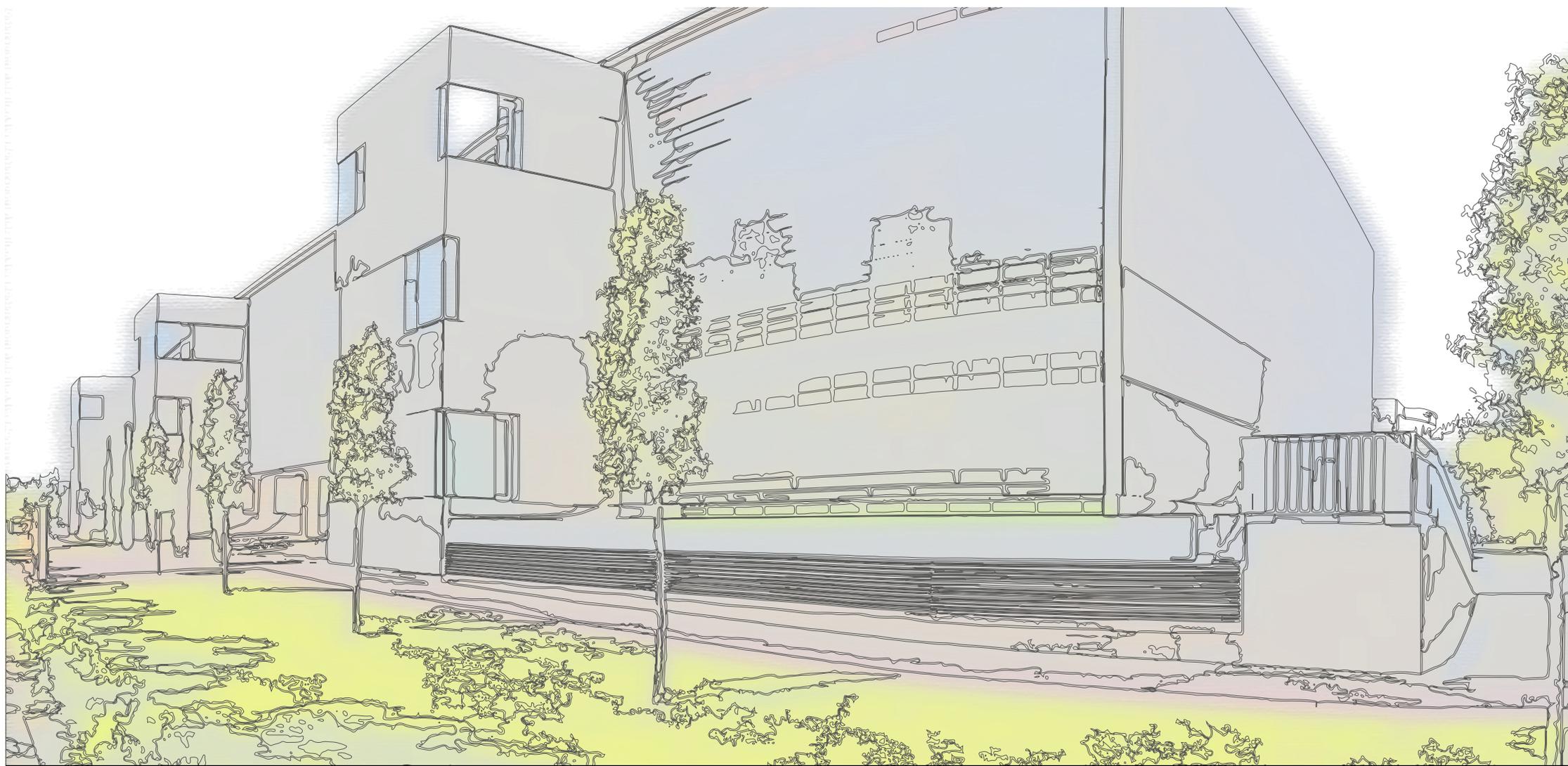


INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

MEMORIA 2016



EXCELENCIA
SEVERO
OCHOA

Pulse aquí

Salutación

Un poco de historia

Donde estamos

Qué hacemos

A donde vamos

Hitos científicos

El instituto en cifras

Unidades de investigación

Líneas de investigación

Grupos de investigación

Colaboraciones y convenios

Servicios comunes e instalaciones

Programa de doctorado

Técnicos y administración

Publicaciones

Seminars

Tesis doctorales

Eventos

Cortes de prensa



Salvador Martínez Pérez : Director



El año 2016 ha supuesto un año de cambios y también de estabilización para el Instituto de Neurociencias, que sigue manteniendo un buen nivel de trabajos publicados, ingresos por proyectos y consecución de importantes hitos científicos. Todo ello gracias al esfuerzo del personal del Instituto que con su competencia científica, técnica y administrativa nos permite alcanzar los niveles de excelencia por los que somos reconocidos a nivel nacional e internacional. Así mismo el alto nivel de financiación competitiva, gracias al talento científico y calidad de los proyectos de nuestros grupos de investigación, nos permite mantener la calidad de todos los servicios y unidades de apoyo a la investigación. Además, la acreditación como “Centro de Excelencia Severo Ochoa” (desde julio de 2014), nos sigue permitiendo acometer nuevas iniciativas, como se relata más adelante.

Durante el 2016 se ha producido el relevo en la Dirección del Instituto de Neurociencias. El profesor de la UMH, Salvador Martínez fue elegido democráticamente por el Claustro del Instituto de Neurociencias el 21 de Enero y nombrado Director en 21 de Abril. Sucede en este puesto a Juan Lerma, quien ha dirigido nuestro centro desde el 2007 y ha desarrollado de forma muy significativa la calidad científica del Instituto. Hay que destacar que en Septiembre la Junta Directiva del Instituto aprobó por unanimidad otorgar la Medalla de Oro del Instituto de Neurociencias a Juan Lerma. Para su entrega se organizó una reunión científica el 10 de Octubre en la que participaron como ponentes Miguel Maravall, Alfonso Araque y Oscar Herreras; y dieron un discurso Ana Valero y Carlos Belmonte, expresando el agradecimiento y la amistad a Juan Lerma.

El 16 de Diciembre de 2015 se firmó el Nuevo Convenio entre el CSIC y la UMH para regulación del Instituto de Neurociencias y se ha revisado el Reglamento de Régimen Interno del Instituto, lo que ha supuesto la renovación de los órganos de gestión.

Como resultado de concursos de plazas de investigadores del CSIC para el Instituto de Neurociencias vamos a incorporar a tres nuevos científicos: Isabel Pérez Otaño como Profesor de Investigación, que viene del CIMA de Navarra; Xandra Jurado como Científico Titular, que viene de la Universidad de Maryland; y Berta López Sánchez-Laorden también como Científico Titular, y que ya estaba en el IN como Contrato Ramón y Cajal. Así mismo, José López-Atalaya ha obtenido un Contrato Ramón y Cajal.

El buen camino trazado por Carlos Belmonte y Juan Lerma, tanto en el estímulo de la investigación de calidad y la política de excelencia científica como principio para la incorporación de nuevos investigadores, ha llevado a nuestro centro a los conseguir altos niveles de liderazgo científico y competitividad internacional. Con las nuevas incorporaciones y el desarrollo de la carrera profesional de los miembros del IN, el talento de nuestros investigadores representa en principal haber del que disponemos. Su desarrollo adecuado depende también del buen hacer y la profesionalidad del personal técnico de apoyo a la investigación y el personal administrativo, que hacen más eficiente el trabajo experimental y los recursos económicos de los investigadores.

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 2016) 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. Varios miembros del IN han conseguido reconocimientos significativos a su labor investigadora, enhorabuena a todos. Con ello el IN y sus miembros siguen reforzando su presencia nacional e internacional.

En 2016, 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. El empeño mantenido de incorporar al Centro las técnicas y tecnología más modernas que permitan a nuestros investigadores realizar los experimentos más punteros y avanzar en el conocimiento del cerebro en igualdad con nuestros colegas europeos o americanos.

En el aspecto docente el Master Internacional en Neurociencia del IN y la UMH, se ha impartido parcialmente de forma coordinada con el Master de Neurobiología del Desarrollo del Instituto Pasteur y la Universidad Paris VI (Pierre et Marie Curie), impartiendo 3 Créditos ECTS de intercambio. Esto ha supuesto un importante incremento la visibilidad e internacionalización de los alumnos de Master. Así mismo, este año Emilio Geijo ha sido nombrado coordinador del Master.

En 2016 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 1.500 personas, con emisiones de radio y televisión en directo. Queremos insistir en que el conocimiento íntimo del cerebro tendrá repercusiones significativas en la construcción de la sociedad del futuro y por tanto, la Neurociencia está llamada a modificar las actitudes y costumbres humanas hacia mayores niveles de bienestar y adaptación a las nuevas circunstancias que afronta la humanidad. En esa tarea, quiero agradecer de nuevo a todos los que mediante su compromiso y esfuerzo, en uno u otro puesto a lo largo de este año, han contribuido a la misión del IN situándolo en el nivel científico en el que se encuentra, y a las instituciones a las que pertenecemos, CSIC y UMH, por el continuo apoyo a nuestra actividad investigadora.

Salvador Martínez

Director



Un poco de historia

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

En 1995, el Instituto de Neurociencias pasó a ser Unidad Asociada al Instituto Cajal del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), que desplazó a Alicante a sus dos primeros grupos de investigación. Un año después, el Instituto fue transferido, junto con la Facultad de Medicina, a la recién creada Universidad Miguel Hernández de Elche (UMH). Durante ese período, 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.

Seminars

Tesis doctorales

Eventos

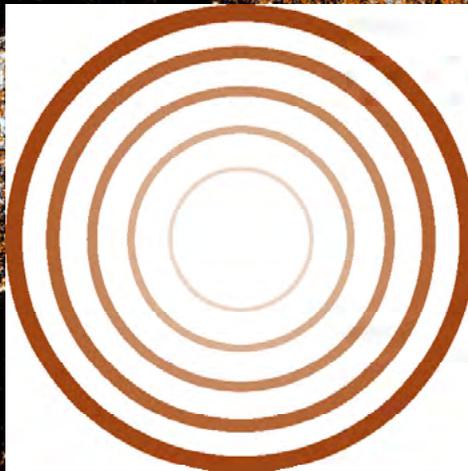
Cortes de prensa



Donde estamos

INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

El Instituto de Neurociencias se localiza en Sant Joan d'Alacant, un pueblo de 12 Km de la ciudad de Alicante, Donde estamos 3 Km de la línea de costa. La región que disfrutamos un agradable clima a lo largo de todo el año. A donde vamos del IN en el Campus de Ciencias de la Salud de la Universidad Miguel Hernández. El Instituto se encuentra también el Hospital Universitario de Investigación, las Facultades de Medicina y Veterinaria, Escuelas Universitarias de Psicología y Ciencias de la Salud, facilita la colaboración y otras actividades vinculadas a servicios de salud. Programa de doctorado Técnico y administrativo con un área de unos 1000 m² distribuidos en un sótano y tres plantas. Señala que se sitúan algo más de 50 laboratorios de los que se asignados a los distintos grupos de investigación. Aproximadamente el 30% del espacio 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

INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

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

Grupos de investigación

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 Departamentos de Investigación, incluyendo los de Neurobiología del Desarrollo, Neurobiología Celular y de Sistemas y Neurobiología Molecular y Patología. Cada Departamento reúne a un número de investigadores que comparten preguntas científicas generales y técnicas experimentales.

Tesis doctorales

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.



INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

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 2015-2016 se ha puesto en marcha la primera edición Internacional 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. Se realiza en colaboración con el Master de Neurobiología del Desarrollo del Instituto Pasteur y la Universidad de París VI (Pierre et Marie Curie), impartiendo 3 Créditos ECTS de intercambio.

Colaboraciones y convenios

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 35 investigadores de plantilla (20 pertenecientes a la Universidad, 17 del CSIC), 10 investigadores contratados, 217 investigadores pre y posdoctorales y 95 personas para el soporte técnico y administrativo (ver gráfica IN en Cifras: Personal).

Eventos

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

En 2010 el IN empezó a implementar su segundo Plan Estratégico, que a solicitud del CSIC se elaboró en 2009. En el anterior quedó plasmado su proyecto de futuro para el quinquenio 2005-2009; en éste se 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. Con este plan directriz se ha avanzado 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. El desarrollo de instrumentos para incrementar nuestra internacionalización, iniciada con nuestro Master, y la apuesta por una mayor interacción con institutos tecnológicos para innovar, son dos líneas de trabajo para impulsar nuevos retos en el Plan de Acción del IN de 2017.



- Hemos descrito un mecanismo crítico para la formación inicial de la Zona Subventricular Externa (OSVZ) durante el desarrollo embrionario de la corteza cerebral de mamíferos. Durante tan solo 2 días, las células de Glia Radial apical producen mucha Glia Radial basal, que son las células fundadoras de la OSVZ. Este proceso es dependiente de una disminución transitoria de la función de los genes *Cdh1* y *Trnp1*. (Martínez-Martínez et al., **Nature Comm.** 7:11812. 2016).
- Hemos descrito que la capacidad del área más periférica del ojo para generar células ganglionares. (Marcucci et al., **Cell Reports** 17:3153-3164. 2016).
- Hemos demostrado que un grupo de neuronas que forman parte del bulbo olfatorio accesorio y son esenciales para el correcto procesamiento de la función olfativa se originan en la eminencia lateral talámica. (Ruiz-Reig et al. **Cerebral Cortex**. 2016. Epub ahead of print).
- Hemos 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., **Cerebral Cortex** 26: 1619-33. 2016).
- Hemos descrito el papel de proteínas auxiliares de receptores sinápticos de kainato en la localización sináptica del receptor. (Palacios-Filardo et al., **Cerebral Cortex**. 6:1464-1472. 2016).
- Hemos descrito que la Presenilina-1 (PS1) puede ser detectada en el líquido cefalorraquídeo, en forma de agregados o complejos, como biomarcadores diagnósticos para la enfermedad de Alzheimer (AD). (Sogorb-Esteve et al. **Mol Neurodegener.** 29;11:66. 2016).
- Hemos descrito los efectos paradójicos de la estimulación cerebral profunda (DBS) del núcleo accumbens para tratamiento del alcoholismo combinando estudios comportamentales, farmacológicos e imagen cerebral. (Hadar et al. **Transl Psychiatry.** 6:e840. 2016).
- Hemos descrito el mecanismo del incremento de actividad en las neuronas sensibles al frío en un modelo de ojo seco, debido a una alteración de la expresión de los canales de sodio y potasio en las terminales corneales. (Kovács et al., **Pain,** 157:399-417. 2016).

- Hemos descrito el papel de Minibrain (DYRK1A) en la regulación del proceso de neurogenesis mediante el control de mecanismos implicados en el ciclo celular y la diferenciación neural. (Shaikh et al., **Development**. 143:3195-3205. 2016).
- Hemos demostrado que el canal iónico Piezo2 es el principal canal mecanotransductor en la propiocepción. Función esencial en el equilibrio, coordinación de movimientos y posición de las extremidades. (Florez-Paz et al., **Scientific Reports** 6:25923. 2016).
- Hemos demostrado en extractos cerebrales humanos la interacción de oligómeros de A β con Reelina. Los niveles de Reelina son más altos en el cerebro de sujetos con AD, pero su función biológica parece afectada por el A β . (Cuchillo-Ibañez et al., **Scientific Reports**. 17;6:31646. 2016).
- Hemos descrito la contribución de la hipoacetilación de histonas a la neuropatología causada por poli-glutaminas mediante la caracterización a nivel bioquímico y molecular de varios modelos animales y celulares de la enfermedad de Huntington. (Guiretti et al., **Neurobiol Dis** 89:190-201. 2016).
- Hemos demostrado la capacidad de las células mesenquimales derivadas de médula ósea para inducir la regeneración de la mielina en un modelo experimental de desmielinización crónica. (Cruz-Martinez et al., **Cell Death Dis**. May 12;7:e2223. 2016).

Principales trabajos de revisión:

- Nieto et al., **Cell**. 166:21-45. 2016.
- Valbuena and Lerma, **Neuron**. 92:216-329. 2016.
- Meunier and Gutierrez, **TINS**. 39:605-613. 2016.

Personal por Categoría

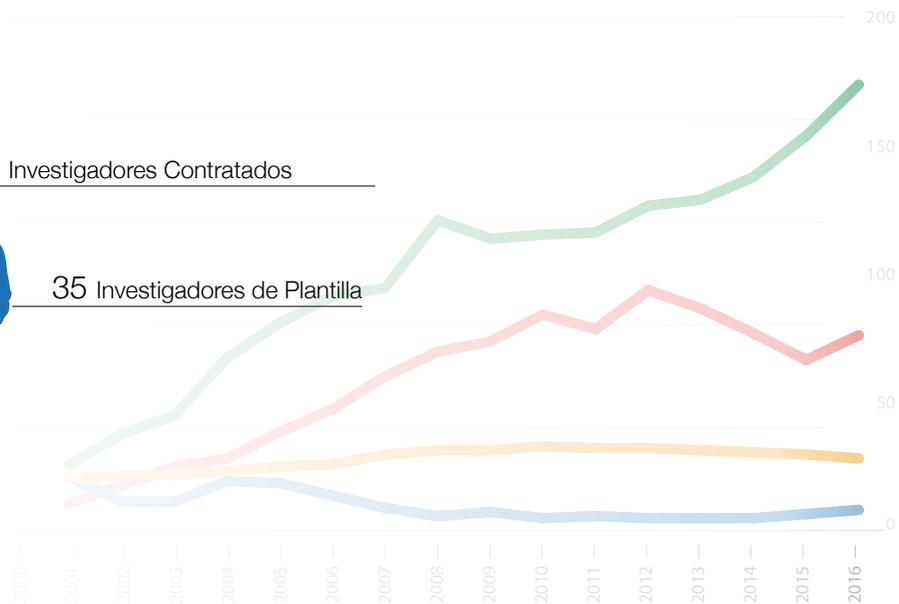
217 Investigadores Pre-Postdoctorales



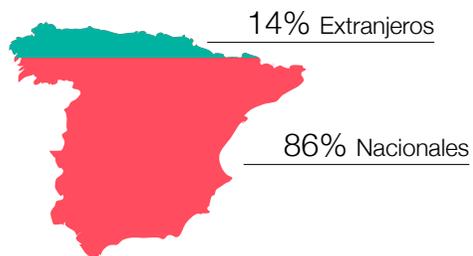
10 Investigadores Contratados

35 Investigadores de Plantilla

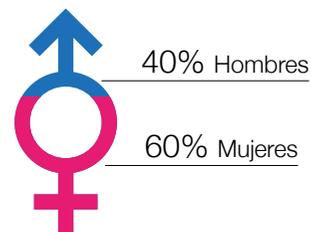
95 Técnicos-Administración



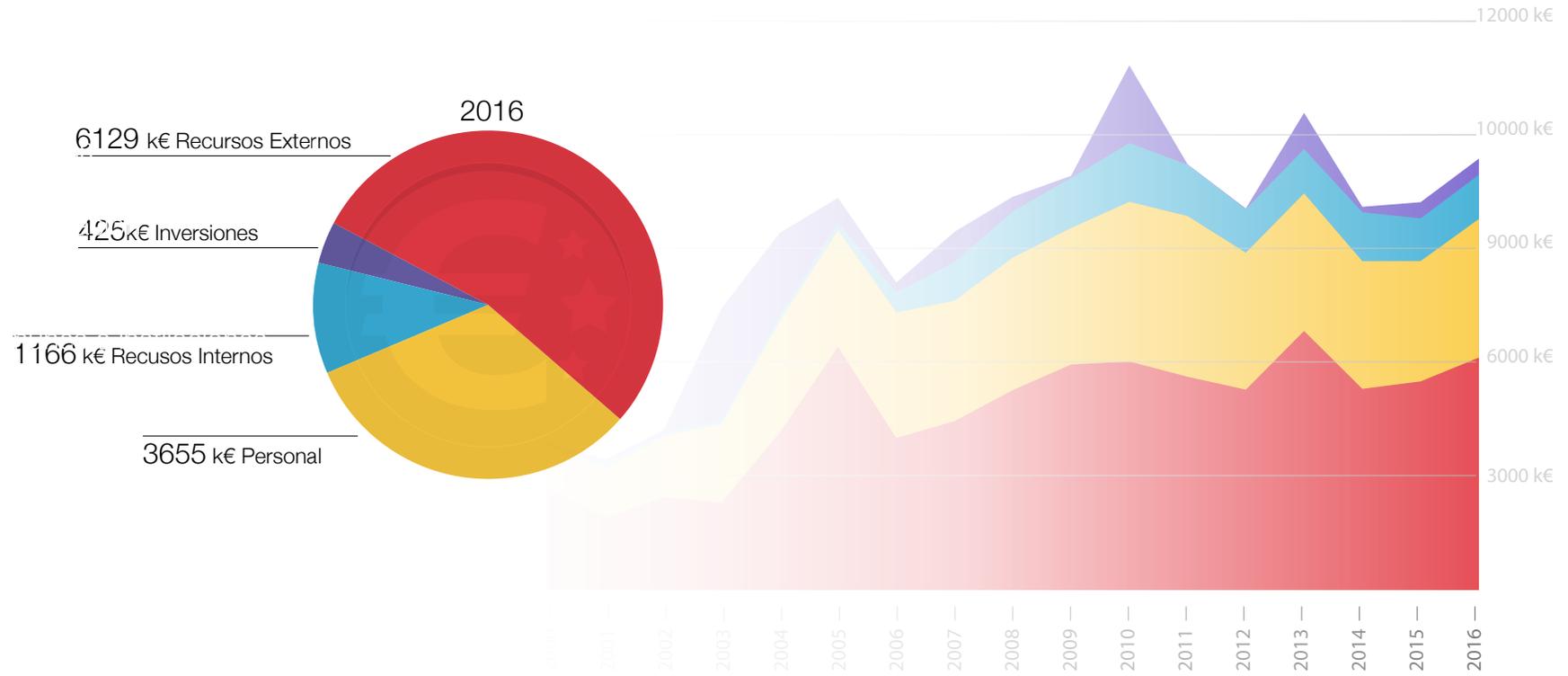
por Origen

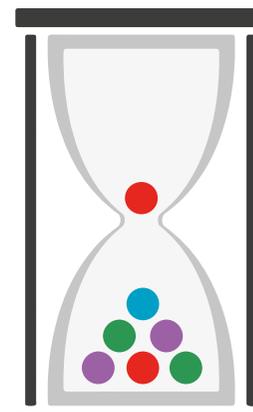
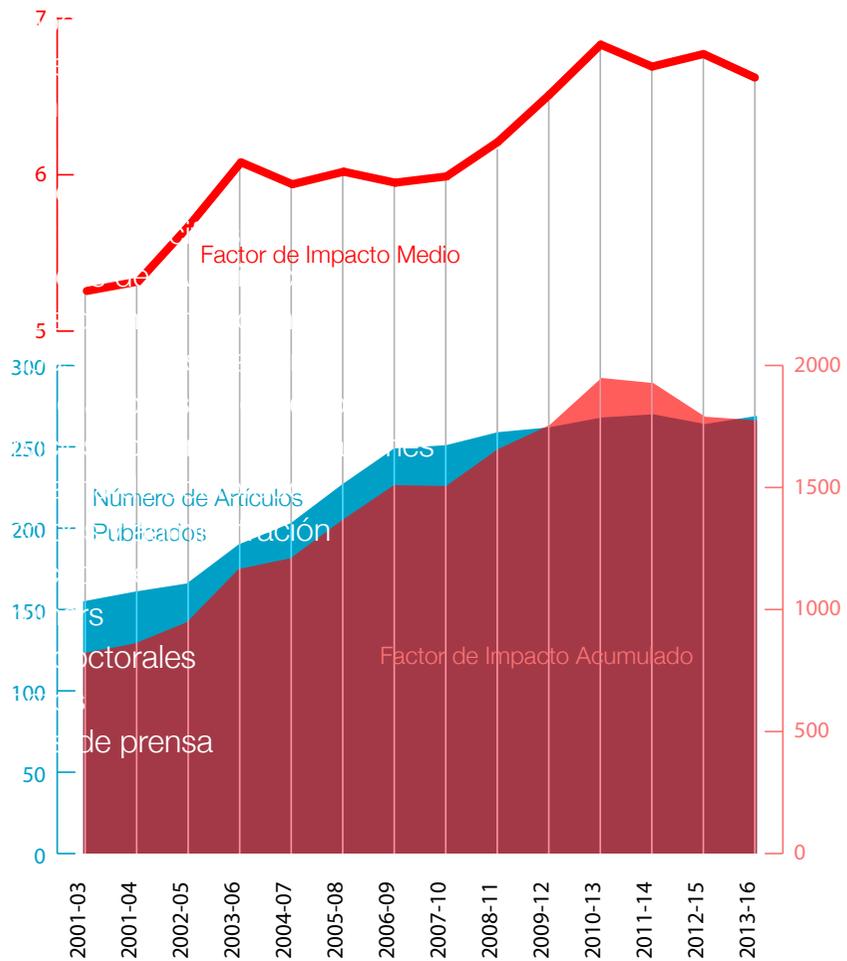


por Genero



Evolucion de los Presupuestos en Miles de Euros





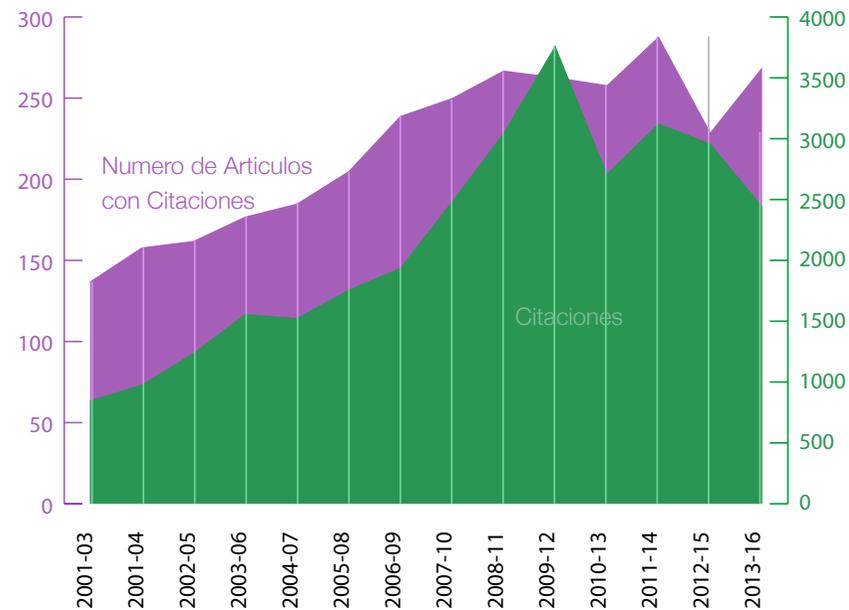
por el periodo 2012-2015

6,85 Factor de Impacto Medio

261 Artículos Publicados

229 Artículos con Citaciones

2960 Citaciones



Neurobiología Celular y de Sistemas

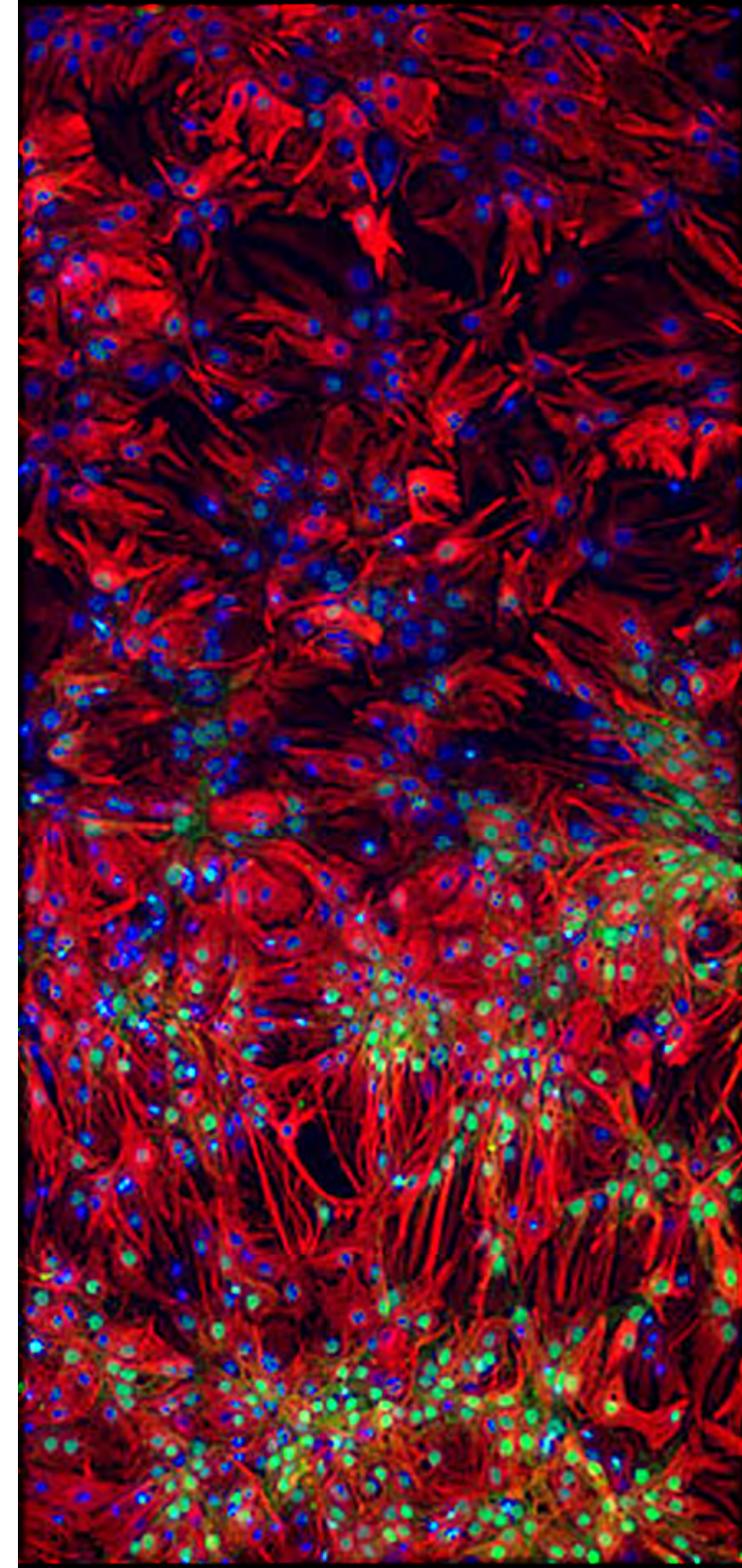
En la Unidad de Neurobiología Celular y de Sistemas se agrupan investigadores que tienen en común el empleo preferente, aunque no exclusivo, de técnicas electrofisiológicas, de computación y de imagen para investigar el funcionamiento de la corteza cerebral y de diversos sistemas sensoriales.

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.

Neurobiología Molecular

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



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 experimental 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 UMH

Mecanismos transcripcionales y epigenéticos de la plasticidad neuronal y sus trastornos

Angel Barco

Neurogénesis y expansión cortical

Víctor Borrell CSIC

Control molecular de la mielinización axonal

Hugo Cabedo UMH

Plasticidad de los circuitos cerebrales

Santiago Canals Gamoneda CSIC

Redes de Señalización reguladoras de la División Celular Asimétrica

Ana Carmena CSIC

Neurobiología molecular de receptores nicotínicos neuronales

Manuel Criado UMH

Neurociencia celular y conductual

Carmen de Felipe UMH

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

María Domínguez CSIC

Neurobiología y neuromodulación de las acciones opioides

Clara C. Faura Giner UMH

Neurobiología ocular

Juana Gallar UMH

M^a Carmen Acosta UMH

Neurogenética del desarrollo

Luis García-Alonso CSIC

Fisiología de la corteza cerebral

Emilio Geijo UMH

Transducción sensorial mecánica en mamíferos

Ana Gomis CSIC

Comportamiento de los organismos

Alejandro Gómez Marín CSIC

Mecanismos moleculares de la neurosecreción

Luis M. Gutiérrez UMH

Salvador Viniegra UMH

Desarrollo y ensamblaje de los circuitos bilaterales en el sistema nervioso

Eloísa Herrera CSIC

Fisiología Sináptica

Juan Lerma CSIC

Plasticidad Celular y Neuropatología

José P. López-Atalaya CSIC

Mecanismos celulares y moleculares de las conexiones cerebrales

Guillermina López-Bendito CSIC

Neuropsicofarmacología traslacional de las patologías neurológicas y psiquiátricas

Jorge Manzanares UMH

Circuitos Neuronales de la Conducta Social

Cristina Márquez Vega UMH

Experimental Embryology

Salvador Martínez UMH

Constantino Sotelo UMH

Laboratorio de Neurociencia Visual

Luis M. Martínez CSIC

Early neurogenesis & brain maturation

Javier Morante CSIC

Fisiopatología de los movimientos celulares en vertebrados

M. Angela Nieto CSIC

Sensory-motor processing by subcortical areas

Ramón Reig García CSIC

Mecanismos moleculares alterados en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias

Javier Sáez Valero UMH

Neurogenética molecular

Francisco Tejedor CSIC

Transducción sensorial y nocicepción

Félix Viana CSIC

Carlos Belmonte UMH

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 instalaciones

Programa de doctorado

Técnicos y administración

Publicaciones

Seminars

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

Juan J. Ballesta UMH

Los receptores nicotínicos neuronales (nAChR) son un tipo heterólogo de canales controlados por ligando presentes en el SNC, músculo y tejidos no musculares. Los receptores nicotínicos neuronales están implicados en funciones cognitivas, tales como aprendizaje y memoria, atención y función ejecutiva. En pacientes con enfermedad renal crónica (ERC)

y enfermedad renal crónica terminal (ERCT) la prevalencia de trastornos cognitivos, moderados o severos, es muy elevada. En estos pacientes están alterados diferentes dominios cognitivos necesarios para las actividades diarias. A pesar de ello, no existe ningún tratamiento para los trastornos cognitivos de la ERC y la ERCT. La miopatía

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 membrana 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) actúa a través de nAChRs del tipo $\alpha 7$.

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



Ballesta, J.J., Cremades, J., Rodríguez-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 $\alpha 4\beta 2$ neuronal nicotinic acetylcholine receptors in the brain of uremic rats with cognitive impairment **Exp Neurol** 236: 28-33

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

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

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

Mecanismos transcripcionales y epigenéticos de la plasticidad neuronal y sus trastornos

Salutación

Un poco de historia

Donde estamos

Qué hacemos

A donde vamos

Hitos científicos

El instituto en cifras

Unidades de investigación

Líneas de investigación

Grupos de investigación

Colaboraciones y convenios

Servicios comunes e instalaciones

Programa de doctorado

Técnicos y administración

Publicaciones

Seminars

Tesis doctorales

Eventos

Cortes de prensa

Angel Barco CSIC

Estamos 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 en este proceso 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.
- **Contribución de mecanismos epigenéticos a la patoetiología de la discapacidad intelectual:** Investigamos la relación entre fallos en los mecanismos de regulación epigenética y diversos trastornos neurológicos asociados a problemas cognitivos que son hoy en día incurables, tales como 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

Investigadores Doctores
Beatriz del Blanco
Romana Tomasoni

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

Personal Técnico
Román Olivares
María Teresa López Cascales
Nuria Cascales Picó

Mecanismos transcripcionales y epigenéticos de la plasticidad neuronal y sus trastornos



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

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, Rusczycki 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.

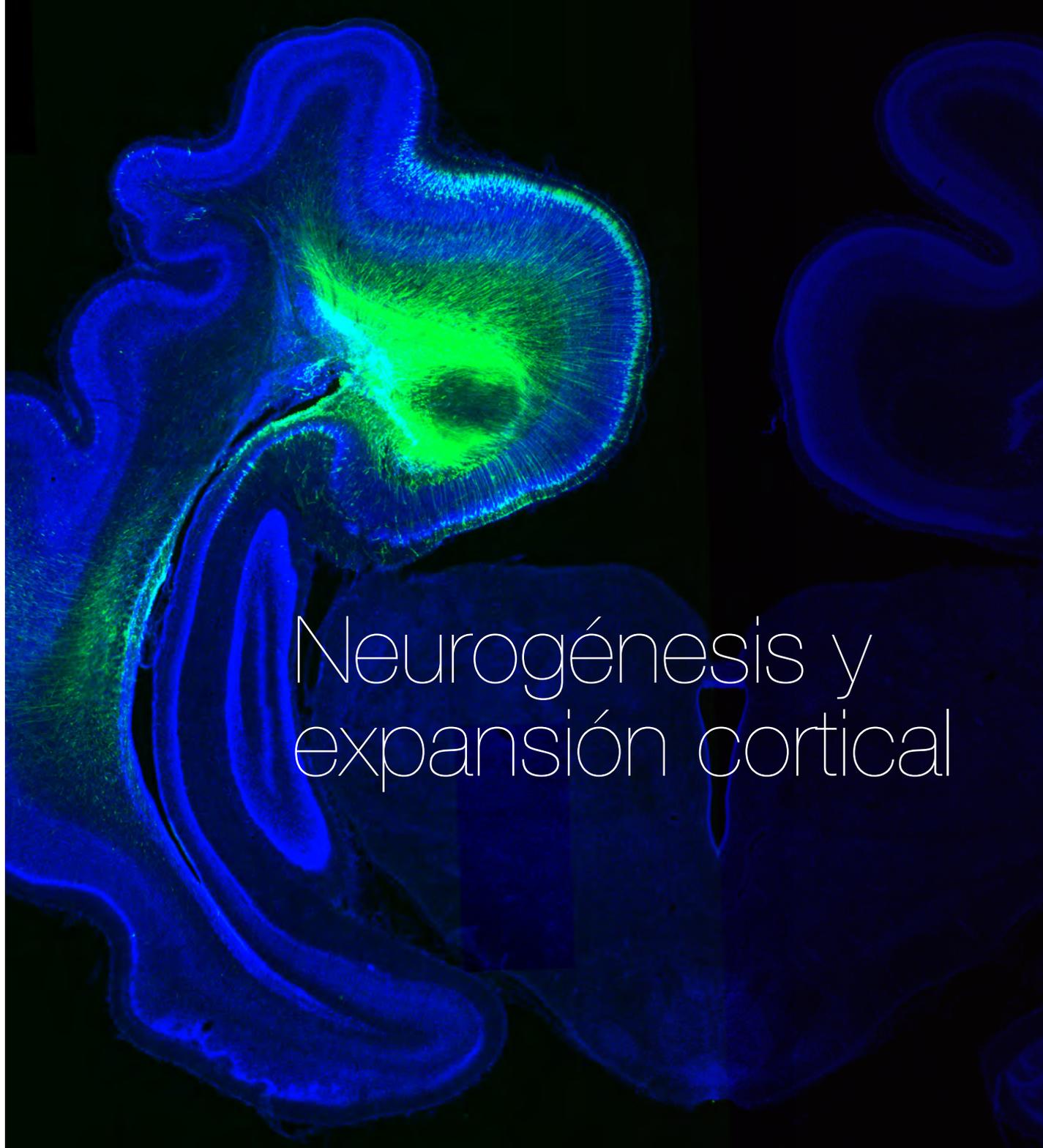
Barco A, Patterson S, Alarcon JM, Gromova P, Mata-Roig M, Morozov A and Kandel ER. (2005) Gene expression profiling of facilitated L-LTP in VP16-CREB mice reveals that BDNF is critical for both the maintenance of LTP and for synaptic capture. **Neuron** 48(1):123-137.

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}

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

En los últimos años se han identificado múltiples genes cuya mutación en humanos da lugar a



Neurogénesis y
expansión cortical

Neurogénesis y expansión cortical

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

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

Actualmente, nuestros esfuerzos se centran en comprender la función de distintos tipos de células madre y progenitoras en la expansión tangencial y radial de la corteza cerebral, y los mecanismos genéticos y moleculares que regulan este proceso.

Investigador Principal
Víctor Borrell

Investigadores Doctores
Jorge Brotons
Camino de Juan

Predoctorales
Adrián Cárdenas
Kaviya Chinnappa
Virginia Fernández
Cristina Llinares
Salma Amin
Ana Villalba

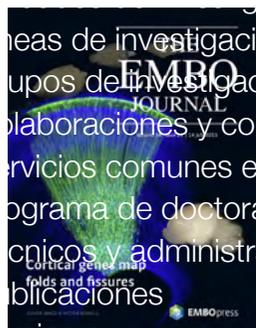
Personal Técnico
Esther Picó
Esther Llorens

Administración
Beatriz Yunta

Neurogénesis y expansión cortical

de historia
estamos
nos
de vamos
científicos
stituto en cifras
idades de investiga
eas de investigació
tipos de investigac
oporaciones y col
os comunes
ama de docto
cos y adminis
caciones
nars
docto les
os
s de ensa





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

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

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

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, Irmeler 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.

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 instalaciones
Programa de doctorado
Técnicos y administración
Publicaciones
Seminars
Tesis doctorales
Eventos
Cortes de prensa

Control molecular de la mielinización axonal

Hugo Cabedo UMH

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

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

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

Investigador Principal
Hugo Cabedo

Investigador Asociado
Carmen Díaz

Investigador Doctor
Clara Gomis

Predoctoral
Sergio Velasco
Mariam Blanco
Aitor Bañón
Darío Gómez
José David Celdran

Ayudante de Investigación
Ángeles Casillas

Control molecular de la mielinización axonal



Gomez-Sanchez JA, Gomis-Coloma C, Morenilla-Palao C, Peiro G, Serra E, Serrano M, Cabedo H (2013) Epigenetic induction of the *Ink4a/Arf* locus prevents Schwann cell overproliferation during nerve regeneration and after tumorigenic challenge. **Brain** *Brain*. 2013 Jul;136(Pt 7):2262-78. doi: 10.1093/brain/awt130. Epub 2013 Jun 6.

Donier E, Gomez-Sanchez JA, Grijota-Martinez C, Lakomá J, Baars S, Garcia-Alonso L, Cabedo H. (2012) L1CAM binds ErbB receptors through Ig-like domains coupling cell adhesion and neuregulin signalling. **PLoS One** 2012;7(7):e40674

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

Gomez-Sanchez JA, Lopez de Armentia M, Lujan R, Kessaris N, Richardson WD, Cabedo H. (2009) Sustained axon-glia 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 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, A.M., Gallar, J., Ferrer-Montiel, A. (2002). Molecular determinants of the sensory and motor-neuron derived factor insertion into plasma membrane. **J. Biol Chem.** 277(22): 19905- 19912.

Plasticidad de los circuitos cerebrales

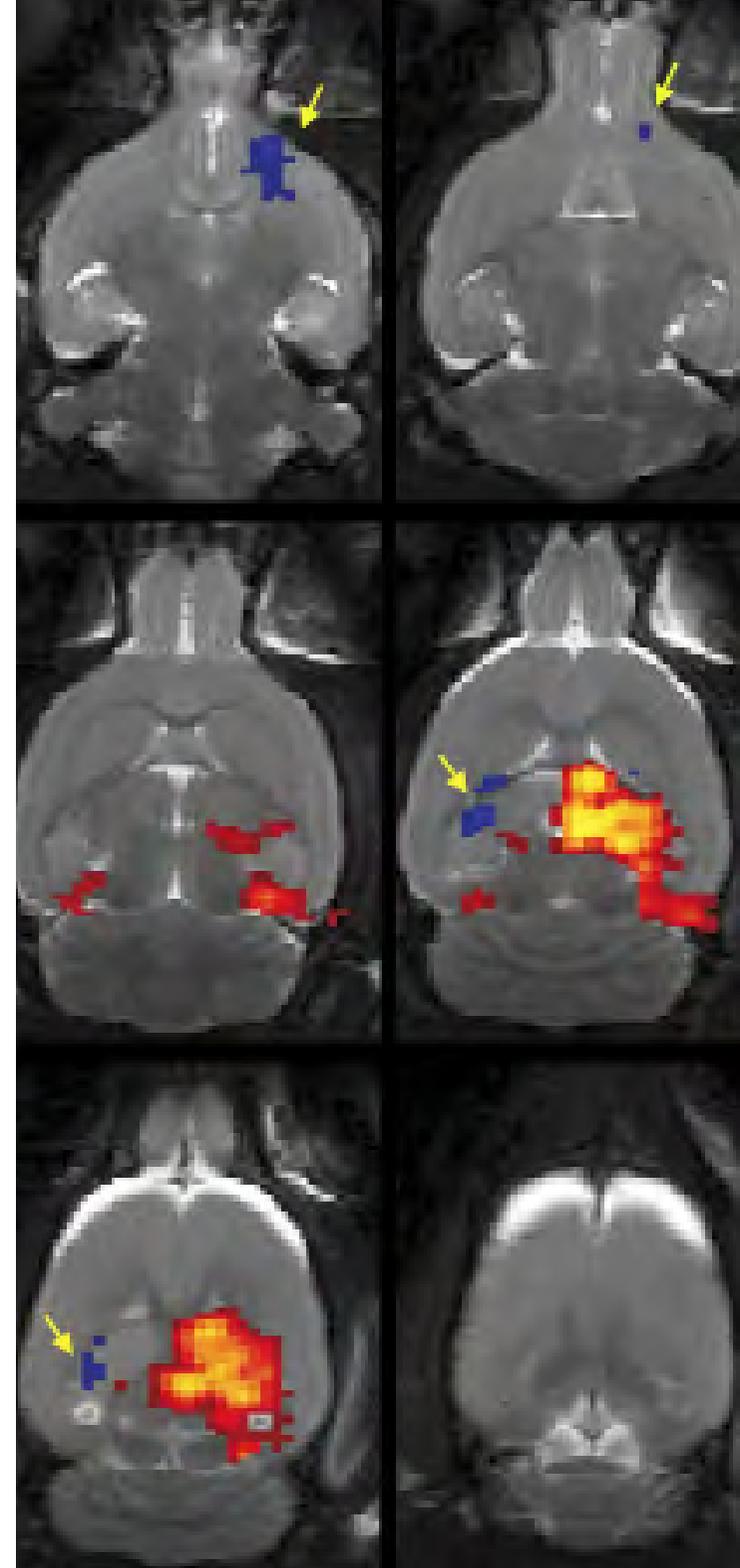
Santiago Canals Gamoneda_{CSIC}

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

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

Las experiencias modulan la actividad sináptica en el cerebro y determinan su estructura funcional. De esta forma, las redes neuronales relevantes en un determinado contexto son reclutadas y garantizan la adaptación

comportamental. No obstante y a pesar de su importancia, conocemos muy poco sobre las reglas que rigen la transformación de la dinámica sináptica en dinámica de la red neuronal. Recientemente, nuestro grupo ha demostrado que los circuitos neuronales que soportan el aprendizaje y la memoria son funcionalmente reorganizados como consecuencia de la potenciación sináptica en el hipocampo. En el presente proyecto de investigación nos interesamos por los mecanismos que subyacen a dicha reorganización funcional, centrándonos en fenómenos de plasticidad sináptica a corto y



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

Predotorales
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 with manganese-enhanced magnetic resonance imaging.** *Addict. Biol. In Press doi: 10.1111/adb.12179*

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

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

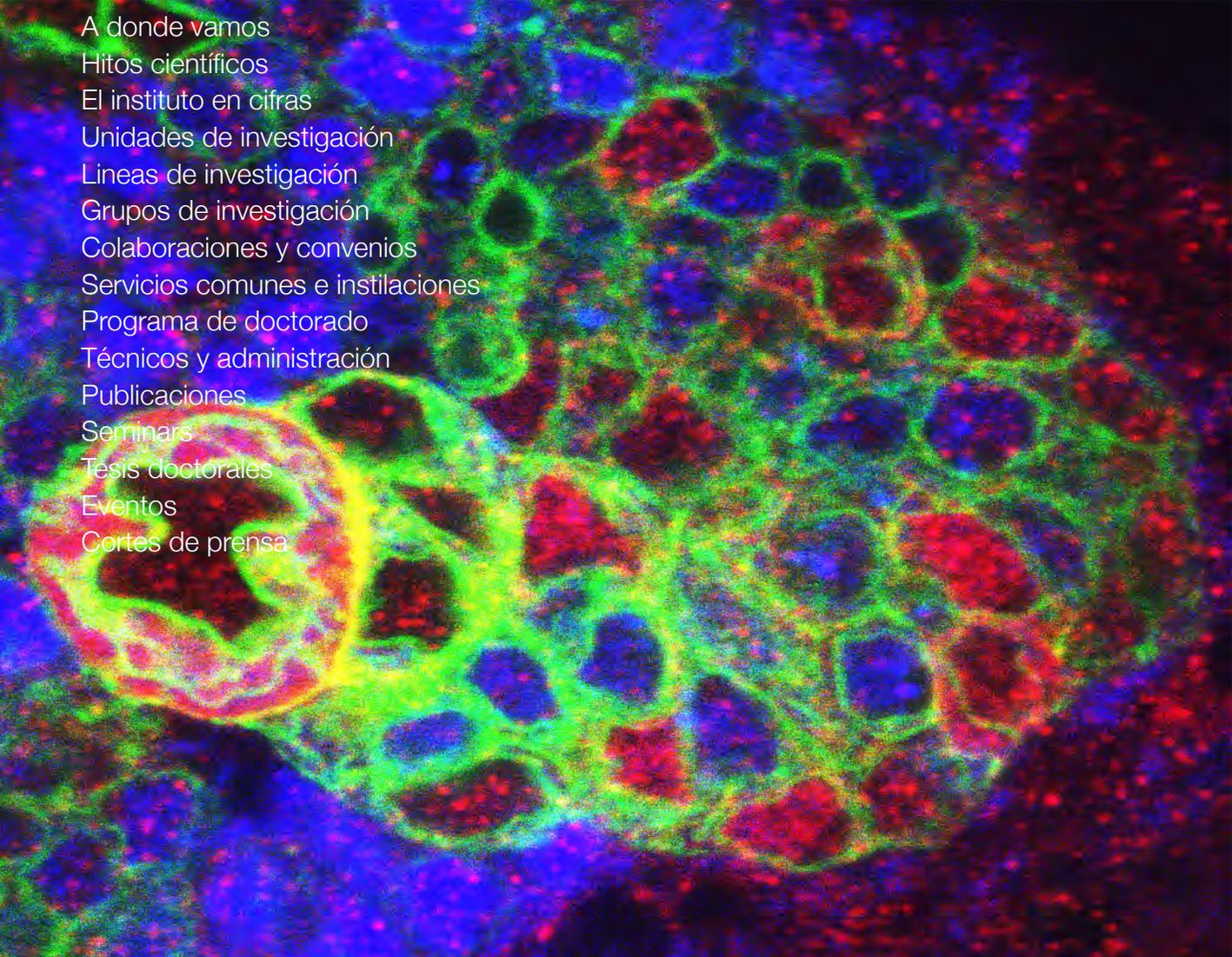
Álvarez-Salvado, E., Pallarés, V., Moreno, A., Canals, S* (2013) **Functional MRI of long-term potentiation: imaging network plasticity.** *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. 369:1152-68.*

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

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

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

Redes de Señalización reguladoras de la División Celular Asimétrica



A donde vamos
Hitos científicos
El instituto en cifras
Unidades de investigación
Lineas de investigación
Grupos de investigación
Colaboraciones y convenios
Servicios comunes e instalaciones
Programa de doctorado
Técnicos y administración
Publicaciones
Seminars
Tesis doctorales
Eventos
Cortes de prensa

Ana Carmena_{CSIC}

Uno de los grandes retos en Neurobiología del Desarrollo es comprender cómo se genera la inmensa variedad de tipos neurales que constituyen el sistema nervioso. La división celular asimétrica es un mecanismo universal y clave para la generación de diversidad celular y es, asimismo, un proceso crítico en la Biología del Cáncer y de las Células Madre. Nuestro grupo está actualmente centrado en analizar

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 no-autónomamente 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, incluida 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

Ana de Torres Jurado

Sandra Manzanero Ortiz

Estudiante

Aitor Bañón González

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, 4873-4884

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

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

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

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

Carmena, A*, Makarova, A. and Speicher, S. (2011) The Rap1-Rgl-Ral signaling network regulates neuroblast cortical polarity and spindle

orientation. **J Cell Biol,** 195: 553-562. (*corresponding author)

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

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

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

Carmena, A*, Speicher, S and Balylies, M. (2006) The PDZ protein Canoe/AF-6 Links RasLoS ONE 1(1): e66. doi:10.1371/journal.pone.0000066 (*corresponding author)

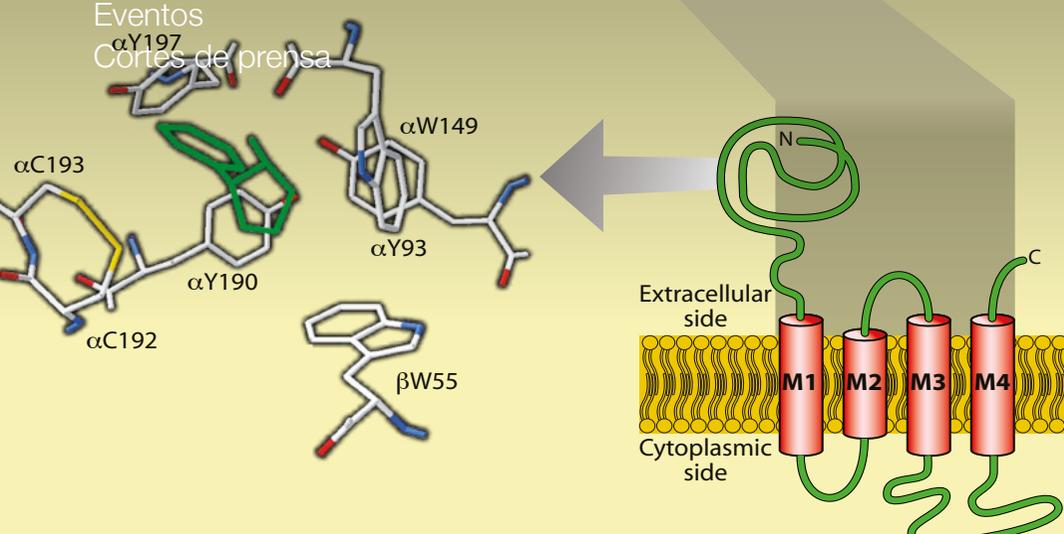
Carmena, A. and Baylies, M.K. (2005) Development of the Larval Somatic Musculature In "Muscle Development in Drosophila Landes Bioscience. H. Sink editor

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

- 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 instalaciones
- Programa de doctorado
- Técnicos y administración
- Publicaciones
- Seminars
- Tesis doctorales
- Eventos
- Cortes de prensa



Manuel Criado UMH

El 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 the loop B in the interface between alpha7 subunits of a homomeric acetylcholine receptor show functional and pharmacological alterations. **J. Neurochem.** 118, 968-978.

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

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

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

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

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 instalaciones

Programa de doctorado

Técnicos y administración

Publicaciones

Seminars

Tesis doctorales

Neurociencia celular y conductual

Carmen de Felipe UMH

En el laboratorio estamos enfocados en examinar la implicación de la SP en los efectos de tolerancia, recompensa y dependencia a las drogas de abuso, utilizando para ello animales knockout del gen NK1. Se estudian las bases conductuales y moleculares de los efectos de morfina en comparación con los psicoestimulantes (cocaína y anfetamina) que

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

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

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

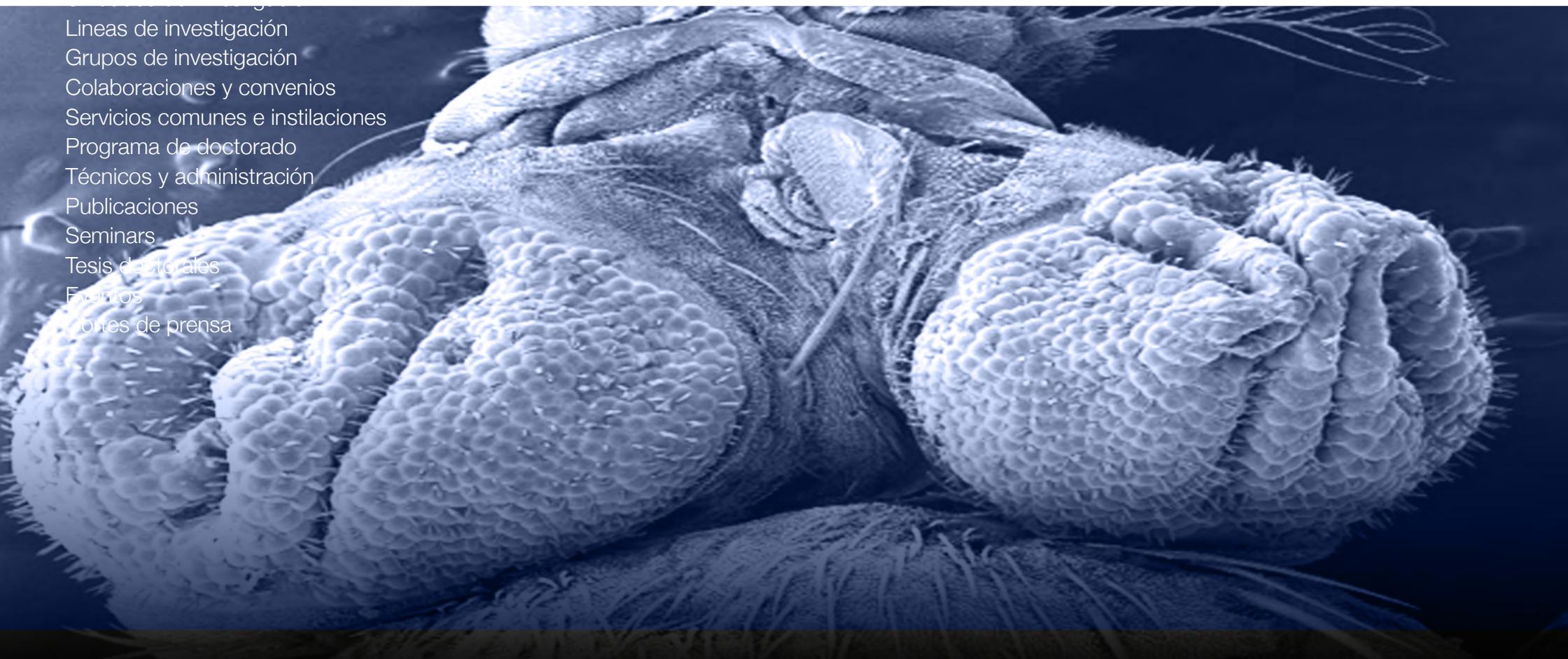
De Felipe, C; Herrero, JF; O'Brien, JA; Palmer, JA; Doyle, CA; Smith, AJH; Laird, JM; Belmonte, C; Cervero, F; Hunt, SP. (1998) Altered nociception, analgesia and aggression in mice lacking the receptor for substance P. **Nature**, 392:394-397.

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

María Domínguez_{CSIC}

Nuestros estudios se centran en tres proyectos complementarios:

Lineas de investigación
Grupos de investigación
Colaboraciones y convenios
Servicios comunes e instalaciones
Programa de doctorado
Técnicos y administración
Publicaciones
Seminars
Tesis doctorales
Eventos
Noticias de prensa



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

- **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 del crecimiento por señales "organizadoras":** Nuestro trabajo y el de otros grupos ha mostrado que Notch y Hedgehog juegan un papel decisivo en la creación y regulación de unas regiones especializadas denominadas "organizadores" que promueven el crecimiento, patrón y diferenciación del ojo de *Drosophila melanogaster*. 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 era 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 co-expresan con el ligando del receptor Notch Delta actúan como potentes inductores de crecimiento tumoral y metástasis a través del silenciamiento del gen Retinoblastoma-family-protein (Rbf). Además, nuestro trabajo y el del Dr. Ferrando y Dr. Palomero en el Institute for Cancer Genetics, en la Universidad de Columbia (EEUU) han desvelado la conexión entre Notch y la vía de Pten/PI3K/AKT en formación de tumores epiteliales invasivos y leucemias. Estos hallazgos permitieron conectar, por primera vez, la 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. Borggreffe, 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

M^a Consuelo Martínez-Moratalla

Noelia García

Administración

Rosa Sánchez Cayuela

Mecanismos moleculares de control del crecimiento y cáncer en Drosophila

demos
de vamo
científico
stituto en cifra
dades de inve
eas de investiga
upos de investiga
laboraciones y
servicios comun
ograma de do
nicos y admin
aciones
ars
ociales
s
de ten



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) **R o b u s t 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) **a c a l 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* 2014 Apr;28:78-85. doi: 10.1016/j.semcdb.2014.04.012. Epub 2014 Apr 26.

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

Mulero MC, Ferres-Marco D, Pecoraro M, Islam K, Charneco C, Bellora N, Toll A, Gallardo F, Asensio E, López-Arribillaga E, Rodilla V, Iglesias M, Shih V, Alba M, Di Croce L, Hoffmann A, Villa-Freixa J, Lopez-Bigas N, Keyes B, Dominguez M, Bigas A, and Espinosa L. (2013) **Chromatin-bound Ikbα 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 tumorigenesis.** *PLOS Biol* 2013 May; 11(5):e1001554. doi: 10.1371/journal.pbio.1001554. Epub 2013 May 7.

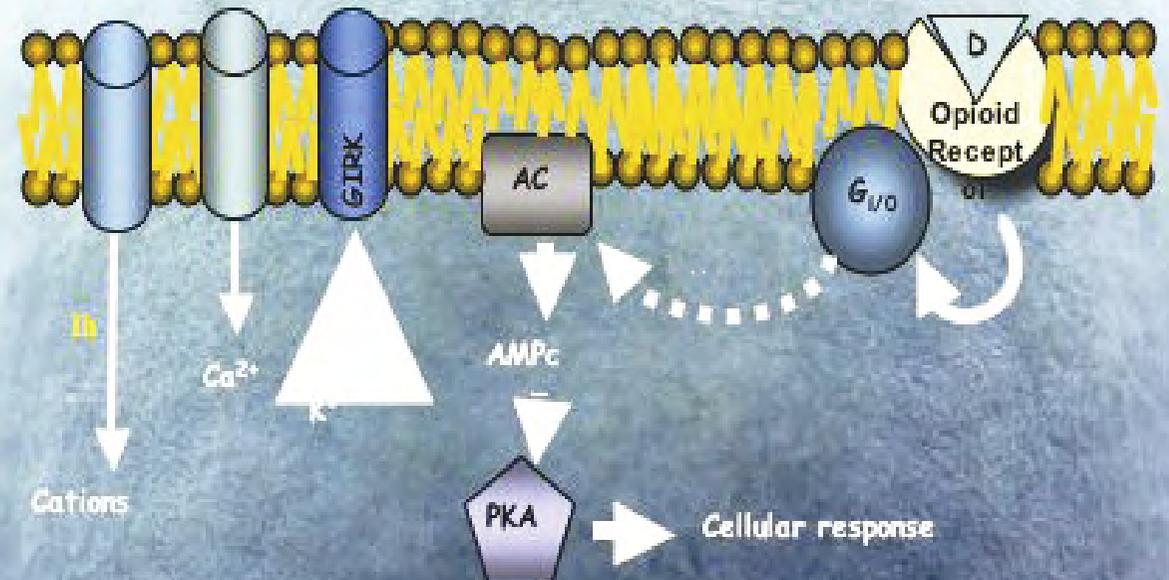
Ntziachristos P, Tsigirgos A, Van Vlierberghe P, Nedjic J, Trimarchi T, Flaherty MS, Ferres-Marco D, Da Ros V, et al. (2012) **Genetic inactivation of the PRC2 complex in T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia.** *Nature Medicine* 2012 18 (2), 98-301 doi:10.1038/nm.2651

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

La optimización de los tratamientos analgésicos es una necesidad sociosanitaria prioritaria. Los analgésicos opioides siguen siendo los más potentes y útiles en dolor severo. Sin embargo, su utilización no está exenta de problemas (variabilidad en la analgesia, tolerancia, dependencia, adicción y alteraciones psicomotoras).



Neurobiología y neuromodulación de las acciones opioides

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 Neuropeptido FF por influencias sobre los opioides 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 neuropeptidos 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 Faura. (2012) Sensitivity to μ Opioid Receptor Mediated Antinociception is Determined by Cross-regulation Between and Opioid Receptors at Supraspinal level. **Br J Pharmacol** DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01750.x

Ballesta, JJ, del Pozo, C, Castelló-Banyuls, J, Faura, CC, (2012) Selective down-regulation of $\alpha 4\beta 2$ neuronal nicotinic acetylcholine receptors in the brain of uremia rats with cognitive impairment. **Exp Neurol** 236: 28-33.

Daiiane 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 Database Syst Rev.** (9):CD003227.

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

E. Kalso, L. Allan, P.L.I. DelleMijn, C.C. Faura, W.I. Ilias, T.S. Jensen, S. Perrot, L.H. Plaghki y M. Zenz. (2007) 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, but not of morphine analgesia in tolerant and non tolerant mice. **Pain,** 65: 25-30.

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

Salutación
Un poco de historia
Donde estamos
Qué hacemos

Cold

El Instituto en cifras
Unidades de investigación
Lineas de investigación
Grupos de investigación
Colaboraciones y convenios
Servicios comunes e instalaciones
Programa de doctorado
Técnicos y administración
Publicaciones
Seminars

Heat

Cortes de prensa

Neurobiología ocular

Juana Gallar_{UMH}

M^a Carmen Acosta_{UMH}

El interés principal del grupo de investigación en Neurobiología Ocular (ONG) es estudiar la actividad funcional de la inervación sensorial de la superficie del ojo, responsable tanto de la génesis de las sensaciones evocadas desde los tejidos oculares, como del mantenimiento trófico de dichas estructuras y 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 morfológicas (estudiando la morfología de los nervios corneales en tejidos fijados e in vivo), y estudios psicofísicos (analizando las características de las sensaciones evocadas por la estimulación selectiva de la superficie ocular), las características funcionales de las neuronas sensoriales primarias que dotan de sensibilidad a la superficie anterior del globo ocular, centrándose principalmente en las neuronas responsables de

Neurobiología ocular

las sensaciones oculares de sequedad, molestia y dolor.

El ONG ha descrito, además de las características de la sensibilidad de la córnea y la conjuntiva en personas sanas como respuesta a la estimulación selectiva en personas de distintas edades, la correlación existente entre la actividad eléctrica de los distintos tipos funcionales de nervios sensoriales oculares y las distintas sensaciones evocadas en humanos, las modificaciones de la sensibilidad de la superficie ocular en diferentes patologías oculares, a diferentes tiempos tras cirugía fotorrefractiva o 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

M^a Carmen Acosta

Profesor Ayudante

Adolfo Aracil

Investigadores Doctores

Ariadna Díaz Tahoces

Baldemar Santiago

Predoctorales

Almudena Íñigo-Portugués

Susana Quirce

Laura Rincón Frutos

Graduate Students

David Ares

Enrique Velasco

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)

José A. Pastor

(Pathology and Surgery, UMH)

Fernando Borrás Rocher

(Statistics, Mathematics and Informatics, UMH)

Neurobiología ocular



a
s
cifras
investigación
investigación
es y convenios
urtes e instalaciones
torado
stración

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

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 keratoconjunctivitis.** *Pain* 154:2353-2362

Belmonte C, Gallar J. (2011) **Cold Thermoreceptors, Unexpected 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., Borrás, 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.

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

Neurogenética del desarrollo

Luis García-Alonso_{CSIC}

La funcionalidad del sistema nervioso está determinada por el número de neuronas y la arquitectura de sus conexiones. Durante el desarrollo embrionario miles de millones de tales conexiones deben formarse con un exquisito grado de precisión y fidelidad. Este proceso 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 inmunoglobulinas. Estas proteínas existen en artrópodos y cordados, desde moscas hasta humanos, y se co-expresan durante el crecimiento de determinados órganos y vías nerviosas. Tanto las proteínas tipo L1 como las tipo NCAM funcionan en mecanismos de comunicación celular como moduladores de los receptores para FGF y erbB. Nuestro trabajo revela que la especificidad de estas proteínas como moduladores de los receptores FGFR y erbB ha sido mantenida a lo largo de la evolución. La co-expresión de estas proteínas en determinados epitelios y vías nerviosas refleja un requerimiento específico de solapamiento funcional conservado evolutivamente que asegura la fidelidad de los procesos de crecimiento de los órganos, neurogénesis y guía axonal durante el desarrollo. Además estudiamos la función de Reelina, una proteína de comunicación celular en vertebrados que se perdió tempranamente durante la evolución de los animales invertebrados. Nuestro trabajo demuestra que 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.

Investigador Principal
Luis García-Alonso



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 adhesion 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.

Ñagaraj, 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.

Fisiología de la corteza cerebral

Emilio Geijo UMH

Nuestro grupo está interesado en el estudio del funcionamiento de los microcircuitos locales de la corteza cerebral, en particular, de la corteza prefrontal y de la corteza cingular anterior; estas regiones de la corteza cerebral están implicadas en funciones cognitivas y muy especialmente en la memoria a corto plazo. Además, están densamente inervadas por fibras dopaminérgicas y serotoninérgicas procedentes del diencefalo 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 inhibitora en los circuitos locales, su modulación por dopamina y serotonina y el papel de las propiedades electrofisiológicas intrínsecas de las neuronas corticales en los procesos de integración sináptica. iii) La electrofisiología de la corteza cerebral frontal en un ratón modificado genéticamente que constituye un modelo de una enfermedad cerebral humana (el ratón mutante del gen *Lis1*; las mutaciones del gen *LIS1* en el hombre producen lisencefalia). El trabajo correspondiente a este último objetivo se está llevando a cabo en colaboración con el Dr. Salvador Martínez, de la Unidad de Desarrollo del IN.

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

Investigador Principal

Emilio Geijo

Predoctorales

Víctor Rovira

Eduardo Domínguez (con Dr. S. Martínez)

Alejandro Sempere

Colaboradores Científicos

Carlos Pastor

(Hospital Universitario de San Juan)

Ofelia González

(Hospital Universitario de San Juan)



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

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

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

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

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

DelaPeña,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.**

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 instalaciones

Programa de doctorado

Técnicos y administración

Transducción sensorial mecánica en mamíferos

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

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

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

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

Investigadores Doctores

Peter Barabas

Jorge Fernández

Maria Llorián

Predotorales

Danny Mauricio Florez

Jose Miguel Arcas

Ana Gómez del Campo

Personal Técnico

Mireille Tora

Ana Miralles

Transducción sensorial mecánica en mamíferos

...o
...acemos
...de vamo
...científico
...instituto en cifra
...nidades de investigación
...líneas de investigación
...Grupos de investigación
...laboraciones y convenios
...servicios comunes e instalaciones
...ograma de doctorado
...nicos y administración
...licaciones
...inars
...doctorales
...os
...de prensa



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

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

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

Peter M. Zygmunt, Anna Ermund, Pouya Movahed, David A. Andersson, Charlotte Simonsen, Bo A.G. Jönsson, Bryndis Birnir, Stuart Bevan, Alain Eschalier, Christophe Mallet, Ana Gomis and Edward D. Högestätt. (2013) *Monoacylglycerols activate TRPV1 - a link between phospholipase C and TRPV1.* **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 fasinabant. **Osteoarthritis and Cartilage** 21:1346-1354.)

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.)

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)

Nuria García-Sanz, Pierluigi Valente, Ana Gomis, Asia Fernández-Carvajal, Gregorio Fernández-Ballester, Félix Viana, Carlos Belmonte and Antonio Ferrer-Montiel (2007) The TRP domain of the vanilloid receptor 1 is a molecular determinant of channel gating. **Journal of Neuroscience** 27:11641-11650

(*corresponding authors)

- 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 instalaciones
- Programa de doctorado
- Técnicos y administración
- Publicaciones
- Seminars
- Tesis doctorales

$v_x(t) = \sin(\omega t)$
 $v_y(t) = \cos(\omega t)$

$x(t) = \int dt v_x = \int dt \frac{dx}{dt} = \int dx$

$\left(\frac{dx}{dt}\right)^2 = k^2(R)^2$

$x = x + \Delta\theta \sin(\omega t) e^{\epsilon \sin(\omega t)}$

$\frac{dx}{dt} = \frac{d}{dt} (x) = \frac{d}{dt} (\Delta\theta \sin(\omega t) e^{\epsilon \sin(\omega t)})$

$x(0) = x$

$Q = Q_0 = 20 = Q_f$

$Q = 0: dQ: 4.2\pi$

$\frac{dx}{dt} = \frac{dn}{dt}$

Comportamiento de los organismos

El comportamiento de los animales no es lo mismo que el comportamiento de sus cerebros, sino los procesos que emergen de la interacción entre actividad neuronal, biomecánica corporal y

Comportamiento de los organismos

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

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

de mosca, (ii) explorando la organización de secuencias posturales en gusanos y peces, y (iii) estableciendo homologías conductuales entre moscas y roedores basadas en el despliegue de sus grados de libertad de movimiento.

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

Comportamiento de los organismos

Investigador Principal

Alex Gomez-Marin

Predoctorales

Adam Matic

Predoctorales

Saurabh Gupta



M. Zago, F. Lacquaniti, A. Gomez-Marin[^] (2016) **The speed-curvature power law in Drosophila larval locomotion.** **Biology Letters** 12: 20160597

A. Gomez-Marin[^], E. Oron, A. Gakamsky, D. Valente, Y. Benjamini, I. Golani[^] (2016) **Generative rules of Drosophila locomotor behavior as a candidate homology across phyla.** **Scientific Reports** 6, 27555

A. Gomez-Marin, G.J. Stephens, A.E.X. Brown (2016) **Hierarchical compression of Caenorhabditis elegans locomotion reveals phenotypic differences in the organization of behaviour.** **Journal of the Royal Society Interface** 3: 20160466

A. Schulze* , A. Gomez-Marin*, V.G. Rajendran, G. Lott, M. Musy, P. Ahammad, A. Deogade, J. Sharpe, J. Riedl, D. Jarriault, E.T. Trautman, C. Werner, M. Venkadesan, S. Druckmann, V. Jayaraman, M. Louis (2015) **Dynamical feature extraction at the sensory periphery guides chemotaxis.** **eLife** 4, e06694

A. Gomez-Marin , J.J. Paton, A.R. Kampff, R.M. Costa, Z.M. Mainen (2014) **Big Behavioral Data: Psychology, Ethology and the Foundations of Neuroscience.** **Nature Neuroscience** 17, 1455-1462

A. Gomez-Marin , G.J. Stephens, M. Louis (2011) **Active sampling and decision making in Drosophila chemotaxis.** **Nature Communications** 2, 441

* Co-first author [^] Corresponding author

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 instalaciones

Programa de doctorado

Técnicos y administración

Publicaciones

Seminars

Tesis doctorales

Eventos

Cortes de prensa

Mecanismos moleculares de la neurosecreción

Luis M. Gutiérrez UMH

Salvador Viniegra UMH

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

Mecanismos moleculares de la neurosecreción

especialmente desde que se ha demostrado la universalidad de los mecanismos y proteínas participantes en los procesos de atraque vesicular, fusión de membranas y liberación de sustancias 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.



Investigadores Principales

Luis M. Gutiérrez
Salvador Viniestra

Investigador Doctor

José Heliodoro Villanueva

Predoctoral

Yolanda Gimenez-Molina

Personal Técnico

María del Mar Francés

Villanueva, J, Viniestra, 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 single 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) γ -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., Viniestra, 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, Viniestra, 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., Shkirzyanova, 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.; Viniestra, 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 chromaffin cell. **Cell Calcium,** 41: 547-558.

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

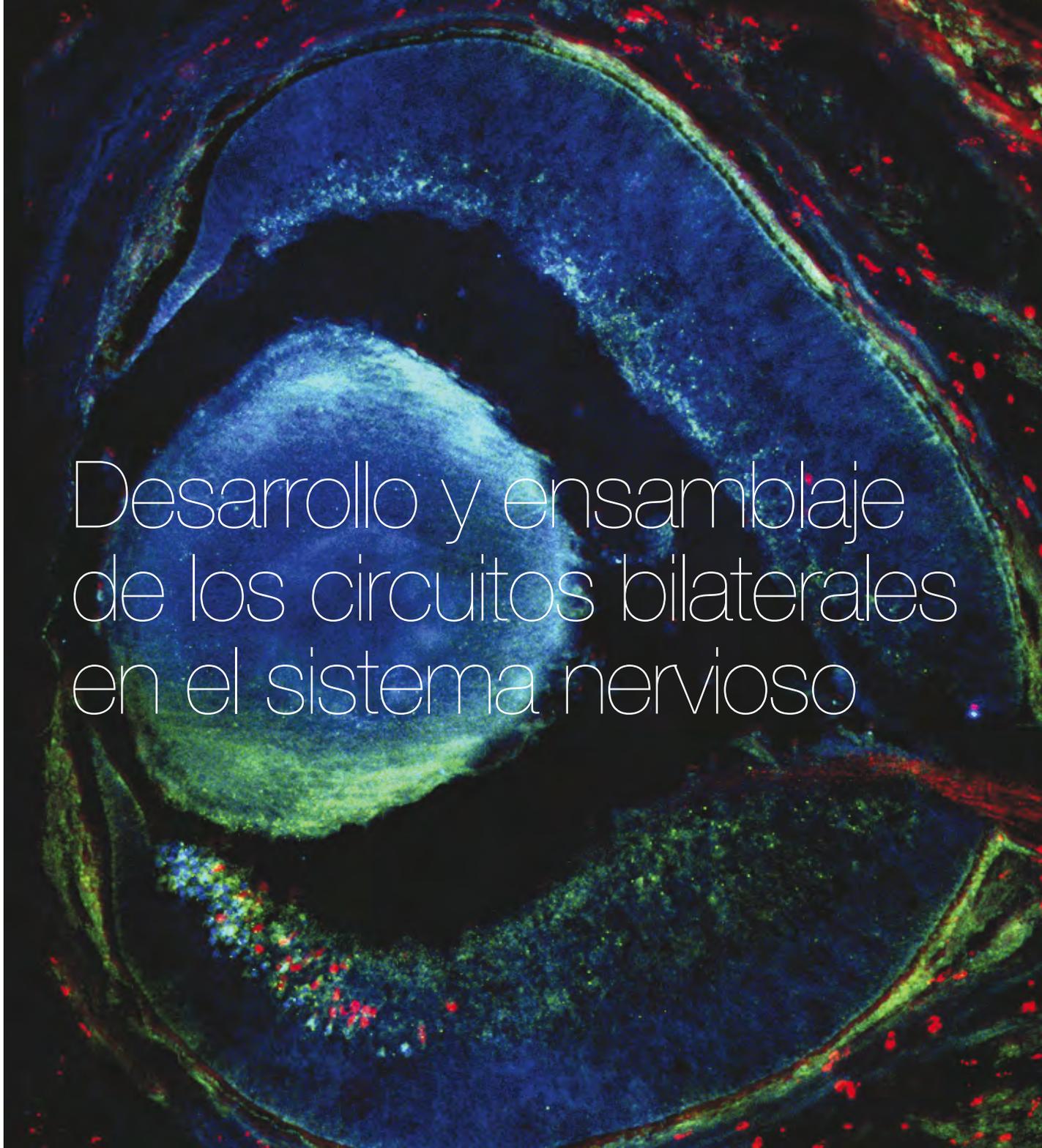
Giner, D., Neco, P., Francés, MM., López, I., Viniestra, S., Gutiérrez, LM. (2005) Chromaffin Cell F-actin cytoskeleton real-time dynamics during secretion studied by Transmitted Light and Fluorescent Microscopy. **J. Cell. Sci.,** 118: 2871-2880.

Neco, P., Giner, D., Viniestra, 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}

En organismos con simetría bilateral como los humanos, la información sensorial que nos llega desde ambos lados del cuerpo es integrada en el cerebro para generar una respuesta motora coordinada. 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



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 Doctores

Marta Fernández Nogales

Cruz Morenilla Palao

Verónica Murcia Belmonte

Predoctorales

Aída Giner de Gracia

Rocío González Martínez

Iván Guzmán Robledo

Santiago Negueruela Lázaro

Personal Técnico

Diana Baeza Soler

Yaiza Coca Ulloa

Macarena Herrera de la Higuera

Celia Vegar Saval

Administración

Beatriz Yunta Arce

Desarrollo y ensamblaje de los circuitos bilaterales en el sistema nervioso

de es
hacen
de v
tos científico
El Instituto en
nidades de in
neas de inves
rupos de inve
colaboraciones
servicios comu
rama de
cos y
nación
minars
sis doct
ventos
Cortés de



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

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

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

Benjumedal, 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**. 31(15):5673–81. (Cover caption).

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

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

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

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).

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

Fisiología Sináptica

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

Fisiología Sináptica

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.

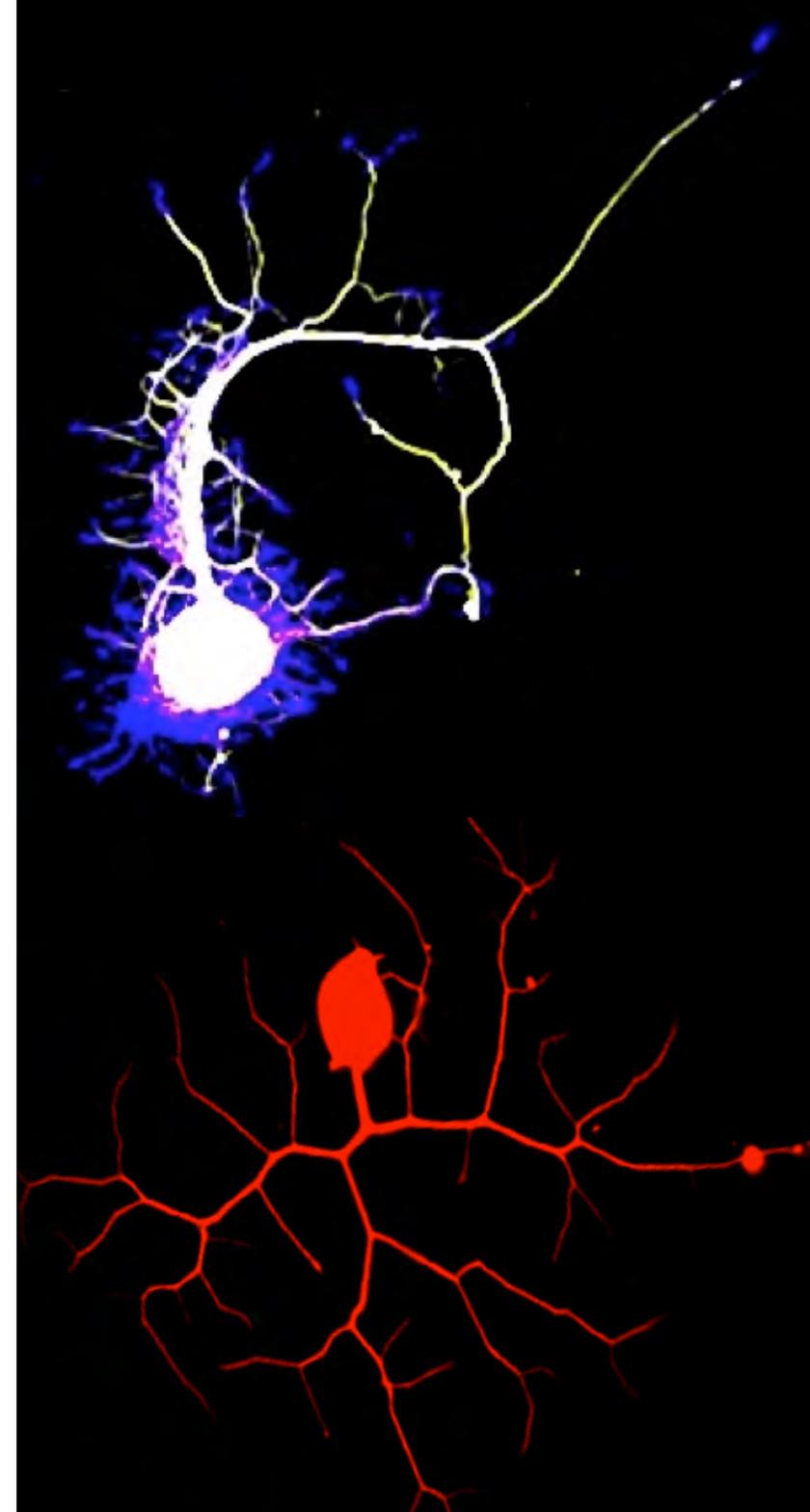
La idea de que los KARs activan una proteína G nos ha llevado a buscar proteínas interactuantes que puedan influenciar tanto su correcta localización como las capacidades de señalización. Por ello, el principal objetivo de nuestro laboratorio en los últimos años ha sido la identificación de proteínas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

hemos identificado 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 nuevos fármacos activos en problemas de excitabilidad, como la epilepsia.

Estas son características salientes de KARs pero el conocimiento de su papel en la fisiología y patología cerebral es todavía limitada. Nuevos datos, sin embargo, indican su implicación en los trastornos afectivos. Una variación en el número de copias (delección 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 sustentan 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.



Fisiología Sináptica

Investigador Principal

Juan Lerma

Investigadores Doctores

M. Isabel Aller

Ana V. Paternain

Predoctorales

Vineet Arora

Alvaro García

Amr Fwcy Kamel

Valeria Pecoraro

Sergio Valbuena

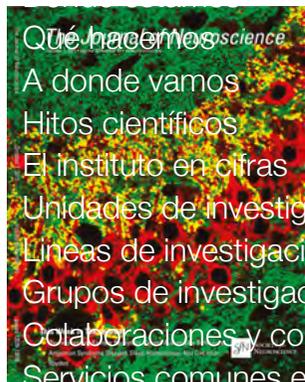
Personal Técnico

Mónica Linares

Administración

Laura Navio





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

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

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

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

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

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

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

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

Godino MC, Romera VG, Sánchez-Tomero JA, Pacheco J, Canals S, Lerma J, Vivancos J, Moro MA, Torres M, Lizasoain I & Sánchez-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, Squarzone 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

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.

Plasticidad Celular y Neuropatología

Salutación

Un poco de historia

Donde estamos

Qué hacemos

A donde vamos

Los científicos

El instituto en cifras

Unidades de investigación

Lineas de investigación

Grupos de investigación

Colaboraciones y convenios

Servicios comunes e instalaciones

Programa de doctorado

Técnicos y administración

Publicaciones

Seminars

Tesis doctorales

Eventos

Cortes de prensa

José P. López-Atalaya CSIC

La identidad celular es reflejo de la expresión de programas génicos definidos que son activados por redes específicas de Factores de Transcripción génica. En las células eucariotas, las modificaciones covalentes de las proteínas histonas y el ADN, junto con el posicionamiento de nucleosomas, contribuyen al establecimiento y mantenimiento de los perfiles transcripcionales específicos de tipo celular. Hallazgos recientes sugieren que la organización tridimensional de la cromatina en el núcleo celular, constituye un mecanismo adicional de regulación espacio-temporal de los patrones de expresión génica que gobiernan los procesos de especificación celular, y desempeñan un importante papel en el mantenimiento de la memoria de identidad celular.

Una característica fundamental observada en las células de la mayoría de organismos multicelulares

Plasticidad Celular y Neuropatología

es su capacidad de ofrecer respuestas específicas a estímulos externos e internos. En numerosas ocasiones, estas respuestas conllevan importantes adaptaciones morfológicas y funcionales. Una de las transiciones en el fenotipo celular mejor definidas tiene lugar en el cerebro de mamíferos. En el cerebro, las células de microglía desempeñan una importante labor en el mantenimiento de la homeostasis cerebral que incluye aspectos de regulación de la neurotransmisión, así como la formación y mantenimiento de la estructura de los botones terminales que forman las sinapsis entre neuronas. Además, la microglía constituye el mecanismo intrínseco de defensa en el cerebro. Los procesos agudos como accidentes cerebrovasculares, traumatismos craneales e infecciones, y las enfermedades neurodegenerativas desencadenan una profunda reacción glial. En respuesta a perturbación, las células de la microglía cambian de su estado normal, o “activa”, a glía “reactiva”. Este proceso va acompañado de una transformación fenotípica que incluye profundos cambios tanto morfológicos como funcionales. La reactividad microglial tiende en un inicio a reparar el deterioro provocado por el daño tisular. Sin embargo, una reacción inmunitaria exacerbada e incontrolada genera lesiones secundarias y

cronifica la patología. A diferencia de algunas transformaciones fenotípicas unidireccionales observadas en otros tipos celulares como los astrocitos, una característica fundamental de la microglía es que muestra verdadera plasticidad funcional, pudiendo oscilar entre diferentes fenotipos finales e intermedios. Sin embargo, el conocimiento de los mecanismos moleculares que gobiernan los procesos de transición fenotípica en células diferenciadas como la microglía, es enormemente limitado. Nuestro grupo combina genética de ratón, genómica y técnicas de biología celular y molecular con el objetivo de comprender los límites de la plasticidad genómica y epigenómica en células diferenciadas y los mecanismos que la gobiernan. Utilizamos la microglía como modelo para estudiar cómo las redes de regulación génica interactúan entre sí para determinar la identidad y preservar la memoria celular. Nuestra investigación persigue además, obtener una mayor comprensión e identificar nuevas dianas terapéuticas, de los procesos neuroinflamatorios que contribuyen al deterioro cognitivo presente en el envejecimiento cerebral normal y en las enfermedades neurodegenerativas.

Investigador Principal

José P. López-Atalaya

Predoctoral

Carmen M^a. Navarrón Izquierdo



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

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

Ateca-Cabarga JC, Cosa A, Pallares V, Lopez-Atalaya JP, Barco A, Canals S, Moratal D. (2015) Brain size regulations by cbp haploinsufficiency evaluated by *in-vivo* MRI based volumetry. **Sci Rep.** 5:16256.

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.

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

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

Parkel S, Lopez-Atalaya JP, Barco A (2013) Histone H3 lysine methylation in cognition and intellectual disability disorders. **Learn Mem.** 20(19):570-9.

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. (equal contribution)

Valor LM, Viosca J, Lopez-Atalaya JP and Barco A (2013) Lysine acetyltransferases CBP and p300 as therapeutic targets in cognitive and neurodegenerative disorders. **Curr Pharm Des.** 19(28):5051-64

Lopez-Atalaya JP, Gervasini C, Mottadelli F, Spina 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, Giustetto M and Barco A. (2011) CBP is required for environmental enrichment-induced neurogenesis and cognitive enhancement. **EMBO J.** 30(20):4287-98.

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 instalaciones
Programa de doctorado
Técnicos y administración
Publicaciones
Seminars
Tesis doctorales
Eventos
Cortes de prensa

Mecanismos celulares y moleculares de las conexiones cerebrales

Guillermina López-Bendito_{CSIC}

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

Mecanismos celulares y moleculares de las conexiones cerebrales

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

En el laboratorio estamos abordando tres preguntas principales: i) cuáles son los mecanismos dependientes de actividad neuronal implicados en la guía axonal de las conexiones talamocorticales, ii) cuál es la función del tálamo y su conectividad en los cambios neuroplásticos provocados en la corteza por la privación 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 Cerebral Cortex 2016; EMBO Reports 2015; Current Biology 2014, Nature Neuroscience 2012, Journal of Neuroscience 2012, Current Biology 2011, Neuron 2011, PLoS Biology 2009, J Neurosci 2007, Cell 2006, Nat Rev Neurosci 2003).

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

Investigador Principal

Guillermina López-Bendito

Investigador Asociado

Miguel Angel Valdeolmillos López

Investigadores Doctores

Francisco Martini

Anton Filipchuck

Ana Belén Espinosa Martínez

Predoctorales

Marta Ruipérez Alonso

Noelia Antón Bolaños

Verónica Moreno Juan

Álvaro Herrero

Leticia Saiz Pérez

Irene Huerga Gómez

Mar Anibal Martínez

Personal Técnico

Luis Miguel Rodríguez Malmierca

Rafael Susín Carmona

Belén Andrés Bañón

Administración

Helena Campos Martín

Mecanismos celulares y moleculares de las conexiones cerebrales



Gezelius H, López-Bendito G. (2016) **Thalamic neuronal specification and early circuit formation.** *Dev Neurobiol* 14

Gezelius H, Moreno-Juan V, Mezzera C, Thakurela S, Rodríguez-Malmierca LM, Pistolic J, Benes V, Tiwari VK, López-Bendito G. (2016) **Genetic Labeling of Nuclei-Specific Thalamocortical Neurons Reveals Putative Sensory-Modality Specific Genes** *Cereb Cortex.* 20

Morcello F, Prasad AA, Rehberg K, Vieira de Sá R, Antón-Bolaños N, Leyva-Díaz 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, Cambrey S, Susín R, Tessier-Lavigne M, Klein R, Egea J, López-Bendito G. (2014) **FLRT3 is a Robo1-interacting protein that determines Netrin-1 attraction in developing axons** *Curr Biol.* Mar 3;24(5):494-508

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

Marcos-Mondéjar P, Peregrín S, Li JY, Carlsson L, Tole S, López-Bendito G. (2012) **The Ihx2 transcription factor controls thalamocortical axonal guidance by specific regulation of robo1 and robo2 receptors.** *J Neurosci* Mar 28;32(13):4372-85

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

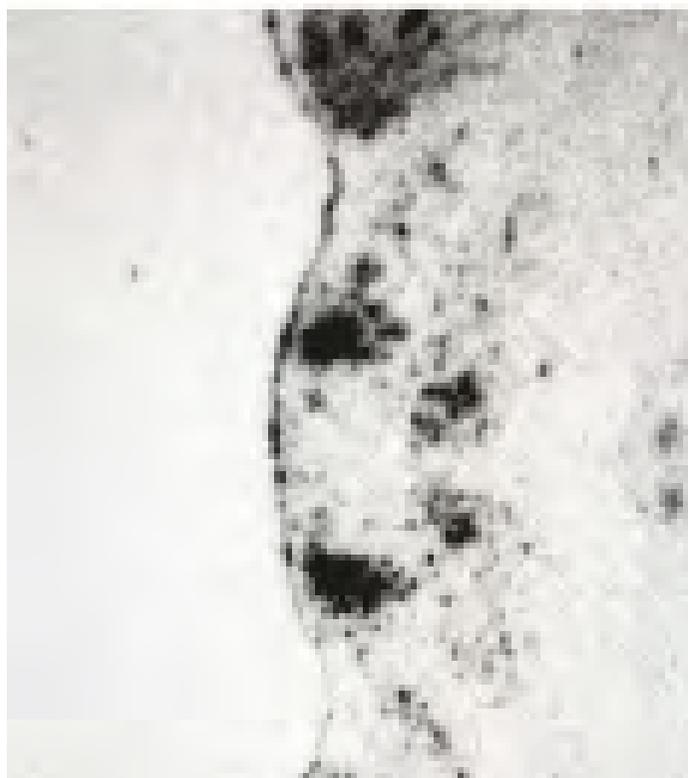
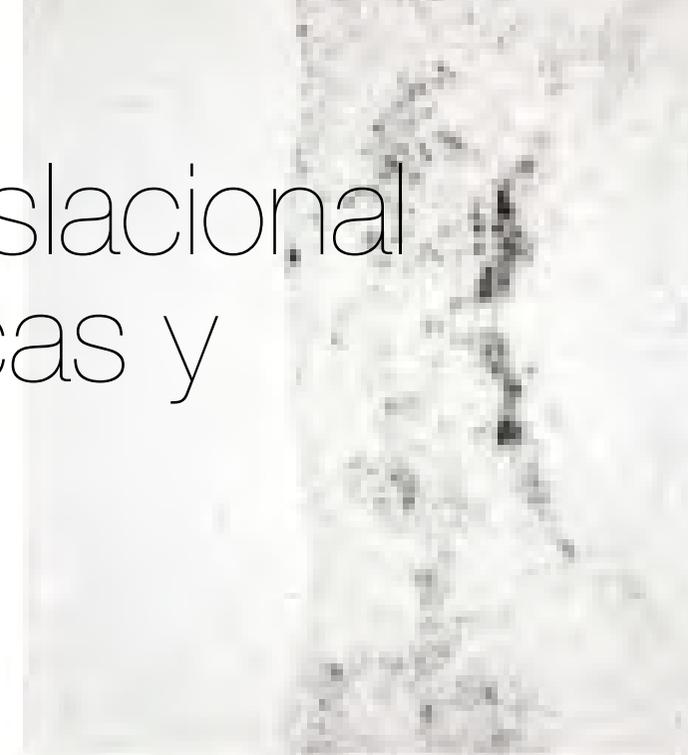
Bielle F, Marcos-Mondejar P, Keita M, Mailhes C, Verney C, Nguyen Ba-Charvet K, Tessier-Lavigne M, López-Bendito G, Garel S (2011) **Slit2 activity on the migration of guidepost neurons shapes thalamic projections during development and evolution.** *Neuron* 69: 1085-1098.

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

Neuropsicofarmacología traslacional de las patologías neurológicas y psiquiátricas

Jorge Manzanares UMH

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



Neuropsicofarmacología traslacional de las patologías neurológicas y psiquiátricas

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 traslacional 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 Doctores

Dra. María Auxiliadora Aracil Fernández

Dr. Carlos Leiva Santana



Rodríguez-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., Rodríguez-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

Circuitos Neuronales de la Conducta Social

Salutación

Un poco de historia

Donde estamos **Cristina Márquez Vega**

UMH

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 instalaciones

Programa de doctorado

Técnicos y administración

Publicaciones

Seminars

Tesis doctorales

Las interacciones sociales modifican la manera en cómo percibimos, sentimos y aprendemos de nuestro entorno. Es sorprendente que a pesar de la importancia de este tipo de conductas para animales de especies sociales, sabemos aún muy poco sobre cómo el cerebro computa la información social.

Circuitos Neuronales de la Conducta Social

Nuestro laboratorio está interesado en entender mecanísticamente cómo los comportamientos sociales modifican el cerebro, y para esto, nos centramos en conductas de cooperación social en roedores. Recientemente hemos demostrado que ratas de laboratorio muestran comportamientos prosociales en un contexto de búsqueda de alimentos, facilitando el acceso a comida a conspecíficos, e identificado los mecanismos proximales a nivel del comportamiento que facilitan la ayuda entre roedores (Marquez et al, *Current Biology*, 2015). Nuestros proyectos actuales y futuros tienen como objetivo el identificar los circuitos neuronales responsables de este fascinante proceso de toma de decisiones basado en informaciones sociales. Para ello, utilizamos una combinación de técnicas conductuales altamente cuantitativas, así como técnicas anatómicas, farmacológicas, de imagen de actividad cerebral y manipulaciones optogenéticas en roedores.

Investigador Principal
Cristina Márquez Vega

Predoctoral
Diana Costa

Personal Técnico
Aroa Sanz

Ayudante de Investigación
Michael Gachomba

Intern
Joan Esteve



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

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

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

L Calandreau , Cristina Márquez, R Bisaz, M Fantin and C Sandi. (2010) *Differential impact of Polysialyltransferase ST8Siall and ST8iaIV knockout on social interaction and aggression.* **Brain, Genes and Behaviour** 9(8), 958 - 67

Experimental Embryology

Salvador Martínez UMH

Constantino Sotelo UMH

- Un poco de historia
- Donde estamos
- Que vamos a hacer
- A donde vamos
- Hitos científicos
- El instituto en cifras
- Unidades de investigación
- Lineas de investigación
- Grupos de investigación
- Colaboraciones y convenios
- Servicios comunes e instalaciones
- Programa de doctorado
- Técnicos y administración
- Publicaciones
- Seminars
- Tesis doctorales
- Eventos
- Cortes de prensa

 Our studies are focused on four research projects:

Experimental Embryology: manipulations in mouse and chick embryos allow us to study cellular and molecular factors that control the regionalization, segmentation, proliferation, differentiation and cellular migration processes of the Central Nervous System. We concentrate our research work in the understanding of the molecular factors that control the development and morphogenetic activity of the secondary

Experimental Embryology

organizers of the anterior neural tube of vertebrates. Our work explores particularly the molecular action of signalling molecules like SHH, WNTs and FGFs in the Isthmic organizer, the zona limitans intrathalamic (ZLI) and the anterior neural ridge (ANR).

Experimental methodology: (i) Interspecific transplants of neural tissue between quail and chick embryonic brain areas. (ii) Explant cultures of mouse anterior neural tube will permit to make experimental embryological techniques on genetically altered mouse models.

Neurogenetics: We are studying expression patterns of important genes related to the structural organization of the brain through its development. This research line is part of the Allen Institute Brain Development project in which we pretend in a large-scale manner to analyse the expression pattern genes at several embryonic stages of mice (www.brain-map.org). The further genetic manipulation by homologous recombination will help us to elucidate the functional role of these genes. Currently we are also interested in genes important of human neuropathogenesis. Thus, we have created a line of research investigating the alterations

of lissencephaly, several cortical heterotopies, multiple sclerosis and peripheral senso-motoral neuropathologies as well as Down syndrome. Related to this research line we are analysing the genetic alteration associated to functional psychosis (schizophrenia and bipolar disorder), particularly genes related to alteration in cortical architectural development.

Experimental methodology: (i) detection of genetic pattern expression by in situ hybridization; (ii) structural and functional analysis of natural mutant mice and genetically manipulated (knockouts); (iii) genetic and molecular analysis of patient blood and tissue samples with suspicious genetic cortical alterations and structural anomalies of the cortex and psychosis.

Development of the Cerebellum: (i) Precerebellar neurons migration: study of the molecular and cellular mechanisms involved in the migration of precerebellar neurons, particularly those of the inferior olive, at the origin of climbing fibers. Our studies are focused mainly on studying the molecular control of the decision adopted by these neurons of crossing or not to cross the ventral midline of the brain stem, during migration and axonal growth. (ii) Development

and differentiation of Purkinje cells: The role of the thyroid hormone (T3) in the loss of the capacity of PCs to regenerate their axons towards the end of the first postnatal week was disclosed, because this loss was triggered prematurely by early exposure of mouse PCs to T3, whereas it was delayed in the absence of T3. The transcription factor Krüppel-like 9 (Klf9) was a key mediator of this effect. Klf9 is also involved in the PCs programmed cell death. In fact, in Klf9 knockout mice, the survival rate of PC is reduced by half; whereas the survival increases in PCs overexpressing Klf9. Thus, Klf9 seems to be a key molecule for the PC transition between the developing and grown-up stages

Stem Cell Research: We are developing experimental models that permit to demonstrate the neurotrophic potentiality of stem cells of derived from blood marrow (hematopoietic stem cells). We are currently observing that injection of HSC into animal brain models of multiple sclerosis, cerebellar ataxia (lateral amyotrophic sclerosis) has a trophic effect and in many cases is a further partial regeneration of damage.

Experimental Embryology

Investigadores Principales

Salvador Martínez Pérez

Emilio Geijo Barrientos

Constantino Sotelo Martínez

Eduardo de Puellas Martínez de la Torre

Diego Echevarria Aza



Investigadores Doctor

Carlos Bueno López

Raquel García López

Ana Isabel Pombero García

Diego Pastor Campos

María de la Paz Quesada

María Luisa Molina

Rut Valdor



Predotorales

Rita Robles

Camilla Bosone

Marta Martínez Morgan



Personal Técnico

Mónica Ródenas García

Alicia Estirado Bronchalo

Francisca Almagro García

Administración

María Jesús Arencibia Rojas

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

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

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

Carol L. Thompson¹, Lydia Ng¹ et al 2014 *A high resolution spatiotemporal atlas of gene expression of the C57Bl/6J developing mouse brain* **Neuron** Jul. 16;83(2):309-23: doi: 10.1016/j.neuron.2014.05.033. Epub 2014 Jun 19 IF: 15.054 PMID 24952961

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

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

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

Arango C, Moreno C, **Martínez S**, Parellada M, Desco M, Moreno D, Fraguas D, Gogtay N, James A, Rapoport J. 2008 *Longitudinal brain changes in early-onset psychosis* **Schizophr Bull** Mar;34(2):341-53. doi: 10.1093/schbul/sbm157. Epub 2008 Jan 29. Review IF: 8.450 PMID 18234701

Salutación

Un poco de historia

Donde estamos

Qué hacemos

A donde vamos

Hitos científicos

El instituto en cifras

Unidades de investigación

Líneas de investigación

Grupos de investigación

Colaboraciones y convenios

Servicios comunes e instalaciones

Programa de doctorado

Técnicos y administración

Publicaciones

Laboratorio de Neurociencia Visual

Luis M. Martínez_{CSIC}

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

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

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.

Investigadores Principales

Luis M. Martínez.
Salvador Sala Pla

Investigadores Doctores

María Martínez García
Alexandra Gomis Pont

Predoctorales

Marcos Mirete Fructuoso
Sergio Molina Rodríguez
Arturo J. Valiño Pérez

Personal Técnico

María del Carmen Navarro Plaza



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. Martínez*, 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. Valdeolillos, M. Henkemeyer, L.M. Martínez, V. Borrell & O. Marín (2013) **Contact repulsion controls the dispersion and final distribution of Cajal-Retzius cells.** *Neuron* 77:457-471. *Cover article.*

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

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

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

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

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

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

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

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 instalaciones

Programa de doctorado

Técnicos y administración

Publicaciones

Seminars

Early neurogenesis & brain maturation

Important early events in neurogenesis are proving elusive and difficult to define. One example is the events that underlie the specification of neural stem cells, both in terms of number and cell types, which is a consequence of the processes controlling neuroepithelial cell proliferation and the transition of their progeny into neural stem cells.

Javier Morante CSIC

Early neurogenesis & brain maturation

We have characterized a *Drosophila* glial niche that regulates early neurogenesis and that is defined by the expression and activity of the conserved microRNA, miR-8 (miR-200 in humans). This work (Morante et al., 2013) has outlined a new paradigm to explain early neurogenesis in the fly brain that could also apply to vertebrates. Hence, our research has two main goals: 1) to define the intrinsic cues responsible for balancing neuroepithelial self-renewal against the switch towards neuroepithelial-neural stem cell specification in flies and vertebrates; and 2) to define the interplay of extrinsic signals that govern these processes. We employ a combined approach in which genome-wide transcriptomic analysis of neuroepithelial cells and cells in the transition zone, or of glia and neuroepithelial cells, will help to identify candidate cues in the intrinsic and extrinsic controls underlying the earliest steps in neurogenesis, respectively. In parallel, we use genetic screenings using transgenic RNAi and gene overexpression under the control of specific cell-type promoters to functionally validate genes and establish in vivo how gene alterations impinge on neuroepithelial cell behavior to neural stem cell specification. Furthermore, we will investigate whether similar mechanisms operate in embryonic vertebrates

during early neurogenesis. Thus, defining the pathways and interplay of intrinsic and niche-derived cues in earliest events of neurogenesis will pave the way to better understand stem cell-based neurodevelopmental diseases and brain tumors.

Principal Investigator

Javier Morante

PhD Student

Pol Ramon Cañellas

Graduate Student

Christian Faustor Sanchez



Early neurogenesis & brain maturation | Publicaciones Seleccionadas

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

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

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

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

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

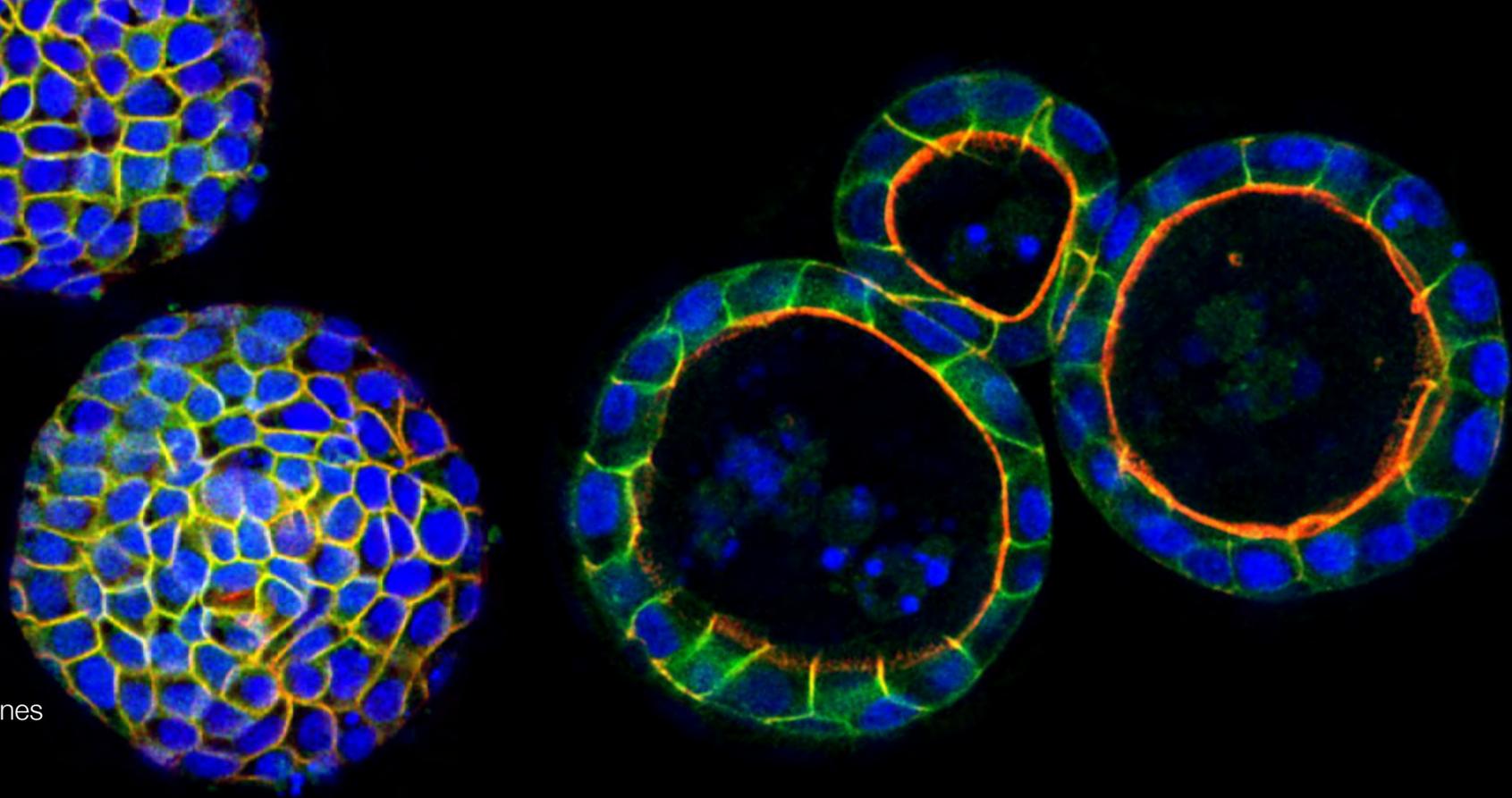
J. Morante, C. Desplan, A. Celik (2007) Generating patterned arrays of photoreceptors **Current Opinion in Genetics and Development** 17(4):314-9

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

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

#Equal contribution. *Corresponding authors.

Salutación
Un poco de historia
Dónde estamos
Qué hacemos
A dónde vamos
Hitos científicos
El instituto en cifras
Unidades de investigación
Lineas de investigación
Grupos de investigación
Colaboraciones y convenios
Servicios comunes e instalaciones
Programa de doctorado
Técnicos y administración
Publicaciones



Fisiopatología de los movimientos celulares en vertebrados

M. Angela Nieto CSIC

Nuestro principal interés es el estudio del comportamiento celular tanto durante el desarrollo embrionario normal como en situaciones patológicas, fundamentalmente asociado a movimientos celulares. Hemos identificado y caracterizado la familia génica

Fisiopatología de los movimientos celulares en vertebrados

Snail de factores de transcripción y mostrado su función en el desarrollo embrionario, incluyendo la inducción de la transición epitelio mesénquima (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 cartilago-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 que la represión transcripcional mutua entre los factores *Snail* y *Sox* junto con una

represión secuencial de cadherinas determina los territorios embrionarios durante la gastrulación (2011) y la neurulación (2016).

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 proto*Snail* 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. Ahora estamos

investigando el papel potencial de *Scratch* en el sistema nervioso central del adulto.

Las propiedades invasivas y la resistencia a la muerte de las células que expresan *Snail* les permite diseminarse 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 mesénquima epitelio). Estos resultados implican un cambio en estrategias terapéuticas pues bloquear la EMT para evitar la propagación de tumores sólo sería efectiva si se realizase antes de que las primeras células cancerígenas se desprendieran del tumor primario, lo cual suele ocurrir en fases muy tempranas de la enfermedad y generalmente antes del diagnóstico. De hecho, si se bloquease la EMT en estas circunstancias

Fisiopatología de los movimientos celulares en vertebrados

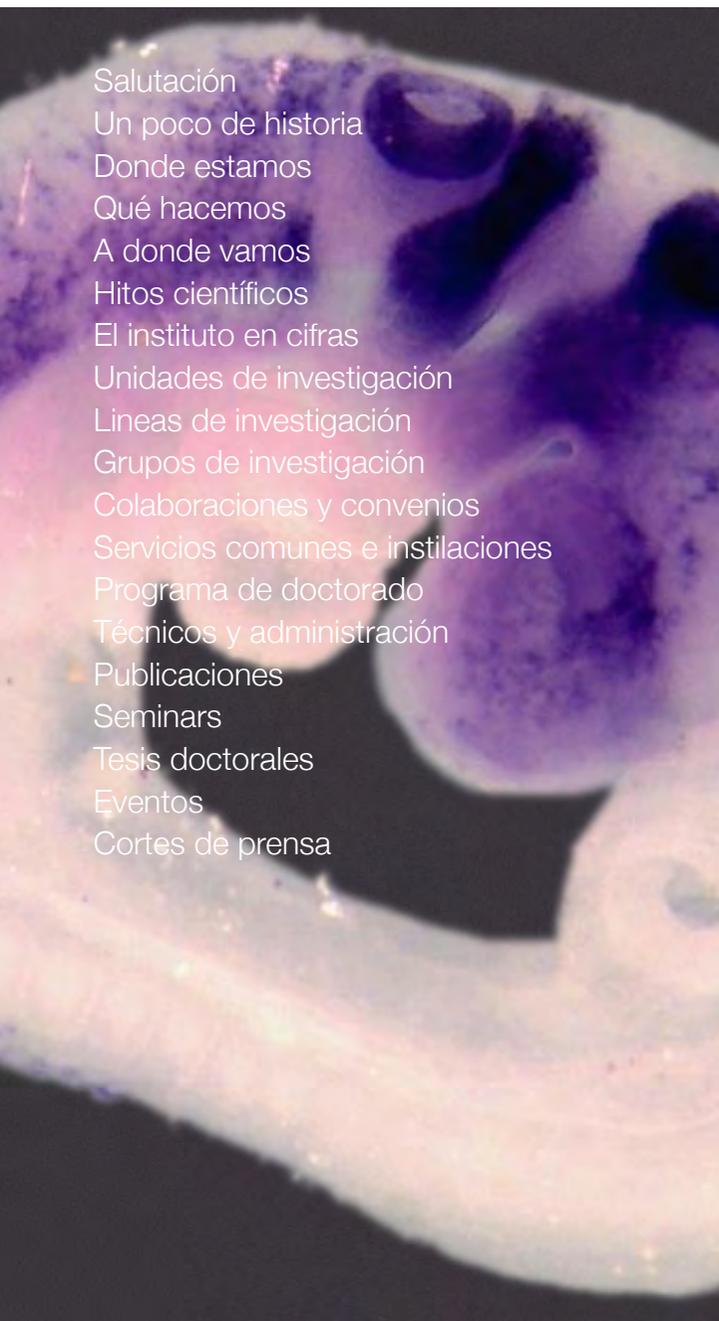
se estaría favoreciendo la formación de nuevos tumores (2012). Ahora estamos estudiando las EMTs inducidas por distintos EMT-TFs y su impacto en la formación de metástasis en modelos de cáncer de mama y melanoma.

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 la 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 la 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. Estamos estudiando el efecto de otros inhibidores y su mecanismo de acción.

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



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 instalaciones
Programa de doctorado
Técnicos y administración
Publicaciones
Seminars
Tesis doctorales
Eventos
Cortes de prensa

Investigador Principal

M. Angela Nieto

Investigador Asociados

Joan Galcerán

Berta L. Sanchez-Laorden

Investigadores Doctores

Aida Arcas

Khalil Kass Youssef

Jose Manuel Mingot

Oscar Ocaña

Luciano Rago

Sonia Vega

Verona Villar

Personal Técnico

Diana Abad

Cristina López

Sandra Moreno

Estudiante Master

Noemí Castroviejo

Administración

Auxi Casanova

Predoctorales

Sergio Cano

Hakan Coskun

Francisco García-Asencio

Ainara González-Iglesias

Hassan Fazilaty

Fisiopatología de los movimientos celulares en vertebrados



que investiga
investigación
de investigación
raciones y convenios
os comunes e instancias
ma de doctorado
cos y administración
caciones
ers
ctorales
pren

Nieto, M.A., Huang R Y-J, Jackson, R.A. and Thiery, J.P. (2016) EMT: 2016. **Cell** 166,21-45

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.

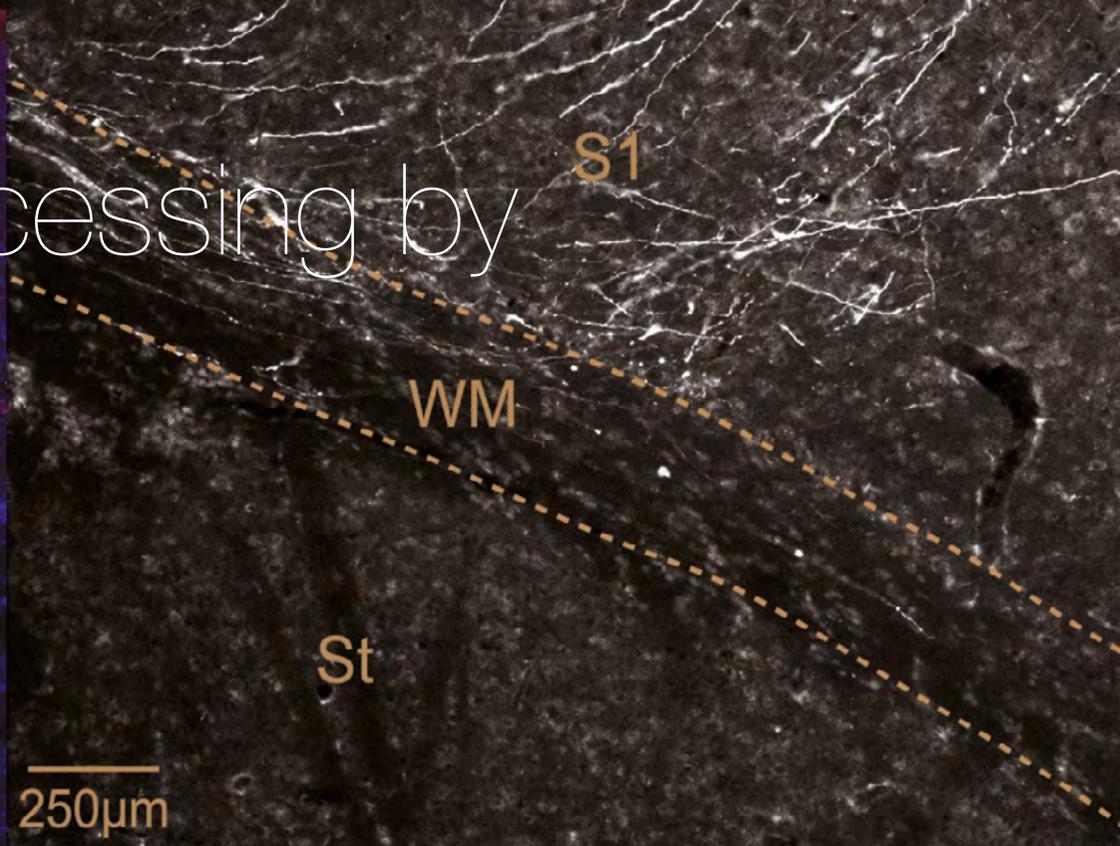
Heredia, F. and Nieto, M.A. (2011) An epigenetic mark to protect the epithelial phenotype in health and disease. **Cell Stem Cell** 8, 462-463.

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.

Sensory-motor processing by subcortical areas

- Salutación
- Un poco de historia
- Donde estamos
- Qué hacemos
- A donde vamos
- Hitos científicos
- El instituto en cifras
- Unidades de investigación
- Líneas de investigación
- Grupos de investigación
- Colaboraciones y convenios
- Servicios comunes e instalaciones
- Programa de doctorado



Ramón Reig García CSIC

The basal ganglia (BG) are involved in a wide range of functions such as decision-making, reward motor learning, selection motor sequences, as well as cognitive and emotional functions, most of them require the integration of sensory information. Problems in the basal ganglia function can generate numerous and diverse neurological disorders as for example Parkinson's and Huntington's diseases, Tourette syndrome, obsessive-compulsive disorder (OCD), dystonia, attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD), and different types of addictions. The basal ganglia are compound

by several subcortical nuclei (striatum, globus pallidus, substantia nigra and subthalamic nucleus) interconnected with the cerebral cortex, thalamus and other brain areas.

The striatum (caudate nucleus & putamen) is the "door" or input layer of the basal ganglia that receives inputs from multiple cortical areas as prefrontal, motor or sensory, and thalamus. The striatum also receives massive dopaminergic innervation from the substantia nigra pars compacta. These afferent inputs interact with the

Sensory-motor processing by subcortical areas

striatal microcircuit to result in meaningful output to the downstream nuclei of the basal ganglia by striatal projection neurons, via the direct and indirect pathways. The 95% of the striatal neurons are GABAergic projection neurons called medium spiny neurons (MSNs). This population is subdivided in two groups depending of their axonal targets and defining two different circuits (D1-MSNs, direct pathway and D2-MSNs indirect pathway). The remaining 5% are compound by different types of GABAergic (FSI, SOM⁺/NPY/NOS⁺, CR⁺, TH⁺...) and cholinergic (Chl) interneurons that modulate the activity of the MSNs.

The striatum is best known for its role in planning and selecting motor sequences. But selection of proper motor sequences also requires the prioritizing of sensory information. Sensory information from different modalities such as tactile, visual, auditory and olfactory converges in the striatum. All of these simultaneous inputs have to be processed, filtered and integrated in order to select the appropriate ones. How striatal neurons process the information is largely unknown. We aim to study the role of the striatum in the sensory processing and its interplay with motor functions. At the same time, we aim to

understand different neurological diseases or disorders such as Parkinson's or ADHD, related with the striatal function. To answer this question we use complementary electrophysiological, behavioral, optical and anatomical methods.

Investigador Principal

Ramón Reig García

Investigador Doctor

Roberto de la Torre Martínez

Predotorales

María Sáez García

Roberto Montanari

Personal Técnico

Javier Alegre Cortés

Sensory-motor processing by subcortical areas



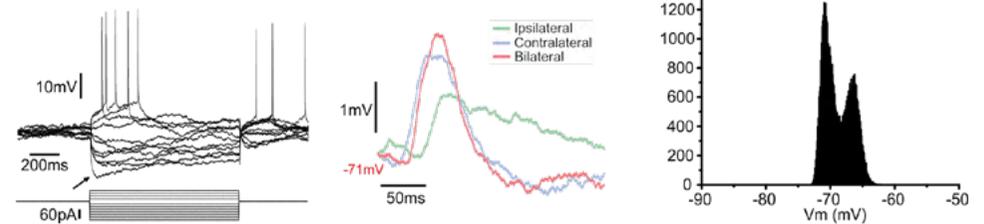
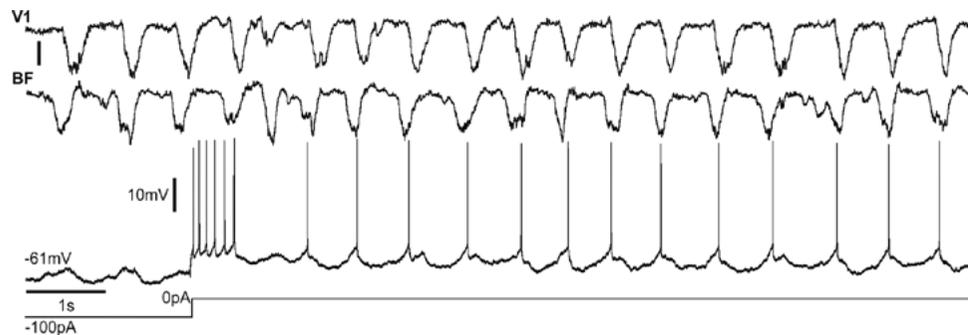
Reig R, Silberberg G. (2016) "Corticostriatal pathways underlying bilateral sensory integration in the mouse striatum – a whole-cell in vivo study". *Cereb. Cortex* 26(12): 4405-4415

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

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

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 And Sanchez-Vives MV. (2009) "Temperature modulation of slow and fast cortical rhythms". *J Neurophysiol.* 103(3), 1253–1261

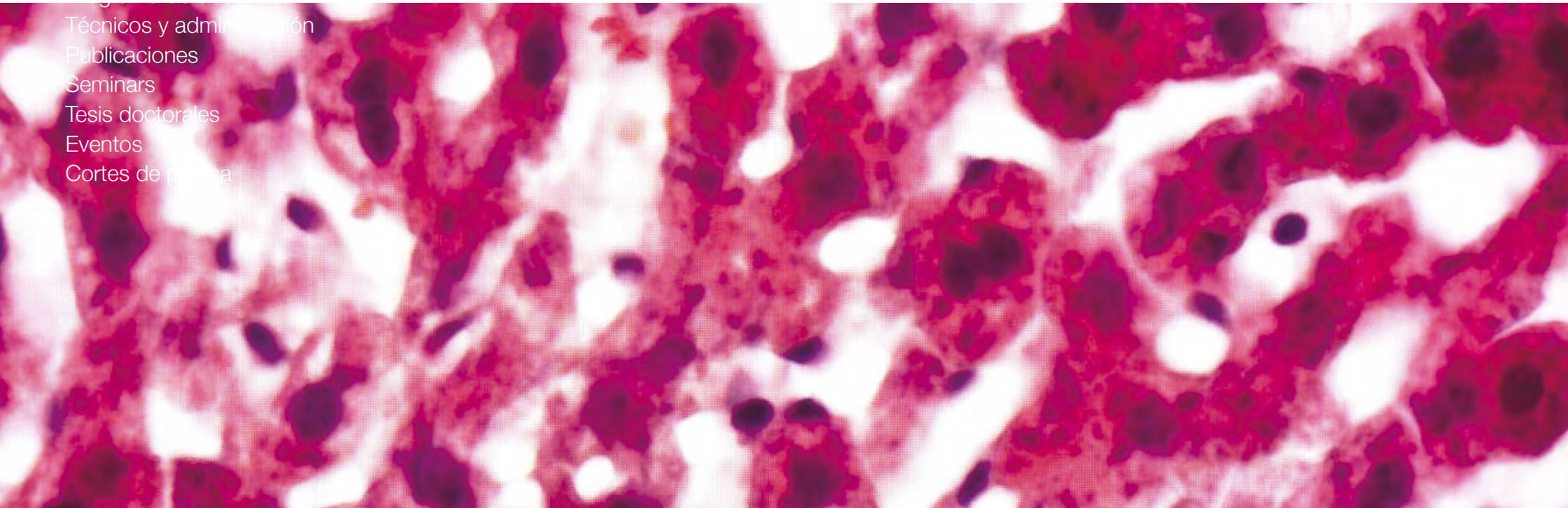


Mecanismos moleculares alterados en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias

Javier Sáez Valero UMH

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

Técnicos y administración
Publicaciones
Seminars
Tesis doctorales
Eventos
Cortes de prensa



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 ceforraquídeo (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 Doctores

M^a Salud García Ayllón

Inmaculada Cuchillo Ibáñez

Inmaculada López Font

Trinidad Mata Balaguer

Predotorales

Aitana Sogorb Esteve

Claudia Boix

Mecanismos moleculares alterados en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias



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

Cuchillo-Ibañez I, Mata-Balaguer T, Balmaceda V, Arranz JJ, Nimpf J, Sáez-Valero J (2016) The β -amyloid peptide compromises Reelin signaling in Alzheimer's disease **Sci Rep** 6, 31646

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-Ibañez 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, 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

Silveyra MX, Evin G, Montenegro MF, 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

Salutación
Un poco de historia
Donde estamos
Qué hacemos
A donde vamos
Hitos científicos
El instituto en cifras
Unidades de investigación
Líneas de investigación
Grupos de investigación
Colaboraciones y convenios
Servicios comunes e instalaciones
Programa de doctorado
Técnicos y administración
Publicaciones
Seminars
Tesis doctorales
Eventos
Cortes de prensa

Neurogenética molecular

Francisco Tejedor CSIC

Una de las preguntas actuales más relevantes de la Neurobiología del Desarrollo es cómo se genera el gran número y rica diversidad celular del cerebro de una manera espacio-temporal tan precisa. Nuestro trabajo se centra en el estudio de las bases moleculares de la regulación de la proliferación de las células progenitoras neurales y la neurogénesis. Estamos particularmente interesados en entender cómo se regula el balance entre proliferación y diferenciación durante el desarrollo del sistema

Neurogenética molecular

nervioso dado lo esencial que es este proceso tanto para su crecimiento apropiado como para su estructura y función. Nuestro objetivo es identificar los genes y desvelar los mecanismos moleculares que subyacen a los mencionados procesos celulares. Con este fin estamos desarrollando el uso de los centros proliferativos del cerebro larvario de *Drosophila* como sistema experimental de forma que los genes/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, particularmente, en desvelar los mecanismos moleculares subyacentes a dichas funciones. Hay que resaltar que la haploinsuficiencia de *DYRK1A* causa un síndrome caracterizado por microcefalia y profundo déficit cognitivo. *Mnb/Dyrk1A* ha despertado también mucho interés por ser uno de los genes candidatos mas interesantes relacionado con algunas neuropatologías del Síndrome de Down (SD) y por su posible relación con neurodegeneración. De hecho, la quinasa MNB/DYRK1A se considera hoy día una factible diana terapéutica para las neuropatologías del SD. Dado que el SD se genera por triplicación del cromosoma 21, estamos usando varios modelos experimentales para determinar que funciones celulares y mecanismos moleculares se alteran por un exceso de función de *Mnb/Dyrk1A* pudiendo generar alteraciones neurobiológicas reminiscentes de las neuropatologías del SD, en particular, déficit neuronal, atrofia dendrítica y neurodegeneración. También 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 farmacoterapéuticas a las neuropatologías del SD.

Neurogenética molecular

Investigador Principal
Francisco J Tejedor

Investigador Doctor
Francisco Gutierrez-Aviño

Predoctoral
Mirja Nurumnabi Shaikh



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

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

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

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

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

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

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

Transducción sensorial y nocicepción

Salutación
Un poco de historia
Donde estamos
Qué hacemos
A donde vamos
Hitos científicos
El instituto en cifras
Unidades de investigación
Líneas de investigación
Grupos de investigación
Colaboraciones y convenios
Servicios comunes e instalaciones
Programa de doctorado

Félix Viana_{CSIC}

Carlos Belmonte_{UMH}

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

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

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 dolor crónico.

Estudiamos el problema de la transducción sensorial combinando varios enfoques conceptuales. En un nivel reduccionista, pretendemos establecer qué moléculas transductoras y qué mecanismos celulares participan en la determinación de la respuesta preferente del receptor a un tipo de estímulo y cuales son sus mecanismos de modulación. Desde un punto de vista del análisis de sistemas, tratamos de definir las relaciones funcionales entre moléculas transductoras, canales iónicos implicados en la excitabilidad 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.

Investigadores Principales

Félix Viana

Carlos Belmonte

Investigadores Asociados

Laura Almaraz

Elvira de la Peña

Investigadores Doctores

Peter Barabas

Jorge Fernández

Victor Meseguer

Baldemar Santiago

Predotorales

José Miguel Arcas

Katharina Gers-Barlag

Ana Gómez del Campo

Almudena Iñigo

Susana Quirce

Aida Marcotti

Purificación Ordás

Personal Técnico

Eva Quintero

Ana Miralles

Mireille Tora

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, Señaris 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 TRPM8 Channels by the Initial Region of the N-Terminal Domain. **J Biol Chem** DOI: 10.1074/jbc.M114.565994

de la Peña E, Mäлкиä 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 Neurophysiol** 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 methionine binding residue Y745 in the antagonism of TRPM8 channels. **Molecular Pain** 5:62 (* co authors).

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

CSIC Colaboraciones y convenios



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

- Instituto Pasteur y la Universidad Pierre et Marie Curie (Paris VI)
- Cátedra de Neurobiología "Remedios Caro Almela"
- Fundación Duques de Soria.
- Hospital de San Juan. Actividades de formación de personal RID e intercambio de expertos.
- Consejería de Salud de la Comunidad Valenciana.
- European Dana Alliance for the Brain.
- Fundación Marcelino Botín
- Asociación Española Contra el Cáncer
- The Allen Institute for Brain Science



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

En el entorno docente es fundamental internacionalizar nuestra oferta para ampliar nuestra presencia en las primeras etapas de formación de investigadores, y competir por los mejores. Por ello hemos organizado el Master Internacional en Neurociencia en colaboración con el Instituto Pasteur y la Universidad Paris VI.

Cátedra de Neurobiología Remedios Caro Almela

En el año 2000, gracias a la iniciativa filantrópica de Fernando Martínez Ramos y su familia, se creó la Cátedra de Neurobiología del Desarrollo “Profesora Remedios Caro Almela” en IN, en el ámbito de la UMH, con la intención de conservar la memoria de su esposa y ofrecer el ejemplo de su vida, dedicada a su familia y al ejercicio como profesora de Arte e Historia en el Colegio de las Hijas de Jesús. La Cátedra, fue renombrada en el 2013 Cátedra de Neurobiología “Remedios Caro Almela”.

La Cátedra financia un Ciclo de Debate denominado “Cerebro y Sociedad”, dentro de los actos que el IN organiza durante la Semana del Cerebro. En objetivo de este ciclo 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. Además apoya otras actividades del IN en esta Semana del Cerebro.

Desde su creación y hasta el año 2012, momento de su retiro, la Cátedra ha tenido de titular al Profesor Constantino Sotelo. Profesor de Investigación del CNRS en Francia y Director de la Unidad 106 INSERM, Hospital de la Salpêtrière, en París; contribuyendo con su excelente trabajo científico al conocimiento que tenemos hoy en día sobre la anatomía y función del cerebelo; así como estudios pioneros sobre plasticidad neuronal y regeneración axonal.

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 & Constantino Sotelo

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), Rüdiger Klein (2008), Steve Wilson (2009), Christine Holt (2011), Magdalena Götz (2013), y Silvia Arber (2015).



Dr Barry J. Dickson
2006



Dr François Guillemot
2007



Dr Rüdiger Klein
2008



Dr Stephen Wilson
2009



Dr Christine Holt
2011



Dr Magdalena Götz
2013



Dr Silvia Arber
2015

Servicios comunes e instalaciones

Biología molecular y microbiología

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

Centrífugas y congelación

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

Embriología experimental

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

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

Acuario pez cebra

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

Servicio de imagen

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

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

Microscopio confocal invertido equipado con cámara de mantenimiento celular y múltiples láseres, incluyendo uno UV, que permite realizar experimentos de 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 isoflurano, 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, está 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 neuropsiquiátricas y neurodegenerativas, y terapia celular: aislamiento de poblaciones de células madre para el trasplante en pacientes o animales modelo con enfermedades neuropsiquiátricas y neurodegenerativas.

Compras y almacén

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

Animalario

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

- Cría y mantenimiento de líneas de ratones modificados genéticamente. Alberga cerca de 300 líneas de ratones modificados genéticamente. Las líneas son manejadas por personal especializado bajo órdenes directas de los investigadores a través de un programa informático diseñado al efecto.
- Cría de ratones wild type y producción de hembras de edad gestacional definida. El área de producción de ratones no transgénicos sirve las necesidades de los investigadores de este tipo de ratones.

- El servicio de hembras de edad gestacional definida. Diseñado específicamente para apoyo de la embriología experimental, provee a los investigadores de ratonas preñadas en distintos estadios de gestación.
- 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**Programa 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

M^a Teresa García Hedo

Administración

M^a Luz Arce Fernández

M^a Jesús Arencibia Rojas

Helena Campos Martín

M^a Auxiliadora Casanova Javaloyes

Alicia Ferri Coballes

Ángeles Consuelo Gallar Martínez

Virtudes García Hernández

Ana María López Martínez

Virtudes Monasor Gómez

Isabel Romero García

Ruth Rubio Sánchez

Rosa M^a Sánchez Cayuela

M^a 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

Johana Expósito Romero

Informática

M^a Isabel Sánchez Febrero

Radioactividad

Emilio Gutiérrez Flores

Ilustración científica

Stuart Bailey Ingham

Unidad de cultivo

Sara Carratalá Gosálbez

Rosa García Velasco

M^a Trinidad Gil García

Unidad de lavado y autoclave

Trinidad Guillén Carrillo

Unidad de imagen funcional de RMN

Jesús Pacheco Torres



Técnicos y administración

Veterinarios

M^a Jesús Molina Cimadevilla
Gonzalo Moreno del Val

Animalario

Antonio Caler Escribano
M^a 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 Liobregat
M^a Ángeles Soier Ripoll
Lucía Yuste Jiménez

Mantenimiento Drosophila

Alicia Sánchez Rincón
Stephan Speicher

Acuario Pez Cebra

Diana Abad Bataller
Sandra Moreno Valverde



Artículo

Alvarez-Alonso MJ., Jurado-Barba R., Martinez-Martin N., Espin-Jaime JC., Bolaños-Porrero C., Ordoñez-Franco A., Rodriguez-Lopez JA., Lora-Pablos D., De la Cruz-Bertolo J., Jimenez-Arriero MA., Manzanares J., Rubio G. **Association between maltreatment and polydrug use among adolescents. *Child Abuse Negl.* 51:379-389**

Arenas MC., Mateos-Garcia A., Manzanedo C., Rodriguez-Arias M., Aguilar MA., Navarrete F., Gutierrez MS., Manzanares J., Miñarro J. **Topiramate increases the rewarding properties of cocaine in young-adult mice limiting its clinical usefulness. *Psychopharmacology* 233(23-24):3849-3859**

Beglopoulos V., Tulloch J., Roe AD., Daumas S., Ferrington L., Watson R., Fan Z., Hyman BT., Kelly PAT., Bard F., Morris RGM. **Early detection of cryptic memory and glucose uptake deficits in pre-pathological APP mice. *Nat. Commun.* 7:Art-11761**

Bosone C., Andreu A., Echevarria D. **GAP junctional communication in brain secondary organizers. *Dev. Growth Diff.* 58(5):446-55**

Bueno C., Tabares-Seisdedos R., Moraleda JM., Martinez S. **Rett Syndrome Mutant Neural Cells Lacks MeCP2 Immunoreactive Bands. *PLoS ONE* 11(4):e-0153262**

Cabrera-Garcia A., Vidal-Moya A., Bernabeu A., Pacheco-Torres J., Checa-Chavarria E., Fernandez E., Botella P. **Gd-Si oxide**

nanoparticles as contrast agents in magnetic resonance imaging . *Nanomaterials* 6(6):Art-109

Campanari ML., Navarrete F., Ginsberg SD., Manzanares J., Saez-Valero J., Garcia-Ayllon MS. **Increased Expression of Readthrough Acetylcholinesterase Variants in the Brains of Alzheimer's Disease Patients. *Journal Alzheimer Disease.* 53(3):831-841**

Chao W., Belmonte C., Benitez Del Castillo JM., Bron AJ., Dua HS., Nichols KK., Novack GD., Schrader S., Willcox MD., Wolffsohn JS., Sullivan DA. **Report of the Inaugural Meeting of the TFOS i2 = initiating innovation Series: Targeting the Unmet Need for Dry Eye Treatment. *Ocul. Surf.* 14(2):264-316**

Cosa A., Moreno A., Pacheco-Torres J., Ciccocioppo R., Hyytia P., Sommer WH., Moratal D., Canals S. **Multi-modal MRI classifiers identify excessive alcohol consumption and treatment effects in the brain. *Addict. Biol.* in press:-**

Criado M., Balsera B., Mulet J., Sala S., Sala F., De La Torre-Martinez R., Fernandez-Carvajal A., Ferrer-Montiel A., Moreno-Fernandez S., Miguel M., De Vega MJ., Gonzalez-Muñiz R. **1,3-diphenylpropan-1-ones as allosteric modulators of $\alpha 7$ nACh receptors with analgesic and antioxidant properties. *Future Med. Chem.* 8(7):731-749**

Criado M., Mulet J., Sala F., Sala S., Colmena I., Gandia L.,

Bautista-Aguilera OM., Samadi A., Chioua M., Marco-Contelles J. N-Benzylpiperidine Derivatives as alpha7 Nicotinic Receptor Antagonists. **ACS Chem. Neurosci.** 7(8):1157-1165

Cruz-Martinez P., Gonzalez-Granero S., Molina-Navarro MM., Pacheco-Torres J., Garcia-Verdugo JM, Geijo-Barrientos E., Jones J., Martinez S. Intraventricular injections of mesenchymal stem cells activate endogenous functional remyelination in a chronic demyelinating murine model. **Cell Death Dis.** 7:e-2223

Cuchillo-Ibañez I., Mata-Balaguer T., Balmaceda V., Arranz JJ., Nimpf J., Sáez-Valero J. The β -amyloid peptide compromises Reelin signaling in Alzheimer's disease. **Sci Rep** 6:Art.numb.-31646

De la Peña E., Gomis A., Ferrer-Montiel A., Belmonte C. TRPV1 channel modulation by hyaluronan reduces pain. **Channels** 10(2):81-82

Dudek M., Canals S., Sommer WH., Hyytia P. Modulation of nucleus accumbens connectivity by alcohol drinking and naltrexone in alcohol-preferring rats: A manganese-enhanced magnetic resonance imaging study. **Eur. Neuropsychopharmacol.** 26(3):445-455

FernandezV., Llinares-Benadero C., BorrellV. Cerebral cortex expansion and folding: what have we learned?. **Embo J.** 35(10):1021-1044

Ferrati G., Martini FJ., Maravall M. Presynaptic Adenosine Receptor-Mediated Regulation of Diverse Thalamocortical Short-Term Plasticity in

the Mouse Whisker Pathway. **Front. Neural Circuits** 10:art-9

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** 26(4):1619-33

Florez-Paz D., Bali KK., Kuner R., Gomis A. A critical role for Piezo2 channels in the mechanotransduction of mouse proprioceptive neurons. **Sci Rep** 6:Art-25923

Florio M., Borrell V., Huttner WB. Human-specific genomic signatures of neocortical expansion. **Curr. Opin. Neurobiol.** 42:33-44

Garcia-Calero E., Botella-Lopez A., Bahamonde O., Perez-Balaguer A., Martinez S. FoxP2 protein levels regulate cell morphology changes and migration patterns in the vertebrate developing telencephalon. **Brain Struct Funct** 221(6):2905-2917

Garcia-Calero E., Martinez S. FoxP1 Protein Shows Differential Layer Expression in the Parahippocampal Domain among Bird Species. **Brain Behav. Evol.** 87(4):242-251

Garcia-Gonzalez D., Murcia-Belmonte V., Esteban PF., Ortega F., Diaz D., Sanchez-Vera I., Lebron-Galan R., Escobar-Castañondo L., Martinez-Millan L., Weruaga E., Garcia-Verdugo JM., Berninger B., De Castro F. Anosmin-1 over-expression increases adult neurogenesis in the subventricular zone and neuroblast migration to the olfactory

bulb. Brain Struct Funct 221(1):239-260

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.** 21(4):847-858

Gezelius H., Moreno-Juan V., Mezzera C., Thakurela S., Rodriguez-Malmierca LM., Pistolic J., Benes V., Tiwari VK., Lopez-Bendito G. **Genetic Labeling of Nuclei-Specific Thalamocortical Neurons Reveals Putative Sensory-Modality Specific Genes. Cereb. Cortex** in press:-

Gomez-Marin A., Oron E., Gakamsky A., Valente D., Benjamini Y., Golani I. **Generative rules of Drosophila locomotor behavior as a candidate homology across phyla. Sci Rep** 6:Art-27555

Gomez-Marin A., Stephens GJ., Brown AEX. **Hierarchical compression of Caenorhabditis elegans locomotion reveals phenotypic differences in the organization of behaviour. J. R. Soc. Interface** 13(121):pii-20160466

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

Hadar R., Vengeliene V., Barroeta Hlusicke E., Canals S., Noori HR., Wieske F., Rummel J., Harnack D., Heinz A., Spanagel R., Winter C. **Paradoxical augmented relapse in alcohol-dependent rats during deep-brain stimulation in the nucleus accumbens. Transl. Psychiatr.** 6(6):e-840

Izquierdo-Serra M., Bautista-Barrufet A., Trapero A., Garrido-Charles A., Diaz-Tahoces A., Camarero N., Pittolo S., Valbuena S., Perez-Jimenez A., Gay M., Garcia-Moll A., Rodriguez-Eschrich C., Lerma J., de la Villa P., Fernandez E., Pericas MA., Llebaria A., Gorostiza P. **Optical control of endogenous receptors and cellular excitability using targeted covalent photoswitches. Nat. Commun.** 7:Art-12221

Kovacs I., Dienes L., Perenyi K., Quirce S., Luna C., Mizerska K., Acosta MC., Belmonte C., Gallar J. **Lacosamide diminishes dryness-induced hyperexcitability of corneal cold sensitive nerve terminals. Eur. J. Pharmacol.** 787:2-8

Kovacs I., Luna C., Quirce S., Mizerska K., Callejo G., Riestra A., Fernandez-Sanchez L., Meseguer VM., Cuenca N., Merayo-Llodes J., Acosta MC., Gasull X., Belmonte C., Gallar J. **Abnormal activity of corneal cold thermoreceptors underlies the unpleasant sensations in dry eye disease. Pain** 157(2):399-417

Leppa E., Linden AM., Aller MI., Wulff P., Vekovischeva O., Luscher B., Luddens H., Wisden W., Korpi ER. **Increased Motor-Impairing Effects of the Neuroactive Steroid Pregnanolone in Mice with Targeted Inactivation of the GABAA Receptor $\alpha 2$ Subunit in the Cerebellum. Front. Pharmacol.** 7:403-

- Madrigal MP, Moreno-Bravo JA, Martinez-Lopez JE, Martinez S, Puellas E. **Mesencephalic origin of the rostral Substantia nigra pars reticulata.** *Brain Struct Funct* 221(3):1403-1412
- Mandriani B, Castellana S, Rinaldi C, Manzoni M, Venuto S, Rodriguez-Aznar E, Galceran J, Nieto MA, Borsani G, Monti E, Mazza T, Merla G, Micale L. **Identification of p53-target genes in Danio rerio.** *Sci Rep* 6:Art-32474
- Marcucci F, Murcia-Belmonte V, Wang Q, Coca Y, Ferreiro-Galve S, Kuwajima T, Khalid S, Ross ME, Mason C, Herrera E. **The Ciliary Margin Zone of the Mammalian Retina Generates Retinal Ganglion Cells.** *Cell Reports* 17(12):3153-3164
- 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* 221(6):3095-3109
- Martinez-Martinez MA, De Juan Romero C, Fernandez V, Cardenas A, Götz M, Borrell V. **A restricted period for formation of outer subventricular zone defined by Cdh1 and Trnp1 levels.** *Nat. Commun.* 7:art. nº-11812
- Mezzerà C, Lopez-Bendito G. **Cross-modal plasticity in sensory deprived animal models: From the thalamocortical development point of view.** *J. Chem. Neuroanat.* 75(Pt A):32-40
- Molina-Cimadevila MJ, Garcia-Robles T, Muñoz-Mediavilla C, Brito-Casillas Y, Wagner AM, Rey P, Sanchez A. **Treatment and re-characterization of mouse obstructive genitourinary syndrome.** *Lab Anim.* 45(6):225-232
- Moreno A, Morris R, Canals S. **Frequency-Dependent Gating of Hippocampal-Neocortical Interactions.** *Cereb. Cortex* 26(5):2105-2114
- Moreno-Bravo JA, Martinez-Lopez JE, Madrigal MP, Kim M, Mastick GS, Lopez-Bendito G, Martinez S, Puellas E. **Developmental guidance of the retroflex tract at its bending point involves Robo1-Slit2-mediated floor plate repulsion.** *Brain Struct Funct* 221(1):665-678
- Murcia-Belmonte V, Astillero-Lopez V, Esteban PF. **Anosmin 1 interacts with the prokineticin receptor 2 in vitro indicating a molecular link between both proteins in the pathogenesis of kallmann syndrome.** *Protein Pept. Lett.* 23(7):650-655
- 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* 221(3):1365-1385
- Oswald F, Rodriguez P, Giaimo BD, Antonello ZA, Mira L, Mittler G, Thiel VN, Collins KJ, Tabaja N, Cizelsky W, Rothe M, Kuhl M, Ferrante F, Hein K, Kovall RA, Dominguez M, Borggreffe T. **A phospho-dependent mechanism involving NCoR and KMT2D controls a permissive chromatin state at Notch target genes.** *Nucleic Acids Res.* 44(10):4703-4720
- Palacios-Filardo J, Aller MI, Lerma J. **Synaptic Targeting of Kainate Receptors.** *Cereb. Cortex* 26(4):1464-1472

- Pardo L., Schlüter A., Valor LM., Barco A., Giralte M., Golbano A., Hidalgo J., Jia P., Zhao Z., Jove M., Portero-Otin M., Ruiz M., Gimenez-Llort L., Masgrau R., Pujol A., Galea E. Targeted activation of CREB in reactive astrocytes is neuroprotective in focal acute cortical injury. **Glia** 64(5):853-74
- Perez-Otaño I., Larsen RS., Wesseling JF. Emerging roles of GluN3-containing NMDA receptors in the CNS. **Nat. Rev. Neurosci.** 17(10):623-635
- Pitas A., Albarracín AL., Molano-Mazon M., Maravall M. Variable temporal integration of stimulus patterns in the mouse barrel cortex. **Cereb. Cortex** in press:-
- Polyzos A., Holt A., Brown C., Cosme C., Wipf P., Gomez-Marin A., Castro MR., Ayala-Peña S., McMurray CT. Mitochondrial targeting of XJB-5-131 attenuates or improves pathophysiology in HdhQ150 animals with well-developed disease phenotypes. **Hum. Mol. Genet.** 25(9):1792-802
- Rodríguez-Arias M., Navarrete F., Blanco-Gandia MC., Arenas MC., Bartoll-Andrés A., Aguilar MA., Rubio G., Miñarro J., Manzanares J. Social defeat in adolescent mice increases vulnerability to alcohol consumption. **Addict. Biol.** 21(1):87-97
- Rovira V., Geijo-Barrientos E. Intra- and interhemispheric propagation of electrophysiological synchronous activity and its modulation by serotonin in the cingulate cortex of juvenile mice. **PLoS ONE** 11(3):Art-e0150092
- Ruiz-Lopez FJ., Guardiola J., Izura V., Gomez-Espuch J., Iñiesta F., Blanquer M., Lopez-San Roman J., Saez V., De Mingo P., Martínez S., Moraleda JM. Breathing pattern in a phase I clinical trial of intraspinal injection of autologous bone marrow mononuclear cells in patients with amyotrophic lateral sclerosis. **Respir. Physiol. Neuro.** 221:54-58
- Ruiz-Reig N., Andrés B., Huilgol D., Grove EA., Tissir F., Tole S., Theil T., Herrera E., Fairen A. Lateral Thalamic Eminence: A Novel Origin for mGluR1/Lot Cells. **Cereb. Cortex** in press:-
- Shaikh MN., Gutierrez-Aviño F., Colonques J., Ceron J., Hammerle B., Tejedor FJ. Minibrain drives the Dacapo-dependent cell cycle exit of neurons in the Drosophila brain by promoting asense and prospero expression. **Development** 143(17):3195-3205
- Sogorb-Esteve A., Garcia-Ayllon MS., Fortea J., Sanchez-Valle R., Lleo A., Molinuevo JL., Saez-Valero J. Cerebrospinal fluid Presenilin-1 increases at asymptomatic stage in genetically determined Alzheimer's disease. **Mol. Neurodegener.** 11:66-77
- Takeuchi T., Duzsikiewicz AJ., Sonneborn A., Spooner PA., Yamasaki M., Watanabe M., Smith CC., Fernandez G., Deisseroth K., Greene RW., Morris RG. Locus coeruleus and dopaminergic consolidation of everyday memory. **Nature** 537(7620):357-362
- Touzot A., Ruiz-Reig N., Vitalis T., Studer M. Molecular control of two novel migratory paths for CGE-derived interneurons in the developing mouse brain. **Development** 143(10):1753-1765

Valbuena S., Lerma J. Non-canonical Signaling, the Hidden Life of Ligand-Gated Ion Channels. **Neuron** 92(2):316-329

Viana F. TRPA1 channels: molecular sentinels of cellular stress and tissue damage. **J. Physiol.-London** 594(15):4151-4169

Villanueva J., Gimenez-Molina Y., Viniegra S., Gutierrez LM. F-actin cytoskeleton and the fate of organelles in chromaffin cells. **J. Neurochem.** 137(6):860-866

Zago M., Lacquaniti F., Gomez-Marin A. The speed-curvature power law in *Drosophila* larval locomotion. **Biol. Lett.** 12:Art-20160597

Editorial

Grubb MS., Hoogenraad CC., Schwabe L., Lopez-Bendito G. Editorial. Moving on: mobility for early-career neuroscientists. **Eur. J. Neurosci.** 44(6):2285-90

Lerma J. Editorial. New developments in Neuroscience for 2017. **Neuroscience** 343:298-299

Lerma J. Editorial. Serving Neuroscience, serving IBRO, serving neuroscientists. **Neuroscience** 312:260-261

Lerma J. Editorial. The Brain Prize 2016: A prize not to forget **Neuroscience** 321:vi-viii

Merlo D., Cuchillo-Ibañez I., Parlato R., Rammes G. Editorial. DNA Damage,

Neurodegeneration, and Synaptic Plasticity. **Neural. Plast.** 2016:Art-1206840

Nakamura H., Martinez S. Editorial. Preface to the special issue, 'Embryonic and adult neurogenesis in vertebrate'. **Dev. Growth Diff.** 58(5):425-426

Poirazi P., Belin D., Graff J., Hanganu-Opatz IL., Lopez-Bendito G. Editorial. Balancing family with a successful career in neuroscience. **Eur. J. Neurosci.** 44(2):1797-803

Schwabe L., Lopez-Bendito G., Ribeiro C. Editorial. Getting published: how to write a successful neuroscience paper. **Eur. J. Neurosci.** 43(8):992-996

Noticia

Moreno Del Val G. Microsurgical and percutaneous epididymal sperm aspiration for sperm collection from live

mice. **J. Amer. Assoc. Lab. Anim. Sci.** 55(1):8-8

Review

Cuchillo-Ibañez I., Balmaceda V., Mata-Balaguer T., Lopez-Font I., Saez-Valero J. Reelin in Alzheimer's Disease, Increased Levels but Impaired Signaling: When More is Less. **Journal Alzheimer Disease.** 52(2):403-416

Fiorenza A., Barco A. Role of Dicer and the miRNA system in neuronal plasticity and brain function. **Neurobiol. Learn. Mem.** 51074-7427:(16)30055-7

Gomez-Marin A., Mainen ZF. Expanding perspectives on cognition in humans, animals, and machines. **Curr. Opin. Neurobiol.** 37:85-91

Habich A., Canals S., Kloppel S. Tuning noninvasive brain stimulation with MRI to cope with intersubject variability. **Curr. Opin. Neurol.** 29(4):453-458

Medrano-Fernandez A., Barco A. Nuclear organization and 3D chromatin architecture in cognition and neuropsychiatric disorders. **Mol. Brain** 9(1):83-83

Meunier FA., Gutierrez LM. Captivating New Roles of F-Actin Cortex in Exocytosis and Bulk Endocytosis in Neurosecretory

Cells. **Trends Neurosci.** 39(9):605-613

Nieto MA., Huang RYJ., Jackson RA., Thiery JP. EMT:2016. **Cell** 166(1):21-45

Pombero A., Garcia-Lopez R., Martinez S. Brain mesenchymal stem cells: physiology and pathological implications. **Dev. Growth Diff.** 58(5):469-480

- 08/01/16 **Development of the CRISPR-Cas technologies**
Dr. Francis Mojica *Universidad de Alicante*
- 15/01/16 **Understanding muscle stem cell regenerative decline in aging**
Dra. Pura Muñoz *UPF, Barcelona*
- 22/01/16 **Insights from genetic and genomic approaches into the understanding of brain cortical development**
Dr. Jamel Chelly *Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire, Université Strasbourg, France*
- 29/01/16 **Using zebrafish to study myelinated axons in vivo**
Dr. David Lyons *Centre for Neuroregeneration, University of Edinburgh*
- 05/02/16 **Sex Circuits and Brain Maps**
Dr. Greg Jefferis *MRC Laboratory of Molecular Biology, Cambridge, UK*
- 12/02/16 **The retinal pigment epithelium: close interaction partner of the photoreceptors and interface between retina & the body system**
Dr. Olaf Strauss *Charité- Universitätsmedizin Berlin, Germany*
- 26/02/16 **Dissecting the functions of inhibitory dorsal horn neurons**
Dr. Hanns Ulrich Zeilhofer *University of Zurich, Switzerland*
- 04/03/16 **From molecular and cellular mechanisms underlying cortical-dependent memories to cognitive enhancers**
Dr. Kobi Rosenblum *University of Haifa, Israel*
- 11/03/16 **Tell me how you fire and I'll tell you how you wire**
Dra. Marta Nieto *CNB-CSIC, Madrid*

- 23/03/16 **Ensuring 'just-right' Wnt signalling during development**
Dr. Jean Paul Vincent *The Crick Institute, London, UK*
- 15/04/16 **Mechanisms of Axon Growth and Regeneration**
Dr. Frank Bradke *German Center For Neurodegenerative Diseases (DZNE), Bonn, Germany*
- 22/04/16 **The Arc of synaptic memory**
Dr. Clive Bramham *University of Bergen, Norway*
- 29/04/16 **Novel mechanisms regulating axonal branching and synaptic specificity in the CNS**
Dr. Dietmar Schmucker *VIB Vesalius Research Center, Leuven, Belgium*
- 06/05/16 **The role of spontaneous activity in cortical development**
Dr. Matthias Kaschube *Frankfurt Institute for Advanced Studies, Goethe University, Frankfurt - Germany*
- 13/05/16 **From actions to habits to compulsions in cocaine addiction: neural systems and emerging endophenotypes**
Dr. Barry Everitt *University of Cambridge, UK*
- 20/05/16 **A novel class of RNAPIII-regulated neuronal enhancers in developing neurons**
Dra. Antonella Riccio *UCL, London, UK*
- 27/05/16 **Cognitive processing by metastable states**
Dr. Emili Balaguer *Bournemouth University, UK*
- 30/05/16 **Detoxified botulinum molecules for chronic pain relief.**
Dr. Bazbek Davletov *University of Sheffield, UK*

- 02/06/16 **Stability and plasticity of inhibitory synapses beyond super-resolution**
Dr. Antoine Triller *Institut de Biologie de l'École Normale Supérieure, Paris, France*
- 03/06/16 **How Spontaneous Activity Wires the Developing Brain prior to Experience**
Dr. Christian Lohmann *Netherlands Institute for Neuroscience*
- 06/06/16 **Mesa Redonda con los Premios Nobel de Medicina, Dres. Hamilton Smith y Erwin Neher.**
Dr. Hamilton Smith y Dr. Erwin Neher *Instituto de Neurociencias*
- 09/06/16 **BSC at a Glance**
Dr. Mateo Valero *Barcelona Supercomputing Center, Barcelona*
- 15/07/16 **Cell Fate Decisions during Somatic Cell Reprogramming**
Dr. Duangqing Pei *Guangzhou Institutes of Biomedicine and Health, China*
- 20/07/16 **Brain substrates for human motor learning.**
Dr. Jerome Sanes *Brown University, Providence, USA*
- 16/09/16 **Basal Ganglia neural circuits underlying sensorimotor functions**
Dr. Gilad Silberberg *Department of Neuroscience, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden*
- 23/09/16 **Imaging and treating pre-metastatic niches in melanoma**
Dra. Marisol Soengas *CNIO, Madrid*
- 29/09/16 **Microglial proliferation in health and disease**
Dr. Diego Gomez-Nicola *University of Southampton, UK.*

- 30/09/16 **Genetic Dissection of Neuron and Glia Genesis using Mosaic Analysis with Double Markers**
Dr. Simon Hippenmeyer *IST, Klosterneuburg, Austria*
- 06/10/16 **Self and non-self as a fundamental distinction in learning**
Dr. Björn Brembs *Universität Regensburg*
- 07/10/16 **What can neuroscience learn from the visual arts? Perception of three-dimensional space**
Dr. Colin Blakemore *University of Oxford, UK*
- 21/10/16 **Roles of T-type calcium channels in chronic pain: from sensory afferences to spinal networks**
Dr. Emmanuel Bourinet *Institut de Génomique Fonctionnelle, Montpellier, France*
- 28/10/16 **Optical probing and optogenetic of TREK channels physiology**
Dr. Guillaume Sandoz *Institut Valrose de Biologie, Nice, France*
- 04/11/16 **Studying Neural Circuit Computations in Zebrafish Brain**
Dr. Emre Yaksi *Kavli Institute for Systems Neuroscience /Centre for Neural Computation, Trondheim, Norway*
- 18/11/16 **Cell polarity and tissue morphogenesis**
Dr Barry Thompson *The Francis Crick Institute, London, UK*
- 25/11/16 **The small G protein Arl8B controls the number & position of chick retinal ganglion cell axon branches**
Dr. Uwe Drescher *King's College, London, UK*
- 02/12/16 **How oligodendrocytes form myelin and support axons**
Dr. Mikael Simons *Max Planck Institute for Experimental Medicine*

13/12/16 **Sensorimotor control of Drosophila larval chemotaxis**
Dr. Ibrahim Taştekin *EMBL-CRG Center for Genomic Regulation*

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

26/01/16 **¿Cómo se forman los circuitos que permiten coordinar nuestros movimientos?**
Dra. Eloísa Herrera González de Molina *Instituto de Neurociencias*

25/02/16 **La genética y el lenguaje de las células**
Dr. Luis García Alonso *Instituto de Neurociencias*

12/04/16 **Cómo la herencia y el entorno moldean nuestro cerebro.**
Dr. Angel Barco Guerrero *Instituto de Neurociencias*

26/04/16 **Divide (Bien) y Vencerás: Relevancia del Modo de División Celular en el Desarrollo y en Tumorigénesis**
Dra. Ana Carmena *Instituto de Neurociencias*

31/05/16 **No me chilles que no te veo: Función del tálamo en los circuitos neuronales**
Dra. Guillermina López Bendito *Instituto de Neurociencias*

29/06/16 **Música y Neurociencia.**
Dr. Miguel Valdeolmillos *Instituto de Neurociencias*

03/11/16 **¿Cómo se genera la diversidad celular en nuestro cerebro?**
Dr. Javier Morante *Instituto de Neurociencias*

29/11/16 **"¿Mejor solo que mal acompañado?"**
Dra. Cristina Márquez Vega *Instituto de Neurociencias*

Bartolini , Giorgia **Molecular Mechanisms Regulating the Intracortical Migration of Interneurons.**

Dr. Oscar Marín Parra 03-06-2016

Cárdenas Castelló , Adrián **Robo Receptors Regulate Neurogenesis along Vertebrate Brain Evolution.**

Dr. Víctor Borrell Franco 21-11-2016

Florez Paz , Danny Mauricio **Caracterización Biofísica y Mecánica de Neuronas Propioceptoras en Ratón.**

Dra. Ana Gomis García 13-06-2016

Gomis Pont , Alexandra **The Eyes of the Moral Mind: Affect Based-gain Control & Contextual Modulation of Moral Decisions.**

Dr. Luis Martínez Otero 28-10-2016

Murillo Rodríguez , Blanca **Papel del Factor de Transcripción ZIC2 en la Migración de Diferentes Poblaciones Prosencefálicas Durante el Desarrollo del SNC.**

Dra. Eloisa Herrera González de Molina 07-11-2016

Pitas , Anna **Neuronal Coding & Integration of Temporal Patterns in the Barrel Cortex.**

Dr. Miguel Maravall Rodríguez 07-10-2016

Rives Quinto , Noemi **Analysis of the Drosophila asymmetric cell division regulator Canoe/Afadin in tumorigenesis.**

Dra. Ana Carmen de la Cruz 10-03-2016

Ruiz Reig , Nuria **Characterization & fate mapping of the thalamic eminence & the caudoventral pallium in mice.**

Dr. Alfonso Fairén Carrión y Dra. Eloísa Herrera González de Molina 01-03-2016

Sempere Ferrández , Alejandro **The callosal contribution to cortical circuits.**

Dr. Emilio Geijo Barrientos 15-12-2016

13th Christmas Meeting of the Instituto de Neurociencias

7th Congreso sobre el Síndrome 5p y Enfermedades Raras

11th IN Progress Report Workshop.

"Brain Awareness Week 2016" Instituto de Neurociencias Puertas Abiertas

"Brain Awareness Week 2016" Ciclo "Cerebro y Sociedad": "Neurociencia & Violencia"

Writing in Science Course





Neurociencia & Violencia

Ciclo "Cerebro y Sociedad"
Semana Mundial del Cerebro. 14-20 de Marzo, 2016


INFORMACIÓN
Club Información
Avenida Doctor Rico 17
Alicante
14 Marzo, 19:00

10:00 Inauguración de la Semana Mundial del Cerebro: Jesús Toledo Pastor Cuasna, Rector de la Universidad Miguel Hernández en Elche.

10:30 Ciclo Cerebro y Sociedad, Mesa Redonda: Juan López, Profesor de Neurociencias, IMB-CSIC; Antoni Gual, Coordinador de Formación en la Universidad de las Illes Balears; Luis Martínez Otero, Coordinador de Formación, IMB-CSIC.

La violencia es un problema social complejo. Con frecuencia, los delitos cometidos a partir de la ira se interpretan como un acto de ira pura, pero la evidencia científica nos demuestra que la ira es un fenómeno complejo que involucra procesos de control del cerebro, el comportamiento humano tiene mucho que decir en su desarrollo. Los procesos de ira se ven afectados por factores genéticos, ambientales y sociales, y por lo tanto, la violencia es un fenómeno complejo que puede ser abordado de manera preventiva y terapéutica.

Coordinador: Juan Toledo Pastor Cuasna



 INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

13th Christmas Meeting
 21-22 December 2016
 Alicante, Spain

Organizado por:
 Arthur Kornhuber (Technical University of Munich)





Richard Morris

Neurocientífico de la Universidad de Edimburgo. La investigación avanza y en una década puede haber una cura para dolencias como el alzhéimer. Richard Morris, también catedrático en el Instituto de Neurociencias, sostiene que esta cura puede venir de la mano de una vacuna, de la genética o del conocimiento de los procesos bioquímicos que ocurren en el cerebro.

«En el plazo de diez años podemos tener una cura para el alzhéimer»

PINO ALBEROLA

El científico Richard Morris fue el encargado de clausurar la pasada semana el primer congreso de estudiantes de doctorado y postdoctorado «Construyendo neurociencias, el futuro de un campo interdisciplinar». Un encuentro organizado íntegramente por los estudiantes del Instituto de Neurociencias, en el marco del programa Severo Ochoa. El congreso contó con la presencia de destacados científicos a nivel internacional y de más de 150 participantes llegados de distintos países.

¿Su trabajo destaca a nivel internacional por haber realizado contribuciones a la neurobiología del aprendizaje y la memoria. ¿en qué consisten sus principales líneas de investigación?
¿Actualmente estamos viendo cómo el cerebro se modifica para aprender y cómo las conexiones cerebrales cambian durante el proceso de aprendizaje. Aún queda mucho camino por recorrer, pero se podrá trasladar a los humanos y entender cómo se desarrolla el aprendizaje en niños y en personas que tienen proble-

« El problema del cerebro es que está dentro de una caja ósea, por lo que no se pueden hacer mediciones directas»

mas de memoria para tratar de buscar una solución.
¿Aún no habíamos sido capaces de ver cómo cambia nuestro cerebro durante el aprendizaje?
¿Estudiar el cerebro es extremadamente complejo, porque va encerrado en una caja ósea y no se puede mirar. Pero actualmente hay un desarrollo de técnicas que permiten investigar, aunque no de manera invasiva. El problema es que en el cerebro no se pueden hacer mediciones directas, pero todo el mundo quiere saber qué pasa ahí dentro. Para ello se utilizan los modelos de animales.
¿Es cierto entonces eso de que sólo conocemos una parte muy pequeña del cerebro humano?
¿Sí y no. Sabemos mucho sobre el cerebro, sobre su estructura. No

me gusta la gente que dice que no sabemos apenas nada. Sabemos mucho sobre neuronas a nivel individual, cómo se comunican, cómo se forman los circuitos... pero queda mucho, porque es complejo. Hay que desarrollar nuevas técnicas para ver qué sucede en un circuito complejo.
¿Estamos próximos a ver la cura del alzhéimer o nos tendremos que conformar con detectar la enfermedad de manera cada vez más temprana?
¿Se trata de una patología muy compleja, aunque se están encontrando los cambios químicos que ocurren en el cerebro durante el alzhéimer, así como las modificaciones que hay a nivel de los genes y todavía se tienen que desarrollar nuevas técnicas. Pero en mi opinión, estamos adquiriendo un nivel de conocimiento, que nos va a permitir incluso curar la enfermedad. También hay vacunas que están funcionando en animales. Posiblemente en el plazo de 10 años se pueda tener esta cura de la mano de la vacuna o en el campo de la genética y los procesos bioquímicos.
¿Estamos pagando un precio muy alto, en forma de enferme-



El investigador Richard Morris.

dades neurodegenerativas, por querer vivir demasiado?
¿No, se puede tener una vejez sana sin mayores complicaciones. Estamos aprendiendo sobre esto.
¿Por qué los recuerdos y la memoria son importantes para el ser humano?
¿Imagina que no tienes memoria, que eres incapaz de recordar lo que hiciste ayer... la vida sería completamente diferente. Los recuerdos ayudan a disfrutar de la vida y a aprender cosas. Si sólo recordamos lo que aprendemos en ese instante, sería un desastre.
¿Las nuevas tecnologías, están haciendo que tengamos un

cerebro cada vez más vago?
¿Puede parecerlo, porque ya no tenemos que recordar ni los números de nuestros amigos y familiares. Eso lo hace el teléfono, que se ha convertido en una especie de cerebro externo. Pero yo no diría que nuestro cerebro sea ahora más vago, es simplemente diferente. Las nuevas tecnologías en realidad nos ayudan a relacionarnos con más gente y de una manera mejor.
¿Algún consejo para esquivar el alzhéimer?
¿Mantenerse activo, física y cerebralmente. Existe una correlación clara entre estos dos elementos y la enfermedad.