# NSTITUTO DE NEUROCIENCIAS MEMORIA 2014





#### **MEMORIA 2014**

Salutación

Un poco de historia

Donde estamos

Qué hacemos

A donde vamos

Hitos científicos

El instituto en cifras

Unidades de investigación

Lineas de investigación

Grupos de investigación

Colaboraciones y convenios

Servicios comunes e instilaciones

Programa de doctorado

Técnicos y administración

**Publicaciones** 

Seminars

Tesis doctorales

Otras actividades

Cortes de prensa





## Salutación

Juan Lerma: Director



n el año 2014 y a pesar de la profundización de los recortes en inversión en I+D en nuestro País, el Instituto de Neurociencias ha seguido navegando en este mar revuelto manteniendo el nivel de los ingresos por proyectos competitivos y aportando una serie importantes hitos científicos. Todo ello ha venido refrendado por la consecución de la acreditación como "Centro de Excelencia Severo Ochoa", que nos fue oficialmente entregada en el mes de Junio. Ello nos llena de orgullo y otorga nuevos ímpetus para el futuro.

Hay que resaltar que, en las postrimerías de 2014, hemos despedido a dos compañeros extraordinarios que han decidido aceptar ofertas tentadoras en el extranjero. Oscar Marín, que pasa a dirigir el Centro MRC de Neurobiología del Desarrollo del King's College en Londres, y Beatriz Rico, que se incorporó a ese mismo Centro como Profesor e Investigador del mismo. En la despedida oficial de todo el Instituto, ambos expusieron los hitos obtenidos en su paso por el mismo desde que volvieron de su estancia postdoctoral en EE.UU. Ambos recibieron una placa ofrecida por todos los compañeros en señal de recuerdo. Quizá alguno piense que esta marcha es el resultado natural de la crisis económica y científica que está sufriendo España. Ni mucho menos. Esto no es sino una constatación del éxito del Instituto de Neurociencias en los años precedentes, habiéndose posicionado como semillero de importantes figuras internacionales de la Neurociencia. La movilidad es algo inherente a la actividad científica. Nuestro problema radica en carecer de las necesarias facilidades para su reemplazo, impuesto por el sistema en el que estamos inmersos.

Otro compañero, Alfonso Fairén, ha alcanzado la edad de jubilación e igualmente, ha dejado de pertenecer al Instituto, tras estar en el mismo desde su inicio como centro mixto. Siempre le recordaremos y le deseamos una gozosa jubilación que le permita realizar lo que nunca tuvo tiempo de hacer.

Por otra parte, la clasificación del personal indica que mantenemos una proporción estable de aproximadamente 60% de mujeres y 40% de hombres, y en torno al 20 % de nuestro personal viene de otros países. Llamativamente, más del 30% de nuestros investigadores contratados siguen teniendo origen no español, lo que habla del grado de internacionalización de nuestro centro.

Cumpliendo la misión del IN de generar conocimiento en torno al cerebro y sus mecanismos, este último año el IN ha realizado un buen número de hallazgos relevantes, una selección de los cuales podrá encontrar el lector en la sección específica de esta memoria.

En términos de productividad, este año se evidencia la llegada del centro a un nivel de estabilización tanto en el número de artículos respecto al de años anteriores tanto en el factor de impacto medio de las revistas en las que están publicados, como en el número de citas cosechadas por las mismas.

En el año transcurrido, el IN ha sido objeto de una serie de acciones relevantes. Por ejemplo, el Instituto fue distinguido con el premio "Importantes del Año" que otorga el diario Información. Este galardón fue entregado por el Presidente de la Generalitat Valenciana, Albert Fabra el día 19 de Febrero de 2015 en un acto solemne. Igualmente, la Cátedra de Neurobiología "Remedios Caro Almela" fue distinguida con uno de los premios del Consejo Económico y Social de la UMH. Varios miembros del IN han conseguido reconocimientos significativos a su labor investigadora. Por una parte, Angel Barco y Eloisa Herrera han sido nombrados miembros del Editorial Board de la revista Molecular Brain, y ésta última consiguió el XV premio "Alberto Sols" al mejor trabajo científico. Carlos Belmonte fue galardonado con el Premio "Luis Federico Leloir" por el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación de Argentina y Juana Gallar lo fue con la Dean's Award Lecture in Neuroscience por la Facultad de Medicina de la Universidad del Estado de Lousiana. Juan Lerma fue elegido Secretario General-Electo de la Federación de Sociedades Europeas de Neurociencia (FENS) y Miembro del Board del European Brain Council. Por último, Guillermina López-Bendito fue elegida entre los primeros 20 miembros de la Young Investigator Network of Excellence patrocinada por FENS y la Fundación Kavli. Con ello el IN y sus miembros siguen reforzando su presencia nacional e internacional.

En 2014, los grupos del IN ha continuado con un cierto grado de contención de gasto, seguramente debido a los no buenos augurios sobre la financiación de la investigación científica en España. Lógicamente, es necesario buscar estrategias que prevengan que la crisis de financiación de la ciencia en España amenace las estructuras más fundamentales del Instituto. La concurrencia, con éxito, por parte de varios investigadores a las convocatorias del European Research Council y otros programas del Horizonte 2020, es la salida natural a la crisis española. En el IN seguimos empeñados en incorporar al Centro las técnicas más modernas que permitan a nuestros investigadores realizar los experimentos más punteros y avanzar en el conocimiento del cerebro en igualdad con nuestros colegas europeos o americanos.

También hay que destacar, que el master impartido por personal de nuestro Instituto: "Master in Neuroscience: from research to clinics" sigue aumentando significativamente el número de preinscripciones, si bien y como en años anteriores, en el 2014 sólo se admitieron a 14 estudiantes.

#### Salutación

En 2014 hemos seguido colaborando con la Semana Mundial del Cerebro a través de la organización de diversos actos de divulgación y jornadas de puertas abiertas que ha permitido la visita al Instituto de más de 900 personas. Queremos insistir en que el conocimiento íntimo del cerebro cambiará el modo de pensar y actuar de la sociedad del futuro y por tanto, la Neurociencia está llamada a modificar las actitudes y costumbres humanas de forma radical. En esa tarea, quiero agradecer a todos los que mediante su esfuerzo, en uno u otro puesto a lo largo de este año, han contribuido a la misión del IN situándolo en el nivel científico en el que se encuentra, y a las instituciones a las que pertenecemos, CSIC y UMH, por el continuo apoyo a nuestra actividad investigadora. Por lo demás, esperamos que el reciente reconocimiento como Centro de Excelencia Severo Ochoa nos dote de posibilidades añadidas para desarrollar nuestro programa de investigación en los años venideros.

# Un poco de historia

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 Hernández de Elche (UMH). Durante ese

periodo, laboratorios y servicios del IN se estuvieron ubicados en el edificio de Departamentos de la Facultad de Medicina del Campus Universitario de San Juan. En 2000 el IN se convierte en un Centro Mixto de la UMH y el CSIC, mediante la firma de un convenio entre ambas instituciones. A partir de ese momento, se empieza a incorporar personal científico de plantilla del CSIC así como jóvenes investigadores reclutados a través del Programa Ramón y Cajal.

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



# Donde estamos

I 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

no de los grandes retos que se le plantea a la ciencia y a la sociedad actual es comprender cómo funciona el cerebro, con el fin de entender mejor las bases biológicas de la conducta humana y funciones tan variadas como la consciencia, las emociones, las sensaciones, el lenguaje o el control del movimiento. Las enfermedades neurológicas, en particular las psiquiátricas y las neurodegenerativas, representan hoy un serio problema de salud en los países desarrollados y constituyen una carga social cada vez mayor. Desafortunadamente, las causas de tales enfermedades están aún lejos de ser entendidas y por este motivo muchos países desarrollados dedican cada vez más atención al estudio del sistema nervioso.

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

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

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



#### Qué hacemos

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

Con la incorporación tanto de jóvenes investigadores como de investigadores seniors y de reconocido prestigio internacional, en los últimos años se ha producido un incremento significativo en personal. El IN acoge actualmente 38 investigadores de plantilla (20 pertenecientes a la Universidad, 18 del CSIC), 6 investigadores contratados, 172 investigadores pre y posdoctorales y 96 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.



### A donde vamos

n 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 esbozaron las líneas maestras para su consolidación, con el claro objetivo de convertirse en un centro de excelencia en el Área. Europea de Investigación. En el III Plan de Acción diseñado en 2014, se reafirma la vocación de excelencia del Centro y su intención de reforzar y concretar algunas de las actuales líneas de investigación experimental dirigidas al estudio del sistema nervioso. Se aboga por avanzar hacia abordajes multidisciplinares y de sistemas y fortalecer la investigación del IN en torno a las patologías del sistema nervioso. Ello se está llevando a cabo mediante la incorporación al IN de tecnología adecuada y la búsqueda de colaboraciones con hospitales y centros del sistema de salud. El desarrollo de plataformas tecnológicas punteras, como la de técnicas de imagen dirigidas al estudio y exploración del cerebro, es otra de las metas del IN. El instituto posee una clara vocación internacional y sigue buscando la incorporación de científicos destacados de todos los países y la colaboración intensa con otros centros de investigación, particularmente los europeos.















## Hitos científicos

- Determinado por primera vez el impacto de las alteraciones en la estructura tridimensional de la cromatina neuronal en la función neuronal y el comportamiento animal. El estudio también identifica genes asociados con enfermedades neuro-psiquiátricas que son particularmente sensibles a regulación epigenética a través de cambios en la arquitectura de la cromatina.
- Descubierto un nuevo mecanismo por el cual las interacciones entre un número limitado de señales en el axón pueden multiplicar las respuestas en el desarrollo, lo que es crucial para la formación de la conectividad cerebral.
- Descubiertas nuevas claves sobre la conectividad neuronal que determinan la sorprendente estabilidad y resistencia a fallos en cascada en las redes cerebrales. El cerebro compensa la inestabilidad que caracteriza a los sistemas conectados en red y que afecta a multitud de infraestructuras creadas por el hombre siguiendo unas sencillas reglas de interconexión que has sido ahora desveladas. Este descubrimiento tiene importantes repercusiones tecnológicas.
- Desarrollo de un nuevo método de proyección de imagen de MRI del sistema nervioso central de ratón que proporciona detalles anatómicos sin precedentes en embriones jóvenes. La altísima resolución de este método rápido y confiable permite identificar la mayoría de las estructuras transitorias y tractos nerviosos del prosencéfalo embrionario del ratón, así como defectos anatómicos sutiles en ratones mutantes.
- Descubiertos los circuitos neuronales y los mecanismos computacionales que permiten al cerebro mejorar la calidad de las imágenes de baja resolución captadas por el ojo.
- Identificado Eml1 como un nuevo gen mutado en malformaciones humanas de la corteza cerebral y el papel de este gen en la regulación de la posición de las células progenitoras en la corteza del ratón. Este estudio demuestra la importancia de las células progenitoras embrionarias en la patogenia de las malformaciones del cerebro humano y la epilepsia severa.
- Descubierto cómo el aumento de la osmolalidad de la lágrima, hasta niveles equivalente a los observados en el ojo seco evaporativo, aumenta la actividad basal de los termorreceptores corneales sensibles al frío, lo que puede constituir la base de las sensaciones de disconfort desarrolladas durante la enfermedad de ojo seco.

#### Hitos científicos

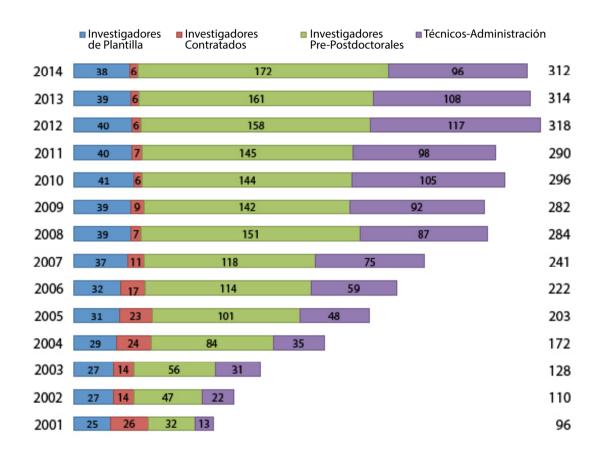
- Descubiertos los requerimientos para la inserción de los receptores de kainato en la sinapsis y el papel fundamental que juegan las subunidades de alta afinidad en este proceso.
- Identificación de un patrón alterado de expresión génica en la vía de señalización de Notch en la corteza prefrontal dorsolateral y la amígdala de víctimas suicidas.
- Demostración de que la derrota social durante la adolescencia incrementa la vulnerabilidad por el consumo de alcohol en ratones.

#### Patentes:

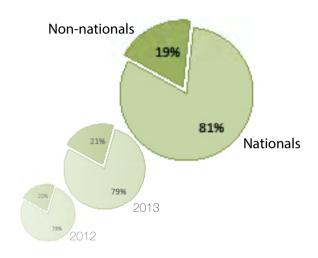
- "Composicion Farmaceutica para el Tratamiento de la Epifora".
  Patente Patente No. ES2408132. Fecha de concesión: 28-03-2014. UMH y CSIC.
- Método para Determinar la Enfermedad de Alzheimer Mediante Detección de Glicoproteínas Portadoras del Glicoepítopo HNK-1 Patente No. P201130290. Fecha de Concesión: 31-01-2014. UMH
- Uso de Antagonistas del Receptor TRPA1 para el Tratamiento de Enfermedades Asociadas a Infecciones Bacterianas. Patente No.P201131503. Fecha de Concesión: 30-05-2014. UMH y CSIC
- Non-human Animal Model for Autism Spectrum Disorders, Anxiety and/or Depression. Patente No. P201431268. Fecha de solicitud: 29-08-2014. CSIC

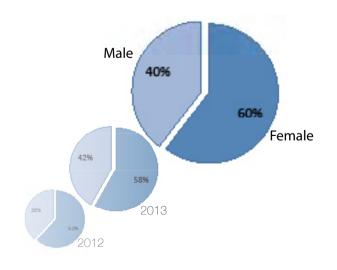
# El instituto en cifras

#### Personal por Categoria



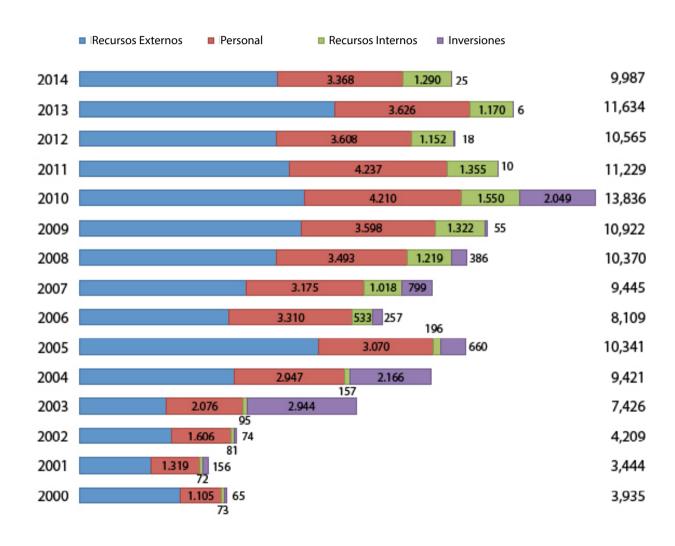
#### Personal por Origen y Genero



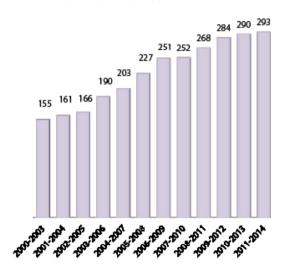


#### El instituto en cifras

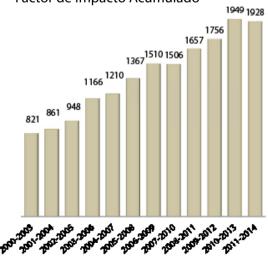
#### Evolucion de los Presupuestos en Miles de Euros



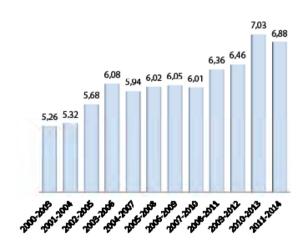
#### Número de Artículos



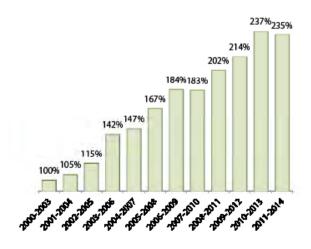
Factor de Impacto Acumulado



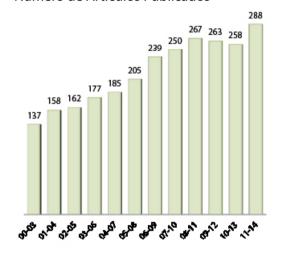
#### Factor de Impacto Medio



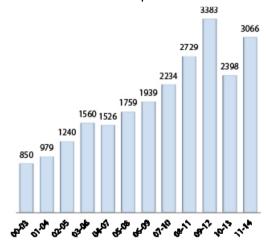
#### **Cumulative Impact Factor Increase**



Número de Artículos Publicados



#### Citaciones de Publicaciones por Periodo



Address=((neurosci OR neuroci OR neurosciences OR neurociencias OR neurociencias) AND (alicante OR alacant OR dalacant)) AND Document Type=(Article OR Review) NOT Author=(alio OR cuenca)

# Unidades de investigación

### Neurobiología Celular y de Sistemas Coord: M. Maravall

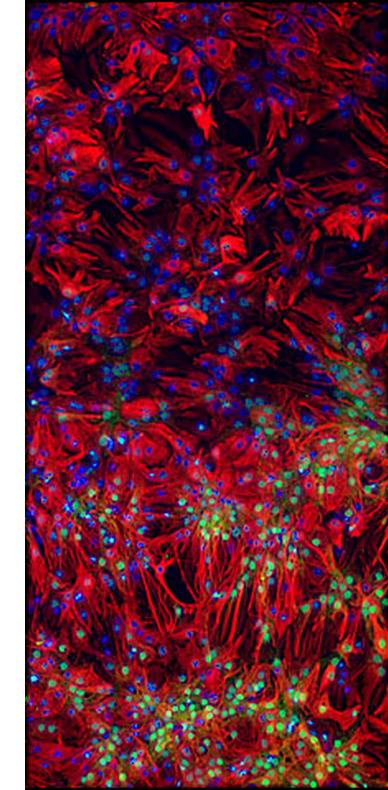
En la Unidad de Neurobiología Celular y de Sistemas se agrupan investigadores que tienen en común el empleo preferente, aunque no exclusivo, de técnicas electrofisiológicas, de computación y de imagen para investigar el funcionamiento de la corteza cerebral y de diversos sistemas sensoriales.

### Neurobiología del Desarrollo Coord: A. Nieto

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

### Neurobiología Molecular Coord: L. M. Gutiérrez

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



# 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 grupos que componen esta línea de Investigación es el entendimiento de los genes y mecanismos que regulan y coordinan estas decisiones celulares.

### Transmisión y Plasticidad Sinápticas Coord: J. Lerma

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

### 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.

### 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.

### 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.

### 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.



# 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 y sus trastornos

Angel Barco

Neurogénesis y expansión cortical Víctor Borrell

Control molecular de la mielinización axonal Hugo Cabedo UMH

Plasticidad de los circuitos cerebrales
Santiago Canals Gamoneda

Proteinas PDZ y redes de señalización Ana Carmena <sub>CSIC</sub>

Neurobiología molecular de receptores nicotínicos neuronales

Manuel Criado UMH

Neurociencia celular y conductual Carmen de Felipe UMH 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 <sub>UMH</sub>

Transducción sensorial mecánica en mamíferos Ana Gomis <sub>CSIC</sub>

Mecanismos moleculares de la neurosecreción Luis M. Gutiérrez <sub>UMH</sub> Salvador Viniegra <sub>UMH</sub>

#### Grupos de investigación

Desarrollo y ensamblaje de los circuitos bilaterales en el sistema nervioso

Eloísa Herrera

Fisiología Sináptica

Juan Lerma <sub>CSIC</sub>

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 <sub>CSIC</sub>

Laboratorio de Neurociencia Visual Luis M. Martínez

Embriología experimental
Salvador Martínez
UMH
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 <sub>UMH</sub> Salvador Sala <sub>LIMH</sub>

Neurogenética molecular Francisco Tejedor <sub>CSIC</sub>

Transducción sensorial y nocicepción Félix Viana<sub>CSIC</sub> Roberto Gallego<sub>UMH</sub> Carlos Belmonte

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

Juan J. Ballesta <sub>UMH</sub>

os 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

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

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 α7.

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. Investigador Principal Juan J. Ballesta

Colaborador Clínico Carlos del Pozo



Implicación de los receptores nicotínicos de acetilcolina en la enfermedad renal crónica | Publicaciones Seleccionadas

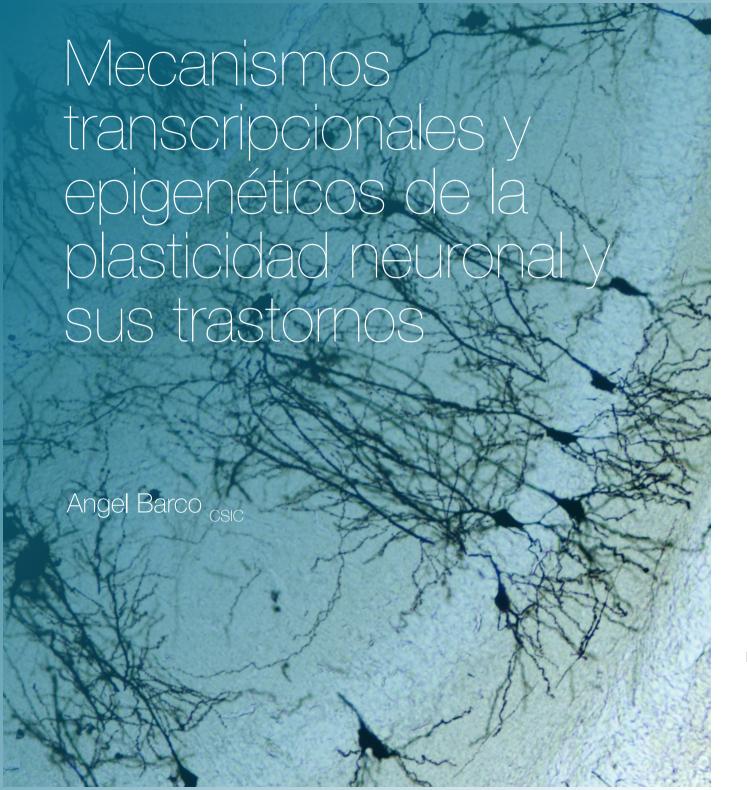
Ballesta, J.J., Cremades, J., Rodriguez-Muñoz, M., Garzón, J., Faura, C.C. (2012) Sensitivity to  $\mu$  Opioid Receptor Mediated Antinociception is Determined by Cross—regulation Between  $\mu$  and  $\delta$  Opioid Receptors at Supraspinal level **British Journal of Pharmacology** 166: 309-326

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 M1 transmembranedomaingovernsthebiogenesis of homomeric neuronal nicotinic receptors 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-1. **TheJournal of Neuroscience** 17: 6554-6564.



stamos 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 Mecanismos transcripcionales y epigenéticos de la plasticidad neuronal y sus trastornos

conexiones sinápticas específicas. Estos cambios requieren a su vez de cambios en la expresión génica de las neuronas. Diversos factores de transcripción han sido implicados en este proceso. En nuestro laboratorio investigamos el papel de CREB y de otros factores de transcripción regulados por actividad en el cerebro adulto usando una aproximación multidisciplinar que combina estudios de genética, biología molecular y celular, electrofisiología y estudios de conducta.

■ Contribución de mecanismos epigenéticos a la plasticidad neural y la etiología de enfermedades neuropsiquiátricas: En el laboratorio, estamos interesados en explorar el papel que juega la modificación covalente de histonas y la metilación del DNA en procesos de aprendizaje, estabilidad de memoria y otros cambios persistentes del comportamiento. También investigamos en animales modelos la relación entre fallos en esos mecanismos y diversos trastornos neurológicos, tales como el corea de Huntington y algunos síndromes de discapacidad intelectual asociados a mutaciones en la maquinaria epigenética.

En ambos proyectos utilizamos nuevas tecnologías de la era postgenómica, tales como microarrays y diversas técnicas basadas en secuenciación masiva, para identificar nuevos genes candidatos implicados en plasticidad, aprendizaje y memoria.

Investigador Principal

Angel Barco

Associated Investigator Luis M. Valor

Investigador Doctores

Beatriz del Blanco

José P. López-Atalaya

Predoctorales

Anna Fiorenza Deisy Guiretti Michal Lipinski Alejandro Medrano Marilyn Scandaglia

Personal Técnico

Román Olivares



- Fiorenza A, Lopez-Atalaya JP, Rovira V, Geijo-Barrientos E and Barco A. (2015) Blocking miRNA biogenesis in adult forebrain neurons enhances seizure susceptibility, fear memory and food intake by increasing neuronal responsiveness. **Cereb Cortex** 2015 Jan 16. pii: bhu332. [Epub ahead of print]
- Lopez-Atalaya J, and Barco A (2014) Can changes in histone acetylation contribute to memory formation? **Trends Genet** 30(12):529-39.
- Ito S, Magalska A, Alcaraz-Iborra M, Lopez-Atalaya JP, Rovira V, Contreras-Moreira B, Lipinski M, Olivares R, Martinez-Hernandez J, Ruszczycki B, Lujan R, Geijo-Barrientos E, Wilczynski GM and Barco A. (2014) Loss of neuronal 3D chromatin organization causes transcriptional and behavioural deficits related to serotonergic dysfunction. **Nat Commun** *5:4450*.
- Lopez-Atalaya JP, Ito S, Valor LM, Benito E and Barco A. (2013) Genomic targets, and histone acetylation and gene expression profiling of neural HDAC inhibition. **Nucleic Acids Res** 41(17): 8072-84.
- Valor LM, Guiretti D, Lopez-Atalaya JP and Barco A (2013) Genomic landscape of transcriptional and epigenetic dysregulation in early-onset polyglutamine disease **J Neurosci** 33(25): 10471-82
- Benito E, Valor LM, Jimenez-Minchan M, Huber W and Barco A. (2011) Comparative transcriptomics identifies CREB as a primary hub of activity-driven neuronal gene expression. **J Neurosci** 31(50): 18237-50.
- Lopez-Atalaya JP, Ciccarelli A, Viosca J, Valor LM, Jimenez-Minchan M, Canals S, Giustteto M and Barco A. (2011) CBP is required for environmental enrichment-induced neurogenesis and cognitive enhancement. **EMBO J** 30(20): 4287-98.
- Valor LM, Jancic D, Lujan R and Barco A. (2010) Ultrastructural and transcriptional profiling of neuropathological misregulation of cAMP-response element binding protein function. **Cell Death Differ** 17(10):1636-44.
- Benito E and Barco A. (2010) CREB's control of intrinsic and synaptic plasticity: Implications for CREB-dependent memory models. **Trends**Neurosci 33(5): 230-40.

Mecanismos transcripcionales y epigenéticos de la plasticidad neuronal y sus trastornos | Publicaciones Seleccionadas

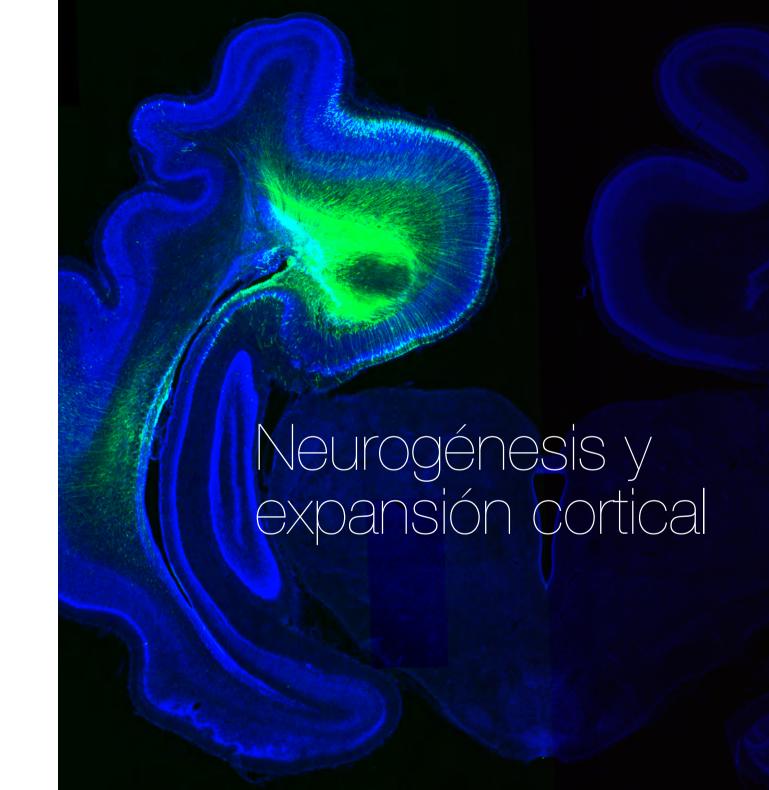
Barco A, Patterson S, Alarcon JM, Gromova P, Mata-Roig M, Morozov A and Kandel ER. (2005) Gene expression profiling of facilitated L-LTP in VP16-CREB mice reveals that BDNF is critical for both the Mantenimiente of LTP and for synaptic capture. **Neuron** 48(1): 123-137.

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.

### Víctor Borrell <sub>CSIC</sub>

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



#### Neurogénesis y expansión cortical

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

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

Víctor Borrell

Investigador Doctor

Camino de Juan

Predoctorales

Isabel Reillo

Maria Ángeles Martínez

Adrián Cárdenas

**Ugo Tomasello** 

Virginia Fernández

Cristina Llinares Benadero

Personal Técnico

Esther Picó

Administración

**Beatriz Yunta** 



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

BorrellV\*, Calegari F\* (2014) Considerations on Cortical Development, Evolution and Cell Cycle Length of Neural Stem Cells. **Neurosci Res** 86C:14-24

Kielar M, Tuy FPD, Lebrand C, Bizzotto S, De Juan C, Poirier K, Oegama R, Mancini G, Bahi-Buisson N, Olaso R, Le Moing AG, Boutourlinsky K, Boucher D, Carpentier W, Berquin P, Deleuze JF, Belvindrah R, Borrell V, Welker E, Chelly J, Croquelois A, Francis F (2014) "Mutations in the microtubule-associated protein Eml1 lead to ectopic progenitors and heterotopia formation during cortical development in mouse and human" Nat Neurosci 17:923-933.

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

Pilz GA, Shitamukai A, Reillo I, Pacary E, Schwausch J, Stahl R, Ninkovic J, Snippert HJ, Clevers H, Godinho L, Guillemot F, Borrell V, Matsuzaki F, Götz M (2013) "Amplification of progenitors in the mammalian telencephalon includes a novel radial glia cell type". **Nat Comm** 4:2125.

Nonaka-Kinoshita M, Reillo I, Artegiani B, Martínez-Martínez MA, Nelson M, Borrell V\*, Calegari F\* (2013) "Regulation of Cerebral Cortex Size and Folding by Expansion of Basal Progenitors". **EMBO** 32:1817-1828.

Stahl R, Walcher T, De Juan C, Pilz GA, Capello S, Irmler M, Sanz-Anquela JM, Beckers J, Blum R, Borrell V, Götz M (2013) "TRNP1 regulates expansion and folding of the mammalian cerebral cortex by control of radial glial fate". **Cell** 153:535-549.

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

Reillo I, Borrell V (2012) "Germinal zones in the developing cerebral cortex of ferret: ontogeny, cell cycle kinetics and diversity of progenitors". **Cerebral Cortex** 22:2039-2054.

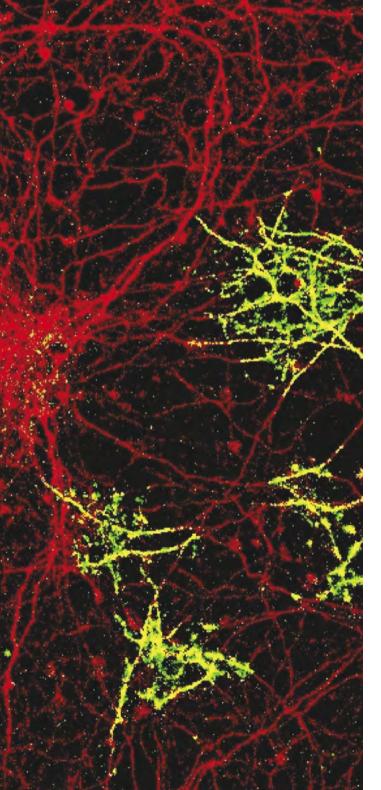
Borrell V, Reillo I (2012) "Emerging roles of neural stem cells in cerebral cortex development and evolution". **Developmental Neurobiology** 72:955-971.

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** *77:457-471*.

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

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



# Control molecular de la mielinización axonal

Hugo Cabedo UMH

a 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 neurofibromas. semejante de los Curiosamente, y de nuevo reproduciendo lo que ocurre en la neurofibromatosis, parte de estos ratones (aproximadamente un 15%) desarrolla tumores muy agresivos en ganglios y nervios periféricos que provocan profundas alteraciones funcionales.

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

Investigador Principal

Hugo Cabedo

Investigador Doctor

Clara Gomis

Predoctoral

Sergio Velasco

Ayudantes de Investigación

Ángeles Casillas

Virginia Martín Arranz

#### Control molecularde la mielinización axonal





- Gomez-Sanchez JA, Gomis-Coloma C, Morenilla-Palao C, Peiro G, Serra E, Serrano M, Cabedo H (2013) Epigenetic induction of the Ink4a/Arf locus prevents Schwann cell overproliferation during nerve regeneration and after tumorigenic challenge. **Brain** *Brain*. 2013 Jul;136(Pt 7):2262-78. doi: 10.1093/brain/awt130. Epub 2013 Jun 6.
- Donier E, Gomez-Sanchez JA, Grijota-Martinez C, Lakomá J, Baars S, Garcia-Alonso L, Cabedo H. (2012) L1CAM binds ErbB receptors through Ig-like domains coupling cell adhesion and neuregulin signalling. **PLoS One** 2012;7(7):e40674
- Morenilla-Palao C, Pertusa M, Meseguer V, Cabedo H, Viana F. (2009) Lipid raft segregation modulates TRPM8 channel activity. **J Biol Chem.** 3;284(14):9215-24.
- Gomez-Sanchez JA, , Lopez de Armentia M, Lujan R, Kessaris N, Richardson WD, Cabedo H. 2009) Sustained axon-glial signaling induces Schwann cell hyperproliferation, Remak bundle myelination, and tumorigenesis. **J Neurosci.** 29(36), 11304 11315.
- Pertusa M\*, Morenilla-Palao C\*, Carteron C, Viana F, Cabedo H. (2007) Transcriptional control of cholesterol of biosynthesis in Schwann cells by axonal neuregulin 1. **J. Biol. Chem.** 282(39):28768-78.
- Carteron C, Ferrer-Montiel A, Cabedo H. (2006) Characterization of a neural-specific splicing form of the human neuregulin 3 gene involved in oligodendrocyte survival. **J Cell Sci.** 119(Pt 5):898-909.
- Cabedo, H\*., Carteron, C., Ferrer-Montiel, A. (2004). Oligomerization of the sensory and motor neuron-derived factor prevents protein O-glycosylation. J. Biol Chem. 279(32): 33623-33629 (\*corresponding author).
- 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.

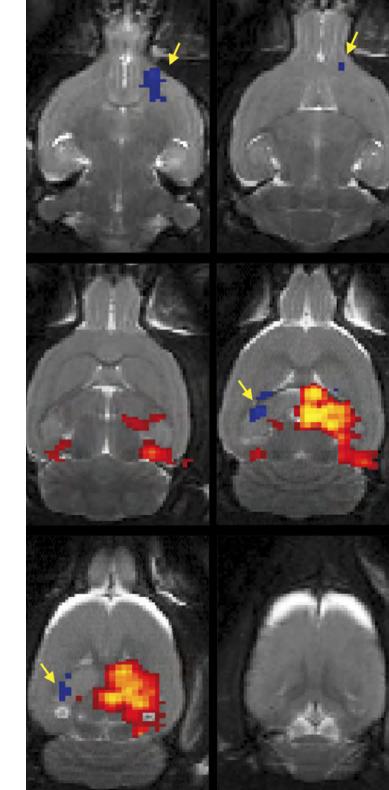
## Plasticidad de los circuitos cerebrales

Santiago Canals Gamoneda <sub>CSIC</sub>

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

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

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



#### Plasticidad de los circuitos cerebrales

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

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

En la segunda línea de investigación pretendemos estudiar los mecanismos del acoplamiento neurometabólico y neurovascular que mantienen la función cerebral. Nuestro objetivo aquí es doble; por un lado pretendemos entender los requerimientos energéticos de la señalización

neuronal así como su repercusión en la fisiología (estrategias eficientes de codificación) y patología (ictus, anoxia, concusión) del sistema nervioso. Por otro lado, queremos conocer de forma precisa y cuantitativa las bases neurofisiológicas de la señal BOLD (blood-oxygen-level-dependent signal), con el fin de mejorar la interpretación de los datos de RMNf.

Investigador Principal

Santiago Canals Gamoneda

Associated Investigator

**Richard Morris** 

Predoctorales

Efrén Álvarez Salvado Andrea Moreno Carretón Pierrick Jego Jose María Caramés

**TechnicalStaff** 

Begoña Fernández Nuñez Vicente Pallarés Picazo

#### Plasticidad de los circuitos cerebrales



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

Dudek M, Abo-Ramadan U, Hermann D, Brown M, Canals S, Sommer WH, Hyytiä P. (2014) Brain activation induced by voluntary alcohol and saccharin drinking in rats assessed with manganese-enhanced magnetic resonance imaging. **Addict. Biol.** *In Press doi: 10.1111/adb.12179* 

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

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

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

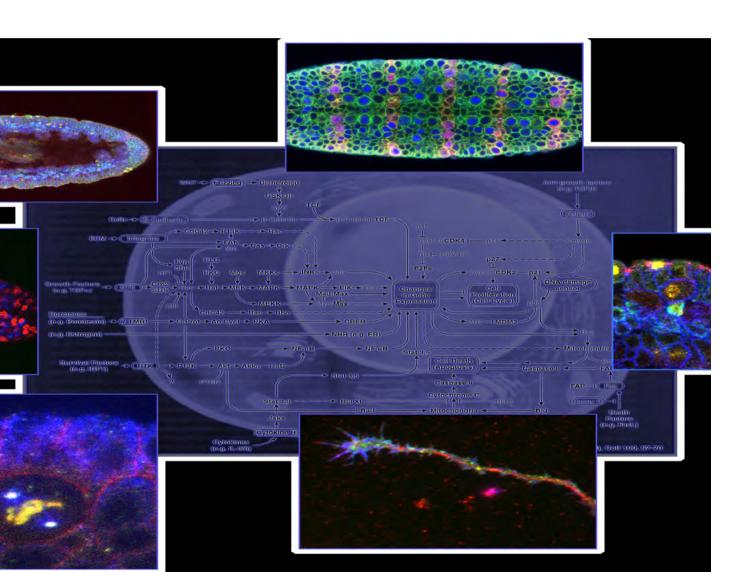
Moreno A, Jego P, de la Cruz F, Canals S. (2013) Neurophysiological, metabolic and cellular compartments that drive neurovascular coupling and neuroimaging signals. **Front Neuroenergetics** *5:3 doi: 10.3389/fnene.2013.00003* 

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

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

### Proteinas PDZ y redes de señalización

Ana Carmena csic



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

#### Proteinas PDZ y redes de señalización

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

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

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

de su tratamiento farmacológico.

Investigador Principal

Ana Carmena

And Carmena

Investigador Doctor Maribel Franco Redrejo

Predoctorales

Alyona Keder Noemí Rives-Quinto

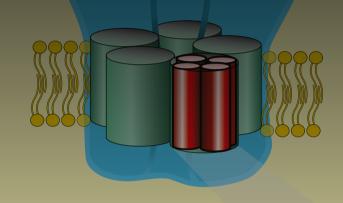
Personal Técnico Stephan Speicher

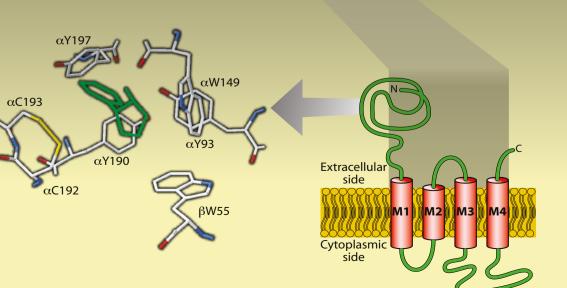


- Pérez-Gómez, R., Slováková, J., Rives-Quinto, N., Krejci, A. and Carmena, A. (2013) A Serrate-Notch-Canoe complex mediates glial-neuroepithelial cell interactions essential during Drosophila optic lobe development **J Cell Sci.** 126, 4873-4884
- Keder, A.and Carmena, A. (2013) Cytoplasmic protein motility and polarized sorting during asymmetric cell division **WIREs Dev Biol.** *Doi:* 10.1002/wdev.116
- Carmena, A. (2012) A big new job for small GTPases. Small GTPases 3 (3): 1-4
- Slováková, J., Speicher, S., Sánchez-Soriano, N., Prokop, A. and Carmena, A. (2012) The Actin-Binding Protein Canoe/AF-6 Forms a Complex with Robo and Is Required for Slit-Robo Signaling During Axon Pathfinding at the CNS Midline J Neurosci 32 (29): 10035-10044.
- Slováková, J. and Carmena, A. (2011) Canoe/AF-6 functions at the CNS midline glia in a complex with Shotgun and Wrapper-Nrx-IV during neuronglia interactions. **Development**, 138: 1563-1571.
- Carmena, A\*., Makarova, A. and Speicher, S. (2011) The Rap1-Rgl-Ral signaling network regulates neuroblast cortical polarity and spindle orientation. **J Cell Biol**, 195: 553-562. (\*corresponding author)
- Carmena, A. (2009) Aproaching Drosophila development through proteomic tools and databases: At the hub of the post-genomic era. **Mech. Dev.** 126: 761-770.
- Speicher, S., Fischer, A., Knoblich, J and Carmena, A. (2008). The Drosophila PDZ Protein Canoe Regulates the Asymmetric Division of Neural and Muscle Progenitors. **Current Biology**, 18:831-838.
- Carmena, A. (2008) Signaling networks during development: the case of asymmetric cell division in the Drosophila nervous system. **Dev. Biol.** 321: 1-17.
- Carmena, A\*, Speicher, S and Balylies, M. (2006) The PDZ protein Canoe/AF-6 Links Ras-MAPK, Notch and Wingless/Wnt Signaling Pathways by Directly Interacting with Ras, Notch and Dishevelled. **PLoS ONE** 1(1): e66. doi:10.1371/journal.pone.0000066 (\*corresponding author)

- 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 <sub>UMH</sub>

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

Neurobiología molecular de receptores nicotínicos neuronales

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

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

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

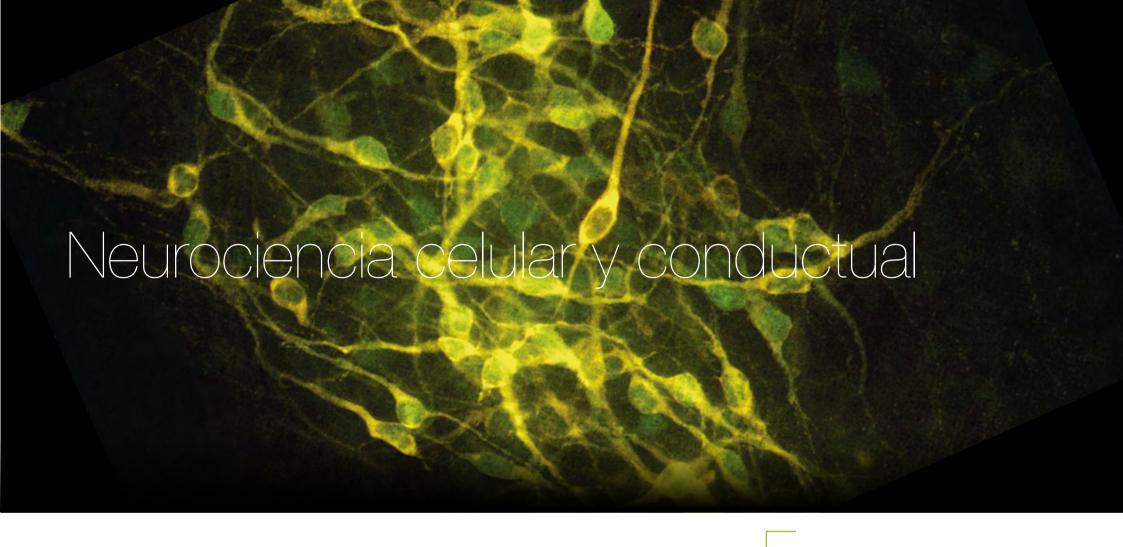
Investigador Principal

Manuel Criado

Personal Técnico Susana Gerber



- 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 heteromeric 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. **Biochim. Biophys. Acta Biomembranes** 1798, 654-659.
- Aldea, M., Castillo, M., Mulet, J., Sala, S., Criado, M., Sala, F. (2010) Role of the extracellular transmembrane domain interface in gating and pharmacology of a heteromeric neuronal nicotinic receptor **J. Neurochem.** 113, 1036-1045
- Alexander, J., Sagher, D., Krivoshein, A., Criado, M., Jefford, G., Green, W. (2010) Ric-3 promotes alpha7 nicotinic receptor assembly and trafficking through the ER sub-compartment of dendrites. **J. Neurosci.** 30, 10112-10126



Carmen de Felipe <sub>UMH</sub>

n 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

#### Neurociencia celular y conductual

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.

Investigador Principal

Carmen de Felipe

Personal Técnico

Luis Navarro

Predoctoral

Eva del Rio

- Delgado-Morales R; del Rio, E; Gomez-Roman, A; Bisagno, V; Nadal, R; de Felipe, C; Armario, A (2012) Adrenocortical and behavioural response to chronic restraint stress in neurokinin-1 receptor knockout mice. **Physiology & Behavior** 105 (3): 669-675
- Gad, Monika, Pedersen, Anders Elm, Kristensen, Nanna Ny, de Felipe, Carmen, Claesson, Mogens H. (2009) Blockage of the Neurokinin 1 Receptor and Capsaicin-Induced Ablation of the Enteric Afferent Nerves Protect SCID Mice Against T-Cell-Induced Chronic Colitis, Inflammatory Bowel Diseases, 15 (8): 1174-1182
- Tebar, LA et al (2008) Deletion of the mouse RegIllbeta (Reg2) gene disrupts ciliary neurotrophic factor signaling and delays myelination of mouse cranial motor neurons. **PNAS**, 105(32):11400-5,
- Zhao, S.L.; Maxwell, S.; Jiménez-Beristain, A.; Vives, J.; Kuehner, E.; Zhao, J.X.; O'Brien, C.; De Felipe, C.; Semina, E.; Li, M. (2004) Generation of embryonic stem cells and transgenic mice expressing green fluorescence protein in midbrain dopaminergic neurons. **Eur. J. Neurosci.**, 19 (5): 1133-1140,
- Gadd, CA; Murtra, P; De Felipe, C; Hunt, SP. (2003) Neurokinin-1 receptor-expressing neurons in the amygdala modulate morphine reward and anxiety behaviors in the mouse. **J.Neurosci.**, 23 (23): 8271-8280.
- Morcuende, S; Gadd, C.A.; Peters, M.; Moss, A.; Harris, E.A.; Sheasby, A.; Fisher, A.S.; De Felipe, C.; Mantyh, P.W.; Rupniak, N.M.J.; Giese, K.P.; Hunt, S.P. (2003)

  Increased neurogenesis and brain-derived neurotrophic factor in neurokinin-1 receptor gene knockout mice. **EurJ. Neurosci.**, 18 (7): 1828-1836,

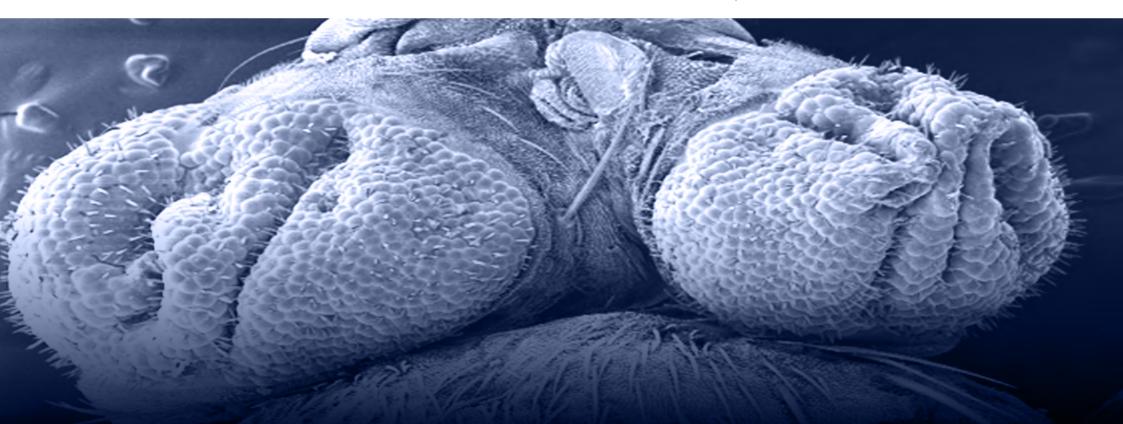
- Froger, N; Gardier, AM; Moratalla, R; Alberti, I; Lena, I; Boni, C; De Felipe, C; Rupniak, NM; Hunt, SP; Jacquot, C; Hamon, M; Lanfumey, L. (2001) 5-hydroxytryptamine (5-HT)1A autoreceptor adaptive changes in substance P (neurokinin 1) receptor knock-out mice mimic antidepressant-induced desensitization. J Neurosci., 25: 8188-8197.
- Murtra, P; Sheasby, AM; Hunt, SP; De Felipe, C. (2000) Rewarding effects of opiates are absent in mice lacking the receptor for substance P. **Nature**, 405 (6783): 180-183.
- Bester, H; De Felipe, C; Hunt, SP. (2000) The NK1 receptor is essential for the full expression of noxious inhibitory controls in the mouse. **Journal** of Neuroscience, 21:1039-1046.
- Doyle, CA; De Felipe, C; O'Brien, JA; Palmer, JA; Hunt, SP. (2000) The role of substance P in nociception, analgesia and aggression: The molecular Basis of Pain. **Ed J.Wiley, New York,** 1:1-1
- De Felipe, C; Herrero, JF; O´Brien, JA; Palmer, JA; Doyle, CA; Smith, AJH; Laird, JM; Belmonte, C; Cervero, F; Hunt, SP. (1998) Altered nociception, analgesia and aggression in mice lacking the receptor for substance P. **Nature**, 392:394-397.

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

Maria Domínguez <sub>csic</sub>

uestros estudios se centran en cuatro proyectos:

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



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

Control del señales crecimiento por "organizadoras": Nuestro trabajo y el de otros grupos ha mostrado que Notch y Hedgehog juegan un papel decisivo en la creación y regulación de unas regiones especializadas denominadas "organizadores" que promueven el crecimiento, patrón y diferenciación del ojo de Drosophila melanogaster. Puesto que las mismas señales organizadoras son usadas una y otra vez para dirigir el crecimiento de estructuras tan diversas como los ojos, el tubo neural, los somitos o las extremidades, una pregunta clave es cómo estas señales organizadoras instruyen a las células de una forma especifica. Recientemente hemos descubierto que Notch imparte especificidad durante el crecimiento del

ojo a través de la activación transcripcional de eyegone y un factor difusible denominado fourjointed. Nuestros estudios han mostrado que eyegone es a la vez necesario y suficiente para mediar la respuesta específica de crecimiento de Notch en el ojo. El gen eyegone codifica un miembro de la familia PAX de proto-oncogenes, pero difiere de las formas PAX canónicas en que carece de un dominio "paired" completo -un dominio de unión a DNA presumiblemente esencial para la capacidad oncogénica de las proteínas PAX. Curiosamente, encontramos que la isoforma de humanos PAX6 (5a), que como eyegone carece de un dominio paired completo, es capaz de inducir tumores in vivo, mientras que la isoforma PAX6 canónica (y presuntamente la forma oncogénica) apenas afecta el crecimiento. Four-jointed y su homólogo en vertebrados Fix, son dianas de Notch en diversos tejidos. Nuestros estudios recientes indican que en el desarrollo del ojo, four-jointed sirve de nodo para integrar la función de crecimiento global por el organizador de Notch con la respuesta celular autónoma de la vía de supresor de tumores Hippo/MST.

Búsquedas genéticas de nuevos genes inductores de tumores: Hace siete años iniciamos una búsqueda genética de alto rendimiento para

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

■ Modelos en Drosophila de tumores metastáticos:

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

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.

#### Investigador Principal

#### María Domínguez

#### Investigadores Doctores

Esther Caparrós

Diana M. Vallejo Martínez

Javier Morante Oria

**Dolors Ferres-Marco** 

**Tobias Reiff** 

Nahuel Villegas

#### Personal Técnico

**Esther Ballesta** 

Irene Oliveira Ávalos

Laura Mira

Mª Consuelo Martínez-Moratalla

Noelia García

#### Administración

Rosa Sánchez Cayuela

#### Predoctorales

Verónica Miguela Fernández Zeus Andrea Antonello Biasotti Irene Gutiérrez Pérez Sergio Juárez Carreño Pol Ramón Cañellas

#### Estudiante

Lucía García López

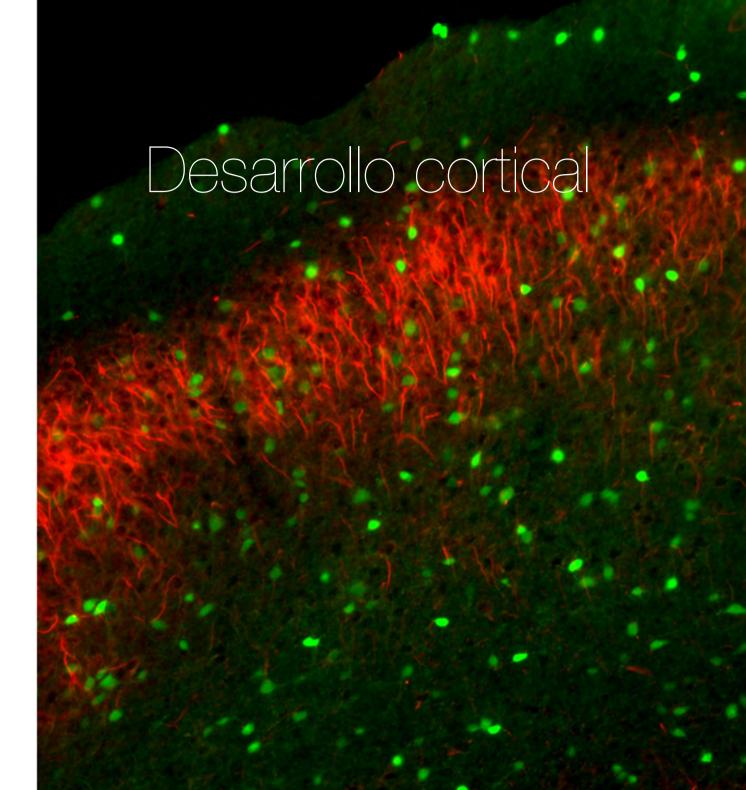


- Morante J.\*, Vallejo DM., Desplan C. & Dominguez M.\* (2013) Conserved miR-8/miR-200 Defines a Glial Niche that Controls Neuroepithelial Expansion and Neuroblast Transition. **Dev Cell** 2013 Oct 28;27(2):174-87. doi: 10.1016/j.devcel.2013.09.018. Epub 2013 Oct 17
- Mulero M.C, Ferres-Marco D., Pecoraro M., Islam K., Charneco C., Bellora N., Toll A., Gallardo F., Asensio E., López-Arribillaga E., Rodilla V., Iglesias M., Shih V., Alba M., Di Croce L., Hoffmann A, Villa-Freixa J, Lopez-Bigas N, Keyes B, Dominguez M., Bigas A. and Espinosa L. (2013) Chromatin-bound IkBa is a modulator of PRC2-dependent repression in development and cancer. Cancer Cell 2013 Aug 12;24(2):151-66. doi: 10.1016/j. ccr.2013.06.003. Epub 2013 Jul 11.
- Da Ros, V. Gutierrez-Pérez, D. Ferres-Marco, M. Dominguez (2013) Dampening the signals transduced through hedgehog signal via microRNA miR-7 facilitates Notch-induced tumourigenesis. **PLOS Biol** 2013 May; 11(5):e1001554. Doi: 10.1371/journal.pbio.1001554. Epub 2013 May 7.
- Ntziachristos P., Tsirigos A., Van Vlierberghe P., Nedjic J., Trimarchi T., Flaherty MS, Ferres-Marco D., da Ros V., et al. (2012) Genetic inactivation of the PRC2 complex in T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia Nature Medicine 2012 18 (2), 98–301 doi:10.1038/nm.2651
- Garelli A, Gontijo A, Miguela V, Caparros E, 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 JC., Dominguez M# and Ferrando AA#. (2007). Mutational loss of PTEN induces resistance to NOTCH1 inhibition in T-cell leukemia. Nature Medicine 13(10):1203-10. (\*,Equally contributing authors; # Authors for correspondence).
- Ferres-Marco, D., Gutierrez-Garcia I., Vallejo, DM., Bolivar, J., Gutierrez-Avino, FJ., and Dominguez, M. (2006). Epigenetic silencers and Notch collaborate to promote malignant tumours by Rb silencing. **Nature** 439/7075, 430-436.
- Dominguez, M. (2006). Interplay between Notch and epigenetic silencers in cancer. Cancer Res. 66 (18) Sep 15;66(18):8931-4
- Dominguez, M., Casares, F. (2005). The Organ Specification-Growth 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, C. (2001). Two-step process for photoreceptor formation in Drosophila. **Nature**, 412: 911-913. (\*Equally contributing authors).

Alfonso Fairén <sub>CSIC</sub>

\_a 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



#### Desarrollo cortical

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.

Investigador Principal

Alfonso Fairén

Predoctorales

Cecilia Palazzetti Nuria Ruiz Reig

Personal Técnico Belén Andrés Bayón





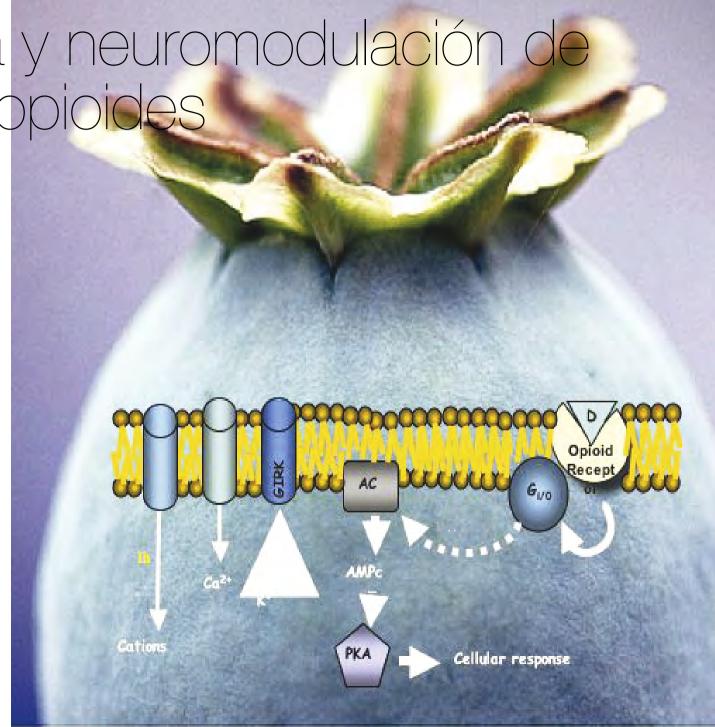
- Espinosa, A., Gil-Sanz, C., Yanagawa, Y., Fairén, A. (2009) Two separate subtypes of early non-subplate projection neurons in the developing cerebral cortex of rodents. **Frontiers in Neuroanatomy**, 3:27. doi:10.3389/neuro.05.027.2009.
- Petilla Interneuron Nomenclature Group: Ascoli, G.A., Alonso-Nanclares, 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 a novel population of Reelin-negative, projecting pioneer neurons of the neocortical marginal zone. **PNAS**, 100:12468-12473.
- G. López-Bendito, G., Shigemoto, R., Fairén, A., Luján, R. (2002) Differential distribution of Group I metabotropic glutamate receptors during rat cortical development. **Cerebral Cortex**, 12:625-638.

- Meyer, G., Soria, JM., Martínez-Galán, JR., Martín-Clemente, B., Fairén, A. (1998) Different origins and developmental histories of transient neurons in the marginal zone of the fetal and neonatal rat cortex. **J. Comp. Neurol.**, 397: 493-518.
- DeDiego, A., Smith-Fernández, A., Fairén, A. (1994) Cortical cells that migrate beyond area boundaries: Characterization of an early neuronal population in the lower intermediate zone. **Eur. J. Neurosci.** *6: 983-997.*
- Fairén, A., Cobas, A., Fonseca, M. (1986) Times of generation of glutamic acid decarboxylase immunoreactive neurons in mouse somatosensory cortex. **J. Comp. Neurol.**, *251: 67-83*.
- Fairén, A., De Felipe, J., Regidor, J. (1984) Nonpyramidal cells: general account. In A. Peters and E.G. Jones (eds): Cerebral Cortex, Vol. I. New York: Plenum, pp. 201-253.
- Fairén, A., Peters, A., Saldanha, J. (1977) A new procedure for examining Golgi impregnated neurons by light and electron microscopy. J. Neurocytol, .6:311-337.

Neurobiología y neuromodulación de las acciones opioides

Clara C. Faura Giner UMH

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 (varia-bilidad 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).

Investigador Principal

Clara C. Faura Giner

Investigador Doctor

Carlos del Pozo

Predoctorales

Luis Gómez Salinas Yolanda Sastre Peris



- J J Ballesta, J Cremades, M Rodríguez-Muñoz, J Garzón C CFaura. (2012) Sensitivityto μ Opioid Receptor MediatedAntinociceptionisDeterminedby Cross—regulationBetween and OpioidReceptors at Supraspinallevel. **Br J Pharmacol** *DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01750.x*
- Ballesta, JJ, del Pozo, C, Castelló-Banyuls, J, Faura, CC, (2012) Selective down-regulation of a4b2 neuronal nicotinic acetylcholine receptors in the brain of uremia rats with cognitive impairment. **Exp Neurol**
- Daiane S. Alves1, Juan Castello-Banyuls, Clara C. Faura, Juan J. Ballesta (2011) Anextracellular RRR motifflankingthe M1 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 DatabaseSyst 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. **CerebCortex.** 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. BestPractice&ResearchCompendium. H. Breivik and M. Shipley, Eds. Elsevier, Oxford,** 323-327.

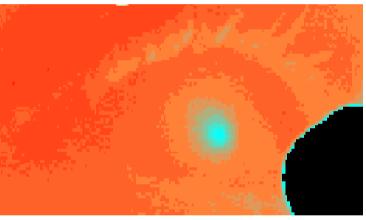
- C. Gouarderes, C. C. Faura and JM. Zajac (2004). Rodentstraindifferences in the NPFF1 and NPFF2 receptor distribution and density in the central nervoussystem. **Brain Res.** 1014:61-70, 2004
- Mas, M., Sabater, E., Olaso, MJ., Horga, JF., Faura, CC. (2000). Genetic variability in morphinesensitivity and tolerance between different strains of rats. **Brain Res.** 866: 109-115.
- Faura, CC., Collins, SL., Moore, RA., McQuay, HJ. (1998). Systematic review of factors affecting the ratios of morphine and its major metabolites. **Pain**, 74: 43-53.
- Faura, CC., Olaso, MJ., Horga, JF. (1996). Morphine-3-glucuronide behaves as a functional antagonist of morphine-6-glucuronide, butnot of morphine analgesia in tolerant and non tolerant mice. **Pain**, 65: 25-30.
- McQuay, HJ., Carroll, D., Faura, CC., Gavaghan, DJ., Hand, CW., Moore, RA. (1990). Oral morphine in cancerpain: Influencesonmorphine and metaboliteconcentration. ClinPharmacolTher, 48: 236-244.

#### Control



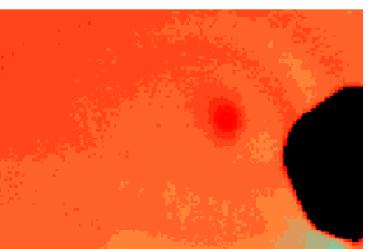
## Neurobiología ocular

#### Cold



Juana Gallar <sub>UMH</sub>
Ma Carmen Acosta <sub>UMH</sub>

#### Heat



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

#### Neurobiología ocular

del globo ocular, centrándose principalmente en las neuronas responsables de las sensaciones de sequedad, molestia y dolor.

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

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

Investigador Principales

Juana Gallar Ma Carmen Acosta

Investigador Doctor

Takayoshi Masuoka

Predoctorales

Adolfo Aracil Susana Quirce Kamila Mizerska

Personal Técnico

Carolina L. Luna

Colaboradores Científicos

Timo Tervo

(Ophthalmology, University of Helsinki, Helsinki, Finlandia)

Waldir Neira

(Ophthalmology, University of Helsinki, Helsinki, Finlandia)

Javier Belmonte

(Hospital General Universitario de Alicante)

Maria Merino

(Hospital de La Marina Baixa)



- Acosta MC, Luna C, Quirce S, Belmonte C, Gallar J. (2014) Corneal sensory nerve activity in an experimental model of UV keratitis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 55: 3403-3412
- Parra A, Gonzalez-Gonzalez O, Gallar J, Belmonte C. (2014) Tear fluid hyperosmolality increases nerve impulse activity of cold thermoreceptor endings of the cornea. **Pain** 155: 1481-1491
- Acosta MC, Luna C, Quirce S, Belmonte C, Gallar J (2013) Changes in sensory activity of ocular sensory nerves during allergic keratoconjuctivitis. **Pain** 154: 2353-2362
- Belmonte C, Gallar J. (2011) Cold Thermoreceptors, Unexpected Players in Ocular Dryness. Invest Ophthalmol Vis Sci. 52: 3888-3892.
- Neira-Zalentein W, Holopainen JM, Tervo TMT, Borrás F, Acosta MC, Belmonte C, Gallar J. (2011) Corneal sensitivity to selective stimulation of diabetic patients subjected to retinal laser photocoagulation. Invest Ophthalmol Vis Sci. 52: 6043–6049.
- McLaughlin CR, Acosta MC, Luna C, Liu W, Belmonte C, Griffith M, Gallar J (2010). Regeneration of functional nerves within full thickness collagen-phosphorylcholine corneal substitute implants in guinea pigs. **Biomaterials** 31: 2770-2778.
- Parra A, Madrid R, Echevarria D, Del Olmo S, Morenilla-Palao C, Acosta MC, Gallar J, Dhaka A, Viana F, Belmonte C (2010). Ocular surface wetness is regulated by TRPM8-dependent cold thermoreceptors of the cornea. **Nat Med** 16: 1396-1399.
- Acosta, MC., Alfaro, ML., 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.

#### Neurobiología ocular | Publicaciones Seleccionadas

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 <sub>CSIC</sub>

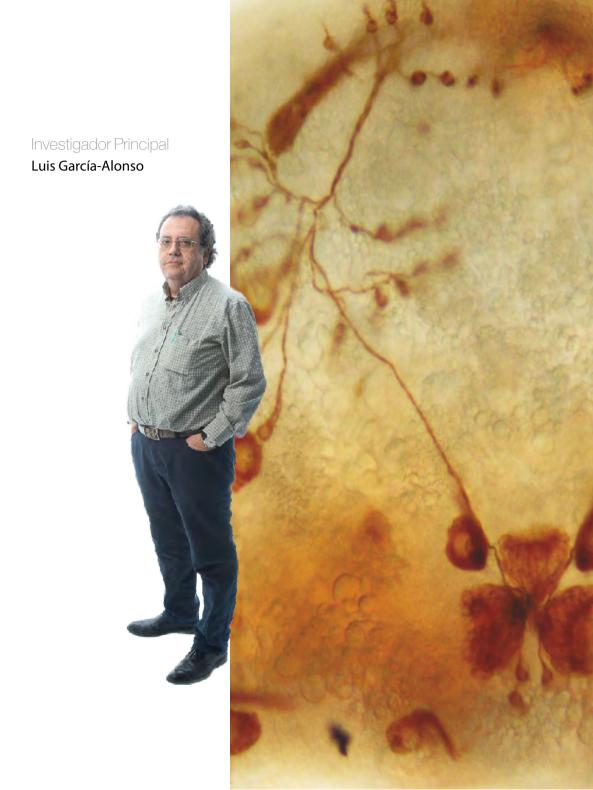
a funcionalidad del sistema nervioso está determinada por el número de neuronas y la arquitectura de sus conexiones. Durante el desarrollo embrionario miles de millones de tales conexiones deben formarse con un exquisito grado de precisión y fidelidad. Este proceso está dirigido por el programa genético y se establece en tres pasos: crecimiento y neurogénesis, generando un órgano de tamaño y forma característicos con un patrón neural específico; guía estereotipada y sinaptogénesis de cada axón y dendrita con células diana específicas; y plasticidad y remodelación de las conexiones

sinápticas para adaptarse al medio ambiente. Cada una de estas etapas está críticamente controlada por mecanismos de comunicación celular. Nuestro grupo está interesado en entender los mecanismos de comunicación celular que determinan la morfogénesis y conectividad neural, su especificidad y su fidelidad. Utilizamos una estrategia genética usando como animal modelo Drosophila melanogaster.

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

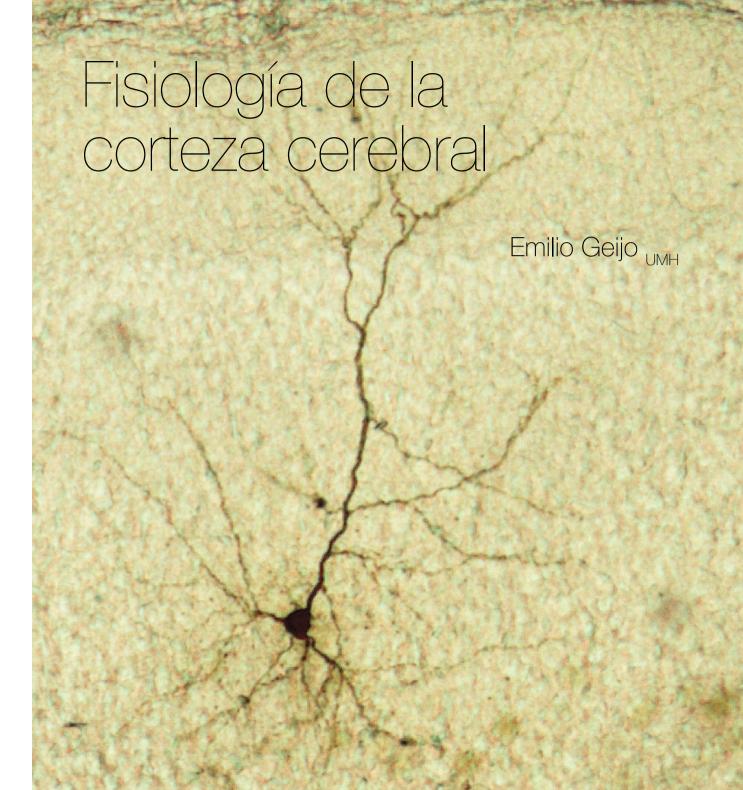
#### Neurogenética del desarrollo

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



- Donier, E., Gomez-Sanchez, J.A., Grijota-Martinez, C., Lakomá, J., Baars, S., Garcia-Alonso, L., Cabedo, H. (2012) L1CAM binds ErbB receptors through Ig-like domains coupling cell adhesión and neuregulin signalling. **PlosONE** 7: e40647
- Lakomá, J., Garcia-Alonso, L., Luque, J. (2011). Reelin sets the pace of neocortical neurogenesis. Development, 138: 5223-5234.
- Nagaraj, K., Kristiansen, L., Skrzynski, A., Castiella, C., Garcia-Alonso, L., Hortsch, M. (2009). Pathogenic human L1-CAM mutations reduce the adhesion-dependent activation of EGFR. **Hum. Mol. Genet.**, 18: 3822-3831.
- Kristiansen, L., Velasquez, E., Romani, S., Baars, S., Berezin, V., Bock, E., Hortsch, M., Garcia-Alonso, L. (2005). Genetic analysis of an overlapping functional requirement for L1- and NCAM-type proteins during sensory axon guidance in Drosophila. Mol. Cell. Neurosci., 28: 141-152.
- Garcia-Alonso, L., Romani, S., Jimenez, F. (2000). The EGF and FGF receptors mediate Neuroglian function to control growth cone decisions during sensory axon guidance in Drosophila. **Neuron**, 28:741-752.
- Garcia-Alonso, L. (1999). Postembryonic sensory axon guidance in Drosophila. Cell. Mol. Life Sci., 55: 1386-1398.

uestro 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 serotoninggicas 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



#### Fisiología de la corteza cerebral

inhibidora en los circuitos locales, su modulación por dopamina y serotonina y el papel de las electrofisiológicas propiedades 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.

Investigador Principal

Emilio Geijo

Predoctorales

Víctor Rovira

Eduardo Domínguez (con Dr. S. Martínez)

Alejandro Sempere

Colaboradores Científicos

**Carlos Pastor** 

(Hospital Universitario de San Juan)

Ofelia González

(Hospital Universitario de San Juan)



- Geijo-Barrientos E., González O., Pastore-Olmedo C. (2012). Presence of repeater F-waves in the early stage of Guillain Barre Syndrome. **Journal of the Peripheral Nervous System,** 17(1):128-31. doi: 10.1111/j.1529-8027.2012.00383.x.
- Troca-Marín, J; Geijo-Barrientos E. (2010). Inhibition by 5-HT of the synaptic responses evoked by callosal fibers on cortical neurons in the mouse. **Pflugers Archiv European Journal of Physiology.** *Nov;460(6):1073-85. Epub 2010 Sep 14.*
- Pastore-Olmedo C, González O, Geijo-Barrientos E (2009). A study of F-waves in patients with unilateral lumbosacral radiculopathy. **European Journal of Neurology** 16(11):1233-9, 2009.
- Valdés-Sánchez L, Escámez T, Echevarria D, Ballesta JJ, Tabarés-Seisdedos R, Reiner O, Martinez S, Geijo-Barrientos E (2007). Postnatal alterations of the inhibitory synaptic responses recorded from cortical pyramidal neurons in the Lis1/sLis1 mutant mouse. **Mol. Cell Neuroscience.** *Jun;35(2):220-9*.
- Tabarés-Seisdedos R, Escámez T, Martínez-Giménez JA, Balanzá V, Salazar J, Selva G, Rubio C, Vieta E, Geijo-Barrientos E, Martínez-Aran A, Reiner O, Martínez S. (2006) Variations in genes regulating neuronal migration predict reduced prefrontal cognition in schizophrenia and bipolar subjects from mediterranean Spain: a preliminary study. **Neuroscience.** 139(4):1289-300.
- De la Peña, E, Geijo-Barrientos, E. (2000). Participation of low threshold calcium currents in excitatory synaptic transmission in guinea-pig frontal cortex. **European Journal of Neuroscience,** 12(5): 1679-1686.
- Geijo-Barrientos, E. (2000). Subthreshold inward membrane currents in guinea-pig frontal cortex neurons. **Neuroscience** 95(4): 965-972.

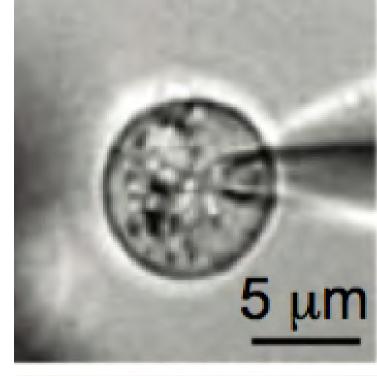
### Transducción sensorial mecánica en mamíferos

Ana Gomis  $_{\rm CSIC}$ 

a 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 moléculasymecanismosimplicadosen 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.

 $Nuestro\,objetivo\,es\,estudiar\,y\,caracterizar\,las\,neuronas$ 





#### Transducción sensorial mecánica en mamíferos

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

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



Investigador Principal

**Ana Gomis** 

Investigadores Asociados

(con the Sensory transduction and nociception group)

Laura Almaraz Elvira de la Peña

Predoctorales

Anna Lucia Conte Danny Mauricio Florez

Personal Técnico

**Ana Miralles** 

(con the Sensory transduction and nociception group)



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

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

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

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

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

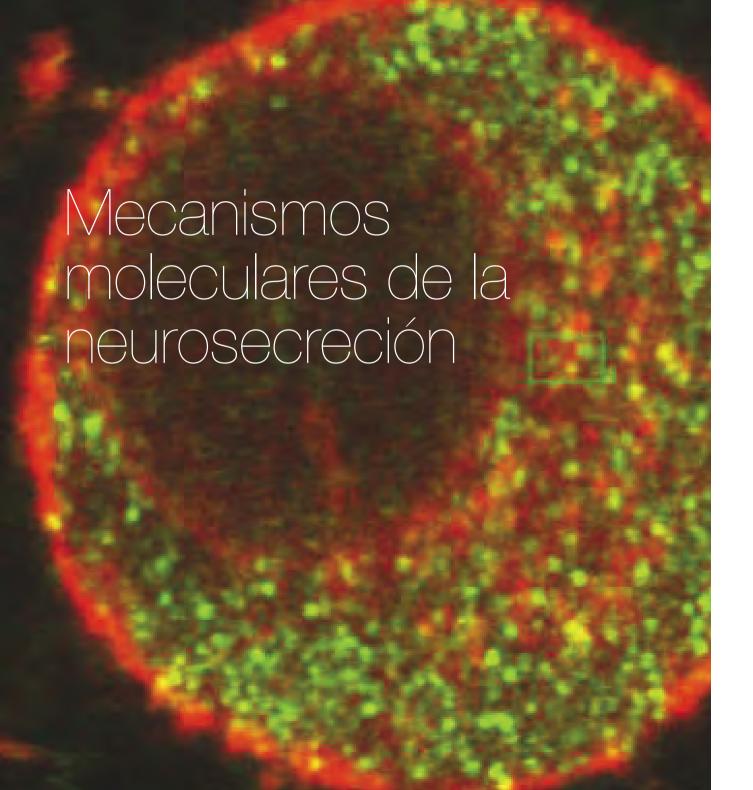
Pierluigi Valente, Nuria Garcia-Sanz, Ana Gomis, Asia Fernandez-Carvajal, Gregorio Fernandez-Ballester, Felix Viana, Carlos Belmonte and Antonio Ferrer-Montiel. (2008) Identification of molecular determinants of channel gating in transient receptor potential box of vanilloid receptor. **FASEB Journal**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

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

Nuria García-Sanz, Pierluigi Valente, Ana Gomis, Asia Fernández-Carvajal, Gregorio 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

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

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



Luis M. Gutiérrez <sub>UMH</sub> Salvador Viniegra <sub>UMH</sub>

ecanismos moleculares de la exo-citosis en un modelo neuroendocrino: la participación de proteínas del complejo de atraque vesicular y del citoesqueleto. La célula cromafin adrenomedular es uno los modelos experimentales que más ha contribuido al entendimiento del proceso exocitótico y, por ello, al esclarecimiento de los mecanismos moleculares de la neurotransmisión,

#### Mecanismos moleculares de la neurosecreción

especialmente desde que se ha demostrado la universalidad de los mecanismos y proteínas participantes en los procesos de atraque vesicular, fusión de membranas y liberación de substancias activas (hipótesis SNARE).

Nuestro grupo ha venido trabajando en dos aspectos diferenciados del estudio de los mecanismos moleculares de la neurotransmisión: la implicación del citoesqueleto en diferentes aspectos de la neurosecreción; y por otro lado, la regulación de las proteínas SNARE en su papel esencial durante la fusión de membranas. Para ello se han desarrollado estrategias que combinan el empleo de herramientas moleculares como anticuerpos, diseño de péptidos y 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.



Personal Técnico

María del Mar Francés

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Grupos de investigación

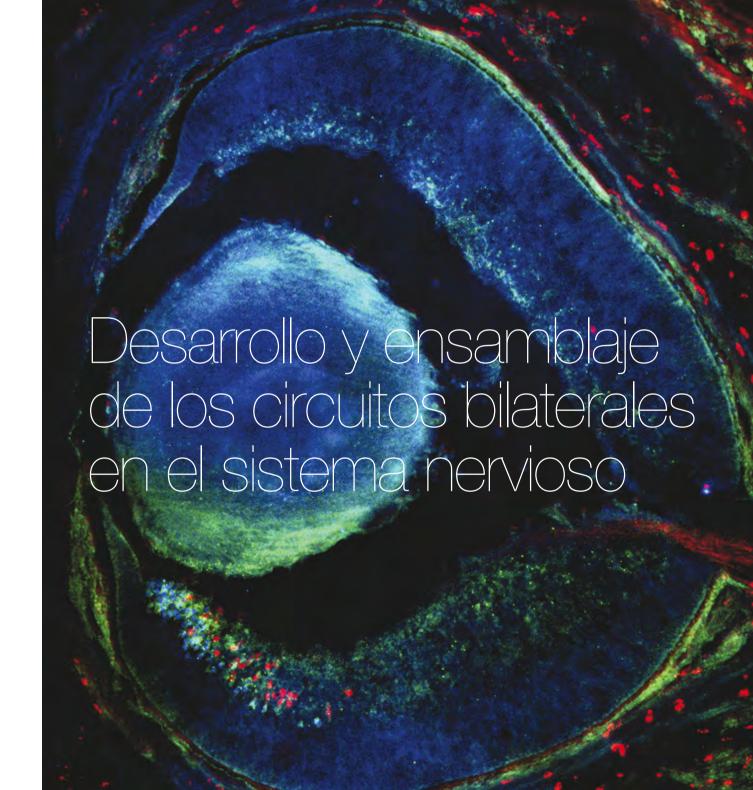
Giner, D., López, I., Villanueva, J.; Tórres, V., Viniegra, S., Gutiérrez, L.M. (2007) Vesicle movements are governed by the size and synamics of f-actin cytoskeletal structures in bovine chromaffin cells. **Neuroscience**, 146: 659-669.

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

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

Eloísa Herrera csic

n 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. Para que esto ocurra, el sistema nervioso necesita de la existencia de dos tipos de "cables" o tractos: tractos contralaterales, que



Desarrollo y ensamblaje de los circuitos bilaterales en el sistema nervioso

llevan la información sensorial al hemisferio contralateral (contralaterales) y tractos que lleven la información al mismo hemisferio (ipsilaterales). Gracias ellos la información que llega desde cada lado converge en zonas específicas del cerebro para ser entonces 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 pueden dar lugar a importantes defectos que afectan principalmente a las funciones visual y motora.

En nuestro laboratorio utilizamos el sistema visual y la médula espinal de mamíferos, como modelos para identificar los mecanismos moleculares que subyacen la formación de los circuitos bilaterales. Investigador Principal

Eloísa Herrera

Investigadores Doctor

Cruz Morenilla Verónica Murcia

Predoctorales

Géraud Chauvin

Aída Giner

Blanca Murillo

Gerald Muça

Santiago Negueruela

Personal Técnico

Yaiza Coca

Macarena Herrera

Celia Vegar

Administración

Beatriz Yunta



Erskine L. and Herrera E. (2014) Connecting the Retina to the Brain (review) ASN Neuro October–December 2014: 1–26

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

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

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

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

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

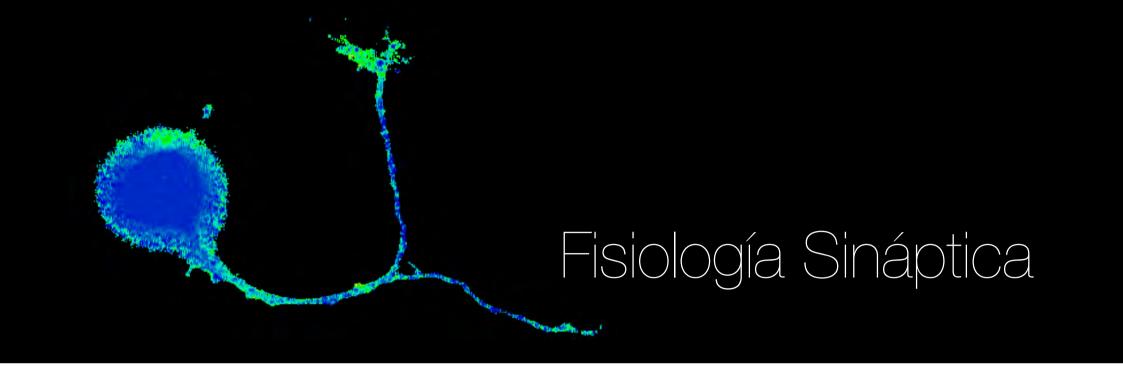
García-Frigola C, Carreres MA, Vegar C, Mason CA and Herrera E. (2008) Zic2 promotes axonal divergence at the optic chiasm midline by EphB1-dependent and –independent mechanisms. **Development** 135(10):1833-41

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

Desarrollo y ensamblaje de los circuitos bilaterales en el sistema nervioso | Publicaciones Seleccionadas

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

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



Juan Lerma <sub>csic</sub>

Las neuronas se comunican por medio de sustancias neuroactivas que tras ser liberadas activan proteínas específicas en la membrana postsináptica. Este es un proceso finamente regulado del cual depende el funcionamiento correcto del cerebro, es decir, de nosotros mismos. Uno de los objetivos de la Neurociencia moderna es identificar el proteoma sináptico y caracterizar el papel jugado por cada uno de las proteínas en el proceso de la neurotransmisión. Una parte importante de este proteoma lo constituyen los receptores postsinápticos, proteínas encargadas de traducir el mensaje químico en actividad eléctrica o metabólica.

Nuestro grupo ha estudiado la estructura y la función de los receptores de glutamato, que constituye el principal sistema de señalización en el cerebro dado que abarca más del 90% de la neurotransmisión excitadora. Para ello, hemos desarrollado y combinado técnicas moleculares y electrofisiológicas.

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

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

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

#### Fisiología Sináptica

Investigador Principal

Juan Lerma

Investigadores Doctor

M. Isabel Aller Ana V. Paternain

Predoctorales

Wilfried Mazier (hasta Mayo) Jon Palacios (hasta Julio) Valeria Pecoraro Sergio Valbuena

Personal Técnico Mónica Llinares





Palacios-Filardo J., Aller M.I., Lerma J. 2014 Synaptic targeting of kainate receptors Cerebral Cortex 1-9. doi:10.1093

Lerma J, De Carlos J. 2014 Epilogue: Cajal's unique and legitimated school. Front. Neuroanat. 02 July 2014. doi: 10.3389

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

Marques JM, Rodrigues RJ, Valbuena S, Rozas JL, Selak S, Marin P, Aller MI, and Lerma J 2013 CRMP2 Tethers Kainate Receptor Activity to Cytoskeleton Dynamics During Neuronal Maturation **Journal of Neuroscience** 33: 18298 18310

Godino MC, Romera VG, Snchez-Tomero JA, Pacheco J, Canals S, Lerma J, Vivancos J, Moro MA, Torres M, Lizasoain I & Snchez-Prieto J. 2013 Amelioration of ischemic brain damage by peritoneal dialysis, **Journal of Clinical Investigation** 123: 4359-4363.

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

Mire E, Mezzera C, Leyva-Díaz E, Paternain AV, 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 kain at ereceptor desensitization uncoversake y trafficking checkpoint. **Neuron** 52, 1037-1046

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

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

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



Guillermina López-Bendito csic

I objetivo general de nuestro laboratorio es comprender los mecanismos celulares y moleculares implicados en la guía axonal de los principales tractos axonales del cerebro de mamíferos. En particular, nuestro interés se centra en estudiar cómo se forma uno de los sistemas axonales más complejos: el sistema talamocortical. El desarrollo de la proyección talamocortical requiere del establecimiento preciso de la especificidad topográfica de sus conexiones. Cada núcleo principal del tálamo dorsal recibe

información sensorial específica, y proyecta de forma topográfica a un área cortical primaria a la que confiere una modalidad sensorial única. Dentro de cada área cortical se produce un segundo nivel de organización topográfica en la que las proyecciones talámicas adquieren una organización interlaminar precisa, permitiendo la generación de representaciones espaciales específicas a cada área cortical. Por lo tanto, el nivel de organización y especificidad de la proyección talamocortical resulta ser mucho más complejo que el de otros sistemas de proyección del sistema nervioso central. La hipótesis de trabajo de nuestro laboratorio es que la proyección talamocortical influye y mantiene la estructura funcional del cerebro. Así pues, creemos que procesos de re-establecimiento y plasticidad de las conexiones de la corteza cerebral pueden ser iniciados mediante mecanismos dependientes de actividad neuronal en el tálamo.

En el laboratorio estamos abordando tres preguntas principales:i) cómos e produce el control transcripcional de la topografía talamocortical; ii) cuáles son los mecanismos dependientes de actividad neuronal implicados en la guía axonal de las conexiones talamocorticales, y iii) cuál es el rol del tálamo y su conectividad en los

cambios neuroplásticos provocados en la corteza por la deprivación sensorial. 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 Current Biology 24,494-508 (2014), 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.

Investigador Principal

Guillermina López-Bendito

Investigador Asociado

Miguel Angel Valdeolmillos López

Investigadores Doctor

Henrik Gezelius Anton Filipchuck

Predoctorales

Eduardo Leyva Díaz Cecilia Mezzera Noelia Antón Bolaños Verónica Moreno Juan

Personal Técnico

Cristina Merino Sanz Luis Miguel Rodríguez Malmierca Rafael Susín Carmona Belén Andrés Bañon

Administración

Helena Campos Martín



Moreno-Bravo JA, Martinez-Lopez JE, Madrigal MP, Kim M, Mastick GS, Lopez-Bendito G, Martinez S, Puelles E. (2014) Developmental guidance of the retroflex tract at its bending point involves Robo1-Slit2-mediated floor plate repulsion. **Brain Struct Funct** Nov 4

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

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

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

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

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 lhx2 transcription factor controls thalamocortical axonal guidance by specific regulation of robo1 and robo2 receptors. **J Neurosci** *Mar* 28;32(13):4372-85

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Mecanismos celulares y moleculares de las conexiones cerebrales | Publicaciones Seleccionadas

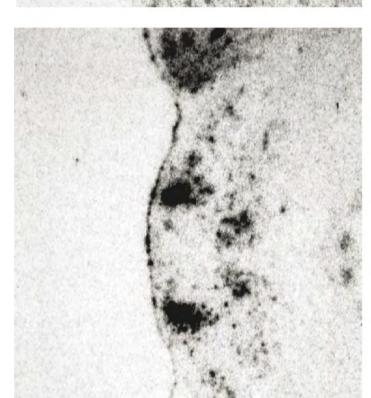
Molnár Z\*, López-Bendito G\*, Small J, Partridge LD, Blakemore C, Wilson MC (2002) Normal development of embryonic thalamocortical connectivity in the absence of evoked synaptic activity. **Journal of Neuroscience** 22:10313-10323.

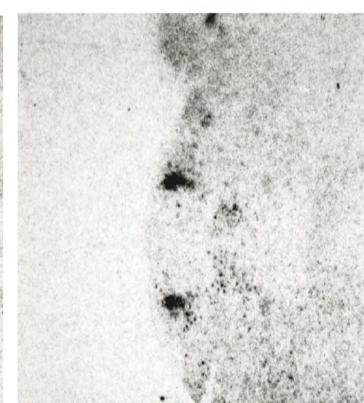
Jones L,\* López-Bendito G\*, Gruss P, Stoykova A, Molnár Z (2002) Pax6 is required for the normal development of the forebrain axonal connections. **Development** 129:5041-5052

## Neuropsicofarmacología traslacional de las patologías neurológicas y psiquiátricas

Jorge Manzanares <sub>UMH</sub>

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





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

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

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

Investigador Principal

Dr. Jorge Manzanares

Profesores Ayudante

Dra. María Salud García Gutiérrez Dr. Francisco Navarrete Rueda

Investigadores Doctor

Dra. María Auxiliadora Aracil Fernández Dr. Carlos Leiva Santana (Asociado)



- Rodriguez-Arias M, Navarrete F, Daza-Losada M, Navarro D, Aguilar MA, Berbel P, Miñarro J, Manzanares J. (2013) CB1 cannabinoid receptor-mediated aggressive behavior **Neuropharmacology** 75:172-80
- Perez-Ortiz, J.M., García-Gutiérrez, Navarrete, F., Giner, S., Manzanares, J. (2013) FKBP5 alterations in the dorsal prefrontal cortex and amygdala of suicide victims **Psychoneuroendocrinology** 38(8):1251-1258
- García-Gutiérrez MS, Ortega-Álvaro A, Busquets-García A, Pérez-Ortiz JM, Caltana L, Ricatti MJ, Brusco A, Maldonado R, Manzanares J. (2013) Synaptic plasticity alterations associated with memory impairment induced by deletion of CB2 cannabinoid receptors. **Neuropharmacology** 73:388-96
- Navarrete, F., Rodriguez-Arias, M., Martín, E., Navarro, D., García-Gutiérrez, M.S., Aracil Fernández, A., Aguilar, M.A., Miñarro, J., Berbel, P., Maldonado, R., and Manzanares, J. (2013) Role of CB2 cannabinoid receptors in the rewarding, reinforcing, and physical effects of nicotine **Neuropsychopharmacology** 38(12):2515-24.
- Aracil-Fernández, A., Trigo, J.M., García-Gutiérrez, M.S., Ortega-Álvaro, A., Ternianov, A., Maldonado, R., Manzanares, J. (2012) .Decreased cocaine motor sensitization and self-Administración in mice overexpressing cannabinoid CB, receptors. **Neuropsychopharmacology** 37(7):1749-1763
- Zarruk, J.G., Fernández-López, D., García-Yébenes, I., García-Gutiérrez, M.S., Vivancos, J., Sánchez-Prieto, J., Burguete, M.C., Manzanares, J., Lizasoain, I., Moro, M.A. (2012) CB2R activation down-regulates stroke-induced classic and alternative brain macrophage/microglial activation concomitant to neuroprotection **Stroke** 43(1):211-219
- Ternianov, A., Pérez-Ortiz, J.M., Solesio, M., García-Gutiérrez, M.S., Ortega, A., Navarrete, F., Leiva, C., Galindo, M., Manzanares, J. Cannabinoid (2012) CB2 receptors overexpression reduced vulnerability to 6-OHDA lesion. **Neurobiology of Aging** 33:421.e1–421.e16
- Pérez-Rial, S., Molina, J.A., García-Gutiérrez, MS, Gómez Pérez-Nievas, Ledent, C., B., Leiva, C., Leza, J.C., Manzanares, J., (2011) Increased vulnerability to 6-hydroxydopamine lesion and reduced development of dyskinesias in mice lacking CB1 cannabinoid receptors. **Neurobiology of Aging**, 32:631-645

Neuropsicofarmacología traslacional de las patologías neurológicas y psiquiátricas | Publicaciones Seleccionadas

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

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

# Dinámica y plasticidad de las respuestas corticales

#### Miguel Maravall <sub>CSIC</sub>

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

El objetivo de nuestro grupo es analizar este fascinante juego mediante la identificación de operaciones o computaciones específicas cuya

#### Dinámica y plasticidad de las respuestas corticales

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

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

Investigador Principal

Miguel Maravall

Investigadores Doctor

Michael Bale

Predoctoral
Giovanni Ferrati
Anna Pitas





Maravall, M; Diamond, ME. (2014) Algorithms of whisker-mediated touch perception. Curr. Opin. Neurobiol., 25: 176-186.

Díaz-Quesada, M; Martini, FJ; Ferrati, G; Bureau, I; Maravall, M. (2014) Diverse thalamocortical short-term plasticity elicited by ongoing stimulation. **J. Neurosci.**, 34: 515-526.

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

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

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

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

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

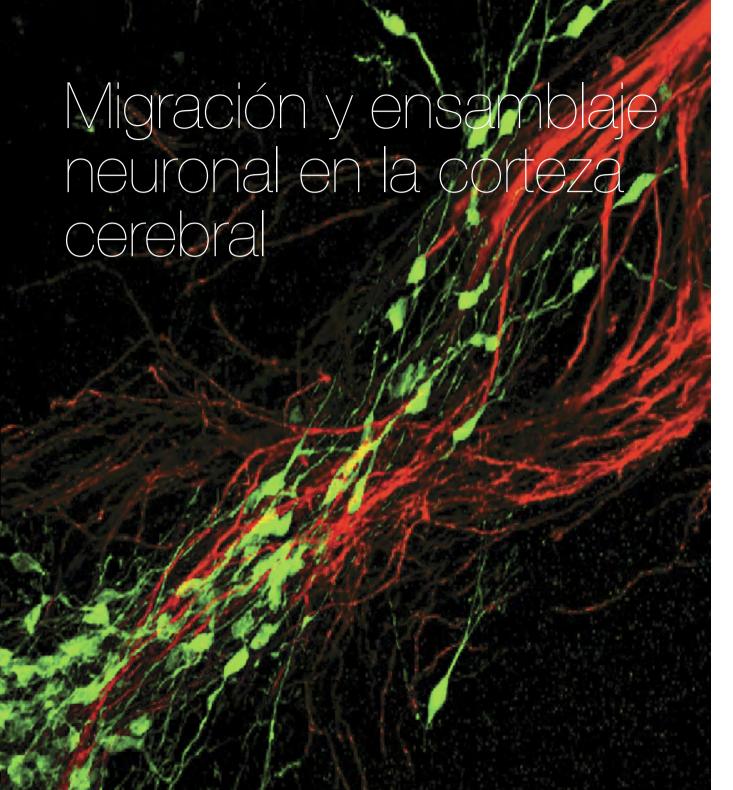
Petersen, RS; Panzeri, S; Maravall, M. (2009) Neural coding and contextual influences in the whisker system. **Biol. Cybern.,** 100: 427-446.

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

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

Dinámica y plasticidad de las respuestas corticales | Publicaciones Seleccionadas

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.



Oscar Marín <sub>CSIC</sub>

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

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

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

Para ello estamos combinando diferentes métodos experimentales, tales como embriología experimental, video-microscopía en tiempo real y análisis de ratones transgénicos o mutantes para descubrir las moléculas que participan en este proceso. Usando estos métodos hemos empezado a identificar algunas de las proteínas que controlan la migración neuronal en el telencéfalo.

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

#### Investigador Principal

#### Oscar Marín

#### Investigadores Doctor

Jorge Brotons (con Beatriz Rico)

Isabel del Pino (con Beatriz Rico)

Cristina García-Frigola (con Beatriz Rico)

Nathalie Dehorter

Lynette Lim

S. Ricardo Scott Barrios

Verona Villar Cerviño

#### Predoctorales

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

- Villar-Cerviño V, Molano-Mazón M, Catchpole T, Valdeolmillos M, Henkemeyer M, Martínez LM, Borrell V, Marín O 2013 Contact repulsion controls the dispersion and final distribution of Cajal-Retzius cells **Neuron** 77: 457 471
- Ciceri G, Dehorter N, Sols I, Huang ZJ, Maravall M, Marín O 2013 Lineage-specific laminar organization of cortical GABAergic interneurons **Nature Neuroscience** 16:1199-1210
- Del Pino I, García-Frigola C, Dehorter N, Brotons-Mas JR, Alvarez-Salvado E, Martínez de Lagrán M, Ciceri G, Gabaldón MV, Moratal D, Dierssen M, Canals S, Marín O, Rico B 2013 Erbb4 deletion from fast-spiking interneurons causes schizophrenia-like phenotypes **Neuron**, 79:1152-1168
- Sánchez-Alcañiz JA, 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 Nrg1 and ErbB4 signalling. **Nature**, 464:1376-1380.
- Martini FJ, Valiente M, López-Bendito G, Szabó G, Moya F, Valdeolmillos M, Marín O (2009) Biased selection of leading process branches mediates chemotaxis during tangential neuronal migration. **Development**, 136:41-50.
- Gelman DM, Martini FJ, Nóbrega-Pereira S, Pierani A, Kessaris N, Marín O (2009) The embryonic preoptic area is a novel source of cortical GABAergic interneurons. **Journal of Neuroscience**, *29:9380-89*.
- Nóbrega-Pereira S, Kessaris N, Du T, Kimura S, Anderson S.A, Marín O (2008) Postmitotic Nkx2-1 controls the migration of telencephalic interneurons by direct repression of guidance receptors. **Neuron**, *59:733-45*.
- Flames N, Pla R, Gelman DM, Rubenstein JL, 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-1 on thalamocortical axon navigation. **Cell**, 125: 127-42.
- Borrell, V; Marín, O (2006) Meninges control tangential migration of hem-derived Cajal-Retzius cells via CXCL12/CXCR4 signaling. **Nature**Neuroscience, 9: 1284-93.
- Flames, N; Long, JE; Garratt, AN; Fischer, TM; Gassmann, M; Birchmeier, C; Lai, C; Rubenstein, JL; Marín, O. (2004) Short- and long-range attraction of cortical GABAergic interneurons by Neuregulin-1. **Neuron**, 44: 251-61.



## Laboratorio de Neurociencia Visual

Luis M. Martínez <sub>CSIC</sub>

os humanos, como muchos otros mamíferos, somos animales fundamentalmente visuales. El sistema visual de nuestro cerebro, por lo tanto, realiza una tarea con una gran relevancia y no exenta de complicaciones: crea,

en tiempo real, una representación interna del mundo exterior que es utilizada por otras partes del cerebro para guiar nuestro comportamiento. Pero, realmente, ¿cómo vemos? ¿Cómo realiza este sistema neuronal su trabajo? La explicación

#### Laboratorio de Neurociencia Visual

más sencilla es la que propone que la información visual se analiza en una serie de pasos sucesivos que comienzan en la retina y continúan en distintas áreas corticales. Como resultado, la información captada por los aproximadamente 105 millones de fotorreceptores que tapizan el fondo de cada ojo se moldea continuamente en una combinación compleja de puntos y líneas de diferentes orientaciones y curvaturas definidas, a su vez, por diferencias en contraste local, color, curso temporal, profundidad, movimiento, etc. Al final, y mediante procesos en su mayor parte desconocidos, estos elementos básicos de la imagen se combinan originando nuestra experiencia perceptiva (nuestra "visión") de cada objeto individual de la escena visual.

En nuestro laboratorio queremos descubrir cuáles son los mecanismos sinápticos y los circuitos neuronales responsables de las primeras etapas de percepción y procesamiento visual. En concreto, nuestro trabajo tiene un objetivo principal: determinar la estructura sináptica del circuito tálamo-cortical a nivel funcional que, por su relevancia, representa uno de los desafíos más atractivos de la neurociencia de sistemas en la actualidad. Además, como la visión es el más accesible y estudiado de nuestros sentidos,

utilizamos nuestros resultados sobre el tálamo y la corteza visual primaria para proponer modelos teóricos (conceptuales y computacionales) de la organización funcional del tálamo y la corteza cerebral en general. Por último, una mejor comprensión del sistema visual nos ayudará en un futuro a desarrollar prótesis para guiar "visualmente" a personas ciegas y, a más corto plazo, a mejorar los instrumentos informáticos empleados actualmente en tareas de reconocimiento de objetos, como caras u otros patrones.

Investigador Principal Luis M. Martínez.

Investigador Doctor Graciela Navarro Mora

Predoctorales

Alexandra Gomis Pont

Marie Popiel

Personal Técnico

Maria del Carmen Navarro Plaza



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

I. Benjumeda\*, M. Molano-Mazón\* & L.M. Martinez (2014) Flowers and weeds: cell-type specific pruning in the developing visual thalamus. **BMC Biology** 12(1):3. \*Equal contribution.

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

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

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

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

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

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

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

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

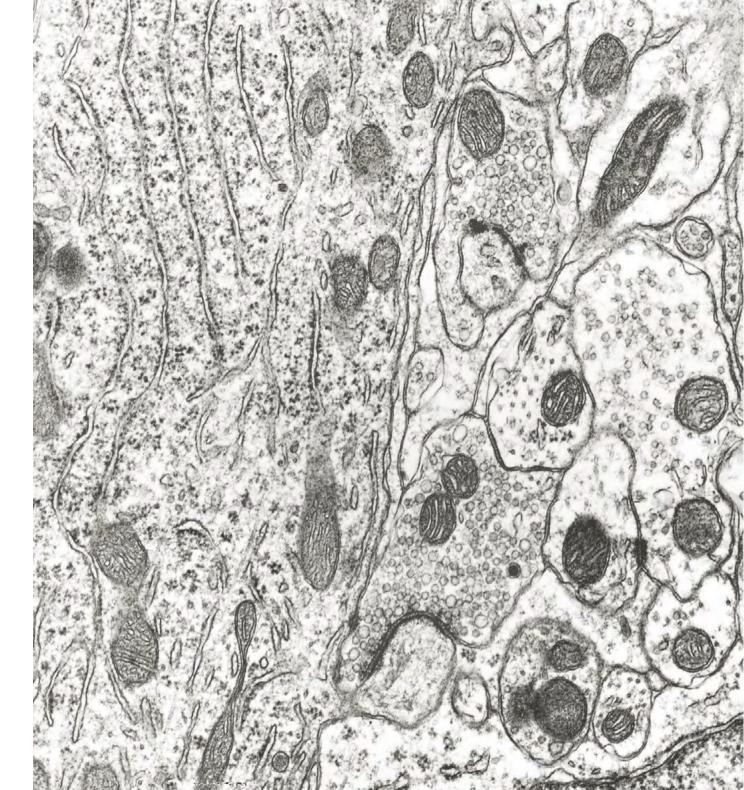
Hirsch JA, Martinez LM, Pillai C, Alonso JM, Wang Q & Sommer FT (2003) "Functionally distinct inhibitory neurons at the first stage of visual cortical processing." **Nature Neuroscience.** *6:1300-1308*.

# Embriología experimental

Salvador Martínez <sub>UMH</sub> Constantino Sotelo <sub>UMH</sub>

uestros estudios se centran en cuatro líneas de investigación:

Embriología Experimental: mediante manipulaciones en embriones de ratón y pollo intentamos estudiar los factores celulares y moleculares que dirigen los procesos de regionalización, compartimentalización, proliferación, diferenciación y migración celular en el Sistema Nervioso Central. Nos centramos en el análisis de los factores moleculares que controlan el desarrollo



#### Embriología experimental

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 expres-iones de genes importantes en la organización estructural del cerebro a lo largo del desarrollo. Esta línea de investigación es parte del Programa de Neurodesarrollo del Instituto Allen, que pretende analizar a gran escala la expresión de genes en el encéfalo de ratones durante el desarrollo y la vida adulta (www.brain-map.org). Las manipulaciones experimentales y la realización de mutaciones por recombinación homóloga nos ayudan a

completar los estudios del papel funcional de estos genes. Estamos estudiando también genes de importancia en mutaciones que afectan al hombre, así tenemos una línea de investigación en los siguientes procesos patológicos: lisencefalia, heterotopias corticales, esclerosis múltiple y neuropatías periféricas sensitivo-motoras, así como el síndrome de Down. También estamos estudiando alteraciones genéticas asociadas a psicosis funcionales (esquizofrenia y trastorno bipolar), sobretodo de genes relacionados con el desarrollo de la citoarquitectura cortical.

Metodologías experimentales: (i) detección de patrones de expresión genética por hibridación in situ; (ii) análisis estructural y funcional de animales mutantes naturales y ratones knock-out; (iii) análisis de genética molecular de muestras de pacientes con susceptibilidad a alteraciones neurocorticales (diagnóstico psiquiátrico) o anomalías cerebrales del desarrollo (diagnóstico neuropediatrico).

**Desarrollo del Cerebelo**: estudio de los procesos moleculares y celulares implicados en la migración de las neuronas precerecebelosas, principalmente las neuronas de la oliva inferior origen de las fibras trepadoras. Nuestros

estudios se focalizan sobre todo el estudio del control molecular de la decisión que adoptan las neuronas olivares sobre si cruzar o no la línea media ventral del tallo del encéfalo, durante su migración y crecimiento axonal.

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

#### Embriología experimental

#### Investigadores Principal

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



#### Investigadores Doctor

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

#### Predoctorales

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

#### Administración

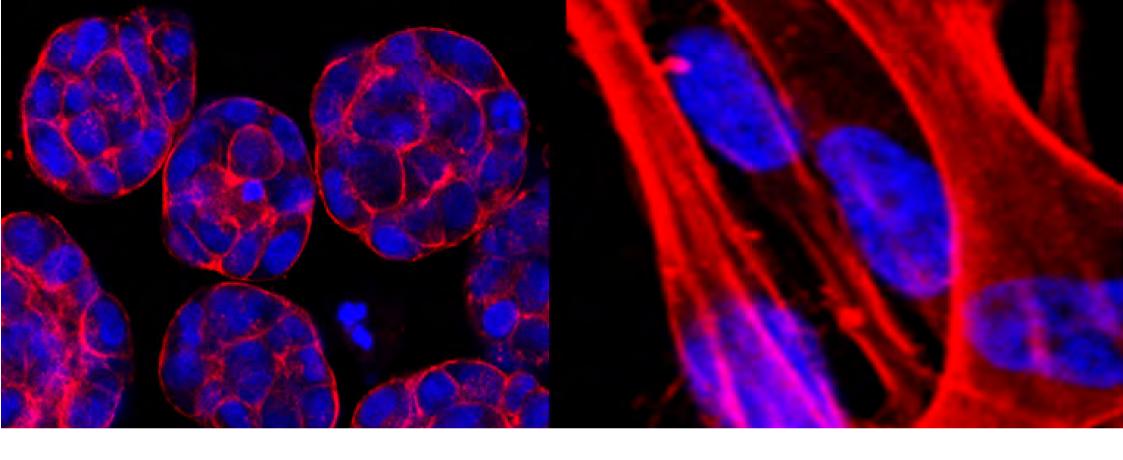
María Jesús Arencibia Rojas

#### Personal Técnico

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

- Lebrun C, Avci HX, Wehrlé R, Doulazmi M, Jaudon F, Morel MP, Rivals I, Ema M, Schmidt S, Sotelo C, Vodjdani G, Dusart I . 2013 Klf9 is necessary and sufficient for Purkinje cell survival in organotypic culture. **Molecular and Cellular Neuroscience** Vol. 54 pp 9-21
- Jaramillo-Merchán J, Jones J, Ivorra JL, Pastor D, Viso-León MC, Armengól JA, Moltó MD, Geijo-Barrientos E, Martínez S. 2013 Mesenchymal stromal-cell transplants induce oligodendrocyte progenitor migration and remyelination in a chronic demyelination model *Cell Death Dis* 29;4:e779 PMID 23990019
- Pastor D, Viso-León MC, Botella-López A, Jaramillo-Merchan J, Moraleda JM, Jones J, Martínez S. 2013 Bone Marrow Transplantation in Hindlimb Muscles of Motoneuron Degenerative Mice Reduces Neuronal Death and Improves Motor Function. **Stem Cells Dev.** 13. 22 (11) pp. 1633-1644
- Xia Ru Chen, Nicolas Heck, Ann M. Lohof, Christelle Rochefort, Marie-Pierre Morel, Rosine Wehrle, Mohamed Doulazmi, Serge Marty, Vidjeacoumary Cannaya, Hasan X. Avci, Jean Mariani, Laure Rondi-Reig, Guilan Vodjdani, Rachel M. Sherrard, Constantino Sotelo, Isabelle Dusart. 2013. Mature Purkinje Cells Require the Retinoic Acid-Related Orphan Receptor -a (RORa) to Maintain Climbing Fiber Mono-Innervation and other Adult Characteristics. JNEUROSCI 29;33(22):9546-62. doi: 10.1523/.2977-12.2013.PMID:23719821
- Jonathan Jones\*, Alicia Estirado, Carolina Redondo, Salvador Martinez. 2013 Stem Cells from Wildtype and Friedreich's Ataxia Mice Present Similar Neuroprotective Properties in Dorsal Root Ganglia Cells **Plos one** Volume 8 | Issue 5 | e62807
- Carlos Bueno,\* Carmina Ramirez,\* Francisco J. Rodríguez-Lozano,† Rafael Tabarés-Seisdedos, Mónica Rodenas,\* Jose M. Moraleda,† Jonathan R. Jones,\* and Salvador Martinez 2013 Human Adult Periodontal Ligament-Derived Cells Integrate and Differentiate After Implantation Into the Adult Mammalian Brain Cell Transplantation Vol. 22, pp. 2017-2028, 0963-6897/13
- Almudena Martinez-Ferre, Maria Navarro-Garberi, Carlos Bueno, and Salvador Martinez. 2013 Wnt signal specifies the intrathalamic limit and its organizer properties by regulating Shh induction in the alar plate. **Journal of Neuroscience** *pp 3967-3980*
- Salvador Martinez\*, Abraham Andreu, Nora Mecklenburg and Diego Echevarria. 2013 Cellular and molecular basis of cerebellar development. Frontier in Neuroanatomy Vol. 7 p.1-12

- Moreno-Bravo, J.A., Perez-Balaguer, A., Martinez-Lopez, J.E., Aroca, P., Puelles, L., Martinez, S., Puelles, E. 2013 Role of Shh in the development of molecularly characterized tegmental nuclei in mouse rhombomere 1 Brain Structure and Function pp. 1-16
- García Santos JM, Blanquer M, Torres del Río S, Iniesta F, Espuch JG, Pérez-Espejo MÁ, Martínez S, Moraleda JM . 2013 Acute and chronic MRI changes in the spine and spinal cord after surgical stem cell grafting in patients with definite amyotrophic lateral sclerosis: post-infusion injuries are unrelated with clinical impairment. Magn Reson Imagen. 8):1298-308



# Fisiopatología de los movimientos celulares en vertebrados

uestro 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 cartílago-hueso tanto en su fisiología normal como en condiciones patológicas. Por una parte, la cantidad de Snail determina la longitud de los huesos largos en las etapas de crecimiento (2007) y por otra, controla la masa ósea del adulto (2009). La vertiente patológica de Snail está también presente en el sistema óseo, pues una expresión desregulada durante el crecimiento da lugar a acondroplasia, la forma más común de enanismo en humanos, mientras que en el hueso adulto genera osteomalacia o falta de mineralización. Volviendo a procesos fundamentales del desarrollo embrionario, hemos encontrado el mecanismo por el que se determinan territorios en el embrión temprano. La represión mutua de la transcripción de Snail y genes Sox determina las células que formarán el mesodermo o el sistema nervioso (2011).

La actividad de Snail está regulada por múltiples mecanismos, que van desde el control de la transcripción del gen hasta disponibilidad en el núcleo celular o modificaciones posttraduccionales. En este sentido habíamos caracterizado las rutas de importación nuclear (2009) y participado en un estudio que describe una nueva fosforilación que promueve su retención nuclear y por tanto su actividad (2012). Ahora hemos descrito un nuevo complejo de exportación nuclear de Snail y otros factores de transcripción (TFs) que involucra al factor de elongación de proteínas eF1A. Estos datos proporcionan un nuevo mecanismo para atenuar la función de los TFs y descubren una función nuclear para el factor de elongación (2013).

Nuestro análisis filogenético de la familia Snail nos ha permitido describir a otros genes muy relacionados, los genes Scratch, que juntos

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

Las propiedades invasivas y la resistencia a la muerte de las células que expresan Snail les permite diseminar a territorios distantes tanto

#### Fisiopatología de los movimientos celulares en vertebrados

para la formación de distintos tejidos durante el desarrollo embrionario como en la progresión del cáncer hacia la metástasis. La metástasis es la causa de más del 90% de las muertes provocadas por cáncer, pero sus mecanismos son aún poco conocidos. Las etapas de invasión y diseminación durante la progresión del cáncer se han asociado con la EMT, que como se ha mencionado proporciona a las células motilidad y propiedades invasivas. Sin embargo, hemos encontrado que para volver a anclarse a un órgano las células cancerosas deben recuperar sus características iniciales, es decir, perder la movilidad. Este proceso es el opuesto a la EMT y se denomina MET (transición mesénguima epitelio). Estos resultados implican un cambio en estrategias terapéuticas pues bloquear la EMT para evitar la propagación de tumores sólo sería efectiva si se realizase antes de que las primeras células cancerígenas se desprendieran del tumor primario, lo cual suele ocurrir en fases muy tempranas de la enfermedad y generalmente antes de haber obtenido el diagnóstico. De hecho, si se bloquease la EMT en estas circunstancias se estaría favoreciendo la formación de nuevos tumores (2012). Ahora estamos estudiando las EMTs inducidas por distintos EMT-TFs y su impacto en la formacion de metástasis.

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

Investigador Principal

M. Angela Nieto

Investigador Asociado

Joan Galcerán

Investigadores Doctor

Aida Arcas

Elisa Guida

Khalil Kass Youssef

Jose Manuel Mingot

Oscar Ocaña

Luciano Rago

Berta L. Sánchez-Laorden

Sonia Vega

Verona Villar

Predoctorales

Hakan Coskun

Rebeca Córcoles

Hassan Fazilaty

Christian Villena

Personal Técnico

Diana Abad

Cristina López

Teresa Martin Rey

Estudiantes Master

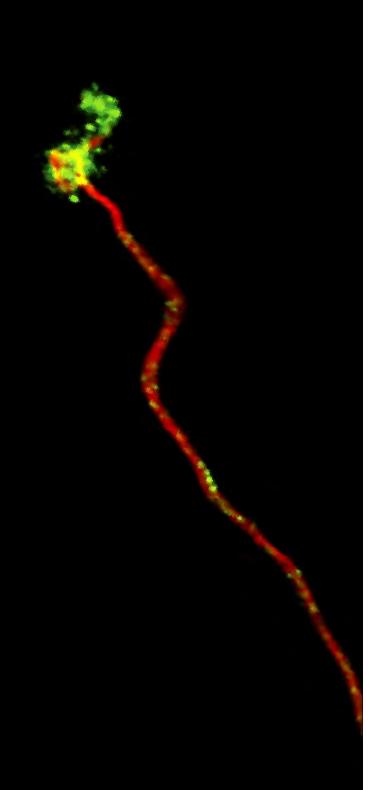
Francisco García Asencio Ainara González Iglesias

Administración

Auxi Casanova

- Nieto, M.A. (2013) Epithelial plasticity: a common theme in embryonic and cancer cells. **Science** 342, 1234850.
- Mingot, J.M., Vega, S., Cano, A., Portillo, F. and Nieto, M.A. (2013) eEF1A mediates the nuclear export of SNAG-containing proteins via the Exportin5-aatRNA complex. **Cell Rep.** *5, 727-737*
- Rodriguez-Aznar, E., Barrallo-Gimeno, A. and Nieto, M.A. (2013) Scratch2 prevents cell cycle re-entry by repressing miR-25 in postmitotic neurons **J. Neurosci.** 33, 5095-5105.
- Zhang, K., Rodriguez-Aznar, E., Yabuta, N., Owen, R.J., Mingot, J.M., Nojima, H., Nieto, M.A. and Longmore, G.D. (2012) Lats2 kinase potentiates Snail1 activity by promoting nuclear retention upon phosphorylation. **EMBO J.** 31, 29-43.
- Ocaña, O.H., Córcoles, R., Fabra, A., Moreno-Bueno, G., Acloque, H., Vega, S., Barrallo-Gimeno, A., Cano, A. and Nieto, M.A. (2012) Metastatic colonization requires the repression of the epithelial-mesenchymal transition inducer Prrx1. **Cancer Cell** 22, 709-724.
- Rodriguez-Aznar, E. and Nieto, M.A (2011) Repression of Puma by Scrtach2 is required for neuronal survival during embryonic development. **Cell Death Diff.** 18, 1196-1207.
- Heredia, F. and Nieto, M.A. (2011) An epigenetic mark to protect the epithelial phenotype in health and disease. **Cell Stem Cell** 8, 462-463.
- Acloque, H., Ocaña, O.H., Matheu, A., Rizzoti, K., Wise, C., Lovell-Badge, R. and Nieto, M.A. (2011) Reciprocal repression between Sox3 and Snail transcription factors defines embryonic territories at gastrulation. **Dev. Cell.** 21, 546-558.
- Nieto, M.A. (2011) The ins and outs of the epithelial to mesenchymal transition in health and disease. Ann. Rev. Cell Dev. Biol. 27, 347–376.





# Formación y refinamiento de los circuitos neurales

Beatriz Rico csic

uestro 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

#### Formación y refinamiento de los circuitos neurales

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

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

#### Investigador Principal

Beatriz Rico

#### Investigadores Doctor

Rubén Deogracias Isabel Del Pino (con Oscar Marín) Cristina García Frigola (con Oscar Marín) Jorge Brotons (con Oscar Marín)

#### Predoctorales

Emilia Favuzzi Aida Giner Antonio Jesús Hinojosa Ana Navarro

#### Personal Técnico

Diana Baeza Patricia Maeso

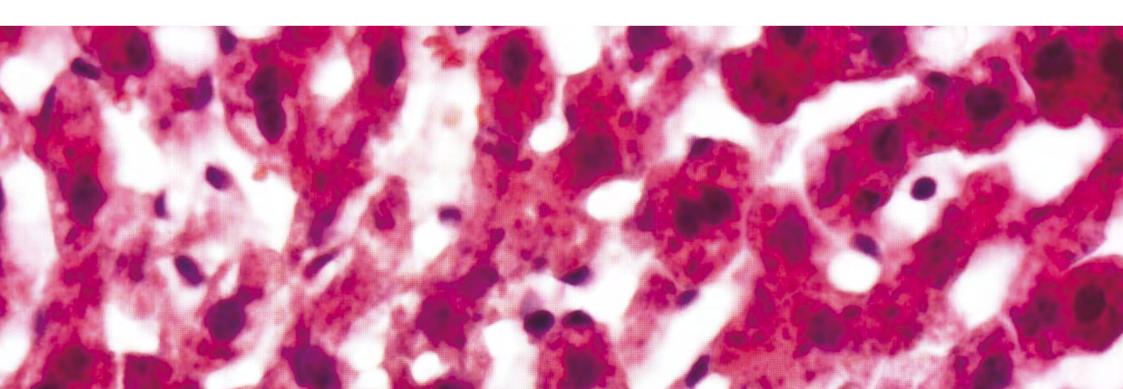
- Del Pino I#, García-Frigola C#, Dehorter N, Brotons J, Alvarez E, Martínez de Lagrán M, Ciceri G, Gabaldón MV, Moratal D, Dierssen M, Canals S, Marín O\*, Rico B\* (2013) ErbB4 deletion from fast-spiking interneurons schizophrenia-like phenotypes. **Neuron** 79, 1152-1168. #Authors contribute equally. \*Corresponding authors.
- Chacón MR, Navarro A, Cuesto G, Pino I, Scott R, Morales M, Rico B (2012) Focal Adhesion Kinase regulates actin nucleation during neuronal filopodia formation **Development** 139: 3200-3210.
- Sánchez-Huertas and Rico B. (2011) BDNF/TrkB signaling controls the maturation of the GABAergic synapses via transcriptional regulation of GAD65. **Cerebral Cortex.** 21 (4): 777-788.
- Rico B.\* & Marín O\* (2011) Neuregulin signaling, cortical circuitry development and schizophrenia. **Current Opinion in Genetics & Development.**21 (1-9) DOI 10.1016/j.gde.2010.12.010. \* Corresponding authors.
- Fazzari F., Paternain A.V., Valiente M., Pla R., Luján R., Lloyd K., Lerma L., Marín M.\* Rico B\*. (2010) Control of cortical GABAergic circuitry development by Nrg1/ErbB4 signalling. **Nature**, 464, 1376-1380 \* corresponding authors.
- Chacón M.R., Fernández G. (2010) Focal adhesion kinase mediates axonal remodeling by linking Semaphorin 3A signaling with the cytoskeleton.

  Molecular Cellular Neuroscience, 44: 30-41.

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

Javier Sáez Valero UMH

uestro interés es el estudio de la enfermedad de Alzheimer (EA) y otros procesos desencadenantes de demencia desde una vertiente básica, pero buscando la aplicación



Mecanismos moleculares alterados en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias

clínico-diagnóstica más inmediata. De este modo el enfoque translacional prima en nuestra investigación, donde perseguimos no sólo esclarecer mecanismos patológicos, si no también un potencial uso diagnóstico e implicación en terapia.

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

Hemos centrado nuestros esfuerzos en la relación del metabolismo β-amiloide con la glicoproteína acetilcolinesterasa (AChE, enzima clave del sistema colinérgico). Más recientemente hemos establecido una relación entre la proteína AChE y la expresión alterada de presenilina 1 (PS1), enzima clave en el procesamiento amiloidogénico del precursor amiloide. Estas evidencias apuntan a una estrecha relación entre el metabolismo amiloide y la proteína AChE con implicaciones que van desde la patología a la terapia.

También prestamos especial atención a la Reelina, una glicoproteína con funciones en la modulación de función sináptica y plasticidad en cerebro adulto, influenciando de este modo en la formación de la memoria. Hemos sido pioneros en demostrar una expresión y glicosilación alterada de Reelina en la EA. Centramos ahora nuestros esfuerzos en demostrar una relación de Reelina con el metabolismo amiloide, lo que constituiría un "puente" entre el  $\beta$ -amiloide y la fosforilación anómala de tau, proceso activado por la cascada de señalización de la Reelina, que postulamos es deficiente en el Alzheimer.

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

Investigador Principal Javier Sáez Valero

Investigadores Doctor

Mª Salud García Inmaculada Cuchillo Ibañez Inmaculada López Font Trinidad Mata Balaguer

Predoctorales

Valeria Balmaceda Maria Letizia Campanari

Personal Técnico

Esther Llorens Álvarez

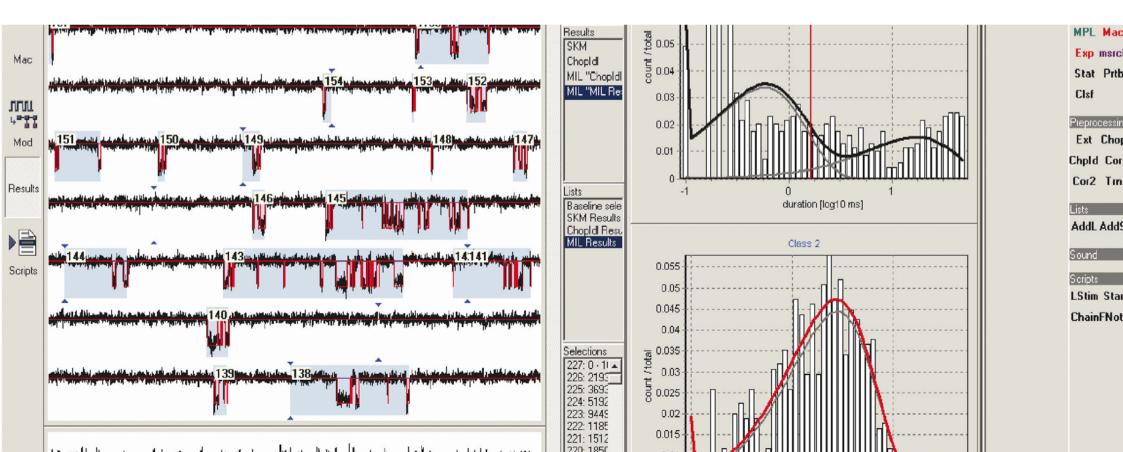


Mecanismos moleculares alterados en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias | Publicaciones Seleccionadas

- García-Ayllón MS, Campanari ML, Montenegro MF, Cuchillo-Ibañez I, Belbin O, Lleó A, Tsim K, Vidal CJ, Sáez-Valero J (2014) Presenilin-1 influences processing of the acetylcholinesterase membrane anchor PRiMA **Neurobiol Aging** 35, 1526-1536
- Balmaceda V, Cuchillo-Ibáñez I, Pujadas L, García-Ayllón MS, Saura CA, Nimpf J, Soriano E, Sáez-Valero J. (2014) ApoER2 processing by presenilin-1 modulates reelin expression. **FASEB J** 28, 1543-1554
- García-Ayllón MS, Campanari ML, Brinkmalm G, Rábano A, Alom J, Saura CA, Andreasen N, Blennow K, Sáez-Valero J (2013) CSF Presenilin-1 complexes are increased in Alzheimer's disease Acta Neuropathol Commun 1:46
- García-Ayllón MS, Cauli O, Silveyra MX, Rodrigo R, Candela A, Compañ A, Jover R, Pérez-Mateo M, Martínez S, Felipo V, Sáez-Valero J. (2008) Brain cholinergic impairment in liver failure. **Brain** 131, 2946-2956
- Botella-Lopez A., Burgaya, F; Gavin, R; Garcia-Ayllon, MS; Gomez-Tortosa, E; Peña-Casanova, J; Ureña, JM; Del Rio, JA; Blesa, R; Soriano, E; Saez-Valero, J. (2006) Reelin expression and glycosylation patterns are altered in Alzheimer's disease. **Proc. Natl Acad. Sci. USA.** 103, 5573-5578

### Biofísica y farmacología de canales iónicos

Francisco Sala <sub>UMH</sub> Salvador Sala <sub>UMH</sub> as líneas de investigación de nuestro grupo se centran en el estudio funcional de los canales iónicos asociados a receptores y, más concretamente, sobre el receptor nicotínico neuronal para acetilcolina (RNN). Estos estudios se realizan enfocándose en dos aspectos fundamentales:



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

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

Investigadores Principales Francisco Sala Salvador Sala

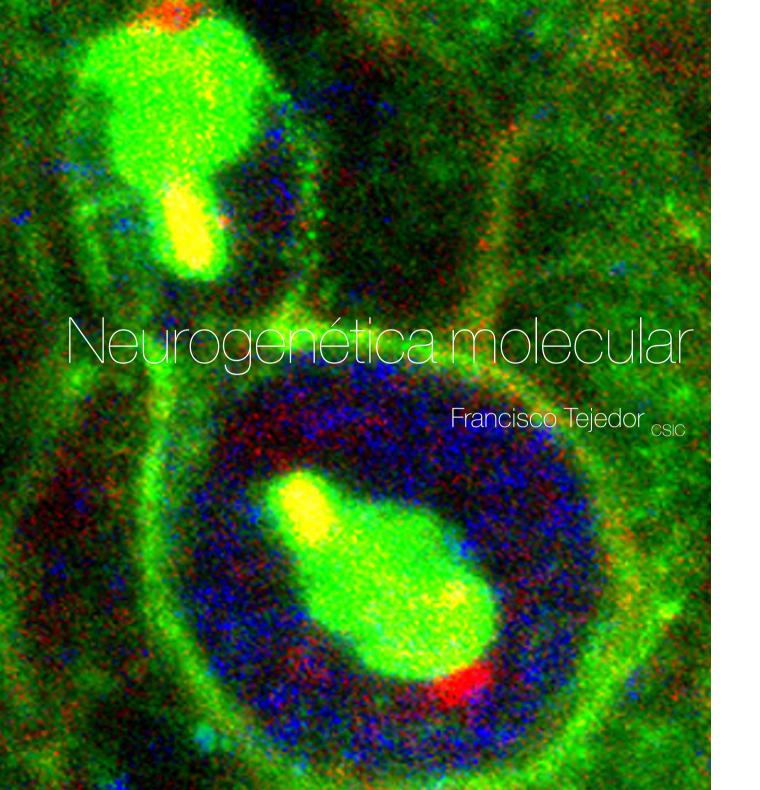
Personal Técnico

José Mulet



- 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 **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 a 7 nicotinic receptor is essential for its biogenesis. **FEBS Lett.** 585, 2477-2480
- Criado M, Mulet J, Gerber S, Sala S, Sala F. (2011) Mutants of b-strand 3 and the loop B in the interface between a 7 subunits of a homomeric acetylcholine receptor show functional and pharmacological alterations. J Neurochem. 118, 968-978
- Criado M, Svobodová L, Mulet J, Sala F, Sala S. (2011) Substitutions of amino acids in the pore domain of homomeric a 7 nicotinic receptors for analogous residues present in heteromeric receptors modify gating, rectification and binding properties. J Neurochem. 119, 40-49.
- Aldea, M., Castillo, M.; Mulet, J., Sala, S., Criado, M., Sala, F. (2010) Role of the extracellular transmembrane domain interface in gating and pharmacology of a heteromeric neuronal nicotinic receptor. **Journal of Neurochemistry** 113, 1036-1045
- Bernal, J.A. Mulet, J., Castillo, M., Criado, M., Sala, F., Sala, S. (2009) Single Channel Study of the Binding-Gating Coupling in the Slowly Desensitizing Chimeric 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 a7 nicotinic receptors affect gating and binding of nicotinic agonists. **Molecular Pharmacology** *68: 1669-1677*.



na de las preguntas actuales más relevantes de la Neurobiología del Desarrollo es cómo se genera el gran número y rica diversidad celular del cerebro de una manera espacio-temporal tan precisa. Nuestro trabajo se centra en el estudio de las bases moleculares de la regulación de la proliferación de las células progenitoras neurales y la neurogénesis. Estamos

#### Neurogenética molecular

particularmente interesados en entender cómo se regula el balance entre proliferación y diferenciación durante el desarrollo del sistema nervioso dado lo esencial que es este proceso tanto para su crecimiento apropiado como para su estructura y función. Nuestro objetivo es identificar los genes y desvelar los mecanismos moleculares que subvacen a los mencionados procesos celulares. Con este fin estamos desarrollando el uso de los centros proliferativos del cerebro larvario de Drosophila como sistema experimental de forma que los genes/funciones y mecanismos moleculares en él identificados son posteriormente ensayados en vertebrados (pollo y ratón) usando herramientas de embriología y Genética reversa.

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

Siguiendo esta aproximación experimental hemos identificado al gen Minibrain (Mnb, también llamado Dyrk1A en vertebrados) como un importante regulador de la proliferación de progenitores y la neurogénesis en Drosophila. En este gen se codifica una proteína-quinasa muy

conservada evolutivamente y que interpreta varias funciones a lo largo del desarrollo del cerebro (proliferación neural, neurogénesis, y diferenciación neuronal), en el estudio de algunas de las cuales, nos estamos centrando. El gen Mnb/Dyrk1A ha despertado también mucho interés por ser uno de los candidatos 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, atrofia dendrítica neurodegeneración. Tambien estamos analizando la capacidad de posibles inhibidores específicos de la guinasa MNB/DYRK1A para interferir con las funciones neuronales con la perspectiva de aplicar aproximaciones farmacoterapeúticas a las neuropatologías del SD.

Investigador Principal

Francisco J Tejedor

Investigador Doctor

Francisco Gutierrez-Aviño

Predoctorales

Shaikh Mirja Nurumnabi Victoria Florencio Veronica Hernando

Estudiantes Master

Rui Joao Da Silva Loureiro (Leonardo da Vinci Program Universidade Aveiro, Portugal)

Personal Técnico

Sofia Jimenez Garcia



Ulf Soppa, Julian Schumacher, Victoria Florencio Ortiz, Francisco J. Tejedor and Walter Becker (2014) The Down syndrome related protein kinase DYRK1A phosphorylates p27Kip1 and Cyclin D1 and induces cell cycle exit and neuronal differentiation **Cell Cycle** 13:13, 1–17

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



Félix Viana <sub>CSIC</sub>
Roberto Gallego <sub>UMH</sub>
Carlos Belmonte <sub>UMH</sub>

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

Nuestro grupo está interesado en descifrar los mecanismos celulares y moleculares que determinan la activación de los termorreceptores, los mecanorreceptores de alto y bajo umbral, así como los nociceptores polimodales y silentes de los mamíferos. Estamos especialmente interesados en identificar los determinantes de la especificidad así como los mecanismos que establecen los distintos umbrales de respuesta y los cambios que se producen como consecuencia de la lesión de los axones periféricos. Para ello

#### Transducción sensorial y nocicepción

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

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

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

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

Investigador Principales

Félix Viana Roberto Gallego Carlos Belmonte

Associated Investigators

Laura Almaraz (con Ana Gomis) Elvira de la Peña (con Ana Gomis)

Investigador Doctor

**Baldemar Santiago** 

Predoctorales

Rebeca Caires
Bristol Denlinger
Carlos Fernández-Peña
Enoch Luis Baltazar
Jan-Albert Manenschijn
Purificación Ordás
Susana Quirce (con Ocular Neurobiology)

Personal Técnico

Eva Quintero Ana Miralles

Administración

Ángeles Gallar



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

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

Pertusa M, González A, Hardy P, Madrid R, Félix Viana F

2014 Bidirectional Modulation of Thermal and Chemical Sensitivity of TRPM8Channels by the Initial Region of the N-Terminal Domain. **J Biol Chem** *DOIi: 10.1074/jbc.M114.565994* 

de la Peña E, Mälkiä A, Vara H, Caires R, Ballesta JJ, Belmonte C, Viana F 2012

The influence of cold temperature on cellular excitability of hippocampal networks PlosOne 7(12):e52475

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.

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

Rocher A, Caceres 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 Kv1 potassium channels. **Journal of Neuroscience** 29:3120-3131 (\*co authors).

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

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

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

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

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

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

# Colaboraciones y convenios



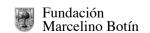














El IN mantiene relaciones con otras instituciones tanto públicas como privadas.

Cátedra de Neurobiología "Remedios Caro Almela"

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

Fundación Duques de Soria.

Hospital de San Juan. Actividades de formación de personal RID e intercambio de expertos.

Consejería de Salud de la Comunidad Valenciana.

European Dana Alliance for the Brain.

Fundación Marcelino Botín

Asociación Española Contra el Cáncer

The Allen Institute for Brain Science



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

### Cátedra de Neurobiología Remedios Caro Almela

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

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

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

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



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

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

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



Dr Barry J. Dickson 2006



Dr Stephen Wilson 2009



Dr François Guillermot 2007



Dr Christine Holt 2011



Dr Rűdiger Klein 2008



Dr Magdalena Götz 2013



The Remedios
Caro Almela Prize
for Research in
Developmental
Neurobiology
2013

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

El jurado de esta VI edición del premio "Remedios Caro Almela" estuvo integrado por Josep Xavier Barber, Vicerrector adjunto de Investigación e Innovación de la UMH; Juan Lerma, Director del Instituto de Neurociencias, Christine Holt, ganadora de la quinta edición del premio, Paola Bovolenta, del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, Patrick Charnay, de l'Ecole Normale Supérieure de Paris y el responsable de la Cátedra Remedios Caro Almela, Constantino Sotelo.

EL Jurado decidió por unanimidad otorgar el premio "Remedios Caro Almela en Neurobiología del Desarrollo a la Profesora Magdalena Götz, Chair del Department de Fisiología Genómica de la Ludwig-Maximilians University, y Directora del Stem Cell Institute del Centro Helmholtz, ambos en

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

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

La Profesora Götz nació en Alemania, en 1962, estudió Biología en las Universidades de Tübingen y Zürich. Se doctoró en el Instituto Friedrich-Miescher de la Max-Planck Society, Tübingen. Tras varias estancias postdoctorales en Alemania y Reino Unido, continuó su trabajo como group leader en el Instituto Max Planck de Neurobiología en Martinsried, hasta ser nombrada Chair de Fisiología Genómica y directora del Stem Cell Institute del Centro Helmholtz.

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

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

El próximo premio será entregado en 2015.

## Servicios comunes e instilaciones

## Biología molecular y microbiología

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

## Centrífugas y congelación

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

## Embriología experimental

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

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

## Acuario pez cebra

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

## Servicio de imagen

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

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

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

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

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

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

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

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

## Ilustración e iconografía

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

## Unidad de cirugía

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

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

## 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.

#### Servicios comunes e instilaciones

- 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.

## Programa de doctorado

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. Durante este curso, el programa de Doctorado se ha desarrollado conforme al RD 99/2011.

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

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

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

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



#### Master in Neuroscience: from Bench to Bedside.

#### Introduction to the Study of the CNS.

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

#### **Neuroscience Today.**

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

#### **Functional Concepts in Neurosciences.**

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

#### Neuropathology and Therapy.

- Neuropathology.
- · New therapies.

#### **Advanced Studies in Neuroscience.**

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

#### **Techniques in Neurosciences.**

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

#### **Master Research Work**

#### Pograma de Doctorado.

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

Además de los programas generales de becas predoctorales de 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).

# Técnicos y administración

#### Gerente

Mª Teresa García Hedo

#### Administration

Mª Luz Arce Fernández
Mª Jesús Arencibia Rojas
Helena Campos Martín
Mª Auxiliadora Casanova Javaloyes
Gisele Díaz Pérez
Ángeles Consuelo Gallar Martínez
Virtudes García Hernández
Ana María López Martínez
Virtudes Monasor Gómez
Isabel Romero García
Ruth Rubio Sánchez
Rosa Mª Sánchez Cayuela
Mª Luisa Sánchez Vázquez
Beatriz Yunta Arce
Compras y almacén

Mantenimiento

Jesús Campos Roldán

Isabel Ortega Castillo

Taller Electrónica

Víctor Rodríguez Milán



#### Técnicos y administración

Imagen

Joana Expósito Romero

Informática

Ma Isabel Sánchez Febrero

Radioactividad

**Emilio Gutiérrez Flores** 

Ilustración científica

Stuart Bailey Ingham

Unidad de cultivo

Sara Carratalá Gosálbez Rosa García Velasco

Unidad de lavado y autoclave

Trinidad Guillén Carrillo

Unidad de imagen funcional de RMN

Jesús Pacheco Torres



#### 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
Rebeca Ortiz Méndez
Raúl Pardo Mérida
Eva María Sabater Sánchez
Sonia Segura Llobregat
Mª Ángeles Soler Ripoll
Lucía Yuste Jiménez

Mantenimiento Drosophila
Alicia Sánchez Rincón

Acuario Pez Cebra

Diana Abad Bataller Teresa Martín Rey



## Publicaciones

#### Articulos

- Barco A. 2014 La materia de los recuerdos: circuitos neuronales y cascadas moleculares. Mente y Cerebro: cuadernos nº 9. **Mente y Cerebro** 9:18-27
- Acosta MC., Luna C., Quirce S., Belmonte C., Gallar J. 2014 Corneal Sensory Nerve Activity in an Experimental Model of UV Keratitis. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 55(6):3403-3412
- Alcaraz-Iborra M., Carvajal F., Lerma-Cabrera JM., Valor LM., Cubero I. 2014 Binge-like consumption of caloric and non-caloric palatable substances in ad libitum-fed C57BL/6J mice: pharmacological and molecular evidence of orexin involvement. **Behav. Brain Res.** 272:93-99
- Almaraz L., Manenschijn JA., De la Peña E., Viana F. 2014 TRPM8. Handbook of experimental pharmacology 222:547-579
- Alvarez-Salvado E., Pallares V., Moreno A., Canals S. 2014 Functional MRI of long-term potentiation: imaging network plasticity. **Philos. Trans. R. Soc. B-Biol. Sci.** 369(1633):20130152-20130152
- Balmaceda V., Cuchillo-Ibañez I., Pujadas L., Garcia-Ayllon MS., Saura CA., Nimpf J., Soriano E., Saez-Valero J. 2014 ApoER2 processing by presentiin-1 modulates reelin expression. Faseb J. 28(4):1543-1554
- Balsera B., Mulet J., Fernandez-Carvajal A.,Torre-Martinez Rde L., Ferrer-Montiel A.,Hernandez-Jimenez JG,Estevez-Her, Borges R.,Freitas AE.,Lopez MG.,Garcia-Lopez MT., Gonzalez-Muñiz R,Perez de Vega MJ., Valor LM.,Svobodova L., Sala S., Sala F., Criado M. 2014 Chalcones as positive allosteric modulators of alpha-7 nicotinic acetylcholine receptors: A new target for a privileged structure. Eur. J. Med. Chem. 86:724-739
- Becker W., Soppa U., Tejedor FJ. 2014 DYRK1A: A Potential Drug Target for Multiple Down Syndrome Neuropathologies. CNS Neurol. Disord.-Drug Targets 13(1):26-33
- Benjumeda I., Molano-Mazon M., Martinez LM. 2014 Flowers and weeds: cell-type specific pruning in the developing visual thalamus. **BMC Biol.** 12:3-3

- Bi CW., Luk WK., Campanari ML., Liu YH., Xu L., Lau KM., Xu ML., Choi RC., Saez-Valero J., Tsim KW. 2014 Quantification of the transcripts encoding differentfForms of AChE in various cell types: real-Time PCR coupled with standards in revealing the copy number. **J. Mol. Neurosci.** 53(3):461-468
- Borrell V., Calegari F. 2014 Mechanisms of brain evolution: Regulation of neural progenitor cell diversity and cell cycle length. **Neurosci. Res.** 86C:14-24
- Borrell V., Gotz M. 2014 Role of Radial Glia cells in cerebral cortex folding. Curr. Opin. Neurobiol. 27C:39-46
- Campanari ML., Garcia-Ayllon MS., Belbin O., Galceran J., Lleo A., Saez-Valero J. 2014 Acetylcholinesterase Modulates Presenilin-1 Levels and ?-Secretase Activity. **Journal Alzheimer Disease.** 41(3):911-924
- Campanari ML., Garcia-Ayllon MS., Blazquez-Llorca L., Luk WKW., Tsim K., Saez-Valero J. 2014 Acetylcholinesterase Protein Level Is Preserved in the Alzheimer's Brain . J. Mol. Neurosci. 53(3):446-453
- Carron R., Filipchuk A., Nardou R., Singh A., Michel FJ., Humphries MD., Hammond C. 2014 Early hypersynchrony in juvenile PINK1-/-motor cortex is rescued by antidromic stimulation. **Front Syst Neurosci.** 8:95-95
- Caspani EM., Crossley PH., Redondo-Garcia C., Martinez S. 2014 Glioblastoma: a pathogenic crosstalk between tumor cells and pericytes. **PLoS**ONE 9(7):e101402-
- Catala-Lopez F., Suarez-Pinilla M., Suarez-Pinilla P., Valderas JM., Gomez-Beneyto M., Martinez S., Balanza-Martinez V., Climent J., Valencia A., McGrath J., Crespo-Facorro B., Sanchez-Moreno J., Vieta E., Tabares-Seisdedor R. 2014 Inverse and Direct Cancer Comorbidity in People with Central Nervous System Disorders: A Meta-Analysis of Cancer Incidence in 577,013 Participants of 50 Observational Studies. **Psychother. Psychosom.** 83(2):89-105
- Cruz-Martinez P., Martinez-Ferre A., Jaramillo-Merchan J., Estirado A., Martinez S., Jones J. 2014 FGF8 activates proliferation and migration in mouse post-natal oligodendrocyte progenitor cells. **PLoS ONE** *9(9):e108241-*

- Cruz-Martinez P., Pastor D., Estirado A., Pacheco-Torres J., Martinez S., Jones J. 2014 Stem cell injection in the hindlimb skeletal muscle enhances neurorepair in mice with spinal cord injury. **Regen. Med.** *9*(5):579-591
- de-Madaria E., Del Mar Frances M., Gea-Sorli S., Gutierrez LM., Viniegra S., Perez-Mateo M., Closa D., Lopez-Font I. 2014 Role of Protease-Activated Receptor 2 in Lung Injury Development During Acute Pancreatitis in Rats. **Pancreas** 43(6):895-902
- Descalzo VF., Gallego R., Sanchez-Vives MV. 2014 Adaptation in the visual cortex: Influence of membrane trajectory and neuronal firing pattern on slow afterpotentials **PLoS ONE** *9*(11):-
- Diaz-Quesada M., Martini FJ., Ferrati G., Bureau I., Maravall M. 2014 Diverse Thalamocortical Short-Term Plasticity Elicited by Ongoing Stimulation. J. Neurosci. 34(2):515-526
- Erskine L., Herrera E. 2014 Connecting the Retina to the Brain. ASN Neuro 6:6-
- Garcia-Ayllon MS., Campanari ML., Montenegro MF., Cuchillo-Ibañez I., Belbin O., Lleo A., Tsim K., Vidal CJ., Saez-Valero J. 2014 Presenilin-1 influences processing of the acetylcholinesterase membrane anchor PRiMA. **Neurobiol. Aging** 35(7):1526-1536
- Gil A., Gonzalez-Velez V., Segura J., Gutierrez LM. 2014 A theoretical study of factors influencing calcium-secretion coupling in a presynaptic active zone model. **Math. Biosci. Eng.** 11(5):1027-1043
- Gonzalez-Coto AF., Alonso-Ron C., Alcalde I., Gallar J., Meana A., Merayo-Lloves J., Belmonte C. 2014 Expression of Cholecystokinin, Gastrin, and Their Receptors in the Mouse Cornea. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 55(3):1965-1975
- Ito S., Magalska A., Alcaraz-Iborra M., Lopez-Atalaya JP., Rovira V., Contreras-Moreira B., Lipinski M., Olivares R., Martinez-Hernandez J., Ruszczycki B., Lujan R., Geijo-Barrientos E., Wilczynski GM., Barco A. 2014 Loss of neuronal 3D chromatin organization causes transcriptional and behavioural deficits related to serotonergic dysfunction. **Nat. Commun.** 5:-4450

- Jego P., Pacheco-Torres J., Araque A., Canals S. 2014 Functional MRI in mice lacking IP3-dependent calcium signaling in astrocytes. **J. Cereb. Blood Flow Metab.** 34(10):1599-15603
- Jemal I., Soriano S., Conte AL., Morenilla C., Gomis A. 2014 **G** protein-coupled receptor signalling potentiates the osmo-mechanical activation of TRPC5 channels. **Pflugers Arch.** 466:1635-1646
- Kielar M.,Tuy FPD.,Bizzotto S., Lebrand C., De Juan Romero C., Poirier K.,Oegema R.,Mancini GM., Bahi-Buisson N.,Olaso R.,LeMoing A., Boutourlinsky K.,Boucher D.,Carpentier W., Berquin P.,Deleuze J.,Belvindrah J., Borrell V., Welker E.,Chelly J.,Croquelois A., Francis F. 2014 Mutations in Eml1 lead to ectopic progenitors and neuronal heterotopia in mouse and human. **Nat. Neurosci.** 17(7):923-933
- Lee SY., Ramirez J., Franco M., Lectez B., Gonzalez M., Barrio R., Mayor U. 2014 Ube3a, the E3 ubiquitin ligase causing Angelman syndrome and linked to autism, regulates protein homeostasis through the proteasomal shuttle Rpn10. Cellular and Molecular Life Sciences 71(14):2747-2758
- Leyva-Diaz E., del Toro D., Menal MJ., Cambray S., Susin R., Tessier-Lavigne M., Klein R., Egea J., Lopez-Bendito G. 2014 FLRT3 Is a Robo1-Interacting Protein that Determines Netrin-1 Attraction in Developing Axons. **Curr. Biol.** 24(5):494-508
- Lopez-Atalaya JP., Valor LM., Barco A. 2014 Epigenetic factors in intellectual disability: the Rubinstein-Taybi syndrome as a paradigm of neurodevelopmental disorder with epigenetic origin. **Prog. Molec. Biol. Transl. Sci.** 128:139-176
- Ma TC., Barco A., Ratan RR., Willis DE. 2014 cAMP Responsive Element Binding Protein (CREB) and cAMP Co-regulate Activator Protein 1 (AP1)Dependent Regeneration-Associated Gene Expression and Neurite Growth. J. Biol. Chem. 289(47):32914-32925
- Maravall M., Diamond ME. 2014 Algorithms of whisker-mediated touch perception. **Curr. Opin. Neurobiol.** 25:176-186
- Marin O., Muller U. 2014 Lineage origins of GABAergic versus glutamatergic neurons in the neocortex Curr. Opin. Neurobiol. 26:132-141
- Martinez-Frias ML., Ocejo-Vinyals JG., Arteaga R., Martinez-Fernandez ML., Macdonald A., Perez-Belmonte E., Bermejo-Sanchez E., Martinez S. 2014 Interstitial deletion 14q22.3-q23.2: Genotype-phenotype correlation. Am. J. Med. Genet. A 164(3):639-647

- Martinez-Martinez MA., Pacheco-Torres J., Borrell V., Canals S. 2014 Phenotyping the central nervous system of the embryonic mouse by magnetic resonance microscopy. **NeuroImage** *97:95-106*
- Martinez-Otero LM., Molano-Mazon M., Wang X., Sommer FT., Hirsch JA. 2014 Statistical Wiring of Thalamic Receptive Fields Optimizes Spatial Sampling of the Retinal Image. **Neuron** 81(4):943-956
- Mecklenburg N., Martinez-Lopez JE., Moreno-Bravo JA., Perez-Balaguer A., Puelles E., Martinez S. 2014 Growth and differentiation factor 10 (Gdf10) is involved in Bergmann glial cell development under Shh regulation **Glia** 62(10):1713-1723
- Meseguer V., Alpizar YA., Luis E., Tajada S., Denlinger B., Fajardo O., Manenschijn JA., Fernandez-Peña C., Talavera A., Kichko T., Navia B., Sanchez A., Señaris R., Reeh P., Perez-Garcia MT., Lopez-Lopez JR., Voets T., Belmonte C., Talavera K., Viana F. 2014 TRPA1 channels mediate acute neurogenic inflammation and pain produced by bacterial endotoxins. **Nat. Commun.** 5:3125-3125
- Monsalve EM., Garcia-Gutierrez MS., Navarrete F., Giner S., Laborda J., Manzanares J. 2014 Abnormal Expression Pattern of Notch Receptors, Ligands, and Downstream Effectors in the Dorsolateral Prefrontal Cortex and Amygdala of Suicidal Victims . **Mol. Neurobiol.** 49(2):957-965
- Morenilla-Palao C., Luis E., Fernandez-Peña C., Quintero E., Weaver JL., Bayliss DA., Viana F. 2014 Ion Channel Profile of TRPM8 Cold Receptors Reveals a Role of TASK-3 Potassium Channels in Thermosensation. **Cell Reports** 8(5):1571-1582
- Moreno-Bravo JA., Perez-Balaguer A., Martinez-Lopez JE., Aroca P., Puelles L., Martinez S., Puelles E. 2014 Role of Shh in the development of molecularly characterized tegmental nuclei in mouse rhombomere 1. **Brain Struct Funct** 219(3):777-792
- Navarrete F., Rubio G., Manzanares J. 2014 Effects of naltrexone plus topiramate on ethanol self-administration and tyrosine hydroxylase gene expression changes. Addict. Biol. 19(5):862-873
- Parra A., Gonzalez-Gonzalez O., Gallar J., Belmonte C. 2014 Tear fluid hyperosmolality increases nerve impulse activity of cold thermoreceptor endings of the cornea. **Pain** 155(8):1481-1491

- Pertusa M., Gonzalez A., Hardy P., Madrid R., Viana F. 2014 Bidirectional modulation of thermal and chemical sensitivity of TRPM8 channels by the initial region of the N-terminal domain. **J. Biol. Chem.** 289(32):21828-21843
- Ruiz M., Martinez-Vidal AF., Morales JM., Monleon D., Gimenez-Ribotta M. 2014 Neurodegenerative changes are prevented by Erythropoietin in the pmn model of motoneuron degeneration. **Neuropharmacology** 83:137-153
- Scott RS., Henneberger C., Padmashri R., Anders S., Jensen T., Rusakov DA. 2014 Neuronal adaptation involves rapid expansion of the action potential initiation site. **Nat. Commun.** 5:3817-3817
- Sharif NA., Li L., Katoli P., Xu S., Veltman J., Li B., Scott D., Wax M., Gallar J., Acosta C., Belmonte C. 2014 Preclinical pharmacology, ocular tolerability and ocular hypotensive efficacy of a novel non-peptide bradykinin mimetic small molecule. **Exp. Eye Res.** 128:170-180
- Soppa U., Schumacher J., Florencio V., Pasqualon T., Tejedor FJ., Becker W. 2014 The Down syndrome-related protein kinase DYRK1A phosphorylates p27(Kip1) and Cyclin D1 and induces cell cycle exit and neuronal differentiation. **Cell Cycle** 13(13):2084-2100
- Teixeira CM., Masachs N., Muhaisen A., Bosch C., Perez-Martinez J., Howell B., Soriano E. 2014 Transient Downregulation of Dab1 Protein Levels during Development Leads to Behavioral and Structural Deficits: Relevance for Psychiatric Disorders . **Neuropsychopharmacology** 39(3):556-568
- Thompson CL.,Ng L., Menon V., Martinez S., Lee CK.,Glattfelder K.,Sunkin SM., Henry A., Lau C.,Dang C., Garcia-Lopez R., Martinez-Ferre A., Pombero A., Rubenstein JLR.,Wakeman WB..., ...Hawrylycz MJ.,Puelles L.,Jones AR. 2014 A High-Resolution Spatiotemporal Atlas of Gene Expression of the Developing Mouse Brain. **Neuron** 83(2):309-323
- van den Berghe V., Stappers E., Seuntjens E. 2014 How cell-autonomous is neuronal migration in the forebrain? Molecular cross-talk at the cell membrane. **Neuroscientist** 20(6):571-575
- Vazquez-Romero A., Criado M., Messeguer A., Vidal-Mosquera M., Mulet J., Sala F., Sala S. 2014 Effect of triazine derivatives on neuronal nicotinic receptors **ACS Chem. Neurosci.** 5(8):683-689

- Villanueva J., Viniegra S., Gimenez-Molina Y., Garcia-Martinez V., Exposito-Romero G., Del Mar Frances M., Garcia-Sancho J., Gutierrez LM. 2014 The position of mitochondria and ER in relation to that of the secretory sites in chromaffin cells. **J. Cell Sci.** 127(23):5105-5114
- Villar-Cerviño V., Fernandez-Lopez B., Celina Rodicio M., Anadon R. 2014 Aspartate-containing neurons of the brainstem and rostral spinal cord of the sea lamprey Petromyzon marinus: Distribution and comparison with γ-aminobutyric acid. **J. Comp. Neurol.** 522(6):1209-1231
- Yildririm F., Ji SB., Kronenberg G., Barco A., Olivares R., Benito E., Dirnangl U., Gertz K., Endres M., Harms C., Meisel A. 2014 Histone Acetylation and CREB Binding Protein Are Required for Neuronal Resistance against Ischemic Injury. **PLoS ONE** 9(4):e-95465
- Zoppi S., Madrigal JL., Caso JR., Garcia-Gutierrez MS., Manzanares J., Leza JC., Garcia-Bueno B. 2014 Regulatory role of the cannabinoid CB2 receptor in stress- induced neuroinflammation in mice. **Br. J. Pharmacol** 171(11):2814-2826

#### Editorial

- Barco A. 2014 Neuroepigenetic disorders: Progress, promises and challenges. Neuropharmacology 80:1-2
- Bradke F., Marin O. 2014 Editorial overview: development and regeneration: nervous system development and regeneration. **Curr. Opin.**Neurobiol. 27:iv-vi
- Dominguez M. 2014 Editorial. Ligands for the Epidermal Growth Factor Receptor And Cancer Models in Drosophila. Semin. Cell Dev. Biol. 28:62-62
- Segev I., Martinez LM., Zatorre RJ. 2014 Brain and art. Front. Hum. Neurosci. 8:465-

#### Review

Dehorter N., Hammond C. 2014 Giant GABAA receptor mediated currents in the striatum, a common signature of Parkinson's disease in pharmacological and genetic rodent models. **Basal Ganglia** 3(4):197-201

Dominguez M. 2014 Oncogenic programmes and Notch activity: An 'organized crime'? Semin. Cell Dev. Biol. 28:78-85

Garel S., Lopez-Bendito G. 2014 Inputs from the thalamocortical system on axon pathfinding mechanisms. Curr. Opin. Neurobiol. 27:143-150

Lerma J., De Carlos JA. 2014 Epilog: Cajal's unique and legitimated school. Front Neuroanat 8(58):-

Lopez-Atalaya J., Barco A. 2014 Can changes in histone acetylation contribute to memory formation? **Trends Genet.** 30(12):529-539

Navarro Al., Rico B. 2014 Focal adhesion kinase function in neuronal development. Curr. Opin. Neurobiol. 27:89-95

Valor LM., Guiretti D. 2014 What's wrong with epigenetics in Huntington's disease? Neuropharmacology 80:103-114

Vigh L.,Torok Z., Crul T., Maresca B.,Schutz GJ., Viana F., Dindia L,Piotto S., Brameshuber M., Balogh G., Peeter M., Porta A., Trapani A.,Gombos I.,Glatz A., Gungor B., ... ,, Hooper PL., Harwood JL., Vigh L. 2014 Plasma membranes as heat stress sensors: From lipid-controlled molecular switches to therapeutic applications. **Biochim. Biophys. Acta-Biomembr.** 1838(6):1594-1618

## Seminars



- 17/01 Multisensory integration under the yoke of attention.
  - Dr. Salvador Soto-Faraco Universidad Pompeu Fabra
- 24/01 Epileptogenic cortical malformations: exploring genotype-phenotype links and pathophysiological mechanisms
  - Dr. Alfonso Represa Institut de Neurobiologie de la méditerranée, Marsella, Francia
- 31/01 Zebrafish. A powerful model for basic and applied research.
  - Dr. Simone Calzolari Barcelona Science Park (PCB)
- 07/02 Studying growth control in flies: from developmental regulations to neoplasms.
  - Dr. Pierre Leopold Institute of Biology Valrose, Universite Sophia. Antipolis, Nice, France.
- 14/02 Neural Synchrony and Translational Research in Schizophrenia: Perspectives from Magnetoencephalography.
  - Dr. Peter Ulhaas University of Glasgow, Scotland
- 21/02 A new role of oligodendrocytes in axonal energy metabolism.
  - Dr. Klaus-Armin Nave Max Planck Institute of Experimental Medicine, Goettingen. Germany.
- 28/02 Coding olfaction
  - Dr. Peter Mombaerts Max Planck Research Unit for Molecular Neurogenetics. Frankfurt, Germany.
- 07/03 How do axon-glia interactions promote rapid nerve impulse conduction
  - Dr. Peter J. Brophy The Medical School University of Edinburgh

#### Seminars

14/03	The role of peripheral CaV3.2 T-type channels in pain transmission  Dr. Slobodan M. Todorovic University of Virginia School of Medicine
21/03	What have we learned from gene expression profiles of Huntington's disease?
	Dr. Ruth Luthi-Carter University of Leicester, UK
28/03	Drosophila wrapping glia: from development to function.
	Dr. Christian Klambt Institut für Neurobiologie, Universität Münster. Germany.
04/04	MicroRNA-9 input in the Hes1 oscillator tunes neural progenitor Mantenimiente and the
	timing of differentiation.
	Dr. Nancy Papalopulu University of Manchester
11/04	Regulation of visual circuit assembly in Drosophila.
	Dr. Iris Salecker MRC National Institute for Medical Research, London, UK
16/04	Intrinsic mechanisms controlling the balance between self-renewal, neurogenesis, and oncogenesis
	Dr. Pierre Vanderhaeghen University of Brussels, Belgium
09/05	Differential encodings for cerebellar functions driven by intrinsic mechanisms
	Dr. Chris de Zeeuw Department of Neuroscience, Erasmus MC, Rotterdam
16/05	The neuroarcheology concept: treating autism with a diuretic.
	Dr. Yehezkel Ben-Ari Institut de Neurobiologie de la méditerranée, Marseille, France.
23/05	Brain-Machine Interfaces for Robotic Exoskeletons
	Dr. Jose M. Azorin Dept Ingeniería de Sistemas y Automática. Universidad Miguel Hernández.



14/07

18/07

oligodendrogenic lineages

30/05	LRR Proteins and the Regulation of Synaptic Specificity  Dr. Anirvan Ghosh Neuroscience Discovery, F. Hoffmann-La Roche, Basel, Switzerland
06/06	Generating and shaping novel action repertoires  Dr. Rui Costa Champalimaud Neuroscience Programme, Lisbon, Portugal.
13/06	Wnts and Trps: New insights into peripheral mechanisms of nociceptive sensitization  Dr. Rohini Kuner Pharmakologisches Institut, Universität Heidelberg, Heidelberg, Germany
20/06	Role of NMDA receptor in glutamate synapse adaptation: old actor, new vista!  Dr. Laurent Groc University of Bordeaux, France
25/06	Origin of neuronal diversity within the rhombic lip lineage and its possible consequences in medulloblastoma formation  Dr. Thomas DiMeglio Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa" CSIC-UAM, Madrid
27/06	Alteration of synaptic dynamics in the aging brain: A problem or a solution?  Dr. Ricardo Mostany Tulane University School of Medicine, USA.
11/07	Collective migration of neural crest cells  Dr. Roberto Mayor UCL, London, UK

Long term live Imagen of adult neural stem cells. Mechanisms controlling neurogenic and

Dr. Felipe Ortega Johannes Gutenberg University Mainz, Germany

Dr. Bong-Kiun Kaang Seoul National University (South Korea)

Impaired synaptic plasticity in a mouse model of autism (Seminario PROMETEO)

#### Seminars

18/07	Physical & Biological Mechanisms Generating Complexity & Diversity of Skin Appendages & Skin Colour in Amniotes
	Dr. Michel Milinkowitch Laboratory of Artificial & Natural Evolution, Universite de Geneve.
12/09	Physiological and forced neurogenesis in the adult mammalian brain
	Dr. Benedikt Berninger University of Mainz, Germany
19/09	Food for thought: nutrients and neural stem cells in Drosophila
	Dr. Alex Gould MRC National Institute for Medical Research, London, UK.
24/09	Molecular Mechanisms of Cognitive Enhancement
	Dr. Shira Knafo IKERBASQUE- Molecular Cognition Laboratory- Unidad de
	Biofísica CSIC-UPV/EHU-Campus Universidad del País Vasco-Leioa, Spain
26/09	Primate-specific molecular logic of progenitor type regulation in the OSVZ drives
	evolutionary neocortical complexification
	Dr. Colette Dehay Stem-cell and Brain Research Institute, Lyon, France
03/10	Visual processing in retina and cortex
	Dr. Botond Roska Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research, Basel, Switzerland
07/10	Dissecting kinetic components of short-term synaptic plasticity: emerging computational
	architecture of presynaptic terminals
	Dr. John Wesseling CIMA-Universidad de Navarra
08/10	Long-Term Potentiation: from phenomenon to function

Dr. Tim Bliss Division of Neurophysiology, NationalInstitute for Medical Research, London



21/10 Juvenile NMDA receptors containing GluN3A: gate-keepers of synapse development, cognition and neurodegenerative disease

Dr. Isabel Pérez-Otaño CIMA-Universidad de Navarra

 $24/10 \quad \textbf{The contribution of genomic instability to malignant growth in Drosophila tumour models}$ 

Dr. Cayetano González IRB Barcelona

31/10 Inhibition, Rhythms and Olfaction

Dr. Andreas Schafer MRC National Institute for Medical Research, London, UK.

O7/11 Pain and pain regulation: from spinal to cortical processing

Dr. Christian Büchel University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

21/11 Uncovering human neural crest enhancers and its implications for human neurocristopathies

Dr. Álvaro Rada-Iglesias Center for Molecular Medicine Cologne, Germany

28/11 Stem cell-driven regeneration and dysplasia in the Drosophila intestine

Dr. Bruce Edgar German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany

05/12 Spatial computations in mouse visual cortex

Dr. Matteo Carandini UCL, London, UK

11/12 Unraveling the mechanism of neurotransmitter release

Dr. Josep Rizo UT Southwestern Medical Center, Dallas, USA

2/12 Primal threats: the neural circuitry of innate fear

Dr. Cornelius Gross EMBL Monterotondo, Italy





Charlas de divulgación: ¿Quieres saber qué se hace en tu Instituto?

25/02 Explorando el dolor periférico.

Dr. Carlos Belmonte Instituto de Neurociencias

25/03 Mecanismos de especificación neuronal. Origen de la diversidad neuronal en el cerebro

Dr. Eduardo de Puelles Instituto de Neurociencias

05/06 La corteza cerebral: neuronas, sinapsis, circuitos.

Dr. Emilio Geijo Instituto de Neurociencias

30/09 La comunicación neuronal.

Dr. Juan Lerma Instituto de Neurociencias

28/10 El origen de las sensaciones oculares

Dra Juana Gallar Instituto de Neurociencias



## Tesis doctorales

Antonello, Zeus Andrea Mechanisms of epithelial homeostasis in adult drosophila midgut. Maria Domnguez Castellano (Directora)

Cuccioli , Valentina Migratory Routing During Postnatal Hippocampal Development: Cellular Contributions and Trafficking Modulations.

Salvador Martinez Prez (Director)

Keder., Alyona A Novel Role of the Hippo Signalling Pathway During Asymmetric Cell Division. Ana Carmena de la Cruz (Directora)

Mazier , Wilfrid Bernard P. Assessing the Action of GLUK1 Overexpression on Synaptic Strength & Plasticity in a Mouse Model of Down Syndrome.

Juan Lerma Gmez (Director)

Balmaceda Valdez, Valeria Roxana La Ruta de Sealizacin de la Reelina y su Alteracin en la Enfermedad de Alzheimer. Javier Saez Valero (Director)

Leyva Daz, Eduardo Interplay Between Distinct Axon Guidance Molecules in the Development of the Thalamocorical Connectivity. A Role for Slit1 and Netrin-1. *Guillermina Lpez Bendito (Directora)* 

Campanari., Maria Letizia Cross-talk Between Acetylcholinesterase and Presenilin 1, Implications for Alzheimer's Disease. Javier Saez Valero (Director)

Reillo Cuesta, Isabel Progenitor Cell Subtypes Involved in Cortical Expansion and Folding. Victor Borrell Franco (Director)

Rovira Zambrana , Vctor "Actividad Sincrnica Cortical: Caratersticas; Propagacin Intra e Interhemisfrica y su Modulacin por Serotonina." Emilio Geijo Barrientos (Director)

Denlinger , Bristol Layne Cold-sensitive Fibers of the Mouse Tongue: Molecular and Functional Types & Modulatory Role on Drinking Behavior Carlos Belmonte Mart nez; Flix Viana de la Iglesia (Directores)

Jego , Pierrick Blood Oxygenated Level Dependent Functional Magnetic Resonance Imaging & Local Field Potentials in the Hippocampus of Mice Lacking Ip3-dependent Calcium signalling in Astrocytes. Santiago Canals Gamoneda (Director)

Manenschijn , Jan-Albert Pharmacological Modulation of the Native & Recombinant Thermosensitive Ion Channel Transient Receptor Potential Melastatin 8. Flix Viana de la Iglesia (Director)

Conte, Anna Lucia Nicoletta Mechanotransduction in Mammalian Trigeminal Sensory Neurons Ana Gomis Garca (Directora)

Navarro Garberi, Mar a The Morphogenetic Role of Wnt1 in the Diencephalic Regionalization "Salvador Martinez Prez; Emilio Geijo Barrientos" (Director)

Palacios Filardo, Jon Functional Impact of Interacting Proteins on Kainate Receptors: Necab1 & Neto Proteins. Juan Lerma (Director)

Gomis Coloma , Clara New Insights into Mechanisms Controlling the Schwann Cell Phenotype During Tumourigenesis and After Injury.

Hugo Cabedo Mart (Director)

Ciceri , Gabriele Development of Neuronal Lineages in the Mammalian Cerebral Cortex Oscar Marn Parra (Director)

Miguela Fernndez, Veronica Molecular Mechanisms of oncogenesis mediated by the BTB transcription factor pipsqueak: impact of sumoylation & proteolytic processing. Mar a Domnguez Castellano (Directora)

Luis Baltazar, Enoch Participacin del Canal Inico de Potasio Task-3 en la Sensibilidad a Fro: Estudio de su Expresin y Funcin en Neuronas Sensoriales Primarias que Expresan el Canal Inico TRMP8. Flix Viana de la Iglesia (Director)

Mart nez Lpez, Jess Eduardo Mecanismos Genticos Implicados en la Diferenciacin de las Poblaciones Neuronales del Mesencfalo y Cerebelo

Eduardo de Puelles Mart nez de la Torre (Director)

## Otras actividades

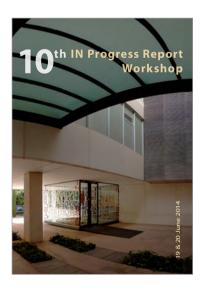
11th Christmas Meeting of the Instituto de Neurociencias (joint with the 4th Prometeo KARTACO meeting)

6<sup>th</sup> Congress of 5P Sindrome and rare diseases

V Simposium PROMETEO NEC<sub>2</sub>. Anomalías genéticas del desarrollo cortical y disfunción cerebral

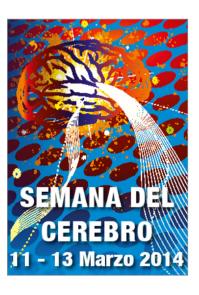
10<sup>th</sup> IN Progress Report Workshop.

"Brain Awarenes Week 2014" activities.











# Cortes de prensa

## Dos investigadores del Instituto de Neurociencias de la UMH, entre los 25 más influyentes del panorama científico del diario El Mundo

El diario El Mundo incluye a los investigadores del Instituto de Neurociencias, centro mixto de la Universidad Miguel Hernández (UMH) de Elche y el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Carlos Belmonte y Ángela Nieto dentro de la lista de los 25 científicos más influyentes para 2014. **Leer más** 



