INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

MEMORIA



MEMORIA 2012

INDICE



Salutación

JUAN LERMA: Director

Un año más, el Instituto de Neurociencias (IN) sigue en la senda de progreso que se impuso, habiéndose consolido su marca como



centro de excelencia en Neurociencias. A pesar de la larga travesía de crisis económica, el IN ha incluso incrementando ligeramente el número de personas que trabajan en él así como el nivel de ingresos por proyectos competitivos. Los valores objetivos de calidad del IN están muy por encima de la media nacional y superan a centros equiparables de toda Europa. Sin embargo, nos queda una sensación un tanto agridulce al no haber conseguido la acreditación Centro de

Excelencia Severo Ochoa, a pesar de haber sido puntuados con la máxima puntuación (100 puntos), que coincide con la de los otros 5 centros que sí fueron acreditados. Así las cosas, aun nos estamos preguntando porqué.

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 40% de nuestros investigadores contratados no son de origen español, lo que habla del grado de internacionalización de nuestro centro. En este último año, hemos sufrido la dolorosa y prematura pérdida de dos de nuestros colaboradores, Angelines Barrios y Alfonso Pérez-Vegara. Siempre permanecerán en nuestro recuerdo. Su trabajo y ejemplo nos acompañaron desde la creación de este Instituto.

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. En 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 2009-12 muestra la evolución del impacto científico del IN en el panorama científico internacional. Este año, no sólo hemos incrementado el número de artículos respecto al de años anteriores, sino también el factor de impacto medio de las revistas en las que están publicados, alcanzando este último cuatrienio el valor de 6.49. Pero quizá más importante sea que el número de citas recibidas en el periodo sigue aumentando de forma muy importante. 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, Carlos Belmonte recibió la Medalla de Honor de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid, el Premio Antonio Gallego en Educación Médica de la SECF y el Premio Fomento de la Investigación en el Tratamiento del Dolor, de la Fundación Fundolor; Guillermina López Bendito fue reconocida por el Young Investigator Program de EMBO y los miembros del Animalario de ratones modificados genéticamente, Gonzalo Moreno y Patricia Muñoz, recibieron el Premio

Salutación

JUAN LERMA: Director

Científico del Colegio de Veterinarios de Alicante; Oscar Marín recibió el FENS EJN Young Investigator Award y Angela Nieto fue nombrada Vicepresidenta del Council de EMBL. Con ello el IN y sus miembros refuerzan su presencia nacional e internacional. Además, este año recibimos de manos del Rector de la Universidad de Alicante, universidad hermana, el galardón San Alberto Magno 2012, en reconocimiento a nuestra colaboración con el "Programa de Prácticas en Empresas". Les estamos muy agradecidos.

Si desde esta misma tribuna, el año pasado anunciábamos la consecución de dos de los prestigiosos proyectos otorgados por el European Research Council (ERC), este año hemos de anunciar que se han conseguido tres más: Angela Nieto (Advanced grant), Beatriz Rico (Starting grant) y Victor Borrell (Starting grant). Con esto, el IN se sitúa a la cabeza de los centros del CSIC y la Universidad española con más proyectos captados de esta prestigiosa agencia, situando a Alicante en el epicentro de la excelencia científica.

En 2012, el IN ha continuado con su plan de contención de gasto en previsión de que la crisis de financiación de la ciencia en España amenazara las estructuras más fundamentales del Instituto habiendo profundizado los planes de ahorro. 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 hemos celebramos el año de la Neurociencia en España. El Instituto de Neurociencias ha participado de esta celebración con numerosos actos de divulgación y defensa de la investigación neurocientífica. Queremos insistir en que este conocimiento 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.







Un poco de historia

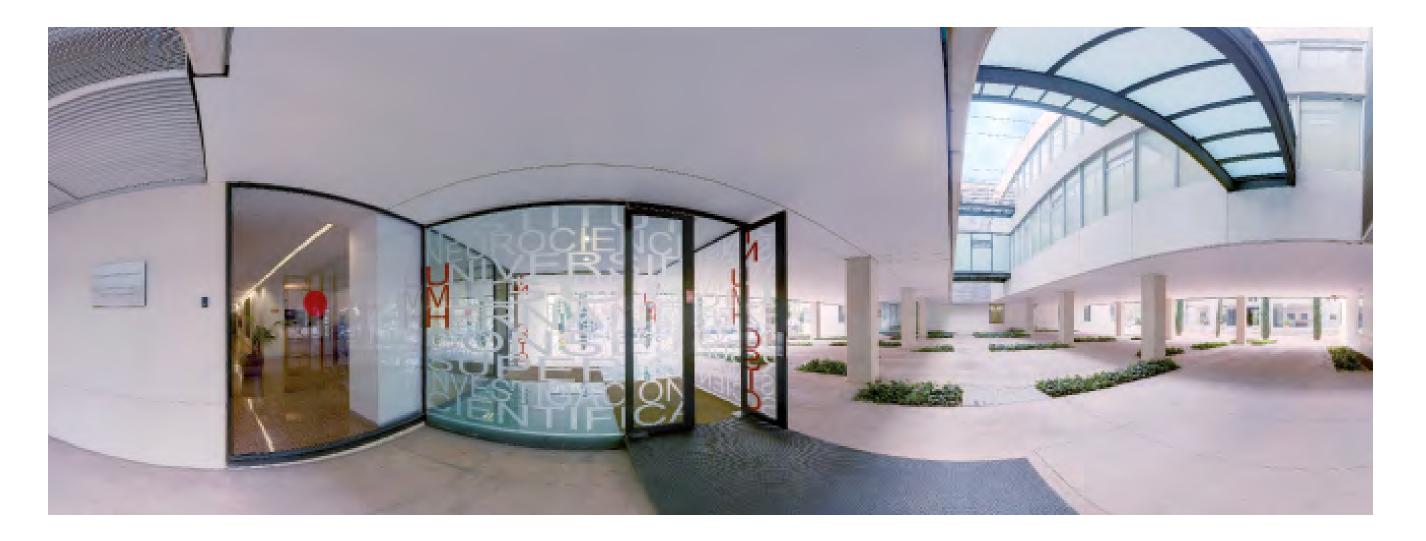


El Instituto de Neurociencias fue creado formalmente por el Gobierno Valenciano en 1990 como Instituto Universitario de la Universidad de Alicante, en reconocimiento a la labor de un grupo de científicos que, en dicha Universidad, venía dedicando desde 1985 un esfuerzo investigador al estudio de la estructura 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 Investigaciónes 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.

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 m² distribuidos en un sótano y tres plantas en las que se sitúan algo más de 50 laboratorios de 60-70 m² asignados a los distintos grupos de investigación. Aproximadamente el 30% del espacio total se dedica a servicios comunes (ver gráfica Distribución de Superficies) y en ellos se emplazan sofisticadas instalaciones y equipos de uso común para la investigación neurocientífica. La planta sótano alberga un moderno animalario para ratones modificados genéticamente.

Qué hacemos

Uno de los grandes retos que se le plantea a la ciencia y a la sociedad actual es comprender cómo funciona el cerebro, con el fin de entender mejor las bases biológicas de la conducta humana y funciones tan variadas como la consciencia, las emociones, las sensaciones, el lenguaje o el control del movimiento. Las enfermedades neurológicas, en particular las psiguiátricas 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.

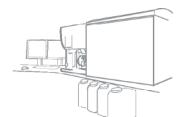
Con la incorporación tanto de jóvenes investigadores como de investigadores seniors y de reconocido prestigio internacional, en los últimos años se ha producido un incremento significativo en personal. El IN acoge actualmente 40 investigadores de plantilla (21 pertenecientes a la Universidad, 19 del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

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

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 sique buscando la incorporación de científicos destacados de todos los países y la colaboración intensa con otros centros de investigación, particularmente los europeos.





















Selección de los hitos científicos más relevantes en 2012

Puesta de manifiesto por primera vez un mecanismo por el que las neuronas del cerebro en desarrollo controlan la velocidad de crecimiento de sus conexiones (Nature Neurosci 2012)

Revelado que mediante la regulación de receptores de guía axonal, como Robo1 y Robo2, Lhx2 es capaz de controlar el programa de guía talamocortical en distintas poblaciones de neuronas talámicas (J Neurosci., 2012).

Identificado el factor Prrx1 como agente que impide que las células cancerosas aniden en otros órganos y generen nuevos focos de cáncer (metástasis) (Cancer Cell 2012)

Identificada la presencia de mutaciones y deleciones en los genes EZH2 y SUZ12 en un 25% de las leucemias (Nature Medicine, 2012)

Demostrado que la cooperación entre la activación aberrante de NOTCH1 y la inactivación de la función PCR2 es suficiente para inducir tumores in vivo e in vitro (Nature Medicine, 2012)

Descubierta una función insospechada como supresor de tumores del complejo PCR2 en el contexto del oncogén NOTCH1 (Nature Medicine, 2012)

Identificado el gen Dilp8 (Drosophila insulin-like peptide 8) que codifica una hormona que coordina el crecimiento tisular con la edad de maduración (Science, 2012)

Demostración en células derivadas de pacientes con síndrome de Rubinstein-Taybi que éstas presentan defectos en la acetilación de la cromatina que afectan principalmente las histonas H2A y H2B que pueden ser revertidos mediante el tratamiento con inhibidores de deacetilasas (J. Med Genet 2012)

Demostración de que el incremento controlado de la actividad del factor de transcripción CREB en el cerebro aumenta el fenómeno de potenciación a largo plazo (LTP) en el hipocampo y mejora de forma transitoria el aprendizaje (J Neurosci 2012)

Demostrado que Canoe/AF-6 es un nuevo regulador positivo de la vía de señalización Slit-Robo durante la guía axonal en la línea media del SNC (J Neurosci. 2012)

Demostrada la factibilidad y seguridad del trasplante autólogo de células madre de médula ósea en enfermos de ELA. Este estudio es el primero que se registra internacionalmente (Stem Cells 2012)

Finalizada la anotación de la expresión de 2,000 factores de transcripción en estadios E11.5-13.5, E15.5 y E18.5. (http://www.brain-map.org y http://developingmouse.brain-map.org/)

Demostración que las células de Glia Radial Basal, un tipo de progenitor cortical descubierto recientemente, son necesarias pero no suficientes para promover el plegamiento de la corteza cerebral de mamíferos (Cerebral Cortex, 2012)

Descubierto que los receptores Robo1 y Robo2 son capaces de regular directamente la neurogenesis modulando la división de la células progenitoras (Neuron 2012).

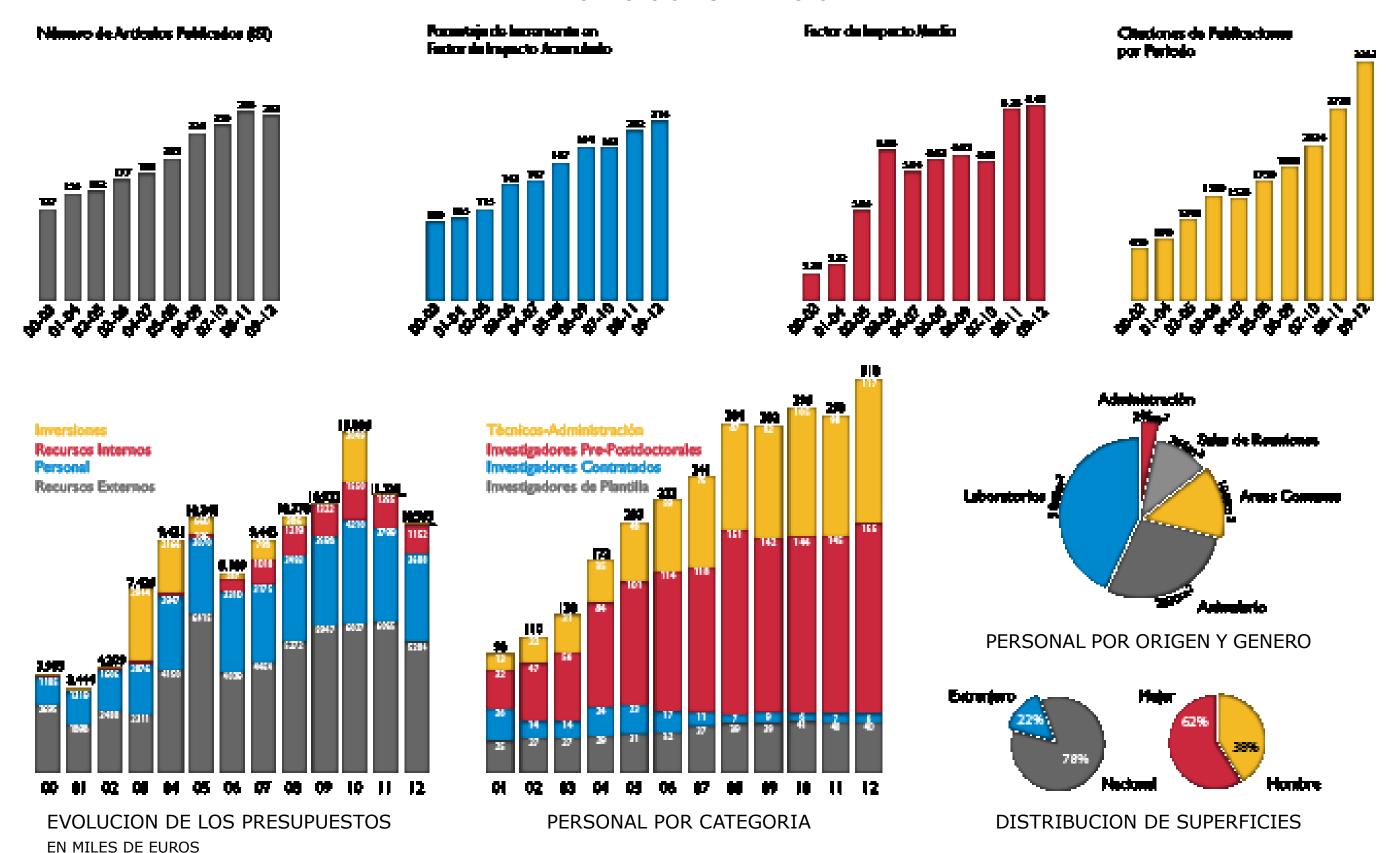
Descubierto un nuevo mecanismo a través del cual la quinasa FAK controla la formación de filopodios y la nucleación de actina durante el desarrollo axonal (Development 2012).

Demostrado que la lisencefalia en los primates modernos surgió de una evolución secundaria a partir de ancestros girencéfalos (Cerebral Cortex 2012)

Demostrado que una regulación a la baja del principal subtipo de receptores nicotínicos cerebrales (α4β2) se asocia al deterioro cognitivo asociado a la insuficiencia renal crónica British J. Pharmacol., 2012)

Demostrado que la interacción funcional entre receptores opioides μ and δ determina la sensibilidad a la antinocicepción inducida por agonistas opioides μ , como la morfina, pudiendo determinar la variabilidad interindividual a la percepción del dolor y a su inhibición por fármacos opioides (Exp. Neurol. 2012)

PUBLICACIONES E IMPACTO

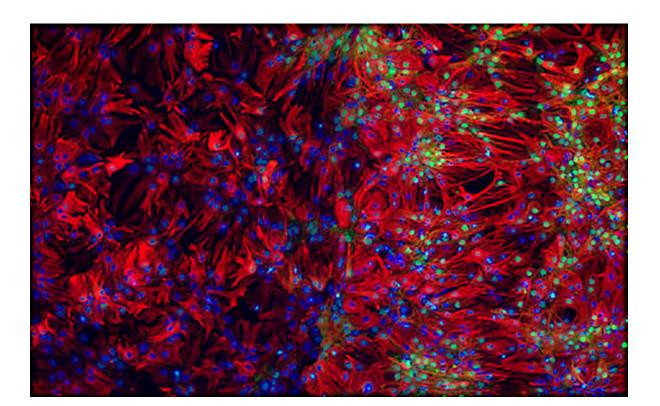


Unidades de investigación

NEUROBIOLOGÍA DE SISTEMAS

Coord: M. Maravall

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



NEUROBIOLOGÍA DEL DESARROLLO

Coord: A. Nieto

La Unidad de Neurobiología del Desarrollo está compuesta por trece grupos de investigación dedicados a estudiar el desarrollo normal y patológico del sistema nervioso tanto en vertebrados (pez, pollo, rata, ratón) como en invertebrados (Drosophila 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.

NEUROBIOLOGÍA MOLECULAR

Coord: L. M. Gutiérrez

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

Lineas de investigación

MORFOGÉNESIS

Coord: M.A. Nieto

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

MIGRACIÓN Y ENSAMBLAJE NEURONAL EN LA CORTEZA CEREBRAL

Coord: O. Marín

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

TRANSMISIÓN Y PLASTICIDAD SINÁPTICAS

Coord: J. Lerma

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

PATOLOGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO

Coord: S. Martínez

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

TRANSDUCCIÓN SENSORIAL

Coord: F. Viana

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

NEUROBIOLOGÍA CELULAR Y DE SISTEMAS

Coord: M. Maravall

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

Grupos de investigación

Implicación de los receptores nicotínicos de acetilcolina en la enfermedad renal crónica Juan J. Ballesta

Mecanismos transcripcionales y epigenéticos de la plasticidad neuronal

Angel Barco

Transducción sensorial y nocicepción Carlos Belmonte, Roberto Gallego & Félix Viana

Neurogénesis y expansión cortical

Víctor Borrell

Control molecular de la mielinización axonal Hugo Cabedo

Plasticidad de los circuitos cerebrales Santiago Canals Gamoneda

Proteinas PDZ y redes de señalización

Neurobiología molecular de receptores nicotínicos neuronales

Manuel Criado

Ana Carmena

Neurociencia celular y conductual

Carmen de Felipe

Mecanismos moleculares de control del crecimiento y cáncer en Drosophila

Maria Domínguez

Desarrollo cortical

Alfonso Fairén

Neurobiología y neuromodulación de las acciones opioides

Clara C. Faura Giner

Neurobiología ocular

Juana Gallar & Ma Carmen Acosta

Neurogenética del desarrollo

Luis García-Alonso

Fisiología de la corteza cerebral

Emilio Geijo

Transducción sensorial mecánica en mamíferos Ana Gomis

Mecanismos moleculares de la neurosecreción

Luis M. Gutiérrez & Salvador Viniegra

Desarrollo y ensamblaje de los circuitos bilaterales en el sistema nervioso

Eloísa Herrera

Fisiología Sináptica

Juan Lerma

Mecanismos celulares y moleculares de las conexiones cerebrales

Guillermina López-Bendito

Neuropsicofarmacología traslacional de las patologías neurológicas y psiquiátricas

Jorge Manzanares

Dinámica y plasticidad de las respuestas corticales

Miguel Maravall

Migración y ensamblaje neuronal en la corteza

cerebral

Oscar Marín

Laboratorio de Neurociencia Visual

Luis M. Martínez

Embriología experimental

Salvador Martínez, Constantino Sotelo

Fisiopatología de los movimientos celulares en

vertebrados

M. Angela Nieto

Formación y refinamiento de los circuitos neurales

Beatriz Rico

Mecanismos moleculares alterados en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias

Javier Sáez Valero

Biofísica y farmacología de canales iónicos

Francisco Sala & Salvador Sala

Neurogenética molecular

Francisco Tejedor

Senalización celular durante la migración neuronal

Miguel Valdeolmillos & Fernando Moya

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

Juan J. Ballesta

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

La uremia también se asocia a polineuropatía sensitiva y motora. La transmisión neuromuscular se produce cuando la acetilcolina liberada por las terminaciones nerviosas se une a nAChRs musculares de la membran muscular postsináptica con el consecuente influjo de iones Na+ y despolarización de la placa motora que conduce a la contracción muscular. La vía colinérgica antiinflamatoria (VCA) es un mecanismo fisiológico que modula la respuesta inflamatoria mediante estimulación del nervio vago. La (VCA) actua a través de nAChRs del tipo q7.

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



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

Juan J. Ballesta _{UMH}

Investigador Principal Juan J. Ballesta

Colaborador Clínico Carlos del Pozo



CdF

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



Publicaciones Seleccionadas

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

Ballesta, J.J., del Pozo, C., Castello-Banyuls, J., Faura, C.C. (2012) Selective down-regulation of α4β2 neuronal nicotinic acetylcholine receptors in the brain of uremic rats with cognitive impairment Exp Neurol 236: 28-33

Alves DS, Castello-Banyuls J, Faura CC, Ballesta, J.J. (2011). An extracellular RRR motifflankingthe MI transmembranedomaingovernsthebiogenesis of homomeric neuronal nicotinicreceptors FEBS Letters 585: 1169-1174

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

Críado, M. Domínguez del Toro, E. Carrasco-Serrano, C. Smillie, Fl. Juíz, JM. Viniegra, S. Ballesta, JJ. (1997). Differentialexpression of a-bungarotoxin neuronal nicotinicreceptors in adrenergicchromaffincells: a role fortranscription factor Egr-I. TheJournal of Neuroscience 17: 6554-6564.

Mecanismos transcripcionales y epigenéticos de la plasticidad neuronal

Angel Barco _{CSIC}

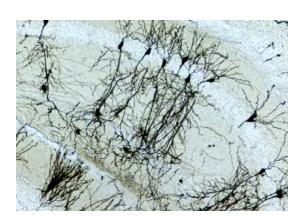
Estamos interesados en los mecanismos moleculares que permiten el aprendizaje y la formación de nuevos recuerdos, más concretamente en el papel de la regulación transcripcional y de los procesos epigenéticos. También investigamos cómo el mal funcionamiento de estos mecanismos puede dar lugar a patologías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

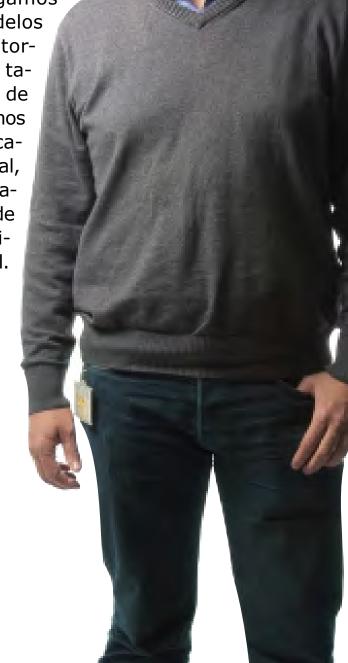
Papel de la expresión génica dependiente de actividad en plasticidad neuronal. Los modelos celulares actuales para explicar cómo se forman las memorias proponen que los recuerdos están codificados en forma de cambios en la fuerza de conexiones sinápticas específicas. Estos cambios requieren a su vez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

boratorio 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 explo-

rar 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.





Mecanismos transcripcionales y epigenéticos de la plasticidad neuronal

Angel Barco _{CSIC}

*Investigador Principal*Angel Barco

*Investigador Asociado*Luis M. Valor

Investigador Doctor
Satomi Ito
José P. López-Atalaya
Sven Parkel

Predoctoral

Manuel Alcaraz Anna Fiorenza Deisy Guiretti Michal Lipinski Marilyn Scandaglia

Personal Técnico Román Olivares



Mecanismos transcripcionales y epigenéticos de la plasticidad neuronal

Angel Barco CSIC

Publicaciones Seleccionadas

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

J Med Genet 49(1): 66-74.

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

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.

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

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.

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 CAI pyramidal neurons. J Neurosci 27(50): 13909-18.

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

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

Barco A, Alarcon JM and 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.

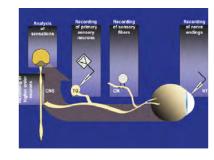


Transducción sensorial y nocicepción

Carlos Belmonte

Roberto Gallego UMH

Félix Viana _{CSIC}



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

Nuestro grupo está interesado en descifrar los mecanismos celulares y moleculares que determinan la activación de los termorreceptores, los mecanorreceptores de

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

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

Analizamos el problema de la transducción sensorial combinando varios enfoques conceptuales. En un nivel reduccionista, pretendemos establecer qué moléculas transductoras y qué mecanismos celulares participan en la determinación de la respuesta preferente del receptor a un tipo de estímulo y cuales son sus mecanismos de modulación. Desde un punto de vista del análisis

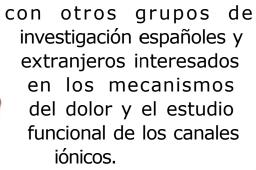
de sistemas, tratamos de definir las relaciones funcionales entre moléculas transductoras, canales iónicos implicados en la excitabilidad neuronal y sistemas de señalización intracelular, con objeto de obtener una visión integrada de los mecanismos celulares de

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





Transducción sensorial y nocicepción

Carlos Belmonte UMH

Roberto Gallego UMH

Félix Viana _{CSIC}

Investigador Principal

Carlos Belmonte Roberto Gallego Félix Viana

Investigador Asociado

Laura Almaraz Elvira de la Peña

Investigador Doctor

Victor Meseguer Baldemar Santiago

Predoctoral

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

Personal Técnico

Eva Quintero Ana Miralles Mireille Torá



Transducción sensorial y nocicepción

Carlos Belmonte

Roberto Gallego UMH

Félix Viana _{CSIC}



Publicaciones Seleccionadas

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Neurogénesis y expansión cortical

Víctor Borrell

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

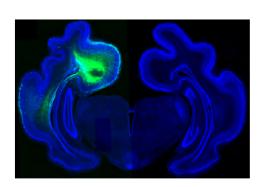
En los últimos años se han identificado múltiples genes cuya mutación en humanos da lugar a retraso mental o discapacidad intelectual. Estas mutaciones aparecen siempre ligadas a defectos de desarrollo cortical durante la embriogénesis, y estudios funcionales en roedores muestran que dichos genes desempeñan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

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

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

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





Neurogénesis y expansión cortical

Víctor Borrell _{CSIC}

Investigador Principal Víctor Borrell

*Investigador Doctor*Camino de Juan

Predoctoral

Isabel Reillo Maria Ángeles Martínez Adrián Cárdenas Ugo Tomasello Virginia Fernández

Personal Técnico

Celia Vegar Maria Antonia Fernández













Neurogénesis y expansión cortical

Víctor Borrell

distinct genetic nisms **Publicaciones Seleccionadas** surfaceele

Kelava I, Reillo I*, Murayama A*, Kalinka AT, Stenzel D, Tomancak P, Matsuzaki F, Lebrand C, Sasaki E, Schwamborn I, 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 22:2039-2054.

Borrell V, Reillo I (2012) "Emerging roles of neural stem cells in cerebral cortex development and evolution". Developmental **Neurobiology** 72:955-971.

Teixeira C, Kron M, Masachs N, Zhang H, Lagace D, Martínez A, Reillo I, Duan X, Bosch C, Pujadas L, Brunso L, Song H, Eisch A, Borrell V, Howell B, Parent |, Soriano E (2012) "Cell-autonomous inactivation of the Reelin pathway impairs adult neurogenesis in the hippocampus". **Neurosci** 32:12051-12065

Borrell V*, Cárdenas A, Garcia-Frigola C, Galcerán J, Flames N, Ciceri G, Pla R, Nóbrega S, Peregrín S, Ma L, Tessier-Lavigne M, Marín O* (2012) "Slit/Robo signaling modulates the proliferation of central nervous system progenitors". Neuron 76:338-352

Villar-Cerviño V, Molano-Mazón M, Catchpole T, Valdeolmillos M, Henkemeyer M, Martínez L, Borrell V, Marín O (2012) "Cellular tiling in the cerebral cortex through contact repulsion". Neuron In press

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

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

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

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

Control molecular de la mielinización axonal

Hugo Cabedo IIMH

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

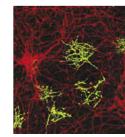
de las neuronas sensoriales y motoras" (SMDF), una de las dos neuregulinas de tipo III descritas hasta el momento (ratón NSE-SMDF).

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 NRG1erbB sobre el desarrollo, diferenciación y capacidad de mielinización de las células de Schwann. También pretendemos conocer el posible papel de la activación de esta

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





Control molecular de la mielinización axonal

Hugo Cabedo _{UMH}

Investigador Principal Hugo Cabedo

*Investigador Doctor*José Antonio Gómez Sánchez
Maria del Carmen Grijota Martínez

Predoctoral
Clara Gomis Coloma





Control molecular de la mielinización axonal

Hugo Cabedo UMH



Publicaciones Seleccionadas

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

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

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

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

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

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

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

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

Plasticidad de los circuitos cerebrales

Santiago Canals Gamoneda

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?

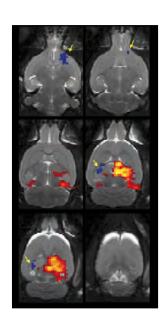
Las experiencias modulan la actividad sináptica en el cerebro y determinan su estructura funcional. De esta forma, las redes neuronales relevantes en un determinado contexto son reclutadas y garantizan la adaptación comportamental. No obstante y a pesar de su importancia, conocemos muy poco sobre las 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 subvacen 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 c e r e b r a l profunda, en modelos murinos de aprendizaje y memoria.

Los mismos mecanismos celulares que median la neuroplasticidad v 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.



Plasticidad de los circuitos cerebrales

Santiago Canals Gamoneda _{CSIC}

*Investigador Principal*Santiago Canals Gamoneda

Predoctoral
Efrén Álvarez Salvado
Andrea Moreno Carretón
Pierrick Jego

*Personal Técnico*Begoña Fernández Nuñez









Plasticidad de los circuitos cerebrales

Santiago Canals Gamoneda

strategles

stimulation

Q

Publicaciones Seleccionadas

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

Eschenko, O., Canals, S., Simanova, I., Beyerlein, M., Murayama, Y. and Logothetis, (2010) Mapping of functionalbrainactivity in freelybehav ingratsduringvoluntaryrunningusingmanganese-enhanced implications for longitudinal studies. Neuroimage 49:2544-2555

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

Canals, S.*, Larrosa, B., Pintor, J., Mena, M.A. and Herreras O. (2008)Met abolicchallengetogliaactivatesanadenosine-mediated safety mechanismthatpromotes neuronal survivalbydelayingtheonset spreadingdepressionwaves. Cereb. **BloodFlowMetab.** 28(11):1835-44.) * Corresponding author)

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

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

Logothetis, Canals, Beyerlein, M., Murayama and (2008)Electric stimulation **fMRI** N.K. of theperforantpathwaytotherathippocampus. Magn. Reson. **Imaging.** 26(7):978-86. (*Correspondingauthor)

Canals, S., López-Aguado, L., Herreras, O. (2005) Synapticallyrecruited apical currents are requiredtoinitiateaxonal and apical spikes hippocampalpyramidalcells: modulationbyinhibition. **Neurophysiol.** *93*(2):909-18.

Canals, S., Makarova, I., Lopez-Aguado, L., Largo, C., Ibarz, JM., Herreras, O. Longitudinal depolarization gradients along the somatodendritic axis of CAI pyramidalcells: a novel feature of spreadingdepression.]. **Neurophysiol.** 94(2):943-51.

transm

addiction

Proteinas PDZ y redes de señalización

Ana Carmena CSIC



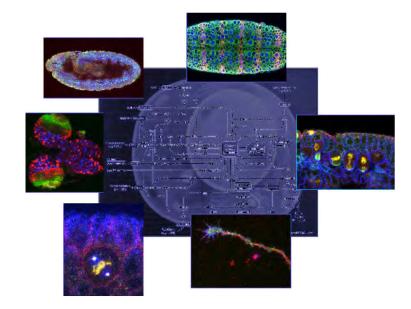
de diversidad neural. Ello

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.



Proteinas PDZ y redes de señalización

Ana Carmena _{CSIC}

*Investigador Principal*Ana Carmena

*Investigador Doctor*Raquel Pérez Gómez

Predoctoral
Jana Slováková
Aljona Makarova
Noemí Rives-Quinto

Personal Técnico Stephan Speicher









Proteinas PDZ y redes de señalización

Ana Carmena CSIC

ation

ZO-1

multidisciplinan

melanogaster

Blochemistry

Publicaciones Seleccionadas

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

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

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

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

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

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

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

Carmena, A*, Speicher, Sand Balylies, M. (2006) The PDZ protein Canoe / AF-6 Links Ras-MAPK, Notch and Wingless / Wnt Signaling Pathways

Directly Interacting with Ras, Notch and Dishevelled. PLoS I(1): e66. doi:10.1371/journal.pone.0000066 (*corresponding author)

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.

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., 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.

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.

Neurobiología molecular de receptores nicotínicos neuronales

Manuel Criado UMH

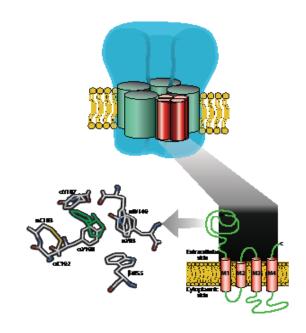
Importantes funciones y patologías específicas del sistema

El receptor nicotínico tales como memoria, ansiedad, analgesia, de acetilcolina se halla circulación cerebral, adicción a nicotina y a m p l i a m e n t e enfermedad de Alzheimer podrían mejorar su distribuído en conocimiento y/o tratamiento por medio del los sistemas estudio de los mecanismos que regulan la función n e r v i o s o s y expresión de receptores nicotínicos neuronales. central y Con este fin se aplican técnicas de biología periférico. 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 nervioso 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.



Neurobiología molecular de receptores nicotínicos neuronales

Manuel Criado UMH

Investigador Principal
Manuel Criado

TechnicalStaff
Susana Gerber



Neurobiología molecular de receptores nicotínicos neuronales

Manuel Criado IIMH

Indicators action of the interaction of the interac

Publicaciones Seleccionadas

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

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

Criado, M., Mulet, J., Gerber, S., Sala, S., Sala, F. (2011) Mutants of beta-strand beta3 and theloop 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 heteromericr eceptors modify gating, rectification and binding properties. J. Neurochem. 119, 40-49.

Criado, M., Mulet, J., Castillo, M., Gerber, S., Sala, S., Sala, F. (2010) The loop between beta-strands beta2 and beta3 and its interactionwiththe N-terminal alpha-helix is essential for biogenesis of alpha7 nicotinicreceptors. 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.

Acta Biomembranes 1798, 654-659.

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

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

Neurociencia celular y conductual

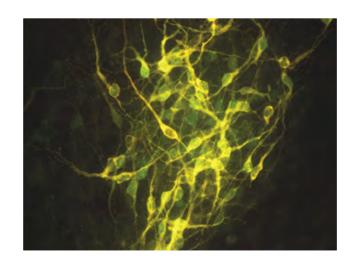
Carmen de Felipe

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.



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

Neurociencia celular y conductual

Carmen de Felipe

behavioural

Publicaciones Seleccionadas

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

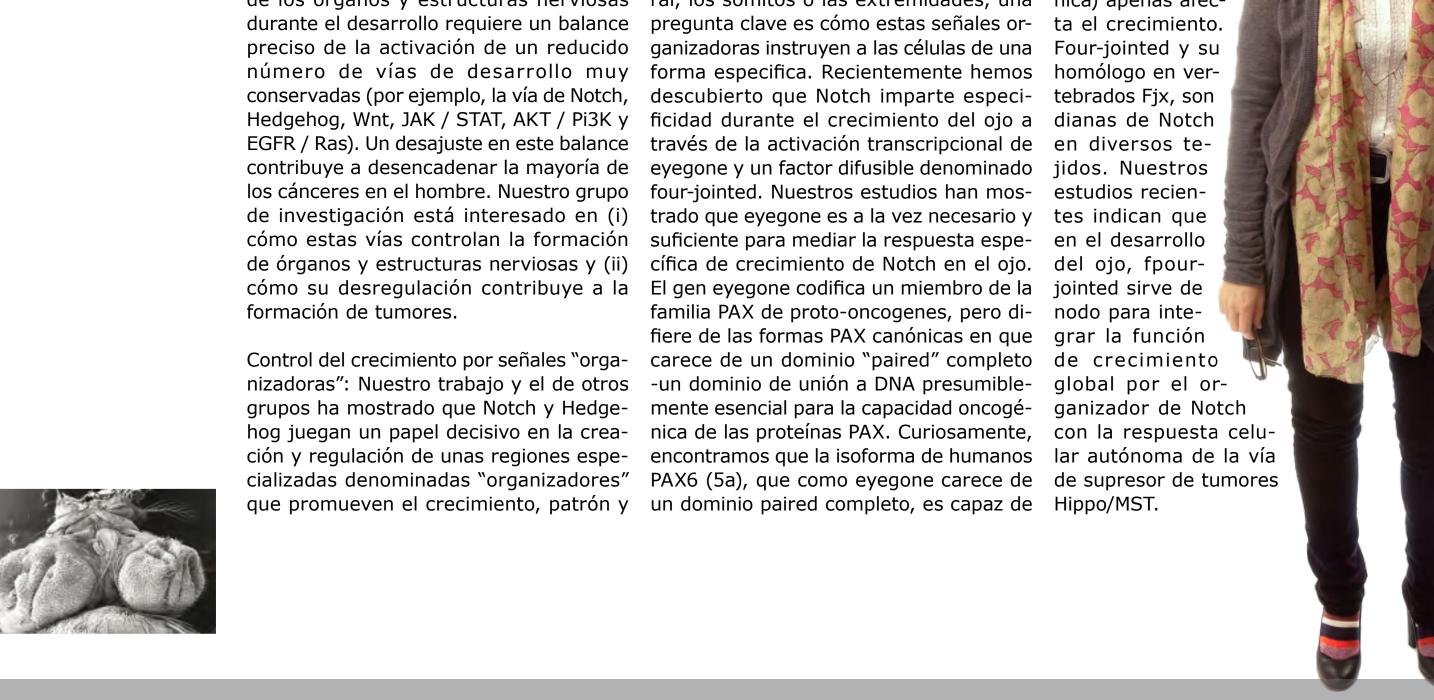
Maria Domínguez

Nuestros estudios se centran en cuatro proyectos:

Control del crecimiento y tumorogénesis en Drosophila: La correcta formación de los órganos y estructuras nerviosas

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 descubierto que Notch imparte especificidad durante el crecimiento del ojo a 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 dicarece de un dominio "paired" completo mente esencial para la capacidad oncogénica de las proteínas PAX. Curiosamente,

inducir tumores in vivo, mientras que la isoforma PAX6 canónica (v presuntamente la forma oncogénica) apenas afecta el crecimiento. Four-jointed y su homólogo en vertebrados Fix, son dianas de Notch estudios recientes indican que en el desarrollo del ojo, fpourjointed sirve de nodo para integrar la función de crecimiento global por el or-



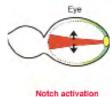


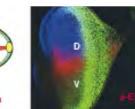
Maria Domínguez csic

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-familyprotein (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.





Maria Domínguez _{CSIC}

*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

Predoctoral

Veronica Miguela Fernández Zeus Andrea Antonello Biasotti Irene Gutierrez Perez

Personal Técnico

Esther Ballesta Irene Oliveira Avalos Gabriela de la Fuente

Administración

Almudena Ortiz España Rosa Garcia Cayuela



Maria Domínguez _{CSIC}

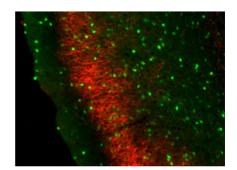
Publicaciones Seleccionadas

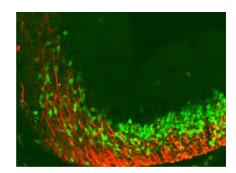
- Ntziachristos P., Tsirigos A., Van Vlierberghe P., Nedjic J., Trimarchi T., Flaherty MS, Ferres-Marco D., da Ros V., et al. (2012) Genetic inactivation of the PRC2 complex in T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia Nature Medicine 20/2 /8 (2), 98-301 doi:10.1038/nm.2651
- Garelli A, Gontijo A, Miguela V, Caparros E, and M. Dominguez (2012) Imaginal discs secrete insulin-like peptide 8 to mediate plasticity of growth and **maturation time. Science** 2012 336 (6081): 579-582
- 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
- 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)
- 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.
- 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.

- 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 C., Dominguez M# and Ferrando AA#. (2007). Mutational loss of PTEN induces resistance to NOTCHI inhibition in T-cell leukemia. Nature **Medicine** 13(10):1203-10. (*,Equally contributing authors; # Authors for correspondence).
- 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.
- (2006). Interplay between Notch and epigenetic silencers **Cancer Res.** 66 (18) Sep 15;66(18):8931-4 in cancer.
- The Organ Specification-Growth Dominguez, M., Casares, F. (2005).connection: new in-sights from the eye-antennal disc. Developmental **Dynamics**, 232 (3):673-84.
- 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).
- 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.
- Mollereau, B*., Dominguez, M*., Webel, R., Colley, NJ., Keung, B., de Celis, JF., Desplan, (2001). Two-step process for photoreceptor formation in **Drosophila.** Nature, 412: 911-913. (* Equally contributing authors).

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.



Desarrollo cortical

Alfonso Fairén _{CSIC}

*Investigador Principal*Alfonso Fairén

Predoctoral

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

Personal Técnico Belén Andrés Bayón







Desarrollo cortical

Alfonso Fairén

Publicaciones Seleccionadas

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

transient second

molecular

Neurobiología y neuromodulación de las acciones opioides

Clara C. Faura Giner

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).

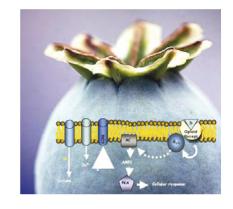
Sería realmente beneficioso conocer las bases neurobiológicas de dichas acciones y su posible manipulación para optimizar la eficacia analgésica en los pacientes con dolor, minimizando los efectos indeseados.

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).



Neurobiología y neuromodulación 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



Neurobiología y neuromodulación de las acciones opioides

Clara C. Faura Giner

Publicaciones Seleccionadas

Rodríguez-Muñoz, Garzón C Ballesta. Cremades, (2012) Sensitivityto CFaura. **Opioid** Receptor **MediatedAntinociceptionisDeterminedby** CrossregulationBetweenm and **OpioidReceptors** at 10.1111/j.1476-Supraspinallevel. Br Pharmacol DOI: 5381.2011.01750.x

Ballesta, JJ, del Pozo, C, Castelló-Banyuls, J, Faura, CC, (2012) Selective down-regulation of a4b2 neuronal nicotinic acetylcholine receptors in the brain of uremia rats with cognitive impairment. Exp Neurol

Daiane S. Alves I, Juan Castello-Banyuls, Clara C. Faura, Juan J. Ballesta (2011) Anextracellular RRR motifflankingthe MI transmembranedomaingovernsthebiogenesis of homomeric neuronal nicotinicacetylcholinereceptors. FEBS Lett. 585(8):1169-74.

Edwards J, Meseguer F, Faura C, Moore RA, McQuay HJ, Derry S. (2010) **Single dosedipyroneforacutepostoperativepain. Cochrane Database Syst Rev.** (9):CD003227.

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

E. Kalso, L. Allan, P.L.I. Dellemijn, C.C. Faura, W.I. Ilias, T.S. Jensen, S. Perrot, L.H. Plaghki y M. Zenz. (2007) Recommendationsforusingopioids in chronic non cancerpain. Pain. Best Practice & Research Compendium. H. Breivik and M. Shipley, Eds. Elsevier, Oxford, 323-327.

C. Gouarderes, C. C. Faura and JM. Zajac (2004). Rodentstraindifferences in the NPFFI and NPFF2 receptor distribution and density in the central nervoussystem. Brain Res. 1014:61-70, 2004

Mas, M., Sabater, E., Olaso, MJ., Horga, JF., Faura, CC. (2000). **Geneticvariability** in morphinesensitivity and tolerancebetweendifferentstrains of rats. Brain Res. 866: 109-115.

Faura, CC., Collins, SL., Moore, RA., McQuay, HJ. (1998). **Systematicreview** of factorsaffectingthe ratios of morphine and itsmajormetabolites. Pain, 74: 43-53.

Faura, CC., Olaso, MJ., Horga, JF. (1996). Morphine-3-glucuronide behaves as a functional antagonist of morphine-6-glucuronide, butnot of morphine analgesia in tolerant and non tolerantmice. Pain, 65: 25-30.

McQuay, HJ., Carroll, D., Faura, CC., Gavaghan, DJ., Hand, CW., Moore, RA. (1990).

Oral morphine in cancerpain: Influencesonmorphine and metaboliteconcentration. Clin Pharmacol Ther. 48: 236-244.

actions Olmportant UnWanter

omerization

trastments optimization ystem address:

Optoids (

Improve

Neurobiología ocular

Juana Gallar

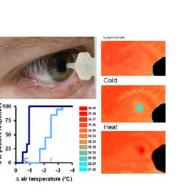
Ma Carmen Acosta

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 sensaciones evocadas), 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

El ONG ha descrito, además de las en diferentes procesos características de la sensibilidad de inflamatorios, la córnea y la conjuntiva en personas incluyendo el sanas como respuesta a la estimulación síndrome de ojo selectiva, la correlación existente entre seco, con especial la actividad eléctrica de la inervación sensorial y las sensaciones evocadas de las bases en humanos, las modificaciones de fisiopatológicas de la sensibilidad de la superficie ocular en diferentes patologías oculares, a neuropáticas diferentes tiempos tras cirugía foto de sequedad, refractiva o durante el uso de fármacos molestia y (analizando las antiinflamatorios, y la contribución de dolor ocular la inervación de la superficie ocular consecutivas a la las características en la regulación del parpadeo y de la lesión nerviosa. funcionales de las 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 atención al estudio las sensaciones





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

Colaborador Científico

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)



M

Neurobiología ocular

Juana Gallar _{UMH}

Ma Carmen Acosta UMH



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

3892.

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

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

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

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.

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

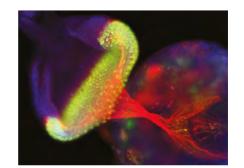
Acosta MC, Peral A, Luna C, Pintor J, Belmonte C, Gallar J. (2004). **Tear secretion** induced by selective stimulation of corneal and conjunctival sensory nerve fibers. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 45: 2333-2336.

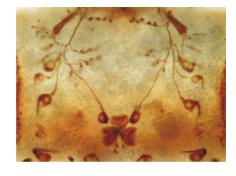
Belmonte, C., Acosta, MC., Gallar, J. (2004). **Neural basis of sensation in intact and injured corneas. Exp. Eye Res.** 78: 513-25.

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

Neurogenética del desarrollo

Luis García-Alonso





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 y se co-expresan durante el precisión y fidelidad. Este proceso está dirigido por el programa genético y se establece en tres pasos: crecimiento y neurogénesis, generando un órgano de tamaño y forma característicos con un patrón neural específico; quía estereotipada y sinaptogénesis de cada axón y dendrita con células diana específicas; y plasticidad y remodelación de las conexiones sinápticas para adaptarse al medio ambiente. Cada una de estas etapas está críticamente controlada por mecanismos de comunicación celular. Nuestro grupo está interesado en entender los mecanismos de comunicación celular que determinan la morfogénesis y conectividad neural, su especificidad y su fidelidad. Utilizamos una estrategia genética usando como animal modelo Drosophila melanogaster.

de los mecanismos celulares funcionales dependientes de proteínas tipo L1 y los procesos de crecimiento de NCAM, dos moléculas de adhesión los órganos, neurogénesis y

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

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

señal Dab.

Neurogenética del desarrollo

Luis García-Alonso _{CSIC}

*Investigador Principal*Luis García-Alonso

*Predoctoral*Jarmila Lakomà

Personal Técnico Sigrid Baars





Neurogenética del desarrollo

Luis García-Alonso

Publicaciones Seleccionadas

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

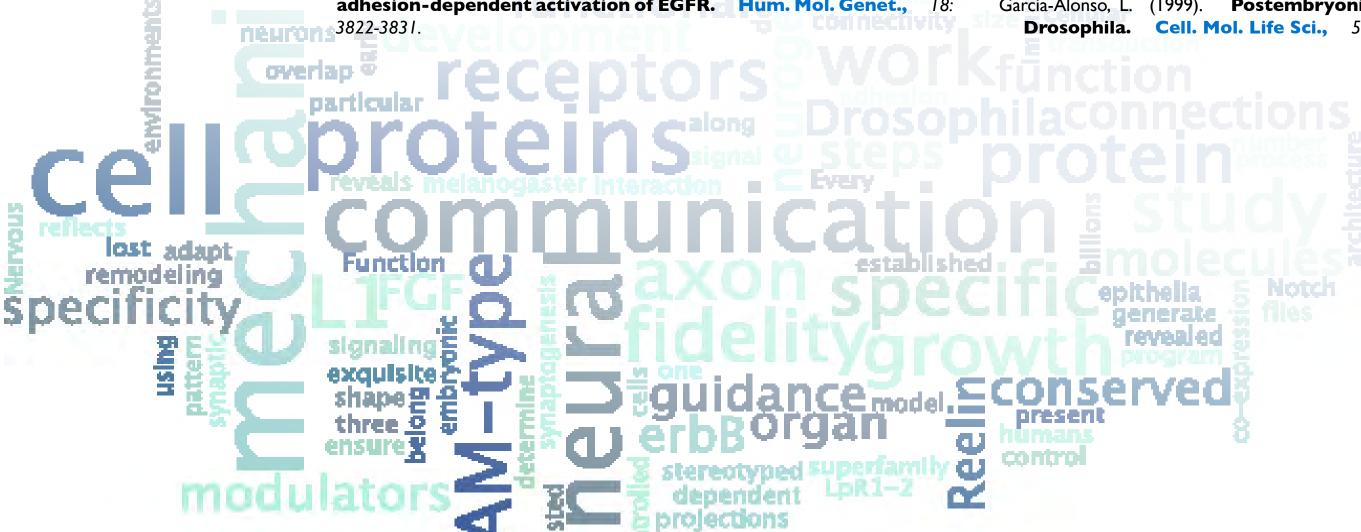
Lakomá, J., Garcia-Alonso, L., Luque, J. (2011). Reelin sets the pace of neocortical neurogenesis. Development, 138:5223-5234.

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

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

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

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



Fisiología de la corteza cerebral

Emilio Geijo UMH

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.



Fisiología de la corteza cerebral

Emilio Geijo _{UMH}

Investigador Principal Emilio Geijo

Predoctoral

Víctor Rovira
Eduardo Domínguez (with Dr. S. Martínez)
Alejandro Sempere
Scientist Collaborator
Carlos Pastore (Hospital Universitario de San Juan)
Ofelia González (Hospital Universitario de San Juan)







Fisiología de la corteza cerebral

Emilio Geijo UMH

Publicaciones Seleccionadas

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

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

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

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

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

De la Peña, E, Geijo-Barrientos, E. (2000). Participation of low threshold calcium currents in excitatory synaptic transmission in guineapig 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.



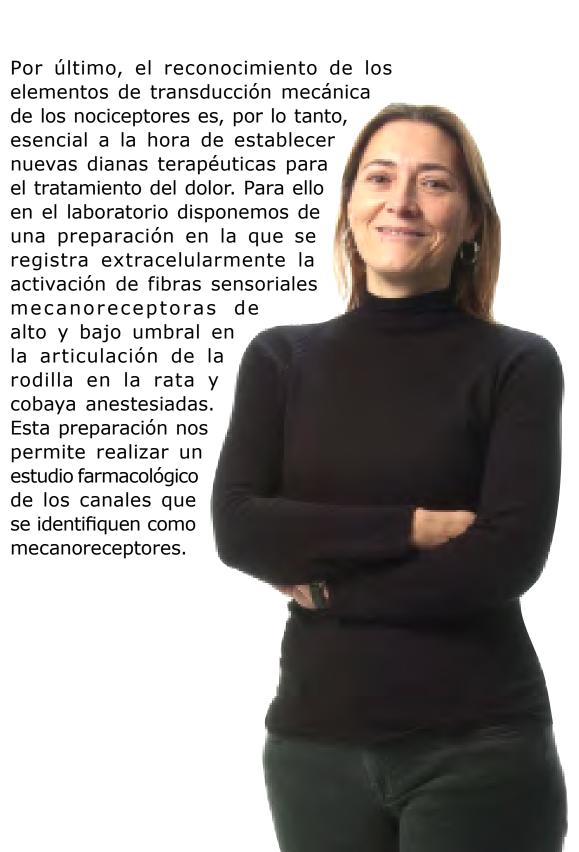
Transducción sensorial mecánica en mamíferos

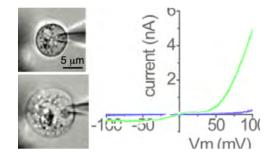
Ana Gomis CSIC

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.





Transducción sensorial mecánica en mamíferos

Ana Gomis $_{\rm CSIC}$

*Investigador Principal*Ana Gomis

Post Doctoral
Imane Jemal
Fernando Montero

Predoctoral
Anna Lucia Conte
Danny Mauricio Florez

Personal Técnico Ana Miralles









single

Transducción sensorial mecánica en mamíferos

Ana Gomis CSIC

channe become dates

Publicaciones Seleccionadas

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

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

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

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

5649.) (*corresponding author)

energy

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

triguminal &

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

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

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

Mecanismos moleculares de la neurosecreción

Luis M. Gutiérrez

Salvador Viniegra UMH

moleculares de la exocitosis en un modelo neuroendocrino: la participación de proteínas del atraque vesicular y del citoesqueleto. adrenomedular es uno los modelos experimentales que más ha contribuido al entendimiento del proceso exocitótico

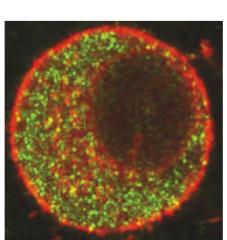
LMG

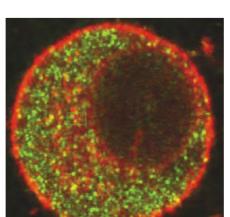
Mecanismos y, por ello, al esclarecimiento de de membranas. Para ello se los mecanismos moleculares de la neurotransmisión, especialmente desde que se ha demostrado la universalidad de los mecanismos y proteínas participantes en los procesos de atraque vesicular, complejo de fusión de membranas y liberación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

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

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

SV





Mecanismos moleculares de la neurosecreción

Luis M. Gutiérrez

Salvador Viniegra _{UMH}

*Investigador Principal*Luis M. Gutiérrez
Salvador Viniegra

Investigador Doctor José Heliodoro Villanueva Inmaculada López

Predoctoral

Cristina Juana Torregrosa-Hetland Virginia Garcia-Martinez

Personal Técnico María del Mar Francés











Mecanismos moleculares de la neurosecreción

Luis M. Gutiérrez

Salvador Viniegra UMH

Publicaciones Seleccionadas

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

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

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

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

Darios, F., Wasser, C., Shakirzyanova, A., Giniatullin, A., Goodman, K. Munoz-Bravo, J.L., Raingo, J., Jorgacevsk, J. Kreft, M., Zorec, R., Rosa JM, Gandia, L., Gutiérrez, LM., Binz, T., Giniatullin, R., Kavalali, E., Davletov, B (2009) **Sphingosine facilitates**

SNARE complex assembly and activates synaptic vesicle exocytosis. Neuron. 62, 683-694.

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

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

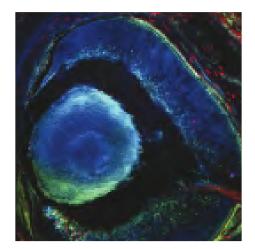
Giner, D., Ñeco, P., Francés, MM., López, I., Viniegra, S., Gutiérrez, LM. (2005) Chromaffin Cell F-actin cytoskeleton real-time dynamics during secretion studied by Transmitted Light and Fluorescente Microscopy. J. Cell. Sci., 118: 2871-2880.

Neco, 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.



Desarrollo y ensamblaje de los circuitos bilaterales en el sistema nervioso

Eloísa Herrera CSIC

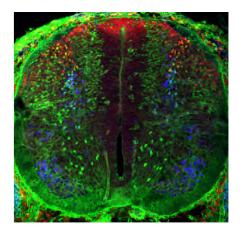


En organismos con simetría bilateral como los humanos, la información sensorial que nos llega desde ambos lados del cuerpo es integrada en el cerebro para generar una respuesta motora coordinada y acorde a la información percibida. Para que esto ocurra, el sistema nervioso necesita de la existencia de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

de estos circuitos bilaterales en el cerebro pueden dar lugar a importantes defectos en la función visual o motora entre otras.

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





Desarrollo y ensamblaje de los circuitos bilaterales en el sistema nervioso

Eloísa Herrera _{CSIC}

Investigador Principal Eloísa Herrera

*Investigador Doctor*Susana Ferreiro
Cruz Morenilla

Predoctoral
Augusto Escalante
Blanca Murillo
Geraud Chauvin
Gerad Muca

Personal Técnico Celia Vegar Yaiza Coca

Administración Beatriz Yunta















Desarrollo y ensamblaje de los circuitos bilaterales en el sistema nervioso

Eloísa Herrera

Publicaciones Seleccionadas

Carreres MI, Escalante A, Murillo B, Chauvin G, Gaspar P, Vegar C and Herrera E. (2011) The transcription factor Foxd I is required for the specification of the temporal retina in mammals. Journal of Neuroscience. 13;31(15):5673-81. (Cover caption).

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

García-Frigola C, Carreres MA, Vegar C, Mason CA and Herrera E. (2008) Zic2 promotes axonal divergence at the optic chiasm midline by EphB I - dependent and -independent mechanisms.

135(10):1833-41



order hemispheres

mechanisms

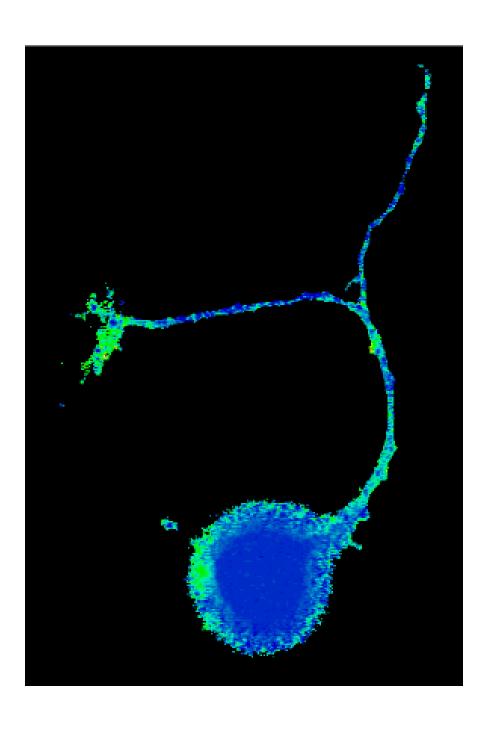
Williams, S., Mason, CA., Herrera, E. (2004) The optic chiasm as a midline choice point. Current Opinion in Neurobiology, 14:1:51-60.

Herrera, E., Marcus, R., Li, S., Williams, SE., Erskine, L., Lai, E., Mason, CA. (2004)

FoxDI is required for proper formation of the optic chiasm. Development, 131:5727-5739.

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

Juan Lerma _{CSIC}



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

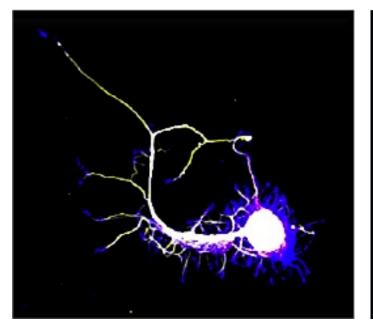
Juan Lerma _{CSIC}

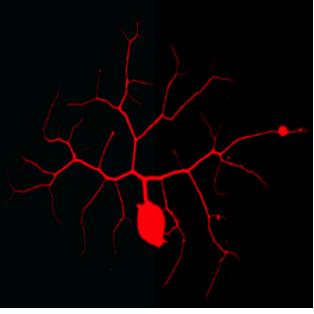
canales iónicos, estos receptores disparan una cascada de segundos mensajeros que involucra la activación de una proteína G. Este trabajo junto a otros datos obtenidos recientemente proveen un nuevo concepto al mostrar que un receptor formador de canal iónico es capaz de señalizar a través de una proteína 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. Iqualmente 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.





Juan Lerma _{CSIC}

*Investigador Principal*Juan Lerma

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

Predoctoral
Wilfried Mazier
Jon Palacios
Sergio Valbuena

Personal Técnico Mónica Llinares Esther Picó



Juan Lerma _{CSIC}

neuronal brain brain proteins en State Ceptors

Publicaciones Seleccionadas

Rodrigues RJ, Lerma J 2012 **Metabotropic signaling by kainate** receptors. **Wiley Interdisciplinary Reviews:** Membrane Transport and Signaling 1, 399–410

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

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

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

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

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

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

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

Lerma J. 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.

Mecanismos celulares y moleculares de las conexiones cerebrales

Guillermina López-Bendito CSIC

El objetivo general de nuestro laboratorio es comprender los mecanismos celulares y moleculares implicados en la guía axonal de los principales tractas axonales del

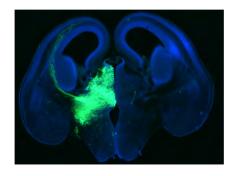
de los principales tractos axonales del cerebro de mamíferos. En particular, nuestro interés se centra en estudiar cómo se forma uno de los sistemas axonales más complejos: el sistema talamocortical. El desarrollo de la proyección talamocortical requiere del establecimiento preciso de la especificidad 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

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

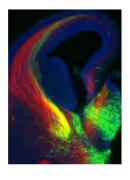
incluyen: imagen en tiempo real, manipulación de la expresión de genes in vivo, biología celular y molecular, bioquímica, cultivos celulares y electrofisiología. Además, nuestro grupo ha establecido con éxito la técnica de electroporación in utero sobre neuronas del tálamo dorsal in vivo. Así, hemos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

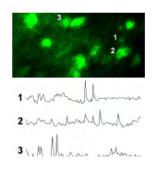
Esperamos que los resultados derivados de nuestras investigaciónes contribuyan a ampliar nuestro conocimiento sobre cómo la reprogramación de conexiones axonales tiene lugar después de un daño cerebral y de cómo la estructura cortical se mantiene durante la vida del individuo.

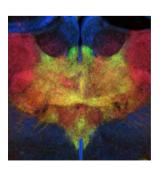


la generación de representaciones

espaciales específicas a cada área







Mecanismos celulares y moleculares de las conexiones cerebrales

Guillermina López-Bendito _{CSIC}

*Investigador Principal*Guillermina López-Bendito

Investigador Doctor

M^a del Mar Castillo Paterna Henrik Gezelius Graciela Navarro Mora

Predoctoral

Eduardo Leyva Díaz Cecilia Mezzera Noelia Antón Bolaños Verónica Moreno Juan

Personal Técnico

Cristina Merino Sanz Luis Miguel Rodríguez Malmierca Rafael Susín Carmona

Administración

Helena Campos Martín



Mecanismos celulares y moleculares de las conexiones cerebrales

Guillermina López-Bendito CSIC

brain

topographically

particular

severa

thalamic

organization

Publicaciones Seleccionadas

- Mire E, Mezzera C, Leyva-Díaz E, Paternain AV, Squarzoni P, Bluy L, Castillo-Paterna M, López MJ, Peregrín S, Tessier-Lavigne M, Garel S, Galcerán J, Lerma J, López-Bendito G. (2012) Spontaneous activity regulates Robol transcription to mediate a switch in thalamocortical axon growth. Nat. Neurosci Jul 8;15(8):1134-43
- Yamamoto N, López-Bendito G. (2012) **Shaping brain connections through spontaneous neural activity. Eur J Neurosci** *May*; 35(10):1595-604
- Molnár Z, Garel S, López-Bendito G, Maness P, Price DJ. (2012) **Mechanisms** controlling the guidance of thalamocortical axons through the embryonic forebrain. Eur J Neurosci May;35(10):1573-85
- Jabaudon D, López Bendito G. (2012) **Development and plasticity of thalamocortical systems. Eur J Neurosci** *May;35(10):1522-3*.
- Marcos-Mondéjar P, Peregrín S, Li JY, Carlsson L, Tole S, López-Bendito G. (2012) **The**Ihx2 transcription factor controls thalamocortical axonal guidance by specific regulation of robol and robo2 receptors. J

 Neurosci Mar 28;32(13):4372-85
- Bielle F, Marcos-Mondéjar P, Leyva-Díaz E, Lokmane L, Mire E, Mailhes C, Keita M, García N, Tessier-Lavigne M, Garel S, López-Bendito G (2011) **Emergent growth cone responses to combinations of slit1 and netrin 1 in thalamocortical axon topography.** Curr. Biol. Oct 25;21(20):1748-55.
- Moldrich RX, Mezzera C, Holmes WM, Goda S, Brookfield SJ, Rankin AJ, Barr E, Kurniawan N, Dewar D, Richards LJ, López-Bendito G, Iwata T. (2011) Fgfr3 regulates development of the caudal telencephalon. Dev. Dyn . vol.240(6) pp. 1586-99
- Bielle F, Marcos-Mondejar P, Keita M, Mailhes C, Verney C, Nguyen Ba-Charvet K, Tessier-Lavigne M, López-Bendito G, Garel S (2011) Slit2 activity on the migration of guidepost neurons shapes thalamic projections during development and evolution. Neuron 69: 1085-1098.

- López-Bendito G, Arlotta P (2011) Cell replacement therapies for nervous system regeneration. Developmental Neurobiology pp.
- Sánchez-Alcañiz JA, 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) Robo I and Robo 2 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-I 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

Neuropsicofarmacología traslacional de las patologías neurológicas y psiquiátricas

Jorge Manzanares UMH

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

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

métodos para evaluar las características conductuales de éstos modelos animales y estudiamos funcionales en receptores con métodos autorradiográficos, análisis inmunocitoquímico o cambios moleculares

En los últimos años, el laboratorio ha centrado su atención en el papel de los sistemas opioide

v 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 estudiamos las alteraciones 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.



Neuropsicofarmacología traslacional de las patologías neurológicas y psiquiátricas

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









Neuropsicofarmacología traslacional de las patologías neurológicas y psiquiátricas

Jorge Manzanares UMH

Publicaciones Seleccionadas

- 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.. (2012) Innate difference in the endocannabinoid signaling and its modulation by alcohol consumption in alcohol-preferring sP rats, Addiction Biology 17(1):62-75
- Navarrete, F., Pérez-Ortiz, J.M., Manzanares, J. (2012) **CB2 cannabinoid** receptor-mediated regulation of impulsive-like behavior in **DBA/2 mice.** British Journal of Pharmacology 165 260–273
- Ternianov, A., Pérez-Ortiz, J.M., Solesio, M., García-Gutiérrez, M.S., Ortega, A., Navarrete, F., Leiva, C., Galindo, M., Manzanares, J. Cannabinoid (2012) **CB2** receptors overexpression reduced vulnerability to 6-OHDA lesion. Neurobiology of Aging 33:421.e1–421.e16
- García-Gutiérrez MS, García-Bueno B, Zoppi S, Leza JC, Manzanares J. (2012) 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
- Zarruk, J.G., Fernández-López, D., García-Yébenes, I., García-Gutiérrez, M.S., Vivancos, J., Sánchez-Prieto, J., Burguete, M.C., Manzanares, J., Lizasoain, I., Moro, M.A. (2012) CB2R activation down-regulates stroke-induced classic and alternative brain macrophage/microglial activation concomitant to neuroprotection. Stroke 43(1):211-219

- 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. (2012) **Endogenous cannabinoid system regulates intestinal barrier function in vivo through cannabinoid type I receptor activation.** Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 302: G565-G571
- García-Gutiérrez, MS, Manzanares, J. (2011) 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
- Pérez-Rial, S., Molina, J.A., García-Gutiérrez, MS, Gómez Pérez-Nievas, Ledent, C., B., Leiva, C., Leza, J.C., Manzanares, J., (2011) Increased vulnerability to 6-hydroxydopaminelesionandreduceddevelopmentofdyskinesias in mice lacking CB1 cannabinoid receptors. Neurobiology of Aging, 32:631-645
- Zoppi, S., García-Bueno, B., Pérez-Nievas, B.G., Madrigal, J.L.M., Manzanares, J. and Leza, J.C. (2011) The regulatory role of cannabinoid CBI receptor in stress-induced excitotoxicity and neuroinflammation. Neuropsychopharmacology 36(4):805-818
- Ortega, A., Aracil, A., García-Gutiérrez, M.S., Navarrete, F., Manzanares, J. (2011) Deletion of CB2 cannabinoid receptor induces schizophrenia-related behaviors. Neuropsychopharmacology 36(7):1489-504

Dinámica y plasticidad de las respuestas corticales

Miguel Maravall

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 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 vez, las respuestas regulan capacidad de representar la escena.

modificaciones en los circuitos neuronales. 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.



Dinámica y plasticidad de las respuestas corticales

Miguel Maravall _{CSIC}

*Investigador Principal*Miguel Maravall

Investigador Doctor Francisco Martini

Predoctoral

Manuel Molano (with Luis Martínez) Giovanni Ferrati

Personal Técnico Anna Pitas



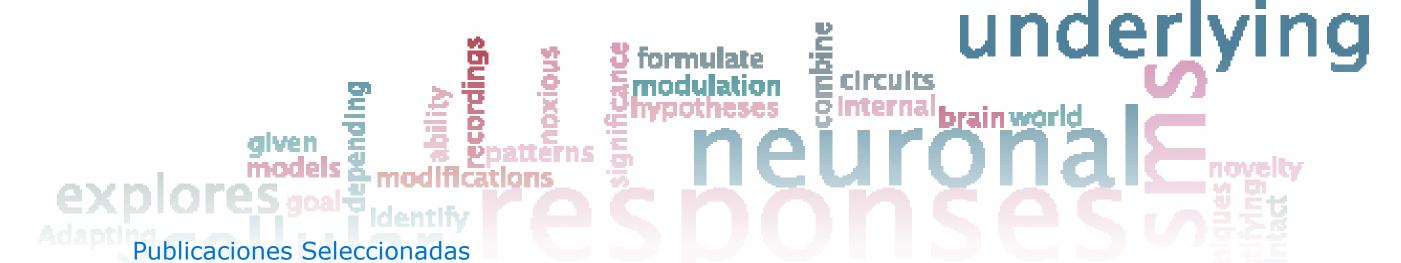






Dinámica y plasticidad de las respuestas corticales

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)

influences in the whisker system.

Neural coding and contextual

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.

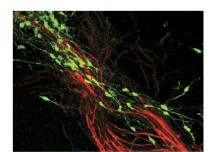
Díaz-Quesada, M; Maravall, M. (2008) Intrinsic mechanisms for adaptive gain rescaling in barrel cortex. J. Neurosci., 28:696-710.

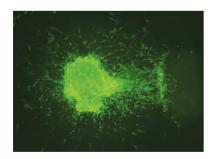
Maravall, M; Petersen, RS; Fairhall, AL; Arabzadeh, E; Diamond, ME. (2007) Shifts in coding properties and maintenance of information transmission during adaptation in barrel cortex. PLoS Biol. 5: e19. doi: 10.1371/journal.pbio.0050019.

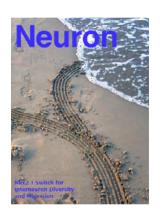
Puccini, GD; Compte, A; Maravall, M. (2006) Stimulus dependence of barrel cortex directional selectivity. PLoS ONE 1: e137. doi: 10.1371/journal. pone.0000137.

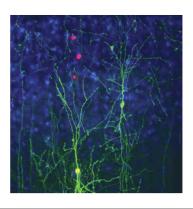
Migración y ensamblaje neuronal en la corteza cerebral

Oscar Marín









El objetivo general de nuestro laboratorio es elucidar los mecanismos celulares v 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 neuronal en el telencéfalo.

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, videomicroscopía 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

Comprender los mecanismos que controlan el ensamblaje de las interneuronas en la corteza cerebral puede ayudarnos a esclarecer el origen de algunas enfermedades psiquiátricas. En este contexto, nuestro grupo concentra parte de sus esfuerzos en la identificación de nuevos genes que controlen el desarrollo de las interneuronas corticales, un tipo de neurona cortical cuya disfunción se ha relacionado con la epilepsia y la esquizofrenia. Por ejemplo, recientemente hemos descubierto (en colaboración con el laboratorio de Beatriz Rico) que los genes relacionados con la esquizofrenia Nrg1 y Erbb4 son necesarios para asegurar la conectividad de algunos tipos de interneuronas. Nuestro laboratorio esta explorando además la función de otros genes que han sido relacionados con patologías del desarrollo



Migración y ensamblaje neuronal en la corteza cerebral

Oscar Marín _{CSIC}

*Investigador Principal*Oscar Marín

Investigador Doctor

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

Predoctoral

Gabriele Ciceri Giorgia Bartolini Ignasi Sols

Personal Técnico

Maria Consuelo Martinez-Moratalla Rovira Ángeles Casillas Bajo María Antonia Fernández Otero Trinidad Gil García María Pérez Sanjuan Carol Serra

Administración

Virtudes García



Migración y ensamblaje neuronal en la corteza cerebral

Oscar Marín

Publicaciones Seleccionadas

Borrell V, Cardenas A, Ciceri G, Galceran J, Flames N, Pla R, Nobrega-Pereira S, Garcia-Frigola C, Peregrin S, Zhao Z, Ma L, Tessier-Lavigne M, Marín O. (2012) Slit/Robo signaling modulates the proliferation of central nervous system progenitors Neuron, 78: 338-52

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, 69:77-90.

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 Nrgl and ErbB4 signalling. Nature, 464:1376-1380.

Martini FJ, Valiente M, López-Bendito G, Szabó G, Moya F, Valdeolmillos M, Marín O (2009)

Biased selection of leading process branches mediates chemotaxis during tangential neuronal migration. Development, 136:41-50.

Gelman DM, Martini FJ, Nóbrega-Pereira S, Pierani A, Kessaris N, Marín O (2009)

The embryonic preoptic area is a novel source of cortical GABAergic interneurons. Journal of Neuroscience, 29:9380-89.

Nóbrega-Pereira S, Kessaris N, Du T, Kimura S, Anderson S.A, Marín O (2008)

Postmitotic Nkx2-I controls the migration of telencephalic interneurons by direct repression of guidance receptors. Neuron, 59:733-45.

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; 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-I on thalamocortical axon navigation.** Cell, 125: 127-42.

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

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





Laboratorio de Neurociencia Visual

Luis M. Martínez

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 quiar 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 tálamocortical 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





Laboratorio de Neurociencia Visual

Luis M. Martínez _{CSIC}

Investigador Principal

Luis M. Martínez.

Predoctoral

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

Personal Técnico

Joaquín Márquez Bugella









Laboratorio de Neurociencia Visual

Luis M. Martínez

Publicaciones Seleccionadas

Stepanyants A, Martinez LM, Ferecskó AS & Kisvárday ZF (2009) The fractions of short- and long-range connections in the visual cortex. PNAS. 106:3555-3560 Alonso JM* & Martinez LM* (1998) "Functional connectivity between simple cells and complex cells in cat striate cortex." Nature Neuroscience. 1:395-403. * Co-author

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

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

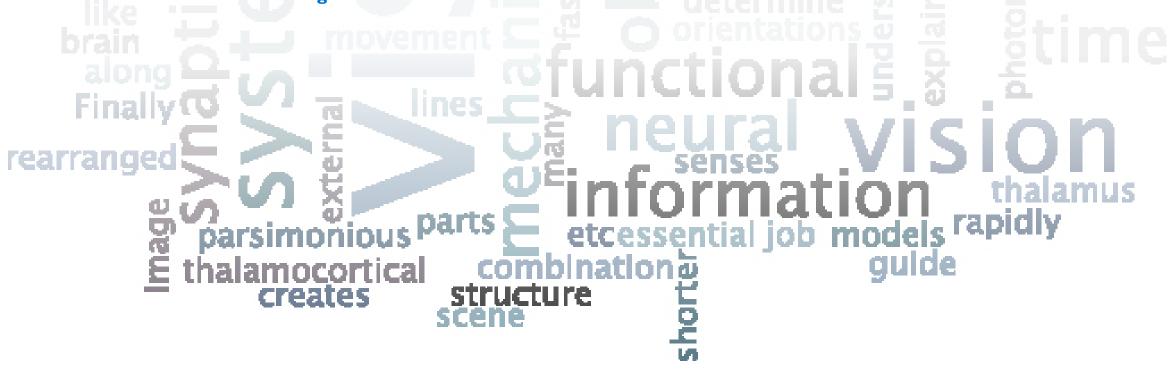
Martinez LM (2006) "The generation of visual cortical receptive fields." Progress in Brain Research. 154:73-92.

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

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

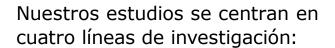
Hirsch JA, Martinez LM, Pillai C, Alonso JM, Wang Q & Sommer FT (2003) "Functionally distinct inhibitory neurons at the first stage of visual cortical processing." Nature Neuroscience. 6:1300-1308.

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



Salvador Martínez

Constantino Sotelo



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.

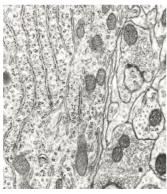
Metodologías experimentales: (i) Transplantes interespecíficos de neuroepitelio entre embriones de codorniz y pollo. (ii) El cultivo de embriones (ratón) nos permite acceder a manipulaciones de tipo experimental sobre embriones de mamífero y sobre animales genéticamente alterados.

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



CS



SM

Salvador Martínez

Constantino Sotelo

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 y crecimiento axonal.

molecular de muestras de pacientes con susceptibilidad a alteraciones neurocorticales (diagnóstico psiguiátrico) o anomalías cerebrales del desarrollo (diagnóstico neuropediatrico).

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

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 Desarrollo del Cerebelo: estudio de médula ósea y del cordón umbilical. En modelos animales de enfermedades desmielinizantes (esclerosis múltiple) y neurodegenerativas (ataxia cerebelo espinal y esclerosis lateral amiotrófica) estamos observando que las células madre hematopoyéticas tienen un efecto trófico y parcialmente regenerativo.

Salvador Martínez UMH

Constantino Sotelo UMH

Investigador Principal

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

Investigador Doctor

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



















91

Embriología experimental

Salvador Martínez UMH

Constantino Sotelo UMH

Predoctoral

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

Administración

Maria Jesús Arencibia Rojas

Personal Técnico

Olga Bahamonde Ponce Mónica Rodenas García Alicia Estirado Bronchalo Francisca Almagro García



Salvador Martínez

Constantino Sotelo

Publicaciones Seleccionadas

Lebrun C, Avci HX, Wehrlé R, Doulazmi M, Jaudon F, Morel MP, Rivals I, Ema M, Schmidt S, Sotelo C, Vodjdani G, Dusart I 2012 KIf9 is necessary and sufficient for Purkinje cell survival in organotypic culture. Molecular and Cellular Neuroscience Nov 29. doi:pii: \$1044-7431(12) 00209-6.

Bouslama-Oueghlani L, Wehrlé R, Doulazmi M, Chen XR, Jaudon F, Lemaigre-Dubreuil Y, Rivals I, Sotelo C, Dusart I. 2012 Purkinje cell maturation participates in the control of oligodendrocyte differentiation: role of sonic hedgehog and vitronetrin. PLoS One 7(11):e49015. doi: 10.1371/journal.pone.0049015

Avci HX, Lebrun C, Wehrlé R, Doulazmi M, Chatonnet F, Morel MP, Ema M, Vodjdani G, Sotelo C, Flamant F, Dusart I. 2012 Thyroid hormone triggers the development loss of axonal regenerative capacity via thyroid hormone receptor αI and krüppel-like factor 9 in Purkinje cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 109(35): 14206-14211.

Martín-Ibáñez R, Crespo E, Esgleas M, Urban N, Wang B, Waclaw R, Georgopoulos K, Martinez S, Campbell K, Vicario-Abejón C, Alberch J, Chan S, Kastner P, Rubenstein JL, Canals JM*.. 2012 Helios Transcription Factor Expression Depends on Gsx2 and Dlx1&2 Function in Developing Striatal Matrix Neurons Stem Cell Jan. 10;21(12):2239-51.

Jonathan Jones, Alicia Estirado, Carolina Redondo, Carlos Bueno, Salvador Martinez* 2012 Human adipose stem cell-conditioned mediaum increases survival of Friedreich's ataxia cell submitted to oxidative stress Stem Cells Dev 10;21(15):2817-26

María I. Arribas, Jonathan Jones, Salvador Martínez and Enrique Rochea*,. 2012 Adipose Cell-Derived Stem Cells:Neurogenic and Immunomodulatory Potentials Advances in Neuroimmune Biology 3 (2012) 19–30 DOI 10.3233/NIB-2012-012037

Miguel Blanquer Blanquer, A Jose M. Moraleda*, Jimenez A, Francisca Iniesta Martínez, A Joaquín Gomez Espuch, A,B Jose Meca Lallana, C Ramon Villaverde Gonzalez, B Miguel Angel Pérez Espejo, D Francisco José Ruiz López, E José María Garcia Santos, F Patricia Bleda Diaz, A Virginia Izura Azanza, G Maria Saez Gallego, G Pedro De Mingo Casado, G Laura Vivancos Moreau, H Rafael Carles Dies, Judith Jimenez Veiga, Joaquin Hernandez Palazón, I Julia Guardiola Jiménez, E Silvia Torres Del Rio, F Carmen Antunez Almagro, B Pedro De La Rosa Jimenez, D Maria Juliana Majado Martinez, Andres_Sánchez Salinas, Javier López, Juan Francisco Martinez-Lage, Sánchez, Salvador Martínes Pérez 2012 Neurotrophic Bone Marrow Cellular Nests Prevent Spinal Motoneuron Degeneration In Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients: A Pilot Safety Stud Stem Cells. Jun;30(6):1277-85. doi: 10.1002/stem.1080

Salvador Martínez

Constantino Sotelo UMH

Martinez-Ferre A, Martinez S. 2012 Molecular regionalization of the diencephalon Front Neurosci 2012;6:73. Epub 2012 May 25

Crespo-Enriquez I, Partanen J, Martinez S, Echevarria D. 2012 **Fgf8-related** secondary organizers exert different polarizing planar instructions along the mouse anterior neural tube. PLoS One. 2012;7(7):e39977. Epub 2012 Jul 6

Silveyra MX, Garca-Aylln MS, de Barreda EG, Small DH, Martnez S, Avila J, Sez-Valero J. 2012 Altered expression of brain acetylcholinesterase in FTDP-17 human tau transgenic mice. Neurobiol Aging. 2012 Mar;33(3):624.e23-34. Epub

Teresa Escamez, Olga Bahamonde, Rafael Tabares-Seisdedos, Eduard Vieta, Salvador Martinez, and Diego Echevarria 2012 **Developmental Dynamics of PAFAHIB Subunits During Mouse Brain Development J Comp Neurol.** Dec 1;520(17):3877-94.

Emilio Geijo-Barrientos, Ofelia González, and Carlos Pastore-Olmedo. 2012 Presence of repeater F-waves in the early stage of Guillain-Barré syndrome Journal of the Peripheral Nervous **System** 17:128–131

Juan A. Moreno, Jesus E. Martínez and Eduardo Puelles 2012 Mesencephalic neuronal populations. New insights on the ventral differentiation programs. Histology and Histopathology (2012) 27:1529-1538

Pastor Diego, Viso-Leon Mari Carmen, Botella Lopez Arancha, Moraleda Jose, Jones Jonathan, Mártinez Salvador Bone marrow transplantation in hindlimb muscles of motor-neuron degenerative mice reduces neuronal death and improves motor function. Cell Transplantation In press

Bueno Carlos, Ramirez Carmina, Ramirez-Lozano, Francisco, Tabares-Seisdedos, Rafael, Rodenas Monica, Moraleda Jose, Jones Jonathan, Martinez Salvador. Humanadult periodontal ligament-derived stem cells engraft and differentiate into the adult mammalian brain Cell Transplantation In press

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



M. Angela Nieto

Nuestro principal interés es el estudio del comportamiento celular tanto durante el desarrollo embrionario

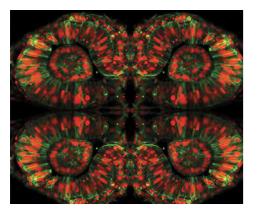
normal como en situaciones patológicas, fundamentalmente asociado a movimientos celulares. Hemos identificado y caracterizado la familia génica Snail de factores de transcripción y mostrado su función en el desarrollo embrionario, incluyendo la inducción de la transición epitelio mesénguima (EMT, de sus siglas en inglés) y con ello formación del mesodermo y la cresta neural entre otros tejidos. A pesar de su importancia en el embrión para procesos que implican grandes migraciones celulares, los genes Snail deben permanecer silentes en el adulto, pues su activación aberrante da lugar a varias patologías. Así, hemos mostrado que Snail es un factor clave en la progresión tumoral (2000-2002), mientras que en el riñón origina fibrosis y fallo renal (2006). Paralelamente, hemos encontrado que Snail tiene funciones inesperadas en el sistema cartílagohueso 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 (2012).

Nuestro análisis filogenético de la familia Snail nos ha permitido describir a otros





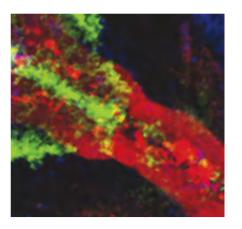
M. Angela Nieto

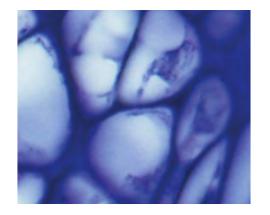
genes muy relacionados, los genes Scratch, que juntos constituyen un subgrupo independiente dentro de los factores de transcripción del tipo C2H2. Por una parte, hemos trazado el origen de la superfamilia Snail/Scratch a un gen protoSnail que sufrió una duplicación en tándem en el último ancestro común 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 diseminar a territorios distantes tanto para la formación de distintos tejidos durante el desarrollo embrionario como en la progresión del cáncer hacia la metástasis. La metástasis es la causa de más del 90% de las muertes provocadas por cáncer, pero sus mecanismos son aún poco conocidos. Las etapas de invasión y diseminación durante la progresión del cáncer se han asociado con la EMT, que como se ha mencionado proporciona a las células motilidad y propiedades invasivas. Sin embargo, para volver a anclarse a un órgano las células cancerosas deben recuperar sus características iniciales, es decir, perder la movilidad. Este proceso

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

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





M. Angela Nieto _{CSIC}

Investigador Principal M. Angela Nieto

*Investigador Asociado*Joan Galcerán

Investigador Doctor

Jose Manuel Mingot 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

Administración Sonia Martin





























M. Angela Nieto

Publicaciones Seleccionadas

- Zhang, K., Rodriguez-Aznar, E., Yabuta, N., Owen, R.J., Mingot, J.M., Nojima, H., Nieto, M.A. and Longmore, G.D. (2012) Lats2 kinase potentiates Snail activity by promoting nuclear retention upon phosphorylation. EMBO J. 31, 29-43.
- Ocaña, O.H., Córcoles, R., Fabra, A., Moreno-Bueno, G., Acloque, H., Vega, S., Barrallo-Gimeno, A., Cano, A. and Nieto, M.A. (2012) **Metastatic colonization requires the repression of the epithelial-mesenchymal transition inducer Prrx1.** Cancer Cell 22, 709-724.
- Rodriguez-Aznar, E. and Nieto, M.A (2011) Repression of Puma by Scrtach2 is required for neuronal survival during embryonic development. Cell Death Diff. 18, 1196-1207.
- Heredia, F. and Nieto, M.A. (2011) An epigenetic mark to protect the epithelial phenotype in health and disease. Cell Stem Cell 8, 462-463.
- Acloque, H., Ocaña, O.H., Matheu, A., Rizzoti, K., Wise, C., Lovell-Badge, R. and Nieto, M.A. (2011) Reciprocal repression between Sox3 and Snail transcription factors defines embryonic territories at gastrulation. Dev. Cell. 21,546-558.

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

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



Formación y refinamiento de los circuitos neurales

Beatriz Rico _{CSIC}

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

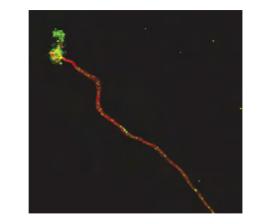
como celulares, y combinamos técnicas histológicas,

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 años.

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



Formación y refinamiento de los circuitos neurales

Beatriz Rico _{CSIC}

*Investigador Principal*Beatriz Rico

Investigador Doctor

Isabel Del Pino (with Oscar Marín) Cristina García Frigola (with Oscar Marín) Jorge Brotons (with Oscar Marín)

Predoctoral

Emilia Favuzzi Antonio Jesús Hinojosa Ana Navarro

Personal Técnico Diana Baeza



Formación y refinamiento de los circuitos neurales

Beatriz Rico _{CSIC}

neurona

Publicaciones Seleccionadas

Rico B (2012) Finding a druggable target for schizophrenia PNAS Jul 9.

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

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

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

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

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

mutant estate on a role cellular steps mutant estate on a simstudy focus different genes years alzheimer

Mecanismos moleculares alterados en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias

Javier Sáez Valero

Nuestro interés es el estudio de la enfermedad de Alzheimer (EA) y 1 (PS1), enzima clave en el otros procesos desencadenantes de procesamiento amiloidogénico demencia desde una vertiente básica. pero buscando la aplicación clínicodiagnóstica 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 También prestamos comprometidos en el estudio de parte de los principales mecanismos alterados en la patología de la EA y la interrelación entre ellos.

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

expresión alterada de presenilina 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.

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

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

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



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









Mecanismos moleculares alterados en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias

Javier Sáez Valero

Publicaciones Seleccionadas

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

Silveyra MX, García-Ayllón MS, Gómez de Barreda E, Small DH, Martínez S, Avila J, Sáez-Valero J. (2012) Altered expression of brain acetylcholinesterase in FTDP-17 human tau transgenic mice. Neurobiol Aging 33:624. e23-34

Botella-López A, Cuchillo-Ibañez I, Cotrufo T, Mok SS, Li Q-X, Barquero M-S, Dierssen M, Soriano E, Sáez-Valero J. (2010). Altered glycosylation of Reelin in

Alzheimer's disease is induced by b-amyloid. Neurobiol Dis 37, 682-691

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

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

mechanisms Reelin in disease mechanisms also mechanisms line cerebrospinal so procession potential synaptic years development protein approaches apeuticAChE signaling pathological reby novel Bfuld aim local system view acetylcholinesterase Bacetylcholinesterase acetylcholinesterase particularenzyme described glycoforms diseases glycoforms glycoforms diseases glycoforms gl

Biofísica y farmacología de canales iónicos

Francisco Sala IIMH

Salvador Sala UMH

Las líneas de investigación de nuestro grupo se centran en el estudio funcional de los a receptores y, más concretamente, sobre neuronal para acetilcolina se realizan enfocándose fundamentales:

Las relaciones entre estructura molecular y función. Mediante el uso combinado de expresión 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 canales iónicos asociados refiere a las estructuras responsables de transmitir la señal química producida en el sitio de unión de los agonistas al el receptor nicotínico mecanismo de compuerta que abre el poro iónico. El análisis se efectúa en el (RNN). Estos estudios marco de distintos modelos cinéticos.

dos aspectos Propiedades farmacológicas de heteróloga de distintas distintas sustancias con potencial interés terapéutico. Los RNNs parecen estar implicados en la etiopatogenia de diversas enfermedades de receptores neurodegenerativas (enfermedad de heteróloga de subunidades Alzheimer, de Parkinson, etc.), así cromafines, como en situaciones sociopatológicas com binado (tabaquismo). Estudiamos distintos con las técnicas fármacos que, ellos mismos o sus electrofisiológicas derivados, podrían resultar de interés comentadas en el punto en el abordaje terapéutico de estas anterior.

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 combinaciones de subunidades de RNNs como el estudio nativos en células

SS



Biofísica y farmacología de canales iónicos

Francisco Sala _{UMH}

Salvador Sala _{UMH}

Investigador Principal

Francisco Sala Salvador Sala

Personal Técnico José Mulet



Biofísica y farmacología de canales iónicos

Francisco Sala UMH

Salvador Sala UMH

Publicaciones Seleccionadas

Manuel Criado*, Luis M. Valor, José Mulet, Susana Gerber, Salvador Sala, Francisco Sala (2012) Expression and functional properties of α7 acetylcholine nicotinic receptors are modified in the presence of other receptor subunits | Neurochem. 123, 504–514

Criado M, Mulet J, Gerber S, Sala S, Sala F. (2011) A small cytoplasmic region adjacent to the fourth transmembrane segment of the 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 b-strand b3 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.

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

Journal of Neurochemistry 113, 1036-1045

Bernal, J.A. Mulet, J., Castillo, M., Criado, M., Sala, F., Sala, S. (2009) Single Channel

Study of the Binding-Gating Coupling in the Slowly Desensitizing Chimeric alpha7-5HT3A Receptor. FEBS Letters 583, 1045-1051

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

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

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

Sala, F., Mulet, J., Sala, S., Gerber, S., Criado, M. (2005) Charged Amino Acids of the N-terminal Domain Are Involved in Coupling Binding and Gating in 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 α7 nicotinic receptors affect gating and binding of nicotinic agonists. **Molecular Pharmacology** 68: 1669-1677.





Neurogenética molecular

Francisco Tejedor _{CSIC}

actuales más relevantes de

la Neurobiología del Desarrollo es cómo

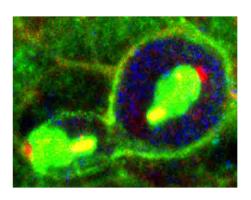
se genera el gran número y rica diversidad celular del cerebro de una manera espaciotemporal tan precisa. Nuestro trabajo se centra en el estudio de las bases moleculares de la regulación de la proliferación de las células progenitoras neurales y la neurogénesis. Estamos particularmente interesados en entender cómo se regula el balance

Una de las preguntas 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 genes 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 entre proliferación progenitores y la neurogénesis en Drosophila.

En este gen se codifica una proteína-quinasa muy conservada evolutivamente y que interpreta varias funciones a lo largo del desarrollo del cerebro (proliferación neural, neurogénesis, y diferenciación neuronal), en el estudio de algunas de las cuales, , nos estamos centrando. El gen Mnb/Dyrk1A ha despertado también mucho interés por ser uno de los candidatos 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 específicos de la quinasa MNB/DYRK1A para interferir con las funciones neuronales con la perspectiva de aplicar aproximaciones farmaco-terapeúticas a las neuropatologías del SD.



Neurogenética molecular

Francisco Tejedor _{CSIC}

*Investigador Principal*Francisco Tejedor

*Investigador Doctor*Alexandra Alves-Sampaio
Francisco Gutierrez-Aviño

Predoctoral

Edgar Ulin Avila Shaikh Mirja Nurumnabi Davide Rubbini

Personal Técnico
Esther Llorens
Sofia Jimenez Garcia











Neurogenética molecular

Francisco Tejedor CSTC



Publicaciones Seleccionadas

- F.J. Tejedor and B. Hämmerle (2011) MNB/DYRKIA 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
- N. Göckler, G. Jofre, C. Papadopoulos, U. Soppa, F J. Tejedor, and W. Becker (2009) Harmine specifically inhibits protein kinase DYRKIA and interferes with neurite formation. FEBS J. 276(21):6324-37.
- Hammerle B, Elizalde C., Tejedor F.J. (2008) The Spatio-Temporal and Subcellular Expression of the Candidate Down Syndrome Gene Mnb/Dyrk I A in the Developing Mouse Brain Suggests Distinct Sequential Roles in Neuronal Development. Eur. J. Neurosci. 27, 1061–1074

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

progenitor

- Hammerle B and Tejedor FJ (2007) A novel function of DELTA-NOTCH signalling mediates the transition from proliferation to neurogenesis in neural progenitor cells. PLoS ONE 2(11): e1169. doi:10.1371/journal.pone.0001169
- B. Hämmerle., Carnicero, A., Elizalde, C., Cerón, J., Martínez, S., Tejedor, FJ. (2003) Expression patterns and subcellular localization of the Down Syndrome candidate protein MNB/DYRKIA suggest a role in late neuronal differentiation. Eur. J. Neurosci., 17: 2277-86.
- Hämmerle, B., Vera, E., Spreicher, S., Arencibia, R., Martínez, S., Tejedor, FJ. (2002) Mnb / Dyrk I A is transiently expressed and asymmetrically segregated in neural progenitor cells at the transition to neurogenic divisions. Dev. Biol., 246: 259-73.
- 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.

Senalización celular durante la migración neuronal

Miguel Valdeolmillos UMH

Fernando Moya UMH

circuitos corticales maduros en el 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

MV

El establecimiento de circuitos corticales movimiento, el movimiento de las neuronas puede describirse como la integración de cerebro de los mamíferos requiere la migración de neuronas desde mecanismos moleculares responsables del movimiento, el movimiento de las neuronas desde movimiento, el movimiento de las neuronas desde movimiento, el movimiento de las neuronas desde 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 quía del movimiento neuronal, así como los cambios que tienen lugar en las diversas fases de la migración.

FM



Senalización celular durante la migración neuronal

Miguel Valdeolmillos UMH

Fernando Moya UMH

cortical Particular Components external cortical Particular cortic

Publicaciones Seleccionadas

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

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

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

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

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

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

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

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 2010-2011). 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 2011–Jan 2012)

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 2012)

Module 1C: Neurogenesis

Module 2C: Synaptic function

Module 3C: Information processing

Module 4C: Neuropathology





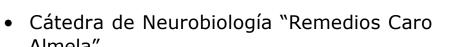




Colaboraciones y convenios



- 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
- Almela"
- Asociación Española Contra el Cáncer



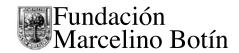










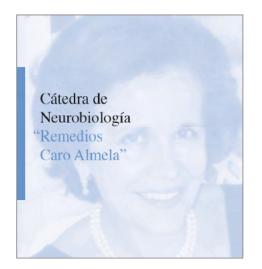






La investigación europea, en particular en el campo de las Neurociencias, depende en gran medida de la creatividad y productividad de los jóvenes investigadores. En reconocimiento a esta importante necesidad de jóvenes científicos, catorce grandes institutos de Neurociencias Europeos, entre ellos el 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.

Colaboraciones y convenios



Cátedra de Neurobiología Remedios Caro Almela.

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

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

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

Los ganadores han sido Barry Dickson (2006) François Guillemot (2007), Rüdiguer Klein (2008), Steve Wilson (2009) y Christine Holt (2011).



Dr Barry J. Dickson 2006



Dr François Guillermot 2007



Dr Rűdiger Klein 2008



Dr Stephen Wilson 2009



Dr Christine Holt 20011

Colaboraciones y convenios

The Remedios Caro Almela Prize 2011

for Research in Developmental Neurobiology

El 29 de Junio de 2011 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 investigaciónes 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
c o n g r e s o s
m u n d i a l e s
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 Unido, 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 revistas de neurociencia y autora de 96 artículos en las revistas más destacadas de la biología actual.

El próximo premio será entregado en 2013.





Biología molecular y microbiología

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

Centrífugas y congelación

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

Embriología experimental

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

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

Acuario pez cebra

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

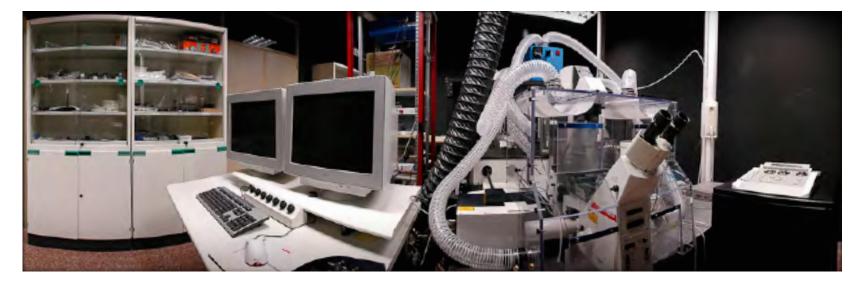
Servicios comunes e instalaciones

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.

Servicios comunes e instalaciones

Ilustración e iconografía

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

Unidad de cirugía

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

Esta unidad permite la realización de cirugía menor y mayor incluidos experimentos de estereotaxis en roedores (ratón, rata y cobaya). Consta de un microscopio quirúrgico LEICA M400-E, vaporizador de anestesia para 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.

Taller de electrónica

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

Zona de estudios de conducta

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

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

Imagen funcional de resonancia magnética nuclear

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



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

Fluorescence assisted cell sorting

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

Servicios comunes e instalaciones

Compras y almacén

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

Animalario

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

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

Técnicos y administración

Gerente Ma Teresa García Hedo

Administración

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



Técnicos y administración

Compras y almacén

Laura Giner Grao Isabel Ortega Castillo

Mantenimiento

Jesús Campos Roldán

Imagen

Joana Expósito Romero

Informática

Ma Isabel Sánchez Febrero

Radioactividad

Emilio Gutiérrez Flores

Ilustración científica

Stuart Bailey Ingham

Unidad de cultivos

Sara Carratalá Gosálbez Rosa García Velasco

Unidad de lavado y autoclave Trinidad Guillén Carrillo

*Unidad de imagen funcional de RMN*Jesús Pacheco Torres



















Técnicos y administración

Veterinarios

Mª Jesús Molina Cimadevilla Gonzalo Moreno del Val

Animalario

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



Artículos

- Acloque H., Lavial F., Pain B. Astacin-like metallo-endopeptidase is dynamically expressed in embryonic stem cells and embryonic epithelium during morphogenesis. Dev. Dyn. 241(3):574-582
- Acloque H., Ocaña OH., Nieto MA. Mutual exclusion of transcription factors and cell behaviour in the definition of vertebrate embryonic territories. Curr. Opin. Genet. Dev 22:308-314
- Aracil-Fernandez A., Trigo JM., Garcia-Gutierrez MS., Ortega-Alvaro A., Ternianov A., Navarro D., Robledo P., Berbel P., Maldonado R., Manzanares J. **Decreased Cocaine Motor Sensitization** and Self-Administración in Mice Overexpressing Cannabinoid CB(2)Receptors. Neuropsychopharmacology 37(7):1749-1763
- Arribas MI., Jones J., Martinez S., Roche E. Adipose cell-derived stem cells: Neurogenic and immunomodulatory potentials. Adv. Neuroimmune Biol. 3(1):19-30
- Avci HX., Lebrun C., Wehrle R., Doulazmi M., Chatonnet F., Morel MP., Enam M., Vodjdani G., Sotelo C., Flamant F., Dusart I. Thyroid hormone triggers the developmental loss of axonal regenerative capacity via thyroid hormone receptor alpha I and kruppel-like factor 9 in Purkinje cells Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 109(35):14206-14211
- Ballesta JJ., Cremades J., Rodriguez-Munoz M., Garzon J., Faura CC. Sensitivity to mu-opioid receptor-mediated anti-nociception is determined by cross-regulation between mu- and delta-opioid receptors at supraspinal level. Br. J. Pharmacol 166(1):309-326.
- Ballesta JJ., Del Pozo C., Castello-Banyuls J., Faura CC Selective down-regulation of alpha4 beta 2 neuronal nicotinic acetylcholine receptors in the brain of uremic rats with cognitive impairment. Exp. Neurol. 236(1):28-33
- Blanquer M., Moraleda JM., Iniesta F., Gomez-Espuch J., Meca-Lallana J., Vilaverde R., Perez-Espejo MA., Ruiz-Lopez FJ., Santos JMG., Bleda P., Izura V., Saez M., De Mingo P., Vivancos L., Carles R., Jimenez J., Hernandez J., Guardiola J., Del Rio ST., Antunez C., De la Rosa P., Majado MJ., Sanchez-Salinas A., Lopez J., Martinez-Lage JF., Martinez S. Neurotrophic Bone Marrow Cellular Nests Prevent Spinal Motoneuron Degeneration in Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients: A Pilot Safety Study. Stem Cells 30(6):1277-1285

- Borrell V., Cardenas A., Ciceri G., Galceran J., Flames N., Pla R., Nobrega-Pereira S., Garcia-Frigola C., Peregrin S., Zhao Z., Ma L., Tessier-Lavigne M., Marin O. Slit/Robo Signaling Modulates the Proliferation of Central Nervous System Progenitors. Neuron 76(2):338-352
- Borrell V., Reillo I. Emerging roles of neural stem cells in cerebral cortex development and evolution. Dev. Neurobiol. 72(7):955-971
- Bouslama-Oueghlani L., Wehrle R., Doulazmi M., Chen XR., Jaudon F., Lemaigre-Dubreuil Y., Rivals I., Sotelo C., Dursart I. Purkinje Cell Maturation Participates in the Control of Oligodendrocyte Differentiation: Role of Sonic Hedgehog and Vitronectin. PLoS ONE 7(11):49015-49015
- Carmena A. A big new job for small GTPases Small GTPases 3(3):159-162
- Chacon M., Navarro A., Cuesto G., Del Pino I., Scott R., Morales M., Rico B. Focal adhesion kinase regulates actin nucleation and neuronal filopodia formation during axonal growth Development 139(17):3200-3210
- Crespo-Enriquez I., Partanen J., Martinez S., Echevarria D. Fgf8-Related Secondary Organizers Exert Different Polarizing Planar Instructions along the Mouse Anterior Neural Tube. PLoS ONE 7(7):e39977-
- Criado M., Valor LM., Mulet J., Gerber S., Sala S., Sala F. Expression and functional properties of a7 acetylcholine nicotinic receptors are modified in the presence of other receptor subunits. J. Neurochem. 123(4):504-514
- Dehorter N., Lozovaya N., Julius Mdzomba B., Michel FJ., Lopez C., Tsintsadze V., Tsintsadze T., Klinkenberg M., Gispert S., Auburger G., Hammond D. **Subthalamic lesion or levodopa treatment rescues giant GABAergic currents of PINK1-deficient striatum.** J. Neurosci. 32(50):18047-18053
- Dehorter N., Vinay L., Hammond C., Ben-Ari Y. Timing of developmental sequences in different brain structures: Physiological and pathological implications. Eur. J. Neurosci. 35(12):1846-1856
- Del Campo M., Mollenhauer B., Bertolotto A., Engelborghs S., Hampel H., Simonsen AH., Kapaki E., Kruse N., Le Bastard N., Lehmann S., Molinuevo JL., Parnetti L., Perret-Liaudet A., Saez-Valero J., Saka E., Urbani A., Vanmechelen E., Verbeek M., Visser PJ., Teunissen C. Recommendations to standardize preanalytical confounding factors in Alzheimers and Parkinsons disease cerebrospinal fluid biomarkers: An update. Biomark. Med. 6(4):419-430

- Delgado-Morales R., del Rio E., Gomez-Roman A., Bisagno V., Nadal R., de Felipe C., Armario A. Adrenocortical and behavioural response to chronic restraint stress in neurokinin-I receptor knockout mice. Physiol. Behav. 105(3):669-675
- Donier E., Gomez-Sanchez JA., Grijota-Martinez C., Lakoma J., Baars S., Garcia-Alonso L., Cabedo H. LICAM binds ErbB receptors through Ig-like domains coupling cell adhesion and neuregulin signalling. PLoS ONE 7(7):e40674
- Enriquez-Barreto L., Palazzetti C., Brennaman L., Maness PF., Fairen A. Neural cell adhesion molecule, NCAM, regulates thalamocortical axon pathfinding and the organization of the cortical somatosensory representation in mouse. Front Mol Neurosci 5:76-76
- Escamez T., Bahamonde O., Tabares-Seisdedos R., Vieta E., Martinez S., Echevarria D. Developmental dynamics of PAFAHIB subunits during mouse brain development. J. Comp. Neurol. 520(17):3877-3894
- Femenia T., Manzanares J. Increased ethanol intake in prodynorphin knockout mice is associated to changes in opioid receptor function and dopamine transmission. Addict. Biol. 17(2):322-337
- Fernandez-Lopez B., Villar-Cerviño V., Valle-Maroto SM., Barreriro-Iglesias A., Anadorn R., Rodicio MC. The Glutamatergic Neurons in the Spinal Cord of the Sea Lamprey: An In Situ Hybridization and Immunohistochemical Study. PLoS ONE 7(10):47898-47898
- Ferrari DC., Mdzomba BJ., Dehorter N., Lopez C., Michel FJ., Libersat F., Hammond C. Midbrain dopaminergic neurons generate calcium and sodium currents and release dopamine in the striatum of pups. Front. Cell. Neurosci. 7:1-9
- Gallego X., Molas S., Amador-Arjona A., Marks MJ., Robles N., Murtra P., Armengol K., Fernandez-Montes RD., Gratacos M., Pumarola M., Cabrera R., Maldonado R., Sabria J., Estivill X., Dierssen M. Overexpression of the CHRNA5/A3/B4 genomic cluster in mice increases the sensitivity to nicotine and modifies its reinforcing effects. Amino Acids 43(2):897-909
- Garcia-Ayllon MS., Millan C., Serra-Basante C., Bataller R., Saez-Valero J. Readthrough Acetylcholinesterase Is Increased in Human Liver Cirrhosis. PLoS ONE 7(9):e44598-

- Garcia-Gutierrez MS., Garcia-Bueno B., Zoppi S., Leza JC., Manzanares J. Chronic blockade of cannabinoid CB2 receptors induces anxiolytic-like actions associated with alterations in GABA(A) receptors. Br. J. Pharmacol 165(4):951-964
- Garelli A., Gontijo AM., Miguela V., Caparros E., Dominguez M. Imaginal Discs Secrete Insulin-Like Peptide 8 to Mediate Plasticity of Growth and Maturation Science 336(6081):579-582
- Geijo-Barrientos E., Gonzalez O., Pastore-Olmedo C. Presence of repeater F-waves in the early stage of Guillain-Barre syndrome. J. Peripher. Nerv. Syst. 17(1):128-131
- Gomez-Milanes I., Almela P., Garcia-Carmona JA., Garcia-Gutierrez MS., Aracil-Fernandez A., Manzanares J., Maquilon MVM., Laorden ML. **Accumbal dopamine,** noradrenaline and serotonin activity after naloxone-conditioned place aversion in morphine-dependent mice. Neurochem. Int. 61(3):433-440
- Griffith M., Polisetti N., Kuffova L., Gallar J., Forrester J., Vemuganti G., Fuchsluger TA. Regenerative Approaches as Alternatives to Donor Allografting for Restoration of Corneal Function. Ocul. Surf. 10(3):170-183
- Gruart A., Benito E., Delgado-Garcia JM., Barco A. Enhanced cAMP Response Element-Binding Protein Activity Increases Neuronal Excitability, Hippocampal Long-Term Potentiation, and Classical Eyeblink Conditioning in Alert Behaving Mice. J. Neurosci. 32(48):17431-17441
- Gutierrez LM. New insights into the role of the cortical cytoskeleton in exocytosis from neuroendocrine cells. Int. Rev. Cell Mol. Biol 295:109-137
- Jones J., Estirado A., Redondo C., Bueno C., Martinez S. Human adipose stem cell-conditioned medium increases survival of Friedreich's ataxia cells submitted to oxidative stress. Stem Cells Dev. 21(15):2817-2826
- Kuhn G., Martinez LM. Misdirection-past, present, and the future. Front. Hum. Neurosci. 5:172-

- Llorens-Martin M., Teixeira CM., Fuster-Matanzo A., Jurado-Arjona J., Borrell V., Soriano E., Avila J., Hernandez F. Tau Isoform with Three Microtubule Binding Domains is a Marker of New Axons Generated from the Subgranular Zone in the Hippocampal Dentate Gyrus: Implications for Alzheimer's Disease. Journal Alzheimer Disease. 29(4):921-930
- Lopez-Atalaya JP., Gervasini C., Mottadelli F., Spena S., Piccione M., Scarano G., Selicorni A., Barco A., Larizza L. Histone acetylation deficits in lymphoblastoid cell lines from patients with Rubinstein-Taybi syndrome. J. Med. Genet. 49(1):66-74
- Lopez-Bendito G., Arlotta P. Cell replacement therapies for nervous system regeneration. Dev. Neurobiol. 72(2):145-152
- Marcos-Mondejar P., Peregrin S., Li JY., Carlsson L., Tole S., Lopez-Bendito G. The Ihx2 transcription factor controls thalamocortical axonal guidance by specific regulation of robo1 and robo2 receptors. J. Neurosci. 32(13):4372-4385
- Marin O. Interneuron dysfunction in psychiatric disorders. Nat. Rev. Neurosci. 13(2):107-120
- Martinez-Ferre A., Martinez S. Molecular regionalization of the diencephalon. Front. Neuroscience 6:73-73
- Martin-Ibanez R., Crespo E., Esgleas M., Urban N., Wang B., Waclaw R., Georgopoulos K., Martinez S., Campbell K., Vicario-Abejon C., Alberch J., Chan S., Kastner P., Rubenstein JL., Canals JM. Helios Transcription Factor Expression Depends on Gsx2 and Dlx I & 2 Function in Developing Striatal Matrix Neurons. Stem Cells Dev. 21(12):2239-2251
- Mey A., Acloque H., Lerat E., Gounel S., Tribollet V., Blanc S., Curton D., Birot AM., Nieto MA., Samarut J. The endogenous retrovirus ENS-1 provides active binding sites for transcription factors in embryonic stem cells that specify extra embryonic tissue. Retrovirology 9:21-21
- Mire E., Mezzera C., Leyva-Diaz E., V Paternain A., Squarzoni P., Bluy L., Castillo-Paterna M., Lopez MJ., Peregrin S., Tessier-Lavigne M., Gare S., Galceran J., Lerma J., Lopez-Bendito G. Spontaneous activity regulates Robol transcription to mediate a switch in thalamocortical axon growth. Nat. Neurosci. 15(8):1134-1143
- Molnar Z., Garel S., Lopez-Bendito G., Maness P., Price DJ. Mechanisms controlling the guidance of thalamocortical axons through the embryonic forebrain. Eur. J. Neurosci. 35(10):1573-1585

- Moreno-Bravo JA., Martinez-Lopez JE., Puelles E. Mesencephalic neuronal populations. New insights on the ventral differentiation programs. Histol. Histopath. 27(12):1529-1538
- Navarrete F., Perez-Ortiz JM., Manzanares J. Cannabinoid CB2 receptor-mediated regulation of impulsive-like behaviour in DBA/2 mice. Br. J. Pharmacol 165(1):260-273
- Navarrete F., Perez-Ortiz JM., Manzanares J. Pregabalin and topiramate mediated regulation of cognitive and motor impulsivity in DBA/2 mice. Br. J. Pharmacol 167(1):183-195
- Nieto MA. An interview with Angela Nieto. Interviewed by Eva Amsen. Development 139(7):1227-1228
- Nieto MA., Cano A. The epithelial-mesenchymal transition under control: Global programs to regulate epithelial plasticity Semin. Cancer Biol. 22:361-368
- Ntziachristos P., Tsirigos A., Vlierberghe PV., Nedjic J., Trimarchi T., Flaherty MS., Ferres-Marco D., da Ros V., Tang Z., Siegle T., Dominguez M., Ferrando A., Aifantis I. Genetic inactivation of the polycomb repressive complex 2 in T cell acute lymphoblastic leukemia. Nat. Med. 18(2):296-301
- Ocaña OH., Corcoles R., Fabra A., Moreno-Bueno G., Acloque H., Vega S., Barrallo-Gimeno A., Cano A., Nieto MA. Metastatic Colonization Requires the Repression of the Epithelial-Mesenchymal Transition Inducer Prrx I. Cancer Cell doi 10.1016:j.ccr. 2012-10.012
- Orio P., Parra A., Madrid R., Gonzalez O., Belmonte C., Viana F. Role of Ih in the firing pattern of mammalian cold thermoreceptor endings. J. Neurophysiol. 108(11):3009-3023
- Ortega MC., Bribian A., Peregrin S., Gil MT., Marin O., de Castro F. Neuregulin-I/ErbB4 signaling controls the migration of oligodendrocyte precursor cells during development. Exp. Neurol. 235(2):610-620
- Pastor D., Viso-Leon MC., Jones J., Jaramillo-Merchan J., Toledo-Aral JJ., Moraleda JM., Martinez 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 Rep. 8(2):445-458

- Pertusa M., Madrid R., Morenilla-Palao C., Belmonte C., Viana F. N-Glycosylation of TRPM8 Ion Channels Modulates Temperature Sensitivity of Cold Thermoreceptor Neurons. J. Biol. Chem. 287(22):18218-18229
- Petric S., Classen L., Van Webel C., Geduldig N., Ding Z., Schullenberg M., Mersmann J., Zacharowski K., Aller MI., Schmidt KG., Donner BC. In vivo electrophysiological characterization of TASK-I deficient mice Cell. Physiol. Biochem. 30(3):523-537
- Reillo I., Borrell V. Germinal Zones in the Developing Cerebral Cortex of Ferret: Ontogeny, Cell Cycle Kinetics, and Diversity of Progenitors. Cereb. Cortex 22(9):2039-2054
- Rodriguez-Lozano FJ., Insausti CL., Iniesta F., Blanquer M., Ramirez MC., Meseguer L., Meseguer-Henarejos AB., Marin N., Martinez S., Moraleda JM. Mesenchymal dental stem cells in regenerative dentistry. Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal 17(6):e1062-e1067
- Romero-Zerbo SY., Garcia-Gutierrez MS., Suarez J., Rivera P., Ruz-Maldonado I., Vida M., de Fonseca FR., Manzanares J., Bermudez-Silva FJ. Overexpression of cannabinoid CB2 receptor in the brain induces hyperglycaemia and a lean phenotype in adult mice. J. Neuroendocrinol. 24(8):1106-1119
- Silveyra MX., Garcia-Ayllon MS., de Barreda EG., Small DH., Martinez S., Avila J., Saez-Valero J. Altered expression of brain acetylcholinesterase in FTDP-17 human tau transgenic mice. Neurobiol. Aging 33(3):624.e23-34
- Silveyra MX., Garcia-Ayllon MS., Serra-Basante C., Mazzoni V., Garcia-Gutierrez MS., Manzanares J., Culvenor JG., Saez-Valero J. Changes in acetylcholinesterase expression are associated with altered presentiin- I levels. Neurobiol. Aging 33(3):627.e27
- Slovakova J., Speicher S., Sanchez-Soriano N., Prokop A., Carmena A. The Actin-Binding Protein Canoe/AF-6 Forms a Complex with Robo and Is Required for Slit-Robo Signaling during Axon Pathfinding at the CNS Midline J. Neurosci. 32(39):10035-10044
- Teixeira CM., Kron MM., Masachs N., Zhang HL., Lagace DC., Martinez A., Reillo I., Duan X., Bosch C., Pujadas L., Brunso L., Song HJ. Eisch AJ., Borrell V., Howell BW., Parent JM., Soriano E. Cell-Autonomous Inactivation of the Reelin Pathway Impairs Adult Neurogenesis in the Hippocampus. J. Neurosci. 32(35):12051-12065

- Ternianov A., Perez-Ortiz JM., Solesio ME., Garcia-Gutierrez MS., Ortega-Alvaro A., Navarrete F., Leiva C., Galindo MF., Manzanares J. Overexpression of CB2 cannabinoid receptors results in neuroprotection against behavioral and neurochemical alterations induced by intracaudate Administración of 6-hydroxydopamine. Neurobiol. Aging 33(2):421.e1-16
- Troca-Marin JA., Alves-Sampaio A., Montesinos ML. Deregulated mTOR-mediated translation in intellectual disability. Prog. Neurobiol. 96(2):268-282
- Valero MLI., Mello de Queiroz F., Stuhmer W., Viana F., Pardo LA. TRPM8 Ion Channels Differentially Modulate Proliferation and Cell Cycle Distribution of Normal and Cancer Prostate Cells. PLoS ONE 7(12):51825-51825
- Villanueva J., Torregrosa-Hetland CJ., Garcia-Martinez V., Frances MD., Viniegra S., Gutierrez LM. The F-Actin Cortex in Chromaffin Granule Dynamics and Fusion: a Minireview. J. Mol. Neurosci. 48(2):323-327
- Villanueva J., Torres V., Torregrosa-Hetland CJ., Garcia-Martinez V., Lopez-Font I., Viniegra S., Gutierrez LM. F-Actin-Myosin II Inhibitors Affect Chromaffin Granule Plasma Membrane Distance and Fusion Kinetics by Retraction of the Cytoskeletal Cortex. J. Mol. Neurosci. 48(2):328-338
- Vinod KY., Maccioni P., Garcia-Gutierrez MS., Femenia T., Xie S., Carai MA., Manzanares J., Cooper TB., Hungund BL., Colombo G. Innate difference in the endocannabinoid signaling and its modulation by alcohol consumption in alcohol-preferring sP rats. Addict. Biol. 17(1):62-75
- Yamamoto N., Lopez-Bendito G. Shaping brain connections through spontaneous neural activity. Eur. J. Neurosci. 35(10):1595-1604
- Zarruk JG., Fernandez-Lopez D., Garcia-Yebenes I., Garcia-Gutierrez MS., Vivancos J., Nombela F., Torres M., Burquete MC., Manzanares J., Lizasoain I., Moro MA. Cannabinoid type 2 receptor activation downregulates stroke-induced classic and alternative brain macrophage/microglial activation concomitant to neuroprotection. Stroke 43(1):211-219
- Zhang K., Rodriguez-Aznar E., Yabuta N., Owen RJ., Mingot JM., Nojima H., Nieto MA., Longmore GD. Lats2 kinase potentiates Snail1 activity by promoting nuclear retention upon phosphorylation. Embo J. 31(1):29-43
- Zhang X., Mak S., Li L., Parra A., Denlinger B., Belmonte C., McNaughton PA. **Direct inhibition of the cold-activated TRPM8 ion channel by G-alpha(q). Nat. Cell Biol.** 14(8):850-U168

Zoppi S., Madrigal JL., Perez-Nievas BG., Marin-Jimenez I., Caso JR., Alou L., Garcia-Bueno B., Colon A., Manzanares J., Gomez Lus ML., Menchen L., Leza JC. **Endogenous** cannabinoid system regulates intestinal barrier function in vivo through cannabinoid type I receptor activation. Am. J. Physiol.-Gastroint. Liver Physiol. 302(5):G565-G57/Editorial Material

Jabaudon D., Lopez-Bendito G. Development and plasticity of thalamocortical systems. Eur. J. Neurosci. 35(10):1522-1523

Kelava I., Reillo I., Murayama AY., Kalinka AT., Stenzel D., Tomancak P., Matsuzaki F., Lebrand C., Sasaki E., Schwamborn JC., Okano H., Huttner WB., Borrell V. Abundant Occurrence of Basal Radial Glia in the Subventricular Zone of Embryonic Neocortex of a Lissencephalic Primate, the Common Marmoset Callithrix jacchus. Cereb. Cortex 22(2):469-481

Marin O. Brain development: The neuron family tree remodelled. Nature 490(7419):185-186

Rico B. Finding a druggable target for schizophrenia. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 109(30):11902-11903

Valor LM., Barco A. Hippocampal gene profiling: Toward a systems biology of the hippocampus. Hippocampus 22(5):929-941

Villar-Cerviño V., Marin O. Cajal-Retzius cells. Curr. Biol. 22(6):R179-R179

Letters

Scott RS. NextGen speaks Science 335(6077):34-34

Libros

Belmonte C. Cap.: The Neurobiological Basis of Ocular Surface Sensation in Normal and Pathological Conditions. Book: A Vision for Horizon 2020-A European Strategic Roadmap for Vision Research and Ophthalmology.

Belmonte C., Tervo T. Cap.: Pain in and around the eye. Book: Wall & Melzack's Textbook of Pain, 6th Edition.

Seminarios

Programa doctorado

Consolider

01/13/2012 The malleable engram: Erasing and enhancing long-term memory associations in cortex **Yadin Dudai** Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israel

01/20/2012 Maf transcription factors in the development of touch sensing neurons Patrick Carroll Institut des Neurosciences de Montpellier (INM). Hospital St. Eloi. France

01/26/2012 Dissecting the early steps of neuronal specification in mammals Tristan Rodriguez MRC, Imperial College London

01/27/2012 How Epithelia Respond to a Crisis António Jacinto Instituto de Medicina Molecular, Lisboa, Portugal

02/03/2012 Role of P2X7 receptor in the nervous system: from development to neuro(de/re)generation María Teresa Miras-Portugal Dpto. Bioquímica y Biología Molecular IV. Universidad Complutense de Madrid.

02/10/2012 Optimización de la gestión de colonias de ratones modificados genéticamente Mª Jesús Molina Cimadevila Animalario del Instituto de Neurociencias de Alicante

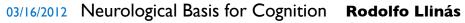
02/17/2012 GDNF is required for adult central catecholaminergic neurons maintenance Alberto Pascual Bravo Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS).

02/24/2012 Development of the Drosophila brain: building a massively parallel connectivity matrix Heinrich Reichert Biozentrum, University of Basel. Switzerland

03/02/2012 Optogenetic Control of Arousal and Brain Reward Luis de Lecea Standford University. Standford, CA, USA

03/09/2012 Oligodendrocyte Dynamics in the Adult CNS; What Does It Mean? William Richardson Wolfson Institute for Biomedical Research, University College London, London UK

Seminarios



NYU Langone Medical Center, New York, USA

03/23/2012 What are all these wires for? The puzzle of neocortical circuits **Kevan Martin** Institute for Neuroinformatics, Zurich. Switzerland.

03/30/2012 mRNA metabolism and intellectual disabilities: insights from the Fragile X Syndrome Claudia Bagni Faculty of Medicine. Dept. of Experimental Medicine & Biochemical Sciences. University of Rome "Tor Vergata"

04/13/2012 Emerging Roles for Lgi Proteins in Nervous System Development and Function Dies Meijer Dept. of Cell Biology & Genetics. Erasmus MC. Rotterdam. Netherlands

04/27/2012 Cellular and Molecular Mechanisms of Neurogenesis from Glial Cells Magdalena Götz
Faculty of Medicine Department of Physiological Genomics, LMU, Helmholtz Zentrum Munich Institute of Stem Cell Research

05/04/2012 Babelians in the craddle. Learning two languages from 0 to 24 months
Brain and Cognition Unit. Dept. of Technology. Universitat Pompeu Fabra. Barcelona

05/11/2012 Neurovascular link: vessel and neuronal guidance Amparo Acker-Palmer
Molecular and Cellular Neurobiology. Institute of Cell Biology and Neuroscience. Frankfurt Institute for Molecular Life Science.

05/18/2012 Molecular mechanisms of synaptic plasticity in health and disease Jose Antonio Esteban Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa", CSIC, UAM, Madrid

05/25/2012 Molecular and Cellular Mechanisms of Memory Allocation in Neuronal Networks Alcino J. Silva Brain Research Institute. University of California, Los Angeles (UCLA). USA

06/01/2012 Symmetry is attractive and increases fitness but how does body symmetry emerge even though organs grow independently? María Domínguez Castellano Instituto de Neurociencias de Alicante







06/07/2012 Autonomic regulation of the bone marrow stem-cell niche Simon Mendez-Ferrer Fundación CNIC Carlos III, Madrid

06/08/2012 Building cortical circuits with experience Insights from visual cortex David Fitzpatrick
Max Planck Florida Institute, USA

06/14/2012 Local Protein Translation in Neurons Erin Schuman

Department of Synaptic Plasticity, Max Planck Institute for Brain Research, Frankfurt am Main, Germany



06/20/2012 The proline-rich membrane anchor (PRiMA)-linked form acetylcholinesterase in muscle and brain: oligomer assembly and transcriptional regulation Karl WK Tsim Hong Kong University of Science and Technology, China



Programa Científico

06/28 &29/2012 Jornadas IN Investigadores IN

Instituto de Neurociencias UMH-CSIC

09/28/2012 Neural coding underlying active object localization Karel Svoboda

Janelia Farm Resesearch Campus. Howard Hughes Medical Institute

10/05/2012 Molecular mechanisms of synaptic plasticity in the context of intellectual disabilities Claudia Bagni

University of Rome "tor Vergata", Italy & Faculty of Medicine/VIB Center for Biology of Disease Catholic University of Leuven, Belgium.

10/26/2012 Homeostatic plasticity: from synapses to the axon initial segment **Juan Burrone**

King's College London

Seminarios

11/09/2012 Growth factor signaling in development and disease of the nervous system **Yves Alain Barde** Biozentrum, University of Basel.

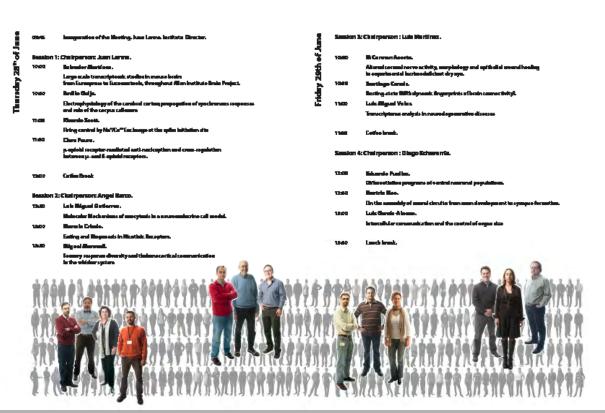
11/16/2012 Stimulus detection in the cortico-thalamic loop of the primate. **Javier Cudeiro** Universidade da Coruña

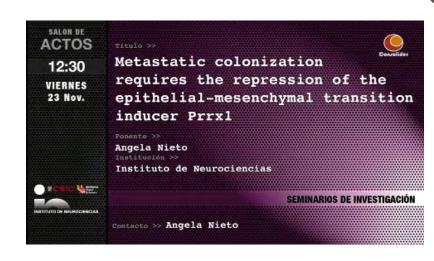
11/21/2012 Mimetización funcional de enzimas para diseño de catalizadores sólidos Avelino Corma Instituto de Tecnología Química -Universidad Politécnica de Valencia y CSIC

11/23/2012 Metastatic colonization requires the repression of the epithelial-mesenchymal transition inducer Prrx I Dra. Angela Nieto Instituto de Neurociencias

11/30/2012 The Literate Brain: Cognitive processes and neural pathways involved in reading. Manuel Carreiras Basque Center on Cognition, Brain and Language, Donostia- San Sebastián

12/14/2012 Architectural remodeling of neuronal cell nucleus in plasticity **Dr. Grzegorz Wilczynski** Nencki Institute, Warsow





Tesis doctorales

13-01-2012 Parra Martín Andrés

Cold thermoreceptors of the cornea: functional characteristics and physiological role

Director: Carlos Belmonte Martínez / Rodolfo Madrid

27-01-2012 Navarro Daniela Vanesa

Hormonas tiroideas maternas y desarrollo cortical fetal. Un modelo de hipotiroxinemia temprana en prematuros

Director: Pere Berbel Navarro

08-03-2012 Colonques Bellmunt Jordi

Análisis de las funciones de los genes GCM, PROS y MNB en la gliogénesis y la neurogénesis postembrionaria de Drosophila

Director: Francisco Tejedor Rescalvo

18-04-2012 Marcos Mondejar Paula

Topographic specification of thalamocortical projection: role of LHX2 transcription factor & targets cells at the ventral telencephalon

Director: Guillermina López Benditoz Bendito

07-05-2012 Crespo Enriquez Ivan

Experimental study of FGF8 morphogenetic activity in the establishment of neuroepithelial positional information in mouse brain development

Director: Salvador Martinez Perez / Diego Echevarria Aza

17-05-2012 Viosca Ros José

Common molecules in memory formation and congenital intellectual disability: a role for the RAS-ERK-CREB pathway in cognition

Director: Angel Barco Guerrero

31-05-2012 Lakoma Jarmila

Role of reelin in cortical neurogenesis.

Director: Luis García Alonso

20-07-2012 Torregrosa Hetland Cristina Juana

Papel del citoesqueleto subcortical de F-actina como elemento organizador de la maquinaria secretora en células cromafines bovinas

Director: Luis Miguel Gutiérrez Pérez

27-07-2012 Perales Cano Mercedes

El receptor auditivo y la vía auditiva central en un modelo transgénico de hipotiroidismo congénito (TSHRHYT) y sus alteraciones neuroquímicas.

Director: Carmen de Felipe Fernández / Jorge Prieto Cueto

13-11-2012 Slováková Jana

Functional analysis of the PDZ protein Canoe/AF-6 during Drosophila neural differentiation

Director: Ana Carmena

18-12-2012 Fons Romero Juan Manuel

El antagonismo entre Snail y Pax2 controla la plasticidad epitelial en el desarrollo embrionario.

Director: Angela Nieto Toledano















Otros actividades



Promega Prize to the best talk

9th Christmas Meeting del Instituto de Neurociencias

3nd Congress of 5P Sindrome and rare diseases

IV Simposium PROMETEO NEC₂. Anomalias genéticas del desarrollo cortical y disfunci ón cerebral

3nd Consolider & 8th IN Jornadas Científicas del Instituto de Neurociencias

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

"Brain Week 2012" actividades.









Francisco J. Sarabia Universidad Migast Hernández, Dote Aplicaciones do markoting on los avances de la investigación en Neuroclencia commo som meritierierdine in infanitenese, under que-empersonmeirerierie mezonador. Un harcierosmierie de
nuorito secretivo está in empezamen e sec robaldado
un sobre deservo está in empezamen e sec robaldado
un situador a destrumentimento un habelementa com
estadora destrumentimento a l'escuenciamento e
investigación demonitoriale "nesseccionamies".

Aní, as protentie
com pre en di er
ofenso hanciona
de cuento en









Cortes de Prensa

INVESTIGACIÓN ESPAÑOLA

Prrx1: el culpable de las metástasis

Al activarse hace que la célula enferma empiece a moverse y al apagarse que anide en otro tejido, extendiendo el cáncer a otros órganos.

LD/AGENCIAS

Un grupo de investigadores españoles ha hallado un nuevo componente celular que impide que las células aniden en otros órganos y generen nuevos focos de cáncer y ha constatado, además, que frenar el flujo de células cancerosas favorece la propagación de tumores.

Estas son algunas condusiones de un estudio que se publica en la revista Carcer Cell, en el que participan científicos del Instituto de Neurociencias (centro mixto del CSIC y la Universidad Miguel Hernández) y del Instituto de Investigaciones Biomedicas Alberto Sols (centro mixto de la Universidad Autónoma de Madrid



y CSIC). Además, ha contado con la colaboración del Instituto de Investigación Biemedica de Bellvitge y la Fundación MD Anderson.

En concreto, los investigadores han descrito el componente celular PITXII, cuya presencia en los tumores primarios puede impedir la generación de metástasis, la causa de más del 90 por ciento de las muertes por cancer, según sendas notas del CSIC y la Autónoma de Madrid. Las células cancerosas se desprenden del tumor original y se diseminan por el cuerpo anciándose a otros órganos y formando nuevos tumores denominados metástasis.

Esta investigación señala que el componente celular Prox1 impide que células concerosas aniden en otros órganos y, por lo tanto, generen nuevos focos de cáncer.

Para que un foco de cáncer se propague a otros órganos sus células sufren un proceso conocido como transición epitello-mesénquima (EMT, de sus siglas en inglés) debido al cual se vuelven móviles e invasivas, y comienzan a viajar por el torrente sanguíneo. No obstante, para volver a anciarse a un nuevo drgano o telido deben recuperar sus características iniciales, es decir, perder la movilidad.

Este trabajo ha detectado que la transición de célula cancerosa móvil a inmóvil implica la perdida del componente Prix1.

La investigadora del Instituto de Neurociencias Ángela Nieto, que ha dirigido el estudio, ha detallado:
"Aunque este componente es uno de los factores que favorecen la diseminación inicial de las células cancerosas y su llegada a otros órganos, es necesario que se apague para que esas células se agrupen para formar otros tumores". Los tumores con elevadas cardidades de Prox1 son, por tanto, los de mejor pronóstico ya que no pueden formar metástasis.

Los resultados de esta investigación básica han sido obtenidos gracias al estudio de diversos modelos animales: pollo, pez cebra y ratón, y el análisis de muestras de pagentes.