
críticamente con
celular. Nuestro
mecanismos de
morfogénesis y
fidelidad. Utilizan
animal modelo D

Nuestro trabaj
mecanismos ce
proteínas tipo L
que pertenecen a
de las immuno
artrópodos y co
se co-expresan
órganos y vías ne
las tipo NCAM fu
celular como mo
EGF. Nuestro tr
proteínas como
y EGF ha sido
co-expresión de
y vías nerviosas
solapamiento fu
asegura la fidelid
órganos, neurogénesis y guía axonal durante el desarrollo.

Además estudiamos la función de Reelina, una proteína



16 Transducción sensorial mecanica en mamíferos

Ana Gomis CSIC

Investigador Principal
Ana Gomis

Predoctoral
Anna Lucia Conte
Danny Mauricio Florez

Personal Técnico
Ana Miralles
Mireille Torá



Transducción sensorial mecanica en mamíferos

Ana Gomis CSIC

Ana Gomis, Matthias Pawlak, Endre A. Balazs, Robert F. Schmidt and Carlos Belmonte Effects of different molecular weight elastoviscous hyaluronan solutions on articular nociceptive afferents. **Arthritis & Rheumatism** 50 :314-26 (2004)

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

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

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

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

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

Ana Gomis*, Ana Miralles, Robert F. Schmidt and Carlos Belmonte. 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. (2009) (*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. Membrane-tethered peptides patterned alter the TRP domain potently and selectively inhibit TRPV1 channel activity. **FASEB J** 25:1628-1640. (2011)

han clonado varios canales TRPs con sensibilidad osmo-mecánica. Las técnicas que se utilizan en el laboratorio son el registro electrofisiológico (patch-clamp) e imagen de calcio tanto en neuronas primarias como en líneas celulares en las que expresamos los diferentes canales TRPs. También utilizamos técnicas de biología molecular en colaboración con el grupo de transducción sensorial y nocicepción.

Por último, el reconocimiento de los elementos de transducción mecánica de los nociceptores es, por lo tanto, esencial a la hora de establecer nuevas dianas

17 Mecanismos moleculares de la neurosecrecion

Luis M. Gutiérrez UMH
Salvador Viniegra UMH

Investigador Principal
Luis M. Gutiérrez
Salvador Viniegra

Investigador Doctor
José Heliodoro Villanueva
Inmaculada López

Predoctoral
Cristina Juana Torregrosa
Virginia Garcia

Personal Técnico
María del Mar Francés


LMG


VG


CJT


JHV


IL


MdMF


SV

17 Mecanismos moleculares de la neurosecrecion

Luis M. Gutiérrez UMH
Salvador Viniegra UMH

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.

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.

López, I., Giner, D., Ruiz-Nuño, A.;Fuentealba, J.;Viniegra, S.;Garcia, A.G.;Davletov, B.., Gutiérrez, L.M. (2007). Tght 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.

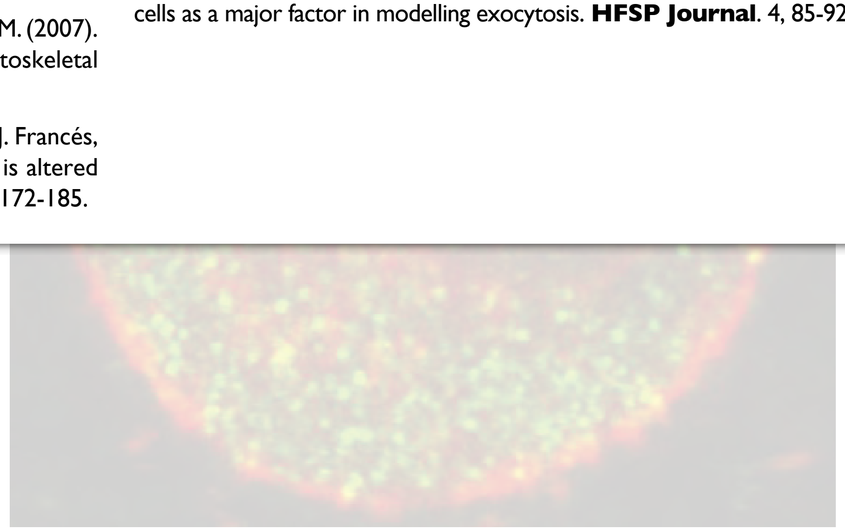
López, I., Ortiz, J.A., Villanueva, J., Torres, V., Torregrosa-Hetland, C-J. Francés, M.M, Viniegra, S. and Gutiérrez, L. M. (2009). Vesicle motion and fusion is altered in chromaffin cells with increased SNARE cluster dynamics. **Traffic**. 10; 172-185.

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.

Darios, F, Ruiperez, V., López-Font, I., Villanueva, J., Gutiérrez, L.M., and Davletov, B. (2010). α-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.

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



18 Desarrollo y ensamblaje de los circuitos bilaterales en el sistema nervioso

Eloísa Herrera CSIC

Investigador Principal
Eloísa Herrera

Investigador Doctor
Susana Ferreiro

Predoctoral
Augusto Escalante
Blanca Murillo
Geraud Chauvin

Personal Técnico
Celia Vegar
Yaiza Coca


EH


AE


BM


GC


CV

Desarrollo y ensamblaje de los circuitos bilaterales en el sistema nervioso

Eloísa Herrera CSIC

La mayoría de los metazoos son bilateralmente simétricos y muchas de las funciones neuronales en

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).

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

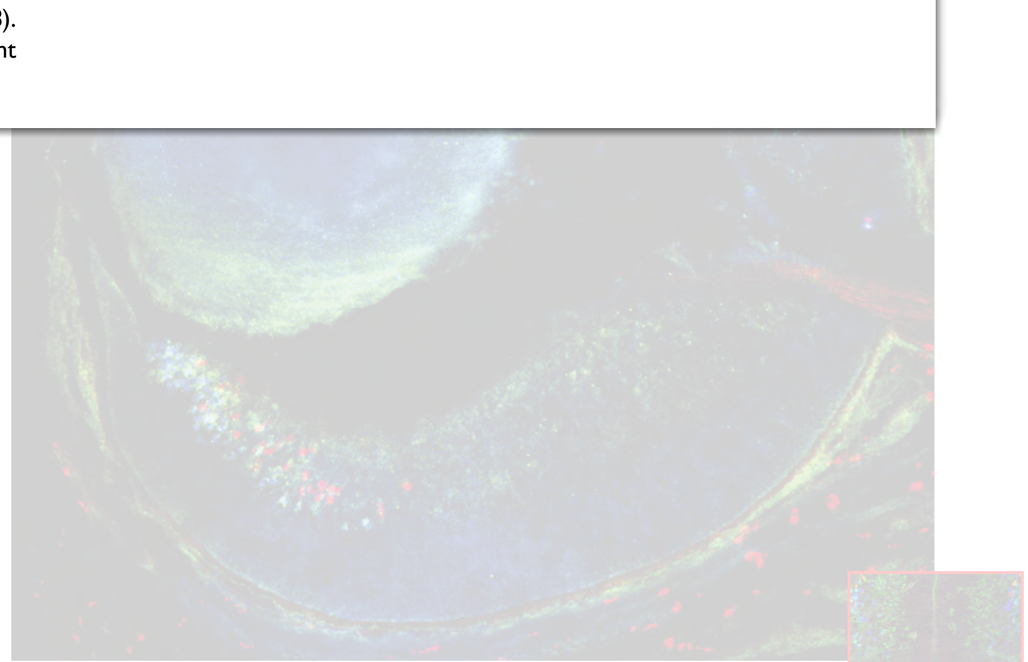
Herrera, E., Marcus, R., Li, S., Williams, SE., Erskine, L., Lai, E., Mason, CA. (2004). FoxD1 is required for proper formation of the optic chiasm. **Development**, 131: 5727-5739.

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

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. Comment in EMBO Journal 15;29(18):3037-8.

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. (Cover caption).

En nuestro laboratorio utilizamos el desarrollo del sistema visual y la médula espinal de mamíferos como procesos modelo para identificar los mecanismos moleculares que generan la divergencia axonal en la línea media durante el desarrollo y ensamblaje de los circuitos bilaterales.



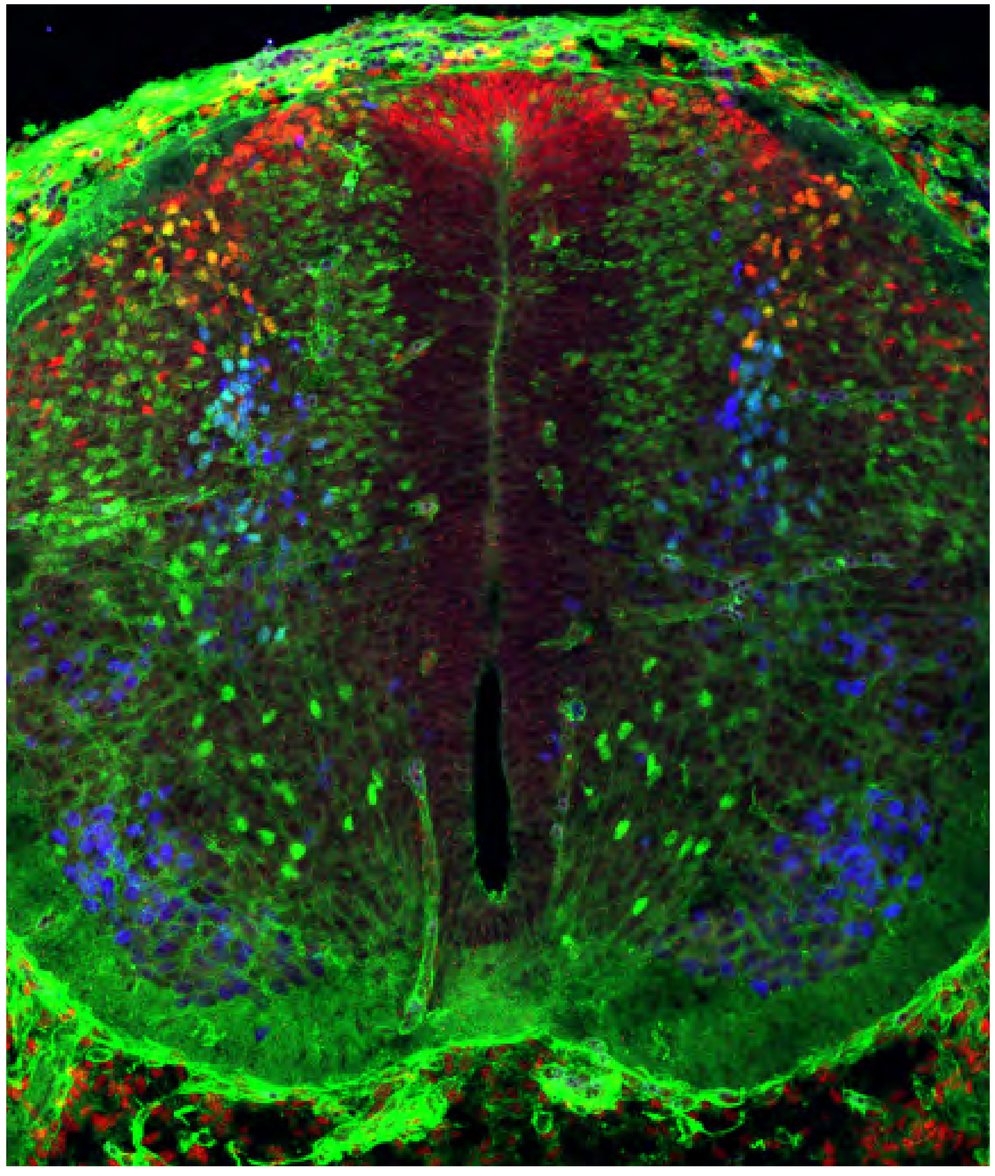
18 Desarrollo y ensamblaje de los circuitos bilaterales en el sistema nervioso

Eloísa Herrera CSIC

Publicaciones Seleccionadas
Personal

La mayoría de lo
simétricos y mucha
el adulto, incluyendo l
sensorial y la coordina
de la coherente comu
cerebrales. Para int
procedente de ambos
respuesta coordinada,
función de neuronas c
(fibras contralaterales
proyectan en el mism
cuerpo celular (fibra
la decisión de cruzar
desarrollo embrionari
los circuitos bilaterales
establecimiento de la la
patológicas en la fun
motora entre otras.

En nuestro laborato
sistema visual y la mé
procesos modelo pa
moleculares que gener
media durante el desar
bilaterales.



19 Fisiologia sinaptica

Juan Lerma CSIC

Investigador Principal
Juan Lerma

Investigador Doctor
M. Isabel Aller
Ana V. Paternain
Ricardo J. Rodrigues
Izabela Rutkovska

Predoctoral
Wilfrid Mazier
Jon Palacios

Personal Técnico
Mónica Llinares
Esther Picó



JL



ML
RJR
MIA
EP
IR
JMM
JP
AVP

Fisiologia sinaptica

Juan Lerma CSIC

Lerma J. (2011) Net(o) excitement for Kainate receptors. **Nature Neuroscience**. 14: 808-810

Fazzari F., Paternain A.V., Valiente M., Pla R., Luján R., Lloyd K., Lerma J., Marín O. and Rico B. (2010) Control of cortical GABA circuitry development by Nrg1/ ErbB4 signalling. **Nature** 464,1376-80

Lau GC, Takayasu Y, Rodenas-Ruano A, Paternain AV, Lerma J, Bennett MVL, and Zukin RS (2010) SNAP-25 is a target of protein kinase C phosphorylation critical to NMDA receptor trafficking. **Journal of Neuroscience**, 30, 242–254

Selak S, Paternain AV, Aller MI, Picó E, Rivera R, Lerma J. (2009) A role for SNAP25 in internalization of kainate receptors and synaptic plasticity. **Neuron** 63, 357-71.

Rivera R, Rozas JL and Lerma J (2007) PKC-dependent Autoregulation of Membrane Kainate Receptors. **EMBO Journal** 26, 4359-67

Priel A, Selak S, Lerma J, and Stern-Bach Y (2006) Block of kainate receptor desensitization uncovers a key trafficking checkpoint. **Neuron** 52, 1037-1046

Lerma J. (2006) Kainate Receptor Physiology, **Curr. Op. Pharmacol.** 6, 89-97

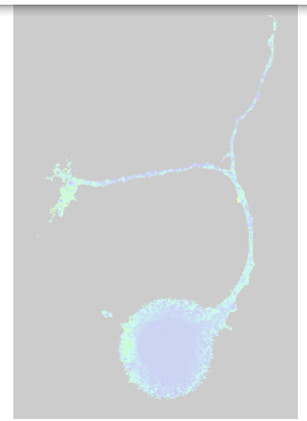
Lerma, J. (2003). Roles and rules of kainate receptors in synaptic transmission. **Nature Rev Neurosci** 4:481-95.

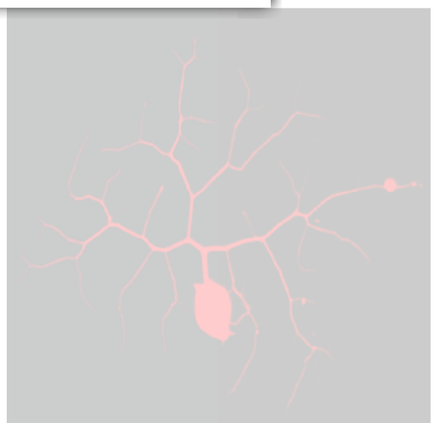
Rozas, J.L., Paternain A.V. and Lerma J. (2003) Non-canonical signaling by ionotropic kainate receptors. **Neuron** 39: 543–553.

Lerma, J., Paternain, A.V., Rodríguez-Moreno, A., and López-García, J.C (2001) Molecular Physiology of Kainate Receptors. **Physiologial Reviews**. 81: 971-998.

En el marco de la identificación de las estructuras moleculares que median la neurotransmisión, hemos sido los primeros en describir la existencia de los receptores de tipo kainato en el cerebro (KARs), demostrando que las subunidades de estos receptores forman canales funcionales en neuronas hipocámpicas. También hemos proporcionado la herramienta necesaria para el estudio de estos receptores al descubrir drogas (p.e. la 2,3-benzodiazepina, GYKI53655) que permiten su aislamiento farmacológico. Ciertamente, este hallazgo ha posibilitado el progreso en este campo de forma significativa. Desde entonces, varios grupos, además del nuestro, han abordado preguntas específicas sobre el papel funcional de estos receptores en el cerebro. De la misma forma, hemos caracterizado estos receptores en neuronas cultivadas y en rodajas de cerebro, demostrando un papel

influenciar tanto su correcta localización como las capacidades de señalización. Por ello, el principal objetivo de nuestro laboratorio en los años venideros será la identificación de proteínas de andamiaje y la evaluación de su papel en las capacidades de señalización de los KARs usando diversos modelos experimentales. Mediante técnicas proteómicas que han incluyendo el análisis de geles bidimensionales con espectrometría de masas, hemos identificado un conjunto de más de 20 proteínas que forman parte del interactoma de estos receptores y analizado el impacto de algunas de ellas sobre las posibles funciones que los receptores de kainato pueden tener en la fisiología neuronal. Entre las proteínas identificadas se encuentra la de origen presináptico SNAP25, la cual hemos demostrado juega un papel fundamental e inesperado en la endocitosis de estos receptores desde la membrana sináptica, siendo responsable de un tipo de plasticidad





20 Mecanismos celulares y moleculares de las conexiones cerebrales

Guillermina López-Bendito CSIC

Investigador Principal
Guillermina López-Bendito

Investigador Doctor
Mª del Mar Castillo Paterna
Henrik Gezelius
Graciela Navarro Mora

Predoctoral
Eduardo Leyva Díaz
Paula Marcos Mondéjar
Cecilia Mezzera
Noelia Martínez Molina

Personal Técnico
Lisa Bluy
Elka San Martín

Administración
Helena Campos Martín


GLB


PMM MdMCP CM


ELD HG GL HCM ESM GNM

20 Mecanismos celulares y moleculares de las conexiones cerebrales

Guillermina López-Bendito CSIC

Publicaciones Seleccionadas
Personal

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

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

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

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

Sánchez-Alcañiz JA, 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.

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

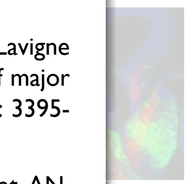
Molnár Z*, López-Bendito G*, Small J, Partridge LD, Blakemore C, Wilson MC (2002) Normal development of embryonic thalamocortical connectivity in the absence of evoked synaptic activity. **Journal of Neuroscience** 22:10313-10323.

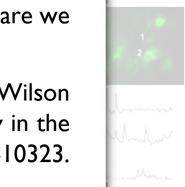
Jones L,* López-Bendito G*, Gruss P, Stoykova A, Molnár Z (2002) Pax6 is required for the normal development of the forebrain axonal connections. **Development** 129:5041-5052

en el tálamo.

En el laboratorio estamos abordando tres preguntas principales: i) cómo se produce el control transcripcional de la topografía talamocortical; ii) cómo los axones talamocorticales integran distintas vías de señalización para dar una respuesta de comportamiento única, y iii) cuales son los mecanismos dependientes de actividad neuronal implicados en la guía axonal, formación y plasticidad de

reprogramación de conexiones axonales tiene lugar después de un daño cerebral y de cómo la estructura cortical se mantiene durante la vida del individuo.





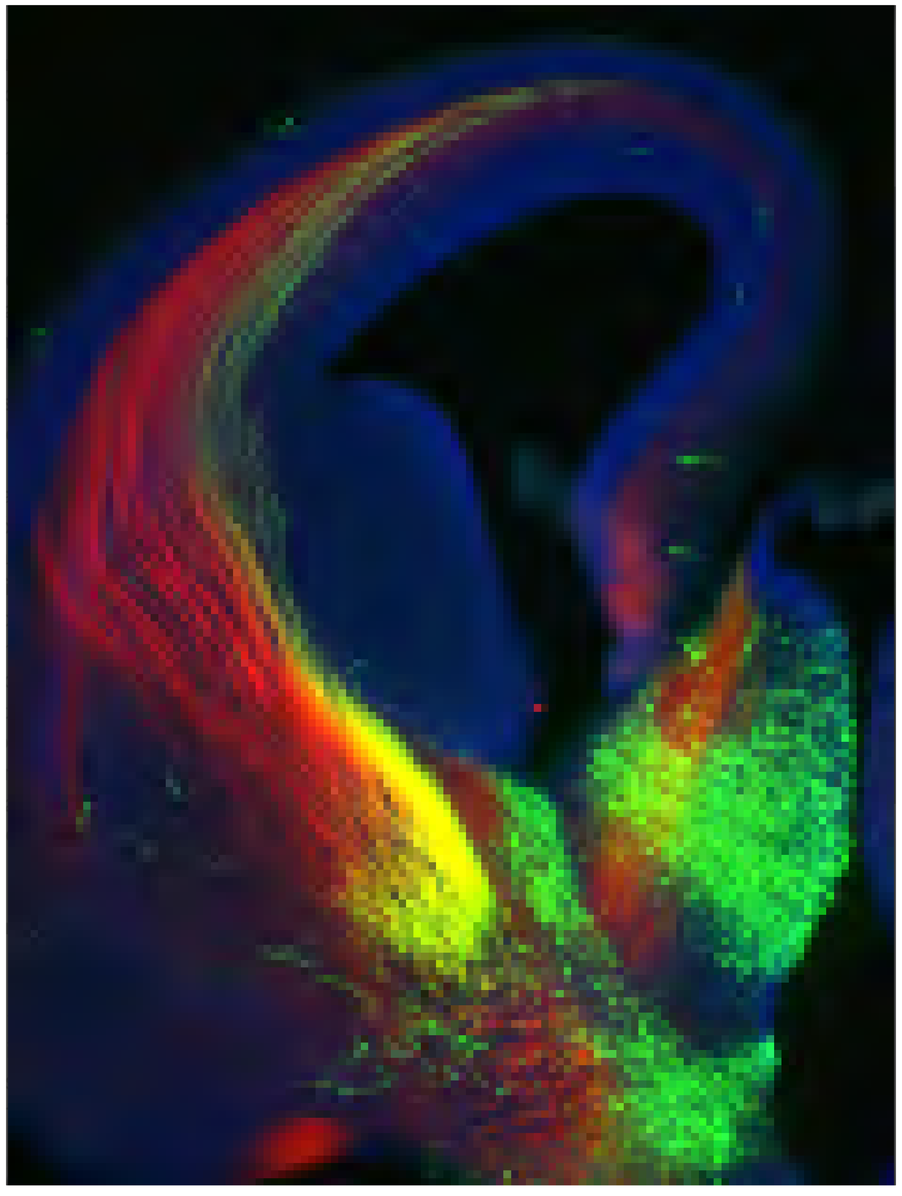


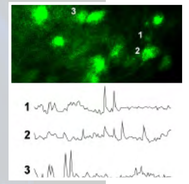
20 Mecanismos celulares y moleculares de las conexiones cerebrales

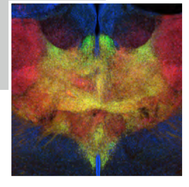
Guillermina López-Bendito CSIC

El objetivo general de
comprender los mecanism
implicados en la guía axonal
axonales del cerebro de
nuestro interés se centra e
uno de los sistemas axonales
talamocortical. El desarrollo de
requiere del establecimiento
topográfica de sus conexione
tálamo dorsal recibe informa
proyecta de forma topográfic
a la que confiere una modali
de cada área cortical se pro
organización topográfica en
talámicas adquieren una
precisa, permitiendo la gene
espaciales específicas a cada
el nivel de organización y esp
talamocortical resulta ser m
de otros sistemas de proye
central. La hipótesis de trab
es que la proyección talamo
la estructura funcional del c
que procesos de re-establec
conexiones de la corteza ce
mediante mecanismos depend
en el tálamo.

En el laboratorio estamos
principales: i) cómo se produ
de la topografía talamocort
talamocorticales integran disti
dar una respuesta de compor
son los mecanismos dependi
implicados en la guía axonal,





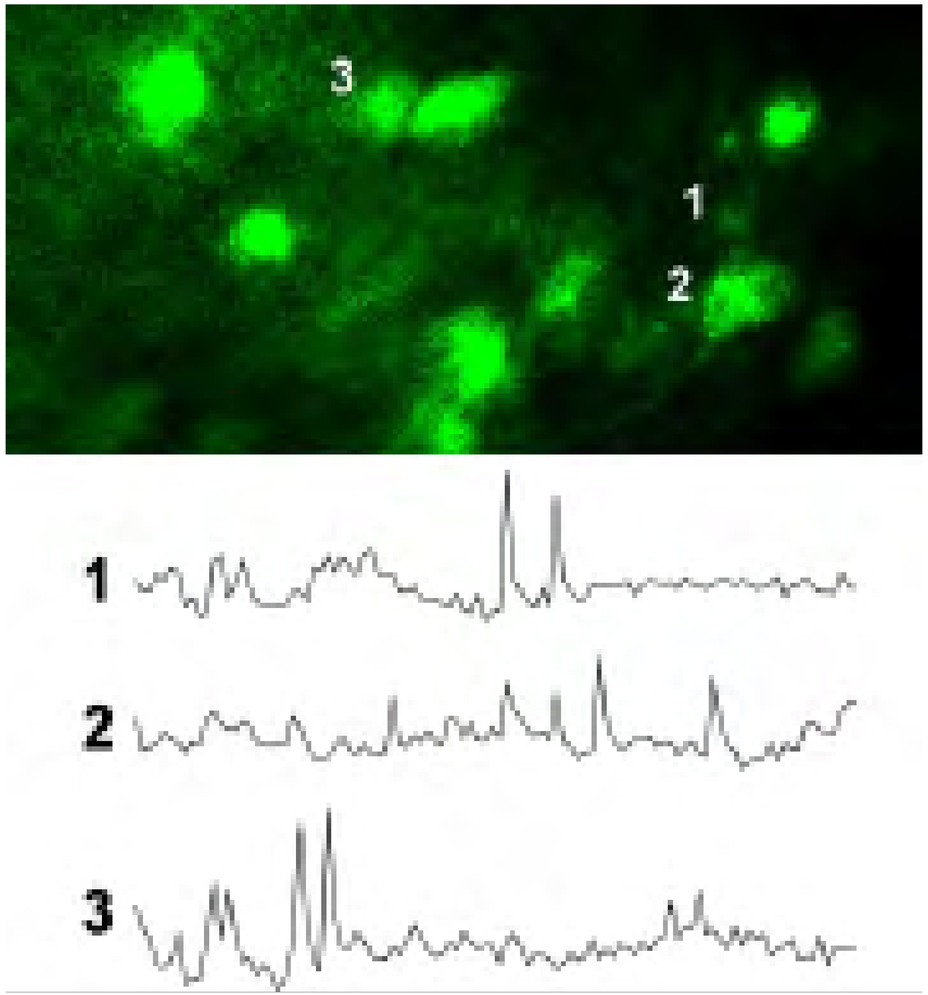


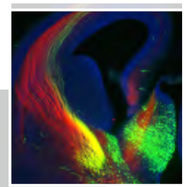
20 Mecanismos celulares y moleculares de las conexiones cerebrales

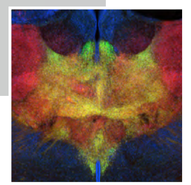
Guillermina López-Bendito CSIC

El objetivo general comprender los meca implicados en la guía ax axonales del cerebro nuestro interés se centr uno de los sistemas axon talamocortical. El desarroll requiere del establecimie topográfica de sus conexi tálamo dorsal recibe info proyecta de forma topogr a la que confiere una mo de cada área cortical se organización topográfica talámicas adquieren u precisa, permitiendo la g espaciales específicas a c el nivel de organización y talamocortical resulta se de otros sistemas de pr central. La hipótesis de t es que la proyección tal la estructura funcional d que procesos de re-estab conexiones de la corteza mediante mecanismos dep en el tálamo.

En el laboratorio estam principales: i) cómo se pr de la topografía talamo talamocorticales integran dar una respuesta de com son los mecanismos depe implicados en la guía axo

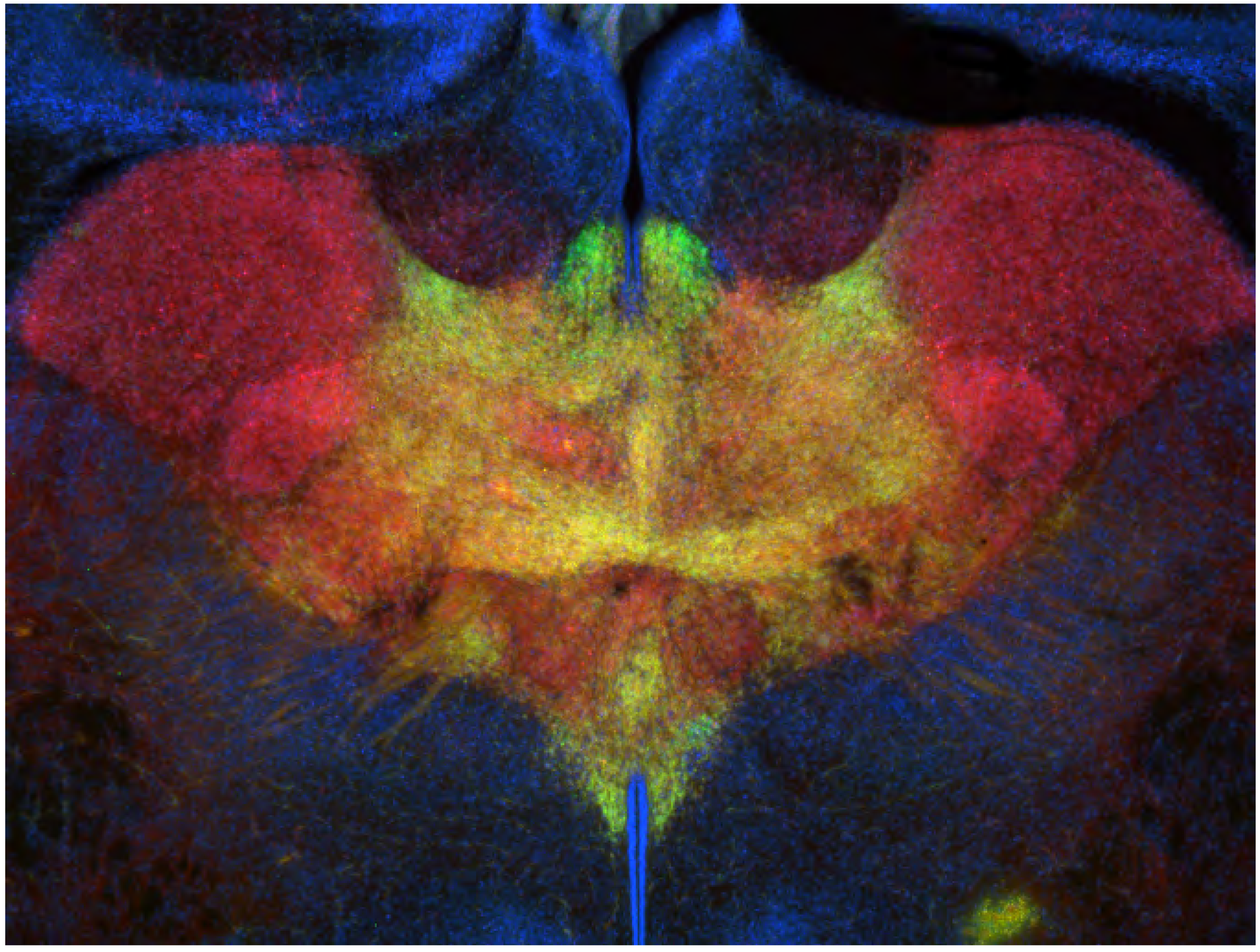


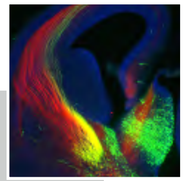


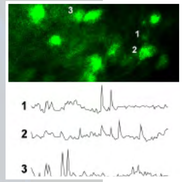


20 Mecanismos celulares y moleculares de las conexiones cerebrales

Guillermina López-Bendito CSIC







21 Neuropsicofarmacologia traslacional de las patologias neurologicas y psiquiatricas

Jorge Manzanares UMH

Investigador Principal
Jorge Manzanares

Investigador Doctor
Carlos Leiva Santana

Predoctoral
Maria Salud García Gutiérrez
Francisco Navarrete Rueda
María Auxiliadora Aracil Fernández

Personal Técnico
Patricia Rodríguez García
Analía Rico Rodríguez


ARR


FNR


MSGG


MAAF


JM

Neuropsicofarmacologia traslacional de las patologias neurologicas y psiquiatricas

Jorge Manzanares UMH

García-Gutiérrez, MS, Manzanares, J. Overexpression of CB2 cannabinoid receptor gene expression results in decreased vulnerability to anxiety and impaired action of alprazolam in mice. **Journal of Psychopharmacology**, 25(1): 111-120 (2011).

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

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

Ortega, A., Aracil, A., García-Gutiérrez, M.S., Navarrete, F., Manzanares, J. Deletion of CB2 cannabinoid receptor induces schizophrenia-related behaviors. **Neuropsychopharmacology** 36(7):1489-504 (2011).

Vinod, KY, Maccioni P., Garcia-Gutierrez, M.S., Femenia, T. Xie S., Carai A.M., Manzanares, J., Cooper, T.B, Hungund, B.L. and Colombo G.. Innate difference in the endocannabinoid signaling and its modulation by alcohol consumption in alcohol-preferring sP rats, **Addiction Biology** 17(1):62-75 (2012).

Navarrete, F., Pérez-Ortiz, J.M., Manzanares, J. CB2 cannabinoid receptor-mediated regulation of impulsive-like behavior in DBA/2 mice. **British Journal of Pharmacology** 165 260–273 (2012).

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

García-Gutiérrez MS, García-Bueno B, Zoppi S, Leza JC, Manzanares J. Chronic blockade of cannabinoid CB(2) receptors induces anxiolytic-like actions associated to alterations in GABA(A) receptors. **British Journal of Pharmacology** 165(4):951-964 (2012).

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

Silvia Zoppi, José L.M. Madrigal, Beatriz G. Pérez-Nievas, Ignacio Marín-Jiménez, Javier R. Caso, Luis Alou, Borja García-Bueno, Arturo Colón, Jorge Manzanares, M. Luisa Gómez-Lus, Luis Menchen, Juan C. Leza. Endogenous cannabinoid system regulates intestinal barrier function in vivo through cannabinoid type 1 receptor activation. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol** 302: G565–G571 (2012).

o de hibridación in situ.

El laboratorio ha estado en relación constante con grupos de psiquiatras y neurólogos con el propósito de establecer un puente recíproco entre la investigación preclínica y la clínica y ser capaces de construir un intercambio fluido de información que pueda en último término beneficiar a los enfermos que desarrollan

22 Dinamica y plasticidad de las respuestas corticales

Miguel Maravall CSIC

Investigador Principal
Miguel Maravall

Investigador Doctor
Ana Lía Albarracín
Francisco Martini

Predoctoral
Manuel Molano (con Luis Martínez)
Giovanni Ferrati

Personal Técnico
Anna Pitas



ALA



FM



MM



MM

22 Dinamica y plasticidad de las respuestas corticales

Miguel Maravall CSIC

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

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

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

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

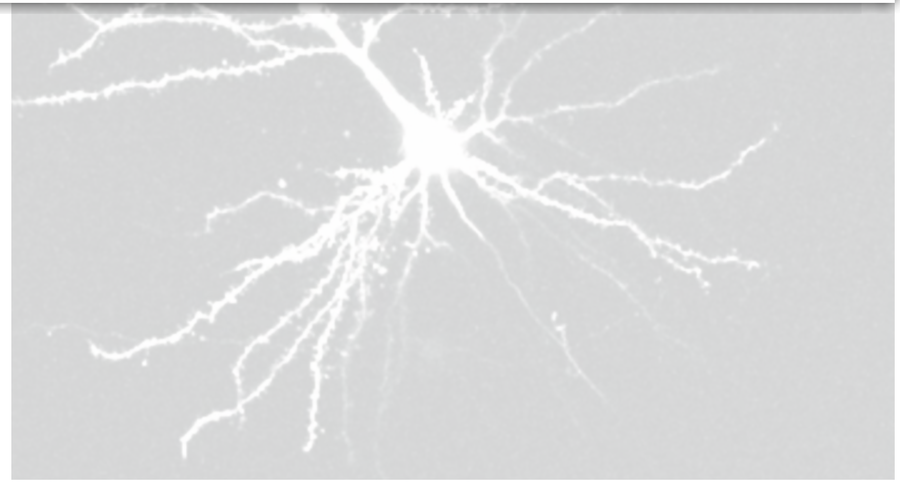
Díaz-Quesada, M; Maravall, M. (2008). Intrinsic mechanisms for adaptive gain rescaling in barrel cortex. **J. Neurosci.**, 28: 696-710.

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

Puccini, GD; Compte, A; Maravall, M. (2006). Stimulus dependence of barrel cortex directional selectivity. **PLoS ONE 1**: e137. doi: 10.1371/journal.pone.0000137.

caracterizar en términos del comportamiento sensorial del animal intacto y cuyas bases podamos describir al nivel de interacciones celulares y sinápticas. Trabajamos en el sistema somatosensorial de vibrisas de los roedores. Nos fijamos especialmente en la dinámica de las respuestas cuando un animal explora un determinado entorno. Adaptando sus respuestas mediante formas rápidas de plasticidad, el sistema de vibrisas puede ajustar velozmente su capacidad de representar la escena.

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



23 Especificacion y migracion neuronal

Oscar Marín CSIC


OM

Investigador Principal
Oscar Marín

Investigador Doctor
Isabel del Pino Pariente (con Beatriz Rico)
Cristina García-Frigola (con Beatriz Rico)
Diego M. Gelman
Nathalie Dehorter
Juan Antonio Sánchez Alcañiz
Caroline Kappeler
Sandra Peregrín Pedrique
S. Ricardo Scott Barrios
Verona Villar Cerviño

Predoctoral
Gabriele Ciceri
Giorgia Bartolini

Personal Técnico
Maria Consuelo Martinez-Moratalla Rovira (con Beatriz Rico)
Ángeles Casillas Bajo
María Antonia Fernández Otero (con CONSOLIDER SP2 groups)
Trinidad Gil García
María Pérez Sanjuan

Administración
Virtudes García



23 Especificacion y migracion neuronal

Oscar Marín CSIC

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

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

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

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

López-Bendito G, Sánchez-Alcaniz JA, Pla R, Borrell V, Pico E, Valdeolmilos M, Marín O (2008). Chemokine signaling controls intracortical migration and final distribution of GABAergic interneurons. **Journal of Neuroscience** 28:1613-24.

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

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

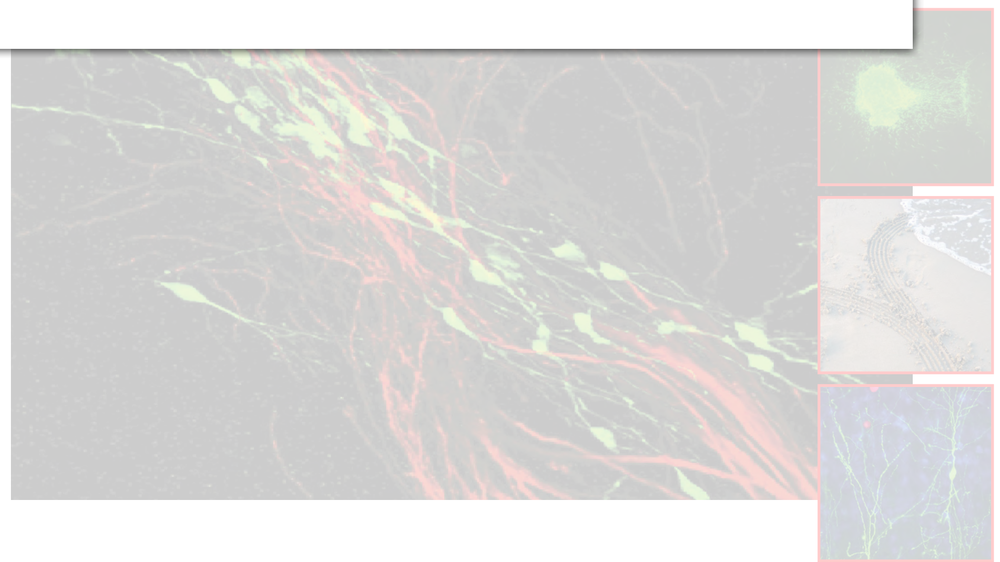
Gelman DM, Martini FJ, Nóbrega-Pereira S, Pierani A, Kessaris N, Marín O (2009) The embryonic preoptic area is a novel source of cortical GABAergic interneurons. **Journal of Neuroscience** 29:9380-89.

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

Sánchez-Alcañiz JA, Haege S, Mueller E, Pla R, Mackay F, Schulz S, López-Bendito G, Stumm R, Marín O (2011) Cxcr7 controls neuronal migration by regulating chemokine responsiveness. **Neuron** 69(1) 77-90.

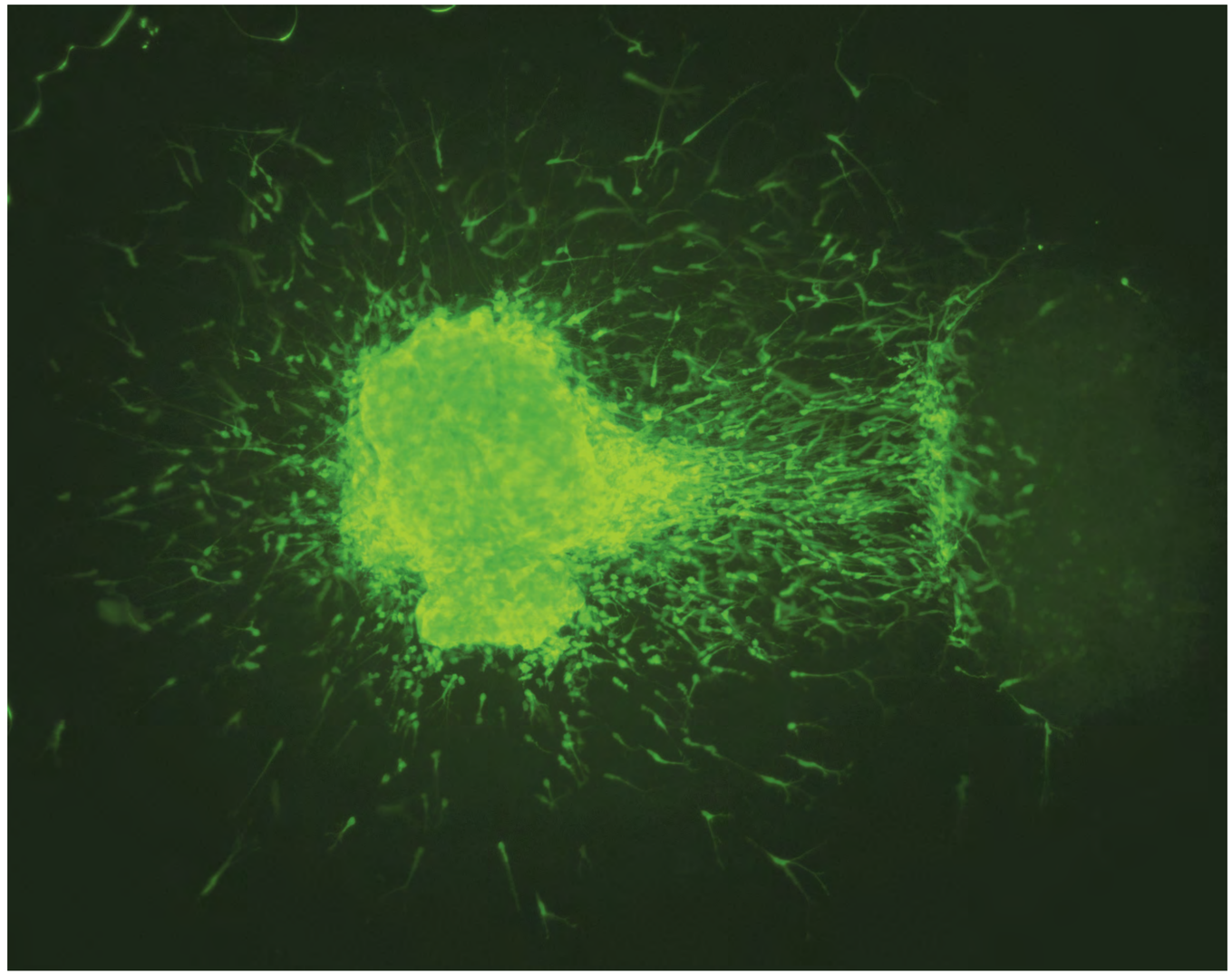
está interesado en entender los mecanismos moleculares que controlan la especificación de las diferentes poblaciones neuronales en el telencéfalo de los mamíferos. En otras palabras, queremos discernir los factores que permiten que existan muchas poblaciones de neuronas diferentes.

Además, puesto que las zonas proliferativas están normalmente localizadas a una cierta distancia del lugar en el que las neuronas residen finalmente y cumplen su función, las neuronas recién nacidas deben moverse para alcanzar su posición definitiva en el telencéfalo. Este proceso de migración neuronal es especialmente complejo en la corteza cerebral, puesto que las neuronas tienen que migrar distancias enormes hasta alcanzar su destino. Así, uno de los principales intereses del laboratorio



23 Especificacion y migracion neuronal

Oscar Marín CSIC

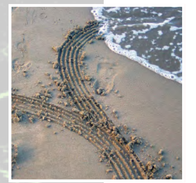


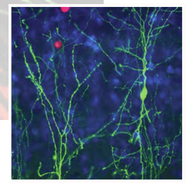
El
el
que
del
estru
de lo
cerel
más
y es
que

nervi
telen
célul
del t
la ma
nacim
princ
poste
un c
deno
está
que
neur
palab
que

norm
en e
su fu
para
proc
en la
que
Así,

plicados en estos procesos.
grupo está interesado en
afecten al desarrollo de las
sto que la disfunción de este
n el origen de enfermedades
como la epilepsia o la
jetivo, estamos generando
que nos permitirán estudiar
blaciones de interneuronas
s generando ratones que
al de una deficiencia de las
cuales esperamos ayuden a
ipo de neuronas.





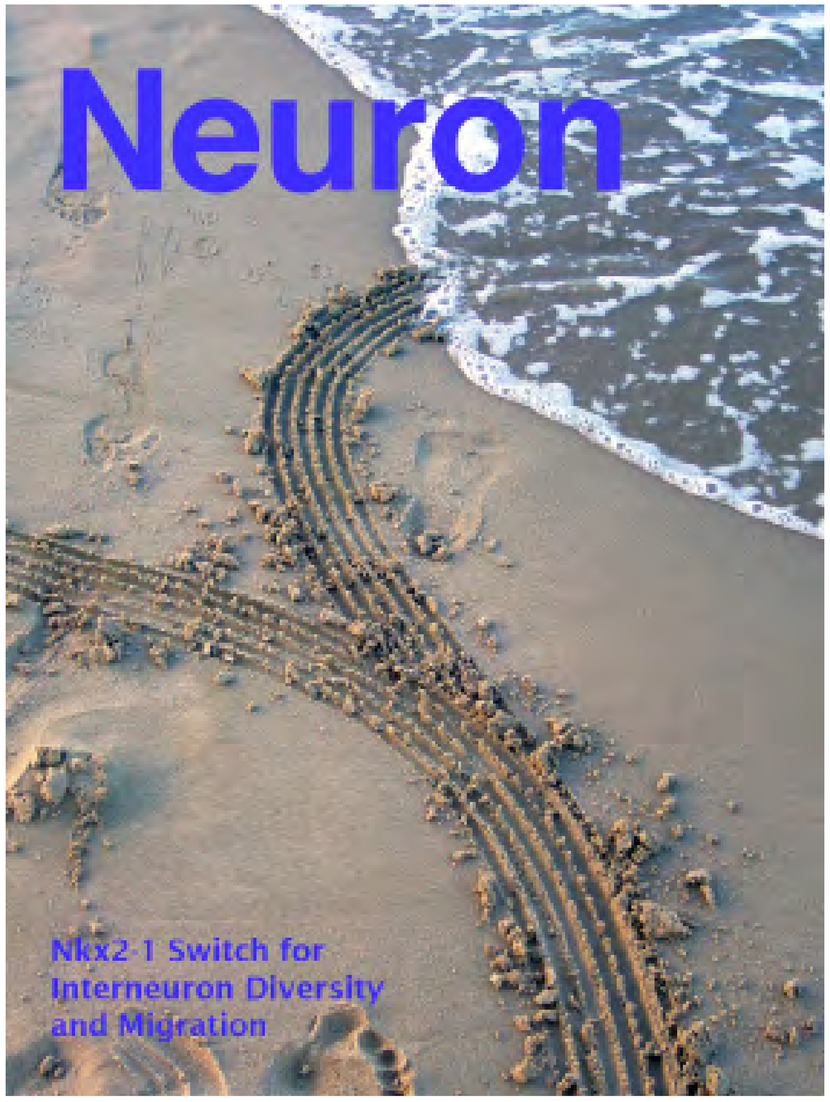
23 Especificacion y migracion neuronal

Oscar Marín CSIC

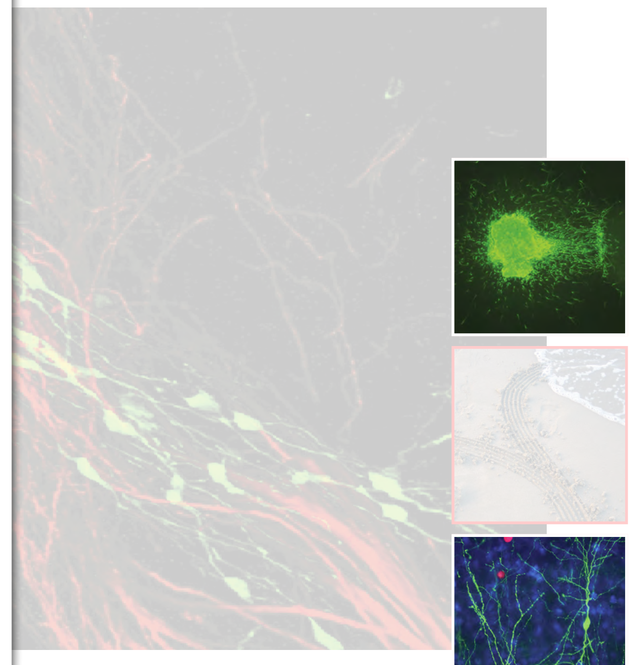
El objetivo general de
elucidar los mecanismos
que controlan el desarrollo
del cerebro, el telencéfalo
estructuras fundamentales pa
de los mamíferos, como los g
cerebral. Por ejemplo, la corte
más grande del sistema nervio
y es esencial para el desarro
que nos distinguen como tale

Tal y como ocurren en
nervioso central, la mayor
telencéfalo nacen durante
células progenitoras localizad
del tubo neural, denominad
la mayor parte de los casos,
nacimiento de una neurona d
principales (como el tipo de ne
posteriormente, por ejemplo
un conocimiento muy limit
denominado "especificación
está interesado en entender lo
que controlan la especificación
neuronales en el telencéfalo
palabras, queremos discernir
que existan muchas poblacion

Además, puesto que las
normalmente localizadas a un
en el que las neuronas resi
su función, las neuronas reci
para alcanzar su posición defi
proceso de migración neurona
en la corteza cerebral, puest
que migrar distancias enorme
Así, uno de los principales

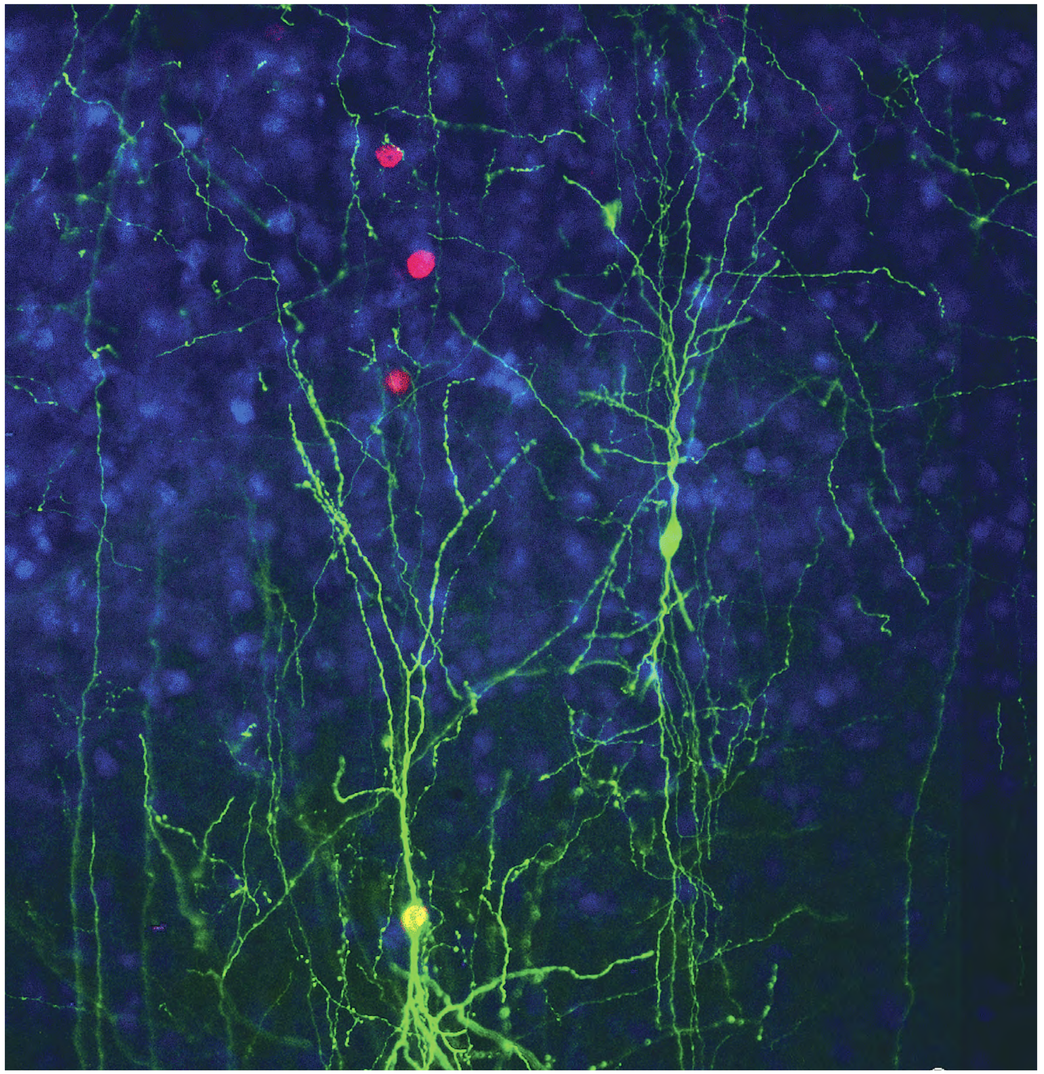


queda de nuevos genes implicados en estos procesos. este contexto, nuestro grupo está interesado en tificar nuevos genes que afecten al desarrollo de las neuronas corticales, puesto que la disfunción de este de neurona parece estar en el origen de enfermedades rológicas y psiquiátricas como la epilepsia o la izofrenia. Con este objetivo, estamos generando s de ratones transgénicos que nos permitirán estudiar rigen de las diferentes poblaciones de interneuronas icales. Además, estamos generando ratones que irán como modelo animal de una deficiencia de las neuronas corticales, los cuales esperamos ayuden a nder la función de este tipo de neuronas.



23 Especificacion y migracion neuronal

Oscar Marín CSIC

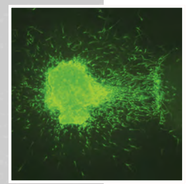


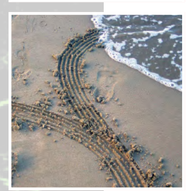
El objetivo gen
elucidar los me
que controlan el de
del cerebro, el te
estructuras fundame
de los mamíferos, c
cerebral. Por ejempl
más grande del siste
y es esencial para e
que nos distinguen

Tal y como oc
nervioso central, la
telencéfalo nacen
células progenitoras
del tubo neural, der
la mayor parte de l
nacimiento de una n
principales (como el
posteriormente, po
un conocimiento
denominado "espec
está interesado en e
que controlan la espe
neuronales en el tel
palabras, queremos
que existan muchas

Además, puest
normalmente localiz
en el que las neur
su función, las neur
para alcanzar su pos
proceso de migració
en la corteza cereb
que migrar distancia
Así, uno de los pr

uevos genes implicados en estos procesos.
exto, nuestro grupo está interesado en
evos genes que afecten al desarrollo de las
corticales, puesto que la disfunción de este
a parece estar en el origen de enfermedades
y psiquiátricas como la epilepsia o la
Con este objetivo, estamos generando
es transgénicos que nos permitirán estudiar
as diferentes poblaciones de interneuronas
demás, estamos generando ratones que
modelo animal de una deficiencia de las
corticales, los cuales esperamos ayuden a
nción de este tipo de neuronas.





24 Laboratorio de Neurociencia Visual

Luis M. Martínez CSIC

Investigador Principal
Luis M. Martínez.

Predoctoral
Diego Alonso Pablos
Isabel Benjumeda Wijnhoven
Manuel Molano Mazón (con Miguel Maravall)

Técnicos de Laboratorio
Joaquín Márquez Bugella


LMM


JMB


DAP


IBW


MMM

24 Laboratorio de Neurociencia Visual

Luis M. Martínez CSIC

Alonso JM* & Martinez LM* (1998) "Functional connectivity between simple cells and complex cells in cat striate cortex." **Nature Neuroscience**. 1:395-403. * Co-author

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

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

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

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

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

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.

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

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

25 Embriología experimental

Salvador Martínez UMH
Constantino Sotelo UMH

Publicaciones Seleccionadas
Personal



Investigador Principal
Salvador Martínez
Constantino Sotelo
Eduardo de Puelles
Diego Echevarria

Investigador Doctor
Arancha Botella
Carlos Bueno
Elisabetta Caspani
Philip Crossley
Teresa Escamez
Raquel Garcia
Jonathan Jones
Almudena Martinez
Ana Isabel Pombero
Carolina Redondo
Mari Carmen Viso
Diego Pastor

Predoctoral
Ivan Crespo
Valentina Cuccioli
Jesus Jaramillo
Jesus Martínez López
Nora Mecklenburg
Juan Antonio Moreno
Maria Navarro
Ariadna Perez
Carmina Ramirez

Administración
Maria Jesús Arencibia

Personal Técnico
Olga Bahamonde
Paloma Gomez Morgan
Mónica Rodenas
Alicia Estirado
Francisca Almagro





Embriología experimental

Salvador Martínez UMH
Constantino Sotelo UMH

M.L. Martínez-Frias, X. Egües, J. Hualde, C.A. de Frutos, E. Bermejo, M.A. Nieto, & S. Martínez. "Thanatophoric Dysplasia Type II with encephalocele and semilobar Holoprosencephaly: Insights into its pathogenesis" **American Journal of medical genetics**; 155: 197-202 (2011).

C. Sotelo and A. Chedotal. Hindbrain tangential migration.In: **Comprehensive Developmental Neuroscience**. Pasko Rakic and John Rubenstein (Eds.), New York: Oxford University Press (in press).

C. Sotelo and F. Rossi. Purkinje cell migration and differentiation. In: **Handbook of Cerebellum and Cerebellar Disorders**. Mario Manto, Donna Gruol, Jeremy Schmahmann, Nori Koibuchi and Ferdinando Rossi (Eds). Heidelberg: Springer Verlag (in press).

Graciana Diez-Roux, et al. A High-Resolution Anatomical Atlas of the Transcriptome in the Mouse Embryo **PLoS Biol.** January 18; 9(1): e 1000582 (2011).

Rafael Tabaré-Seisdedos, Nancy Dumont, Anaïs Baudot, Jose M Valderas, Joan Climent, Alfonso Valencia, Benedicto Crespo-Facorro, Eduard Vieta, Manuel Gómez Beneyto, Salvador Martinez, John L. Rubenstein. No paradox, no progress: inverse cáncer comorbidity in people with other complex diseases. Personal view, **Lancet** Oncology; 12: 604-608 (2011).

Itzel Ricaño-Cornejo, Amy L. Altick, Claudia M. Garcia-Peña, Hikmet Feyza Nural, Diego Echevarria, Amaya Miquelajáuregui, Grant S. Mastick & Alfredo Varela-Echevarria. Slit-Robo signals regulate pioneer TPOC axón pathfinding in the mammalian forebrain. **Journal of Neuroscience Research** 89: 1531-1541 (2011)

Tian Yu, Yuichiro Yaguchi, Diego Echevarria, Salvador Martinez & M. Albert Basson. Sprouty genes prevent excessive FGF signalling in multiple cell types throughout development of the cerebellum. **Development** 138: 2957-2968 (2011).

Nora Mecklenburg, Raquel Garcia-Lopez, Eduardo Puelles, Constantino Sotelo & Salvador Martinez. Cerebellar oligodendroglial cells have a mesencephalic origin. **GLIA** 59: 1946-1957 (2011).

Maria-Ximena Silveyra, Maria-Salud Garcia.Ayllón, Elena Gómez de Barreda, David H. Small, Salvador Martinez, Jesus Avila & Javier Sáez-Valero. Altered expression of brain acetylcholinesterase in FTDP-17 human tau transgenic mice **Neurobiology of Aging** 2011 Apr 27. [Epub ahead of print] (in press).

Diego Pastor, Mari Carmen Viso-León, Jonathan Jones, Jesus Jaramillo-Merchán, Juan Jose Toledo-Arál, José Maria Moraleda, Salvador Martinez. Comparative effects between bone marrow and mesenchymal stem cell transplantation in GDNF expression and motor function recovery in a motorneuron degenerative mouse model. **Stem Cell Reviews and Reports** DOI 10.1007/s12015-011-9295; (2011).

Ana Pombero, Carlos Buenos, Laura Saglietti, Monica Rodenas, Jordi Guimera, Alexandro Bulfone & Salvador Martinez. Pallial origin of basal forebrain cholinergic neurons in the nucleus basalis of Meynert and horizontal limb of the diagonal band nucleus. **Development** 138: 4315-4326; (2011).

C. Sotelo Camillo Golgi and Santiago Ramon y Cajal: The anatomical organization of the cortex of the cerebellum. Can the neuron doctrine still support our actual knowledge on the cerebellar structural arrangement? **Brain Research Reviews**. 66: 16-34; (2011).

S. Martinez. **El Sindrome de Down**. Colección ¿Qué sabemos de? Ed. Los libros de la Catarata. 2011

McCabe MJ, Gaston-Massuet C, Tziaferi V, Gregory LC, Alatzoglou KS, Signore M, Puelles E, Gerrelli D, Farooqi IS, Raza J, Walker J, Kavanaugh SI, Tsai PS,Pitteloud N, Martinez-Barbera JP, Dattani MT. Novel FGF8 mutations associated with recessive holoprosencephaly, craniofacial defects, and hypothalamo-pituitary dysfunction. **J Clin Endocrinol Metab**. 96: E1709-1718 (2011).

Simeone A, Puelles E, Omodei D, Acampora D, Di Giovannantonio LG, Di Salvio M, Mancuso P, Tomasetti C. Otx genes in neurogenesis of mesencephalic dopaminergic neurons. **Dev Neurobiol**; 71(8): 665-679 (2011).

Salvador Martinez & Eduardo Puelles. Chapter 1 "Functional anatomy of the oromotor system" **Oromotor Disorder in Childhood**. Editors: Manuel Roig-Quilis & Lindsay Pennington.

Salvador Martínez, Eduardo Puelles, Luis Puelles, & Diego Echevarria. Chapter 1 "Molecular Regionalization of the Developing Neural Tube" **The Mouse Nervous System**. Edited by Charles Watson, George Paxino & Luis Puelles.

25 Embriología experimental

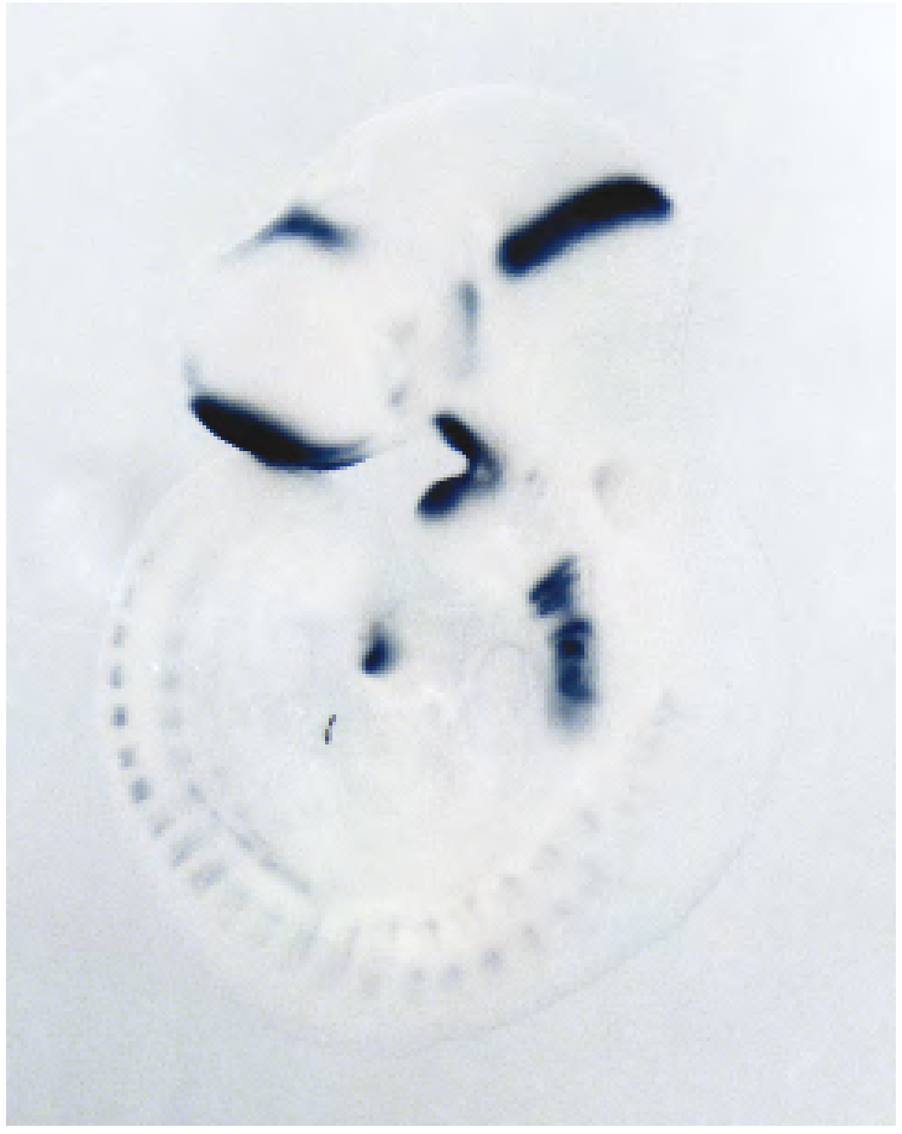
Salvador Martínez UMH
Constantino Sotelo UMH

Nuestros estudios se ce
investigación:

Embriología Experimental
en embriones de ratón y po
factores celulares y molecular
de regionalización, compartim
diferenciación y migración cel
Central. Nos centramos en
moleculares que controlan
morfogenética de los organi
encéfalo. Nuestros trabajos
de acción de moléculas señali
Fgfs en el organizador ístmic
intratalámica (ZLI) y el org
Estudiamos el origen neuroe
de las células neurales en
telencéfalo, así como de sus

Metodologías experim
interespecíficos de neuroep
codorniz y pollo. (ii) El cultiv
permite acceder a manipulac
sobre embriones de mam
genéticamente alterados.

Neurogenética: estudiamos
importantes en la organizaci
a lo largo del desarrollo. E
es parte de un proyecto
que pretende analizar a gr
genes en el encéfalo de ma
desarrollo y la vida adulta
Las manipulaciones experim
mutaciones por recombinaci
completar los estudios del pa



odegenerativas (ataxia cerebelo espinal y esclerosis
al amiotrófica) estamos observando que las células
re hematopoyéticas tienen un efecto trófico y
almente regenerativo.

26 Fisiopatologia de los movimientos celulares en vertebrados

M. Angela Nieto CSIC


MAN

Investigador Principal
M. Angela Nieto

Investigador Asociado
Joan Galcerán

Investigador Doctor
Jose Manuel Mingot
Fabiana Heredia de Oliveira
María Teresa Grande
Elisa Guida
Oscar Ocaña
Eva Rodriguez-Aznar
Sonia Vega

Predoctoral
Juan Manuel Fons
Rebeca Córcoles

Personal Técnico
Diana Abad
Josepa Chuliá
Cristina López
Mireille Tora

Administración
Sonia Martin


SM JMF RC MT JC DA CL


JG JMM FHdO MTG EG OO ER-A SV

Fisiopatologia de los movimientos celulares en vertebrados

M. Angela Nieto CSIC

Boutet, A., De Frutos, C.A., Maxwell, P.H., Mayol, M.J., Romero, J. and Nieto, M.A. (2006). Snail activation disrupts tissue homeostasis and induces fibrosis in the adult kidney. **EMBO J.** 25, 5603-5613

De Frutos, C.A., Vega, S., Manzanares, M., Flores, J.M., Huertas, H., Martinez-Frías, M.L. and Nieto M.A. (2007). Snail 1 is a transcriptional effector of FGFR3 signaling during chondrogenesis and achondroplasias. **Dev. Cell** 13, 872-883.

Barrallo-Gimeno, A. and Nieto, M.A. (2009). The evolutionary history of the Snail/Scratch superfamily. **Trends Genet**. 25, 248-252.

De Frutos, C.A., Dacquin, R., Vega, S., Jurdic, P., Machuca-Gayet, I. and Nieto, M.A. (2009). Snail1 controls bone mass by regulating Runx2 and VDR expression during osteoblast differentiation. **EMBO J.** 28, 686-696.

Thiery, J.P., Acloque, H., Huang, R.Y. and Nieto, M.A. (2009). Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease: the remarkable plasticity of the mesenchymal state. **Cell** 139, 871-890.

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

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

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

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

Zhang, K., Rodriguez-Aznar, E., Yabuta, N., Owen, R.J., Mingot, J.M., Nojima, H., Nieto, M.A. and Longmore, G.D. (2011) . Lats2 kinase potentiates Snail1 activity by promoting nuclear retention upon phosphorylation. **EMBO J.** 31, 29-43.

y por otra, controla la masa ósea del adulto (2009). La vertiente patológica de Snail está también presente en el sistema óseo, pues una expresión desregulada durante el crecimiento da lugar a acondroplasia, la forma más común de enanismo en humanos, mientras que en el hueso adulto genera osteomalacia o falta de mineralización. Volviendo a procesos fundamentales del desarrollo embrionario, hemos encontrado el mecanismo por el que se determinan territorios en el embrión temprano. La represión mutua de la transcripción de Snail y genes Sox determina las células que formarán el mesodermo o el sistema nervioso (2011).

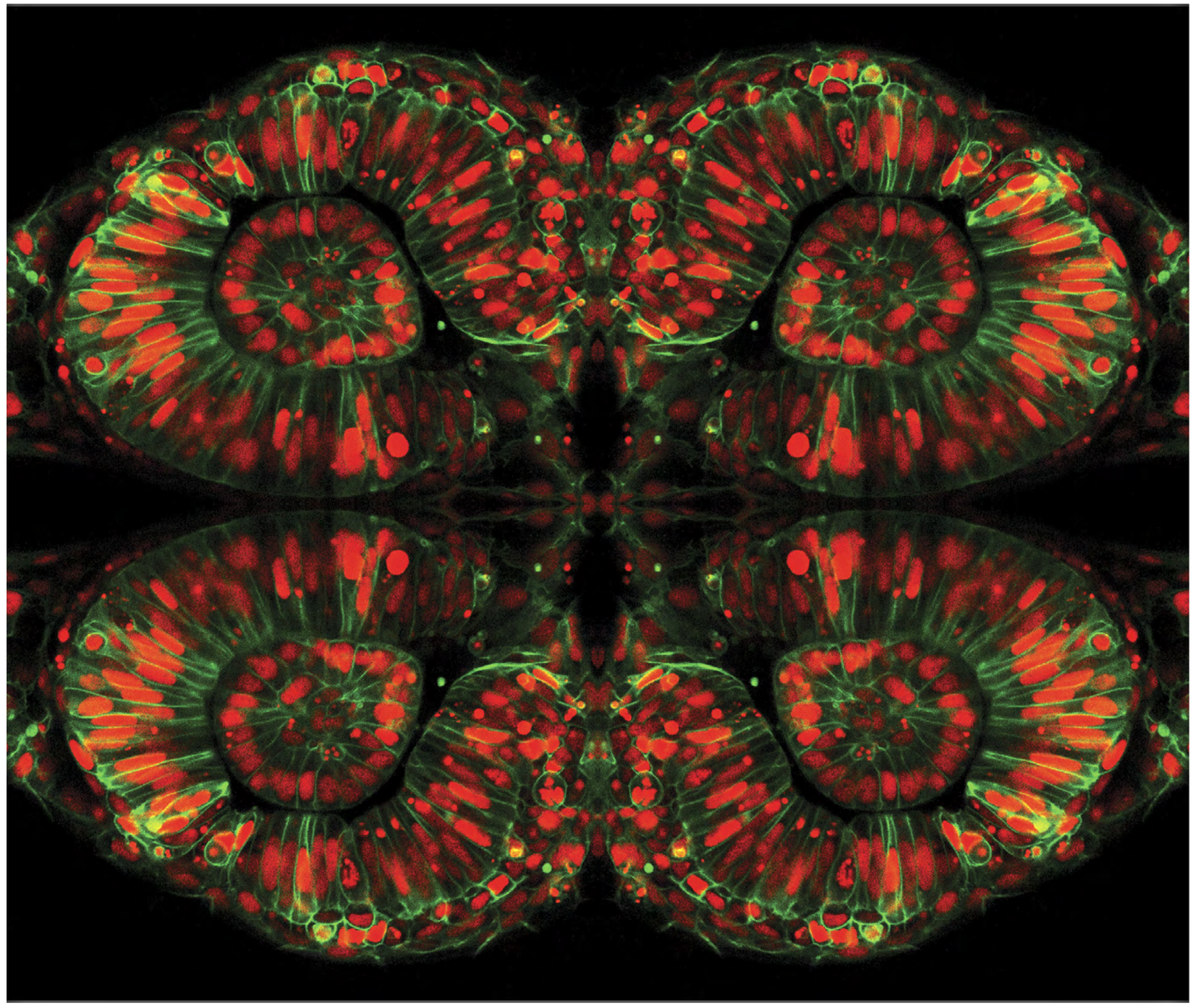
La actividad de Snail está regulada por múltiples mecanismos, que van desde el control de la transcripción del gen hasta disponibilidad en el núcleo celular o modificaciones post-traduccionales. En este sentido

(2004) y que extendimos a hepatocitos adultos (2010). Scratch es necesario para la supervivencia de las neuronas de la médula espinal durante el desarrollo embrionario. Por lo tanto, la supervivencia es una función ancestral de la superfamilia asociada tanto a Snail como a Scratch y es de crucial importancia tanto en células embrionarias como en células tumorales. Las propiedades invasivas y la resistencia a la muerte de las células que expresan Snail les permite colonizar territorios distantes tanto para la formación de distintos tejidos durante el desarrollo embrionario como en la formación de metástasis.

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

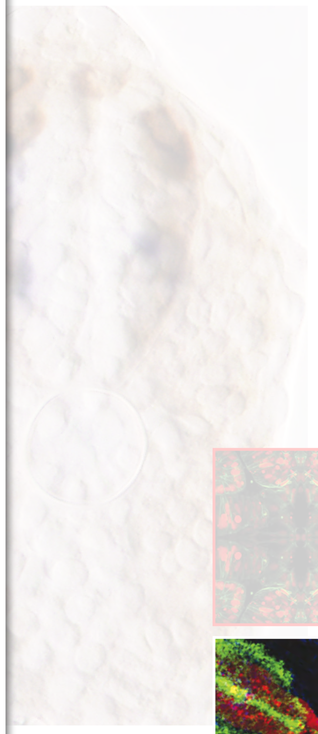
Fisiopatologia de los movimientos celulares en vertebrados

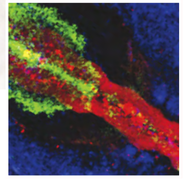
M. Angela Nieto CSIC

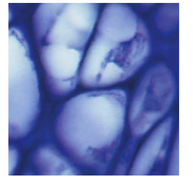


Nue
co
embrio
fundam
Hemos
de fact
el desa
mesod
en el
migraci
silentes
lugar a
es un f
mientr
(2006),
funcion
en su f
Por un
de los
y por
vertien
sistema
crecim
de ena
genera
a proc
hemos
territo
la trans
que for

La act
mecani
del ge
modifi

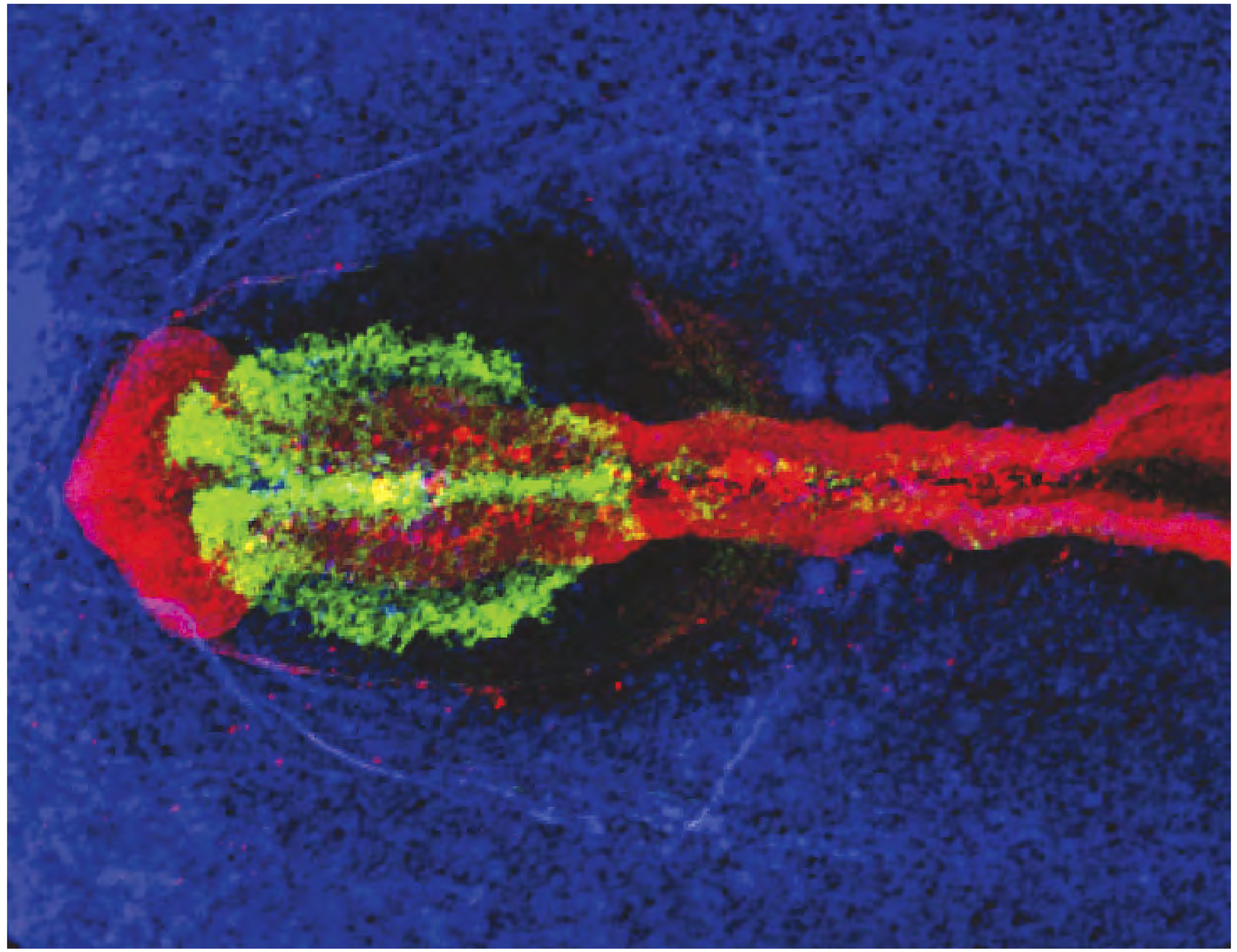






Fisiopatologia de los movimientos celulares en vertebrados

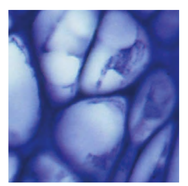
M. Angela Nieto CSIC



Nues
com
embrion
fundame
Hemos
de facto
el desar
mesoder
en el e
migracio
silentes
lugar a
es un fa
mientras
(2006).
funcione
en su fis
Por una
de los h
y por o
vertiente
sistema
crecimie
de enani
genera
a proce
hemos e
territori
la transc
que form

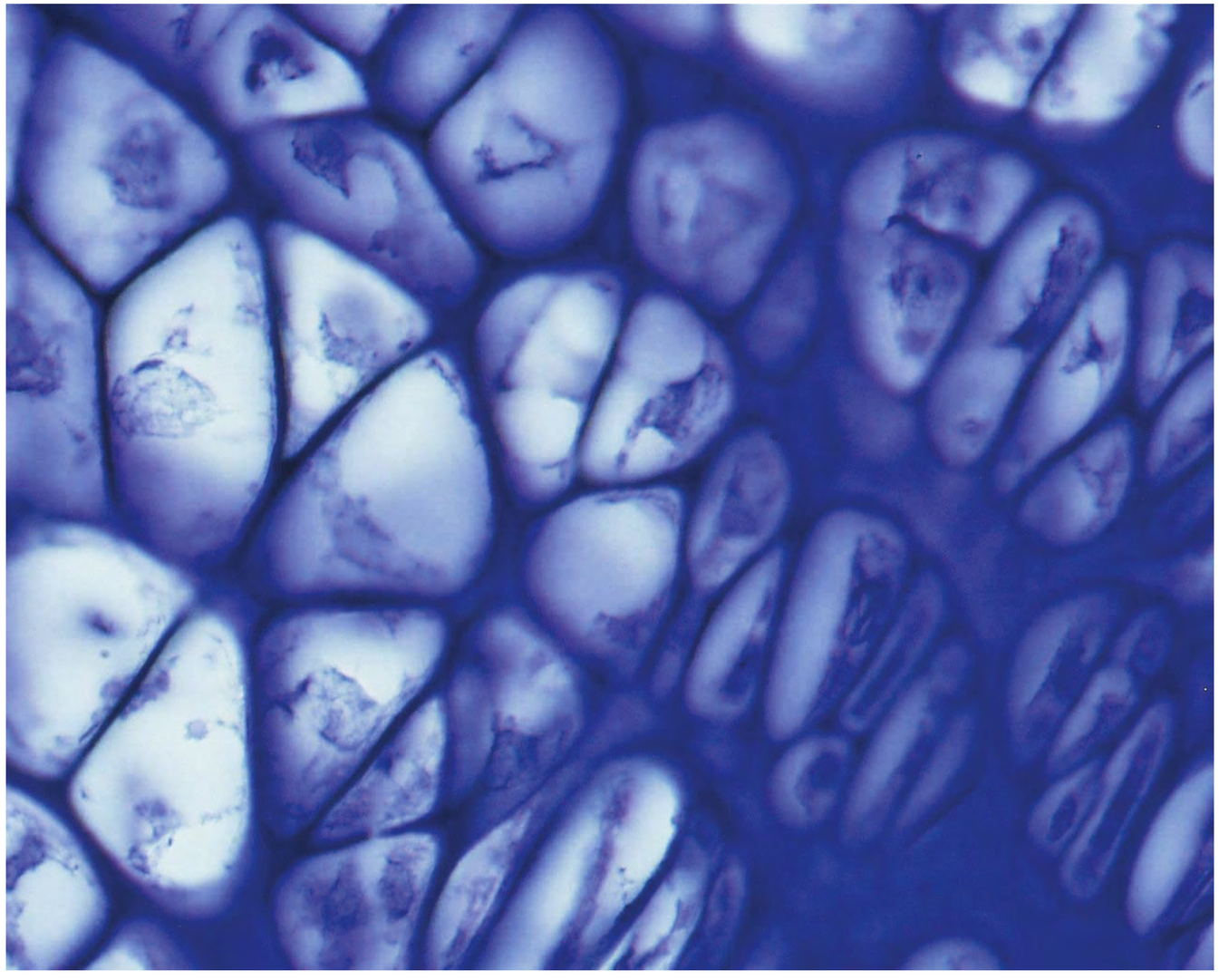
La activ
mecanis
del gen
modifica

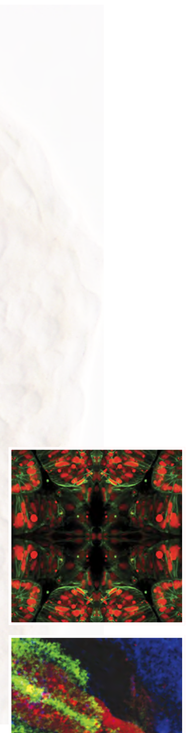




26 Fisiopatologia de los movimientos celulares en vertebrados

M. Angela Nieto CSIC





27 Formacion y refinamiento de los circuitos neurales

Beatriz Rico CSIC

Investigador Principal
Beatriz Rico

Investigador Doctor
Isabel Del Pino (con Oscar Marín)
Cristina García Frigola (con Oscar Marín)

Predoctoral
Emilia Favuzzi
Antonio Jesús Hinojosa
Ana Navarro

Personal Técnico
Diana Baeza



BR



AN



DB



CGF

27 Formacion y refinamiento de los circuitos neurales

Beatriz Rico CSIC

Publicaciones Seleccionadas
Personal

Rico, B*., Beggs, H., Schahin, D., Kimes, N., Schmidt, A., Reichardt, LF*. (2004). Control of axonal branching and synapse formation by focal adhesion kinase. **Nature Neuroscience**, 7(10): 1059-1069. (* corresponding authors).

Sánchez-Huertas and Rico B*. BDNF/TrkB signaling controls the maturation of the GABAergic synapses via transcriptional regulation of GAD65. **Cerebral Cortex**. on line, August 25, doi:10-1093 (2010). * corresponding author.

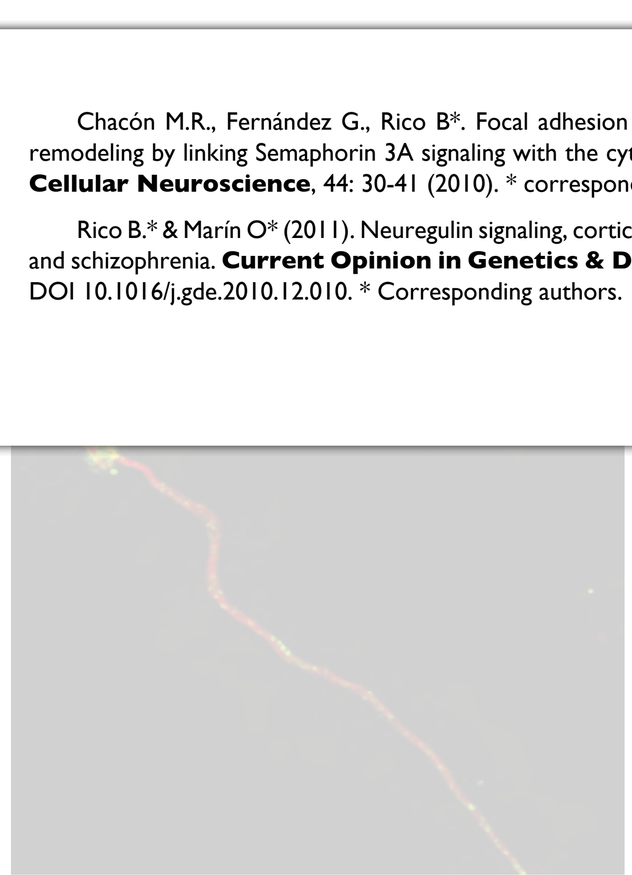
Fazzari F., Paternain A.V., Valiente M., Pla R., Luján R., Lloyd K., Lerma L., Marín M.* Rico B*. Control of cortical GABAergic circuitry development by Nrg1/ErbB4 signalling. **Nature**, 464, 1376-1380 (2010).* corresponding authors.

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

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

actualidad, nuestro grupo está enfocado en el estudio de diferentes proteínas candidatas a controlar el desarrollo axonal y la formación de sinapsis. En particular, nuestro laboratorio investiga el papel de la quinasa de adhesión focal, FAK, en la formación del árbol axonal. Además, estudiamos el papel de las neurotrofinas y las neuroregulinas en el desarrollo del axón y la sinaptogénesis. En el contexto de estas investigaciones, estamos interesados en la búsqueda de interrelaciones de estas moléculas a nivel funcional, es decir, en cómo se relacionan cada una de ellas para participar en los mismos eventos o en eventos antagónicos en el contexto celular. Como último objetivo, nuestro laboratorio ha abierto una nueva línea con el fin de buscar nuevas moléculas implicadas en el desarrollo de los circuitos neurales.

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



Mecanismos moleculares alterados en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias

Javier Sáez Valero UMH

Investigador Principal
Javier Sáez Valero

Investigador Doctor
Mª Salud García
Inmaculada Cuchillo Ibañez

Predoctoral
Valeria Balmaceda
Maria Letizia Campanari



ICI



MSG



VB



MLC



JS

Mecanismos moleculares alterados en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias

Javier Sáez Valero UMH

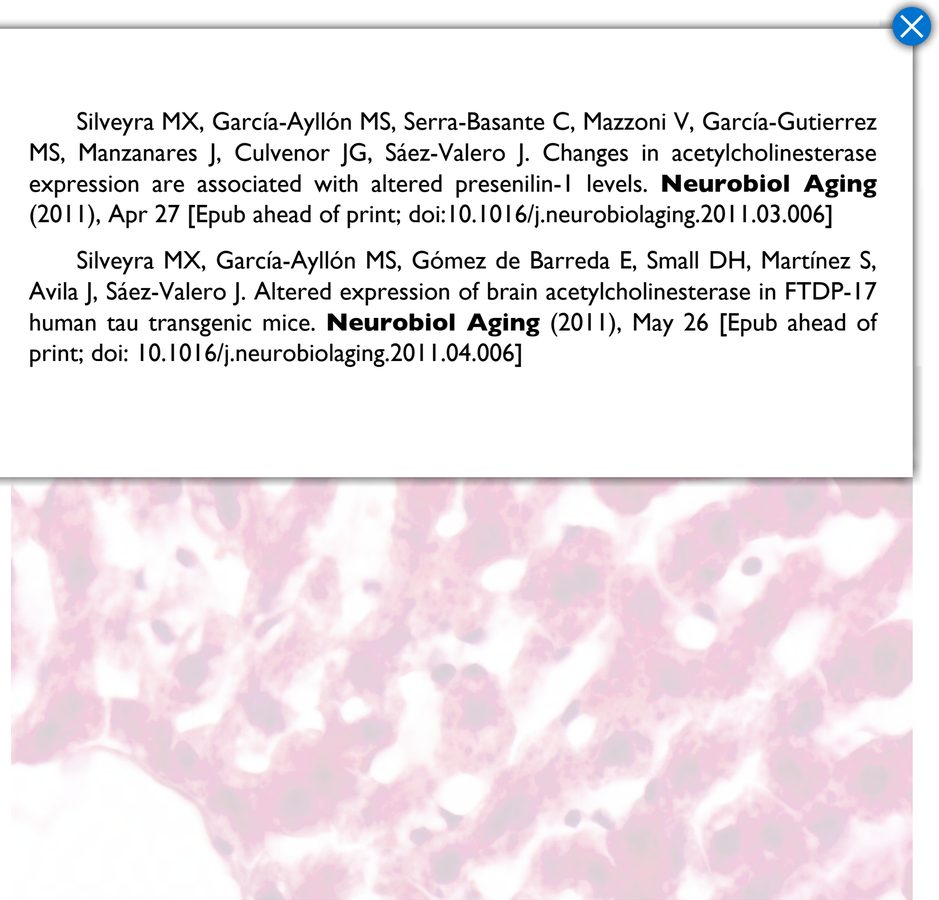
Botella-Lopez A., Burgaya, F; Gavin, R; Garcia-Ayllon, MS; Gomez-Tortosa, E; Peña-Casanova, J; Ureña, JM; Del Rio, JA; Blesa, R; Soriano, E; Saez-Valero, J. "Reelin expression and glycosylation patterns are altered in Alzheimer's disease." **Proc. Natl Acad. Sci.** USA. 103, 5573-5578 (2006)

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

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

Silveyra MX, García-Ayllón MS, Serra-Basante C, Mazzoni V, García-Gutierrez MS, Manzanares J, Culvenor JG, Sáez-Valero J. Changes in acetylcholinesterase expression are associated with altered presenilin-1 levels. **Neurobiol Aging** (2011), Apr 27 [Epub ahead of print; doi:10.1016/j.neurobiolaging.2011.03.006]

Silveyra MX, García-Ayllón MS, Gómez de Barreda E, Small DH, Martínez S, Avila J, Sáez-Valero J. Altered expression of brain acetylcholinesterase in FTDP-17 human tau transgenic mice. **Neurobiol Aging** (2011), May 26 [Epub ahead of print; doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.04.006]



Recientemente hemos establecido una relación entre la proteína AChE y la expresión alterada de presenilina 1 (PS 1), 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 glico-proteína Reelina, un proteoglicano de matriz extracelular 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 alterada en la EA. Centramos nuestros esfuerzos en demostrar una relación de Reelina con el metabolismo amiloide, lo que constituiría un "puente" entre el β-amiloide y la fosforilación anómala de tau, proceso activado por la cascada de señalización de la Reelina.

En el aspecto diagnóstico estamos desarrollando protocolos de determinaciones de glicoformas de proteínas que mejoran la sensibilidad y especificidad para el diagnóstico del Alzheimer.

29 Biofisica y farmacologia de canales ionicos

Francisco Sala UMH
Salvador Sala UMH

Investigador Principal
Francisco Sala
Salvador Sala

Personal Técnico
José Mulet



JM



SS



FS

Biofisica y farmacologia de canales ionicos

Francisco Sala UMH
Salvador Sala UMH

Sala, F., Mulet, J., Sala, S., Gerber, S., Criado, M. (2005). Charged Amino Acids of the N-terminal Domain Are Involved in Coupling Binding and Gating in alpha7 Nicotinic Receptors. **Journal of Biological Chemistry** 280: 6642-6647.

Criado, M., Mulet, J., Bernal, JA., Gerber, S., Sala, S., Sala, F. (2005). Mutations of a conserved lysine residue in the N-terminal domain of a7 nicotinic receptors affect gating and binding of nicotinic agonists. **Molecular Pharmacology** 68: 1669-1677.

Castillo, M.., Mulet, J.., Bernal, J.A.., Criado, M.., Sala, F.., Sala, S. (2006). Improved gating of a chimeric alpha7-5HT(3A) receptor upon mutations at the M2-M3 extracellular loop. **FEBS Letters** 580, 256-260

Aldea, M.., Mulet, J.., Sala, S.., Sala, F.., Criado, M. (2007). Non charged amino acids from three different domains contribute to link agonist binding to channel gating in alpha7 nicotinic acetylcholine receptors. **Journal of Neurochemistry** 103, 725-735

Criado, M., Mulet, J., Castillo, M., Aldea, M., Sala, S. & Sala, F. (2008) Interactions between loop 5 and beta-strand beta6' are involved in alpha7 Nicotinic Acetylcholine Receptors Channel Gating. **Journal of Neurochemistry** 104, 719-730

Bernal, J.A. Mulet, J., Castillo, M., Criado, M., Sala, F., Sala, S. (2009) Single Channel Study of the Binding-Gating Coupling in the Slowly Desensitizing Chimeric alpha7- 5HT3A Receptor. **FEBS Letters** 583, 1045-1051

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

Criado M, Mulet J, Gerber S, Sala S, Sala F. (2011) A small cytoplasmic region adjacent to the fourth transmembrane segment of the α7 nicotinic receptor is essential for its biogenesis. **FEBS Lett.** 585, 2477-2480

Criado M, Mulet J, Gerber S, Sala S, Sala F. (2011) Mutants of β-strand β3 and the loop B in the interface between α7 subunits of a homomeric acetylcholine receptor show functional and pharmacological alterations. **J Neurochem.** 118, 968-978

Criado M, Svobodová L, Mulet J, Sala F, Sala S. (2011) Substitutions of amino acids in the pore domain of homomeric α7 nicotinic receptors for analogous residues present in heteromeric receptors modify gating, rectification and binding properties. **J Neurochem.** 119, 40-49.

objetivos prioritarios serían el establecer la selectividad farmacológica sobre los distintos subtipos de RNNs y el mecanismo de acción en el nivel molecular. Para ello empleamos tanto la expresión heteróloga de distintas combinaciones de subunidades de RNNs como el estudio de receptores nativos en células cromafines, combinado con las técnicas electrofisiológicas comentadas en el punto anterior.



30 Neurogenetica molecular

Francisco Tejedor CSIC

Investigador Principal
Francisco Tejedor

Investigador Doctor
Alexandra Alves-Sampaio

Predoctoral
Edgar Ulin Avila
Shaikh Mirja Nurumnabi
Davide Rubbini

Personal Técnico
Esther Llorens



EUA

EL



FT

30 Neurogenetica molecular

Francisco Tejedor CSIC

Ceron, J., Gonzalez, C., Tejedor, FJ. (2001). Patterns of cell division and expression of asymmetric cell fate determinants in the postembryonic neuroblast lineage of Drosophila. **Dev. Biol.**, 230: 125-138.

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.

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.

Colonques J, Ceron J, Tejedor FJ. (2007) Segregation of postembryonic neuronal and glial lineages inferred from a mosaic analysis of the Drosophila larval brain. **Mech Dev.** 124(5):327-40

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

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

N. Göckler, G. Jofre, C. Papadopoulos, U. Soppa, F J. Tejedor, and W. Becker (2009) Harmine specifically inhibits protein kinase DYRK1A and interferes with neurite formation. **FEBS J.** 276(21):6324-37.

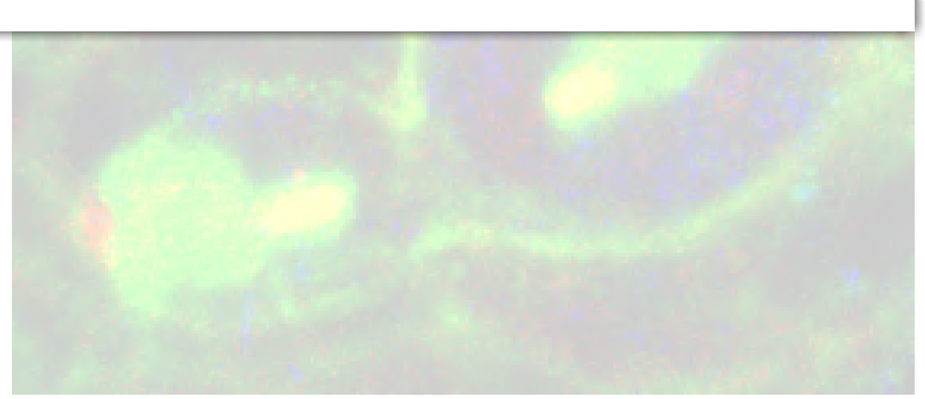
F.J. Tejedor and B. Hämmerle (2011) MNB/DYRK1A as a multiple regulator of neuronal development **FEBS J.** 277

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

en el desarrollo del cerebro.

Siguiendo esta aproximación experimental hemos identificado al gen *Minibrain* (*Mnb*, también llamado Dyrk1A en vertebrados) como un importante regulador de la proliferación de progenitores y la neurogénesis en *Drosophila*. En este gen se codifica una proteína-quinasa muy conservada evolutivamente y que interpreta varias funciones a lo largo del desarrollo del cerebro, en el estudio de algunas de las cuales, proliferación neural, neurogénesis, y diferenciación neuronal, nos estamos centrando. El gen *Mnb/Dyrk1A* ha despertado también mucho interés por ser uno de los candidatos mas interesantes que



31 Senalizacion celular durante la migracion neuronal

Miguel Valdeolmillos UMH
Fernando Moya UMH

Investigador Principal
Miguel Valdeolmillos
Fernando Moya



FM



MV

Senalizacion celular durante la migracion neuronal

Miguel Valdeolmillos UMH
Fernando Moya UMH

Martínez-Galán, JR., López Bendito, G., Luján, R., Shigemoto, R., Fairén, A., Valdeolmillos, M. (2001). Cajal-Retzius cells in early early postnatal mouse cortex selectively express functional metabotropic glutamate receptors. **Eur. J. Neurosci.**, 13: 1147-1154.

Soria, JM., Valdeolmillos, M. (2002). Receptor-activated calcium signals in tangentially migrating cortical cells. **Cerebral Cortex**, 12: 831-9.

Moya, F., Valdeolmillos, M. (2004). Polarized increase of calcium and nucleokinesis in tangentially migrating neurons. **Cerebral Cortex**, 14: 610-8.

Marin O., Valdeolmillos M. & Moya F. (2006). Neurons in motion: signaling mechanisms in neuronal migration. **Trends in Neuroscience** 29:655-661

López-Bendito G., Sánchez-Alcañiz J. A., Pla R., Borrell V., Picó E., Valdeolmillos M.& Marín O. (2008). Chemokine signaling controls intracortical migration and final distribution of GABAergic interneurons. **The Journal of Neuroscience** 28:1613–1624.

F. Martini, M. Valiente, G. López Bendito, G. Szabó, F. Moya, M. Valdeolmillos1 & O. Marín1 (2009). Biased selection of leading process branches mediates chemotaxis during tangential neuronal migration. (1 corresponding authors). **Development** 136, 41-50.

F. Martini & M. Valdeolmillos (2010). Actomyosin Contraction at the Cell Rear Drives Nuclear Translocation in Migrating Cortical Interneurons. **The Journal of Neuroscience** 30, 8660–8670.

niveles de calcio intracelular. Uno de nuestros objetivos consiste en determinar su papel en los mecanismos de ensamblaje y desensamblaje de los componentes del citoesqueleto, mas concretamente en la dinámica de la interacción actina-miosina.

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