NSTITUTO DE NEUROCIENCIAS MEMORIA 2015





MEMORIA 2015

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

Eventos

Cortes de prensa





Salutación

Juan Lerma: Director



l año 2015 ha supuesto un año de continuidad y estabilización para el Instituto de Neurociencias, que sigue manteniendo un buen nivel de ingresos por proyectos, de trabajos publicados y consecución de importantes hitos científicos. Todo ello favorecido por la acreditación como "Centro de Excelencia Severo Ochoa", que tuvo su inicio oficial en el mes de Julio de 2014 y que nos está permitiendo acometer nuevas iniciativas, como se relata más adelante.

De resaltar es que, un año más, hemos tenido que despedir a un compañero más, que al igual que otros anteriormente, aceptó una una oferta tentadora en el extranjero. Miguel Maravall se incorporó a mediados de 2015 como Catedrático de Neurociencias a la Universidad inglesa de Sussex. En la despedida oficial de todo el Instituto, Miguel expuso los hitos obtenidos en sus 10 años de pertenencia en el mismo, desde su incorporación como contratado Ramón y Cajal, tras lo cual recibió una placa ofrecida por todos los compañeros en señal de recuerdo. Se sigue constatando el papel de Instituto como semillero de importantes figuras internacionales de la Neurociencia. La movilidad es algo inherente a la actividad científica. Y como ya apunté en anterior ocasión, nuestro problema radica en carecer de las necesarias facilidades para su reemplazo, impuesto por el sistema en el que estamos inmersos.

Otros dos miembros del Instituto, Fernando Moya y Roberto Gallego, alcanzaron la edad de jubilación en 2015 e igualmente, han dejado de pertenecer al mismo, tras estar en él desde su inicio. En particular, la jubilación de Roberto representa, tal vez, un punto de inflexión en la historia de nuestro Instituto pues él fue uno de sus fundadores. Siempre le recordaremos y les deseamos a ambos una gozosa jubilación que les permita realizar lo que nunca tuvieron tiempo de hacer por su gran dedicación al Instituto y a la Universidad.

El Instituto, sin embargo, ha tomado la iniciativa de incorporar a jóvenes científicos con las herramientas que tenemos a mano. Así, Ramón Reig, Alex Gómez-Marín y Cristina Márquez, se han incorporado desde el Instituto Karolinska, el primero, y el prestigioso Centro Champalimaud portugués, los dos segundos. Los tres están formando sus grupos de investigación y se unen a José López-Atalaya y Berta López Sánchez-Laorden, que consiguieron un Proyecto para Jóvenes Investigadores (JIN) y un contrato Ramón y Cajal, respectivamente.

Pero no son la únicas incorporaciones. El prestigioso investigador británico Richard Morris, y Julio Barbas, Investigador Científico del CSIC, ha decidido también unirse al IN en el marco del Program Severo Ochoa. Sin duda, estas adiciones tan significativas han de ser muy positivas para el futuro del Instituto.

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 una mejora respecto al año anterior, aunque dentro de una estabilidad tanto en el número de artículos como en el factor de impacto medio (7.21 en 2015) de las revistas en las que están publicados, y continúan cosechando un buen número de citas.

En el año transcurrido, el IN ha sido objeto de una serie de acciones relevantes. Por ejemplo, el Instituto recibió el premio "Importantes del Año" que otorga el diario Información de las manos del Presidente de la Generalitat Valenciana, Albert Fabra el día 19 de Febrero de 2015 en un acto solemne. Varios miembros del IN han conseguido reconocimientos significativos a su labor investigadora. Por ejemplo, Ángela Nieto recibió la Distinción al Mérito Científico de la Generalitat Valenciana; Juana Gallar fue elegida Vicepresidenta de la división europea de la *International Society for Eye Research;* Carlos Belmonte recibió el Premio de la Sociedad Española del Dolor al mejor Grupo de Investigación en Dolor Neuropático y Eloísa Herrera recogió en el mes de Abril el "Premio Alberto Sols al Mejor Trabajo Científico" en su XV Edición. Finalmente, Santiago Canals fue destacado por la revista Scientific American como uno de lo "10 World Innovators" en el campo de la Memoria, junto a personajes como Hermann Ebbinghaus, Sigmund Freud, Donald Hebb y Eric Kandel. Nuestra enhorabuena a todos. Nuestra enhorabuena a todos. Con ello el IN y sus miembros siguen reforzando su presencia nacional e internacional.

En 2015, los grupos del IN han continuado con un cierto grado de contención de gasto, seguramente debido a los erráticas y dispares convocatorias de proyectos 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.

Un hecho destacable en 2015 ha sido la celebración de XV aniversario de la constitución de la Cátedra de Neurobiología Remedios Caro Almela. Para su conmemoración, organizamos un simposio con la participación de los científicos distinguidos en ediciones anteriores con el Premio de Neurobiología del Desarrollo Caro Almela, que amablemente aceptaron tomar parte del mismo al que se sumaron algunos jóvenes científicos del IN. Durante el mismo, Magdalena Götz (Premio Remedios Caro Almela 2013) pronunció la VI Remedios Caro Almela Lecture.

Al día siguiente tuvo lugar el acto de entrega del VII Premio en Neurobiología del Desarrollo Remedios Caro Almela, que este año fue concedido a la investigadora suiza Silvia Arber, quien antes de la ceremonia de entrega, pronunció la VII Caro Almela Lecture con el título "Disentangling neuronal circuits for motor control".

En 2015 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 1.000 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 situandolo 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, mencionar que en 2016 se producirá mi relevo en la Dirección del Instituto, tras estos más de 8 años de servicio. Desde aquí le deseo a la persona que desempeñe el cargo toda la suerte posible y le digo que cuenta con mi apoyo en su tarea de desarrollar los programas de investigación en los años venideros.

Juan Lerma

Director

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 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 37 investigadores de plantilla (20 pertenecientes a la Universidad, 17 del CSIC), 8 investigadores contratados, 192 investigadores pre y posdoctorales y 83 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

- Demostrado que la variación en el número de copias de un único gen del sistema glutamatérgico resulta en una sintomatología de autismo y en la alteración de la función sináptica en regiones involucradas en actividad social (Aller et al., **J. Neurosci** 35(40):13619 –13628. 2015) (Cover, comentado en "This week in the Journal")
- Demostración de que hialuronato sódico (HA), el componente principal de la matriz extracelular, modula el canal iónico nociceptivo TRPV1. El HA disminuye la excitabilidad de los canales TRPV1 reduciendo la actividad de los nociceptores que transmiten la sensación de dolor. (Caires et al.. **Nature Comm.** 10.1038/ncomms9095. 2015)
- Descrito un nuevo papel para el factor de transcripción Zic2 en la migración de ciertas poblaciones neuronales que contribuyen a la formación del telencéfalo. Estas observaciones ayudarán a entender mejor las devastadoras patologías asociadas a mutaciones en Zic2 tales como holoprosencefalia, espina bífida o esquizofrenia. (Murillo et al., **J. Neurosci.** 35(32): 11266-11280. 2015)
- Demostrado que el factor de transcripción SRF juega una importante función en el crecimiento asimétrico de los procesos neuronales durante el desarrollo embrionario, lo cual tiene profundas implicaciones para la correcta formación del sistema nervioso. (Scandaglia et al., Scientific Reports 7;5:17470. 2015)
- Demostrado que interferir con la biogénesis de los microRNAs interrumpe los mecanismos homeostáticos que protegen a las neuronas de la sobreactivación, revelando con ello un nuevo papel para el sistema de microRNAs en la regulación de los umbrales de respuesta neuronal (Fiorenza et al., **Cereb Cortex** 2015 Jan 16 [Epub ahead of print])
- Demostrado que los ratones modelos para el síndrome de Rubinstein-Taybi, una enfermedad genética asociada a la discapacidad intelectual, reproducen la microcefalia observada en pacientes, y demostrado que la haploinsuficiencia que origina la enfermedad tiene un impacto diferencial en el desarrollo del prosoencéfalo (Ateca-Cabarga et al. **Sci Reports** 2015)
- Caracterizada la función del receptor de Netrina-1, DCC, en crecimiento axonal. DCC actúa como acelerador del crecimiento axonal en axones talamocorticales y su expresión se regula mediantes mecanismos dependientes de actividad (Castillo-Paterna M et al. **EMBO Rep** 2015)

- Caracterizado la vía de actividad proteolítica implicada en colapso y recuperación del cono del crecimiento en procesos de guía axonal. La inhibición de BACE1 y γ-secretase tienen efectos contrarios en este proceso (Barão et al. **Cell Reports** 2015)
- Demostrada la existencia de un protomapa genético del plegamiento de la corteza cerebral en hurón y el ser humano. Variaciones en la intensidad de expresión de miles de genes anticipan y predicen el patrón con el que se forman los pliegues de la corteza. Entre los genes que definen el protomapa se encuentran 80% de aquellos cuya mutación causa malformaciones cerebrales durante el desarrollo embrionario humano. Este protomapa no existe en ratones, donde la corteza cerebral no forma pliegues (EMBO J 34:1859-1874. Cover caption, Reseñado en EMBO J (Have you seen?))
- Caracterizada la implicación del receptor de Wnt Frizzled3 en la formación embrionaria de las dos grandes vías estriatales de proyección axonal e identificado nuevas funciones, no autónoma celulares, de Frizzled en la formación de la vía striatal (Morello F et al. **J. Neurosci** 2015.)
- Demostrado que el desarrollo de la fibrosis renal implica un proceso de transición epitelio-mesénquima (EMT) de las células renales y que en modelos animales se puede atenuar la fibrosis con un tratamiento sistémico con inhibidores de la EMT. Estos resultados resuelven el debate acerca del origen de los miofibroblastos en la fibrosis renal y abren nuevas vías para el diseño de terapias antifibróticas (Grande et al., **Nature Medicine** 21, 989-997. 2015)
- Demostrado que la vía de señalización Hippo, una vía supresora de tumores, regula la división celular asimétrica (Keder et al., **Current Biology** 25, 2739-2750)
- Caracterizado el papel fundamental de la plasticidad sináptica a corto plazo en el establecimiento de canales de comunicación polisinápticos para transmitir información a distintas frecuencias entre el hipocampo y el neocortex (Moreno et al. **Cereb Cortex** 2015 pii: bhv033)
- Desvelado mediante estudios de conectividad funcional por imagen de resonancia magnética la extensa contribución de las señales vestibulares al procesamiento ego-céntrico de información multimodal para la planificación-ejecución motora y la navegación espacial (Rancz et al. **J. Neurosci** 2015 35(15):5926-34)

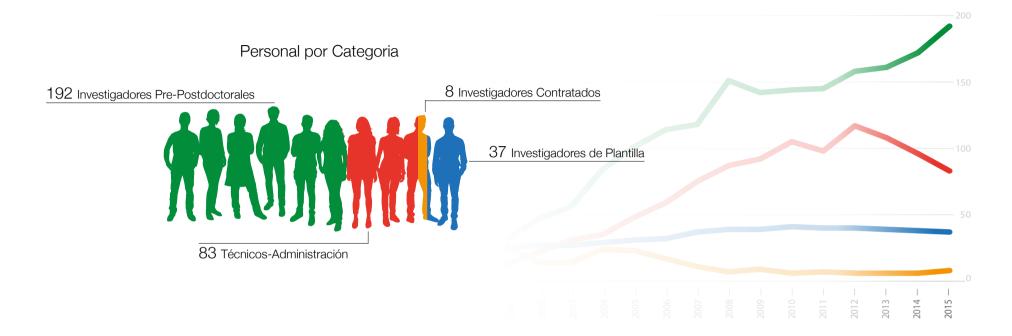
Hitos científicos

■ Demostrado que la subunidad GluK1 y las proteínas Go se asocian y explican la via de señalización no canónica de los receptores de kainato (Rutkowska-Wlodarczyk et al., **J Neurosci.** 5(13):5171–5179, 2015)(comentado en "this week in the journal")

Patentes:

- Pharmaceutical composition for the treatment of dry eye. US9095609 (B2; August/04/2015, UMH).
- Non-human Animal Model for Autism Spectrum Disorders, Anxiety and/or Depression. PCT 1641.993 (13-08-2015, CSIC).

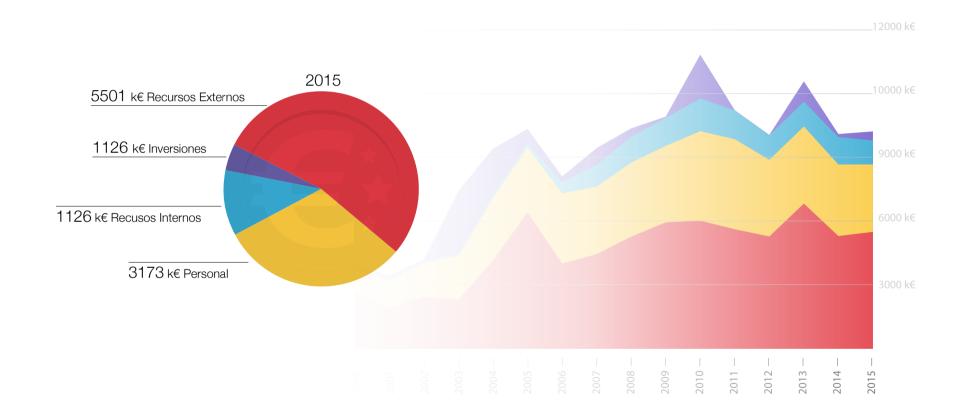
El instituto en cifras

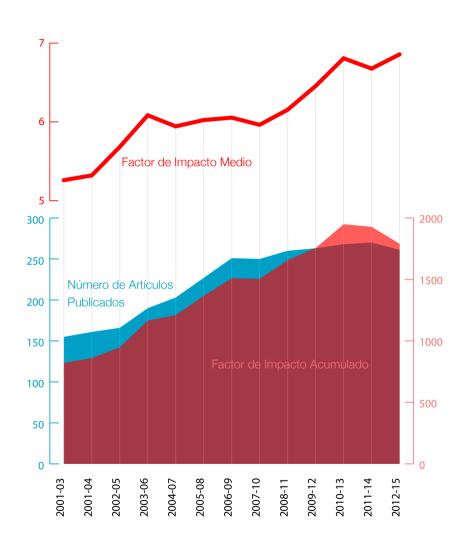


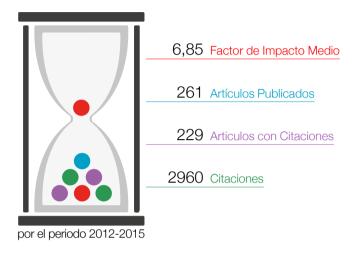


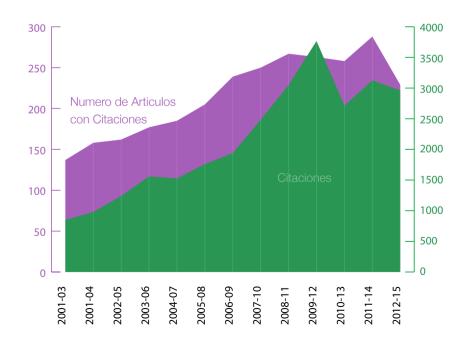
El instituto en cifras

Evolucion de los Presupuestos en Miles de Euros









Unidades de investigación

Neurobiología Celular y de Sistemas

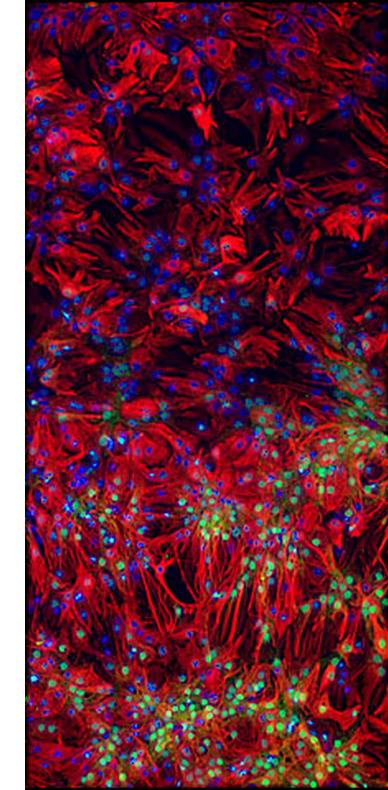
En la Unidad de Neurobiología Celular y de Sistemas se agrupan investigadores que tienen en común el empleo preferente, aunque no exclusivo, de técnicas electrofisiológicas, de computación y de imagen para investigar el funcionamiento de la corteza cerebral y de diversos sistemas sensoriales.

Neurobiología del Desarrollo

La Unidad de Neurobiología del Desarrollo está compuesta por diez 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.

NeurobiologíaMolecular

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

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

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

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

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

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

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 $_{\rm CSIC}$

Neurogénesis y expansión cortical Víctor Borrell

Control molecular de la mielinización axonal Hugo Cabedo

Plasticidad de los circuitos cerebrales
Santiago Canals Gamoneda

Redes de Señalización reguladoras de la División Celular Asimétrica

Ana Carmena CSIC

Neurobiología molecular de receptores nicotínicos neuronales

Manuel Criado

Neurociencia celular y conductual Carmen de Felipe Mecanismos moleculares de control del crecimiento y cáncer en Drosophila

María Domínguez _{CSIC}

Neurobiología y neuromodulación de las acciones opioides

Clara C. Faura Giner

Neurobiología ocular

Juana Gallar

Mª Carmen Acosta

Neurogenética del desarrollo Luis García-Alonso

Fisiología de la corteza cerebral

Emilio Geijo

Transducción sensorial mecánica en mamíferos Ana Gomis

Mecanismos moleculares de la neurosecreción Luis M. Gutiérrez _{UMH} Salvador Viniegra _{LIMH}

Desarrollo y ensamblaje de los circuitos bilaterales en el sistema nervioso

Eloísa Herrera

Grupos de investigación

Fisiología Sináptica

Juan Lerma (SIC)

Laboratorio de Neurogenómica Integrativa José López-Atalaya _{CSIC}

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

Laboratorio de Neurociencia Visual Luis M. Martínez

Fisiopatología de los movimientos celulares en vertebrados

M. Angela Nieto CSIC

Procesamiento sensorio-motor en áreas subcorticales

Ramón Reig García

Mecanismos moleculares alterados en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias

Javier Sáez Valero

Biofísica y farmacología de canales iónicos Francisco Sala _{UMH} Salvador Sala _{UMH}

Neurogenética molecular Francisco Tejedor csic

Transducción sensorial y nocicepción Félix Viana _{CSIC} Roberto Gallego _{UMH} Carlos Belmonte

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

Juan J. Ballesta _{UMH}

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 μ Opioid Receptor Mediated Antinociception is Determined by Cross—regulation Between μ and δ Opioid Receptors at Supraspinal level British Journal of Pharmacology 166: 309-326

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

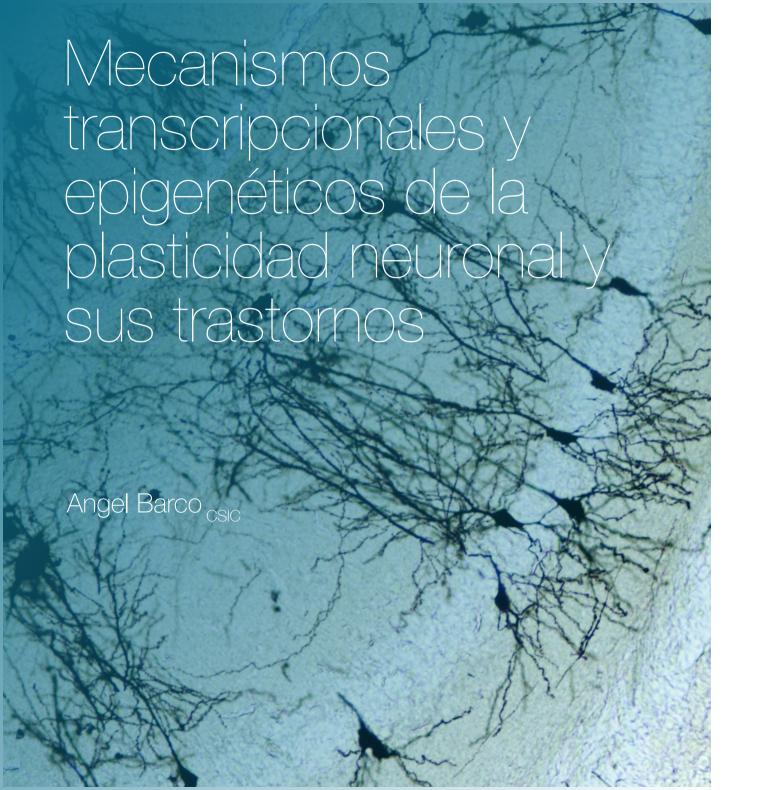
Alves DS, Castello-Banyuls J, Faura CC , Ballesta, J.J. (2011). An extracellular RRR motifflankingthe M1 transmembranedomaingovernsthebiogenesis of homomeric neuronal nicotinicreceptors **FEBS Letters** 585: 1169-1174

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

Biochemistry 40:8300-8306.

Críado, M. Domínguez del Toro, E. Carrasco-Serrano, C. Smillie, Fl. Juíz, JM. Viniegra, S. Ballesta, JJ. (1997). Differentialexpression of a-bungarotoxin neuronal nicotinicreceptors in adrenergicchromaffincells: a role fortranscription factor Egr-1.

The Journal of Neuroscience 17: 6554-6564.



stamos interesados en los mecanismos moleculares que permiten el aprendizaje, la formación de nuevos recuerdos y otras modificaciones duraderas del comportamiento animal. En concreto, investigamos el papel de determinados factores de transcripción y epigenéticos en esos procesos. También investigamos cómo el mal funcionamiento de estos mecanismos puede dar lugar a patologías del sistema nervioso. Para abordar esas cuestiones usamos una aproximación multidisciplinar que combina estudios de genética, genómica, biología molecular y celular, electrofisiología y conducta animal. Desde el punto de vista metodológico, estamos particularmente interesados en la aplicación de las nuevas tecnologías de edición epigenética y perfilado genómico en el sistema nervioso.

Mecanismos transcripcionales y epigenéticos de la plasticidad neuronal y sus trastornos

Nuestra investigación actual se centra en las siguientes dos áreas:

- Regulación de la expresión génica dependiente de actividad por mecanismos epigenéticos y transcripcionales: Los modelos celulares actuales para explicar cómo se forman las memorias proponen que los recuerdos están codificados en forma de cambios en la fuerza de conexiones sinápticas específicas. Estos cambios requieren a su vez de cambios en la expresión génica de las neuronas. En el laboratorio, estamos interesados en explorar el papel que juegan algunos factores de transcripción regulados por actividad (como CREB y SRF), algunas enzimas epigenéticas (como CBP y p300), y la modificación covalente de histonas y la metilación del DNA en este proceso.
- Contribución de mecanismos epigenéticos a la pato-etiología de enfermedades neuropsiquiátricas: Investigamos la relación entre fallos en los mecanismos de regulación epigenética y diversos trastornos neurológicos hoy en día incurables, tales como el corea de Huntington, el síndrome de Rubinstein-Taybi y la discapacidad intelectual asociada al cromosoma X. Para ello, generamos y caracterizamos modelos murinos de estos trastornos, investigamos las causas moleculares que subyacen a los síntomas y ensayamos nuevas terapias.

Investigador Principal

Angel Barco

Investigador Asociado

Luis M. Valor José P. López-Atalaya

Investigadores Doctor

Beatriz del Blanco Romana Tomasoni

Predoctorales

Jordi Fernández-Albert Deisy Guiretti Michal Lipinski Alejandro Medrano-Fernández Marilyn Scandaglia

Personal Técnico

Román Olivares



Scandaglia M, Benito E, Morenilla-Palao C, Fiorenza F, del Blanco B, Coca Y, Herrera E, Barco A (2015) Fine-tuned SRF activity controls asymmetrical neuronal outgrowth: implications for cortical migration, neural tissue lamination and circuit assembly. **Sci Reports** *5:17470*.

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.

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

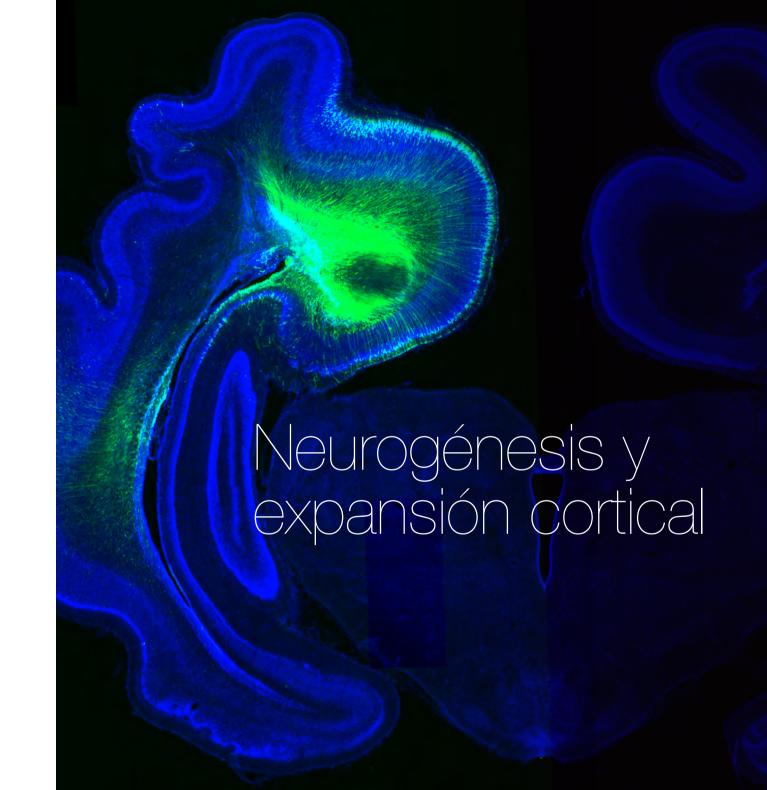
Barco A, Patterson S, Alarcon JM, Gromova P, Mata-Roig M, Morozov A and Kandel ER. (2005) Gene expression profiling of facilitated L-LTP in VP16-CREB mice reveals that BDNF is critical for both the maintenance of LTP and for synaptic capture. **Neuron** 48(1): 123-137.

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

Víctor Borrell _{CSIC}

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



Neurogénesis y expansión cortical

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

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

Jorge Brotons Camino de Juan

Predoctorales

Adrián Cárdenas Kaviya Chinnappa Virginia Fernández Cristina Llinares Maria Ángeles Martínez Ugo Tomasello

Personal Técnico

Esther Picó

Ana Villalba

Administración

Beatriz Yunta



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

De Juan Romero C, Borrell V (2015) Coevolution of Radial Glial Cells and the Cerebral Cortex **Glia** 63:1303-1319

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

Borrell V*, 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.

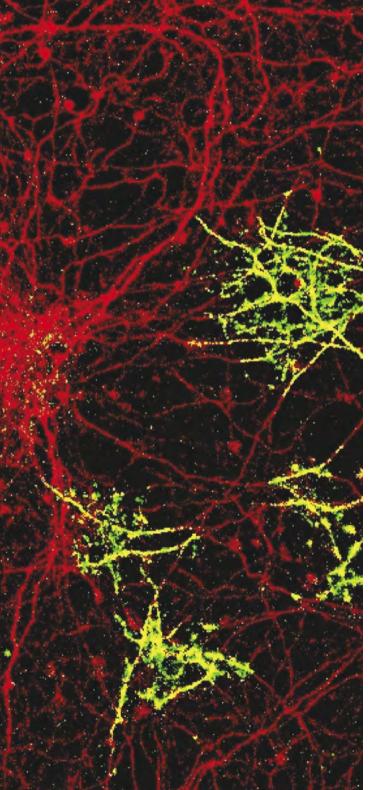
Nonaka-Kinoshita M, Reillo I, Artegiani B, Martínez-Martínez MA, Nelson M, Borrell V*, Calegari F* (2013) "Regulation of Cerebral Cortex Size and Folding by Expansion of Basal Progenitors". **EMBO** 32:1817-1828.

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.



Control molecular de la mielinización axonal

Hugo Cabedo UMH

a velocidad de propagación del impulso nervioso es inversamente proporcional a la resistencia eléctrica del axón y a la capacitancia del la membrana plasmática que lo rodea. Para aumentar la velocidad del impulso nervioso, algunos invertebrados (como los calamares) han disminuido la resistencia del axón aumentando enormemente su diámetro. En sistemas nerviosos más complejos, como el de los vertebrados superiores, esto supondría incrementar en más

de cien veces el volumen de su sistema nervioso, lo que resulta totalmente inviable. Para aumentar la velocidad de conducción nerviosa sin modificar el diámetro axonal es necesario disminuir la capacitancia incrementando el grosor de la membrana lipídica que rodea al axón. Esto lo han conseguido los vertebrados mediante el depósito de grandes cantidades de membrana plasmática hipertrofiada de células vecinas especializadas (oligodendrocitos o células de Schwann). Esta

Control molecular de la mielinización axonal

membrana, descrita por Rudolf Virchow en 1854, recibe el nombre de mielina. Recientemente se ha establecido que la decisión de si un axón será o no "mielinizado" y cual será el grosor de su capa de mielina depende de los niveles que este expresa de un tipo particular de proteína de la familia de las neuregulinas.

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

Investigador Principal

Hugo Cabedo

Associated Investigator

Carmen Díaz

Investigador Doctor

Clara Gomis Psredoctoral Sergio Velasco

Mariam Blanco

Ayudantes de Investigación

Ángeles Casillas





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 motorneuron derived factor insertion into plasma membrane. **J. Biol Chem.** 277(22): 19905-19912.

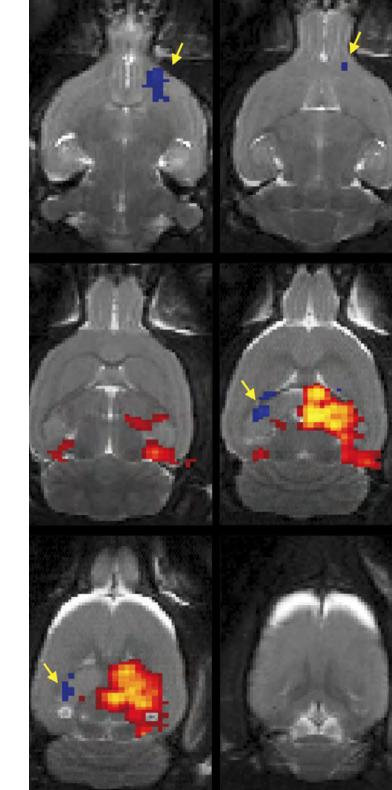
Plasticidad de los circuitos cerebrales

Santiago Canals Gamoneda _{CSIC}

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

Investigador Asociado

Richard Morris

Predoctorales

Efrén Álvarez Salvado Andrea Moreno Carretón Jose María Caramés Víctor J. López Madrona

Technical Staff

Begoña Fernández Nuñez

Plasticidad de los circuitos cerebrales



Moreno A, Morris RG, Canals S* (2015) Frequency-dependent gating of hippocampal-neocortical interactions. **Cereb. Cortex** *pii: bhv033 10.1093/cercor/bhv033*

Rancz EA, Moya J, Drawitsch F, Brichta AM, Canals S*, Margrie TW* (2015) Widespread Vestibular Activation of the Rodent Cortex. J. Neurosci. In Press

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 con 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*

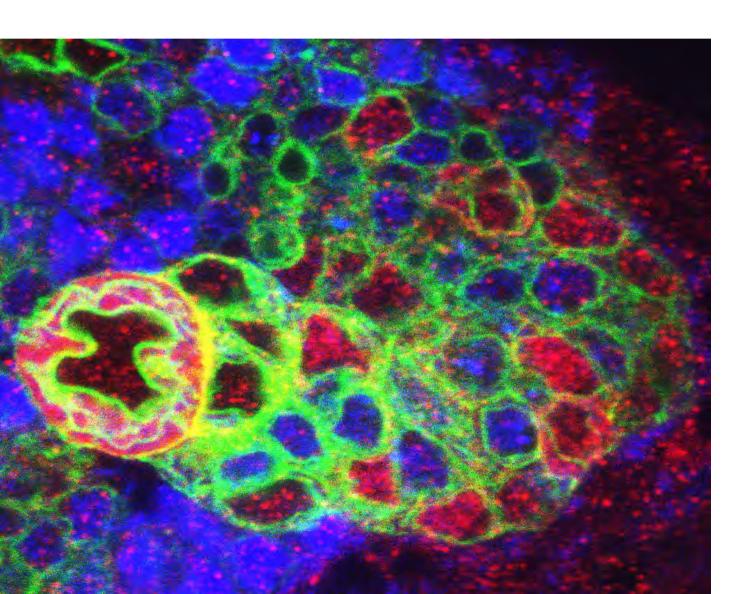
Álvarez-Salvado, E., Pallarés, V., Moreno, A., Canals, S* (2013) Functional MRI of long-term potentiation: imaging network plasticity. **Philos. Trans. R. Soc. Lond. B.** *369:1152-68*.

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)

Redes de Señalización reguladoras de la División Celular Asimétrica



Ana Carmena _{csic}

no de los grandes retos en Neurobiología del Desarrollo es comprender cómo se genera la inmensa variedad de tipos neurales que constituyen el sistema nervioso. La división celular asimétrica es un mecanismo universal y clave para la generación de diversidad celular y es, asimismo, un proceso crítico en la Biología del Cáncer y de las Células Madre. Nuesto grupo está actualmente centrado en analizar

Redes de Señalización reguladoras de la División Celular Asimétrica

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

Cuáles son los mecanismos que controlan el cambio de un modo de división simétrico a uno asimétrico?

Nuestro sistema modelo para responder a esta cuestión es el "Lóbulo Óptico del cerebro larvario de *Drosophila*".

Cuáles son los mecanismos que regulan la asimetría de la división para finalmente generar dos células hijas diferentes?

Nuestro sistema modelo para responder a esta cuestión son los neuroblastos embrionarios y larvarios, células madre neurales del sistema nervioso central de *Drosophila*.

Cuáles son las conexiones entre los procesos de división celular asimétrica y tumorigénesis?

Nuestro sistema modelo para abordar esta pregunta son los neuroblastos de tipo II presentes en el cerebro larvario de *Drosophila*.

El Abordaje: Hoy día es patente el hecho de que las vías de transducción de señales no son meras cascadas lineares. Por el contrario. dichas vías están organizadas en complejas redes de señalización. El objetivo de nuestra investigación es dilucidar las redes proteicas funcionales que regulan autónoma y noautónomamente el proceso de división asimétrica. En este contexto, consideramos que las proteínas con dominios PDZ (PSD-95, Dlg, ZO-1) son excelentes candidatos como nodos integradores entre vías de señalización. Por tanto, analizamos la función de proteínas PDZ, incluída la proteína PDZ Canoe/Afadin/ AF-6, como proteínas integradoras dentro de las redes de señalización reguladores del proceso de división asimétrica. LLevamos a cabo nuestra investigación integrando técnicas de Genética, Biología Celular, Bioquímica, Biología Molecular y Proteómica.

Investigador Principal

Ana Carmena

Investigador Doctor

Maribel Franco Redrejo

Predoctorales

Noemí Rives Quinto

Estudiante

Aitor Bañón González Sandra Manzanero Ortiz

Personal Técnico

Stephan Speicher

Redes de Señalización reguladoras de la División Celular Asimétrica



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

Pérez-Gómez, R., Slováková, J., Rives-Quinto, N., Krejci, A. and Carmena, A. (2013) A Serrate-Notch-Canoe complex mediates glial-neuroepithelial cell interactions essential during Drosophila optic lobe development **J Cell Sci.** 126, 4873-å4884

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

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

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

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

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

Carmena, A. (2009) Aproaching Drosophila development through proteomic tools and databases: At the hub of the postgenomic 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.

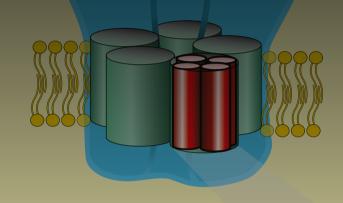
Carmena, A*, Speicher, S and Balylies, M. (2006) The PDZ protein Canoe/AF-6 Links Ras-MAPK, Notch and Wingless/Wnt Signaling Pathways by Directly Interacting with Ras, Notch and Dishevelled. **PLoS ONE** 1(1): e66. doi:10.1371/journal. pone.0000066 (*corresponding author)

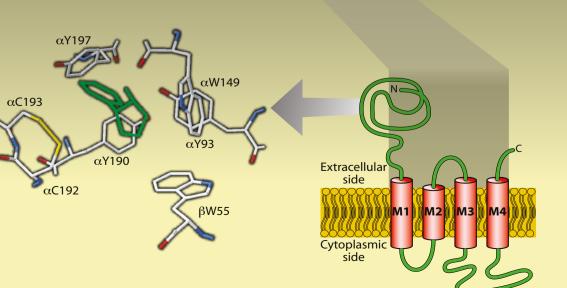
Carmena, A. and Baylies, M.K.

(2005) Development of the Larval Somatic Musculature In "Muscle Development in Drosophila Landes Bioscience. H. Sink editor

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.

Neurobiología molecular de receptores nicotínicos neuronales





Manuel Criado _{UMH}

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.

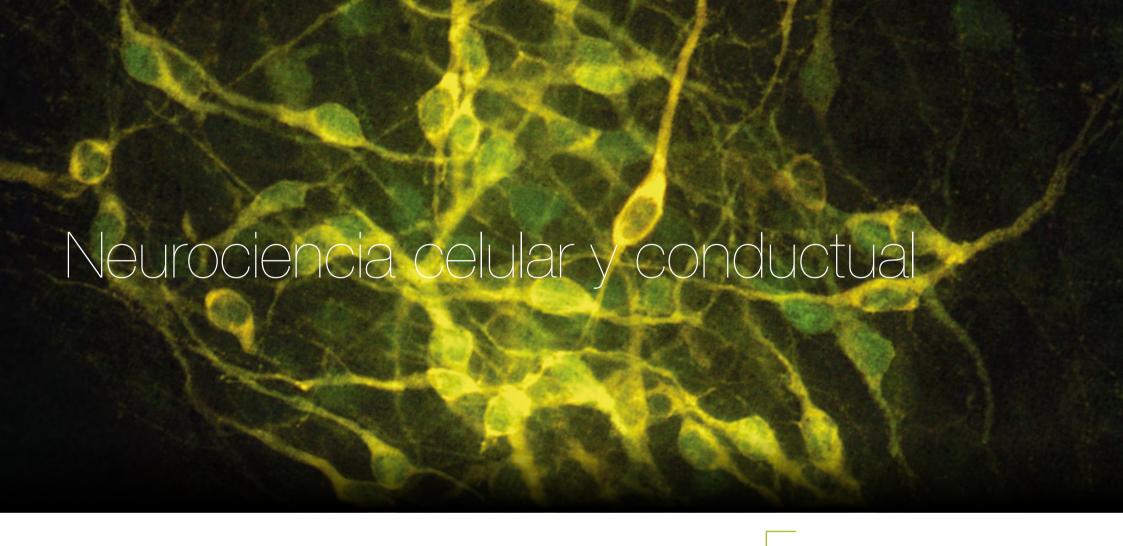
Criado, M., Svobodová, L., Mulet, J., Sala, F., Sala, S. (2011) Substitutions of amino acids in the pore domain of homomeric alpha7 nicotinic receptors for analogous residues present in heteromeric eceptors modify gating, rectification and binding properties. **J. Neurochem.** *119*, 40-49.

Criado, M., Mulet, J., Castillo, M., Gerber, S., Sala, S., Sala, F. (2010) The loop between beta-strands beta2 and beta3 and its interactionconthe 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 _{UMH}

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.

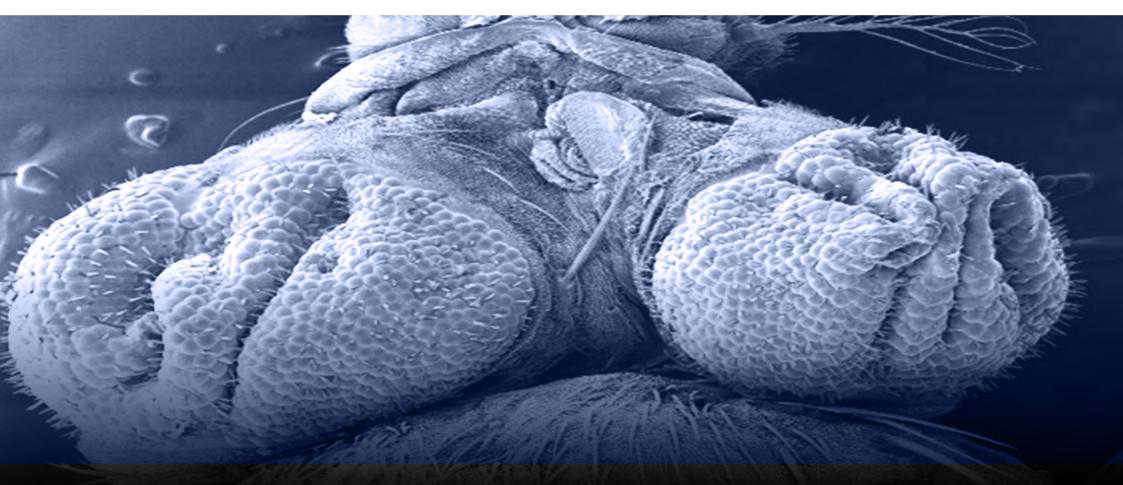
Doyle, CA; De Felipe, C; O'Brien, JA; Palmer, JA; Hunt, SP. (2000) The role of substance P in nociception, analgesia and aggression: The molecular Basis of Pain. **Ed J.Wiley, New York,** 1:1-1

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*

María Domínguez csic

uestros estudios se centran en tres proyectos complementarios:



- Control neural del crecimiento: La mayoría de los animales presentan una casi perfecta simetría bilateral que refleja el alto grado de precisión del control del crecimiento durante el desarrollo. Sin embargo errores genéticos, daños causados por el medio ambiente, la polución, medicamentos etc. pueden alterar el curso normal del crecimiento, en el sentido que partes que deberían ser idénticas presenten desigualdad en el tamaño y la forma. Para limitar esta variabilidad, los organismos presentan mecanismos homeostáticos que compensan pequeñas variaciones de forma que el tamaño final correcto se mantenga a pesar de las alteraciones en el desarrollo. Recientemente hemos encontrado que el cerebro de Drosophila media este control homeostático del crecimiento vía un nuevo miembro de la familia de la insulina/ relaxin, Dilp8, que se une y activa al receptor de relaxin Lgr3. Nuestro trabajo revela que las neuronas Lgr3 como un 'conector neural o 'hub', sensan y distribuyen la información sobre el status de crecimiento (señal Dilp8) a otras poblaciones neuronales (e.g. las neuronas productoras de insulina, y las neuronas productoras de la hormona PTTH), ajustando de esta manera los niveles circulantes de insulina, ecdysone, y de la hormona juvenil y asegurándose la armonía en el crecimiento de cada parte y de todo el cuerpo.
- Control crecimiento por señales "organizadoras": Nuestro trabajo y el de otros grupos ha mostrado que Notch y Hedgehog juegan un papel decisivo en la creación y regulación de unas regiones especializadas denominadas "organizadores" que promueven el crecimiento, patrón y diferenciación del ojo de *Drosophila melanogaster*. 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, por lo que una pregunta clave eras cómo estas señales organizadoras instruyen a las células de una forma específica. Nuestro trabajo revela que Notch imparte especificidad durante el crecimiento del ojo a través de Eyegone [el homólogo en humanos es PAX6(5a)] y un factor difusible denominado Four-jointed [FJX]. Nuestro trabajos redefine la isoforma PAX6(5a) como la variante oncogénica —previamente la forma canónica PAX6 se había postulado como la forma oncogénica. Y además identifica a Four-jointed como un nodo que integra 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 genómicas 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 vía de señalización de Notch, la maquinaria de silenciamiento epigenético, y el control del ciclo celular durante el proceso de tumorigenesis. Recientemente hemos identificado, en colaboración con el Dr. Borggrefe, 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.

Mecanismos moleculares de control del crecimiento y cáncer en Drosophila

■ Herramientas para visualizar y automáticamente cuantificar: *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. Estamos desarrollando sofisticados biosensores de cáncer basados en la insulina Dilp8 que servirán para visualizar en animales intactos y sin necesidad de disección tumores de forma precisa y cuantitativa. Estas herramientas serán cruciales para automatizar y facilitar los screens de alto rendimiento in vivo.

Investigador Principal

María Domínguez

Investigador Asociado

Javier Morante Oria

Investigadores Doctores

Esther Caparrós

Diana M. Vallejo Martínez

Tobias Reiff

Nahuel Villegas

Predoctorales

Irene Gutiérrez Pérez Sergio Juárez Carreño

Pol Ramón Cañellas

Estudiante

Lucía García López

Personal Técnico

Esther Ballesta

Irene Oliveira Ávalos

Laura Mira

Mª Consuelo Martínez-Moratalla

Noelia García

Administración

Rosa Sánchez Cayuela



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

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

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

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

Dominguez M. (2014) Editorial. Cancer models in Drosophila. Semin Cell Dev Biol 2014 Apr;28:62. doi: 10.1016/j. semcdb.2014.04.022. Epub 2014 Apr 19.

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

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

Mulero MC, Ferres-Marco D, Pecoraro M, Islam K, Charneco C, Bellora N, Toll A, Gallardo F, Asensio E, López-Arribillaga E, Rodilla V, Iglesias M, Shih V, Alba M, Di Croce L, Hoffmann A, Villa-Freixa J, Lopez-Bigas N, Keyes B, Dominguez M, Bigas A, and Espinosa L. (2013) Chromatin-bound IkBa is a modulator of PRC2-dependent repression in development and cancer. Cancer Cell 2013 Aug 12;24(2):151-66. doi: 10.1016/j.ccr.2013.06.003. Epub 2013 Jul 11.

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

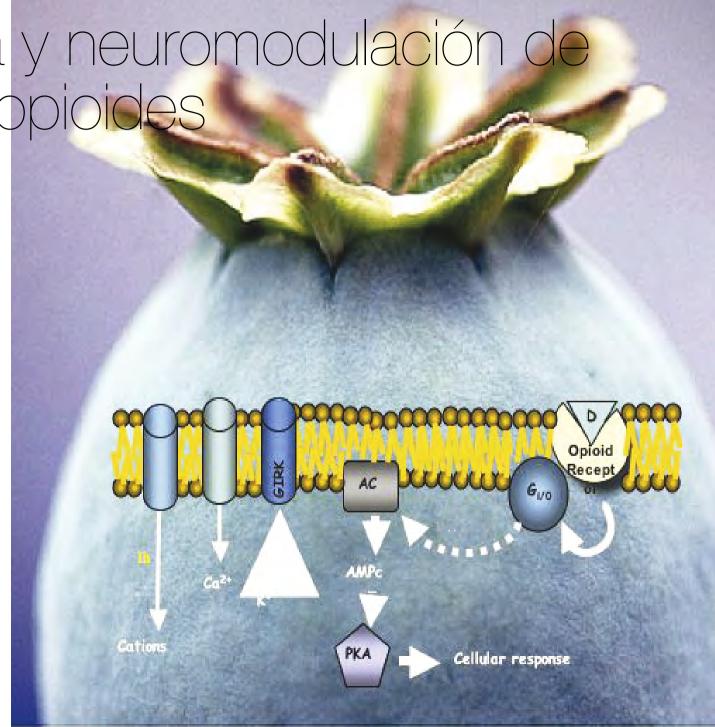
Ntziachristos P, Tsirigos A, Van Vlierberghe P, Nedjic J, Trimarchi T, Flaherty MS, Ferres-Marco D, Da Ros V, et al. (2012) **Genetic inactivation of the PRC2 complex in T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. Nature Medicine** 2012 18 (2), 98–301 doi:10.1038/nm.2651

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

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 Mediated Antinociception is Determined by Cross—regulatio nBetween and Opioid Receptors at Supraspinal level. Br J Pharmacol DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01750.x

Ballesta, JJ, del Pozo, C, Castelló-Banyuls, J, Faura, CC, (2012) Selective down-regulation of a4b2 neuronal nicotinic acetylcholine receptors in the brain of uremia rats with cognitive impairment. **Exp Neurol** 236: 28-33.

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

Edwards J, Meseguer F, Faura C, Moore RA, McQuay HJ, Derry S. (2010) Single dose dipyrone for acute postoperative pain. 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 cortex development: an experimental model for human prematurity. **CerebCortex.** 20(6):146 2-75

E. Kalso, L. Allan, P.L.I. Dellemijn, C.C. Faura, W.I. Ilias, T.S. Jensen,

S. Perrot, L.H. Plaghki y M. Zenz. (2007) Recommendations for using opioids in chronic non cancer pain. Pain. Best Practice & Research Compendium. Breivik and Shipley, Eds. Elsevier, Oxford, 323-327.

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

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

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

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

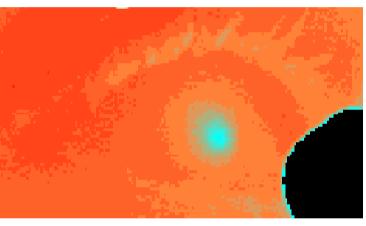
McQuay, HJ., Carroll, D., Faura, CC., Gavaghan, DJ., Hand, CW., Moore, RA. (1990). Oral morphine in cancerpain: Influences on morphine and metabolite concentration. Clin Pharmacol Ther. 48: 236-244.

Control



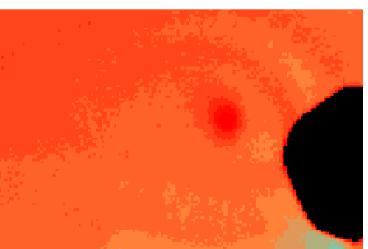
Neurobiología ocular

Cold



Juana Gallar _{UMH}
Ma Carmen Acosta _{UMH}

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 de la correcta hidratación de la superficie ocular. Para ello, el grupo 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

Neurobiología ocular

funcionales de las neuronas sensoriales primarias que dotan de sensibilidad a la superficie anterior del globo ocular, centrándose principalmente en las neuronas responsables de las sensaciones de seguedad, 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 estudia los mecanismos neurales responsables de la regulación neural de la humedad de la superficie ocular, estudiando los mecanismos moleculares y celulares que median la transducción sensorial, y el papel del input sensorial en la regulación refleja de la producción lagrimal y del parpadeo, con especial atención a los cambios con la edad.

Investigador Principales

Juana Gallar Ma Carmen Acosta

Profesor Ayudantes

Adolfo Aracil

Investigador Doctors

Kamila Mizerska

Predoctorales

Susana Quirce Laura Rincón

Personal Técnico

Carolina L. Luna



Colaboradores Científicos

Illés E. Kovács

(Ophthalmology, Semmelweis University, Budapest, Hungary)

Juha M Holopainen

(Ophthalmology, University of Helsinki, Helsinki, Finlandia)

Waldir Neira

(Ophthalmology, University of Helsinki, Helsinki, Finlandia)

Javier Belmonte

(Ophthalmology, Hospital General Universitario de Alicante)

Maria Merino

(Ophthalmology, Hospital de La Marina Baixa)

Fernando Borrás Rocher

(Statistics, Mathematics and Informatics, UMH)

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

Dienes L, Kiss HJ, Perényi K, Szepessy Z, Nagy ZZ, Barsi Á, Acosta MC, Gallar J, Kovács I. (2015) The Effect of Tear Supplementation on Ocular Surface Sensations during the Interblink Interval in Patients with Dry Eye. **PLoS One** 10(8):e0135629

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, Un expected Players in Ocular Dryness. Invest Ophthalmol Vis Sci. 52:3888-3892.

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

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

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

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

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 _{CSIC}

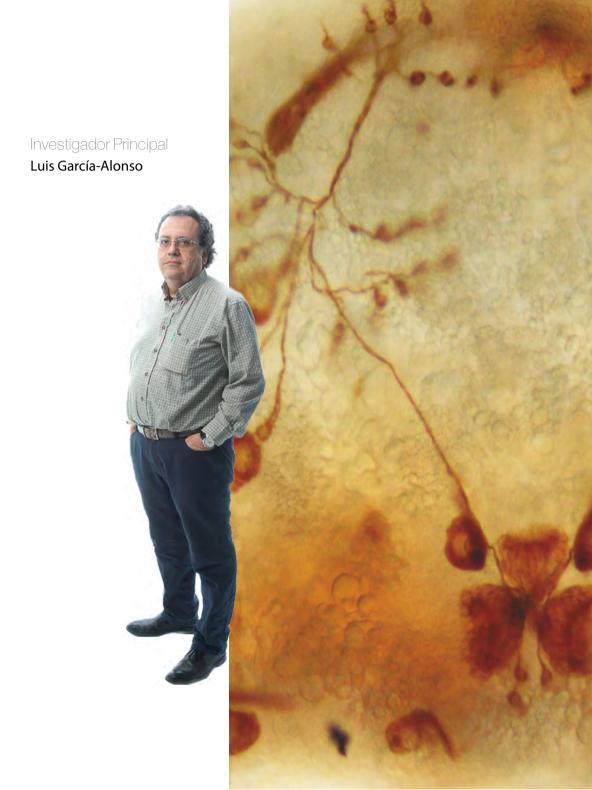
a funcionalidad del sistema nervioso está determinada por el número de neuronas y la arquitectura de sus conexiones. Durante el desarrollo embrionario miles de millones de tales conexiones deben formarse con un exquisito grado de precisión y fidelidad. Este proceso está dirigido por el programa genético 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 coexpresión 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.



Neurogenética del desarrollo | Publicaciones Seleccionadas

Donier, E., Gomez-Sanchez, J.A., Grijota-Martinez, C., Lakomá, J., Baars, S., Garcia-Alonso, L., Cabedo, H. (2012) L1CAM binds ErbB receptors through Ig-like domains coupling cell 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.

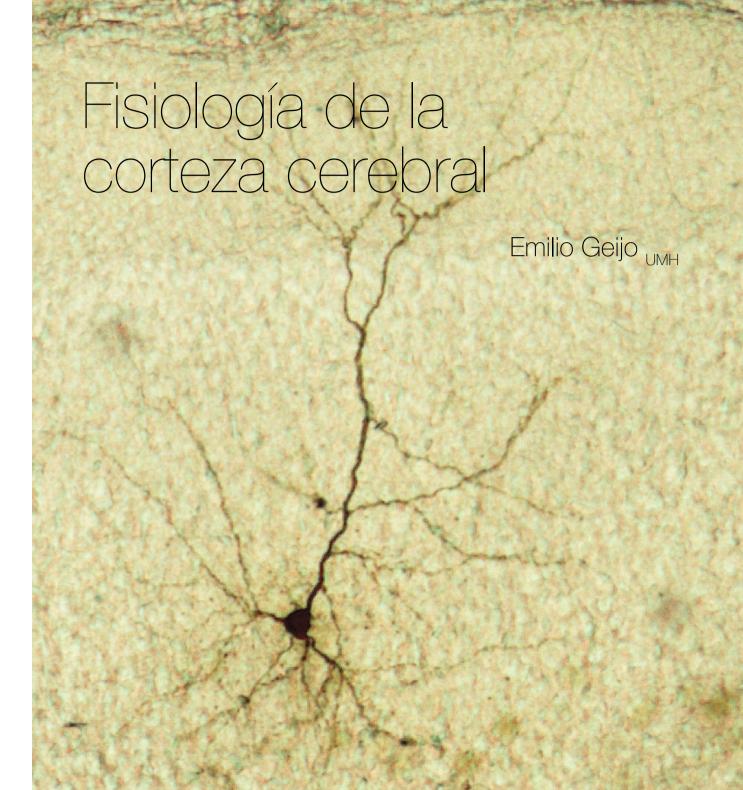
Kristiansen, L., Velasquez, E., Romani, S., Baars, S., Berezin, V., Bock, E., Hortsch, M., Garcia-Alonso, L. (2005). Genetic analysis of

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



Fisiología de la corteza cerebral

excitadora e inhibidora en los circuitos locales, su modulación por dopamina y serotonina y el papel de las propiedades electrofisiológicas intrínsecas de las neuronas corticales en los procesos de integración sináptica. iii) La electrofisiología de la corteza cerebral frontal en un ratón modificado genéticamente que constituye un modelo de una enfermedad cerebral humana (el ratón mutante del gen Lis1; las mutaciones del gen LIS1 en el hombre producen lisencefalia). El trabajo correspondiente a este último objetivo se está llevando a cabo en colaboración con el Dr. Salvador Martínez, de la Unidad de Desarrollo del IN.

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

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)



Fisiología de la corteza cerebral | Publicaciones Seleccionadas

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

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

Pastore-Olmedo C, González O, Geijo-Barrientos E (2009). A study of F-waves in patients con 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.*



os receptores sensoriales son células especializadas en detectar estímulos físicos y químicos y su "modus operandi" se ha ido perfilando en respuesta a millones de años de presión evolutiva.

Los nociceptores son fibras aferentes primarias especializadas en detectar estímulos dañinos, siendo su activación el origen de la sensación dolorosa. Los canales TRP (Transient Receptor

Potential) son moléculas clave en la detección de estímulos térmicos y químicos. La activación de estos canales catiónicos polimodales despolariza la terminal sensorial llevando su potencial de membrana hasta el valor umbral de disparo de potenciales de acción. Sin embargo, en el caso de los mecanorreceptores, la entidad molecular que detecta el estímulo es aún materia de debate. Varios canales de las familias de los TRPs y las proteínas PIEZO, entre otros, pueden jugar un papel importante en la mecanotransducción.

Ana Gomis _{CSIC}

Transducción sensorial mecánica en mamíferos

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

Nuestro laboratorio está interesado en identificar los receptores que se expresan en poblaciones específicas de neuronas y como estos receptores participan en la mecanotransducción en condiciones fisiológicas y patofisiológicas. Un segundo objetivo es estudiar la interacción de los canales iónicos implicados en la nocicepción con determinados componentes de la matriz extracelular. También estudiamos el efecto de drogas y bloqueantes de canales iónicos en las aferencias sensoriales articulares en ratas y ratones anestesiados.

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

Investigador Principal

Ana Gomis

Investigadores Asociados

Laura Almaraz Elvira de la Peña

PhD Investigators

Peter Barabas

Predoctorales

Danny Mauricio Florez Jose Miguel Arcas Ana Gómez del Campo

Personal Técnico

Mireille Tora Ana Miralles

Transducción sensorial mecánica en mamíferos



Transducción sensorial mecánica en mamíferos | Publicaciones Seleccionadas

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

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

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

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

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

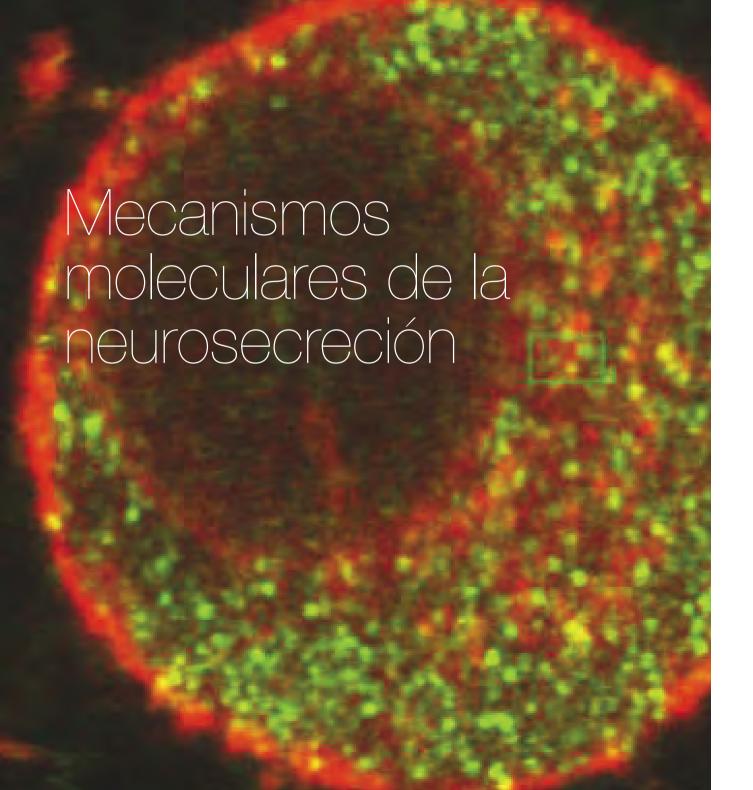
Ana Gomis*, Ana Miralles, Robert F. Schmidt and Carlos Belmonte. (2009) Intra-articular injections of hyaluronan solutions of different elastoviscosity reduce nociceptive nerve activity in a model of osteoarthritic knee joint of the guinea pig. **Osteoarthr. Cartilage** 17: 798-804. (*corresponding author)

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 intraarticular hyaluronan application. **Pain** 130:126-136



Luis M. Gutiérrez _{UMH} Salvador Viniegra _{UMH}

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,

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.



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

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

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

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

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

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

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

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

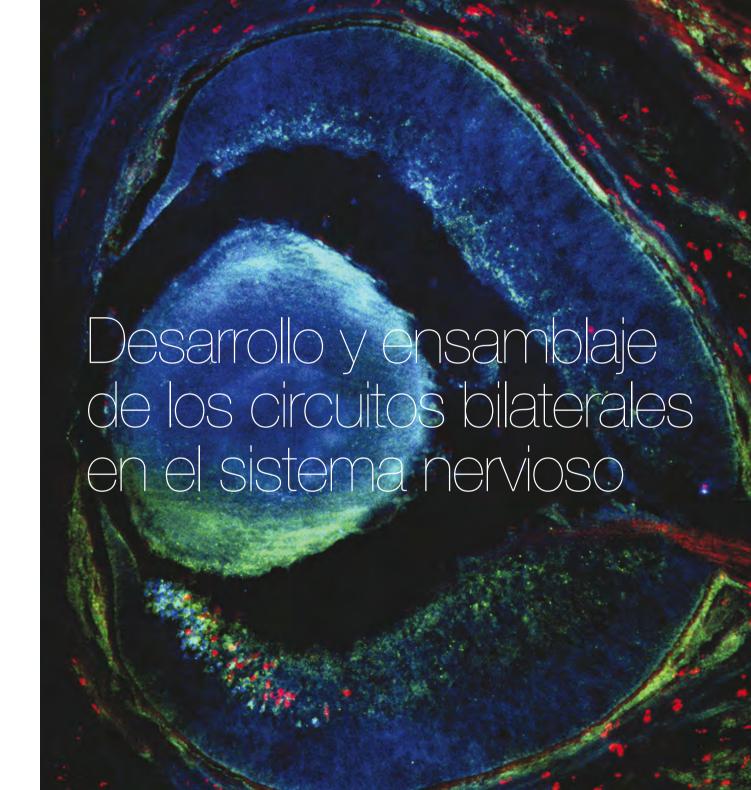
Giner, D., López, I., Villanueva, J.; Tórres, V., Viniegra, S., Gutiérrez, L.M. (2007) Vesicle movements are governed by the size and synamics of f-actin cytoskeletal structures in bovine chromaffin cells. **Neuroscience**, 146: 659-669.

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

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

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

Marta Fernández Nogales Cruz Morenilla Palao Verónica Murcia Belmonte Violeta Gómez Vicente

Predoctorales

Blanca Murillo Rodríguez Aída Giner de Gracia Rocío González Martínez Gerald Muça Santiago Negueruela Lázaro Nuria Ruiz Reig

Personal Técnico

Diana Baeza Soler Yaiza Coca Ulloa Macarena Herrera de la Higuera Celia Vegar Saval

Administración

Beatriz Yunta Arce



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

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

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

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).

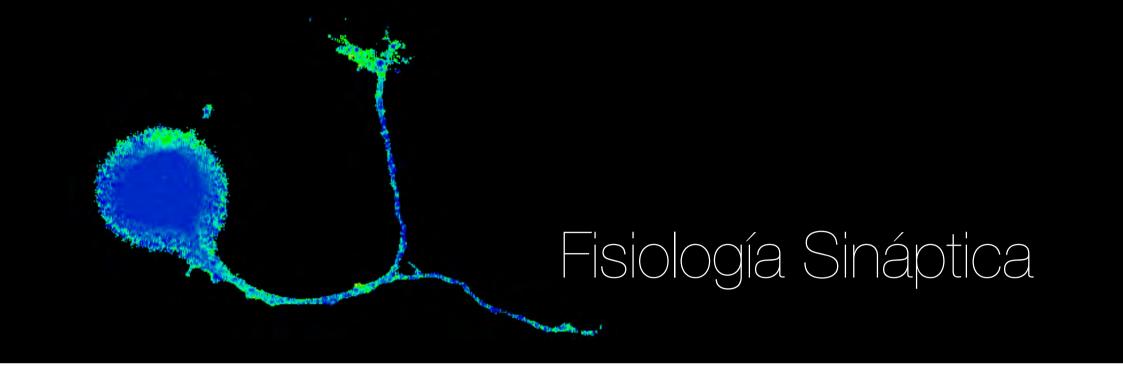
García-Frigola C and Herrera E. (2010) Zic2 controls eye-specific refinement of retinal fibers by regulating the expression of the serotonin transporter. EMBO Journal, 29(18): 3170-83. **EMBO Journal** *15:29(18):3037-8*.

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

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

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

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



Juan Lerma csic

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

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

En el marco de la identificación de las estructuras moleculares que median la neurotransmisión, hemos sido los primeros en describir la existencia de los receptores de tipo kainato en el cerebro (KARs), demostrando que las subunidades de estos receptores forman canales funcionales en neuronas hipocámpicas. También hemos proporcionado la herramienta necesaria para el estudio de estos receptores al descubrir drogas (p.e. la 2,3-benzodiazepina, GYKI53655) que permiten su aislamiento farmacológico. Ciertamente, este hallazgo ha posibilitado el progreso en este campo de forma significativa. Desde entonces, varios grupos, además del nuestro, han abordado preguntas específicas sobre el papel funcional de estos receptores en el cerebro. De la misma forma, hemos caracterizado estos receptores en neuronas cultivadas y en rodajas de cerebro, demostrando un papel fundamental para éstos en el control de la excitabilidad neuronal y la epileptogénesis. Además, hemos demostrado que los KARs poseen un mecanismo de señalización dual. Además de su actuación esperable como 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 ultimos años ha sido la identificación de proteínas de andamiaje y la evaluación de su papel en las capacidades de señalización de los KARs usando diversos modelos experimentales. Mediante técnicas proteómicas que han 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 (CRMP2) influyen llamativamente la maduración neuronal y la proliferación neurítica. La regulación de los receptores por estas proteínas provee de estrategias novedosas para influenciar su función finamente y puede constituir una vía de desarrollo de nuevas fármacos activos en problemas de excitabilidad, como la epilepsia.

Estas son características salientes de KARs pero el conocimiento de su papel en la fisiología y patología cerebral es todavía limitada. Nuevos datos, sin embargo, indican su implicación en los trastornos afectivos. Una variación en el número de copias (deleción o duplicación de una región cromosómica) de genes sinápticos se ha implicado recientemente como factores de riesgo de retraso mental o autismo. Entre ellos está GRIK4, un gen que codifica para una subunidad del receptor de glutamato del tipo kainato. La comprensión de las enfermedades del

Fisiología Sináptica

cerebro requiere la definición de las disrupciones moleculares, celulares y sinápticas que sustenta las características conductuales que definen la enfermedad. Por esta razón, hemos generado ratones transgénicos que sobreexpresan *grik4* en el cerebro anterior. Estos ratones muestran un claro deterioro en la interacción social, ansiedad y depresión, que se acompañan por una alteración de la transmisión sináptica en el hipocampo. Estos datos indican que una variación genética única en el sistema glutamatérgico resulta en una sintomatología conductual consistente con trastornos del espectro autista, así como alteraciones en la función sináptica en regiones implicadas en la actividad social.

Investigador Principal

Juan Lerma

Investigadores Doctor

M. Isabel Aller Ana V. Paternain

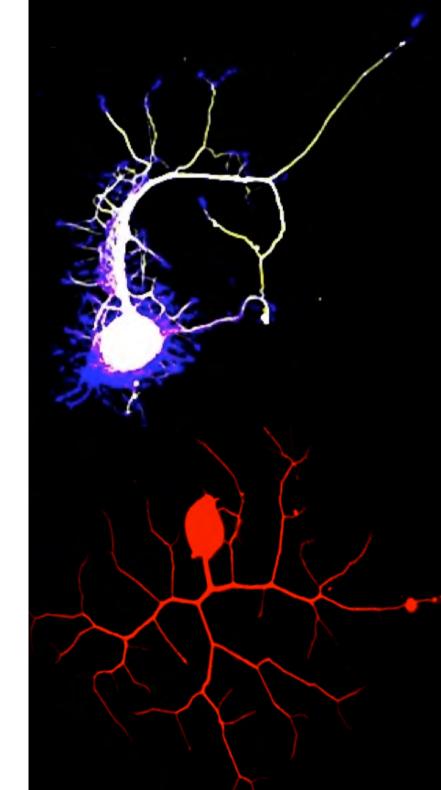
Predoctorales

Vineet Arora Amr Fwcy Kamel Valeria Pecoraro Celia Román Sergio Valbuena

Personal Técnico

Mónica Llinares

Administración Laura Navio





Fisiología Sináptica | Publicaciones Seleccionadas



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

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

Rutkowska-Wlodarczyk I., Aller M.I., Valbuena S., Bologna JC, Prezeau L, Lerma J. 2015 A Proteomic Analysis Reveals the Interaction of GluK1 Ionotropic Kainate receptor Subunits with Go proteins Journal of Neuroscience 35:13619–13628

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

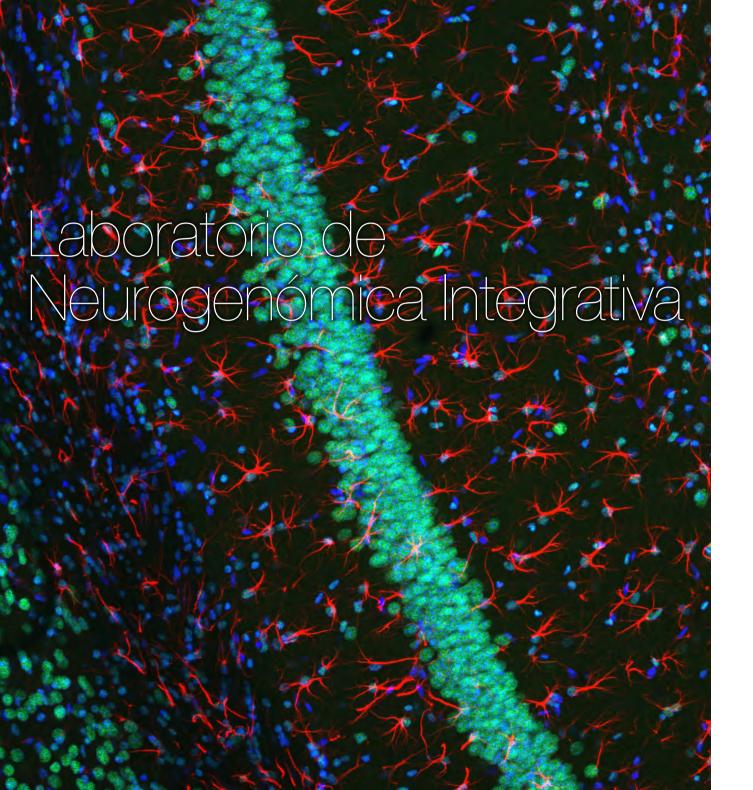
Mire E, Mezzera C, Leyva-Díaz E, Paternain AV, Squarzoni P, Bluy E, Castillo-Paterna M, López MJ, Peregrín S, Tessier-Lavigne M, Garel S, Galcerán J, Lerma J, López-Bendito G 2012 Spontaneous activity mediates a developmental switch in thalamocortical axon growth by regulating Robo1 transcription Nature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



José López-Atalaya _{CSIC}

Las células ejercen un estricto control del repertorio de proteínas expresadas a través de diversos mecanismos reguladores. Los estudios de asociacón del genoma completo (GWAS) llevados a cabo hasta la fecha, muestran que únicamente una pequeña fracción de las variantes de tipo SNPs asociadas a enfermedad mapean en el 1% de nuestro genoma que corresponde con secuencia codificante. Estos hallazgos ponen de manifiesto que tanto las secuencias codificantes como las no codificantes de nuestro genoma desempeñan un papel clave en la regulación de la expresión génica. Los mecanismos de regulación transcripcional son ampliamente utilizados por las células del cerebro para controlar el correcto desarrollo y función del sistema nervioso central y para permitir la adaptación de los organismos a los cambios ambientales. Nuestros objetivos son (1) determinar cómo los elementos reguladores de la transcripción, la función de los RNA no codificantes, y la regulación epigenética orquestan los programas transcripcionales en las células del cerebro, y (2) elucidar cómo la deregulación de estos mecanismos contribuye a la patología cerebral. Para ello, combinamos sofisticados modelos genéticos en ratón y cultivos celulares, donde desarrollamos una innovadora y holística estrategia que integra aproximaciones genómicas, epigenómicas, y transcriptómicas en una amplia variedad de contextos celulares.

Nuestra investigación actual se centra en la identificación de (a) los mecanismos de regulación y (b) las dianas génicas de los programas transcripcionales dependientes del factor del transcripción NF-kB en procesos de plasticidad estructural y neuroinflamación. NFkB se encuentra ampliamente expresado en el sistema nervioso en desarrollo y adulto donde desempeña un importante papel que es específico en función del tipo celular. En neuronas, NF-kB participa de modo crítico en la regulación de la densidad de espinas sinápticas en las dendritas y se ha mostrado que los ratones deficientes en NF-kB presentan defectos en los procesos de aprendizaje y memoria. En las células astrogliales, NF-kB es inducible y mediante la liberación de

mediadores proinflamatorios de tipo citoquinas, regula los procesos inflamatorios presentes en patologías como la encefalomielitis autoinmune, isquemia cerebral y enfermedad de Alzehimer. Nuestro objetivo se centra en la identificación en un modo dependiente de contexto celular, de (a) los mecanismos reguladores y (b) la identidad de los genes diana constituyentes de los programas génicos dependientes de la activación de factores de transcripción específicos. De este modo, pretendemos generar nuevos hallazgos que contribuyan a una mejor comprensión de los mecanismos y principios generales de la regulación de la expresión génica. Además, perseguimos contribuir nuevo conocimiento sobre los mecanismos que operan durante la formación de los recuerdos y la inflamación cerebral presente en numerosas neuropatologías. Esperamos que estos nuevos hallazgos redunden en un conocimiento más profundo sobre los procesos de deterioro cognitivo presente en los pacientes con desórdenes neurológicos y durante el envejecimiento. Nuestro grupo colabora activamente con otros grupos dentro y fuera del Instituto de Neurociencias donde aplica una aproximación similar a otros factores de transcripción y diferentes contextos celulares. **Integrative Neurogenomics**

Investigador Principal José P. López-Atalaya



Laboratorio de Neurogenómica Integrativa | Publicaciones Seleccionadas

Lopez-Atalaya JP, Valor LM, and Barco A. (2014) Epigenetic factors in intellectual disability: the Rubinstein-Taybi syndrome as a paradigm of neurodevelopmental disorder with epigenetic origin **Prog Mol Biol Transl Sci.** 128:139-76.

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

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.

ValorLM*, GuirettiD*, 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

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

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.



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 compleio 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) cuáles son los mecanismos dependientes de actividad neuronal implicados en la guía axonal de las conexiones talamocorticales, ii) cuál es el la función del tálamo y su conectividad en los cambios neuroplásticos provocados en la corteza por la deprivación sensorial, y iii) estudio de la reprogramación de

células talámicas para restaurar circuitos y función sensorial. En el contexto de dichos proyectos utilizamos varios programas experimentales, que incluyen: imagen 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 el desarrollo y re-conectividad de esta proyección axonal (ver EMBO Reports 16:851-62 (2015), 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

Francisco Martini Henrik Gezelius Anton Filipchuck Ana Belén Espinosa Martínez

Predoctorales

Marta Ruipérez Alonso Noelia Antón Bolaños Verónica Moreno Juan Álvaro Herrero Leticia Saiz Pérez Irene Huerga Gómez

Personal Técnico

Luis Miguel Rodríguez Malmierca Rafael Susín Carmona Belén Andrés Bañon

Administración

Helena Campos Martín



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

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

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

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

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

Marcos-Mondéjar P, Peregrín S, Li JY, Carlsson L, Tole S, López-Bendito G. (2012) The 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.

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

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

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

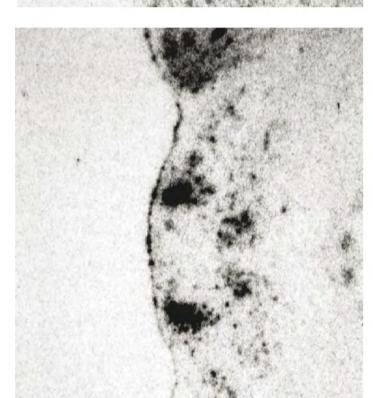
López-Bendito G, Flames N, Ma L, Di Meglio T, Chedotal A, Tessier-Lavigne M, Marin O (2007) Robo1 and Robo2 cooperate to control the guidance of major axonal tracts in the mammalian forebrain **Journal of Neuroscience** 27:3395-3407.

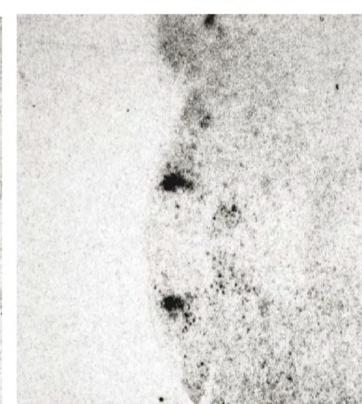
López-Bendito G*, Cautinat A*, Sanchez JA, Bielle F, Flames N, Garrat AN, Tagmale D, Role LW, Charnay P, Marin O, Garel S (2006) Tangential Neuronal Migration Controls Axon Guidance: A Role for Neuregulin-1 in Thalamocortical Axon Navigation. **Cell** 125: 127-142.

Neuropsicofarmacología traslacional de las patologías neurológicas y psiquiátricas

Jorge Manzanares _{UMH}

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

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

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

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

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

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

Dinámica y plasticidad de las respuestas corticales

Miguel Maravall _{CSIC}

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.

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.



Laboratorio de Neurociencia Visual

Luis M. Martínez _{CSIC}

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



Laboratorio de Neurociencia Visual | Publicaciones Seleccionadas

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

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

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

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

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

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

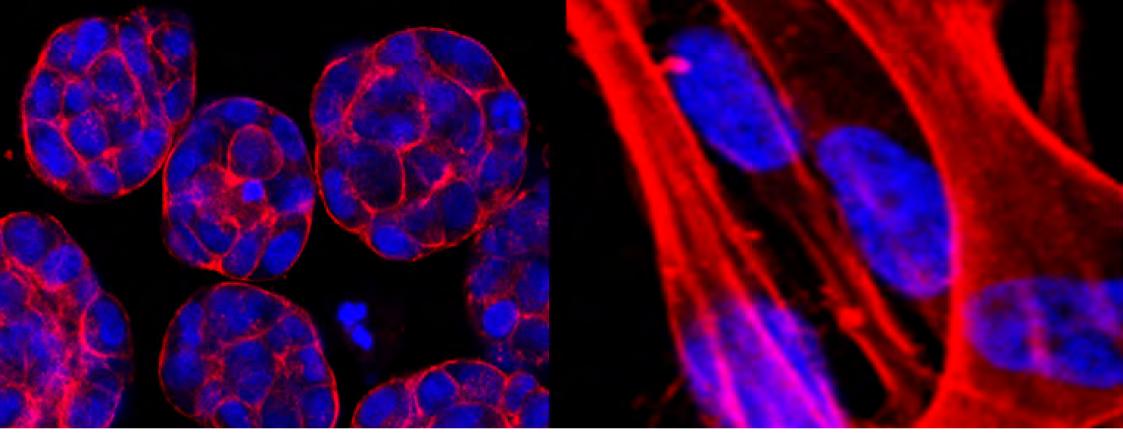
Stepanyants A, Hirsch JA, Martinez LM, Kisvárday ZF, Ferecskó AS & Chklovskii DB (2008) Potential connectivity in local circuits of cat primary visual cortex. **Cerebral Cortex.** 18:13-28.

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

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

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

HirschJA,MartinezLM,PillaiC,AlonsoJM,WangQ&SommerFT (2003) "Functionally distinct inhibitory neurons at the first stage of visual cortical processing." Nature Neuroscience. 6:1300-1308.



Fisiopatología de los movimientos celulares en vertebrados

M. Angela Nieto _{CSIC}

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). 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 (falta de mineralización). Volviendo a procesos fundamentales del desarrollo embrionario, hemos encontrado el mecanismo por el que se determinan territorios en el embrión. La represión mutua de la transcripción de Snail y genes Sox determina las células que formarán el mesodermo o el sistema nervioso (2011).

La actividad de Snail está regulada por múltiples mecanismos, que van desde el control de la transcripción del gen hasta disponibilidad en el núcleo celular o modificaciones post-traduccionales. Tras la caracterización de las rutas de importación nuclear (2009) y la descripción de una nueva fosforilación que promueve su retención nuclear y por tanto su actividad (2012), 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 C2H2. 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). 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 son funciones ancestrales de la superfamilia asociadas a Snail y a Scratch y de crucial importancia tanto en células embrionarias como tumorales.

Las propiedades invasivas y la resistencia a la muerte de las células que expresan Snail les permite diseminar a territorios distantes tanto para la formación de 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 tumoral se han asociado con la EMT, que 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 del diagnóstico. De hecho, si se bloquease la EMT en estas circunstancias se estaría favoreciendo la formación de nuevos tumores (2012). Ahora estamos estudiando las EMTs inducidas por distintos EMT-TFs y su impacto en la formación de metástasis.

La EMT se ha asociado también al desarrollo de la fibrosis, que se caracteriza por una acumulación masiva de fibras de colágeno secretadas por miofibroblastos. La fibrosis aparece en distintos órganos, como el riñón, el hígado, el pulmón o el corazón y concurre con una reducción progresiva de la función y posterior fallo orgánico. La fibrosis está asociada a distintas patologías, incluyendo obstrucción urinaria, glomerulonefritis, diabetes

o deterioro de trasplantes. Por lo tanto, es muy relevante entender sus mecanismos y entre ellos, el origen de los miofibroblastos, un tema muy debatido hasta muy recientemente. Mientras algunos trabajos apuntaban a la activación de una EMT que convertía a las células de los túbulos renales en fibroblastos, estudios de linaje mostraban que las células tubulares no se transformaban en miofibroblastos. Recientemente hemos mostrado que activación de la EMT es suficiente y necesaria para el desarrollo de la fibrosis, pero que las células epiteliales tubulares no son el origen de esos miofibroblastos. De hecho, la fibrosis aparece tras una EMT parcial en las células tubulares que se desdiferencian siendo incapaces de realizar su función pero que no se desprenden de los túbulos. Estas células dañadas envían señales al intersticio que favorecen (i) la diferenciación de miofibroblastos a partir de los fibroblastos residentes, y (ii) el reclutamiento de macrófagos, promoviendo la fibrogénesis y manteniendo respuesta inflamatoria, las principales características de la fibrosis renal (2015). Hemos mostrado también la fibrosis se atenúa tras la inyección sistémica de agentes bloqueantes de la EMT, abriendo nuevas estrategias terapéuticas para esta enfermedad.

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.

Fisiopatología de los movimientos celulares en vertebrados

Investigador Principal

M. Angela Nieto

Investigador Asociado

Joan Galcerán

Investigadores Doctor

Aida Arcas

Khalil Kass Youssef

Jose Manuel Mingot

Oscar Ocaña

Luciano Rago

Berta L. Sánchez-Laorden

Sonia Vega

Verona Villar

Predoctorales

Hakan Coskun

Francisco García-Asencio

Ainara González Iglesias

Hassan Fazilaty

Personal Técnico

Diana Abad

Cristina López

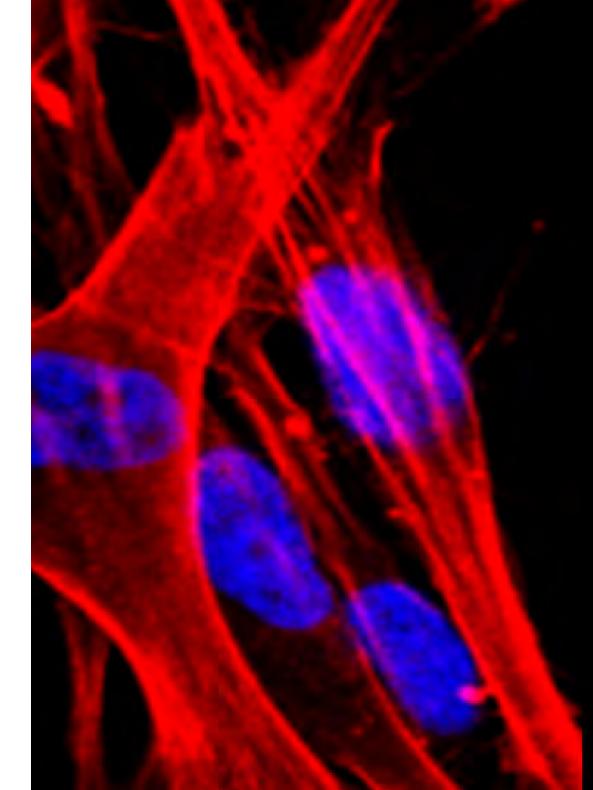
Teresa Martin

Estudiantes Master

Noemí Castroviejo

Administración

Auxi Casanova





Grande, M.T., Lopez-Blau, C., Sanchez-Laorden B.L., De Frutos, C.A., Boutet, A., Rowe, G., Weiss, S. J., Arévalo, M., Lopez-Novoa, J.M. and Nieto, M.A. (2015) Snail1-induced partial epithelial-to-mesenchymal transition drives renal fibrosis in mice and can be targeted to reverse established disease. **Nat. Med.** 21, 989-997

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*.

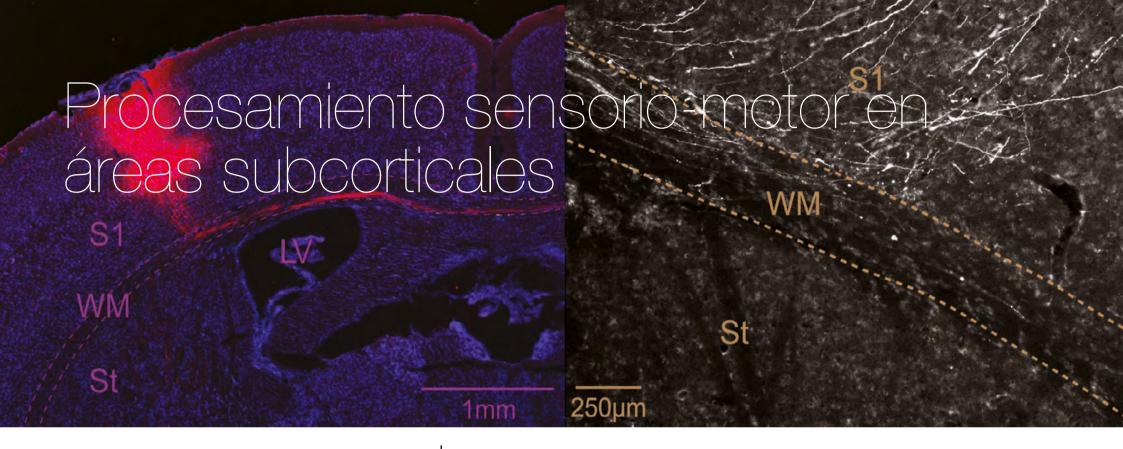
Ocaña, O.H., Córcoles, R., Fabra, A., Moreno-Bueno, G., Acloque, H., Vega, S., Barrallo-Gimeno, A., Cano, A. and Nieto, M.A. (2012) Metastatic colonization requires the repression of the epithelial-mesenchymal transition inducer Prrx1. **Cancer Cell** *22, 709-724*.

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.



Ramón Reig García _{CSIC}

Los ganglios basales están relacionados con una gran variedad de funciones que incluyen entre otras; toma de decisiones, aprendizaje motor por recompensa o selección de secuencias motoras, todas estas funciones requieren la integración de información sensorial y motora aunque también se ha relacionado con funciones cognitivas y emocionales. Problemas en las funciones de los ganglios basales generan diversos trastornos neurológicos, como por ejemplo: Enfermedad de Parkinson y

Huntington, síndrome de Tourette, trastorno obsesivo-compulsivo, distonia, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), o diferentes tipos de adicciones. Los ganglios basales están formados por un conjunto de núcleos subcorticales (estriado, globo pálido, sustancia negra y núcleo subtalámico) interconectados con la corteza cerebral, el tálamo y otras áreas cerebrales.

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

El estriado está implicado en la planificación y selección de secuencias motoras, pero la correcta selección de patrones motores requiere un óptimo procesamiento de información sensorial. La información de diferentes modalidades sensoriales como táctil, visual, auditiva, u olfatoria

converge en las neuronas del estriado. Todo este flujo de información simultánea ha de ser filtrado, procesado e integrado con el objetivo de seleccionar la información relevante, sin embargo se desconoce cómo las neuronas del estriado realizan este proceso. Nuestro objetivo es estudiar la función del estriado en el procesamiento de la información sensorial y su interacción con las funciones motoras. Iqualmente también estamos interesados en comprender diferentes tipos de trastornos neurológicos, como Parkinson's o TDAH que están directamente relacionados con un mal funcionamiento en los microcircuitos del núcleo estriado. Para responder a estas preguntas utilizamos un conjunto de técnicas complementarias que engloban electrofisiología, optogenética, conducta y anatomía, entre otras.

Investigador Principal Ramón Reig García



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

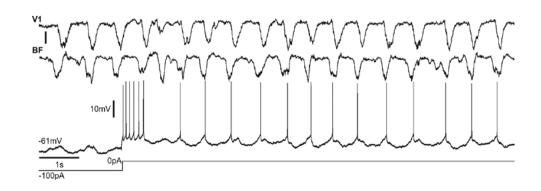
Reig R , Silberberg G. Multisensory integration in the mouse striatum. (2014) Multisensory integration in the mouse striatum. **Neuron.** 83(5), 1200 – 1212.

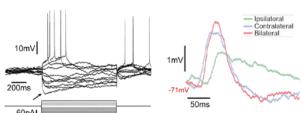
Sanchez-Vives MV , Mattia M, Compte A, Perez-Zabalza M, Winograd M, Descalzo VF, Reig R. (2010) Inhibitory modulation of cortical up states **J. Neurophysiol.** 104(3), 1314 - 1324

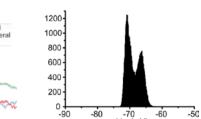
Reig R , Mattia M, Compte, Belmonte C & Sanchez-Vives MV. (2009) Temperature modulation of slow and fast cortical rhythms

J Neurophysiol. 103(3), 1253 - 1261

Reig R , Sanchez-Vives MV. (2007) Synaptic transmission and plasticity in an active cortical network. **PloS ONE.** 2(7), e-670



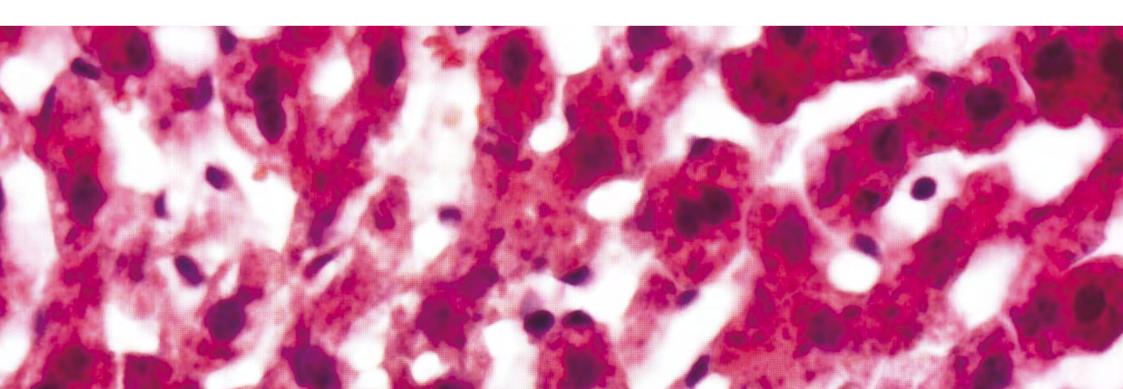




Mecanismos moleculares alterados en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias

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

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

Hemos centrado nuestros esfuerzos en la relación del metabolismo β-amiloide con la glicoproteína acetilcolinesterasa (AChE, enzima clave del sistema colinérgico). 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 β -amiloide y la fosforilación anómala de tau, proceso activado por la cascada de señalización de la Reelina, que postulamos es deficiente en el Alzheimer.

En el aspecto diagnóstico estamos desarrollando protocolos de determinaciones de glicoformas de proteínas que mejoran la sensibilidad y especificidad para el diagnóstico del Alzheimer. También estamos desarrollando ensayos para identificar proteínas relacionadas con secretasas, y con el metabolismo del β-amiloide, en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Tenemos colaboraciones internacionales en el proyecto BiomarkADPD (una iniciativa dentro del programa JPND de la UE) y la "Society for CSF analysis and clinical biochemistry" para la validación y estandarización de protocolos de determinación de biomarcadores en LCR.

Investigador Principal

Javier Sáez Valero

Investigadores Doctor

Mª Salud García Ayllón Inmaculada Cuchillo Ibáñez Inmaculada López Font Trinidad Mata Balaguer

Predoctorales

Aitana Sogorb Esteve Claudia Boix

Personal Técnico

Esther Llorens Álvarez



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

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

García-Ayllón MS, 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*

Cuchillo-Ibañez I, Balmaceda V, Botella-López A, Rábano A, Ávila J, Sáez-Valero J (2013) Beta-amyloid impairs Reelin signaling. **PLoS**One 8, e72297

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

SilveyraMX, EvinG, MontenegroMF, Vidal CJ, Martínez S, Culvenor J, Sáez-Valero J (2008) Presenilin-1 interacts with acetylcholinesterase and alters its enzymatic activity and glycosylation. **Mol Cell Biol** 28, 2908-2919

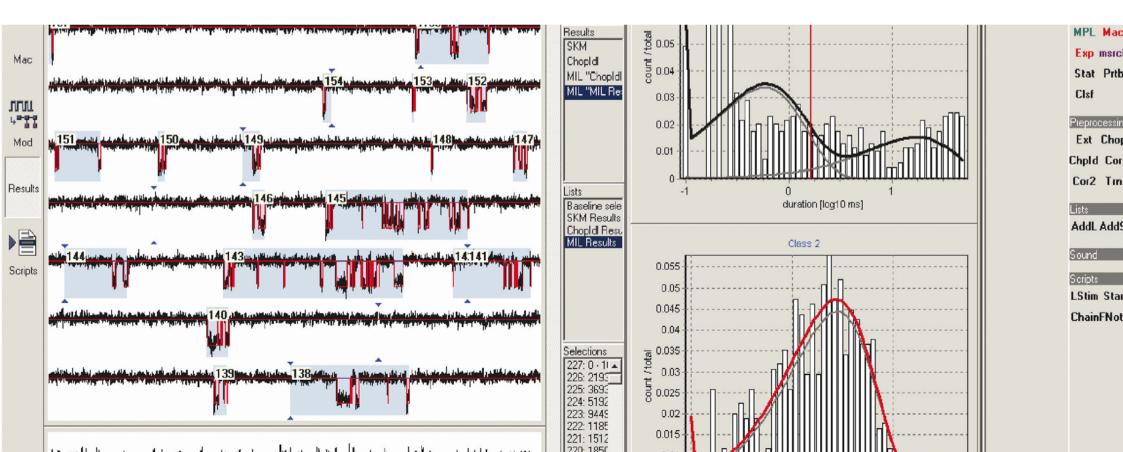
Botella-Lopez A., Burgaya, F; Gavin, R; Garcia-Ayllon, MS; Gomez-Tortosa, E; Peña-Casanova, J; Ureña, JM; Del Rio, JA; Blesa, R; Soriano, E; Saez-Valero, J. (2006) Reelin expression and glycosylation patterns are altered in Alzheimer's disease. **Proc. Natl Acad. Sci. USA.** 103, 5573-5578

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

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

Biofísica y farmacología de canales iónicos

Francisco Sala _{UMH} Salvador Sala _{UMH} 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 ofb-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

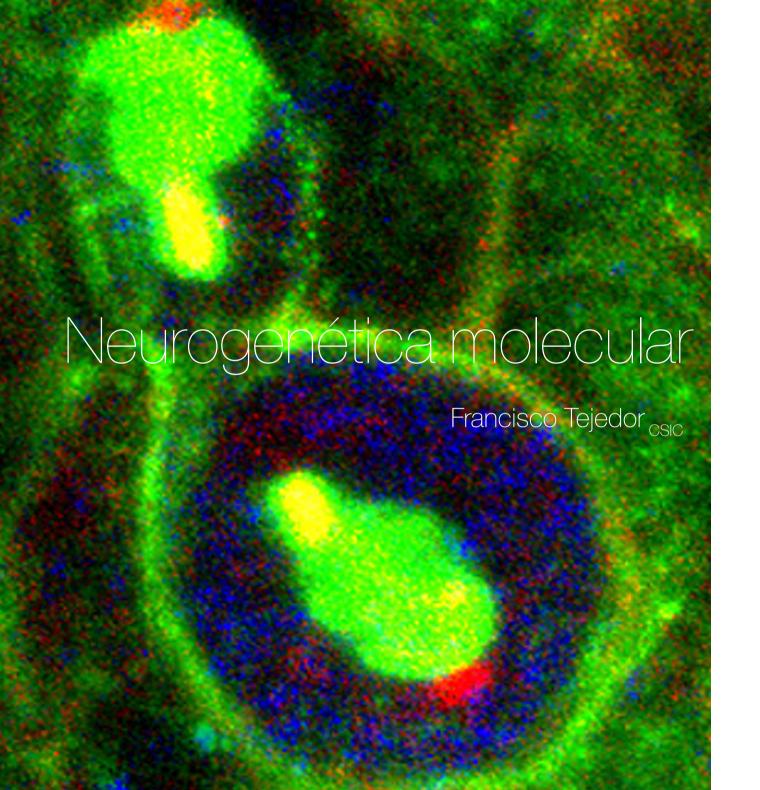
Criado, M., Mulet, J., Castillo, M., Aldea, M., Sala, S. & Sala, F. (2008) Interactions between loop 5 and beta-strand beta6' are involved in alpha7 Nicotinic Acetylcholine Receptors Channel Gating. **Journal of Neurochemistry** 104,719-730

Aldea, M., Mulet, J., Sala, S., Sala, F., Criado, M. (2007) Noncharged 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, J.A., Gerber, 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, ciclo celular, neurogénesis, y diferenciación neuronal), en cuyo estudio nos estamos centrando, pàrticularmente, en desvelar los mecanismos moleculares subyacentes a dichas funciones. El gen Mnb/Dyrk1A ha despertado también mucho interés por ser uno de los candidatos mas interesantes que se ha relacionado con algunas 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 que funciones celulares y mecanismos moleculares se alteran por un exceso de función de Mnb/Dyrk1A pudiendo generar alteraciones neurobiológicas reminiscentes de las neuropatologías del SD, en particular, déficit neuronal, atrofia dendrítica neurodegeneración. Tambien estamos analizando la capacidad de posibles inhibidores específicos de la quinasa MNB/DYRK1A para interferir con las funciones neuronales con la perspectiva de aplicar aproximaciones farmacoterapeúticas a las neuropatologías del SD.

Investigador Principal

Francisco J Tejedor

Investigador Doctor

Francisco Gutierrez-Aviño

Predoctoral

Mirja Nurumnabi Shaikh

Personal Técnico

Marta Garcia Escolano

Neurogenética molecular



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 PLoSONE, 6(4):e19342.doi:10.1371/journal.pone.0019342

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

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

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

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

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

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



Félix Viana _{CSIC}
Roberto Gallego _{UMH}
Carlos Belmonte _{UMH}

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

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

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

Malkia A*, Pertusa M*, Fernández Ballester G, Ferrer Montiel A, Viana F. 2009 Differential role of the 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.

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



FUNDACIÓN DUQUES DE SORIA







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), Magdalena Götz (2013) y Silvia Arber (2015).



Dr Silvia Arber 2015



Dr Barry J. Dickson 2006



Dr François Guillermot 2007



Dr Rűdiger Klein 2008



Dr Stephen Wilson 2009



Dr Christine Holt 2011



Dr Magdalena Götz 2013



The Remedios
Caro Almela Prize
for Research in
Developmental
Neurobiology
2015

Para conceder el séptimo Premio Remedios Caro Almela de Investigación en Neurobiología del Desarrollo, un jurado internacional se reunió el 19 de Junio de 2015 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 VII 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, Magdalena Götz, ganadora de la quinta edición del premio, David Wilkinson, del MRC de Londres, Patricia Gaspar, del Institut du Fer à Moulin de Paris y el anterior 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 Silvia Arber, investigadora del Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research de Basilea por sus por sus contribuciones al conocimiento de los mecanismos moleculares y celulares que rigen la formación de las conexiones motoras y el control motor.

Los estudios de Silvia Arber tienen como objetivo identificar los principios generales que permiten a los circuitos neuronales orquestar el control exacto y oportuno de la salida motora en respuesta a una variedad de estímulos, ya sean señales sensoriales o la iniciación voluntaria del movimiento. Para descifrar cómo los circuitos motores ejercen este control, su grupo ha determinado la organización y el funcionamiento de los circuitos neuronales mediante el estudio de su conectividad sináptica, su identidad genética y molecular, así como sus propiedades funcionales.

La combinación de estos enfoques permite evaluar la conectividad y manipular la función para determinar el papel de los elementos que forman los circuitos espinales durante el comportamiento animal. Además, sitúa al investigador en una posición factible para descubrir los mecanismos que intervienen en el ensamblaje de los circuitos motores durante el desarrollo, así como éstos se reorganizan durante el aprendizaje, la enfermedad o tras lesiones. Por

ejemplo, tras una lesión medular incompleta, el cuerpo puede recuperar parcialmente la función motora básica. Tanto los husos musculares como los circuitos sensoriales asociados que vuelven a la médula espinal promocionan el establecimiento de nuevas conexiones neuronales después de la lesión. Silvia ha dilucidado el mecanismo a nivel circuital que está detrás de este proceso de recuperación motora. Sus resultados pueden contribuir a diseñar estrategias novedosas para tratamientos oportunos tras lesiones de la médula espinal, un problema que afecta enormemente a la sociedad y para el que se están buscando remedios urgentemente.

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 Arber nació en Ginebra, en 1968, estudió Biología en la Universidad de Basilea. Se doctoró en el Instituto Friedrich Miescher de la Universidad de Basilea. Tras varios años de estancia postdoctoral en Columbia University, se incorporó como group leader al Biozentrum/ Instituto Friedrich Miescher en Basilea, donde es en la actualidad Catedrática y Vicedirectora del Biozentrum.

Silvia Arber es miembro de diversos consejos editoriales de revistas científicas (Cell, Current Op. Neurobiol, etc) y ha recibido numerosos premios y distinciones, incluyendo el E.

Fisher Prize, el EMBO Young Investigator Award, Eppendorf Young Investigator Award, el Schellenberg Prize, entre otros, y es miembro de EMBO y de la Academia Suiza de Ciencias Médicas.

El próximo premio será entregado en 2017.

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 casiverticales. Estas centrífugas permiten estimar las propiedades físicas de una partícula en concreto: sus propiedades hidrodinámicas.

Embriología experimental

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

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

Acuario pez cebra

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

Servicio de imagen

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

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

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

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

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

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

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

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

Ilustración e iconografía

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

Unidad de cirugía

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

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

Servicios comunes e instilaciones

- El servicio de hembras de edad gestacional definida. Diseñado específicamente para apoyo de la embriología experimental, provee a los investigadores de ratonas preñadas en distintos estadios de gestación.
- Cuarentena. Donde se estabulan los animales recibidos de otras instituciones. Antes de poder ser admitidos en el animalario se determina su estado de salud y se realiza transferencia de embriones si no están libres de patógenos.
- Laboratorio de transgénesis. Donde se realizan las rederivaciones y otros procedimientos de reproducción asistida como FIV y congelaciones de esperma y embriones de ratón.
- Zona Experimental. Está dotada de un área de estabulación propia y cuenta con unos completísimos equipamientos para realizar experimentos de cirugía y conducta con los ratones procedentes del área de barrera.
- Área de lavado y esterilización. Donde se lava, prepara y esteriliza todo el material empleado en el animalario. Cuenta con 3 autoclaves, dos SAS de nebulización, lavaracks y lavabiberones.

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

Administración

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

Isabel Ortega Castillo

Mantenimiento

Jesús Campos Roldán

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
Martín Cortés Pardo
Verónica Jiménez Villar
Estefanía López Ronda
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 Stephan Speicher

Acuario Pez Cebra

Diana Abad Bataller Teresa Martín Rey



Publicaciones

Articulos

Aller MI., Pecoraro V., Paternain AV., Canals S., Lerma J. Increased Dosage of High-Affinity Kainate Receptor Gene grik4 Alters Synaptic Transmission and Reproduces Autism Spectrum Disorders Features. J. Neurosci. 35(40):13619-13628

Antonello ZA., Reiff T., Ballesta-Illan E., Dominguez M. Robust intestinal homeostasis relies on cellular plasticity in enteroblasts mediated by miR-8-Escargot switch. Embo J. 34(15):2025-2041

Ateca-Cabarga JC., Cosa A., Pallares V., Lopez-Atalaya JP., Barco A., Canals S., Moratal D. Brain size regulations by cbp haploinsufficiency evaluated by in-vivo MRI based volumetry. Sci Rep 5:16256-

Bale Mr., Campagner D., Erskine A., Petersen RS. Microsecond-Scale Timing Precision in Rodent Trigeminal Primary Afferents. J. Neurosci. 35(15):5935-5940

Bale MR., Ince RAA., Santagata G., Petersen RS. Efficient population coding of naturalistic whisker motion in the ventro-posterior medial thalamus based on precise spike timing. Front. Neural Circuits 9:A50-14

Barao S., Gartner A., Leyva-Diaz E., Demyanenko G., Munck S., Vanhoutvin T., Zhou L., Schachner M., Lopez-Bendito G., Maness PF., De Strooper B. Antagonistic Effects of BACE1 and APH1B-?-Secretase Control Axonal Guidance by Regulating Growth Cone Collapse. Cell Reports 12(9):1367-1376

Belmonte C. Andrés Laguna Master Lecture: Exploration of the brain and Spanish neuroscience: Standing on the shoulders of giants (Lección Magistral Andrés Laguna: La exploración del cerebro y la neurobiología española. Aupados a hombros de gigantes) Educacion Medica 16(2):141-148

Belmonte C., Acosta MC., Merayo-Lloves J., Gallar J. What Causes Eye Pain? Curr Ophthalmol Rep. 3(2):111-121

Blessing EM., Steenkamp MM., Manzanares J., Marmar CR. Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders. Neurotherapeutics 12(4):825-836

Caires R., Luis E., Taberner FJ., Fernandez-Ballester G., Ferrer-Montiel A., Balazs EA., Gomis A., Belmonte C., De la Peña E. Hyaluronan modulates TRPV1 channel opening, reducing peripheral nociceptor activity and pain. Nat. Commun. 6:art.-8095

Callejo G., Castellanos A., Castany M., Gual A., Luna C., Acosta MC., Gallar J., Giblin JP., Gasull X. Acid-sensing ion channels detect moderate acidifications to induce ocular pain. Pain 156(3):483-495

Carvajal F., Alcaraz-Iborra M., Lerma-Cabrera JM., Valor LM., de la Fuente L., Sanchez-Amate MC., Cubero I. Orexin receptor 1 signaling contributes to ethanol binge-like drinking: Pharmacological and molecular evidence. Behav. Brain Res. 287:230-237

Castillo-Paterna M., Moreno-Juan V., Filipchuk A., Rodriguez-Malmierca L., Susin R., Lopez-Bendito G. DCC functions as an accelerator of thalamocortical axonal growth downstream of spontaneous thalamic activity. EMBO Rep. 16(7):851-862

Cuccioli V., Bueno C., Belvindrah R., Lledo PM., Martinez S. Attractive Action of FGF-Signaling Contributes to the Postnatal Developing Hippocampus. Hippocampus 25(4):486-499

Cuchillo-Ibañez I., Lopez-Font I., Boix-Amoros A., Brinkmalm G., Blennow K., Molinuevo JL., Saez-Valero J. Heteromers of amyloid precursor protein in cerebrospinal fluid. Mol. Neurodegener. 10(1):art-2

De Juan Romero C., Borrell V. Coevolution of radial glial cells and the cerebral cortex. Glia 63(8):1303-1319

De Juan Romero C., Bruder C., Tomasello U., Sanz-Anquela JM., Borrell V. Discrete domains of gene expression in germinal layers distinguish the development of gyrencephaly. Embo J. 34(14):1859-1874

Dehorter N., Ciceri G., Bartolini G., Lim L., Del Pino I., Marin O. Tuning of fast-spiking interneuron properties by an activity-dependent transcriptional switch. Science 349(6253):1216-1220

Del Blanco B., Medrano A., Barco A. Neuroepigenética, en la interfase entre genoma y cerebro. SEBBM 183:21-26

Dienes L., Kiss HJ., Perenyi K., Szepessy Z., Nagy ZZ., Barsi A., Acosta MC., Gallar J., Kovacs I. The effect of tear supplementation on ocular surface sensations during the interblink interval in patients with dry eye. PLoS ONE 10(8):e-0135629

Fiorenza A., Lopez-Atalaya JP., Rovira V., Scandaglia M., Geijo-Barrientos E., Barco A. Blocking miRNA Biogenesis in Adult Forebrain Neurons Enhances Seizure Susceptibility, Fear Memory, and Food Intake by Increasing Neuronal Responsiveness. Cereb. Cortex in press

Garcia-Gutierrez MS., Navarrete F., Aracil A., Bartoll A., Martinez-Gras I., Lanciego JL., Rubio G., Manzanares J. Increased vulnerability to ethanol consumption in adolescent maternal separated mice. Addict. Biol.W

Garcia-Lopez R., Pombero A., Dominguez E., Geijo-Barrientos E., Martinez S. Developmental alterations of the septohippocampal cholinergic projection in a lissencephalic mouse model. Exp. Neurol. 271:215-227

Garcia-Martinez V., Montes MA., Villanueva J., Gimenez-Molina Y., De Toledo GA., Gutierrez LM. Sphingomyelin derivatives increase the frequency of microvesicle and granule fusion in chromaffin cells. Neuroscience 295:117-125

Grande MT., Sanchez-Laorden B., Lopez-Blau C., de Frutos CA., Boutet A., Arevalo M., Grant Rowe R., Weiss SJ., Lopez-Novoa JM., Nieto

MA. Snail1-induces partial epitelial-to-mesenchymal transition drives renal fibrosis in mice and can be targeted to reverse established disease. Nat. Med. 21(9):989-997

Grasso S., Martinez-Lacaci I., Barbera VM., Castillejo A., Soto JL., Gallego-Plazas J., Lopez-Riquelme N., Garcia-Morales P., Mata-Balaguer T., Ferragut JA., Saceda M. HGUE-C-1 is an atypical and novel colon carcinoma cell line. BMC Cancer 15(1):number-240

Hallaq R., Volpicelli F., Cuchillo-Ibañez I., Hooper C., Mizuno K., Uwanogho D., Causevic M., Asuni A., To A., Soriano S., Giese KP., Lovestone S., Killick R. The Notch intracellular domain represses CRE-dependent transcription. Cell. Signal. 27(3):621-629

Hirsch JA., Wang X., Sommer FT., Martinez LM. How Inhibitory Circuits in the Thalamus Serve Vision. Annu. Rev. Neurosci 38:309-329

Jones J., Estirado A., Redondo C., Pacheco-Torres J., Sirerol-Piquer MS., Garcia-Verdugo JM., Martinez S. Mesenchymal Stem Cells Improve Motor Functions and Decrease Neurodegeneration in Ataxic Mice. Mol.Ther. 23(1):130-138

Keder A., Rives-Quinto N., Aerne BL., Franco M., Tapon N., Carmena A. The Hippo Pathway Core Cassette Regulates Asymmetric Cell Division. Curr. Biol. 25(21):2739-2750

Kruse N., Persson S., Alcolea D., Bahl JMC., Baldeiras I., Capello E., Chiasserini D...., Garcia-Ayllon MS., Genc S., Gkatzima O., Heegaard

NHH. Janeiro AM..., Saez-Valero J., Struyfs H., Tanassi JT..., Zetterberg H., Mollenhauer B. Validation of a quantitative cerebrospinal fluid alpha-synuclein assay in a European-wide interlaboratory study. Neurobiol. Aging 36(9):2587-2596

La Porta C., Bura SA., Llorente-Onaindia J., Pastor A., Navarrete F., Garcia-Gutierrez MS., De la Torre R., Manzanares J., Monfort J., Maldonado R. Role of the endocannabinoid system in the emotional manifestations of osteoarthritis pain. Pain 156(10):2001-2012

Laurent F., Brotons-Mas JR., Cid E., Lopez-Pigozzi D., Valero M., Gal B., De la Prida LM. Proximodistal structure of theta coordination in the dorsal hippocampus of epileptic rats. J. Neurosci. 35(11):4760-4775

Lopez-Moya F., Colom-Valiente MF., Martinez-Peinado P., Martinez-Lopez JE., Puelles E., Sempere-Ortells JM., Lopez-Llorca LV. Carbon and nitrogen limitation increase chitosan antifungal activity in Neurospora crassa and fungal human pathogens. Fungal Biol. 119(2-3):154-169

Madrigal MP., Moreno-Bravo JA., Martinez-Lopez JE., Martinez S., Puelles E. Mesencephalic origin of the rostral Substantia nigra pars reticulata. Brain Struct Funct *in press*

Martinez-Ferre A., Lloret-Quesada C., Prakash N., Wurst W., Rubenstein JLR., Martinez S. Fgf15 regulates thalamic development by controlling the expression of proneural genes. Brain Struct Funct *in press*

Martinez-Lopez JE., Moreno-Bravo JA., Madrigal MP., Martinez S., Puelles E. Mesencephalic basolateral domain specification is dependent on Sonic Hedgehog. Front Neuroanat 9:art-12

Martinez-Lopez JE., Moreno-Bravo JA., Madrigal MP., Martinez S., Puelles E. Red nucleus and rubrospinal tract disorganization in the absence of Pou4f1. Front Neuroanat 9:art-8

Martin-Moldes Z., Zamarro MT., Del Cerro C., Valencia A., Gomez MJ., Arcas A., Udaondo Z, Garcia JL., Nogales J., Carmona M., Diaz E. Whole-genome analysis of Azoarcus sp. strain CIB provides genetic insights to its different lifestyles and predicts novel metabolic features Syst. Appl. Microbiol. 38(7):462-471

Minocha S., Valloton D., Ypsilanti AR., Fiumelli H., Allen EA., Yanagawa Y., Marin O., Chedotal A., Hornung JP., Lebrand C. Nkx2.1-derived astrocytes and neurons together with Slit2 are indispensable for anterior commissure formation. Nat. Commun. 6:-6887

Morello F., Prasad AA., Rehberg K., de Sa RV., Anton-Bolaños N., Leyva Diaz E., Adolfs Y., Tissir F., Lopez-Bendito G., Pasterkamp RJ. Frizzled3 controls axonal polarity and intermediate target entry during striatal pathway development. J. Neurosci. 35(42):14205-14219

Moreno A., Morris R., Canals S. Frequency-Dependent Gating of Hippocampal–Neocortical Interactions. Cereb. Cortex *in press*

Moreno M., Fernandez V., Monllau JM., Borrell V., Lerin C., de la

Iglesia N. Transcriptional Profiling of Hypoxic Neural Stem Cells Identifies Calcineurin-NFATc4 Signaling as a Major Regulator of Neural Stem Cell Biology. Stem Cell Rep. 5(2):157-165

Murcia-Belmonte V., Esteban PF., Martinez-Hernandez J., Gruart A., Lujan R., Delgado-Garcia JM., de Castro F. Anosmin-1 over-expression regulates oligodendrocyte precursor cell proliferation, migration and myelin sheath thickness. Brain Struct Funct *in press*

Murillo B., Ruiz-Reig N., Herrera M., Fairen A., Herrera E. Zic2 Controls the Migration of Specific Neuronal Populations in the Developing Forebrain. J. Neurosci. 35(32):11266-11280

Navarro D., Alvarado M., Navarrete F., Giner M., Obregon MJ., Manzanares J., Berbel P. Gestational and early postnatal hypothyroidism alters VGluT1 and VGAT bouton distribution in the neocortex and hippocampus, and behavior in rats. Front Neuroanat 9:1-24

Ortega-Alvaro A., Navarrete F., Aracil-Fernandez A., Navarro D., Berbel P., Manzanares J. Differential Pharmacological Regulation of Sensorimotor Gating Deficit in CB1 Knockout Mice and Associated Neurochemical and Histological Alterations. Neuropsychopharmacology 40(11):2639-2647

Ortega-Alvaro A., Ternianov A., Aracil-Fernandez A., Navarrete F., Garcia-Gutierrez MS., Manzanares J. Role of cannabinoid CB2 receptor in the reinforcing actions of ethanol. Addict. Biol. 20(1):43-55

Palacios-Filardo J., Aller Ml., Lerma J. Synaptic Targeting of Kainate Receptors. Cereb. Cortex in press

Pallares V., Moya J., Samper-Belda FJ., Canals S., Moratal D. Neurosurgery planning in rodents using a magnetic resonance imaging assisted framework to target experimentally defined networks. Comput. Meth. Programs Biomed. 121(2):66-76

Pombero A., Martinez S. The alpha2-subunit of the nicotinic cholinergic receptor is specifically expressed in medial subpallium-derived cells of mammalian amygdala. J. Comp. Neurol. 523(11):1608-1621

Quallo T., Vastani N., Horridge E., Gentry C., Parra A., Moss S., Viana F., Belmonte C., Andersson DA., Bevan S. TRPM8 is a neuronal osmosensorthat regulates eye blinking in mice. Nat. Commun. 6:-7150

Quesada MP., Jones J., Rodriguez-Lozano FJ., Moraleda JM., Martinez S. Novel aberrant genetic and epigenetic events in Friedreich's ataxia. Exp. Cell Res. 335(1):51-61

Rabasa C., Pastor-Ciurana J, Delgado-Morales R., Gomez-Roman A., Carrasco J., Gagliano H., Garcia-Gutierrez MS., Manzanares J., Armario A. Evidence against a critical role of CB1 receptors in adaptation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and other consequences of daily repeated stress. Eur. Neuropsychopharmacol. 25(8):1248-1259

Rancz EA., Moya J., Drawitsch F., Brichta AM., Canals S., Margrie TW. Widespread Vestibular Activation of the Rodent Cortex J. Neurosci. 35(15):5926-5934

Reiff T., Jacobson J., Cognigni P., Antonello Z., Ballesta E., Tan K.J., Yew JY., Dominguez M., Miguel-Aliaga I. Endocrine remodelling of the adult intestine sustains reproduction in Drosophila. eLife 4::-e06930

Reis S., Hu Y., Babino A., Andrade JA., Canals S., Sigman M., Makse H. Avoiding catastrophic failure in correlated networks of networks. Nat. Phys. *in press*

Rios-Barrera LD., Gutierrez-Perez I., Dominguez M., Riesgo-Escovar JR. acal is a long non-coding RNA in JNK signaling in epithelial shape changes during drosophila dorsal closure. PLoS Genet. 11(2):-e1004927

Rodriguez-Arias M., Navarrete F., Blanco-Gandia MC., Arenas MC., Aguilar MA., Bartoll-Andres A., Valverde O., Miñarro J., Manzanares J. Role of CB2 receptors in social and aggressive behavior in male mice. Psychopharmacology 232(16):3019-3031

Rutkowska-Wlodarczyk I., Aller MI., Valbuena S., Bologna JC., Prezeau L., Lerma J. A Proteomic Analysis Reveals the Interaction of GluK1 Ionotropic Kainate Receptor Subunits with Go Proteins. J. Neurosci. 35(13):5171-5179

Scandaglia M., Benito E., Morenilla-Palao C., Fiorenza F., del Blanco B., Coca Y., Herrera E., Barco A. Finetuned SRF activity controls

Publicaciones

asymmetrical neuronal outgrowth: Implications for cortical migration, neural tissue lamination and circuit assembly. Sci Rep in press

Suarez-Pereira I., Canals S., Carrion AM. Adult newborn neurons are involved in learning acquisition and long-term memory formation: The distinct demands on temporal neurogenesis of different cognitive tasks. Hippocampus 25(1):51-61

Vallejo DM., Juarez-Carreño S., Bolivar J., Morante J., Dominguez M. A brain circuit that synchronizes growth and maturation revealed through Dilp8 binding to Lgr3. Science 350(6262):aa67-67

Valor LM. Transcription, Epigenetics and Ameliorative Strategies in Huntington's Disease: a Genome-Wide Perspective. Mol. Neurobiol. 51(1):406-423

Valor LM. Epigenetic-based therapies in the preclinical and clinical treatment of Huntington's disease. Int. J. Biochem. Cell Biol. 67:45-48

Villar-Cerviño V., Kappeler C., Nobrega-Pereira S., Henkemeyer M., Rago L., Nieto MA., Marin O. Molecular mechanisms controlling the migration of striatal interneurons. J. Neurosci. 35(23):8718-8729

Wende CZ., Zoubaa S., Blak A., Echevarria D., Martinez S., Guillemot F., Wurst W., Guimera J. Hairy/Enhancer-of-Split MEGANE and Proneural MASH1 Factors Cooperate Synergistically in Midbrain GABAergic Neurogenesis. PLoS ONE 10(5):-e0127681

Zhao D., Pacheco-Torres J., Hallac RR., White D., Peschke P., Cerdan S., Mason RP. Dynamic oxygen challenge evaluated by NMR T1 and T2* - insights into tumor oxygenation. NMR Biomed. 28(8):937-947

Editorial

Barco A., Brambilla R., Rosenblum K. Editorial. Neurobiol. Learn. Mem. 124:1-2

Belmonte C., Hollyfield JG. In memoriam Exp. Eye Res. 140:iii-iv

Noticia

Lopez-Font I., Cuchillo-Ibañez I., Sogorb-Esteve A., Garcia-Ayllon MS., Saez-Valero J. Transmembrane amyloid-related proteins in CSF as potential biomarkers for Alzheimer's disease. Frontiers in Neurology 6:number-125

Publicaciones

Review

Benito E., Barco A. The Neuronal Activity-Driven Transcriptome. Mol. Neurobiol. 51(3):1071-1088

Peters M., Muñoz-Lopez M., Morris RGM. Spatial memory and hippocampal enhancement. Curr. Opin. Behavioral Sci. 4:81-91

Sotelo C. Molecular Layer Interneurons of the Cerebellum: Developmental and Morphological Aspects. Cerebellum 14(5):534-556



- 16.01 Homeoprotein signaling: why, when & where?
 - Dr. Alain Prochiantz Collège de France, Paris, France
- 20.01 Measuring Behavior in Similarity Timescapes

Dr. Alex Gómez-Marín Champalimaud Neuroscience Programme, Lisbon, Portugal

- 23.01 Sensory-evoked LTP in the mouse barrel cortex
 - Dr. Anthony Holtmaat Universite de Geneve, Switzerland
- 30.01 Long noncoding RNA expression & molecular function in the CNS

Dr. Chris Ponting Department of Physiology, Anatomy & Genetics, University of Oxford, UK

06.02 Transcriptional & epigenetic control of glial development & myelination

Dr. Michael Wegner Friedrich-Alexander University Erlangen-Nurenberg, Erlangen, Germany

13.02 Molecular identification of the volume-regulated anion channel VRAC - a key player in volume regulation & amino acid release

Dr. Thomas Jentsch Max-Delbrück-Center for Molecular Medicine (MDC), Berlin, Germany

20.02 Diverse coupling of neurons to populations in sensory cortex

Dr. Kenneth Harris University College London, London, UK

27.02 Genetic & Epigenetic Networks in Intellectual Disability

Dr. Hans van Bokhoven Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands

06.03 The life of a synaptic vesicle: youth, old age & retirement

Dr. Silvio Rizzoli University Medical Center Göttingen

11.03 Técnicas de reproducción asistida y criopreservación disponibles en el Laboratorio de Criopreservación del IN. Aplicaciones y utilidad en investigación

Gonzalo Moreno del Val

Laboratorio de Transgénicos y Criopreservacion, Instituto de Neurociencias de Alicante

27.03 Decoding the Notch Response

Dr. Sarah Bray

Department of Physiology, Development & Neuroscience, University of Cambridge, UK

01.04 Conditional expansion of neural stem cells

Dr. Federico Calegari CRTD-DFG Research Center for Regenerative Therapies, Dresden, Germany

10.04 Motor neuron functional diversification & movement control in mouse

Dr. Till Marquardt European Neuroscience Institute Göttingen, Germany

13.04 Neuronal Migration & Brain Map Formation

Dr. Pasko Rakic Yale University, USA

15.04 Navigating spinal cord circuits in motor control & sensory perception

Dr. Sonia Paixao Max Planck Institute of Neurobiology, Munich, Germany

24.04 Neural Stem & Progenitor Cells & Neocortex Expansion in Development & Evolution

Dr. Wieland Huttner

Max Planck Institute of Molecular Cell Biology and Genetics, Dresden, Germany

30.04 Genetic dissection of visual circuitry in Drosophila

Dr. Mathias Wernet New York University Abu Dhabi

15.05	Dopamine, valuation & risk Dr. Ray Dolan Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK
22.05	Development, evolution & function of brain commissures Dr. Alain Chedotal INSERM, París, France
29.05	Synaptic transfer of visual information in the retina Dr. Leon Lagnado School of Life Sciences, University of Sussex, UK
03.06	La importancia del fondo genético en los modelos de ratón en biomedicina Dr. Fernando Benavides MD Anderson Cancer Center, USA
05.06	The origins of Mutational Robustness Dr. Mario Fares Instituto de Biología Molecular y Celular de Plantas (CSIC-UPV)
11.06	Taller informativo: Bioinformática aplicada a la investigación. Conceptos y consideraciones Juan Carlos Triviño Pardo Sistemas Genomicos
12.06	Cortical circuit dynamics during learning Dr. Daniel Huber Département des Neurosciences Fondamentales, CMU, Switzerland
19.06	Temporal patterning generates neuronal diversity in the Drosophila brain Dr. Chris Doe HHMI - Institute of Molecular Biology, University of Oregon, USA
26.06	Deciphering the function of the non-coding genome using CRISPR-Cas9 in mice Dr. Lluis Montoliu CNB-CSIC, Madrid

04.09 Functional Architecture of Spatial Circuits in the Brain

Dr. Menno Witter Kavli Institute for Systems Neuroscience, Trondheim, Norway

11.09 Neural circuits for zebrafish behavior

Dr. Herwig Baier Max Planck Institute of Neurobiology, Munich, Germany

18.09 Tuning Myelinated Axons to Increase Action Potential Conductance Velocity & Precision - Deviations from a Canonical Concept

Dr. Benedikt Grothe Ludwig-Maximilians-Universitaet Muenchen, Germany

02.10 Insights into the molecular basis of Huntington's disease & the validation of therapeutic targets

Dr. Gillian Bates King's College London. London, UK

06.11 In search of functional principles: microcircuits underlying visually guided behaviors

Dr. Johann Bollmann Max Planck Institute, Heidelberg

11.11 Novel optogenetic tools for applications in neuroscience

Dr. Peter Hegemann Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany

13.11 Neural Circuits for Elementary Motion Detection

Dr. Axel Borst Max Planck Institute of Neurobiology, Munich, Germany

20.11 Functional explorations of reptilian cerebral cortex

Dr. Gilles Laurent Max Planck Institute for Brain Research, Frankfurt, Germany

27.11 Wnt transport & morphogenetic field formation in vertebrates

Dr. Steffen Scholpp Karlsruhe Institute of Technology (KIT), Germany





- 30.11 Stem Cell-based Treatment Strategies for Retinal Neurodegeneration
 - Dr. Anand Swaroop National Eye Institute, NIH, Bethesda
- 03.12 Taking a closer look at the nature & nurture of learning

Dr. Stefan Bonn German Center for Neurodegenerative Diseases, Goettingen, Germany

04.12 From image processing to computational neuroscience: applications to cinematography

Dr. Marcelo Bertalmio UPF, Barcelona

11.12 Growth control by the Hippo signalling pathway

Dr. Nic Tapon The Francis Crick Institute, London UK

- 27.01 Charlas de divulgación: ¿Quieres saber qué se hace en tu instituto?
 - La investigación sobre el síndrome de Down: desmadejando un complejo problema genético

Dr. Francisco Tejedor Instituto de Neurociencias

- 24.02 Charlas de divulgación: ¿Quieres saber qué se hace en tu instituto?
 - ¿Cómo vemos?

Dr. Luis Miguel Martínez Otero Instituto de Neurociencias

- 26.05 Charlas de divulgación: ¿Quieres saber qué se hace en tu instituto?
 - Fotografiando el Pensamiento

Dr. Santiago Canals Instituto de Neurociencias



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

El arte de criar ratones

Mª Jesús Molina Cimadevila Instituto de Neurociencias

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

El organizador ístmico y Janus:

haciendo y deshaciendo el cerebro

Dr. Diego Echevarría Instituto de Neurociencias

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

La Drosophila como modelo biológico:

moscas humanizadas para entender las enfermedades humanas

Dra. María Domínguez Instituto de Neurociencias

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

Cómo se forma un cerebro inteligente?

Dr. Víctor Borrell Instituto de Neurociencias

22.01 Jornada Informativa:

ERA-NET Neuron. Coordinating Neuroscience Research in Europe.and beyond

Julio Barbas MINECO

13.02 Jornada Informativa:

ERC Convocatoria 2015

Esther Rodríguez Blanco ERC Spanish NCP, Oficina Europea, FECYT-MINECO

Tesis doctorales

09.01 Papel de Sonic Hedgehog en Determinación Morfológica del Rombómero 1 y en la Guía Axonal del Fascículo Retroflejo

Moreno Bravo, Juan Antonio Director: Dr. Eduardo de Puelles Martínez de la Torre

13.01 The Effect of Age & Induced Tear-deficiency on Corneal Nerve Structure & Function

Mizerska, Kamila Director: Dr. Juana Gallar Martínez

13.02 Synapse-to-network Plasticity in the Hippocampus

Alvarez Salvado, Efrén Director: Dr. Santiago Canals Gamoneda

09.07 Mechanisms Underlying Diverse Short-Term Plasticity of Thalmocorical Synaptic Response in the Whisker System

Ferrati, Giovanni Director: Dr. Miguel Maravall Rodríguez

16.07 Developmental Regulation of Cortical Expansion: Radial Glia Cell Lineage & Neuronal Migration

Martínez Martínez, Maria Angeles Director: Dr. Víctor Borrell Franco

20.07 Epithelial-Mesenchymal Transitions & Cell Behaviour

Córcoles Córcoles, Rebeca Director: Dr. Angela Nieto Toledano

14.09 Lysine Deacetylation & Transcriptional Dysregulation in Neurological Disorders: Huntington's Disease & the Rubinstein-taybi Syndrome

Guiretti, Deisy Mariela Dr. Angel Barco Guerrero & Dr. Luis M. Valor Becerra

30.09 Regulation of Neuronal Plasticity & Responsiveness by the MIRNA System

Fiorenza, Anna Director: Dr. Angel Barco Guerero

Tesis doctorales

- 30.10 Modulación de la Actividad del Canal Iónico TRPV1 por el Hialuronato Sódico
 - Caires Mugarra, Rebeca Director: Dr. Carlos Belmonte Martínez & Dr. Elvira de la Peña García
- 17.11 Los Canales Iónicos Termosensibles TRMP8 y TRPA:

 Papel en la Termosensación y la Termorregulación en Condiciones Fisiológicas y en un

 Modelo Experimental de Neuropatía Inducida por el Oxaliplatino

Fernández-Peña Acuña, Carlos Director: Dr. Félix Viana de la Iglesia

26.11 Addressing the Complexity of Notch-induced Cancer

Gutierrez Pérez, Irene Director: Dr. María Domínguez Castellano

Eventos

12th Christmas Meeting of the Instituto de Neurociencias

7th Congreso sobre el Síndrome 5p y Enfermedades Raras

11th IN Progress Report Workshop.

"Brain Awareness Week 2015" Instituto de Neurociencias Puertas Abiertas

"Brain Awareness Week 2015" Ciclo "Cerebro y Sociedad": "Neurociencia y Educación"

"15th Anniversary of the Remedios Caro Almela Chair" Commemorative Symposium

Writing in Science Course

What Make us Human Series II: Mirror Neuron Network on Social Cognition























Cortes de prensa

Investigadores avanzan en la validación de nuevos marcadores para el diagnóstico del Alzheimer

Un grupo de investigadores del Instituto de Neurociencias, centro mixto de la Universidad Miguel Hernández (UMH) de Elche y del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), ha publicado en la edición digital de la revista Molecular Neurodegeneration el trabajo de investigación "Heterómeros de la proteína precursora amiloide en el líquido cefalorraquídeo" ("Heteromers of amyloid precursor protein in cerebrospinal fluid").

Leer mas »