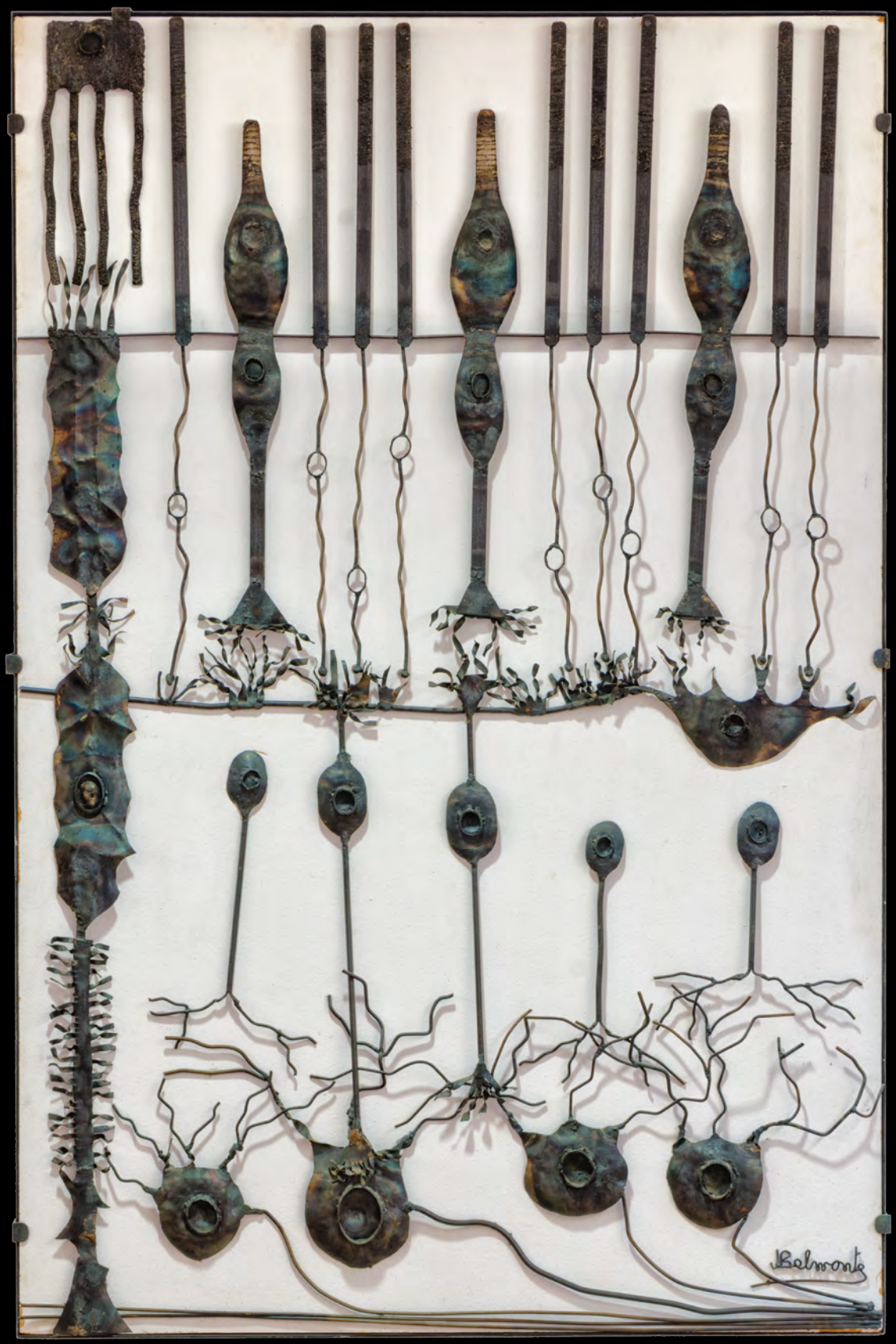
Instituto de Neurociencias UMH-CSIC

Memoria Anual 2021



INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

CSIC

UNIVERSITAS Miguel Hernández

Obra de la portada: "**La retina según Cajal**"

Escultura en hierro de José Belmonte González, 1986

Índice

4 Salutación
5 Quiénes somos
7 Dónde estamos
8 Qué hacemos
10 El Instituto en cifras
11 Plan estratégico y Líneas de investigación
12 Departamentos y Grupos de investigación
83 Instalaciones y Servicios
91 Investigaciones destacadas
93 Eventos científicos
95 Educación y formación: Programa de Máster y Doctorado
97 Innovación: UCIE
98 Traslación
99 Actividades de comunicación
100 Premios y distinciones 2021
101 Alianzas y colaboraciones

ANEXOS
106 Publicaciones 2021
111 Seminarios 2021
113 Tesis doctorales 2021

Salutación

Dr. Ángel Barco, director del Instituto de Neurociencias

Como para muchos de nosotros, 2021 también fue un año de transición para el Instituto de Neurociencias (IN). Comenzamos a salir de la pandemia de COVID-19 y abrazamos una nueva normalidad en la que pudimos regresar a la ocupación total de los laboratorios y las reuniones en persona, pero mantuvimos la distancia social y las restricciones de movilidad. Este año también representó el final del Plan Estratégico desarrollado por el IN entre 2018 y 2021 y la preparación de un nuevo y emocionante Plan Estratégico para el período 2022-2025. El nuevo plan incluye el lanzamiento de ocho Programas de Investigación y varios cambios organizacionales, algunos de los cuales ya se iniciaron durante 2021, que esperamos contribuyan a fortalecer nuestra institución, favorecer la investigación colaborativa y nutrir el talento joven. Durante 2021, el IN mantuvo su trayectoria positiva, aumentando el número y la calidad de nuestras publicaciones científicas y atrayendo financiación de agencias y fundaciones internacionales, europeas, españolas y regionales. Estos logros han sido posibles gracias al excelente trabajo y profesionalidad de nuestros investigadores, técnicos y personal administrativo. Importantes retos se avecinan, como la renovación de nuestra acreditación como Centro de Excelencia Severo Ochoa y las dificultades derivadas de nuestro éxito en la captación de investigadores con talento y la incorporación de nuevas tecnologías en convocatorias competitivas, lo que nos llevó a superar las capacidades originales de nuestro edificio. Gracias a la calidad y dedicación de nuestro personal y al apoyo continuo de nuestras instituciones parentales, CSIC y UMH, confiamos en nuestra capacidad para superar estos retos. Me gustaría terminar esta breve introducción a nuestro informe científico para el año 2021 agradeciendo y felicitando a todos los empleados del IN por su invaluable contribución a la excelencia y vitalidad de nuestra institución.

Dónde estamos

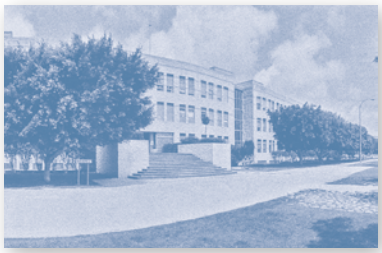
El IN, centro mixto del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y de la Universidad Miguel Hernández de Elche (UMH), es hoy el mayor centro financiado con fondos públicos dedicado a la investigación del cerebro en España. Más de 300 personas dedican su talento y esfuerzo a progresar en nuestra comprensión de las bases biológicas de la función cerebral y los mecanismos de la enfermedad cerebral. El IN mantiene una relación equilibrada entre hombres y mujeres, incluso en los puestos directivos más altos, y un alto nivel de internacionalidad. La acreditación como "Centro de Excelencia Severo Ochoa" en 2014 y su renovación en 2018 nos han permitido desarrollar un programa de investigación ambicioso y multidisciplinar, emprender nuevas iniciativas metodológicas y reclutar jóvenes investigadores con talento.

Un poco de historia

En 1990, la Generalitat Valenciana reconoció formalmente al Instituto de Neurociencias (IN) de

la Universidad de Alicante (UA) como Instituto Universitario, constituido por un grupo de sus investigadores que, desde 1985, se había dedicado al estudio de la estructura y función del sistema nervioso. Los miembros del nuevo Instituto comenzaron a compartir no solo sus ideas, sino también fondos y recursos para mejorar su entorno de investigación. Al mismo tiempo, se creó un programa de doctorado para capacitar a jóvenes científicos en el campo de la neurociencia. Cinco años más tarde, el IN se convirtió en una "Unidad Asociada" del Instituto Cajal del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), y los dos primeros grupos de investigación del CSIC se trasladaron a la "Unidad Asociada" en Alicante. En 1996, el Instituto junto con la Facultad de Medicina fue transferido a la recién creada Universidad Miguel Hernández de Elche (UMH). Durante este período, el

Universidad de Alicante — 1985
Un grupo de investigadores se dedicaron a estudiar la estructura y funciones del sistema nervioso



Instituto Universitario — 1990
reconocido formalmente por la Universidad de Alicante

Unidad Asociada — 1995
del Instituto Cajal CSIC

Universidad Miguel Hernández — 1996
traslado a la recién creada Universidad Miguel Hernández de Elche

Centro Mixto — 1999
UMH y CSIC

Construcción — 2001
del nuevo edificio

Traslado — 2004
al nuevo edificio

Inauguración — 2005
por su majestad la Reina Sofía

Consolider-Ingenio grant — 2007
recibida por el IN

Consolider

Distinción Severo Ochoa — 2014
recibida por el IN

EXCELENCIA SEVERO OCHOA

Instituto estuvo ubicado físicamente en el edificio de la Facultad de Medicina, en el sitio del Campus de San Juan.

El 20 de julio de 1999 se creó formalmente el IN como Centro Mixto de la UMH y el CSIC. Dos años después, la UMH inició la construcción de un nuevo edificio dedicado a albergar el IN con el apoyo de la Generalitat Valenciana. El mobiliario y el equipo de laboratorio fueron proporcionados por el CSIC. Los investigadores se mudaron a las nuevas instalaciones en 2004, mientras que el edificio fue inaugurado oficialmente el 26 de septiembre de 2005 por su majestad la reina Sofía de España.

20º Aniversario del IN

Los años posteriores a la reubicación del IN en su edificio actual coincidieron con un importante periodo de expansión, lo que dio lugar a que el IN se convirtiera en el mayor instituto español dedicado al estudio del sistema nervioso y sus patologías.

El incremento de personal ha sido tanto en investigadores jóvenes como senior, varios de ellos de reconocido prestigio internacional. La beca de investigación Consolider-Ingenio recibida en 2007 proporcionó una base sólida para el crecimiento y consolidación del IN como referencia nacional en la investigación en Neurociencia. Posteriormente, la acreditación como "**Centro de Excelencia Severo Ochoa**" en 2014 y su renovación en 2018 posibilitó la consolidación de nuestro proyecto a través del desarrollo de un ambicioso y multidisciplinar programa de investigación.

El IN acoge actualmente 35 grupos de investigación con más de 250 investigadores (Ver gráfico IN en Números: Personal). Seguimos avanzando hacia nuestro objetivo de una mejor comprensión del cerebro y sus trastornos y nos mantenemos como el buque insignia de la investigación en neurociencia en España.

EXCELENCIA SEVERO OCHOA

2018 **Renovación de la SO** recibida por el IN

20 Años UMH - CSIC 2019

1999 - 2019 20 AÑOS INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

CSIC Consejo Superior de Investigaciones Científicas

UNIVERSITAS Miguel Hernández

INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

Dónde estamos

El IN está situado en la localidad de Sant Joan d'Alacant, a 7 Km de la ciudad de Alicante y a menos de 3 Km del Mar Mediterráneo, en una comarca favorecida por un clima excepcional durante todo el año. El IN está situado en el Campus de Ciencias de la Salud de la UMH, lo que brinda una amplia oportunidad de interacción con las Facultades de Medicina y Farmacia, el Hospital Universitario de San Juan, la Biblioteca de Ciencias de la Salud y otras instituciones ubicadas en el campus.

El IN alberga más de medio centenar de laboratorios para grupos de investigación independientes en un edificio de aproximadamente 9.000 m2 distribuidos en cuatro plantas. Aproximadamente el 30% del edificio alberga instalaciones comunes con equipos de investigación de última generación para la investigación de vanguardia en neurociencias.

L.M. Gutiérrez

Qué hacemos

La misión del IN es generar conocimiento fundamental sobre el desarrollo, estructura y función del sistema nervioso para avanzar en la comprensión de las raíces neurobiológicas del comportamiento humano y las enfermedades del sistema nervioso. El IN ofrece a sus investigadores un catálogo único de instalaciones y servicios técnicos y un entorno de apoyo y colaboración en el que perseguir preguntas de vanguardia en neurociencia. También nos hemos convertido en un centro de referencia en Europa para la formación en neurociencia a través de nuestros programas internacionales de Máster y Doctorado.

Los investigadores del IN no solo están comprometidos con el desafío de comprender cómo funciona el cerebro. El mundo actual exige que los conocimientos adquiridos en institutos de investigación básica como el IN se transfieran a la sociedad en forma de formación de profesionales altamente cualificados, aplicaciones, productos, tratamientos novedosos y conocimientos prácticos. Para asumir el reto de incrementar el impacto científico y técnico de nuestra investigación y su transferencia a la sociedad de forma integrada, hemos organizado nuestras iniciativas y proyectos en torno a cinco ejes de actuación:

El eje **INVESTIGACIÓN** (Coordinadores E Herrera & J Barbas) monitorea la producción científica y los indicadores bibliométricos, supervisa nuestros programas de seminarios científicos (externos e internos) y coordina la actividad de los Programas Científicos y la implementación de nuevas iniciativas relacionadas con la investigación a nivel institucional. También contamos con un Consejo Asesor Científico (SAB) externo que evalúa nuestra producción científica y asesora sobre la actividad investigadora y las estrategias del Instituto. Renovamos parcialmente nuestro SAB en 2021. El panel de 6 miembros es altamente internacional, interdisciplinario y equilibrado en cuanto al género. Su composición actual es:

Prof. Carmen Sandi (BMI, Lausana, Suiza) – Presidenta
Prof. Michael Häusser (UCL, Londres, Reino Unido)
Prof. Magdalena Götz (Helmholz Center Munich, Munich, Alemania)
Prof. María Blasco (CNIO, Madrid, España)
Dr. Alain Chedotal (Institut de la Vision, París, Francia)

One of the greatest challenges facing today's science and society is to understand the brain

El eje de **FORMACIÓN** (Coordinadores E. de la Peña y E. Geijo) supervisa nuestros diversos programas formativos. Estos incluyen: (i) Maestría de un año en Neurociencia llamada "Maestría Internacional en Neurociencia: del banco a la cabecera" (Director: E Geijo) que consiste en conferencias teóricas y ejercicios prácticos para introducir a los aprendices a una variedad de metodologías utilizadas para estudiar el sistema nervioso; (ii) Programa de Formación de Doctorado en Neurociencias (Director: E de la Peña) que imparte cursos y formación investigadora en diversas áreas de las neurociencias básicas y disciplinas afines (programación, estadística, etc.); iii) cursos de liderazgo y oportunidades de carrera para postdoctorados, y iv) cursos de promoción de la carrera y cursos especializados para el personal técnico y administrativo. Tanto el programa de maestría como el de doctorado forman parte de la red internacional de escuelas de neurociencia (NENS).

El eje **INNOVACIÓN** (Coordinadores S. Canals y J. Gallar) busca oportunidades para la generación de propiedad intelectual explotable y supervisa las actividades de la novedosa Unidad Científica de Innovación Empresarial. La oficina es responsable de identificar proyectos con potencial de traducción directa y los apoya en su proceso de transferencia. El eje también promueve actividades de innovación en el IN organizando seminarios sobre diferentes aspectos (por ejemplo, protección de la propiedad intelectual, patentes, creación de spin-offs). y representa a IN en ferias de innovación. Cierra la brecha con los médicos, las compañías farmacéuticas y biotecnológicas, facilitando un intercambio bidireccional que establece las condiciones más adecuadas para impulsar el descubrimiento y desarrollo de nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas.

El eje **TRASLACIÓN** (Coordinadores H. Cabedo y S. De Santis) busca oportunidades de colaboración y traducción a la clínica. El eje tiene como objetivo potenciar la colaboración entre investigadores y clínicos del IN, particularmente pero no exclusivamente de hospitales e instituciones de salud locales, y organizaciones de pacientes a través de reuniones y acuerdos de colaboración. Entre nuestros socios se encuentran el nuevo Instituto de Investigación Clínica y Biomédica de Alicante (ISABIAL), la Fundación para la Promoción de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana (FISABIO) y diferentes CIBERs y RICORs (redes dependientes del ISCIII, destinadas a coordinar la investigación española sobre las enfermedades humanas más prevalentes).

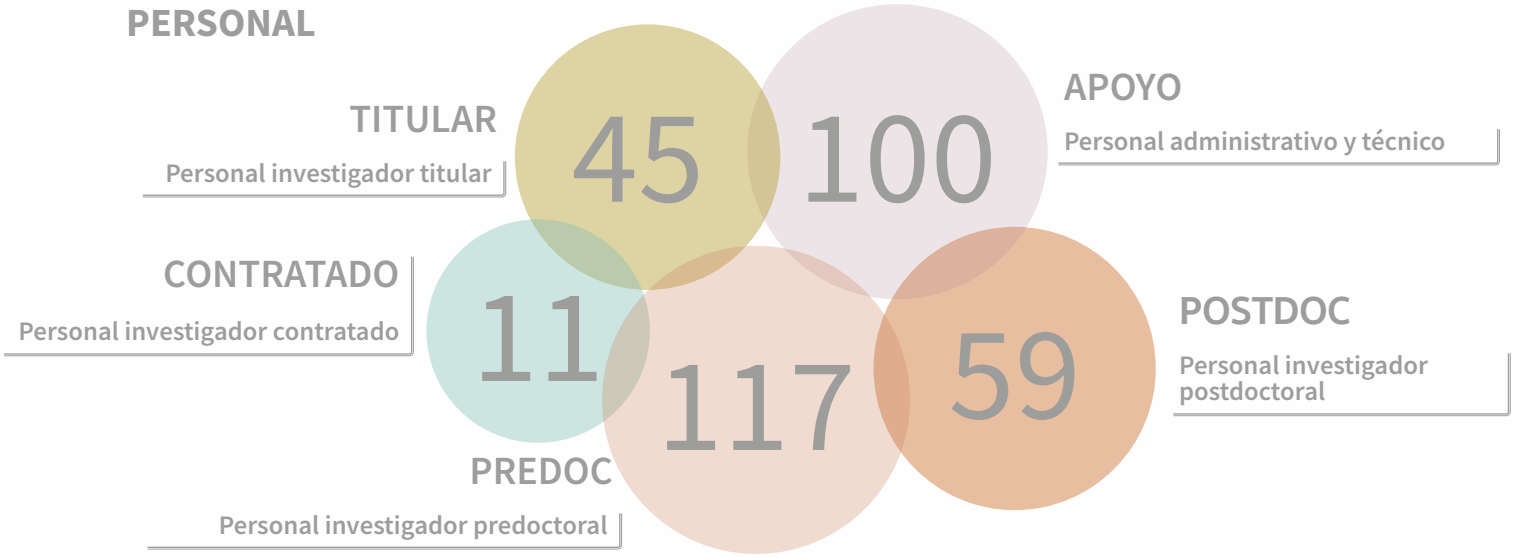
El eje **COMUNICACIÓN** (Coordinadores V. Borrell & S. Jurado) coordina acciones encaminadas a difundir nuestros descubrimientos científicos a la sociedad, a informar y asesorar en materia científica y tecnológica a entidades públicas y privadas y a promover la cultura científica y el pensamiento racional en nuestra sociedad. Este eje apuesta por promover la implicación de la sociedad con la ciencia a través de proyectos de comunicación y educativos (por ejemplo, defensa de la experimentación animal, promoción de la mujer en las ciencias) y por llevar a cabo actividades de divulgación relacionadas con las neurociencias. Coordina las actividades de sensibilización pública, como visitas a puertas abiertas, conferencias y mesas redondas sobre las implicaciones sociales de la ciencia del cerebro, y supervisa la presencia del IN en los medios de comunicación y las redes sociales.

El IN es muy activo en el establecimiento de **COLABORACIONES Y ALIANZAS** con prestigiosos institutos internacionales, lo que permite el intercambio de investigadores, lograr una masa crítica de liderazgo internacional y acceso a tecnologías complementarias, y con otras instituciones y fuerzas activas en nuestra sociedad interesadas en promover la investigación y la educación en neurociencias.

El Instituto en cifras

El número y el impacto de las publicaciones posicionan al IN como uno de los centros de investigación de mayor rango en España, competitivo a nivel europeo. En 2021, hemos crecido tanto en el número e impacto de nuestros artículos de investigación como en el volumen de financiación recibida (Ver gráficos Factor de Impacto y Presupuesto).

PERSONAL



GÉNERO

60% Mujeres

40% Hombres

ORIGEN

Extranjeros 12%

Nacionales 88%

PUBLICACIONES

Web of Science

93

7

IMPACTO

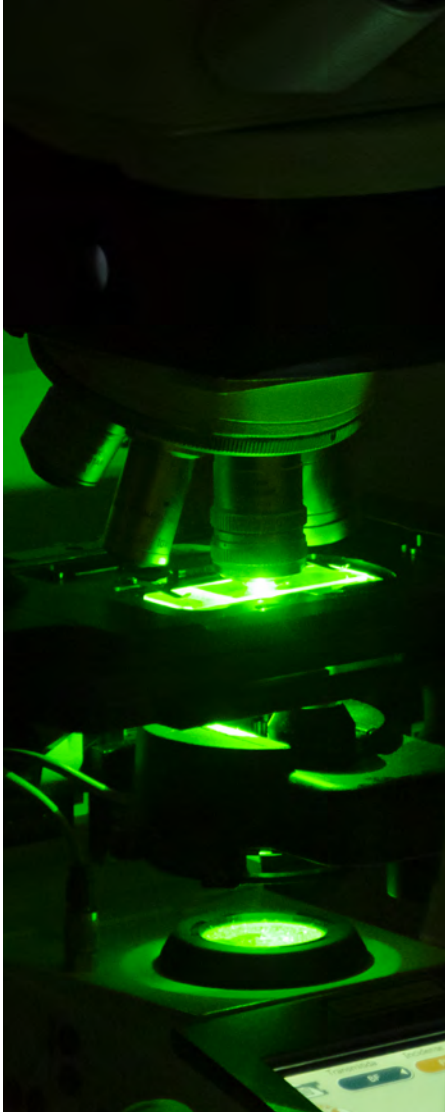
Factor de Impacto (FI)

PROYECTOS ACTIVOS

en 2021

74

Plan estratégico y Líneas de investigación



Uno de los mayores desafíos a los que se enfrentan la ciencia y la sociedad actual es comprender el cerebro y la base biológica del comportamiento humano, incluyendo funciones tan diversas como el control del movimiento, el lenguaje, las sensaciones, las emociones o la conciencia. La promoción de programas educativos adecuados basados en una mejor comprensión de la maduración cerebral, la creciente necesidad de resiliencia para compensar la fragilidad cerebral durante la vida, junto con la necesidad de combatir las enfermedades psiquiátricas y neurodegenerativas de alta prevalencia, representan problemas de salud crecientes y una carga social importante en los países occidentales desarrollados. Desafortunadamente, todavía hay relativamente poco conocimiento sobre la base celular y molecular de las funciones cerebrales complejas y las causas de las enfermedades mentales, y por esta razón hay un creciente interés en el estudio del sistema nervioso.

El IN escribió su primer plan estratégico en 2005. Desde entonces, hemos diseñado e implementado cuatro planes estratégicos de 4 años que dieron forma a la investigación y el crecimiento de nuestro Instituto y permitieron nuestro posicionamiento como un centro de excelencia en el área de investigación europea. El objetivo principal del Plan Estratégico de Investigación del IN (IN-SRP) para el período 2018-2021 fue aumentar el conocimiento sobre la función cerebral normal y las raíces biológicas de las enfermedades cerebrales, para mejorar la prevención, el diagnóstico, las terapias y el pronóstico. El IN-SRP 2018-2021 definió un segundo nivel de organización, independiente de los Departamentos, basado en siete líneas de investigación.

Línea IN-SR 1.- Determinación de los mecanismos genéticos y epigenéticos que regulan y coordinan la morfogénesis en los sistemas nerviosos central y periférico.

Línea IN-SR 2.- Hacia una mejor comprensión de la guía del axón y los movimientos celulares migratorios durante el desarrollo.

Línea IN-SR 3.- Descifrando los mecanismos moleculares y funcionales que orquestan la conectividad neuronal y el cableado cerebral.

Línea IN-SR 4.- Neurociencia de sistemas: para estudiar los mecanismos moleculares y funcionales que controlan la formación de sinapsis, la maduración y la transducción sensorial.

Línea IN-SR 5.- Arrojar luz sobre los mecanismos fisiopatológicos causantes de enfermedades cerebrales degenerativas y cáncer.

Línea IN-SR 6.- Comprender el papel de la inflamación en la función cerebral normal y patológica.

Línea 7 de IN-TSR: Una línea de SR transversal es arrojar luz sobre los mecanismos fisiopatológicos de las enfermedades mentales a nivel molecular, celular y de sistema e implementar plataformas de detección funcional de ultra alto rendimiento para el descubrimiento de genes y fármacos en modelos animales enfermos.

Estas líneas representaron un enfoque multidisciplinario para estudiar los mecanismos moleculares y celulares subyacentes a la morfogénesis cerebral, el establecimiento sináptico y la maduración en circuitos neuronales sensoriales, motores, sociales y emocionales; para finalmente comprender cómo la función combinatoria de estos circuitos explica la percepción, la cognición y el comportamiento. La doble estructura de líneas y Departamentos de investigación promovió la interacción entre los investigadores del IN, facilitando una discusión interna coherente para actualizar nuestras principales líneas estratégicas de investigación para los próximos años que dieron lugar a los ocho **Programas Científicos (SP)** que constituyen el nuevo IN-SRP para 2022-25. La nueva organización se implementó en enero de 2022 y se presentará en nuestro próximo Informe Científico.

Grupos de investigación

Neurobiología del desarrollo (Coordinadora: G. López-Bendito)

Comprende diez grupos de investigación dedicados a estudiar el desarrollo, evolución y reparación del sistema nervioso y a comprender el origen evolutivo de las patologías utilizando modelos animales de vertebrados e invertebrados. Sus objetivos incluyen el estudio de la formación de patrones, el control del crecimiento y el cáncer, la neurogénesis, la migración celular, la diferenciación neuronal y la plasticidad, la reprogramación, la guía axonal, el desarrollo de circuitos y la sinaptogénesis. En total, el departamento está compuesto por 84 investigadores más 20 técnicos y personal de apoyo.

15 **Neurogénesis y expansión cortical**
Víctor Borrell (CSIC)

17 **División asimétrica de células madre neurales en desarrollo y tumorogénesis**
Ana Carmena (CSIC)

19 **Mecanismos moleculares de control del crecimiento y cáncer**
María Domínguez (CSIC)

21 **Desarrollo y ensamblaje de los circuitos bilaterales en el sistema nervioso**
Eloísa Herrera (CSIC)

23 **Desarrollo, plasticidad y reprogramación de circuitos sensoriales**
Guillermina López-Bendito (CSIC)

25 **Neurobiología de enfermedades mentales, neurodegenerativas y neurooncológicas**
Salvador Martínez (UMH)
Eduardo de Puelles (UMH)
Diego Echevarría (UMH)

27 **Neurogénesis temprana y maduración cerebral**
Javier Morante (CSIC)

29 **Desarrollo, conectividad y función de los circuitos del cerebelo**
Juan Antonio Moreno Bravo (CSIC)

31 **Plasticidad celular en desarrollo y enfermedad**
M. Angela Nieto (CSIC)
Berta L. Sánchez-Laorden (CSIC)

33 **Neurogenética molecular**
Francisco J. Tejedor (CSIC)

R. Jiménez Castaño

Grupos de investigación

Neurobiología celular y de sistemas (Coordinadora: S. Jurado)

Los dieciséis grupos de investigación de este departamento estudian el mecanismo por el cual el sistema nervioso integra información para regular el comportamiento combinando enfoques moleculares, electrofisiológicos, optogenéticos, de imagen cerebral y conductuales en una variedad de modelos animales y estudios en humanos. Los temas específicos cubren la transmisión sináptica y las sinaptopatías, la organización funcional de las redes cerebrales y su plasticidad, la transducción sensorial y la percepción, la integración sensorio-motora, la formación de la memoria y los fundamentos neurobiológicos y los principios organizativos del comportamiento. En total, el departamento está compuesto por 85 investigadores más 12 técnicos y personal de apoyo.

35 **Plasticidad de los circuitos cerebrales**
Santiago Canals (CSIC)

37 **Transducción sensorial y nocicepción**
Elvira de la Peña (UMH)
Ana Gomis (CSIC)
Félix Viana (CSIC)

39 **Biomarcadores de imaging translacional**
Silvis De Santis (CSIC)

41 **Neurobiología ocular**
Juana Gallar (UMH)
Mª Carmen Acosta (UMH)
Víctor Meseguer (UMH)

43 **Fisiología de la corteza cerebral**
Emilio Geijo (UMH)

45 **Comportamiento de los organismos**
Álex Gómez Marín (CSIC)

47 **Neuromodulación sináptica**
Sandra Jurado (CSIC)

49 **Fisiología sináptica**
Juan Lerma(CSIC)

51 **Cognición e interacciones sociales**
Felix Leroy (CSIC)

53 **Circuitos neuronales de la conducta social**
Cristina Márquez Vega (UMH)

55 **Laboratorio de analogía visual**
Luis M. Martínez Otero (CSIC)

57 **Desarrollo, refinamiento y consolidación de circuitos neuronales**
Isabel Pérez Otaño (CSIC)

59 **Procesamiento sensorio-motor en áreas subcorticales**
Ramón Reig García (CSIC)

61 **Bases neurogenéticas del comportamiento**
Juan A. Sánchez Alcañiz (UMH)

63 **Conectividad y función de circuitos somatosensoriales**
Francisco J. Taberner Sanchís (CSIC)

65 **Fisiología molecular y celular de la transmisión sináptica**
John Wesseling (CSIC)

A. González Masa

Grupos de investigación

Neurobiología molecular y neuropatología (Coordinador: J.P. López-Atalaya)

Los ocho grupos de este departamento investigan las bases biológicas de enfermedades psiquiátricas y neurológicas raras y prevalentes mediante una combinación de análisis conductuales y electrofisiológicos, técnicas de biología celular y molecular, y enfoques ómicos de alto rendimiento. Su esfuerzo colectivo busca comprender mejor los fundamentos moleculares y ambientales del mal funcionamiento del cerebro para mejorar las estrategias terapéuticas actuales para los trastornos cerebrales. En total, el departamento está formado por 46 investigadores más 5 técnicos.

67 **Mecanismos transcripcionales y epigenéticos de la plasticidad neuronaly sus trastornos**
Ángel Barco (CSIC)

69 **Control molecular de la mielinización axonal**
Hugo Cabedo (UMH)

71 **Neuropsicofarmacología translacional de las patologías neurológicas y psiquiátricas**
Teresa Femenía Cantó (UMH)

73 **Mecanismos moleculares de la neurosecreción**
Luis M. Gutiérrez (UMH)
Salvador Viniegra (UMH)
Manuel Criado (UMH)

75 **Plasticidad celular y neuropatología**
José P. López-Atalaya (CSIC)

77 **Neuropsicofarmacología traslacional de las patologías neurológicas y psiquiátricas**
Jorge Manzanares (UMH)

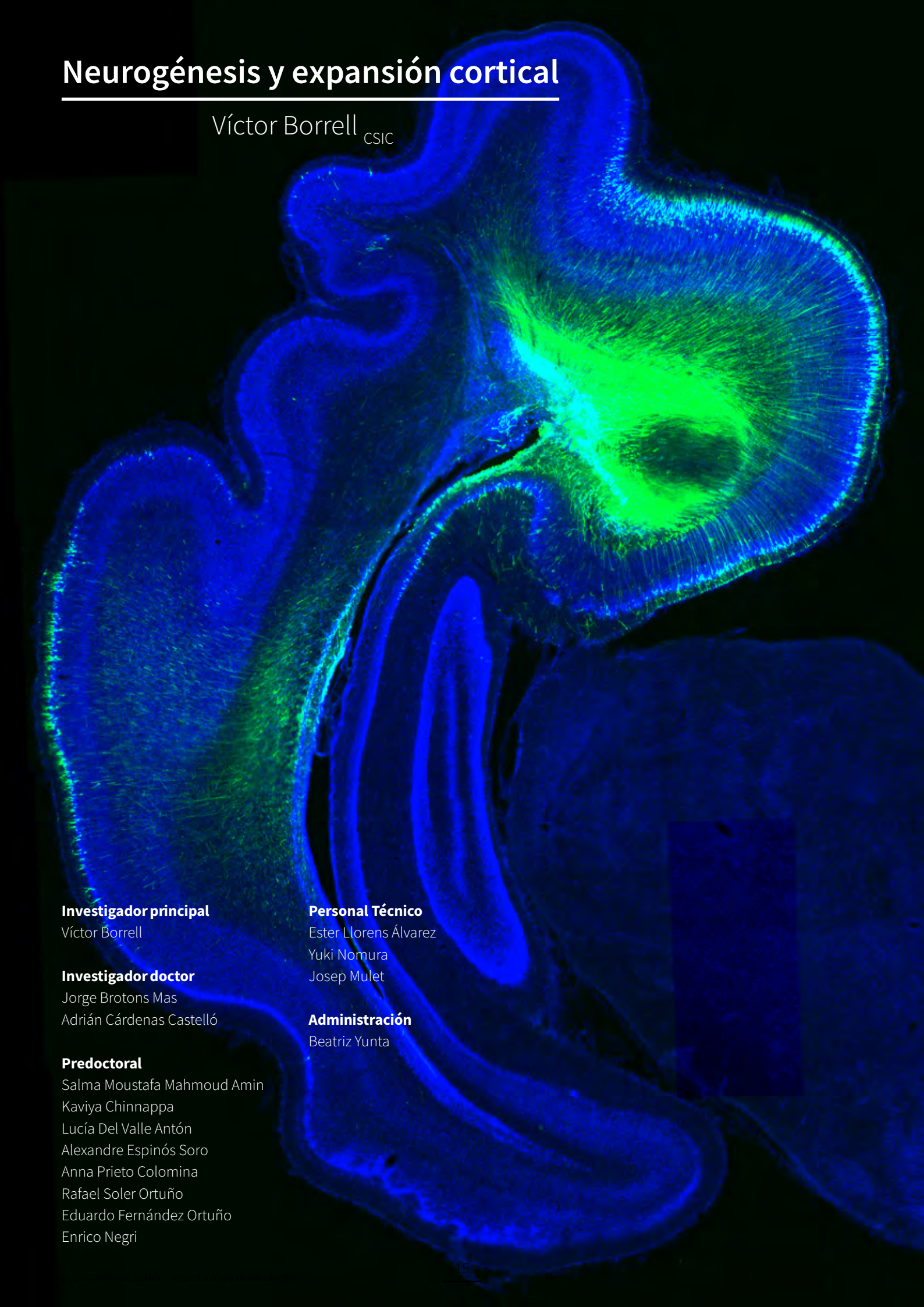
79 **Mecanismos moleculares alterados en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias**
Javier Sáez Valero (UMH)
Salud García Ayllón (FISABIO)

81 **Epi-Genómica funcional del envejecimiento y la enfermedad de Alzheimer**
José Vicente Sánchez Mut (CSIC)

J. López-Atalaya Martínez

Neurogénesis y expansión cortical

Víctor Borrell CSIC



Investigador principal
Víctor Borrell

Investigador doctor
Jorge Brotons Mas
Adrián Cárdenas Castelló

Predoctoral
Salma Moustafa Mahmoud Amin
Kaviya Chinnappa
Lucía Del Valle Antón
Alexandre Espinós Soro
Anna Prieto Colomina
Rafael Soler Ortuño
Eduardo Fernández Ortuño
Enrico Negri

Personal Técnico
Ester Llorens Álvarez
Yuki Nomura
Josep Mulet

Administración
Beatriz Yunta

Neurogénesis y expansión cortical

Nuestro laboratorio está interesado en comprender los mecanismos celulares y moleculares que controlan la expansión y el plegamiento 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 déficit intelectual y de aprendizaje, y epilepsia intratable. Estas mutaciones aparecen siempre ligadas a defectos de desarrollo cortical durante el desarrollo fetal, 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, moleculares y genéticos implicados en la expansión y el plegamiento de la corteza cerebral en salud y en la enfermedad, y sus consecuencias sobre la función de los circuitos corticales. Para ello combinamos análisis transcriptómicos y epigenómicos a nivel de capas corticales individuales y células individuales (Dropseq), con una amplia variedad de modelos animales experimentales (serpiente, pollo, ratón, hurón, organoides cerebrales) y estratégias para la manipulación genética del cerebro en desarrollo (incluyendo electroporación in vitro, in ovo e in vivo, vectores virales, animales transgénicos y knock-out). Nuestros análisis fenotípicos abarcan desde técnicas de imagen de última generación en tejido fijado y vivo, a métodos de histología, y biología celular y molecular, resonancia magnética estructural y tractografía, e imagen óptica de señales intrínsecas para desvelar la arquitectura funcional de la corteza cerebral. Como continuación de nuestros estudios publicados recientemente, actualmente estamos estudiando la evolución de mecanismos genéticos que regulan la expansión de la corteza cerebral en amniotas y el establecimiento de patrones de plegamiento cortical, y el impacto de estos mecanismos en la función cortical, así como las consecuencias de una desregulación de estos mecanismos, incluyendo el desarrollo de cáncer cerebral infantil.

MiRNAs in early brain development and pediatric cancer. Prieto A, Fernández V, Chinnappa K, Borrell V (2021) **Bioessays** 2100073

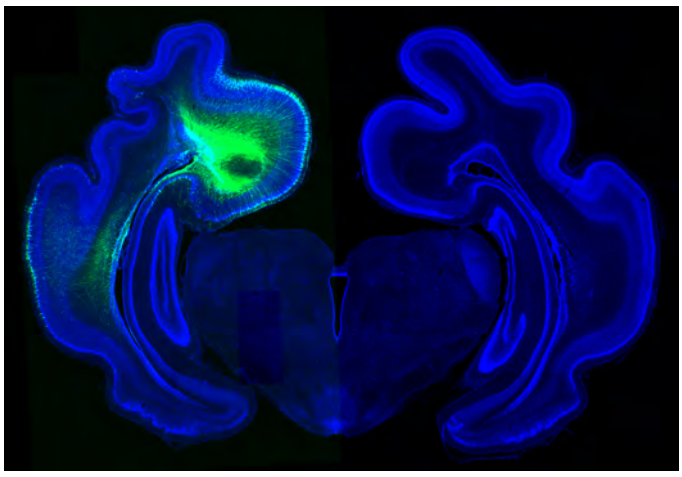
The regulation of cortical neurogenesis. Villalba A, Götz M, Borrell V (2021) **Current Topics in Developmental Biology** 142:1-66

Repression of Irs2 by let-7 miRNAs is essential for homeostasis of the telencephalic neuroepithelium. Fernández V, Martínez-Martínez MA, Prieto-Colomina A, Cárdenas A, Soler R, Dori M, Tomasello U, Nomura Y, López-Atalaya JP, Calegari C, Borrell V (2020) **EMBO Journal** 19:e105479

Deconstructing cortical folding: genetic, cellular and mechanical determinants. Llinares-Benadero C, Borrell V (2019) **Nature Reviews Neuroscience** 20:161-176

Evolution of cortical neurogenesis in amniotes controlled by Robo signaling levels. Cárdenas A, Villalba A, De Juan Romero C, Picó E, Kyrousi C, Tzika AC, Tessier-Lavigne M, Ma L, Drukker M, Cappello S, Borrell V (2018) **Cell** 174:590-606.e21

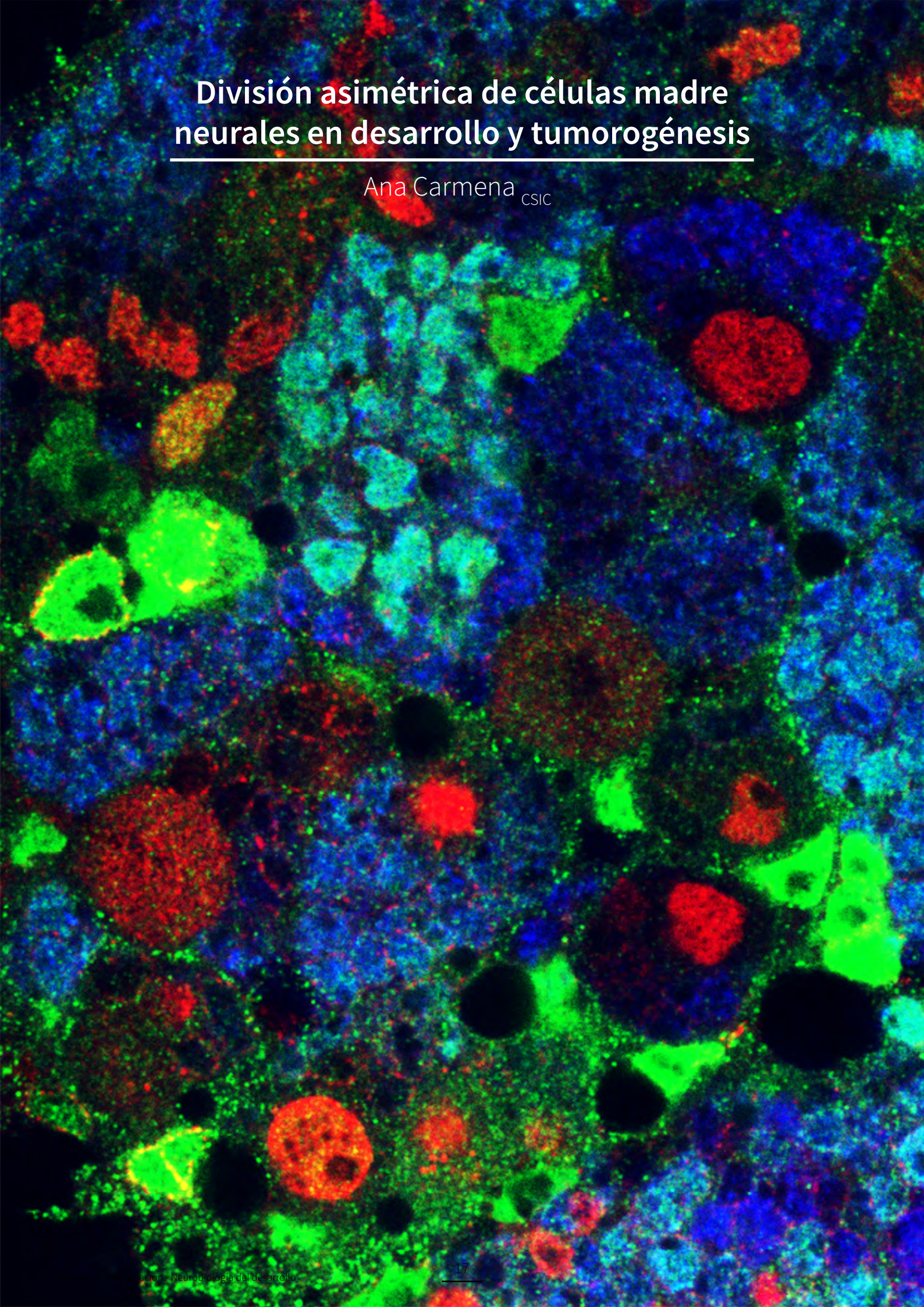
Departmento
Neurobiología del desarrollo



Visite la web del grupo para más información

División asimétrica de células madre neurales en desarrollo y tumorogénesis

Ana Carmena CSIC



División asimétrica de células madre neurales en desarrollo y tumorogénesis

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 en profundidad este proceso tanto durante el desarrollo como en el contexto de tumorogénesis. El objetivo de nuestra investigación es descifrar las redes de señalización funcionales responsables de los mecanismos tanto autónomos como no-autónomos que regulan el proceso de división asimétrica. Consideramos que las proteínas con dominios PDZ (PSD-95, Dlg, ZO-1), incluídas las proteínas PDZ Canoe/Afadin y Scribble, son excelentes candidatos como nodos integradores entre vías de señalización durante este proceso.

Llevamos a cabo nuestra investigación integrando técnicas de Genética, Biología Celular, Bioquímica, Biología Molecular y Proteómica.

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

1. 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*.

2. 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*".

3. Cuáles son las conexiones entre los procesos de división celular asimétrica y tumorogénesis? Nuestro sistema modelo para abordar esta pregunta son los neuroblastos de tipo II presentes en el cerebro larvario de *Drosophila*.

Departmento
Neurobiología del desarrollo

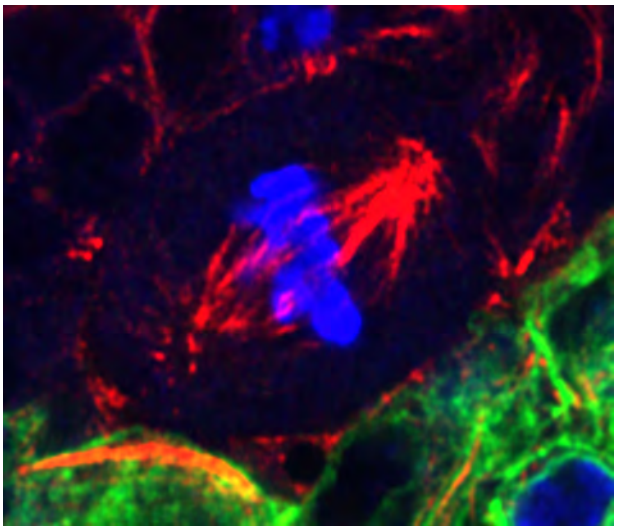
Pilot RNAi Screen in ***Drosophila*** Neural Stem Cell Lineages to Identify Novel Tumor Suppressor Genes Involved in Asymmetric Cell Division. Manzanero-Ortiz, S., de Torres-Jurado, A., Hernández-Rojas, R. and Carmena, A (2021) **International Journal of Molecular Sciences** doi: https://doi.org/10.3390/ijms222111332

The Case of the Scribble Polarity Module in Asymmetric Neuroblast Division in Development and Tumorigenesis. Carmena, A. (2020) **International Journal of Molecular Sciences** doi: 10.3390/ijms21082865

Eph signaling controls mitotic spindle orientation and cell proliferation in neuroepithelial cells. Franco, M and Carmena, A. (2019) **Journal of Cell Biology** doi: 10.1083/jcb.201807157

Compromising asymmetric stem cell division in ***Drosophila*** central brain: revisiting the connections with tumorigenesis. Carmena, A. (2018) **Fly** doi: 10.1080/19336934.2017.1416277

Synergism between canoe and scribble mutations causes tumor-like overgrowth via Ras activation in neural stem cells and epithelia.Rives-Quinto, N., Franco, M., de Torres-Jurado A., and Carmena, A. (2017) **Development** doi: 10.1242/dev.148171

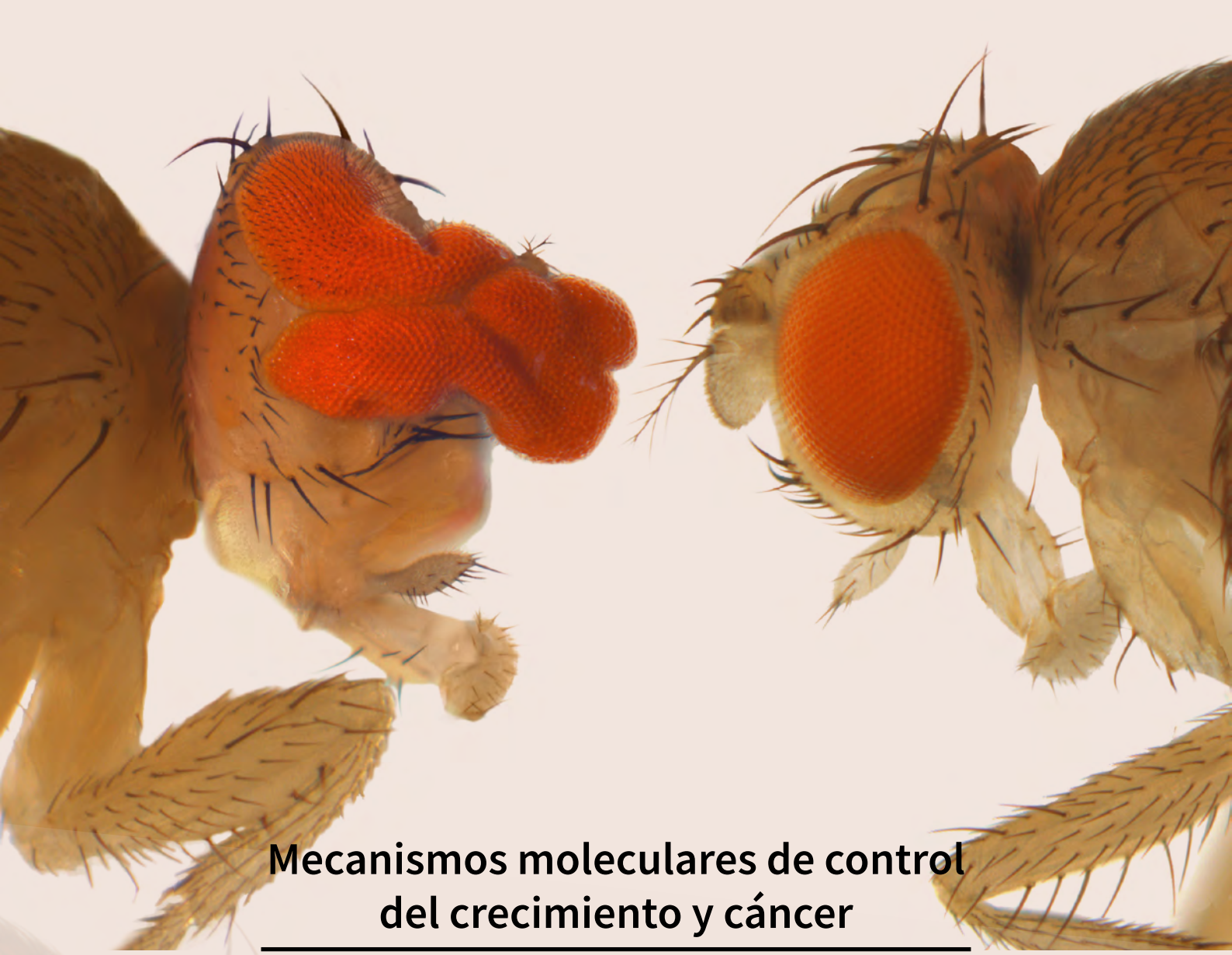


Visite la web del grupo para más información

Investigadora Principal
Ana Carmena

Investigadora Doctora
Maribel Franco Redrejo

Predoctoral
Ana de Torres Jurado
Sandra Manzanero Ortiz



Mecanismos moleculares de control del crecimiento y cáncer

María Domínguez CSIC

Investigadora Principal
María Domínguez Castellano

Investigador Doctor
Dolors Ferrés Marcó
Diana M. Vallejo Martínez
Isabel Adrados Morán
Lucía García-López

Predoctoral
Roberto Santoro
Ernesto Sáez-Carrión
Daniel Tendero López

Estudiante de Máster
Lucia López Gil

Personal Técnico
Esther Ballesta Illán
Laura Mira Valdelvira
María Trinidad Maciá Pérez
Alicia Estirado Bronchalo
Clara Serrano Navarro
Juan Ramón Guirado Roig

Administración
Rosa Sánchez Cayuela

Profesor Colaborador
Dr. Jorge Bolivar (Universidad de Cádiz)

Mecanismos moleculares de control del crecimiento y cáncer

Nuestra investigación se centra en los mecanismos moleculares que subyacen al control del crecimiento de alto orden y la tumorigénesis. Esta investigación se concentra en dos áreas:

Dos lados idénticos. El tamaño de los animales es notablemente constante dentro de las especies a pesar de las perturbaciones. Esta constancia es más impresionante cuando consideramos cómo las partes izquierda y derecha, como nuestros brazos o las alas de un insecto, que crecen por separado durante el desarrollo, alcanzan una coincidencia exacta en tamaño y forma. La asimetría bilateral refleja el estrés ambiental y genético durante el desarrollo, y dicha variación, si no se corrige, puede afectar la locomoción, la visión, la alimentación o el equilibrio corporal. La 'asimetría fluctuante' es un índice valioso para exponer los factores asociados con la corrección de dichas variaciones y también puede exponer algunas condiciones médicas. Por ejemplo, utilizando ese índice hemos encontrado que el control del crecimiento que da como resultado una simetría bilateral perfecta, reside en el cerebro y requiere una continúa comunicación entre los órganos en crecimiento y el sistema nervioso a través de la hormona relaxina ILP8 y su receptor Lgr3. Las moscas deficientes para dicha hormona, o con su receptor silenciado en el sistema nervioso central, no pueden mantener una simetría perfecta, muestran órganos y tamaños corporales más variados y son más vulnerables a enfermedades como el cáncer. Los factores vinculados a la asimetría fluctuante están asociados con la aptitud, la calidad genética y la resiliencia.

Haciendo incursiones en las vías del cáncer y la terapéutica. Hemos sido pioneros en las búsquedas genéticas de alto rendimiento in vivo para identificar combinaciones de genes que impulsan la iniciación del tumor y la metástasis. Estos estudios han identificado nuevos vínculos con el cáncer, incluida la cooperación entre silenciadores epigenéticos de la familia Polycomb (Pipsqueak) y Notch en la transformación maligna, identificado los ligandos de Notch, Serrate y JAGGED, como dianas del microARN miR-200, o la colaboración entre Notch y la vía Pten/PI3K en el cáncer, que han sido ampliamente validado en otros animales y cánceres humanos. Más recientemente, publicamos una plataforma de detección de drogas rentable y de alto rendimiento que utiliza moscas con tumores que capturan las alteraciones que se encuentran en ciertos cánceres humanos. Estos estudios han identificado los medicamentos antiasmáticos Montelukast y Zileuton aprobados por la FDA, que podrían reposicionarse para tratar la leucemia. Estos estudios farmacogenéticos también han determinado que la deficiencia de PTEN facilita la tumorigénesis a través de una inflamación dependiente del óxido nítrico (NO) que requiere la producción de leucotrienos derivados del ácido araquidónico que actúa local y sistémicamente.

Body-fat sensor triggers ribosome maturation in the steroidogenic gland to initiate sexual maturation in *Drosophila*. Juarez-Carreño, S., Vallejo, D. M., Carranza-Valencia, J., Palomino-Schätzlein, M., Ramon-Cañellas, P., Santoro, R., de Hargtog, E., Ferres-Marco, D., Romero, A., Payette Peterson, H., Ballesta-Illan, E., Pineda-Lucena, A., Dominguez M§., & Morante, J§ (2021) **Cell Reports** 2021, 12;37(2), 109830. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109830

Ecdysone-Induced 3D Chromatin Reorganization Involves Active Enhancers Bound by Pipsqueak and Polycomb. Gutierrez-Perez I, Jordan-Rowley J, Lyu X, Valadez-Graham V, Vallejo DM, Ballesta-Illan E, Lopez-Atalaya JP, Kremsky I, Caparros E, Corces VG§, Dominguez M§ (2019) **Cell Reports** 2019 Sep 3; 28(10): pp2715-2727.e5. doi: 10.1016/j.celrep.2019.07.096

Notch and EGFR regulate apoptosis in progenitor cells to ensure gut homeostasis in *Drosophila*. Reiff T, Antonello ZA, Ballesta-Illán E, Mira L, Sala S, Navarro M, Martinez LM, Dominguez M§ (2019) **EMBO J.** 2019 Oct 4;38(21):e101346. Epub 2019 Sep 30. https://doi.org/10.15252/embj.2018101346

PI3K/Akt Cooperates with Oncogenic Notch by Inducing Nitric Oxide-Dependent Inflammation. Villegas SN§, Gombos R, García-López L, Gutiérrez-Pérez I, García-Castillo J, Vallejo DM, Da Ros V, Ballesta-Illán E, Mihály J, Dominguez M§ (2018) **Cell Reports** 2018 Mar 6; 22(10):2541-2549. doi: 10.1016/j.celrep.2018.02.049 PMID:29514083

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

Departmento
Neurobiología del desarrollo

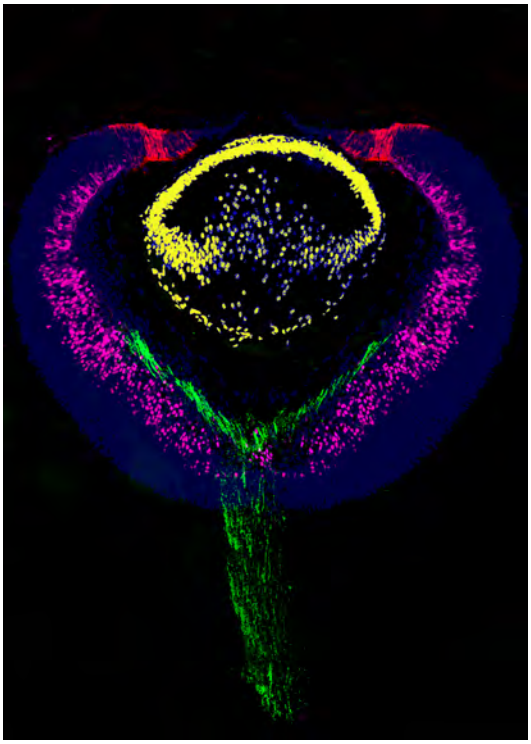
Visite la web del grupo para más información

Desarrollo y ensamblaje de los circuitos bilaterales en el sistema nervioso

Eloísa Herrera CSIC

Desarrollo y ensamblaje de los circuitos bilaterales en el sistema nervioso

El preciso cableado y funcionamiento del sistema nervioso depende en gran medida de una adecuada navegación de los axones neuronales que les permita alcanzar sus destinos finales y establecer las conexiones correctas durante el desarrollo del cerebro. Los conos de crecimiento de los axones neuronales cambian rápidamente su respuesta a medida que crecen y se mueven de un punto intermedio al siguiente guiados por la acción concertada de moléculas atractivas y repulsivas. Las principales familias de moléculas guía axonal y sus receptores involucrados en este proceso han sido descritas. Sin embargo, los mecanismos moleculares que regulan la reprogramación axonal de un punto de decisión al siguiente no son tan conocidos. En nuestro laboratorio utilizamos el sistema visual de mamíferos como modelo para identificar nuevos mecanismos transcripcionales, epigenéticos y dependientes de actividad neuronal, que regulan la navegación axonal y el ensamblaje de los circuitos para posteriormente analizar en qué medida nuestros descubrimientos en el sistema visual aplican en otros circuitos del SNC.



Visite la web del grupo para más información

Departmento
Neurobiología del desarrollo

Bilateral visual projections exist innon-teleost bony fish and predate the emergence of tetrapods. Vigouroux RJ, Duroure K, Vougny J, Albadri S, Kozulin P, Herrera E, Nguyen-Ba-Charvet K, Braasch I, Suárez R, Del Bene F*, Chédotal A* (2021) **Science** 372(6538):150-156

A Zic2-regulated switch in a non-canonical Wnt/ß-catenin pathway is essential for the formation of bilateral circuits. Morenilla-Palao C , López-Cascales MT, López-Atalaya JP, Baeza D, Calvo L, Barco A, Herrera E (2020) **Science Advances** 6(46): eaaz8797

A Retino-retinal Projection Guided by Unc5c Emerged in Species with Retinal Waves. Murcia-Belmonte V, Coca Y, Vegar C, Negueruela S, de Juan RomeroC, Valiño A, Sala S, DaSilva R, Kania A, Borrell V, Martinez LM, Erskine L, Herrera E (2019) **Current Biology** 29(7):1149-1160

The peripheral eye: A neurogenic area with potential to treat retinal pathologies? Fernández-Nogales M, Murcia-Belmonte V, Yu Chen H, Herrera E (2018) **Progress in Retinal and Eye Research** 68:110-123

The Ciliary Margin Zone of the Mammalian Retina Generates Retinal Ganglion Cells Marcucci F, Murcia-Belmonte V, Wang Q, Coca Y, Ferreiro-Galve S, Kuwajima T, Khalid S, Ross M.E., Mason C, Herrera E* (2016) **Current Biology** 1(12): 3152-3164. Cover caption.

Investigadora Principal
Eloísa Herrera

Investigador Doctor
Augusto Escalante Rodríguez
Marta Fernández Nogales
María Cruz Morenilla Palao
Verónica Murcia Belmonte
Carlos Sánchez Huertas

Predoctoral
María Teresa López Cascales
Patricia Ordoño Carramiñana
Isabel Pérez Ferrer

Personal Técnico
Yaiza L. Coca Ulloa
Macarena Herrera González de la Higuera

Administración
Beatriz Yunta Arce

Desarrollo, plasticidad y reprogramación de circuitos sensoriales

Guillermina López Bendito CSIC

Investigadora Principal
Guillermina López-Bendito

Investigador Asociado
Miguel Angel Valdeolmillos López

Investigador Doctor
Francisco Martini
Teresa Guillamón Vivancos
Verónica Moreno Juan
Daniel Torres Romero
Dorien Vandael

Predoctoral
Álvaro Herrero
Leticia Saiz Pérez
Irene Huerga Gómez
Mar Aníbal Martínez
Chrysoula Giasafaki
Lorenzo Puche Aroca
Pablo Castellano
Francesco Dori

Personal Técnico
Luis Miguel Rodríguez Malmierca
Rafael Susín Carmona
Belén Andrés Bayón

Administración
Helena Campos Martín

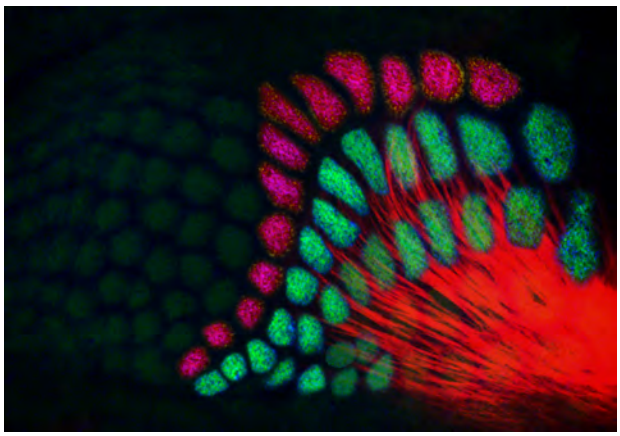
Desarrollo, plasticidad y reprogramación de circuitos sensorialess

Nuestro equipo de investigación ejecuta varios proyectos relacionados que estudian los mecanismos celulares y moleculares involucrados en el desarrollo de conexiones en el cerebro. En particular, nuestro objetivo es descubrir los principios que subyacen al desarrollo y la especificación de los circuitos sensoriales, el mantenimiento y, en última instancia, el recableado de las conexiones, a través de un programa experimental integrado e innovador.

En la corteza cerebral madura, las modalidades sensoriales se segregan en áreas especializadas conocidas como cortezas sensoriales primarias. Para que las áreas corticales respondan en última instancia a un estímulo sensorial específico, se cree que esta segregación ocurre durante el desarrollo, y es instruida primero por factores intrínsecos y luego por la experiencia sensorial. Presumimos que los eventos de recableado y plasticidad pueden ser desencadenados por mecanismos dependientes de la actividad en las estaciones sensoriales como el tálamo o el colículo superior.
En el laboratorio se han centrado tres cuestiones principales: i) los mecanismos dependientes de la actividad implicados en el desarrollo de los circuitos sensoriales, ii) el papel del tálamo y su conectividad en los cambios corticales neuroplásticos que siguen a la privación sensorial, y iii) la reprogramación de las células talámicas para el circuito. y restauración sensorial. También estamos desarrollando nuevos modelos animales para determinar el papel de la entrada talamocortical en la plasticidad y la especificación funcional cortical.

En el contexto de dichos proyectos utilizamos varios programas experimentales, que incluyen: imagen de la actividad neuronal en tiempo real, manipulación de la expresión de genes in vivo, biología celular y molecular, bioquímica, cultivos celulares y electrofisiología. 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 Science Advances 2021; Science 2019; CurrOpiNeurob 2018; NatComm 2017; 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.

Departmento
Neurobiología del desarrollo



Visite la web del grupo para más información

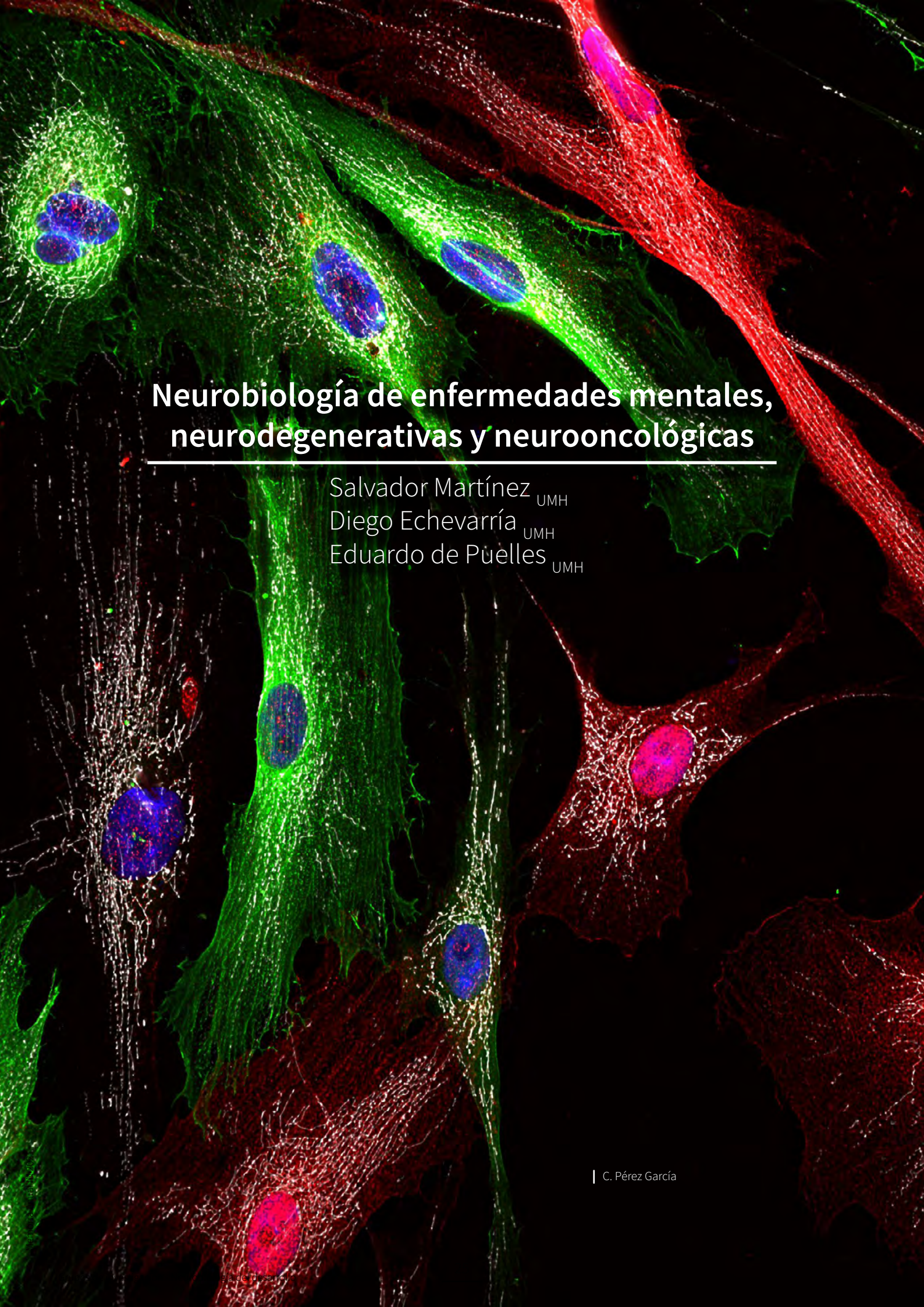
Spontaneous activity in developing thalamic and cortical sensory networks.Martini FJ, Guillamón-Vivancos T, Moreno-Juan V, Valdeolmillos M, López-Bendito G. (2021) **Neuron** Aug 18;109(16):2519-2534

Astrocytes and neurons share region-specific transcriptional signatures that confer regional identity to neuronal reprogramming. Herrero-Navarro Á, Puche-Aroca L, Moreno-Juan V, Sempere-Ferràndez A, Espinosa A, Susín R, Torres-Masjoan L, Leyva-Díaz E, Karow M, Figueres-Oñate M, López-Mascaraque L, López-Atalaya JP, Berninger B, López-Bendito G. (2021) **Sci Adv**. Apr 7;7(15):eabe 8978

Prenatal activity from thalamic neurons governs the emergence of functional cortical maps in mice Antón-Bolaños N, Sempere-Ferrández A, Guillamón-Vivancos T, Martini FJ, Pérez-Saiz L, Gezelius H, Filipchuk A, Valdeolmillos M, López-Bendito G (2019) **Science** Jun 7;364(6444):987-990.

Developmental interactions between thalamus and cortex: a true love reciprocal story. Anton Bolaños N, Espinosa Martinez A, López-Bendito G. (2018) **Curr Opin Neurobiol** Oct (52)33-41

Prenatal thalamic waves regulate cortical area size prior to sensory processing. Moreno-Juan V, Filipchuk A, Antón-Bolaños N, Mezzera C, Gezelius H, Andrés B, Rodríguez-Malmierca L, Susín R, Schaad O, Iwasato T, Schüle R, Rutlin M, Nelson S, Ducret S, Valdeolmillos M, Rijli FM, López-Bendito G (2017) **Nat Commun.** Feb 3;8:14172.



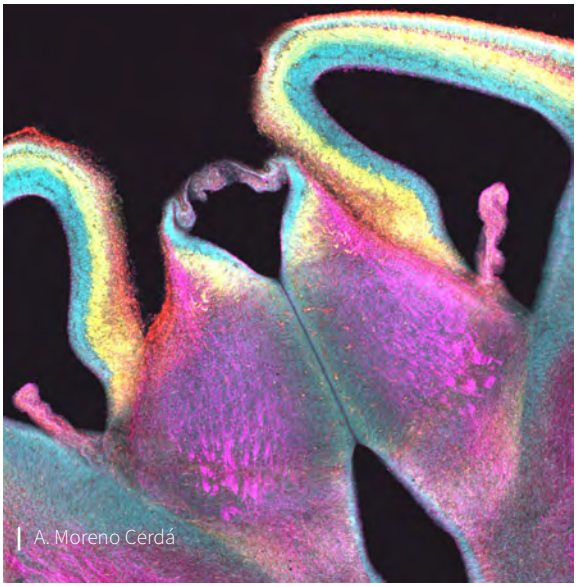
Neurobiología de enfermedades mentales, neurodegenerativas y neurooncológicas

Salvador Martínez UMH
Diego Echevarría UMH
Eduardo de Puelles UMH

C. Pérez García

Neurobiología de enfermedades mentales, neurodegenerativas y neurooncológicas

Nuestro laboratorio estudia el desarrollo estructural y funcional de la corteza cerebral y los circuitos asociados. A través de manipulaciones experimentales y genéticas, abordamos el estudio de los mecanismos moleculares y celulares del desarrollo cerebral de las regiones corticales motoras y límbicas, incluyendo su conectividad y configuración de circuitos básicos y postnatalmente los roles funcionales. Los resultados obtenidos experimentalmente y por la generación de modelos celulares murinos y humanos de enfermedades neurodegenerativas (esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, lisencefalia, ataxias cerebelosas, trastornos del espectro autista, etc.), son también de nuestro interés para construir puentes de conocimiento para la iniciación e implementación de terapias celulares y futuros ensayos clínicos. Basándonos en enfoques experimentales similares estudiamos los mecanismos de infiltración y acondicionamiento inmunológico del Glioblastoma multiforme.



A. Moreno Cerdá

Visite la web del grupo para más información

Departmento
Neurobiología del desarrollo

Abnormalities in Cortical GABAergic Interneurons of the Primary Motor Cortex Caused by Lis1 (Pafah1b1) Mutation Produce a Non-drastic Functional Phenotype. Domínguez-Sala E, Valdés-Sánchez L, Canals S, Reiner O, Pombero A, García-López R, Estirado A, Pastor D, Geijo-Barrientos E, Martínez S. (2022) **Front Cell Dev Biol**. 2;10:769853. doi: 10.3389/fcell.2022.769853. eCollection 2022.

Interneuron Heterotopia in the Lis1 Mutant Mouse Cortex Underlies a Structural and Functional Schizophrenia-Like Phenotype. Garcia-Lopez R, Pombero A, Estirado A, Geijo-Barrientos E, Martinez S. (2021) **Front Cell Dev Biol.** 13;9:693919. doi: 10.3389/fcell.2021.693919. eCollection 2021.

Netrin 1-Mediated Role of the Substantia Nigra Pars Compacta and Ventral Tegmental Area in the Guidance of the Medial Habenular Axons. Company V, Andreu-Cervera A, Madrigal MP, Andrés B, Almagro-García F, Chédotal A, López-Bendito G, Martinez S, Echevarría D, Moreno-Bravo JA, Puelles E. (2020) **Front Cell Dev Biol** 10.3389/fcell.2021.682067

Intramuscular Injection of Bone Marrow Stem Cells in Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients: A Randomized Clinical Trial. Geijo-Barrientos E, Pastore-Olmedo C, De Mingo P, Blanquer M, Gómez Espuch J, Iniesta F, Iniesta NG, García-Hernández A, Martín-Estefanía C, Barrios L, Moraleda JM, Martínez S. (2020) **Front Neurosci.** 24;14:195. doi: 10.3389/fnins.2020.00195.

Glioblastoma ablates pericytes antitumor immune function through aberrant up-regulation of chaperone-mediated autophagy. Valdor R, García-Bernal D, Riquelme D, Martinez CM, Moraleda JM, Cuervo AM, Macian F, Martinez S. (2019) **Proc Natl Acad Sci.** 8;116(41):20655-20665. doi: 10.1073/pnas.1903542116. Epub 2019 Sep 23.

Investigador Principal
Salvador Martínez
Diego Echevarría
Eduardo de Puelles

Investigador Doctor
Ana Pombero
Raquel García-López
Abraham Andreu
Nicanor Morales

Profesor Colaborador
Emilio Geijo
Diego Pastor
Francisco Carratalá
Mª Carmen Lillo
Verónica Company

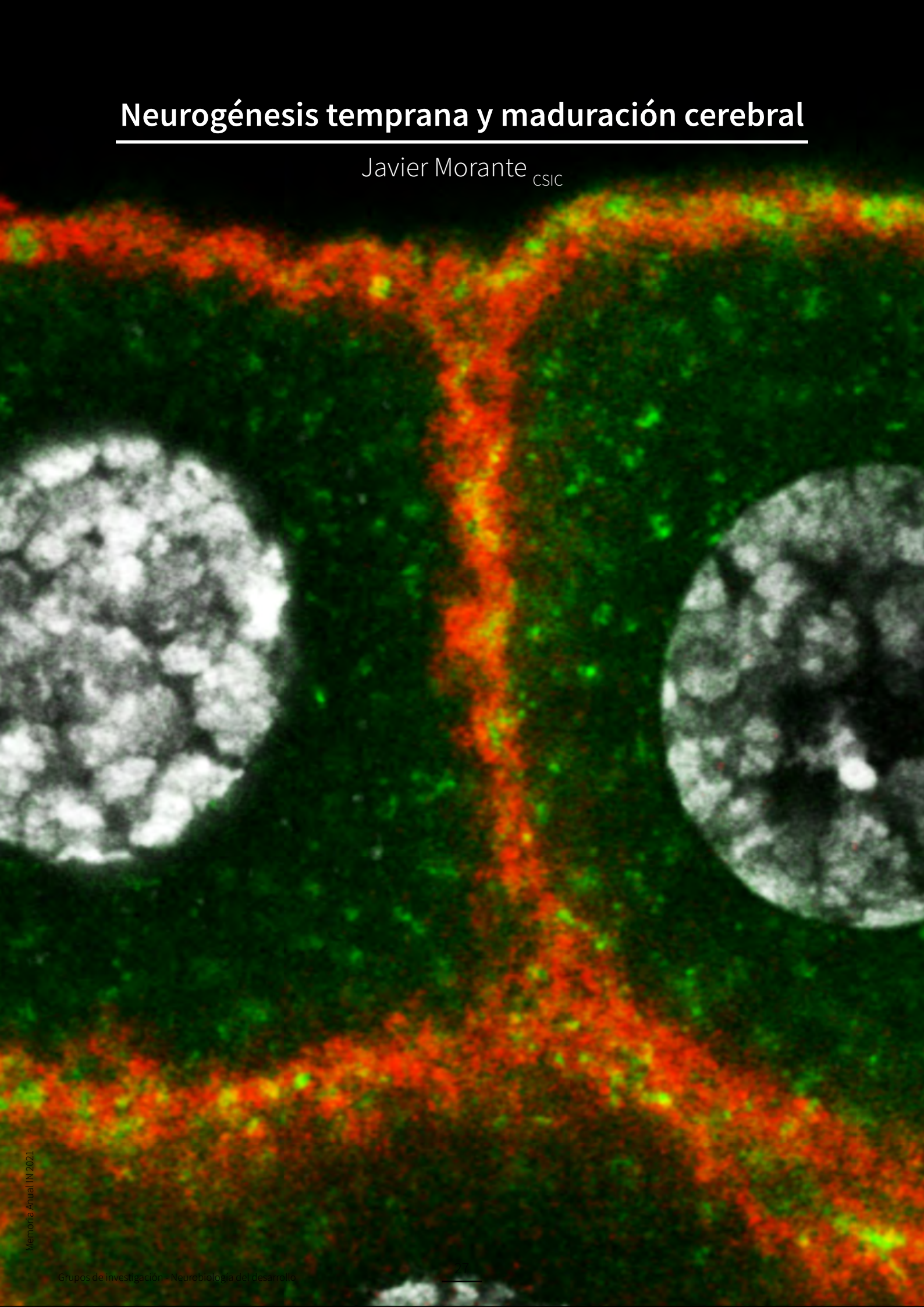
Predoctoral
Antonio Guillermo Almenar Lluch
Claudia Pérez García

Personal Técnico
Francisca Almagro García
Mónica García Abad

Administración
Mª Jesús Arencibia

Neurogénesis temprana y maduración cerebral

Javier Morante CSIC



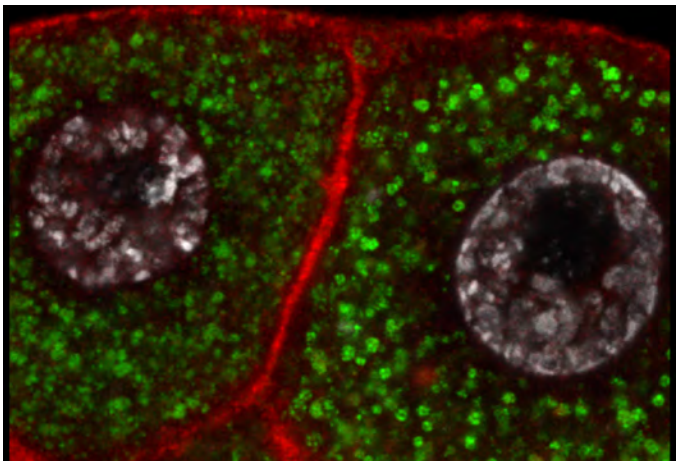
Neurogénesis temprana y maduración cerebral

Durante el desarrollo de un organismo, la liberación de hormonas esteroides circulantes procedentes de los circuitos neuroendocrinos induce la transición del crecimiento juvenil a la maduración sexual en humanos e insectos por igual. El inicio de este cambio es un proceso estrictamente controlado, que requiere la evaluación de puntos de control basados en los niveles de nutrientes y el estado de crecimiento para decidir si activar estos circuitos neuroendocrinos y liberar esteroides que desencadenan la maduración o, por el contrario, continuar con el desarrollo juvenil.

Cómo exactamente se integran estas señales externas e internas para dictar cuándo un animal puede alcanzar la madurez sexual, así como qué mecanismos moleculares y celulares que actúan a nivel de las células neuroendocrinas desencadenan esta decisión crítica, sigue siendo un misterio fascinante.

La obesidad infantil, cuya prevalencia está aumentando hasta alcanzar proporciones pandémicas, se ha asociado en niñas con una pubertad precoz. Por otro lado, la desnutrición y el entrenamiento físico intensivo pueden retrasar la pubertad. Trabajos previos en ratones y humanos también han demostrado que una deficiencia de leptina, una hormona secretada por la grasa, o sus receptores, que señalan la cantidad de reservas de energía en el cuerpo a los circuitos neuroendocrinos, conduce a hiperfagia, obesidad de inicio temprano, y retraso o incapacidad total para iniciar la transición puberal.

En nuestro grupo de investigación utilizamos *Drosophila*, con el objetivo de identificar los mecanismos moleculares y celulares, y los circuitos neuroendocrinos necesarios para la regulación de la maduración sexual y el control del peso corporal.



Visite la web del grupo para más información

Departmento
Neurobiología del desarrollo

Body-Fat Sensor Triggers Ribosome Maturation in the Steroidogenic Gland to Initiate Sexual Maturation in *Drosophila*. S. Juarez-Carreño, DM Vallejo, M. Palomino-Schätzlein, P. Ramon-Cañellas, R. Santoro, J. Carranza-Valencia, E. de Hartog, D. Ferres-Marco, A. Romero, H. Payette Peterson, E. Ballesta-Illan, A. Pineda-Lucena, M. Domínguez*, J. Morante* (2021) **Cell Reports** 37(2):109830

Neurogenesis from embryo to adult – lessons from flies and mice. H. Mira, J. Morante (2020) **Frontiers in Cell and Developmental Biology** 8:533

From early to late neurogenesis: Neural progenitors and the glial niche from a fly's point of view. P. Ramon-Cañellas, H. Payette Peterson, J. Morante. (2019) **Neuroscience** 399: 39-52

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

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

Investigador Principal
Javier Morante

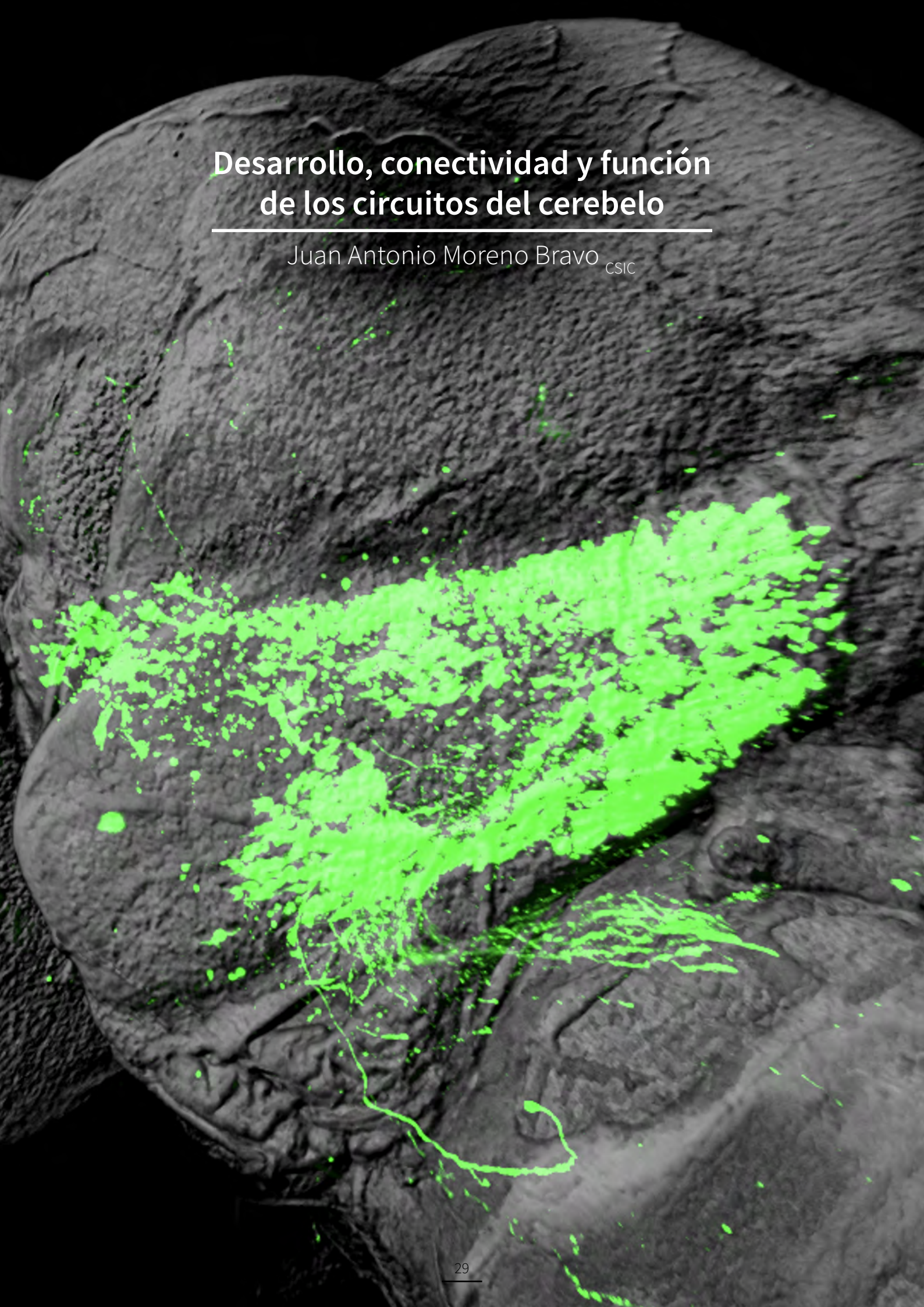
Investigador Doctor
Luis García-Alonso

Predoctoral
Juan Carranza Valencia

Estudiante de Máster
Juan Ramon Guirado Roig

Desarrollo, conectividad y función de los circuitos del cerebelo

Juan Antonio Moreno Bravo CSIC



Desarrollo, conectividad y función de los circuitos del cerebelo

El objetivo del laboratorio es entender como alteraciones tempranas del cerebelo están relacionadas con diversas neuropatologías del desarrollo. Para ello, intentamos determinar, desde una perspectiva del neurodesarrollo, como alteraciones cerebelosas impactan la función global del cerebro.

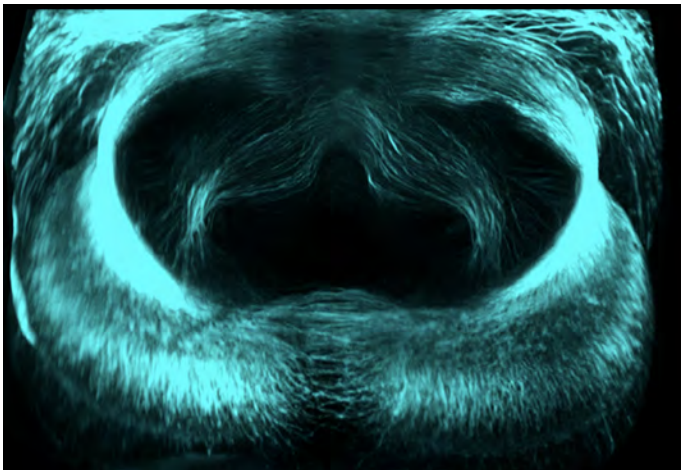
Para ello, combinamos genética de ratón para desarrollar animales modelo con alteraciones cerebelosas junto con técnicas histológicas de última generación, métodos de biología molecular, transcriptómica y análisis funcionales.

El objetivo a largo plazo es entender la contribución del cerebelo a los procesos cognitivos, tanto en un desarrollo normal como en condiciones patológicas e intentar trasladar ese conocimiento al ámbito clínico.

Actualmente, nuestra investigación está centrada en dos líneas de investigación.

Entender la conectividad a larga distancia del cerebelo la cual transmite la información desde el cerebelo a otras regiones del cerebro. Nuestro objetivo es elucidar como el cerebelo influencia el desarrollo y función de otras regiones del cerebro, con un interés particular en la modulación del desarrollo de los circuitos corticales.

Investigar el desarrollo y ensamblaje de los circuitos locales del cerebelo. Buscamos determinar los mecanismos moleculares básicos que subyacen a la formación y función de estos circuitos y cómo las alteraciones en estos procesos derivan en una función anormal del cerebelo.



Visite la web del grupo para más información

Investigador Principal
Juan Antonio Moreno Bravo

Predoctoral
Sara Camacho García

Estudiante de Máster
Victor Martin Aguiar

Personal Técnico
Raquel Murcia Ramón

Administración
Jorge Mallor Cortés

Departmento
Neurobiología del desarrollo

Neural Stem Cells Direct Axon Guidance via Their Radial Fiber Scaffold. Kaur N*,Han W*, Li Z*, Madrigal MP, Shim S, Pochareddy S, Gul-den FO, Li M, Xu X, Xing X, Takeo Y, Li Z, Lu K, Imamura Kawasawa Y, Ballester-Lurbe B, Moreno-Bravo JA, Chédotal A, Terrado J, Pérez-Roger I, Koleske AJ, Sestan N. (2020) **Neuron** doi: 10.1016/j.neuron.2020.06.035.

Remotely Produced and Axon-Derived Netrin-1 Instructs GABAergic Neuron Migration and Dopaminergic Substantia Nigra Development. Brignani S*,Raj DA*, Schmidt ER, Düdükcü Ö, Adolfs Y, De Ruiter A, Rybiczka-Tesulov M, Verhagen M, van der Meer C, Broekhoven M, Moreno-Bravo JA, Grossouw L, Dumontier E, Cloutier JF, Chédotal A, Pasterkamp RJ. (2020) **Neuron** doi: 10.1016/j.neuron.2020.05.037.

Synergistic Activity of Floor-Plate- and Ventricular-Zone-Derived Netrin-1 in Spinal Cord Commissural Axon Guidance. Moreno-Bravo JA*,Roig Puiggros S*, Mehlen P, Chédotal A (2019) **Neuron** doi: 10.1016/j.neuron.2018.12.024.

Commissural neurons transgress the CNS/PNS boundary in absence of ventricular zone-derived netrin 1. Moreno-Bravo JA*,Roig Puiggros S*, Blockus H, Dominici C, Zelina P, Mehlen P, Chédotal A. (2018) **Development** doi: 10.1242/dev.159400.

Floor-plate-derived netrin-1 is dispensable for commissural axon guidance. Dominici C*,Moreno-Bravo JA*, Puiggros SR, Rappeneau Q, Rama N, Vieugue P, Bernet A, Mehlen P, Chédotal A (2017) **Nature** doi: 10.1038/nature22331.

Plasticidad celular en desarrollo y enfermedad

M. Ángela Nieto CSIC
Berta L. Sánchez-Laorden CSIC

Investigadoras Principales
M. Angela Nieto
Berta L. Sánchez-Laorden

Investigador Asociado
Joan Galcerán

Investigador Doctor
Alberto Cañibano
Francisco García-Asencio
Ainara González-Iglesias
Khalil Kass Youssef
María Angeles Núñez
Francisco Javier Rodríguez-Baena
Marilyn Scandaglia
Sonia Vega

Predoctoral
Marta Arumí
Pablo Ballesteros
Francisco Cabello
Noemí Castroviejo
David García
Francisco Graciá
Raúl Jiménez
Nitin Narwade
Noelia Yelo Torrano
Sanjay Vasudaven

Personal Técnico
Mar Francés
Teresa Gómez
Cristina López-Blau
Cristina Minaya
Aurelia Torregrosa

Estudiante de Máster
Andrés Baeza

Administración
Auxi Casanova

Plasticidad celular en desarrollo y enfermedad

Durante los últimos casi 30 años, hemos estudiado movimientos y plasticidad celulares en fisiología y patología. Trabajamos en la transición epitelio mesénquima (EMT, de sus siglas en inglés), proceso fundamental durante el desarrollo embrionario que permite a las células desprenderse de su lugar de origen y migrar hacia su destino final. Hemos descrito cómo diferentes factores de transcripción (EMT-TFs) se activan para regular movimientos celulares masivos durante la gastrulación, la migración de la cresta neural o el posicionamiento de órganos. Hemos ampliado nuestros estudios a la investigación biomédica, ya que descubrimos que la activación patológica de estos factores en el adulto conduce a varias patologías, como el cáncer y la fibrosis. La activación aberrante de la EMT conduce a desdiferenciación y adquisición de propiedades invasivas y migratorias, necesarias para la progresión de la fibrosis o la diseminación del cáncer, respectivamente. La EMT es compleja, ya que distintos EMT-TFs inducen distintos programas tanto en células embrionarias como adultas o tumorales. Aún queda por resolver cómo se regulan los distintos estados de EMT que influyen en la capacidad de regeneración de tejidos o en el potencial metastásico y la resistencia a las terapias en cáncer. Hemos desarrollado nuevos modelos celulares y animales para determinar códigos de expresión de EMT-TFs y sus vías de señalización que permitan predecir el comportamiento de las células y el pronóstico en patologías como la fibrosis, el cáncer de mama y el melanoma. Además, estamos investigando nuevas funciones de estos EMT-TFs, durante el desarrollo de la cresta neural, la diferenciación neuronal, la integridad vascular y las metástasis cerebrales.

En resumen, nuestra principal contribución ha sido describir cómo la reactivación de programas embrionarios puede conducir a la progresión de patologías devastadoras en el adulto. Esta reactivación aberrante puede considerarse un signo de pérdida de homeostasis, conduciendo a enfermedades cuya prevalencia aumenta con el envejecimiento, como el cáncer y la degeneración de órganos. Nuestro objetivo final es conocer los mecanismos que regulan la plasticidad celular en estas enfermedades para intentar prevenir o atenuar la pérdida de homeostasis, con el fin de proponer mejores terapias antimetastásicas y promover la regeneración tisular.

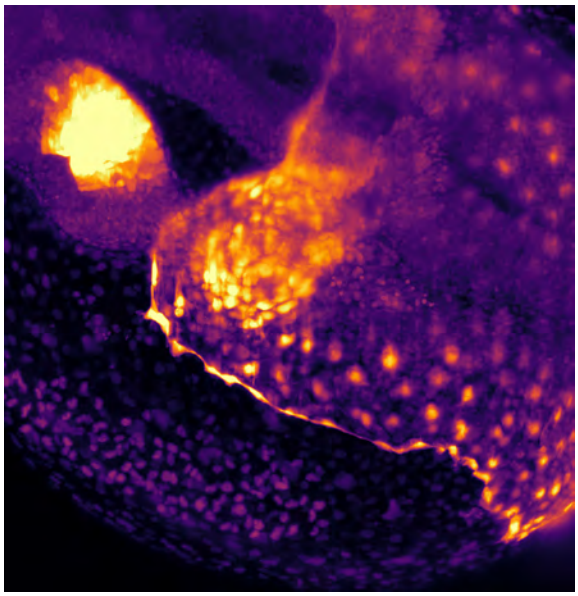
Antifibrotic drugs as therapeutic tools in resistance melanoma. Sánchez-Laorden, B. and Nieto, M.A. (2021) **EMBO Mol. Med.** 14(3):e15449

In primary airway epithelial cells, the unjamming transition is distinct from the epithelial-to-mesenchymal transition. Mitchel, J.A., Das, A., O'Sullivan, M.J., Stancil, I.T., De-Camp, S.J., Koehler, S., Ocaña, O.H., Butler, J.P., Fred-berg, J.J., Nieto, M.A., Bi, D., Park, J.A. (2020) **Nat Commun.** 11, 5053.

Reply to: Zebrafish prrx1 mutants have normal hearts. Castroviejo, N., Ocaña, O.H., Rago. L., Coskun, H., Ar-cas, A., Galceran, J. and Nieto, M.A. (2020) **Nature** 585, E17–E19.

50+ shades of EMT in 20 years of embryo-cancer bonding. Nieto, M.A. (2020) **Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.** 21, 563

Genetic Fate Mapping of Transient Cell Fate Reveals N-Cadherin Activity and Function in Tumor Metastasis. Li, Y., Lv, Z., Zhang, S., Wang, Z., He, L., Tang, M., Pu, W., Zhao, H., Zhang, Z., Shi, Q., Cai, D., Wu, M., Hu, G., Lui, K.O., Feng, J., Nieto, M.A. and Zhou, B. (2020) **Dev Cell** 54, 593-607.

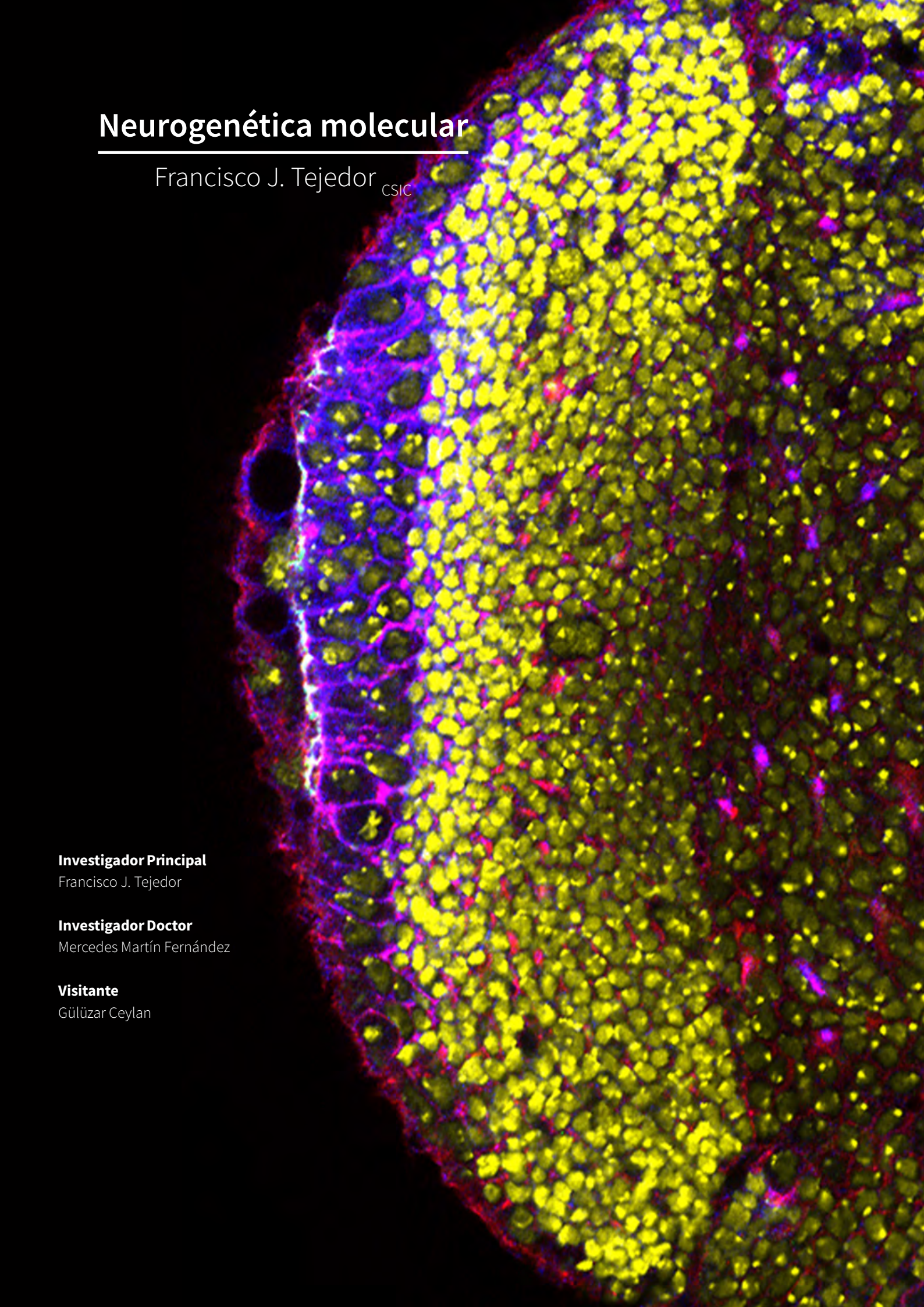


Visite la web del grupo para más información

Departmento
Neurobiología del desarrollo

Neurogenética molecular

Francisco J. Tejedor CSIC



Investigador Principal
Francisco J. Tejedor

Investigador Doctor
Mercedes Martín Fernández

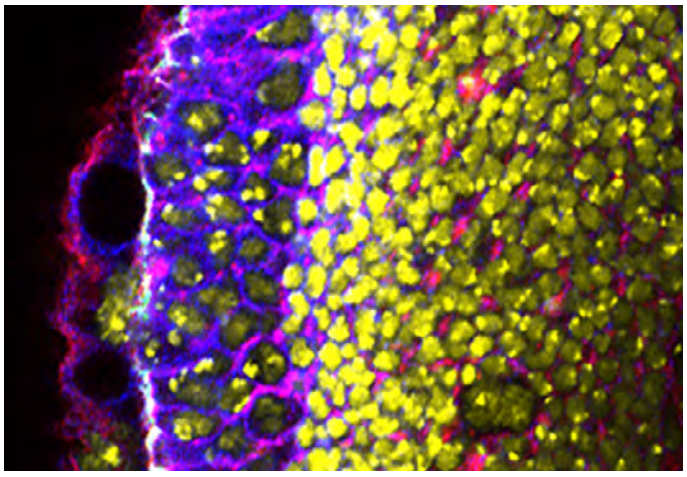
Visitante
Gülüzar Ceylan

Neurogenética molecular

Una de las preguntas actuales relevantes en Neurobiología del Desarrollo es cómo se genera el gran número y diversidad celular del cerebro de una manera espaciotemporal tan precisa. Nuestro grupo estudia la regulación de la proliferación de las células progenitoras neurales y la neurogénesis. Estamos particularmente interesados en la regulación del balance proliferación/diferenciación durante el desarrollo del sistema nervioso dado lo esencial que es para su crecimiento, 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 lóbulo óptico (LO) larvario de *Drosophila melanogaster* como sistema experimental. En paralelo, nos interesa entender como las alteraciones en estos genes pueden generar patologías en el desarrollo del cerebro.

Siguiendo esta aproximación experimental identificamos el gen *minibrain* (*mnb*, *Dyrk1A* en vertebrados) como un importante regulador de la proliferación de progenitores y la neurogénesis. 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 en humanos un profundo déficit cognitivo caracterizado por microcefalia. *Mnb/Dyrk1A* ha despertado también mucho interés por ser uno de los genes candidatos mas interesantes relacionado con neuropatologías del Síndrome de Down (SD). De hecho, la quinasa MNB/DYRK1A se considera hoy día una diana terapéutica para neuropatologías del SD. Estamos usando modelos experimentales para determinar que funciones celulares y mecanismos moleculares se alteran por exceso o falta de función de *Mnb/Dyrk1A* reminiscentes de neuropatologías del SD y microcefalias. También estamos analizando la capacidad de posibles inhibidores específicos de la proteína-quinasa MNB/DYRK1A para interferir con las funciones neuronales con la perspectiva de aplicar aproximaciones farmacoterapéuticas a las neuropatologías del SD.

Finalmente, estamos estudiando la integración de las señalizaciones de Mnb/Dyrk1A, genes proneurales y vía de Notch en la regulación de la transición neuroepitelio-neuroblasto del LO larvario.



Visite la web del grupo para más información

Departmento
Neurobiología del desarrollo

A novel proneural function of Asense, inte-grated with L'sc and Notch, promotes the Neuroepi-thelial to Neuroblast transition. Mercedes Martin, Mirja N. Shaikh, Francisco Gutierrez-Avino, Francisco J. Tejedor. (2021) **bioRxiv** doi: https://doi.org/10.1101/2021.04.15.440037

Mnb/Dyrk1A orchestrates a transcriptional network at the transition from self-renewing neurogenic progenitors to postmitotic neuronal precursors. Mirja N. Shaikh, and Fran-cisco J. Tejedor. (2018) **J. Neurogenet** 32(1) 37-50

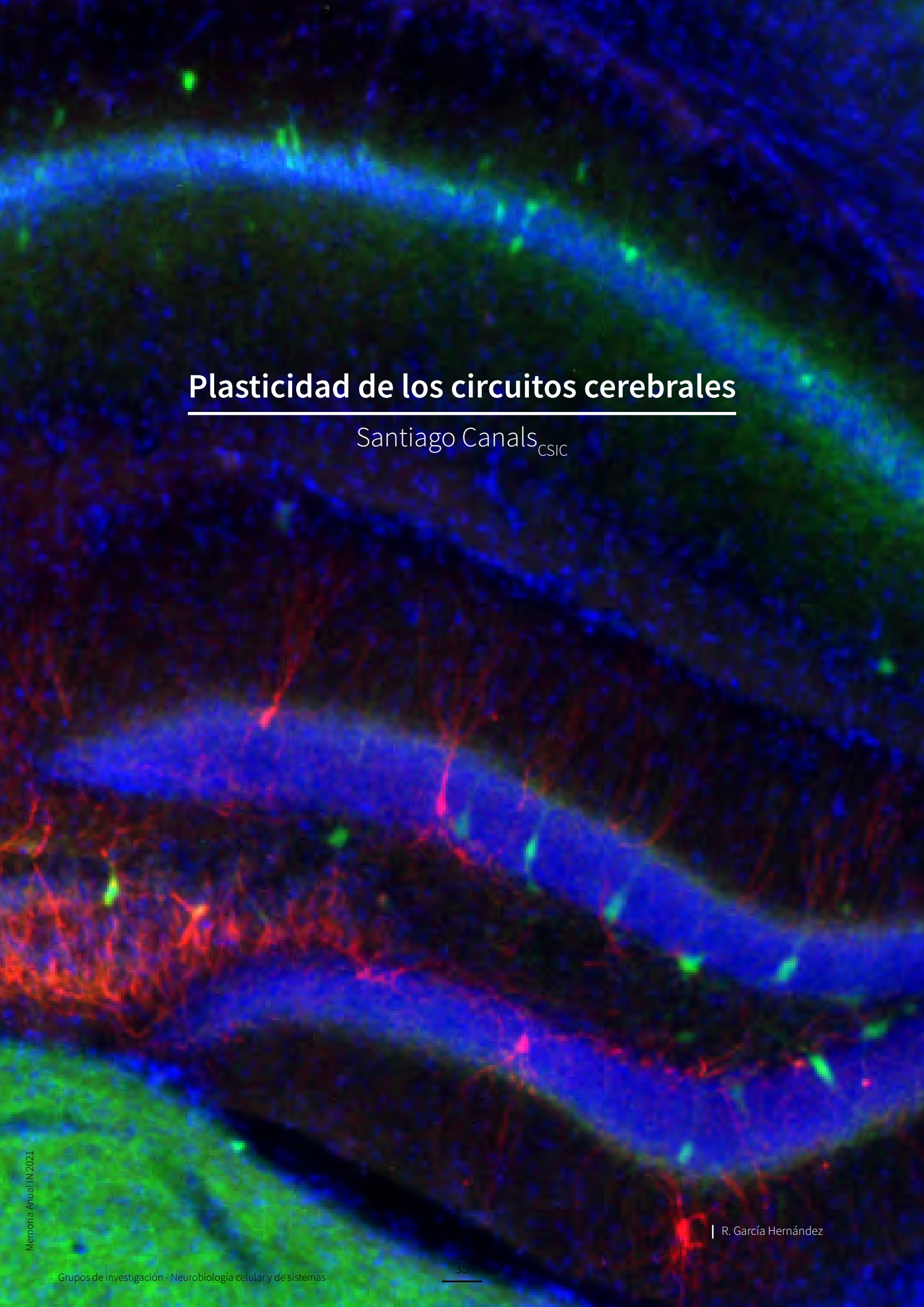
Minibrain drives the Dacapo-dependent cell cycle exit of neurons in the *Drosophila* brain by promoting asense and prospero expression Shaikh MN, Gutierrez-Aviño F, Colonques J, Ceron J, Hämmerle B, Tejedor FJ. (2016) **Development** 143(17):3195-205.

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

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

Plasticidad de los circuitos cerebrales

Santiago Canals[CSIC]



R. García Hernández

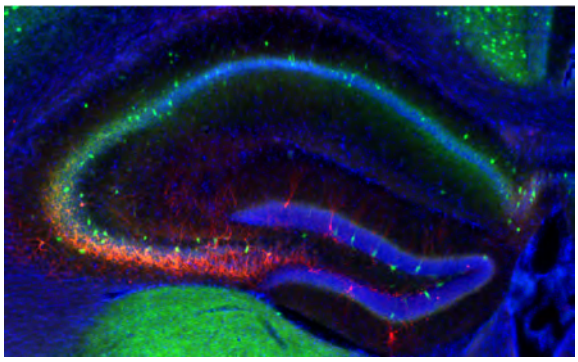
Plasticidad de los circuitos cerebrales

¿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. 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 la actualidad estamos investigando los mecanismos que subyacen a dicha reorganización funcional, centrándonos en fenómenos de plasticidad sináptica a corto y largo plazo, así como en la neuromodulación. Con este fin, combinamos la imagen por resonancia magnética funcional (RMNf) con técnicas de electrofisiología y estimulación cerebral profunda, en modelos murinos de aprendizaje y memoria.

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

En el laboratorio empleamos y desarrollamos herramientas de imagen cerebral de última generación para investigar a nivel micro- y macroscópico las transformaciones que suceden en el tejido cuando una nueva memoria se forma, o un proceso patológico comienza.



Visite la web del grupo para más información

Departmento
Neurobiología celular y de sistemas

Different theta frameworks coexist in the rat hippocampus and are coordinated during memory-guided and novelty tasks. Lopez-Madrona VJ , Pérez-Montoyo E, Álvarez-Salvado E, Moratal D,Herreras O, Pereda E, Mirasso CR, Canals S*. (2020) **eLife** 9:e57313

Chronic alcohol consumption alters extracellular space geometry and transmitter diffusion in the brain. De Santis S, Cosa-Linan A, Garcia-Hernandez R, Dmytrenko L, Vargova L, Vorisek I, Stopponi S, Bach P, Kirsch P, Kiefer F, Ciccocioppo R, Sykova E, Moratal D, Sommer WH, Canals S* (2020) **Science Adv** 6(26), eaba0154

Microstructural White Matter Alterations in Men With Alcohol Use Disorder and Rats With Excessive Alcohol Consumption During Early Abstinence. De Santis S , Bach P, Pérez - Cervera L, Cosa-Linan A, Weil G, Vollstädt - Klein S, Hermann D, Kiefer F, Kirsch P, Ciccocioppo R, Sommer WH*, Canals S* (2019) **JAMA Psych.** 76(7), 749 - 758

Finding influential nodes for integration in brain networks using optimal percolation theory. Gino Del Ferraro, Andrea Moreno, Byungjoon Min, Flaviano Morone, Úrsula Pérez-Ramírez, Laura Pérez-Cervera, Lucas C. Parra, Andrei Holodny, Canals S* & Hernán A. Makse* (2018) **Nat. Commun.** 9(1):2274 doi: 10.1038/s41467-018-04718-34

Multi-modal MRI classifiers identify excessive alcohol consumption and treatment effects in the brain Cosa A, Moreno A, Pacheco-Torres J, Ciccocioppo R, Hyytiä P, Sommer WH, Moratal D, Canals S.* (2017) **Addict Biol.** 22(5):1459-1472

Investigador Principal
Santiago Canals

Investigador Doctor
Encarni Marcos

Predoctoral
José María Caramés
Víctor J. López Madrona
Laura Pérez Cervera
Elena Pérez Montoyo
Andrés Pérez Segura
Raquel García Hernández
Mohamed Kotb Mohamed Abdelmaboud Selim
Antonio Cerdán Cerdá
Cristian Estarellas Martín
Aarón Cuevas López

Personal Técnico
Begoña Fernández Nuñez
Analía Rico Rodríguez
Clara Serrano Navarro

Administración
Rosa María Sánchez Cayuela

Transducción sensorial y nocicepción

Elvira de la Peña UMH
Ana Gomis CSIC
Félix Viana CSIC

Investigadores Principales
Elvira de la Peña
Ana Gomis
Félix Viana

Investigadores Asociados
Laura Almaraz
Salvador Sala

Investigador Doctor
Jorge Fernández-Trillo

Predoctoral
Ana Gómez del Campo Sancho
Pablo Hernández Ortego
Khalid Oudaha
Manuela de las Casas Felgueroso

Personal Técnico
Mireille Tora
Clara Serrano
Eva Quintero

Transducción sensorial y nocicepción

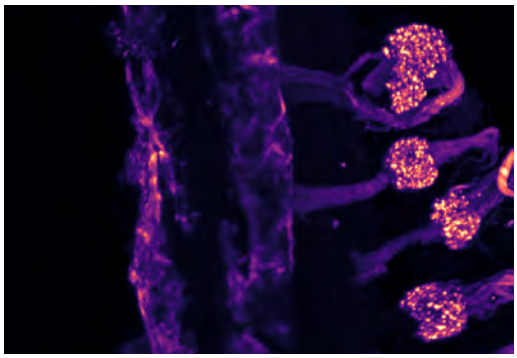
Los receptores sensoriales somáticos de mamíferos son estructuras altamente especializadas dedicadas a la detección precisa de estímulos térmicos, mecánicos y químicos, tanto inocuos como nocivos, que inciden en el organismo desde el medio ambiente. También monitorean el estado interno del organismo. La activación de estos receptores por estímulos específicos da lugar a una señal eléctrica proporcional a la intensidad y duración del estímulo entrante. Este mensaje neuronal viaja al cerebro, eventualmente evocando sensaciones distintas.

Nuestro grupo de investigación está interesado en el análisis de los mecanismos celulares y moleculares que determinan la activación de termorreceptores, mecanorreceptores de umbral bajo y alto, así como nociceptores polimodales y silenciosos.

Estamos tratando de identificar los determinantes celulares y moleculares de la especificidad del estímulo, y los mecanismos que dan lugar a los diferentes umbrales de respuesta. Para ello, utilizamos diferentes enfoques experimentales, que van desde el perfil transcripcional de subpoblaciones de neuronas sensoriales, optofarmacología, el análisis molecular de canales iónicos de transducción y moléculas receptoras, registros de actividad nerviosa sensorial en células aisladas y neuronas individuales en animales anestesiados hasta análisis conductuales en diferentes modelos animales de dolor crónico.

Estamos examinando el problema de la transducción sensorial en diferentes niveles conceptuales. Desde un punto de vista reduccionista, estamos tratando de establecer qué moléculas de transducción y qué mecanismos celulares dan lugar a la respuesta preferencial a un estímulo particular y cómo se modulan. En un enfoque más integrador, también estamos tratando de definir las relaciones funcionales entre las diferentes moléculas de transducción, los canales iónicos involucrados en la excitabilidad neuronal y las vías de transducción de señales intracelulares en las neuronas receptoras sensoriales. El objetivo final es obtener una visión integrada de sus mecanismos celulares para la detección de estímulos y la codificación de estos estímulos en una descarga de impulsos nerviosos con una secuencia temporal definida. También estamos explorando el significado biológico de este mensaje sensorial en la regulación de las funciones corporales. El análisis incluye la búsqueda de agentes farmacológicos selectivos capaces de interferir en los diferentes pasos del proceso de transducción o en sus mecanismos moduladores.

Otra importante línea de investigación de nuestro grupo consiste en el análisis de los cambios celulares y moleculares a corto y largo plazo que se producen en las neuronas sensoriales primarias durante el proceso patológico como las lesiones y la inflamación. Por último, contamos con colaboraciones con otros grupos de investigación nacionales e internacionales interesados en los mecanismos del dolor y el estudio funcional de los canales iónicos.



Visite la web del grupo para más información

Departmento
Neurobiología celular y de sistemas

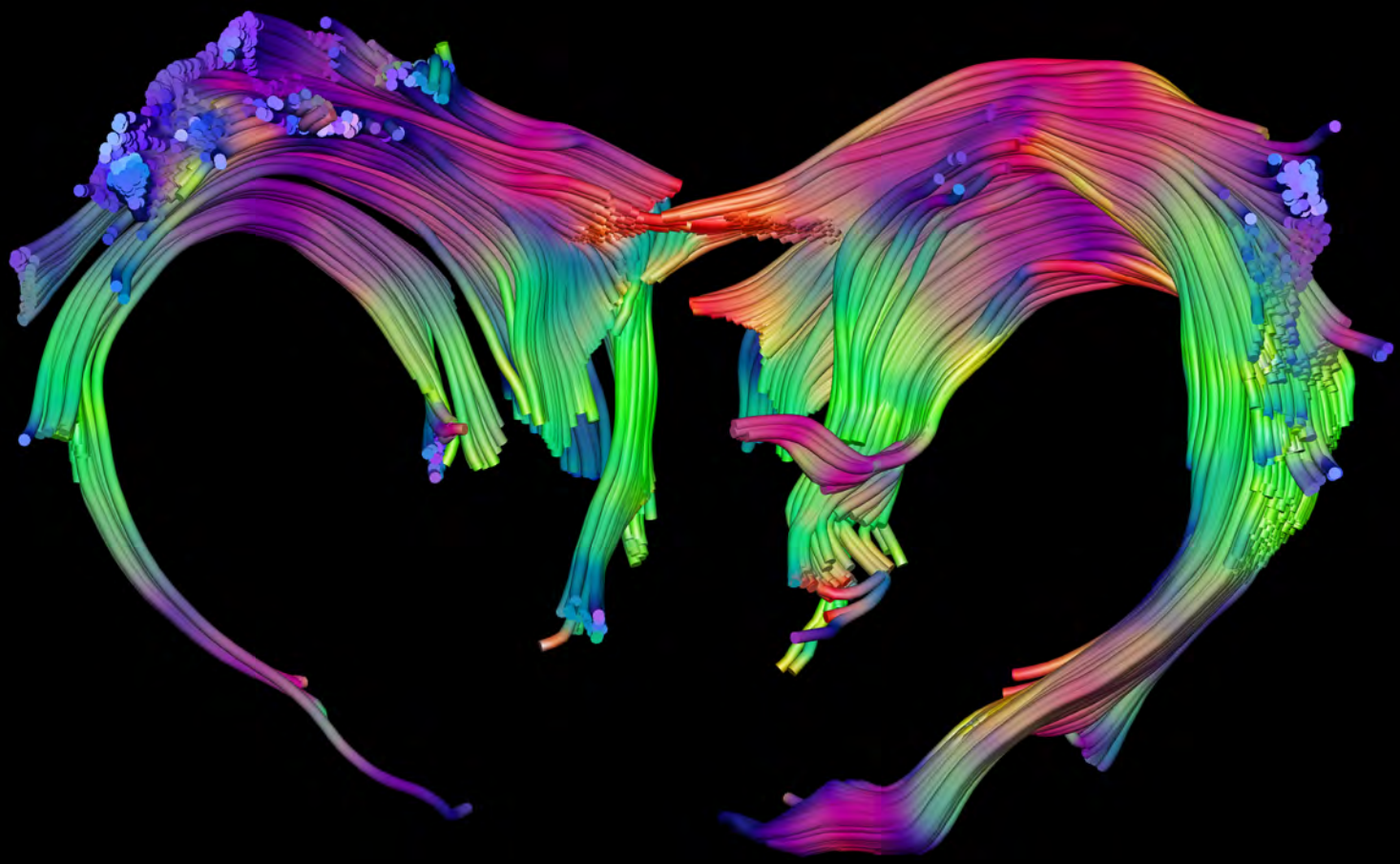
Constitutive Phosphorylation as a Key Regulator of TRPM8 channel function. Bastian Rivera, Claudio Moreno, Boris Lavanderos, Ji Yeon Hwang, Jorge Fernández-Trillo, Kang-Sik Park, Patricio Orio, Félix Viana, Rodolfo Madrid and María Pertusa. (2021) **The Journal of Neuroscience** 41:8475-8493 DOI:10.1523/JNEUROSCI.0345-21.2021.

Piezo2 mediates low-threshold mechanically-evoked pain in the cornea. Jorge Fernandez-Trillo, Danny Florez-Paz, Almudena Iñigo-Portugués, Omar Gonzalez-Gonzalez, Alejandro Gonzalez, Félix Viana, Carlos Belmonte and Ana Gomis. (2020) **The Journal of Neuroscience** 40:8976-8993. DOI:10.1523/JNEUROSCI.0247-20.2020

The immunosuppressant macrolide tacrolimus activates cold-sensing TRPM8 channels. Jose Miguel Arcas, Alejandro Gonzalez, Omar Gonzalez-Gonzalez, Federico Bech, Lusine Demirkhanyan, Eleonora Zakharian, Carlos Belmonte, Ana Gomis and Félix Viana. (2019) **The Journal of Neuroscience** 39:949-969. DOI:10.1523/JNEUROSCI.1726-18.2018

Hyaluronan modulates TRPV1 channel opening, reducing peripheral nociceptor activity and pain. Rebeca C, Luis E, Taberner F.J., Fernandez-Ballester G, Ferrer-Montiel A, Balazs E.A., Gomis A, Belmonte C, de la Peña E. (2015) **Nature Communications** DOI:10.1038/ncomms9095

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



Biomarcadores de imaging translacional

Silvia De Santis CSIC

A. Cerdán Cerdá

Biomarcadores de imaging translacional

Neuroinflamación y neurodegeneración son temas candentes para la investigación del cerebro, y se han convertido en objetivos muy prometedores para el desarrollo de tratamientos novedosos con potencial de intervención en condiciones patológicas. Para poder caracterizar ambos aspectos del tejido cerebral tanto en modelos preclínicos como en humanos, hacen falta herramientas no invasivas que permitan medir biomarcadores del estado inflamatorio, como la morfología de la glía, y características salientes de la microestructura, como el nivel de mielinización, el diámetro y la densidad axonal y la densidad celular. Nuestra investigación se enfoca en el desarrollo, optimización y aplicación de herramientas de imagen por resonancia magnética innovadoras, relevantes tanto en investigación básica como en la clínica. Estas herramientas permiten obtener mapas de características microestructurales de forma no invasiva y con un enfoque traslacional, válido tanto en humanos como en modelos preclínicos (ratas y ratones).

Con estas herramientas, nos proponemos caracterizar biomarcadores de integridad estructural a lo largo de la vida, con especial atención al envejecimiento saludable, así como identificar biomarcadores tempranos, que pueden preceder a enfermedades como la esclerosis múltiple y el Alzheimer y predecirle, todo teniendo en cuenta la dimensión de género. Una línea de investigación adicional se dedica a desarrollar enfoques computacionales basados en aprendizaje máquina para que las metodologías desarrolladas se puedan trasladar a la clínica.

Departmento
Neurobiología celular y de sistemas

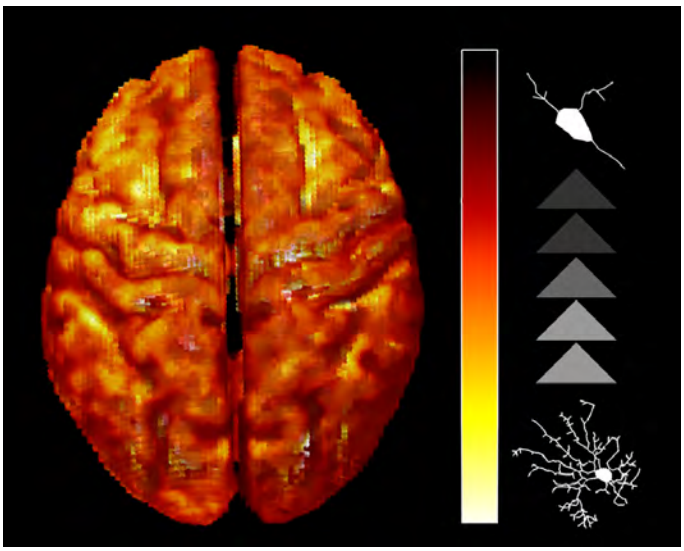
Mapping microglia and astrocyte activation in vivo using diffusion MRI. R. Garcia-Hernandez, A. Cerdán Cerdá, A. Trouve Carpena , M. Drakesmith, K. Koller, D. K. Jones , S. Canals , S. De Santis. (2022) **Science Advances** 8:eabq2923.

Chronic alcohol consumption alters extracellular space geometry and transmitter diffusion in the brain. S. De Santis, A. Cosa-Linan, R. Garcia-Hernandez, L. Dmytrenko, L. Vargova, I. Vorisek, S. Stopponi, P. Bach, P. Kirsch, F. Kiefer, R. Ciccocioppo, E. Sykova, D. Moratal, W. H. Sommer, S. Canals. (2020) **Science Advances** 6:eaba0154.

Multi-shell diffusion imaging reveals gender-specific trajectories of early white matter degeneration in normal aging. N. Toschi, R. Arrais Gisbert, L. Passamonti, S. Canals, S. De Santis. (2019) **Neurobiology of aging** 86:191-200.

Microstructural White Matter Alterations in Men With Alcohol Use Disorder and Rats With Excessive Alcohol Consumption During Early Abstinence. S. De Santis, P. Bach, L. Pérez-Cervera, A. Cosa-Linan, G. Weil, S. Vollstädt-Klein, D. Hermann, F. Kiefer, P.Kirsch, R. Ciccocioppo, W. H. Sommer, S. Canals (2019) **JAMA Psychiatry** 76(7):749-758.

Diffusion-weighted MRI in neurodegenerative and psychiatric animal models: experimental strategies and main outcomes. A. Eed, A. Cerdán Cerdá, J. Lerma, S. De Santis (2020) **Journal of Neuroscience Methods** 343:108814. 4.

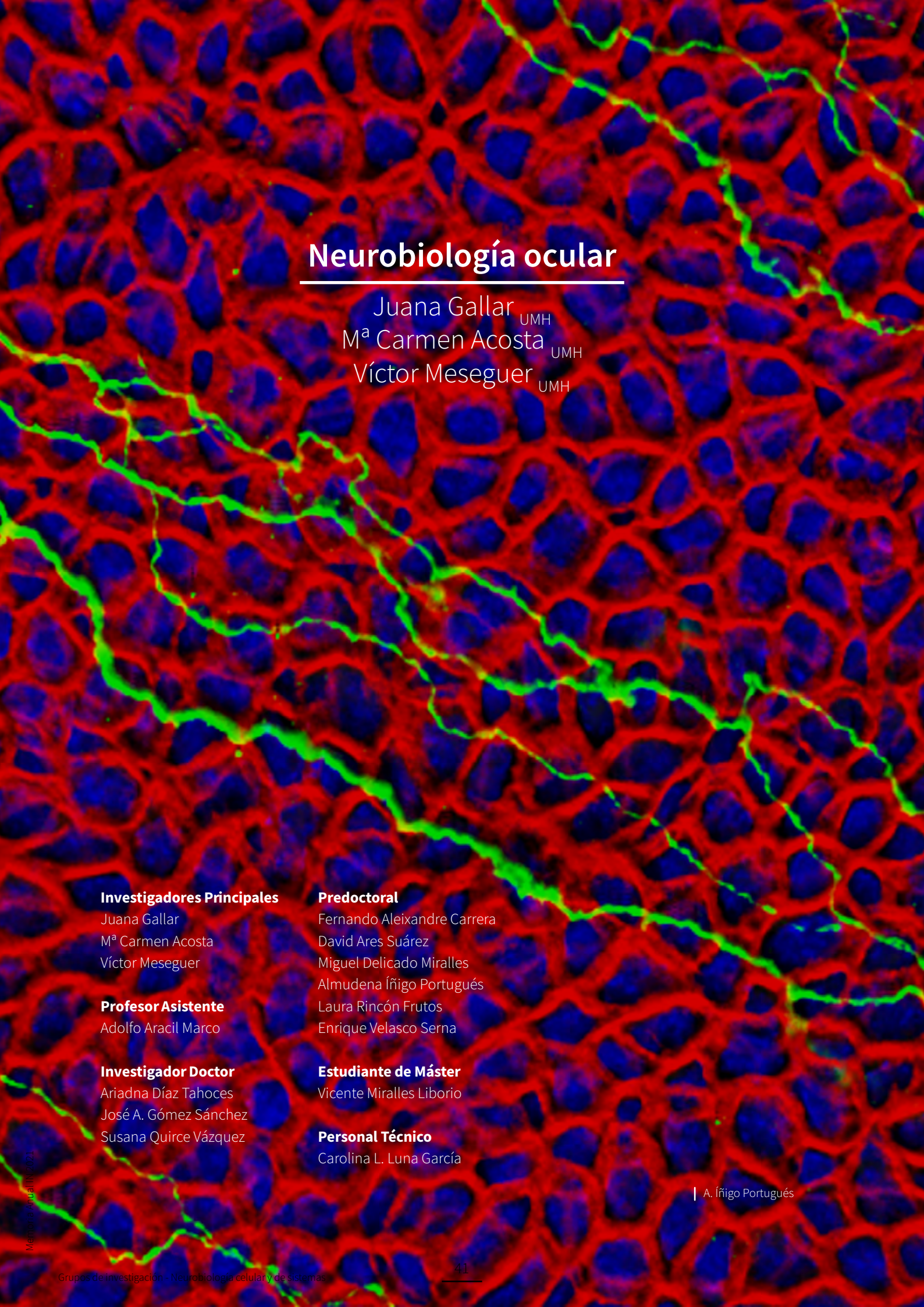


Visite la web del grupo para más información

Investigadora Principal
Silvia De Santis

Predoctoral
Antonio Cerdán Cerdá
Patricia Martínez Tazo

Personal Técnico
Aroa Sanz Maroto



Neurobiología ocular

Juana Gallar UMH
Mª Carmen Acosta UMH
Víctor Meseguer UMH

Investigadores Principales
Juana Gallar
Mª Carmen Acosta
Víctor Meseguer

Profesor Asistente
Adolfo Aracil Marco

Investigador Doctor
Ariadna Díaz Tahoces
José A. Gómez Sánchez
Susana Quirce Vázquez

Predoctoral
Fernando Aleixandre Carrera
David Ares Suárez
Miguel Delicado Miralles
Almudena Íñigo Portugués
Laura Rincón Frutos
Enrique Velasco Serna

Estudiante de Máster
Vicente Miralles Liborio

Personal Técnico
Carolina L. Luna García

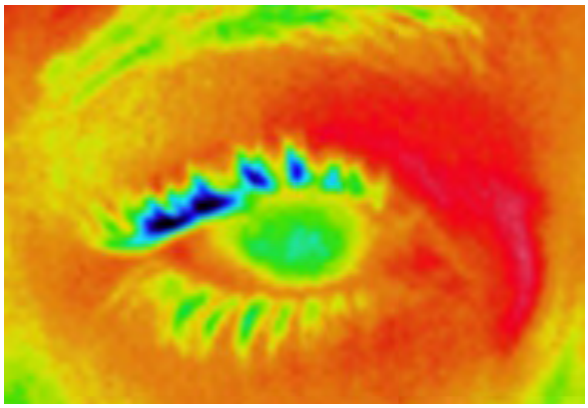
A. Íñigo Portugués

Neurobiología ocular

El interés principal del grupo de investigación en Neurobiología Ocular (ONG) es estudiar la actividad funcional de las neuronas que dotan de sensibilidad 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. Mediante técnicas morfológicas (estudio de la morfología de los nervios corneales en tejido fijado y animales vivos), técnicas electrofisiológicas (registro de la actividad nerviosa de receptores sensoriales en terminaciones nerviosas y axones, así como registro extracelular de neuronas del ganglio trigémino y otras neuronas del SNC a lo largo de la vía del trigémino) combinadas con herramientas farmacológicas y opto-farmacológicas para modular la actividad de las neuronas, y estudios psicofísicos (analizando las características de las sensaciones evocadas por la estimulación selectiva de la superficie ocular), el ONG investiga las características funcionales de las neuronas primarias, talámicas y corticales que inervan la superficie anterior del ojo, con especial atención a las neuronas que participan en la génesis de las sensaciones de sequedad ocular, malestar y dolor.

El ONG ha descrito, además de las características de la sensibilidad de la córnea y la conjuntiva en personas sanas de diferentes edades, como respuesta a la estimulación selectiva, 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 tras el uso de fármacos antiinflamatorios, y la contribución de la actividad de los nervios de la superficie ocular a la regulación por el SNC del parpadeo y de la lagrimación basal y refleja.

En la actualidad el ONG estudia los mecanismos neurales responsables de la regulación 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 que aparecen con la lesión tisular, el envejecimiento, el ojo seco y el uso de lentes de contacto.



Visite la web del grupo para más información

Departmento

Neurobiología celular y de sistemas

Colaboradores científicos

María Merino

Oftalmología, Hospital de la Marina Baixa

Javier Belmonte

Oftalmología, Hospital General Universitario de Alicante

José Ángel Pastor-Zaplana

Departamento de Patología y Cirugía, UMH

Fernando Borrás Rocher

Departamento de Estadística, Matemáticas e Informática, UMH

Unilateral Corneal Insult Also Alters Sensory Nerve Activity in the Contralateral Eye. Luna C, Quirce S, Aracil-Marco A, Belmonte C, Gallar J, Acosta MC. (2021) **Front Med** (Lausanne) doi: 10.3389/fmed.2021.767967

Deciphering the Action of Perfluorohexyloctane Eye Drops to Reduce Ocular Discomfort and Pain. Delicado-Miralles M, Velasco E, Díaz-Tahoces A, Gallar J, Acosta MC, Aracil-Marco A. (2021) **Front Med** (Lausanne). doi: 10.3389/fmed.2021.709712

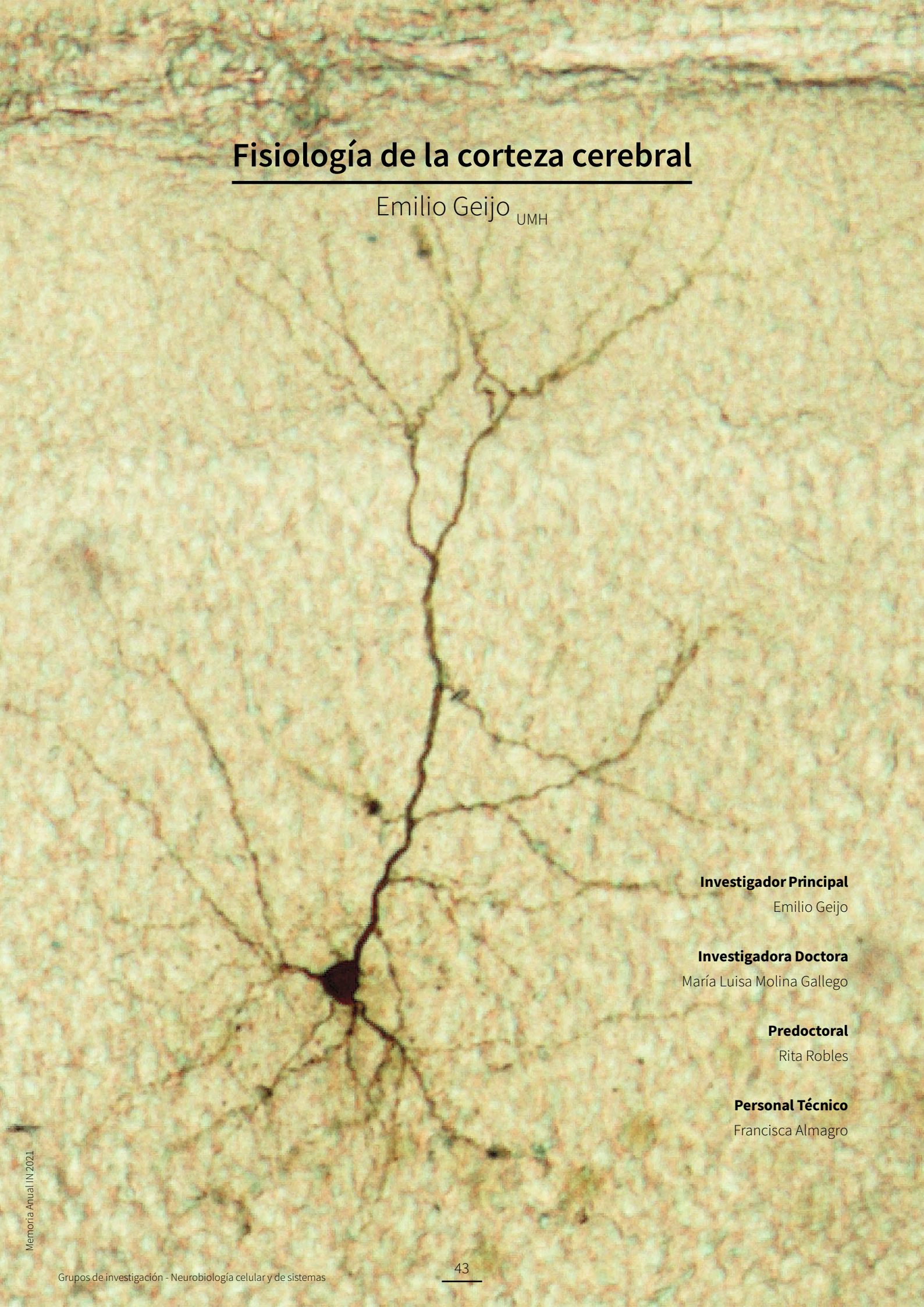
Optical Assessment of Nociceptive TRP Channel Function at the Peripheral Nerve Terminal. Aleixandre-Carrera F, Engelmayer N, Ares-Suárez D, Acosta MDC, Belmonte C, Gallar J, Meseguer V, Binshtok AM. (2021) **Int J Mol Sci** doi: 10.3390/ijms22020481

Sodium Channel Blockers Modulate Abnormal Activity of Regenerating Nociceptive Corneal Nerves After Surgical Lesion. Luna C, Mizerska K, Quirce S, Belmonte C, Gallar J, Acosta MDC, Meseguer V. (2021) **Invest Ophthalmol Vis Sci.** doi: 10.1167/iovs.62.1.2.

Topical treatment with a mu opioid receptor agonist alleviates corneal allodynia and corneal nerve sensitization in mice. Joubert F, Guerrero-Moreno A, Fakih D, Reboussin E, Gaveriaux-Ruff C, Acosta MC, Gallar J, Sahel JA, Bodineau L, Baudouin C, Rostène W, Mélik-Parsadaniantz S, Réaux-Le Goazigo A. (2020) **Biomed Pharmacother.** doi: 10.1016/j.biopha.2020.110794.

Fisiología de la corteza cerebral

Emilio Geijo UMH



Investigador Principal
Emilio Geijo

Investigadora Doctora
María Luisa Molina Gallego

Predoctoral
Rita Robles

Personal Técnico
Francisca Almagro

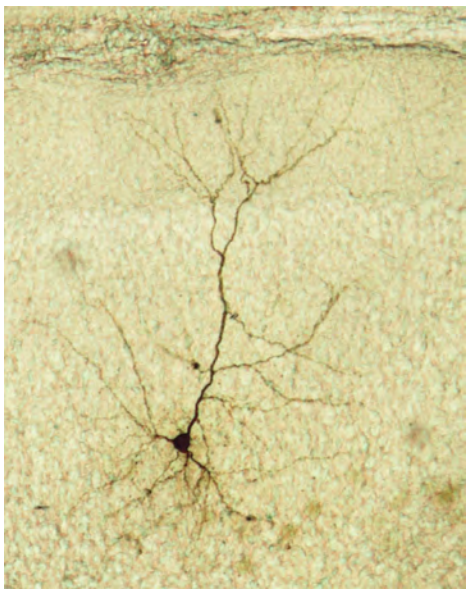
Fisiología de la corteza cerebral

Nuestro grupo está interesado en el estudio del funcionamiento de los microcircuitos locales de la corteza cerebral, en particular, de la corteza prefrontal y de la corteza cingular anterior; estas regiones de la corteza cerebral están implicadas en funciones cognitivas y muy especialmente en la memoria a corto plazo. Además, están densamente inervadas por fibras dopaminrgicas y serotoninrgicas procedentes del diencéfalo y del tronco del encéfalo que contribuyen a la modulación de las funciones corticales. Utilizamos técnicas de registro intracelular con electrodos de patch y con microelectrodos 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) las propiedades electrofisiológicas intrínsecas de las neuronas piramidales y no piramidales corticales y su modulación por dopamina y serotonina. ii) los mecanismos de transmisión sináptica excitadora e inhibidora en los circuitos locales, su modulación por dopamina y serotonina y el papel de las propiedades electrofisiológicas intrínsecas de las neuronas corticales en los procesos de integración sináptica. iii) La electrofisiología de la corteza cerebral frontal en un ratón modificado genéticamente que constituye un modelo de una enfermedad cerebral humana (el ratón mutante del gen Lis1; las mutaciones del gen LIS1 en el hombre producen lisencefalia). El trabajo correspondiente a este último objetivo se está llevando a cabo en colaboración con el Dr. Salvador Martínez, de la Unidad de Desarrollo del IN.

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

Departmento

Neurobiología celular y de sistemas



Visite la web del grupo para más información

Callosal responses in a retrosplenial column. Sempere-Ferràndez A, Andrés-Bayón B, Geijo-Barrientos E. (2018) **Brain Struct Funct.** Apr;223(3):1051-1069. doi: 10.1007/s00429-017-1529-5. Epub 2017 Oct 28.

Intraventricular injections of mesenchymal stem cells activate endogenous functional remyelination in a chronic demyelinating murine model. Cruz-Martinez P, González-Granero S, Molina-Navarro MM, Pacheco-Torres J, García-Verdugo JM, Geijo-Barrientos E, Jones J, Martinez S. Cruz-Martinez P, González-Granero S, Molina-Navarro MM, Pacheco-Torres J, García-Verdugo JM, Geijo-Barrientos E, Jones J, Martinez S. (2016) **Cell Death Dis.** May 12;7:e2223. doi: 10.1038/cddis.2016.130.

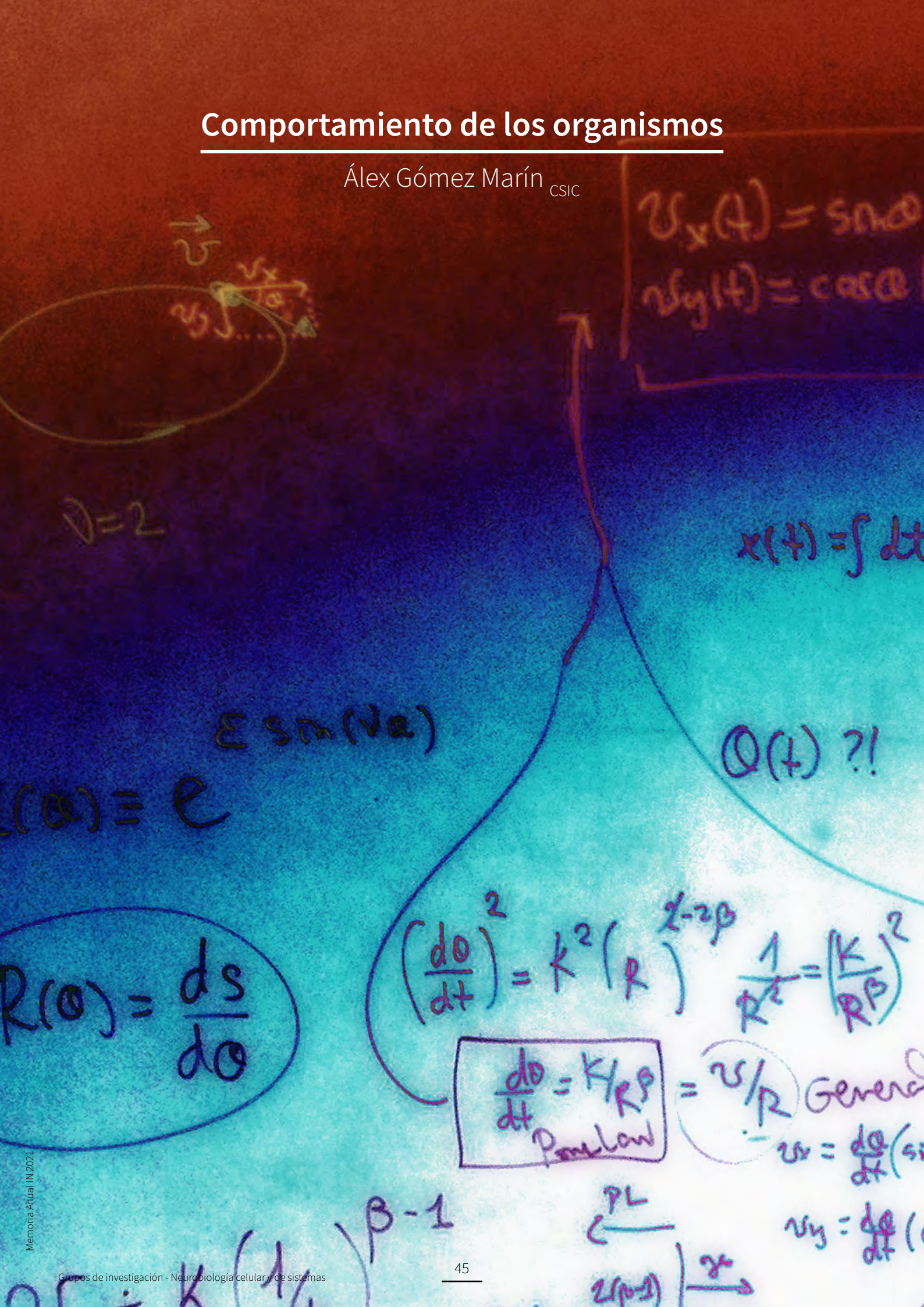
Intra- and Interhemispheric Propagation of Electrophysiological Synchronous Activity and Its Modulation by Serotonin in the Cingulate Cortex of Juvenile Mice. Rovira V, Geijo-Barrientos E. (2016) **PLoS One.** Mar 1;11(3):e0150092. doi: 10.1371/journal.pone.0150092. eCollection 2016.

Blocking miRNA Biogenesis in Adult Forebrain Neurons Enhances Seizure Susceptibility, Fear Memory, and Food Intake by Increasing Neuronal Responsiveness. Fiorenza A, Lopez-Atalaya JP, Rovira V, Scandaglia M, Geijo-Barrientos E, Barco A. (2016) **Cereb Cortex.** Apr;26(4):1619-1633. doi: 10.1093/cercor/bhu332. Epub 2015 Jan 16.

Developmental alterations of the septohippocampal cholinergic projection in a lissencephalic mouse model. Garcia-Lopez R, Pombero A, Dominguez E, Geijo-Barrientos E, Martinez S. (2015) **Exp Neurol.** Sep;271:215-27. doi: 10.1016/j.expneurol.2015.06.014. Epub 2015 Jun 14.

Comportamiento de los organismos

Álex Gómez Marín CSIC



Comportamiento de los organismos

Buscamos los principios de la vida y la mente en animales y humanos. Combinando experimentos de alta resolución, biología computacional y teórica, y filosofía continental, estudiamos bucles de acción-percepción a través de especies, desde moscas y gusanos hasta ratones y robots. Nuestra investigación más reciente se concentra en la cognición humana y la conciencia en el mundo real.

Visite la web del grupo para más información

Promisomics and the short-circuiting of mind. A. Gomez-Marin (2021) **eNeuro** DOI 10.1523/ENEURO.0521-20.2021

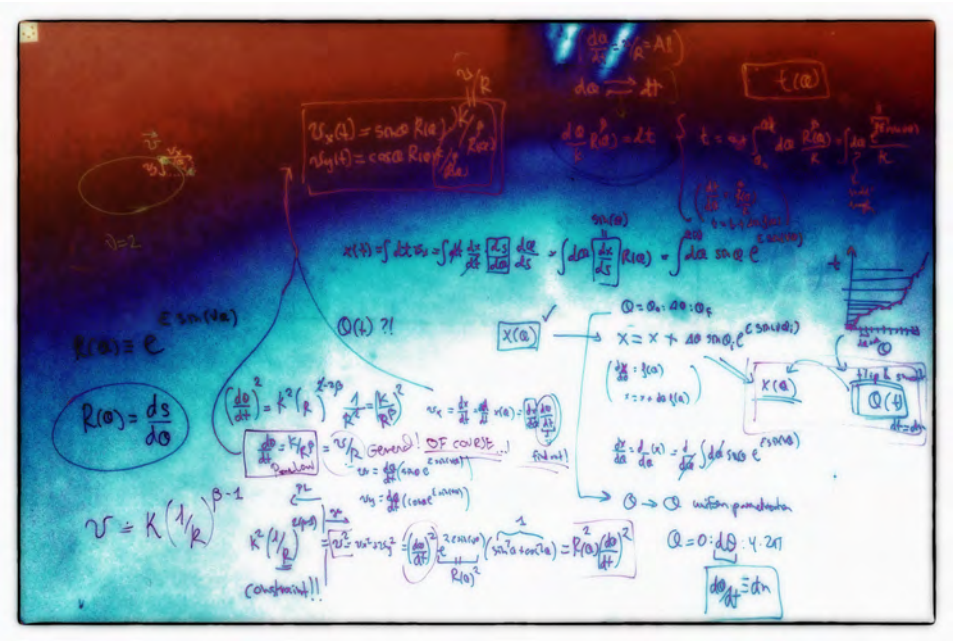
The Life of Behavior. A. Gomez-Marin, A.A. Ghazanfar (2019) **Neuron** 104:1 25-36

Neuroscience needs behavior: correcting a reductionist bias. J.W. Krakauer, A.A. Ghazanfar, A. Gomez-Marin, M.A. MacIver, D. Poeppel (2017) **Neuron** 93:3 480-490

Big behavioral data: psychology, ethology and the foundations of neuroscience. A. Gomez-Marin, J. Paton, A. Kampff, R. Costa, Z. Mainen (2014) **Nature Neuroscience** 17, 1455–1462

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

Departmento
Neurobiología celular y de sistemas



Investigador Principal
Alex Gomez-Marin

Predoctoral
Adam Matic
Saurabh Gupta
María Regina Zaghi Lara

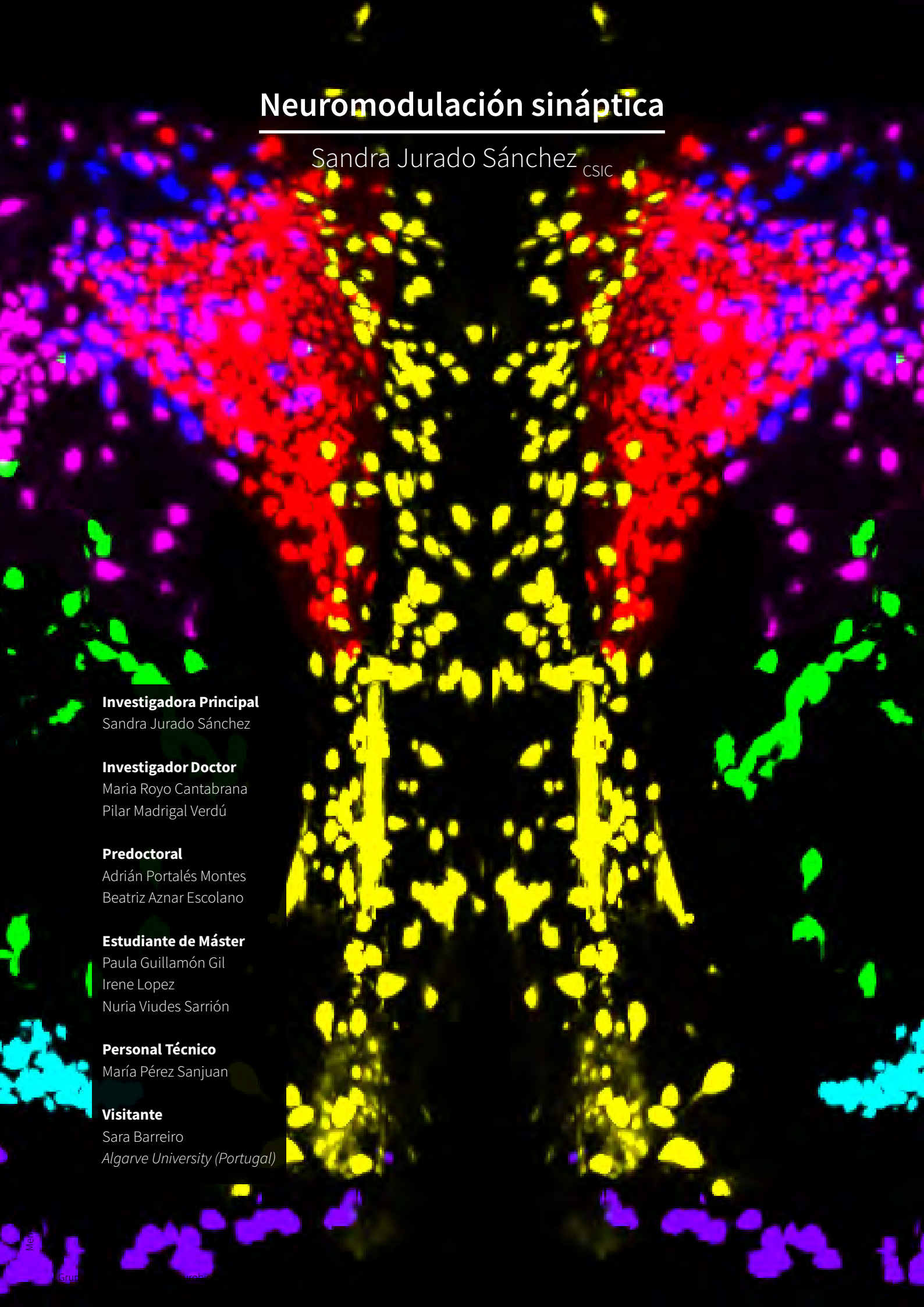
Estudiante de Máster
Antonio Micó
Ángela González
Mercedes Rosillo Galera

Graduate Students
Fernando Casanova

Undergraduate Students
Alex Sospedra

Neuromodulación sináptica

Sandra Jurado Sánchez CSIC



Investigadora Principal
Sandra Jurado Sánchez

Investigador Doctor
Maria Royo Cantabrana
Pilar Madrigal Verdú

Predoctoral
Adrián Portalés Montes
Beatriz Aznar Escolano

Estudiante de Máster
Paula Guillamón Gil
Irene Lopez
Nuria Viudes Sarrión

Personal Técnico
María Pérez Sanjuan

Visitante
Sara Barreiro
Algarve University (Portugal)

Neuromodulación sináptica

Las sustancias neuromoduladoras amplían las capacidades de las redes neuronales para procesar información permitiendo el refinamiento de las funciones cognitivas, emocionales y la conducta. A pesar de su importante papel, los mecanismos moleculares que regulan la función neuromoduladora en el sistema nervioso central son mucho más desconocidos que los implicados en la transmisión inhibidora y excitadora. Para abordar esta pregunta, nuestro grupo ha implementado una estrategia multidisciplinar para explorar diferentes aspectos de la neuromodulación y comprender no solo su función en situaciones fisiológicas, sino su adaptación en contextos patológicos:

1) Neuropéptidos hipotalámicos: mecanismo de liberación y función sináptica.
Empleamos tecnologías de imagen en células vivas para explorar la dinámica y liberación de vesículas neuropeptídicas, principalmente de oxitocina y vasopresina, dos neuropéptidos hipotalámicos que median funciones homeostáticas vitales, así como comportamientos complejos como la interacción social. Nuestro laboratorio combina métodos de imagen y electrofisiología para explorar la maquinaria molecular involucrada en su liberación, con el fin de dilucidar su acción sobre la transmisión y plasticidad sinápticas.

2) Formación y plasticidad de circuitos neuromoduladores.
Nuestro grupo emplea novedosas técnicas de clarificación cerebral como iDISCO+ para examinar la especificación de circuitos neuromoduladores (p.ej. oxitocina y vasopresina) y sus adaptaciones plásticas durante la edad adulta y el envejecimiento.

3) Impacto del envejecimiento y la neurodegeneración en circuitos neuromoduladores.
Uno de nuestros objetivos principales es comprender los procesos moleculares y celulares que acontecen durante el envejecimiento saludable y patológico. Para ello, hemos implementado modelos animales de neurodegeneración (APP/PSEN1) y senescencia (ratones envejecidos naturalmente de más de 20 meses) que nos permiten explorar las modificaciones de los circuitos neuromoduladores en el cerebro envejecido. Aquí, nos enfocamos principalmente en el sistema olfativo, un área afectada tempranamente durante el envejecimiento y la neurodegeneración.

Metodologías:
Empleamos una estrategia multidisciplinar que combina técnicas de imagen de última generación para el mapeo 3D de circuitos, sistemas de visualización de exocitosis y dinámica vesicular, electrofisiología, optogenética, manipulaciones virales in vivo y análisis de conducta animal.

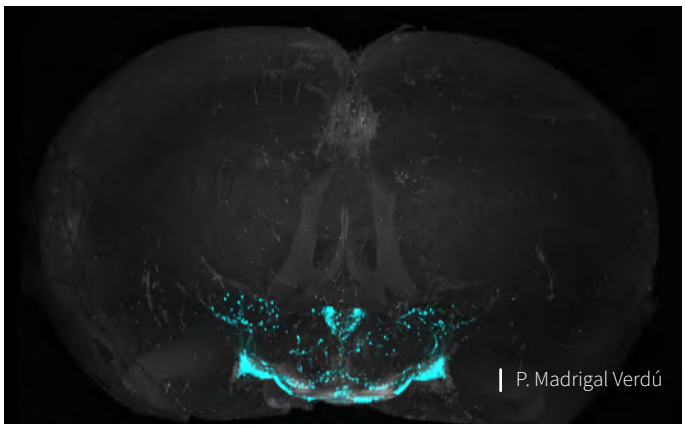
A retention-release mechanism based on RAB11FIP2 for AMPA receptor synaptic delivery during long-term potentiation. Royo M, Gutiérrez Y, Fernández-Monreal M, Gutiérrez-Eisman S, Jiménez R, Jurado S, Esteban JA. (2019) **J Cell Sci** Dec 16;132(24):jcs234237. doi: 10.1242/jcs.234237

Postsynaptic SNARE Proteins: Role in Synaptic Transmission and Plasticity. Madrigal MP, Portalés A, Sanjuan M, Jurado S (2019) **Neuroscience** doi: 10.1016/j.neuroscience.2018

Specification of oxytocinergic and vasopressinergic circuits in the developing mouse brain. Madrigal MP, Jurado S (2021) **Communications Biology** doi: 10.1038/s42003-021-02110-4.

Rnd3 is necessary for the correct oligodendrocyte differentiation and myelination in the central nervous system. Madrigal MP, Ballester-Lurbe B, Gómez O, Moreno-Bravo JA, Puelles E, Jurado S, Garcia-Verdugo JM, Pérez-Roger I, Terrado J (2021) **Brain Structure Function** doi: 10.1007/s00429-021-02419-0

AMPA Receptor Function in Hypothalamic Synapses. Royo M, Escolano BA, Madrigal MP, Jurado S. (2022) **Front Synapti Neurosci.** doi: 10.3389/fnsyn.2022.833449.



Visite la web del grupo para más información

Departmento
Neurobiología celular y de sistemas

Fisiología sináptica

Juan Lerma CSIC

Investigador Principal
Juan Lerma

Investigador Doctor
M. Isabel Aller
Ana V. Paternain

Predoctoral
Sofía Degiorgi
Beatriz Fernández-Arroyo
Alvaro García
Amr Fwcy Kamel

Personal Técnico
Mónica Llinares

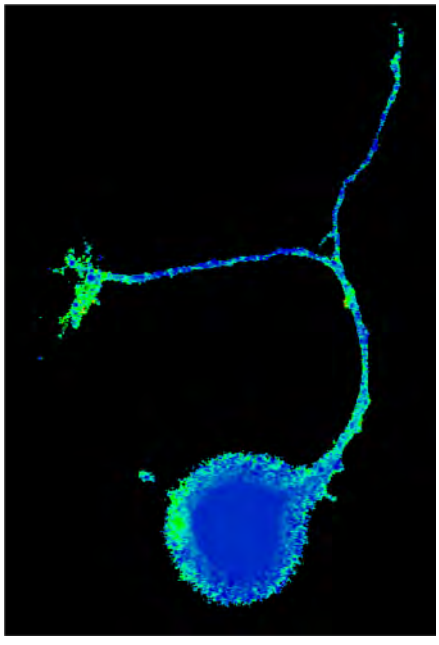
Administración
Laura Navio

Fisiología sináptica

Las neuronas se comunican entre sí mediante la liberación de sustancias que activan proteínas específicas situadas en la membrana postsináptica. Se trata de un proceso finamente regulado del que depende el correcto funcionamiento de nuestro cerebro, es decir, nosotros mismos. Nuestro grupo trabaja en la estructura y función de los receptores de glutamato, el sistema de señalización más importante del cerebro ya que media más del 90% de la neurotransmisión excitatoria. En 1993 describimos la existencia en neuronas centrales de un tipo de receptores de glutamato funcionales, el receptor de kainato (KAR), y demostramos que las proteínas KAR forman canales funcionales. Desde entonces, nuestro grupo y otros grupos han abordado cuestiones específicas sobre el papel fisiológico de los KAR. Sin embargo, su función tanto en la fisiología como, sobre todo, en la patología, sigue siendo limitada. Nuevos datos indican su implicación en los trastornos del estado de ánimo. La variación de novo del número de copias (p.ej. deleción o duplicación de una región cromosómica) de los genes sinápticos ha sido recientemente implicada como factor de riesgo para el retraso mental o el autismo. Entre ellos se encuentra *GRIK4*, un gen que codifica una subunidad de los KAR. Hemos generado ratones transgénicos que sobreexpresan *Grik4* en el cerebro anterior. Estos ratones muestran un deterioro social, un aumento de la ansiedad y estados depresivos, que concurren con transmisión sináptica alterada en el hipocampo y la amígdala. La normalización de los niveles del gen y de la proteína resulta en el rescate total de las anormalidades funcionales y de comportamiento. Siguiendo una estrategia similar, identificamos que la triplicación del gen *GRIK1*, que codifica otra subunidad de los KAR, es la causa del deterioro de la memoria espacial observado en el síndrome de Down. La normalización de la dosis de *Grik1* en los ratones Ts2Cje restaura específicamente la memoria espacial y revierte alteraciones bidireccionales de la inhibición en el hipocampov. Hemos propuesto que la modificación de la entrada espacial de información a las neuronas principales, causada por una alteración diferencia del tono inhibitorio, más que una sobreinhibición generalizada, subyace a algunos de los déficits cognitivos característicos del síndrome de Down.

En conjunto, nuestros datos indican que la variación de un solo gen en el sistema glutamatérgico da lugar a una sintomatología conductual consistente con los trastornos del espectro autista y el síndrome de Down, así como a alteraciones en la función sináptica en regiones implicadas en la actividad social y la memoria espacial.

Departmento
Neurobiología celular y de sistemas



Visite la web del grupo para más información

Losing balance: Kainate receptors and psychiatric disorders comorbidities. Valbuena, S., Lerma, J., (2021) **Neuropharmacology** 191, 108558. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2021.108558

Kainate Receptors, Homeostatic Gatekeepers of Synaptic Plasticity Valbuena, S., Lerma, J., (2021) **Neuroscience** 456, 17-26. DOI:10.1016/j.neuroscience.2019.11.050

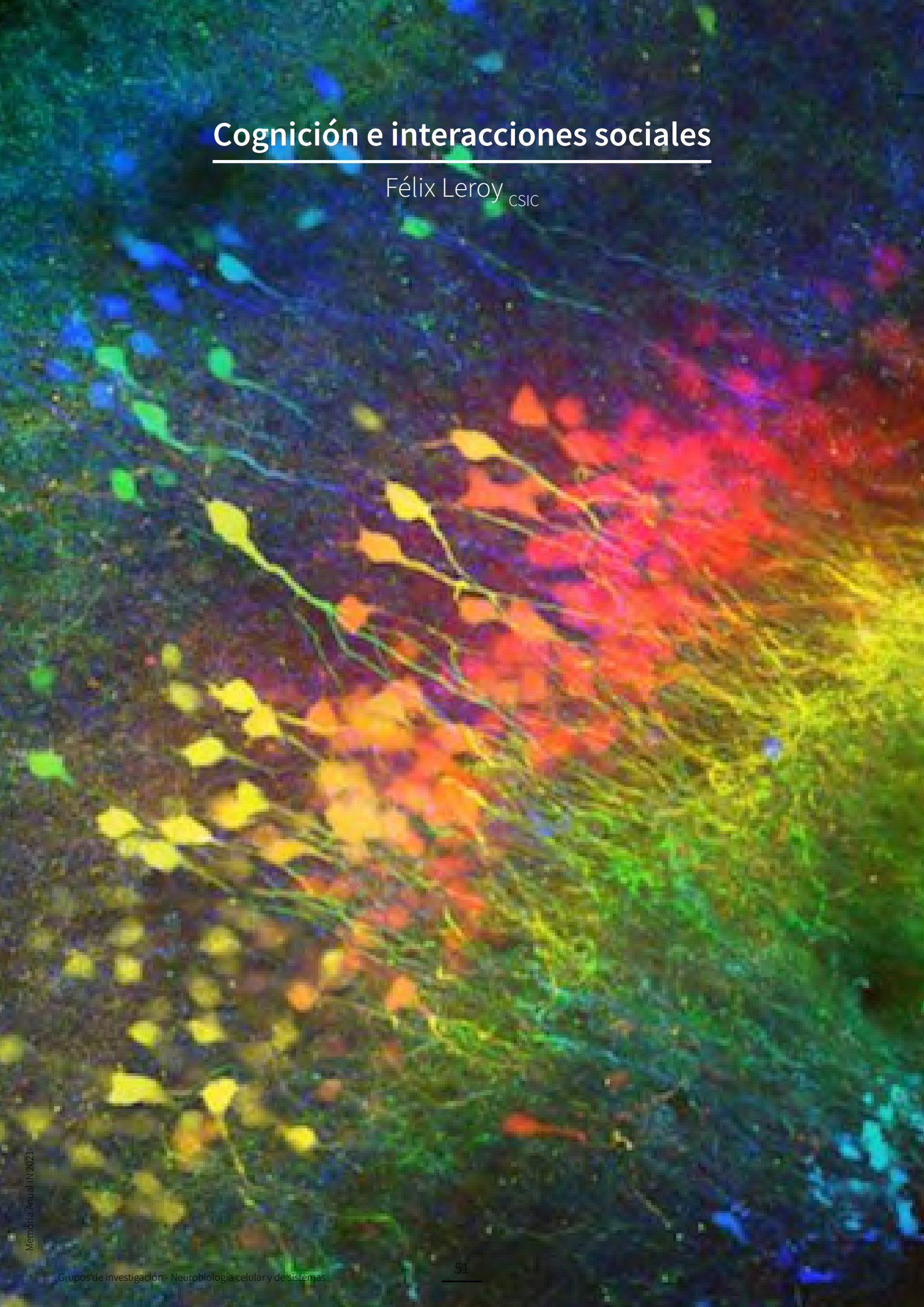
Diffusion-weighted MRI in neurodegenerative and psychiatric animal models: Experimental strategies and main outcomes Eed A, Cerdán Cerdá A, Lerma J, De Santis S. (2020) J Neurosci Methods 343:108814.

Unbalanced dendritic inhibition of CA1 neurons drives spatial-memory deficits in the Ts2Cje Down syndrome model. Valbuena S, Garcia A, Mazier W, Paternain AV, Lerma J. (2019) **Nature Comm.** 10, 4991 (doi:10.1038/s41467-019-13004-9)

Increased Grik4 Gene Dosage Causes Imbalanced Circuit Output and Human Disease-Related Behaviors Arora* V, Pecoraro* V, Aller MI, Román C, Paternain AV, Lerma J (2018) **Cell Rep** 23, 3827–3838

Cognición e interacciones sociales

Félix Leroy CSIC



Cognición e interacciones sociales

Objetivos de la investigación: Nuestra investigación se centra en determinar los mecanismos y circuitos celulares mediante los cuales las distintas regiones cerebrales de orden superior, como el hipocampo y la corteza prefrontal, transmiten información cognitiva al hipotálamo a fin de modular los comportamientos motivados innatos (sociabilidad, comportamientos agresivos, apareamiento). Debido a que las alteraciones en las regiones cerebrales superiores contribuyen a las enfermedades neuropsiquiátricas asociadas con conductas asociales, la comprensión de las funciones normales y anormales de estos circuitos es de vital importancia. Además, se profundizará en la comprensión de cómo las reglas de plasticidad neuronal, descritas principalmente ex vivo en rodajas cerebrales, pueden apoyar comportamientos relacionados con el aprendizaje in vivo.

Técnicas: inmunohistoquímica, hibridación in situ, trazado viral de circuitos neurales, patch-clamp en cortes agudos con optogenética, fibro-fotometría, endoscopios en miniatura, opto- y quimio genética en animales de libre comportamiento. Ensayos de comportamiento de interacciones sociales.

Investigador Principal
Félix Leroy

Investigador Doctor
Noelia Sofia de León Reyes

Estudiante de Máster
Paula Andrea Sierra Díaz
Auriane Gerbelot-Barrillon

Personal Técnico
Antonia Ruiz Pino
Yuki Nomura

Administración
Javier Paniagua

Departmento
Neurobiología celular y de sistemas

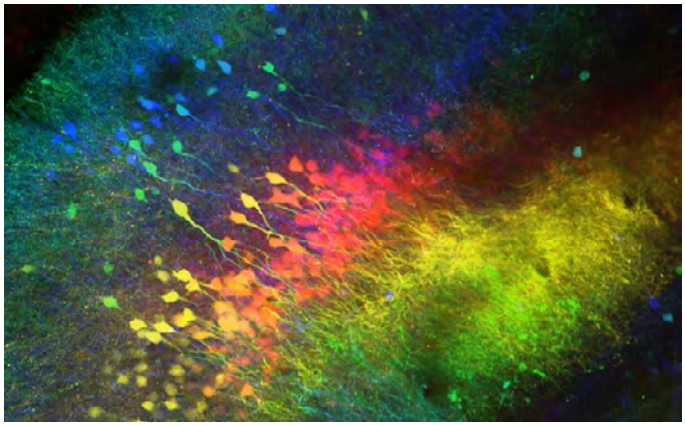
Corticotropin-releasing hormone signaling from prefrontal cortex to lateral septum supports social novelty preference. Noelia Sofia de León Reyes, Paula Sierra Díaz, Ramon Nogueira, Antonia Ruiz-Pino, Yuki Nomura, Christopher de Solis, Jay Schulkin, Arun Asok, Félix Leroy (2022) **BiorXiv** 2022.03.15.484224; doi: 10.1101/2022.03.15.484224

A multisensory circuit for gating intense aversive experiences. Arun Asok, Félix Leroy, Cameron Parro, Christopher A. de Solis, Lenzie Ford, Michelle N. Fitzpatrick, Abigail Kalmbach, Rachael Neve, Joseph B Rayman, Eric R. Kandel (2021) **BiorXiv** 2021.05.01.441648; doi: 10.1101/2021.05.01.441648

Seizures, behavioral deficits and adverse drug responses in two new genetic mouse models of HCN1 epileptic encephalopathy. Merseburg A, Kasemir J, Buss EW, Leroy F, Bock T, Porro A, Barnett A, Tröder SE, Engeland B, Stockebrand M, Moroni A, Siegelbaum SA, Isbrandt D, Santoro B. (2021) **BiorXiv** 2021.08.16.456452; doi: 10.1101/2021.08.16.456452

A direct lateral entorhinal cortex to hippocampal CA2 circuit conveys social information required for social memory Lopez-Rojas J, de Solis CA, Leroy F, Kandel ER, Siegelbaum SA (2022) **Neuron** 2022 110, –14.e1–e4, May 4, 202 PMID: 351803911

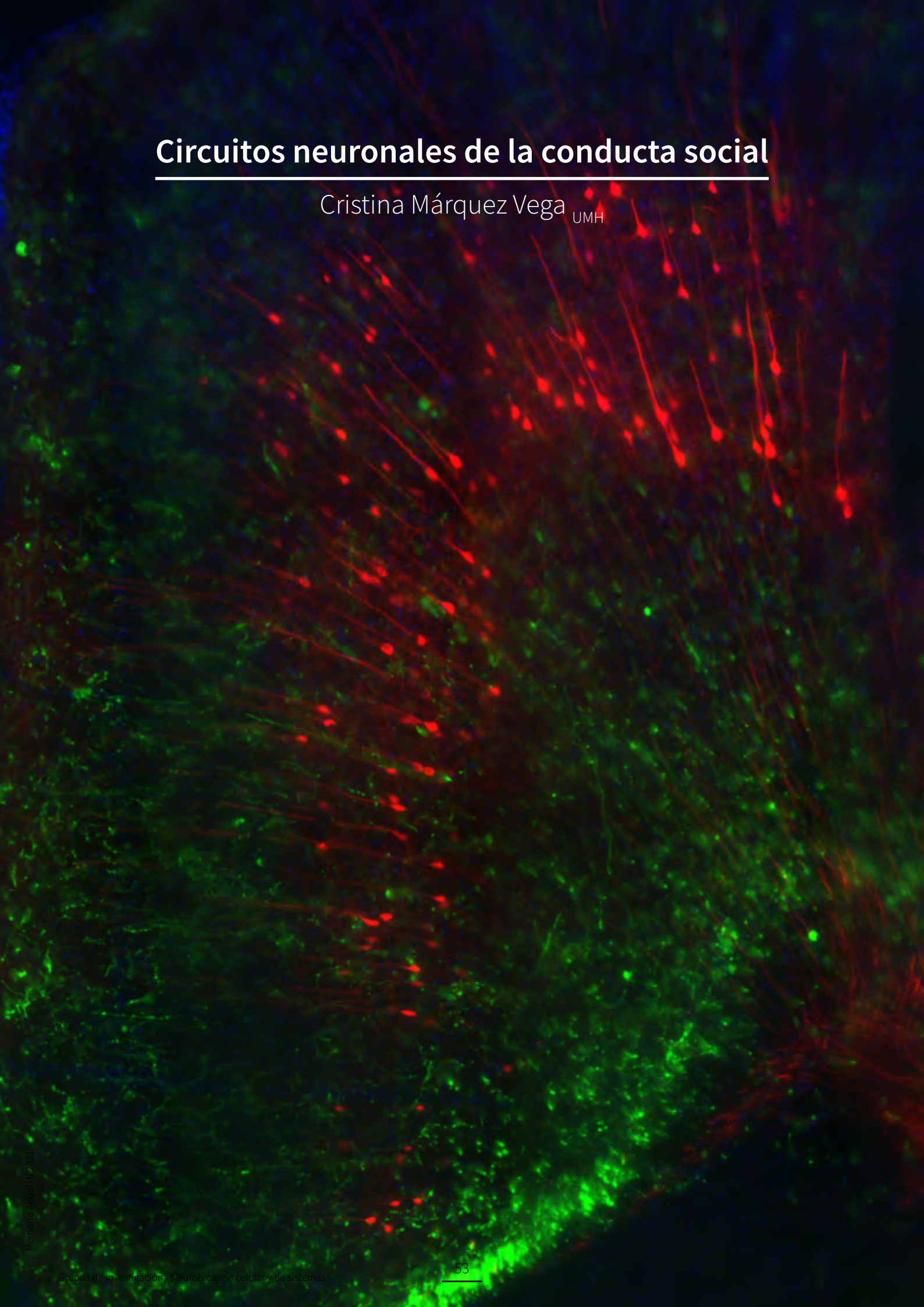
Enkephalin release from VIP interneurons in the hippocampal CA2/3a region mediates heterosynaptic plasticity and social memory. Leroy F, de Solis CA, Boyle LM, Bock Tobias, Lofaro OM, Buss EW, Asok A, Kandel ER, Siegelbaum SA (2021) **Molecular Phisquatry** 2021 May. doi: 10.1038/s41380-021-01124-y PMID: 33990774



Visite la web del grupo para más información

Circuitos neuronales de la conducta social

Cristina Márquez Vega UMH



Circuitos neuronales de la conducta social

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. 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. Nuestro trabajo pionero ha 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. 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.

Investigadora Principal
Cristina Márquez Vega

Investigador Doctor
Kevin Caref

Predoctoral
Diana Costa
Michael Gachomba
Joan Esteve-Agraz
Helena Bortolozzo

Personal Técnico
Aroa Sanz Maroto
Mar Francés Pérez

Departmento
Neurobiología celular y de sistemas

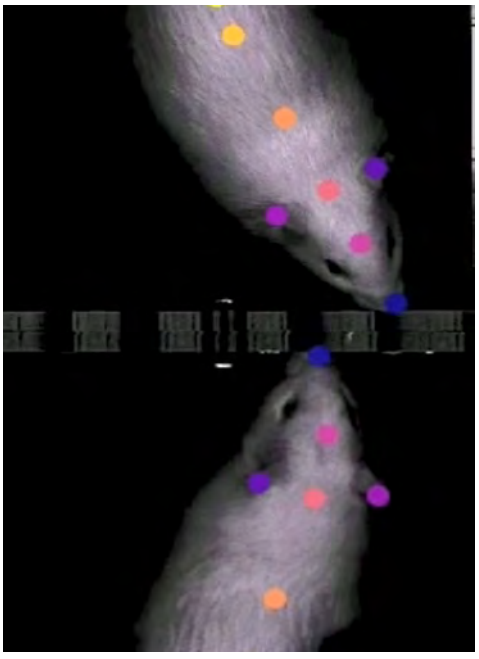
Multimodal cues displayed by submissive rats promote prosocial choices by dominants. Michael Joe Munyua Gachomba, Joan Esteve-Agraz, Kevin Caref, Aroa Sanz Maroto, Maria Helena Bortolozzo-Gleich, Diego Andrés Laplagne, Cristina Márquez * (2022) **Current Biology** (in press). *Corresponding Author

Open-source, Python-based, hardware and software for controlling behavioural neuroscience experiments. Thomas Akam, Andy Lustig, James M Rowland, Sampath KT Kapanaiah, Joan Esteve-Agraz, Mariangela Panniello, Cristina Márquez, Michael M Kohl, Dennis Kätzel, Rui M Costa, Mark E Walton (2022) **eLife** 11:e67846

Novel competition test for food rewards reveals stable dominance status in adult male rats. Costa, DF, Moita MA, Márquez C* (2021) **Scientific Reports** 11, 14599 *Corresponding Author

Freezing Displayed by Others Is a Learned Cue of Danger Resulting from Co-experiencing Own Freezing and Shock. Andreia Cruz , Mirjam Heinemans, Cristina Márquez and Marta A. Moita (2020) **Current Biology** 30 (6), 1128-1135

Programming effects of peripubertal stress on spatial learning Tzanoulinou S , Gantelet E, Sandi C, Márquez C* (2020) **Neurobiology of Stress** 13, 100282 *Corresponding Author



Visite la web del grupo para más información

Laboratorio de analogía visual

Luis M. Martínez CSIC

Laboratorio de analogía visual

El trabajo que realizamos en el laboratorio se podría enmarcar dentro del amplio campo de la "*Neurociencia Computacional y de Sistemas*". En concreto, en los mecanismos neuronales que subyacen a algunas habilidades cognitivas. Durante muchos años hemos estudiado el sistema visual, la forma en que los circuitos del cerebro representan y procesan la información que reciben a través de la retina y cómo este procesamiento condiciona nuestro comportamiento y comprensión del mundo.

En los últimos años nuestros intereses se han movido hacia la cognición humana en dos direcciones. En primer lugar, estudiamos cómo los procesos cognitivos en general son inherentemente contextuales y se adaptan instantáneamente a las diferentes circunstancias y situaciones en las que nos encontramos o procesamos cualquier tipo de información. Y, en segundo lugar, cómo nuestra mente no está estrictamente restringida dentro del cráneo, sino que se extienden fuera del cerebro mismo hacia el cuerpo y el mundo que nos rodea.

La relevancia de esta nueva perspectiva de una mente extendida es profunda. Si nuestra cognición puede incluir aspectos de nuestros entornos sociales y físicos, entonces los tipos de entornos sociales y físicos que creamos pueden reconfigurar nuestra mente y nuestra capacidad de pensamiento y raciocinio.

Visite la web del grupo para más información

Investigador Principal
Luis M. Martínez

Departmento
Neurobiología celular y de sistemas

The Acquisition of Culturally Patterned Attention Styles under Active Inference. A. Constant, A. Tschantz, B. Millidge, F. Criado-Boado, L.M. Martinez, J. Müller & A. Clark (2021) **Frontiers in Neurorobotics** doi.org/10.3389/fnbot.2021.729665

Notch and EGFR regulate apoptosis in progenitor cells to ensure gut homeostasis in *Drosophila*. T. Reiff, Z.A. Antonello, E. Ballesta-Illán, L. Mira, S. Sala, M. Navarro, L.M. Martinez & M. Dominguez (2019) **EMBO Journal** 38: e101346.

Coevolution of visual behaviour, the material world and social complexity, depicted by the eye-tracking of archaeological objects in humans. F. Criado-Boado, D. Alonso-Pablos, M.J. Blanco, Y. Porto, A. Rodríguez-Paz, E. Cabrejas, E. del Barrio-Álvarez & L.M. Martínez (2019) **Scientific Reports** 9 (1), 3985

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

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

Desarrollo, refinamiento y consolidación de circuitos neuronales

Isabel Pérez Otaño CSIC

Investigadora Principal
Isabel Pérez Otaño

Investigador Doctor
Oliver Crawley
Federica Giona
Remy Verhaeghe

Predoctoral
Alice Staffa
Ana Isabel Navarro Navarro
Gloria Carruana Salas
Mª José Conde Dusman
Oscar Elía Zudaire
Carmen García-Lira
Moumita Chatterjee

Estudiante de Máster
Bárbara Corral

Personal Técnico
Diana Baeza
Manuel Giner

Desarrollo, refinamiento y consolidación de circuitos neuronales

La función cerebral genera cognición, pensamiento y comportamientos adaptativos a través de acciones coordinadas de circuitos que están cableados durante el desarrollo con otros que conservan una plasticidad notable en la edad adulta. Una pregunta fundamental es cómo las experiencias dan forma a estos circuitos neuronales, para que el individuo aprenda e interactúe adecuadamente con su entorno. Durante las etapas postnatales, la mayoría de las remodelaciones implican la formación, el fortalecimiento o la eliminación de sinapsis para construir, mantener o remodelar los ensamblajes neuronales. La remodelación sináptica ocurre a lo largo de la vida, pero es máxima durante los "llamados" períodos críticos, una etapa del desarrollo postnatal cuando las sinapsis tienen un alto potencial de plasticidad y la formación masiva y eliminación de sinapsis refina los circuitos inicialmente redundantes. Sin embargo, este potencial de plasticidad necesita ser "domesticado" para que los socios sinápticos correctos se especifiquen durante los refinamientos del circuito postnatal y para apoyar el aprendizaje preciso y los comportamientos guiados cognitivamente. Comprender cómo se logra esto es uno de los principales objetivos de nuestro laboratorio.

Un tema central de investigación se deriva de nuestro descubrimiento de una clase de receptores NMDA, definidos por la presencia de subunidades GluN3A no convencionales, que funcionan como guardianes de la plasticidad dependiente de la experiencia y los refinamientos sinápticos (*Nature Rev Neuroscience* 2016). Las ondas transitorias de expresión de GluN3A son típicas de las áreas corticales primarias o sensoriales y guían el cableado duro de los circuitos sensoriales. Por el contrario, la expresión adulta se retiene en la edad adulta en áreas corticales transmodales y de asociación menos diferenciadas, núcleo talámico de alto orden y regiones involucradas en el control emocional (*Cerebral Cortex* 2021). En los últimos años, hemos generado una colección de herramientas genéticas de ratón para mapear poblaciones celulares, circuitos y comportamientos que se basan en la plasticidad de GluN3A y comprender su papel en la integración funcional.

Otras áreas de investigación incluyen:

1) Apuntar a la plasticidad y cognición del circuito: Las neuronas dependen del control traslacional para dirigir modificaciones persistentes a las sinapsis seleccionadas, pero los mecanismos que permiten la sinapsis y la especificidad temporal habían sido esquivos. Hemos descubierto complejos neuronales GIT1/mTORC1 que nuclean la síntesis de proteínas en las sinapsis y cuyo ensamblaje está regulado negativamente por la expresión de GluN3A, imponiendo límites a la capacidad de memoria. Las interacciones reguladas entre GluN3A y GIT1 determinan qué recuerdos se almacenarán persistentemente, abriendo un punto de entrada para modular la cognición (*eLife* 2021).

2) Identificación de nichos de plasticidad en células no neuronales

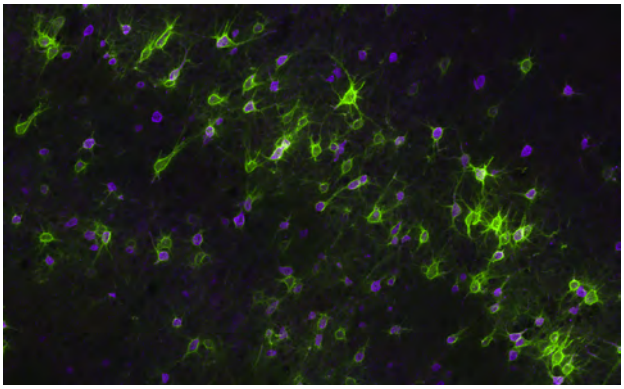
Control of protein synthesis and memory by GluN3A-NMDA receptors through inhibition of GIT1/mTORC1 assembly. Conde-Dusman MJ, Dey, PN, Elía-Zudaire, O., Rabaneda, LG, García-Lira, C.; Grand, T., Briz, V., Velasco, ER, Andero, R., Niñerola, S., Barco, A., Paoletti, P., Wesseling, J.F., Gardoni, F., Tavalin, SJ, Perez-Otaño, I. (2021) **eLife**. 10:e71575

Temporal dynamics and neuronal specificity of Grin3a expression in the mouse forebrain. Murillo, A., Navarro, A.I., Puelles, E., Zhang, Y., Petros, T., Pérez-Otaño, I. (2021) **Cerebral Cortex** 31, 1914-1926

RNAi-based GluN3A silencing resolves disease phenotypes in Huntington disease models. Marco, S., Murillo, A. Pérez-Otaño, I., (2018) **Molecular Therapy** 26, 1965-1972

Chronic social defeat stress induces sustained synaptic structural changes in the prefrontal cortex and amygdala. Colyn L, Venzala E, Marco S, Perez-Otaño I, Tordera RM (2019) **Behavioural Brain Research**, 10.1016

Emerging roles of GluN3-containing NMDA receptors in the CNS. Pérez-Otaño, I., Larsen, R.S., Wesseling, J.F. (2016) N**ature Reviews Neuroscience** 17, 623-35

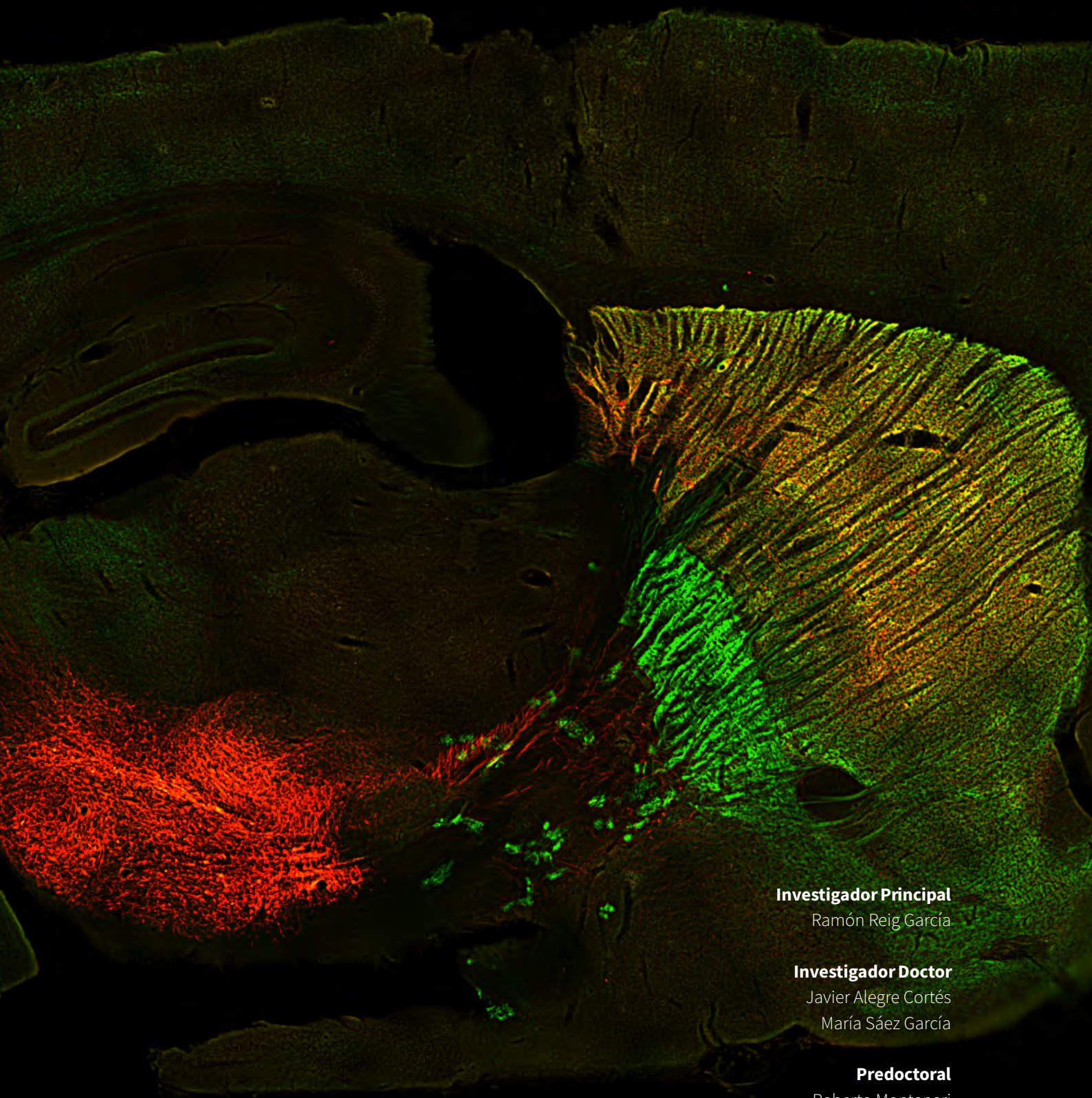


Visite la web del grupo para más información

Departmento
Neurobiología celular y de sistemas

Procesamiento sensorio-motor en áreas subcorticales

Ramón Reig García CSIC



Investigador Principal
Ramón Reig García

Investigador Doctor
Javier Alegre Cortés
María Sáez García

Predoctoral
Roberto Montanari
Alicia Alonso Andrés

Personal Técnico
Ismael Navarro Andreu

Procesamiento sensorio-motor en áreas subcorticales

Los ganglios basales están relacionados con una gran variedad de funciones que incluyen entre otras; toma de decisiones, aprendizaje motor por recompensa o selección de secuen-cias motoras, todas estas funciones requieren la integración de in-formación sensorial y mo-tora, aunque también se ha relacio-nado con funciones cognitivas y emocionales. Problemas en las funciones de los ganglios basales generan diversos trastornos neurológicos, como, por ejemplo: Enfermedad de Parkinson y Huntington, síndrome de Tourette, trastorno ob-sesivo-compul-sivo, distonía, trastorno por déficit de atención con hiperactivi-dad (TDAH), o diferentes tipos de adicciones. Los ganglios ba-sales están formados por un conjunto de núcleos subcorticales (estriado, globo pálido, sustancia negra y núcleo subtalámico) inter-conectados con la corteza cerebral, el tálamo y otras áreas cerebrales.

El estriado (núcleo caudado y putamen) es la "puerta" o entrada sináptica a los ganglios basales y recibe transmisión glutama-térgica procedente de múltiples áreas de la corteza ce-rebral, incluidas áreas de asociación, motoras o sensoriales, y tálamo. Paralelamente el es-triado recibe masiva inervación dopaminér-gica de la sustancia negra parte compacta. Todas estas aferen-cias o entradas sinápticas interactúan en los microcircuitos del estriado el cual envía la información a otros núcleos de los gan-glios basales mediante la vía directa o indi-recta. El 95% de las neuronas del estriado son neuronas de proyección gabaérgicas conoci-das como medium spiny neurons (MSNs), las cuales a su vez se subdividen en dos subti-pos dependiendo de sus proyec-ciones axonales, formando diferentes circuitos que interac-cio-nan entre sí (D1-MSNs, la vía directa y D2-MSNs, la vía indirecta). El 5% restante está formado por diferentes tipos de interneuro-nas, GABAergicas (FSI, SOM+/NPY/NOS+, CR+, TH+…), y colinér-gicas (ChI), las cuales modulan la actividad de las MSNs.

El estriado está implicado en la planificación y selección de secuencias motoras, pero la correcta selección de patrones motores requiere un óptimo procesamiento de información sensorial. La información de diferentes modalidades sensoria-les como táctil, visual, auditi-va, u olfatoria converge en las neu-ronas del estriado. Todo este flujo de información simul-tánea ha de ser filtrado, procesado e integrado con el objetivo de se-leccionar la información relevante, sin embargo, se desconoce cómo las neuronas del estriado realizan este proceso. Nuestro objetivo es estudiar la función del estriado en el procesamiento de la información sensorial y su interacción con las funciones motoras. Igualmente, también estamos interesa-dos en com-prender diferentes tipos de trastornos neurológicos, como Par-kinson´s o TDAH que están directamente relacionados con un mal funcionamiento en los microcircuitos del núcleo estriado. Para responder a estas preguntas utilizamos un conjunto de técnicas com-plementarias que engloban electrofisiología, op-togenética, conducta y anatomía, entre otras.

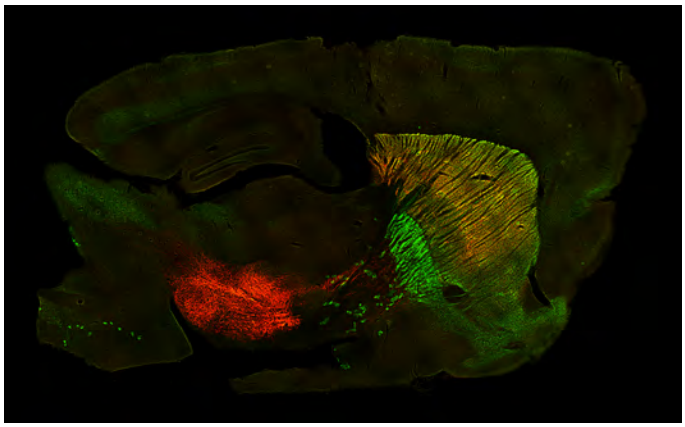
Medium spiny neurons activity reveals the discrete segre-gation of mouse dorsal striatum. Alegre-Cortés J , Sáez M, Montanari R, Reig R (2021) **eLife** 10, e60580 - DOI: 10.7554/eLife.60580

A new micro-holder device for local drug application dur-ing in vivo whole-cell recordings. Sáez M, Ketzef M, Ale-gre-Cortés J, Silberberg G, Reig R. (2018) **Neuroscience** 318, 115-123

Distinct Corticostriatal and Intracortical Pathways Mediate Bilateral Sensory Responses in the Striatum Reig R, Silber-berg G. (2016) **Cereb. Cortex** 26 (12): 4405-4415

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

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

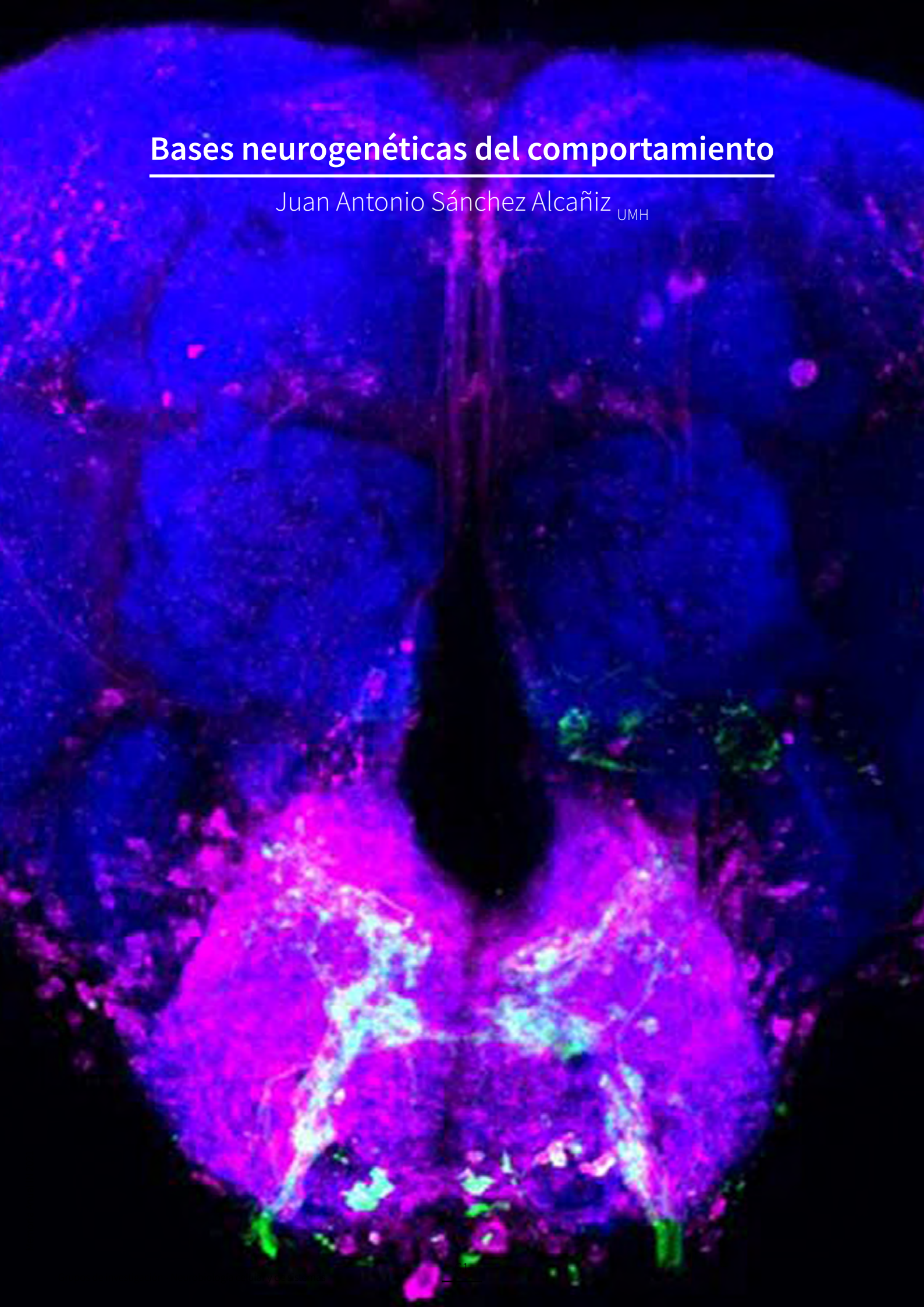


Visite la web del grupo para más información

Departmento
Neurobiología celular y de sistemas

Bases neurogenéticas del comportamiento

Juan Antonio Sánchez Alcañiz UMH



Bases neurogenéticas del comportamiento

La supervivencia de los animales depende de la interpretación adecuada de la información ambiental. A través de la evolución, los animales han desarrollado una exquisita variedad de órganos sensoriales que pueden recolectar grandes cantidades de diferentes señales ambientales. Esta información se envía al cerebro donde se procesa e integra con experiencias previas y estados internos para producir el comportamiento adecuado. Para comprender cómo se procesa e integra su información, debemos comprender tanto los circuitos neuronales involucrados en dicho procesamiento como los genes responsables del funcionamiento neuronal.

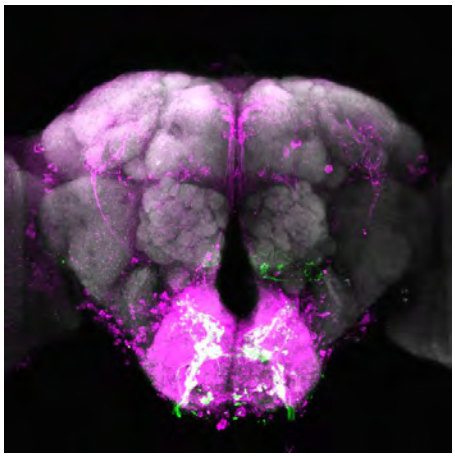
Nuestro grupo centra su investigación en el estudio de la alimentación como aproximación para comprender cómo se recopila e integra la información sensorial y la red genética y neuronal subyacente a su procesamiento. Usamos el sistema gustativo de *Drosophila melanogaster* como modelo, ya que las señales gustativas producen comportamientos claros y opuestos que pueden analizarse con gran detalle. Además, *D. melanogaster* es un gran sistema biológico donde estudiar estos procesos debido a su accesibilidad para tomar imágenes de microscopía, manipular circuitos neuronales genéticamente y facilidad para estudiar su conductual. Combinamos inmunohistoquímica, microscopía confocal, biología molecular y análisis de comportamiento de alto rendimiento y bioinformática de última generación para descifrar los circuitos neuronales subyacentes al comportamiento de alimentación.

Investigador Principal
Juan Antonio Sánchez Alcañiz

Investigador Doctor
Pol Ramón Cañellas

Predoctoral
Rubén Molla Albaladejo
José María Buil Gómez
Manuel Jiménez Caballero

Personal Técnico
María Pérez Sanjuan



Visite la web del grupo para más información

Departmento
Neurobiología celular y de sistemas

Behavior individuality: A focus on *Drosophila* melanogaster. Molla Albaladejo R and Sánchez-Alcañiz JA (2021) **Frontiers in Physiology** DOI: 10.3389/fphys.2021.719038

An expression atlas of variant ionotropic glutamate receptors identifies a molecular basis of carbonation sensing. Sánchez-Alcañiz JA, Silbering A, Croset V, Zappia G, Sivasubramaniam AK, Abuin L, Sahai SY, Münch D, Steck K, Auer TO, Cruchet S, Neagu-Maier L, Sprecher SG, Ribeiro C, Yapici N and Benton R (2018) **Nature Communications** DOI: 10.1038/s41467-018-06453-1

Multisensory neural integration of chemical and mechanical signals. Sánchez-Alcañiz JA and Benton R (2017) **BioEssays** DOI: 10.1002/bies.201700060

A mechanosensory receptor required for food texture detection in *Drosophila*. Sánchez-Alcañiz JA, Zappia G, Marion-Poll F and Benton R (2017) **Nature Communications** DOI: 10.1038/ncomms14192

Neuregulin 3 mediates cortical plate invasion and laminar allocation of GABAergic interneurons. Bartolini G*, Sánchez-Alcañiz JA*, Osorio C, Valiente M, García-Frigola C, Marín O (2017) **Cell Reports** DOI: 10.1016/j.celrep.2016.12.089

Conectividad y función de circuitos somatosensoriales

Francisco José Taberner Sanchís CSIC

Investigador Principal
Francisco José Taberner Sanchís

Predoctoral
Chiara Nappi

Personal Técnico
Espe Selva González

Conectividad y función de circuitos somatosensoriales

Conjuntos especializados de neuronas sensoriales primarias que inervan diferentes tejidos corporales detectan y transducen diversas señales ambientales en información sobre prurito, tacto, temperatura o dolor. Cuando estas señales finalmente llegan al cerebro, generan la percepción sensorial y provocan las respuestas fisiológicas y conductuales convenientes para la supervivencia del animal. En su camino hacia el cerebro, esta información sensorial se somete a un procesamiento inicial en la médula espinal. En individuos sanos, interneuronas excitadoras e inhibidoras de la médula espinal forman microcircuitos de procesamiento específicos para cada modalidad sensorial. A su vez, otras modalidades sensoriales o señales descendentes del cerebro y modular dinámicamente las señales que procesan dichos microcircuitos para establecer la relevancia de dicho estímulo sensorial. Sin embargo, en ciertas patologías como en la lesión nerviosa o en diferentes afecciones inflamatorias, el procesamiento normal en la médula se ve alterado y se forman circuitos maladaptativos no convencionales que priman las señales de dolor o picor, apareciendo así el dolor crónico y el prurito. Debido a la complejidad intrínseca de los circuitos de la médula espinal y a la falta de herramientas adecuadas para capturar e interrogar los conjuntos neuronales de la médula espinal en animales comportándose libremente, tenemos un conocimiento limitado de los sustratos celulares y moleculares que constituyen los microcircuitos sensoriales así cómo de los cambios que llevan a la cronicidad del dolor y el picor.

El objetivo del grupo es definir los circuitos espinales asociados con las señales de dolor, para comprender mejor las alteraciones del procesamiento asociadas con la cronicidad, la edad y el género. Además, estamos tratando de comprender cómo se influyen entre sí diferentes modalidades sensoriales, como cuando la aplicación de frío alivia el dolor o el picor, con el objetivo final de explorar y desarrollar estrategias terapéuticas para mejorar la calidad de vida en pacientes que padecen picor y dolor crónico.

Para lograr este objetivo, buscamos caracterizar la identidad molecular y las propiedades electrofisiológicas intrínsecas de las interneuronas que constituyen estos microcircuitos sensoriales, así como definir los cambios que experimentan en los estados patológicos. Con este fin, combinamos el desarrollo de tecnologías de marcado y manejo de circuitos con otras técnicas de vanguardia como el mapeo de circuitos con virus adenoasociados, optogenética, microscopía de la médula espinal completa, secuenciación de transcritos a partir de un solo núcleo o técnicas electrofisiológicas clásicas.

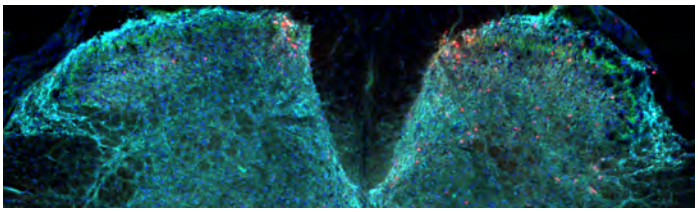
USH2A is a Meissner's corpuscle protein necessary for normal vibration sensing in mice and humans. Schwaller F,Bégay V, García-García G, Taberner FJ, Moshourab R, McDonald B, Docter T, Kühnemund J, Ojeda-Alonso J, Paricio-Montesinos R, Lechner SG, Poulet JFA, Millan JM, Lewin GR (2021) **Nat Neurosci** http://doi.org/10.1038/s41593-020-00751-y

Identification of a population of peripheral sensory neurons that regulates blood pressure. Morelli C,Castaldi L, Brown SJ, Streich LL, Websdale A, Taberner FJ, Cerreti B, Barenghi A, Blum KM, Sawitzke J, Frank T, Steffens LK, Doleschall B, Serrao J, Ferrarini D, Lechner SG, Prevedel R, Heppenstall PA. (2021) **Cell Rep.** http://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109191

SUMOylation of Enzymes and Ion Channels in Sensory Neurons Protects against Metabolic Dysfunction, Neuropathy, and Sensory Loss in Diabetes. Agarwal N,Taberner FJ, Rangel Rojas D, Moroni M, Omberbasic D, Njoo C, Andrieux A, Gupta P, Bali KK, Herpel E, Faghihi F, Fleming T, Dejean A, Lechner SG, Nawroth PP, Lewin GR, Kuner R. (2020) **Neuron** doi- 10.1016/j.neuron.2020.06.037

Structure-guided examination of the mechanogating mechanism of PIEZO2. Taberner FJ,Prato V, Schaefer I, Schrenk-Siemens K, Heppenstall PA, Lechner SG. (2019) PNAS doi- 10.1073/pnas.1905985116

Functional and Molecular Characterization of Mechanoinsensitive "Silent" Nociceptors. Prato V,Taberner FJ, Hockley JRF, Callejo G, Arcourt A, Tazir B, Hammer L, Schad P, Heppenstall PA, Smith ES, Lechner SG. (2018) **Cell Rep**. doi- 10.1016/j.celrep.2017.11.066

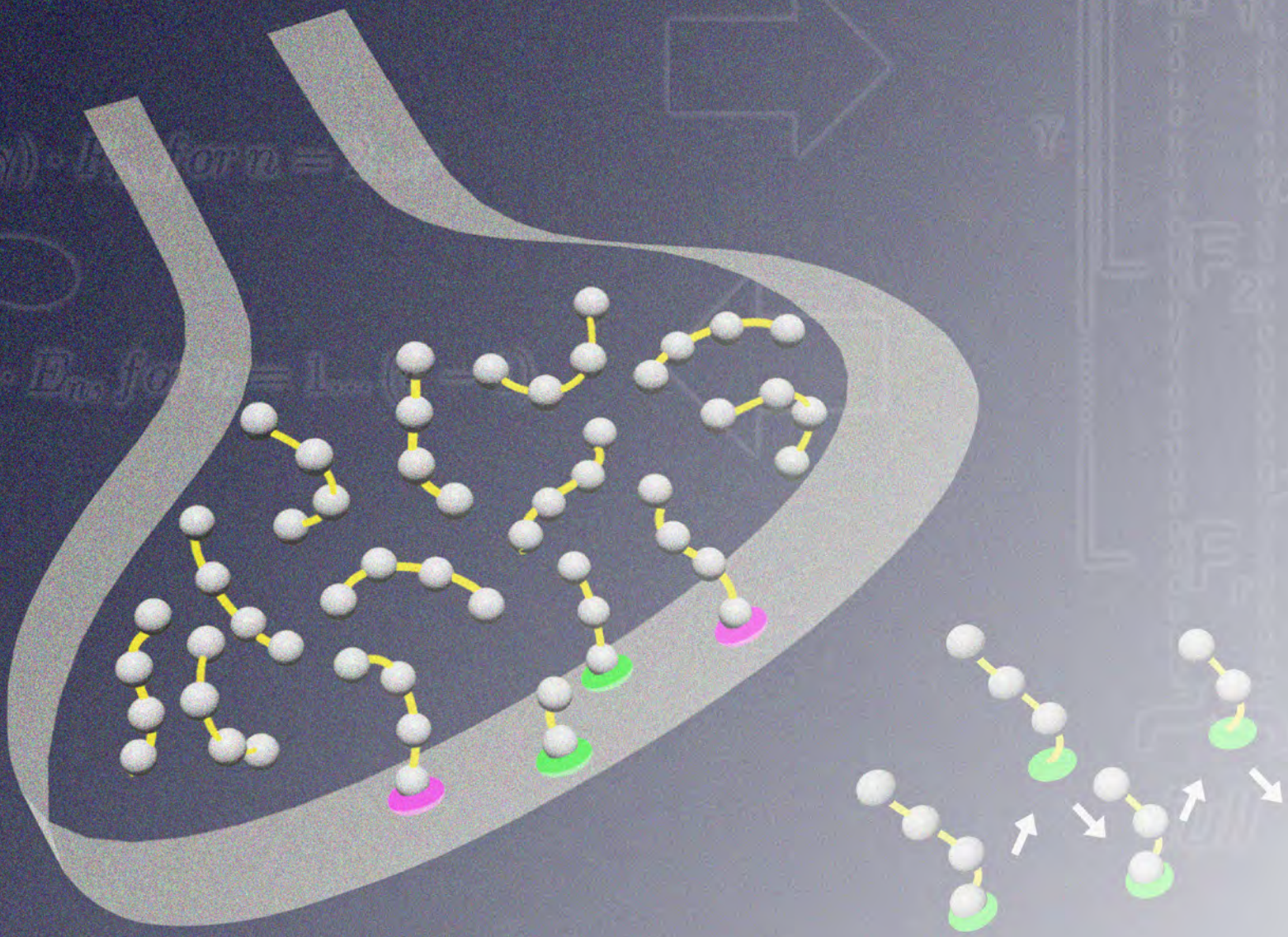


Visite la web del grupo para más información

Departmento
Neurobiología celular y de sistemas

Fisiología molecular y celular de la transmisión sináptica

John F. Wesseling CSIC



Fisiología molecular y celular de la transmisión sináptica

Estamos desarrollando y probando un nuevo marco para comprender los cambios dinámicos en la fuerza de conexión que ocurren esencialmente en cada tipo de sinapsis química durante el uso normal en escalas de tiempo de milisegundos a minutos. Los cambios dinámicos se conocen como plasticidad a corto plazo, y tienen un origen presináptico. Parámetros como la direccionalidad, el tiempo y el rango varían mucho entre las sinapsis individuales, lo que sugiere que los mecanismos subyacentes pueden modularse durante el desarrollo y/o como resultado del aprendizaje. Creemos que el nuevo marco es necesario para comprender cómo se codifica, procesa, almacena y decodifica la información en los circuitos neuronales, y también puede ayudar a dilucidar lo que sale mal en algunas enfermedades.

Comenzamos desarrollando ensayos para cada uno de los pasos limitantes de velocidad en el tráfico de vesículas sinápticas en una variedad de sinapsis centrales utilizando técnicas electrofisiológicas y de imagen óptica. Los ensayos nos permitieron preguntarnos cómo interactúan los mecanismos subyacentes entre sí. El marco que surgió es matemáticamente más simple de lo previsto, pero de una manera que requiere reevaluar los puntos de vista convencionales sobre la biología celular subyacente.

Específicamente, la visión convencional ha sido que las vesículas de reciclaje se acumulan en las llamadas piscinas que pueden ser reclutadas para su liberación secuencialmente durante el uso intensivo. El nuevo marco sugiere que las diversas piscinas están dispuestas en paralelo y cada una sirve como un suministro autónomo que alimenta un solo sitio en la membrana plasmática donde se produce la liberación del transmisor a través de la exocitosis; los terminales presinápticos individuales suelen tener alrededor de 10 sitios de liberación. Los experimentos de biología celular de seguimiento han confirmado que los terminales sinápticos individuales contienen múltiples reservas que se procesan en paralelo. Curiosamente, parece que la eficiencia de la maquinaria de liberación se puede ajustar por separado para cada sitio de liberación, dotando a cada uno de la capacidad de funcionar como un filtro de frecuencia computacionalmente simple sintonizado para transmitir la información codificada dentro de una banda preferida de frecuencias de pico.

Departmento
Neurobiología celular y de sistemas

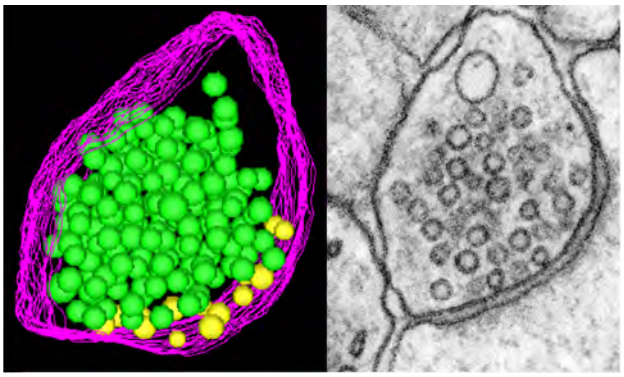
Sparse force-bearing bridges between synaptic vesicles. Wesseling JF, Phan S, Bushong E, Marty S, Pérez-Otaño I, and Ellisman, MH (2019) **Brain Structure and Function** 224(9):3263-3276

Elevated synaptic vesicle release probability in synaptophysin/gyrin family quadruple knockouts. Raja MK, Preobraschenski J, Del Olmo-Cabrera S, Martínez-Turrillas R, Jahn R, Pérez-Otaño I, and Wesseling JF (2019) **eLife** eLife 8, pii:e40744

Emerging roles of GluN3A-containing NMDA receptors in the central nervous system. Pérez-Otaño I., Larsen RS, Wesseling JF (2016) **Nature Reviews Neuroscience** 17:623-635

A Well-Defined Readily Releasable Pool with Fixed Capacity for Storing Vesicles at Calyx of Held. Mahfooz K, Singh M, Renden R, and Wesseling JF (2015) **PLoS Computational Biology** 12: e1004855

Levetiracetam accelerates the induction of supply-rate depression in synaptic vesicle trafficking. García-Pérez E, Mahfooz K, Covita J, Zandueta A, and Wesseling JF (2015) **Epilepsia** 56:535-545



Visite la web del grupo para más información

Investigador Principal
John F. Wesseling

Predoctoral
Sergio Del Olmo Cabrera
Juan José Rodríguez Gotor
Doris Santiago

Personal Técnico
Diana Baeza Soler

Mecanismos transcripcionales y epigenéticos de la plasticidad neuronal y sus trastornos

Ángel Barco CSIC

Investigador Principal
Ángel Barco

Investigador Doctor
Beatriz del Blanco
Juan Paraíso Luna

Predoctoral
Ana Martín-González
Marta Alaiz Noya
Sergio Niñerola Rives
Miguel Fuentes Ramos
Samanta Ortuño Miquel

Estudiante de Máster
María Consuelo López Gómez
Isabel Bustos Martínez

Personal Técnico
Román Olivares
Carina Racovac

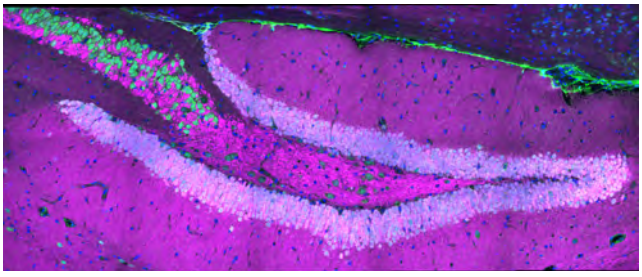
Mecanismos transcripcionales y epigenéticos de la plasticidad neuronal y sus trastornos

Nuestro grupo investiga los mecanismos moleculares que regulan la expresión génica en neuronas y subyacen a la formación de recuerdos y otras modificaciones duraderas del comportamiento animal. 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, conducta animal y bioinformática. Desde el punto de vista metodológico, estamos particularmente interesados en la aplicación de las nuevas tecnologías de perfilado genómico y edición epigenética en el sistema nervioso.

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 la plasticidad neuronal algunos factores de transcripción regulados por actividad (como CREB y AP1), enzimas epigenéticas (como CBP y p300), y la modificación covalente de la cromatina. En estos proyectos pretendemos aclarar preguntas esenciales sobre el papel de los mecanismos epigenéticos en transcripción, y determinar la necesidad y/o suficiencia de modificaciones específicas del epigenoma neuronal generadas por la experiencia en el mantenimiento y la expresión de la memoria y otros cambios duraderos de la conducta utilizando un enfoque de genoma completo en lugar centrarnos en genes concretos.

- Contribución de mecanismos epigenéticos a la etiopatología 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 los síndromes de Rubinstein-Taybi y Claes-Jensen, que están originados por mutaciones en genes que codifican reguladores epigenéticos. Para ello, generamos y caracterizamos modelos celulares y murinos de estos trastornos, investigamos las causas moleculares que subyacen a los síntomas y ensayamos nuevas terapias.



Visite la web del grupo para más información

Departmento
Neurobiología molecular y neuropatología

Transcriptome and epigenome analysis of engram cells: Next-generation sequencing technologies in memory research. Fuentes-Ramos M, Alaiz-Noya M and Barco A (2021) **Neurosci Biobehav Rev** 127:865-875.

KAT3-dependent acetylation of cell type-specific genes maintains neuronal identity in the adult mouse brain. Lipinski M, Muñoz-Viana R, del Blanco B, Marquez-Galera A, Medrano-Relinque J, Carames JM, Szczepankiewicz A, Fernandez-Albert J, Navarrón CM, Olivares R, Wilczynski GM, Canals S, Lopez-Atalaya JP and Barco A (2020) **Nat Commun** 11:2588.

Immediate and deferred epigenomic signatures of in vivo neuronal activation in mouse hippocampus. Fernandez-Albert J, Lipinski M, Lopez-Cascales MT, Rowley MJ, Martin-Gonzalez AM, del Blanco B, Corces VG, Barco A (2019) **Nat Neurosci** 22, 1718-30.

Environmental enrichment induces axon regeneration and recovery after peripheral and spinal injuries via activity mediated CBP-dependent histone acetylation: a druggable pathway. Hutson TH, Kathe C, Palmisano I, Bartholdi K, Hervera A, De Virgiliis F, McLachlan E, Zhou L, Kong G, Barraud Q, Danzi MC, Medrano-Fernandez A, Lopez-Atalaya JP, Boutillier AL, Sinha SH, Singh AK, Chaturbedy P, Moon LDF, Kundu TK, Bixby JL, Lemmon VP, Barco A, Courtine G and Di Giovanni S m (2019) **Sci Traslat Med** 11(487).

CBP and SRF co-regulate dendritic growth and synaptic maturation. Del Blanco B, Guiretti D, Tomasoni R, Lopez-Cascales MT, Muñoz-Viana R, Lipinski M, Scandaglia M, Coca Y, Olivares R, Valor LM, Herrera E, Barco A (2019) **Cell Death & Diff** 26(11):2208-2222.

Control molecular de la mielinización axonal

Hugo Cabedo UMH

S. Velasco

Control molecular de la mielinización axonal

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 membrana, descrita por Rudolf Virchow en 1854, recibe el nombre de mielina. 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 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.

Departmento
Neurobiología molecular y neuropatología

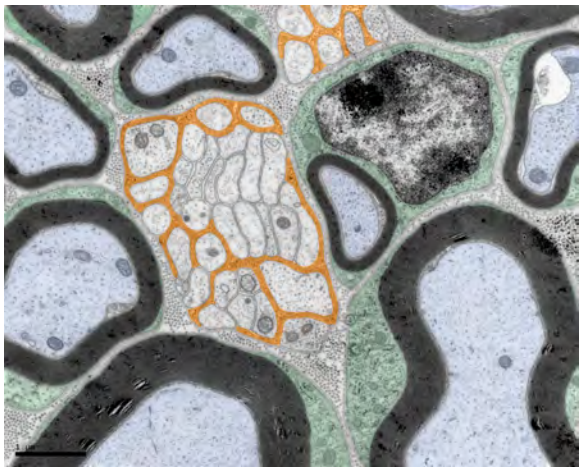
Failures of nerve regeneration caused by aging or chronic denervation are rescued by restoring Schwann cell c-Jun. Wagstaff LJ, Gomez-Sanchez JA, Fazal SV, Otto GW, Kilpatrick AM, Michael K, Wong LYN, Ma KH, Turmaine M, Svaren J, Gordon T, Arthur-Farraj P, Velasco-Aviles S, Cabedo H, Benito C, Mirsky R, Jessen KR. (2021) **Elife** 2021 Jan 21;10:e62232. doi: 10.7554/eLife.62232. PMID: 33475496

Novel EGR2 variant that associates with Charcot-Marie-Tooth disease when combined with lipopolysaccharide-induced TNF-α factor T49M polymorphism. Blanco-Cantó ME, Patel N, Velasco-Aviles S, Casillas-Bajo A, Salas-Felipe J, García-Escrivá A, Díaz-Marín C, Cabedo H. (2020) **Neurol Genet.** 2020 Mar 3;6(2):e407. doi: 10.1212/NXG.0000000000000407. eCollection 2020 Apr. PMID: 32337334

Class IIa HDACs in myelination. Velasco-Aviles S, Gomez-Sanchez JA, Cabedo H. (2018) **Aging** (Albany NY) 2018 May 5;10(5):853-854. doi: 10.18632/aging.101443

Class IIa Histone Deacetylases link cAMP signalling to the myelin transcriptional program of Schwann cells. Gomis-Coloma C, Velasco-Aviles S, Gomez-Sanchez JA, Casillas A, Backs J, Cabedo-H. (2018) **J Cell Biol**. 2018 Apr 2;217(4):1249-1268. doi: 10.1083/jcb.201611150

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



Visite la web del grupo para más información

Investigador Principal
Hugo Cabedo

Investigador Doctor
Jose A. Gómez-Sánchez

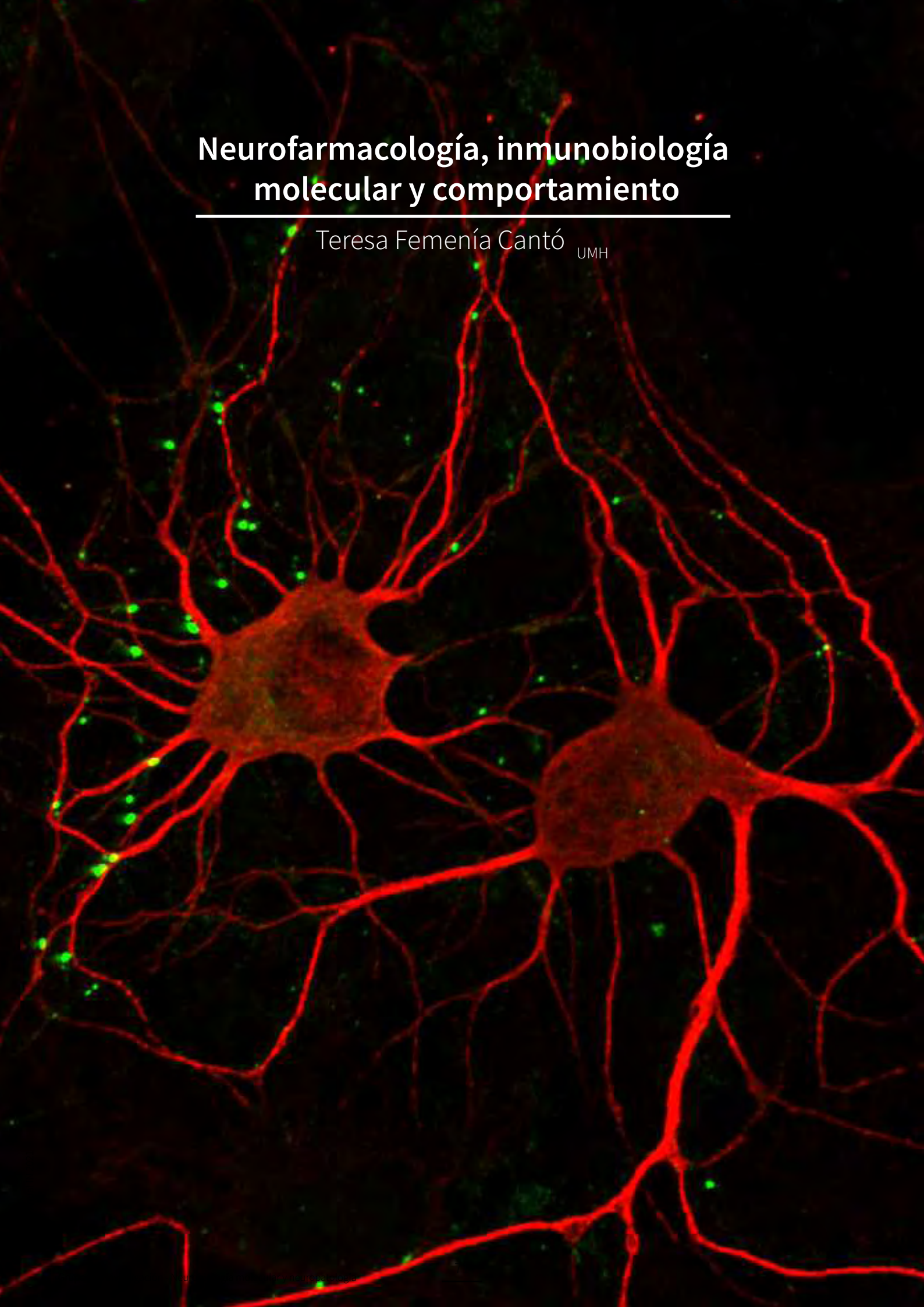
Predoctoral
Sergio Velasco Avilés
Mariam Blanco Cantó
Nikiben Patel

Profesor Colaborador
Carmen Díaz Marín

Visitante
Dra. Katharina Scherschel
Clara Mutschler
Aysun Üçer

Neurofarmacología, inmunobiología molecular y comportamiento

Teresa Femenía Cantó UMH



Neurofarmacología, inmunobiología molecular y comportamiento

Nuestro grupo de investigación tiene como objetivo comprender cómo la función patológica de los circuitos cerebrales, con énfasis en los trastornos psiquiátricos y neurológicos, está mediada por mecanismos relacionados con el sistema inmune. Nuestro objetivo es determinar: 1) cómo los receptores del sistema inmune innato, los receptores de reconocimiento de patrones (PRR, por ejemplo, receptores tipo "Toll") funcionan durante la señalización molecular para regular las funciones emocionales y cognitivas y 2) cómo la interacción periferia-cerebro afecta a estas funciones evaluando el impacto funcional de las alteraciones inmunitarias relacionadas con el estrés o las enfermedades que cursan con inflamación crónica, como los trastornos metabólicos, que comúnmente se asocian con los trastornos del estado de ánimo y la ansiedad.

Aunque existe una relación estrecha entre el sistema inmune y la psiquiatría, el papel de los receptores inmunes en la función no inmune, como la plasticidad sináptica o los mecanismos moleculares que regulan la emoción y la memoria, sigue siendo en gran medida desconocido. Desde una perspectiva inmunomoduladora, identificar las diversas funciones de los receptores inmunes innatos en un contexto no tradicional de inmunidad y descifrar sus vías de señalización molecular asociadas en el cerebro en tipos específicos de células cerebrales con especificidad de tipo celular, nos permitirá obtener información sobre estrategias terapéuticas novedosas y más específicas para mejorar la salud mental.

Nuestro laboratorio utiliza un enfoque multidisciplinario mediante el uso de técnicas de vanguardia, que incluyen estrategias genéticas de ratones, farmacología molecular in vitro e in vivo, técnicas de administración local de fármacos en el cerebro, cirugía estereotáxica, imagen y comportamiento.

Departmento
Neurobiología molecular y neuropatología

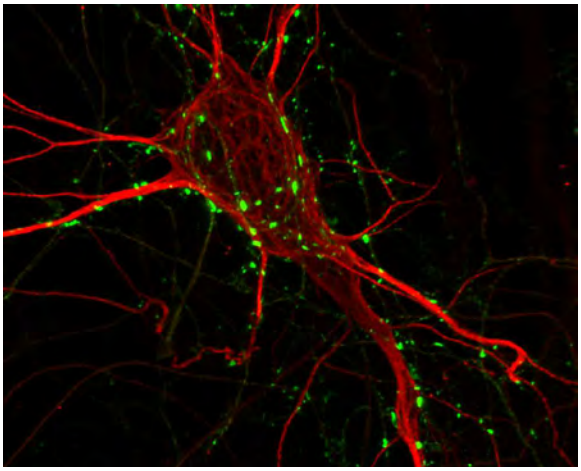
Metabolic resilience is encoded in genome plasticity. Agudelo LZ#, Tuyeras R, Llinares C, Morcuende A, Park Y, Sun N, Linna-Kousmanen S, Atabaki-Pasdar N, Ho L, Galani K, Franks PW, Kutlu B, Grove K, Femenia T# and Kellis M#. co-corresponding author (2021) **BioRxiv** doi: 10.1101/2021.06.25.449953.

Inflammatory Biomarkers in Addictive Disorders. Morcuende A, Navarrete F, Nieto E, Manzanares J, Femenía T# (2021) **Biomolecules** https://doi.org/10.3390/biom11121824

Toll-like receptor-4 regulates anxiety-like behavior and DARPP-32 phosphorylation. Femenia T*,Qian Y, Arentsen T, Forssberg H, Diaz-Heijtz R. (2018) **Brain Behaviour and Immunity** 69: 273- 282.doi: 10.1016/j.bbi.2017.11.022. PMID: 29221855

Disrupted neuro-glial metabolic coupling after peripheral surgery. Femenia T,Giménez-Cassina A, Codeluppi S, Fernandez-Zafra T, Terrando N, Eriksson L, Gomez-Galan M. (2017) **Journal of Neuroscience** 38(2): 452- 464. doi:10.1523/JNEUROSCI.1797-17. PMID:29175959

Bacterial peptidoglycan from the commensal microbiota can influence the developing brain and later life behavior. Arentsen T,Qian Y, Gkotzis S, Femenia T, Wang T, Udekwu K, Forssberg H, Diaz Heijtz R. (2017) **Molecular Psychiatry** 22(2): 257- 266. doi:10.1038/mp.2016.182. PMID:27843150



Visite la web del grupo para más información

Investigador Principal
Teresa Femenía Cantó

Predoctoral
Álvaro Morcuende Campos

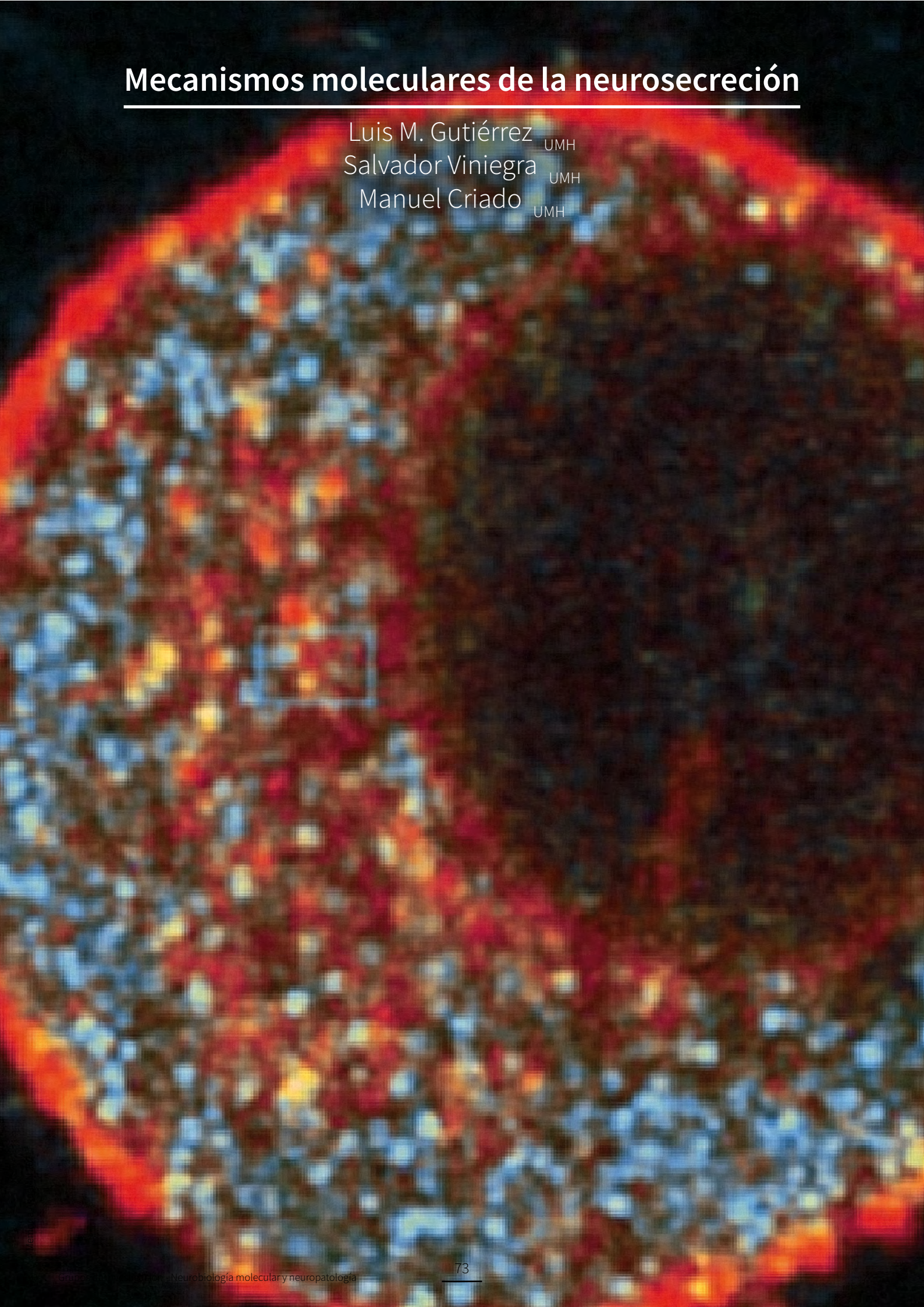
Estudiante de Máster
Elena Nieto Chumillas
Sofía Antón López

Personal Técnico
María Pérez Sanjuan
Claudia Llinares Monllor

Visitante
Andriana Perdikou
Lucía Suárez Serrano

Mecanismos moleculares de la neurosecreción

Luis M. Gutiérrez UMH
Salvador Viniegra UMH
Manuel Criado UMH



Mecanismos moleculares de la neurosecreción

Mecanismos moleculares de la exo-citosis en un modelo neuroendocrino: la participación de proteínas del complejo de atraque vesicular y del citoesqueleto. La célula cromafín adrenomedular es uno los modelos experimentales que más ha contribuido al entendimiento del proceso exocitótico y, por ello, al esclarecimiento de los mecanismos moleculares de la neurotransmisión, especialmente desde que se ha demostrado la universalidad de los mecanismos y proteínas participantes en los procesos de atraque vesicular, fusión de membranas y liberación de substancias activas (hipótesis SNARE).

Nuestro grupo ha venido trabajando en dos aspectos diferenciados del estudio de los mecanismos moleculares de la neurotransmisión: la implicación del citoesqueleto en diferentes aspectos de la neurosecreción; y por otro lado, la regulación de las proteínas SNARE en su papel esencial durante la fusión de membranas. Para ello se han desarrollado estrategias que combinan el empleo de herramientas moleculares como anticuerpos, diseño de péptidos y sobreexpresión de proteínas alteradas con técnicas biofísicas y de imagen (Microscopía confocal y TIRFM) para la determinación de la neurosecreción a niveles de célula única e incluso de fusiones individuales de vesículas. Así mismo el grupo ha incorporado recientemente la línea de investigación en la función de los receptores nicotínicos en la neurosecreción coordinada por el Dr. Criado.

Departmento
Neurobiología molecular y neuropatología

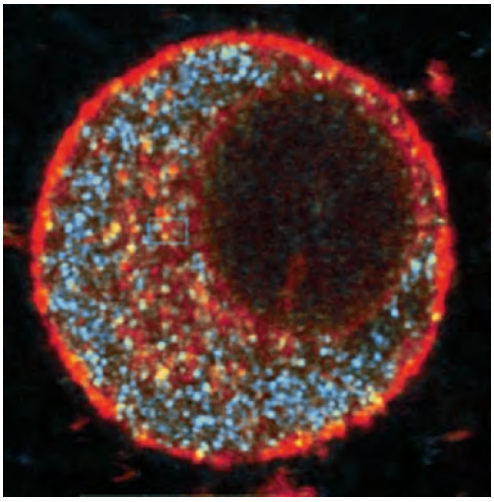
Multiple sclerosis drug FTY-720 is mediated by the heterotypic fusion of organelles in neuroendocrine cells. Gimenez-Molina Y, García-Martinez V, Villanueva J, Davletov B, Gutiérrez LM. (2019) **Sci. Report**. 9:18471.

Multiple Mechanisms Driving F-actin-Dependent Transport of Organelles to and From Secretory Sites in Bovine Chromaffin Cells. Gimenez-Molina Y, Villanueva J, Francés MDM, Viniegra S, Gutiérrez LM. (2018) **Front. Cell. Neurosci.** 592:3493.

Sphingomimetic multiple sclerosis drug FTY720 activates vesicular synaptobrevin and augments neuroendocrine secretion. Darios FD, Jorgacevski J, Flašker A, Zorec R, García-Martinez V, Villanueva J, Gutiérrez LM, Leese C, Bal M, Nosyreva E, Kavalali ET, Davletov B. (2017) **Sci. Report.** 7:5958.

The role of F-actin in the transport and secretion of chromaffin granules: an historic perspectivce. Gutiérrez, LM., and Villanueva, J. (2017) **Pflugers Arc. LEur J. Physiol.** 470: 181.

The Differential Organization of F-Actin Alters the Distribution of Organelles in Cultured When Compared to Native Chromaffin Cells. Gimenez-Molina, Y, Villanueva, J, Nanclares, C, Lopez-Font, I, Viniegra, S, Francés, MDM, Gandia, L, Gil, A, and Gutiérrez, LM. (2017) **Front. Cell. Neurosci.** 11:135.



Visite la web del grupo para más información

Investigadores Principales
Luis M. Gutiérrez
Salvador Viniegra
Manuel Criado

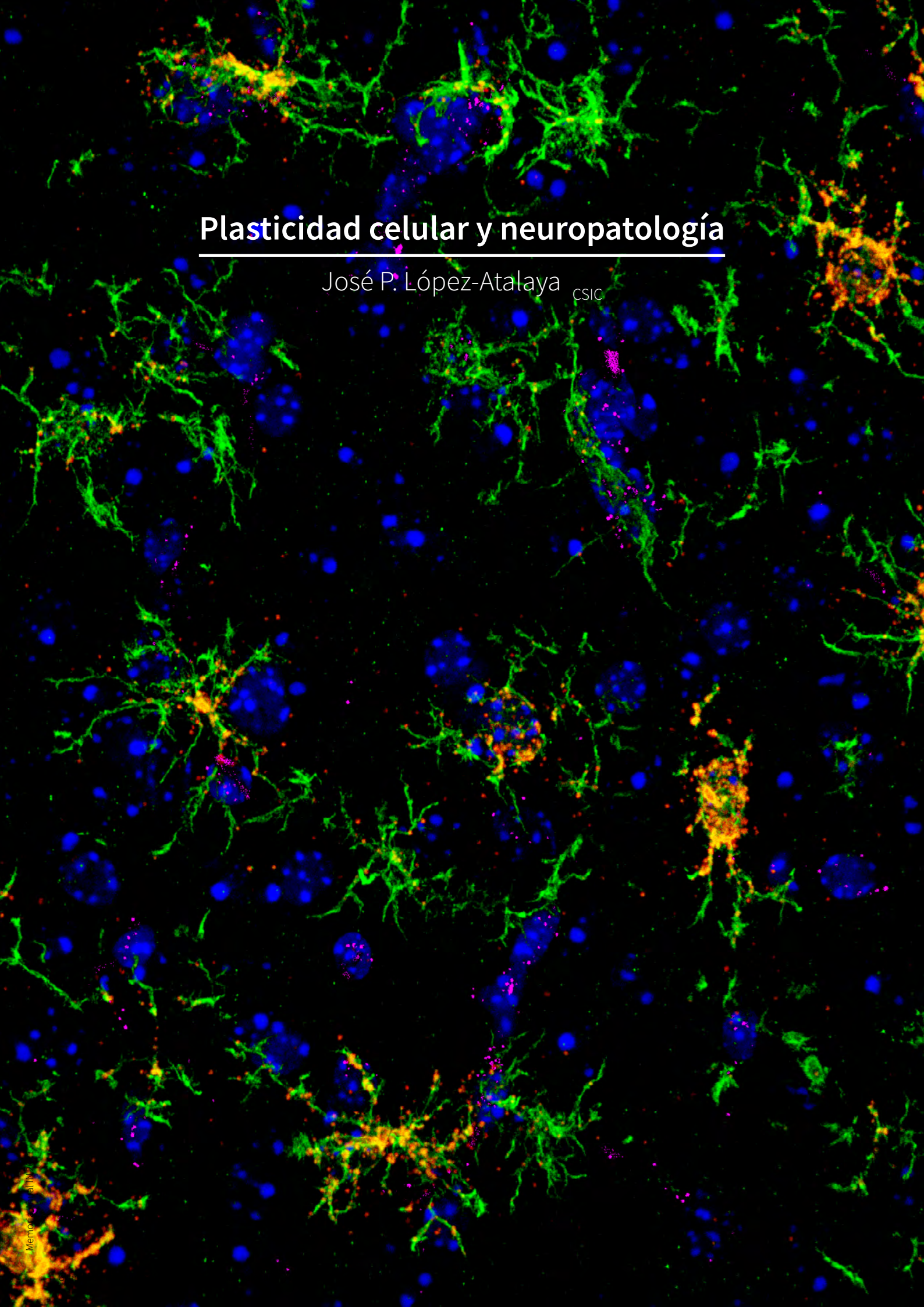
Investigador Doctor
José Heliodoro Villanueva

Predoctoral
Yolanda Giménez-Molina

Personal Técnico
María del Mar Francés

Plasticidad celular y neuropatología

José P. López-Atalaya CSIC



Plasticidad celular y neuropatología

El envejecimiento constituye un factor de riesgo importante para la mayoría de los trastornos neurodegenerativos, incluida la enfermedad de Alzheimer. La neuroinflamación es una característica asociada al envejecimiento y constituye un elemento fundamental en las enfermedades neurodegenerativas. Sin embargo, nuestro conocimiento es limitado en cuanto al papel de la neuroinflamación en el deterioro cognitivo relacionado con la edad, así como su contribución a la aparición y progresión de las demencias neurodegenerativas. Nuestra investigación explora la existencia de vínculos moleculares de relación de los procesos neuroinflamatorios con el envejecimiento cerebral y las enfermedades neurodegenerativas. Perseguimos alcanzar una mayor comprensión sobre cómo las células inmunes innatas del cerebro se integran en los circuitos neurales para influir en la función del cerebro sano y enfermo. Tratamos de dilucidar cómo las células de la microglía interpretan las señales de su microambiente tisular para adoptar funciones especializadas. Tenemos particular interés en desvelar las redes génicas reguladoras que controlan las transiciones y el mantenimiento de distintos estados fenotípicos y funcionales de las células inmunes innatas del cerebro. Con este objetivo, combinamos modelos genéticos de ratón de la enfermedad de Alzheimer y muestras cerebrales post mortem de pacientes, perfilado del transcriptoma y epigenoma a nivel de población celular y de célula única, y métodos de última generación en histología, biología celular y molecular, y bioquímica. Aspiramos a contribuir al desarrollo de enfoques novedosos y efectivos para preservar las capacidades cognitivas en los adultos mayores (ancianos), y a la generación de nuevas vías de intervención terapéutica para prevenir o ralentizar la progresión de las afecciones neurodegenerativas más prevalentes.

Departmento
Neurobiología molecular y neuropatología

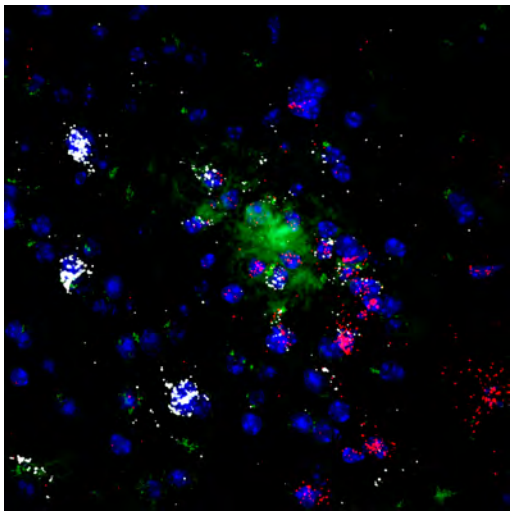
SFRP1 modulates astrocyte-to-microglia crosstalk in acute and chronic neuroinflammation. Rueda-Carrasco J, Martin-Bermejo MJ, Pereyra G, Mateo MI, Borroto A, Brosseron F, Kummer MP, Schwartz S, López-Atalaya JP, Alarcon B, Esteve P, Heneka MT, Bovolenta P. (2021) **EMBO Rep.** 22(11):e51696.

Sublayer- and cell-type-specific neurodegenerative transcriptional trajectories in hippocampal sclerosis. Cid E, Marquez-Galera A, Valero M, Gal B, Medeiros DC, Navarron CM, Ballesteros-Esteban L, Reig-Viader R, Morales AV, Fernandez-Lamo I, Gomez-Dominguez D, Sato M, Hayashi Y, Bayés À, Barco A, Lopez-Atalaya JP, de la Prida LM. (2021) **Cell Rep**. 35(10):109229.

Astrocytes and neurons share region-specific transcriptional signatures that confer regional identity to neuronal reprogramming. Herrero-Navarro Á, Puche-Aroca L, Moreno-Juan V, Sempere-Ferràndez A, Espinosa A, Susín R, Torres-Masjoan L, Leyva-Díaz E, Karow M, Figueres-Oñate M, López-Mascaraque L, López-Atalaya JP, Berninger B, López-Bendito G. (2021) **Sci Adv.** 7(15):eabe8978.

A Zic2-regulated switch in a noncanonical Wnt/βcatenin pathway is essential for the formation of bilateral circuits. Morenilla-Palao C, López-Cascales MT, López-Atalaya JP, Baeza D, Calvo-Díaz L, Barco A, Herrera E. (2020) **Sci Adv.** 6(46):eaaz8797.

KAT3-dependent acetylation of cell type-specific genes maintains neuronal identity in the adult mouse brain. Lipinski M, Muñoz-Viana R, Del Blanco B, Marquez-Galera A, Medrano-Relinque J, Caramés JM, Szczepankiewicz AA, Fernandez-Albert J, Navarrón CM, Olivares R, Wilczyński GM, Canals S, Lopez-Atalaya JP, Barco A. (2020) **Nat Commun**. 11(1):2588.



Visite la web del grupo para más información

Investigador Principal
José P. López-Atalaya

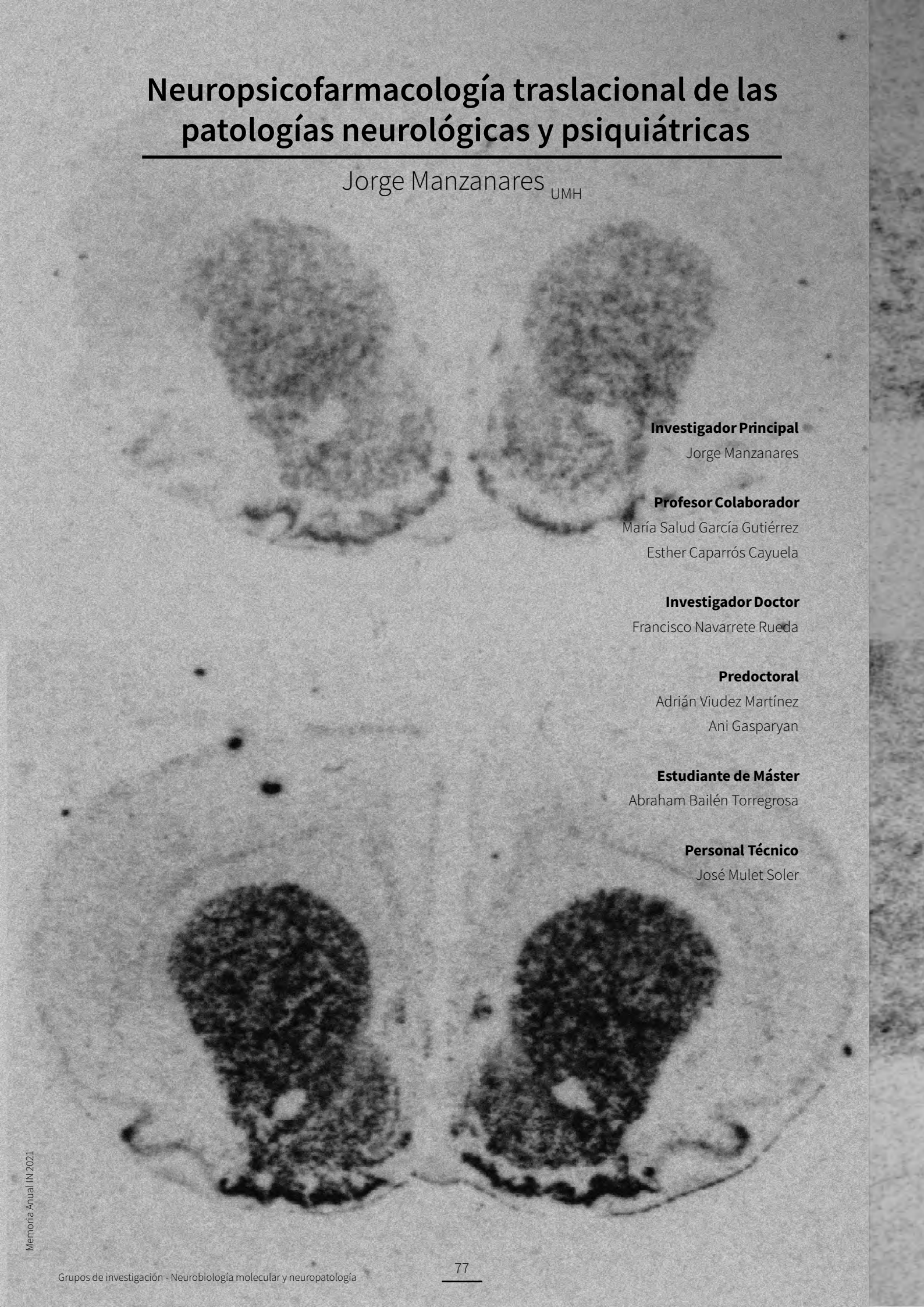
Predoctoral
Carmen M. Navarrón Izquierdo
Angel Márquez Galera
Aysha M. Bhojwani Cabrera
Verónica López López

Estudiante de Máster
Daniel Oppermann Peixoto

Personal Técnico
Manuel Alejandro Expósito Coca

Neuropsicofarmacología traslacional de las patologías neurológicas y psiquiátricas

Jorge Manzanares UMH



Investigador Principal
Jorge Manzanares

Profesor Colaborador
María Salud García Gutiérrez
Esther Caparrós Cayuela

Investigador Doctor
Francisco Navarrete Rueda

Predoctoral
Adrián Viudez Martínez
Ani Gasparyan

Estudiante de Máster
Abraham Bailén Torregrosa

Personal Técnico
José Mulet Soler

Neuropsicofarmacología traslacional de las patología neurológicas y psiquiátricas

Las líneas de investigación de nuestro laboratorio se centran en la identificación de genes y proteínas que puedan tener una implicación en la aparición y desarrollo de trastornos neuropsiquiátricos (ansiedad, depresión, trastorno por uso de sustancias, trastorno de estrés post-traumático, etc.) y neurológicos (enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, etc.), siendo clave en el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas para mejorar el abordaje farmacológico de dichas enfermedades.

Una de las herramientas que empleamos para alcanzar este objetivo es la modelización animal de las alteraciones neuropsiquiátricas y neurológicas en las que estamos interesados. Para ello, es fundamental el empleo de modelos animales que sean capaces de reflejar, al menos en parte, determinadas características o rasgos conductuales y/o neuroquímicos de la enfermedad que están simulando. De esa forma, se incrementa la capacidad de trasladar los resultados obtenidos en los animales hacia los pacientes que sufren un determinado trastorno.

La mejora del conocimiento acerca de las alteraciones implicadas en la etiología y/o desarrollo de diferentes trastornos neuropsiquiátricos o neurológicos es uno de los principales retos del laboratorio, estando íntimamente relacionada con el descubrimiento de nuevos fármacos que se caractericen por una mayor eficacia y seguridad. En los últimos años, se ha centrado la atención en el papel del sistema endocannabinoide en la regulación de diferentes aspectos funcionales, y la potencial utilidad terapéutica que tendría su manipulación farmacológica. En este sentido, la administración de compuestos cannabinoides y la evaluación de sus efectos a nivel conductual y neuroquímico, constituye un pilar fundamental en la investigación que realiza el laboratorio.

Para llevar a cabo nuestros estudios, empleamos una variedad de métodos para evaluar las características conductuales de los modelos animales en relación con rasgos emocionales (ansiedad, depresión, estrés), alteraciones cognitivas (procesos de consolidación de la memoria, inhibición prepulso) o efectos reforzantes y motivacionales de diferentes drogas de abuso como el alcohol o la cocaína. Asimismo, para estudiar las alteraciones funcionales a nivel cerebral utilizamos principalmente herramientas que permiten realizar el análisis de la expresión génica por técnicas de PCR a tiempo real o de hibridación in situ, así como procedimientos para el análisis de expresión proteica mediante técnicas inmunohistoquímicas o Western Blot.

La relación constante de los miembros del laboratorio con psiquiatras y neurólogos ha permitido establecer un puente recíproco de información entre la investigación preclínica y la clínica, que ha dado como fruto varias publicaciones conjuntas en los últimos años. Uno de los objetivos principales es mantener y reforzar este tipo de estrategias para continuar y seguir fomentando una investigación de tipo traslacional, que en última instancia aporte un beneficio terapéutico al paciente.

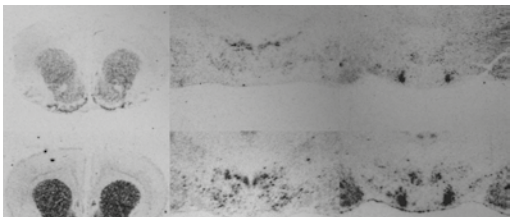
Alterations in Gene and Protein Expression of Cannabinoid CB2 and GPR55 Receptors in the Dorsolateral Prefrontal Cortex of Suicide Victims. María S. García-Gutiérrez, Francisco Navarrete, Gemma Navarro, Irene Reyes-Resina, Rafael Franco, Jose Luis Lanciego, Salvador Giner, Jorge Manzanares (2018) **Neurotherapeutics** 15:796-806

Cannabidiol regulates behavioural alterations and gene expression changes induced by spontaneous cannabinoid withdrawal. Francisco Navarrete, Auxiliadora Aracil-Fernández, Jorge Manzanares (2018) **British Journal of Pharmacology** 175:2676-2688

Cannabidiol reduces ethanol consumption, motivation and relapse in mice. Adrián Viudez-Martínez, María S. García-Gutiérrez, Carmen María Navarrón, María Isabel Morales-Calero, Francisco Navarrete, Ana Isabel Torres-Suárez, Jorge Manzanares (2018) **Addiction Biology** 23:154-164

Effects of cannabidiol plus naltrexone on motivation and ethanol consumption. Adrián Viudez-Martínez, María S García-Gutiérrez, Ana Isabel Fraguas-Sánchez, Ana Isabel Torres-Suárez, Jorge Manzanares (2018) **British Journal of Pharmacology** 175:3369-3378

Increased vulnerability to ethanol consumption in adolescent maternal separated mice. María S. García-Gutiérrez, Francisco Navarrete, Auxiliadora Aracil, Adrián Bartoll, Isabel Martínez-Gras, José L. Lanciego, Gabriel Rubio, Jorge Manzanares (2016) **Addiction Biology** 21:847-858

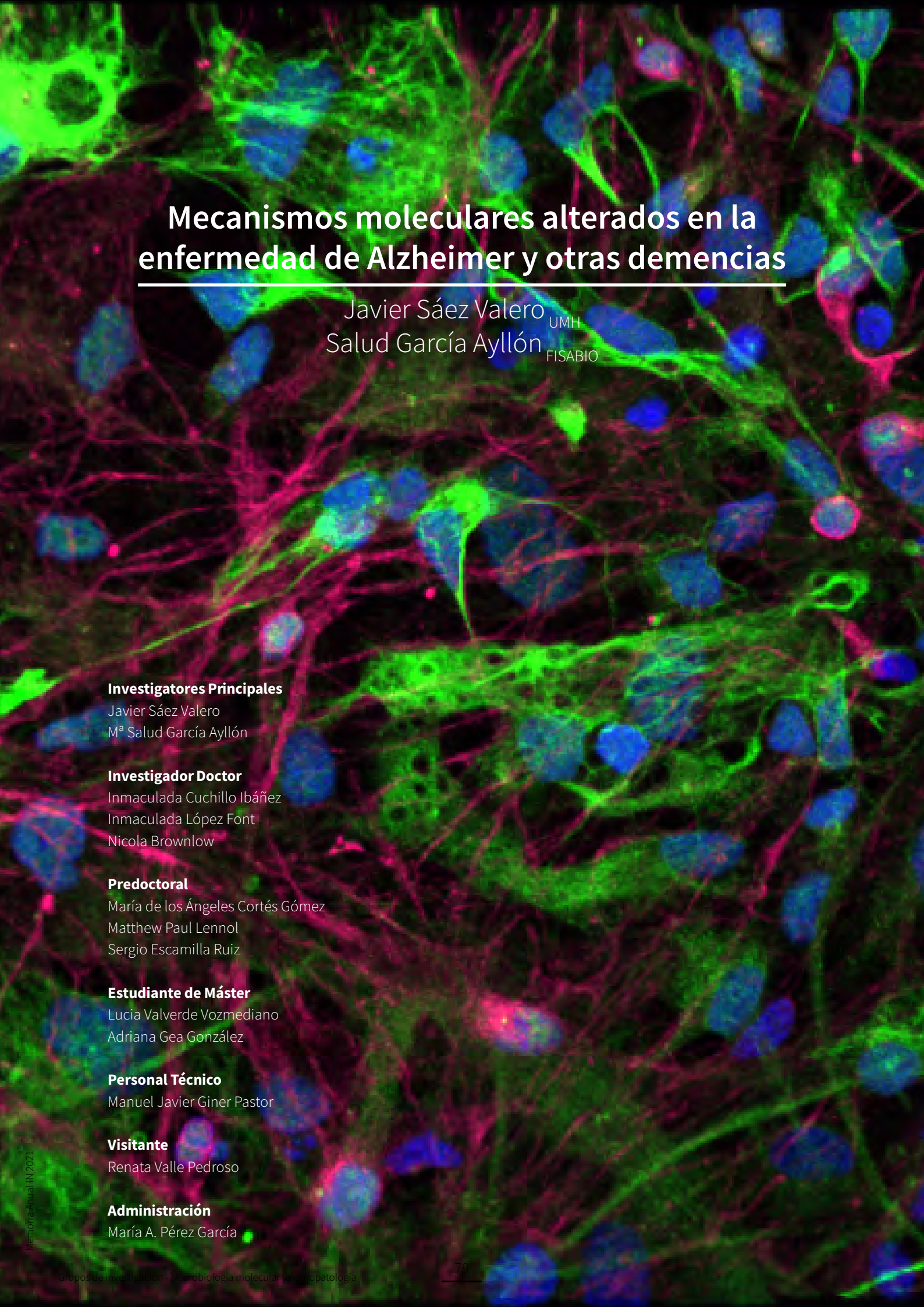


Visite la web del grupo para más información

Departmento
Neurobiología molecular y neuropatología

Mecanismos moleculares alterados en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias

Javier Sáez Valero UMH
Salud García Ayllón FISABIO



Investigatores Principales
Javier Sáez Valero
Mª Salud García Ayllón

Investigador Doctor
Inmaculada Cuchillo Ibáñez
Inmaculada López Font
Nicola Brownlow

Predoctoral
María de los Ángeles Cortés Gómez
Matthew Paul Lennol
Sergio Escamilla Ruiz

Estudiante de Máster
Lucia Valverde Vozmediano
Adriana Gea González

Personal Técnico
Manuel Javier Giner Pastor

Visitante
Renata Valle Pedroso

Administración
María A. Pérez García

Mecanismos moleculares alterados en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias

Nuestra línea de investigación se centra en la enfermedad de Alzheimer (EA), aunque con interés también en otros trastornos neurodegenerativos. Los beneficios traslacionales de nuestra investigación radican en que analizamos la alteración de mecanismos moleculares en la enfermedad, definiendo un potencial uso diagnóstico e implicación en terapia. Nuestro grupo forma parte de CIBERNED (Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Neurodegenerativas, ISC-III) y cuenta con miembros de FISABIO (Fundación para Fomento de Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana) e ISABIAL (Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante). Tenemos colaboraciones internacionales en el proyecto BiomarkAPD (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 líquido cefalorraquídeo (LCR). Nuestra experiencia comprende i) la caracterización bioquímica de las modificaciones postraduccionales de proteínas del cerebro/LCR, incluidas glicosilación y fosforilación, y caracterización de fragmentos proteolíticos; ii) caracterización de la interacción ligando-receptor asociada a vías de señalización; iii) evaluación de la inhibición terapéutica de enzimas clave como colinesterasas y secretasas.

En los últimos años, hemos estudiado parte de los principales mecanismos alterados en la la EA y la interrelación entre ellos, como: i) interrelación β-amiloide (Aβ) y la hiperfosforilación de tau (P-tau), papel de la proteína reelina. Reelina es una proteína de señalización que modula la función sináptica y la plasticidad en el cerebro a través de la interacción con los receptores de la apolipoproteína E que se sabe es el principal factor de riesgo genético para la EA esporádica. Demostramos un mecanismo novedoso por el cual el β-amiloide regula la expresión y la glicosilación de la reelina, lo que influye en su cascada de señalización. También describimos un nuevo receptor de apolipoproteína E que influye en el procesamiento amiloide. ii) interacción y modulación de acetilcolinesterasa por P-tau y el papel de presenilina 1 en la glicosilación y localización funcional de acetilcolinesterasa. iii) Desarrollo de nuevos biomarcadores del LCR, evaluando el potencial diagnóstico de determinadas glicoformas de proteínas (incluida APP), que mejoran la sensibilidad y la especificidad de los biomarcadores. También identificamos en el LCR varias secretasas y fragmentos proteolíticos de APP. Formamos parte del equipo implicado en el reporte de una nueva mutación en ADAM10 Tyr167* para la EA familiar.

Plasma ACE2 species are differentially altered in COVID-19 patients. García-Ayllón MS, Moreno-Pérez O, García-Arriaza J, Ramos-Rincón JM, Cortés-Gómez MÁ, Brinkmalm G, Andrés M, León-Ramírez JM, Boix V, Gil J, Zetterberg H, Esteban M, Merino E, Sáez-Valero J. (2021) **FASEB J** 35, e21745

Tau phosphorylation by glycogen synthase kinase 3β modulates enzyme acetylcholinesterase expression Cortés-Gómez MÁ, Llorens-Álvarez E, Alom J, Del Ser T, Avila J, Sáez-Valero J, García-Ayllón MS. (2021) **J Neurochem** 157, 2091-2105

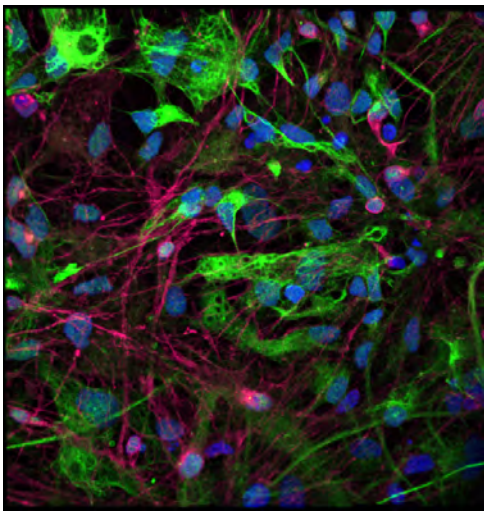
The apolipoprotein receptor LRP3 compromises APP levels Cuchillo-Ibañez I, Lennol MP, Escamilla S, Mata-Balaguer T, Valverde-Vozmediano L, Lopez-Font I, Ferrer I, Sáez-Valero J. (2021) **Alzheimers Res Ther** 13, 181

Increased P2×2 receptors induced by amyloid-β peptide participates in the neurotoxicity in alzheimer's disease Godoy PA, Mennickent D, Cuchillo-Ibáñez I, Ramírez-Molina O, Silva-Grecchi T, Panes-Fernández J, Castro P, Sáez-Valero J, Fuentealba J. (2021) **Biomed Pharmacother** 142, 111968

Relation between Alpha-Synuclein and Core CSF Biomarkers of Alzheimer's Disease Monge-García V, García-Ayllón MS, Sáez-Valero J, Sánchez-Payá J, Navarrete-Rueda F, Manzanares-Robles J, Gasparini-Berenguer R, Romero-Lorenzo R, Cortés-Gómez MA, Monge-Argilés JA. (2021) **Medicina** (Kaunas) 57, 954

Departmento

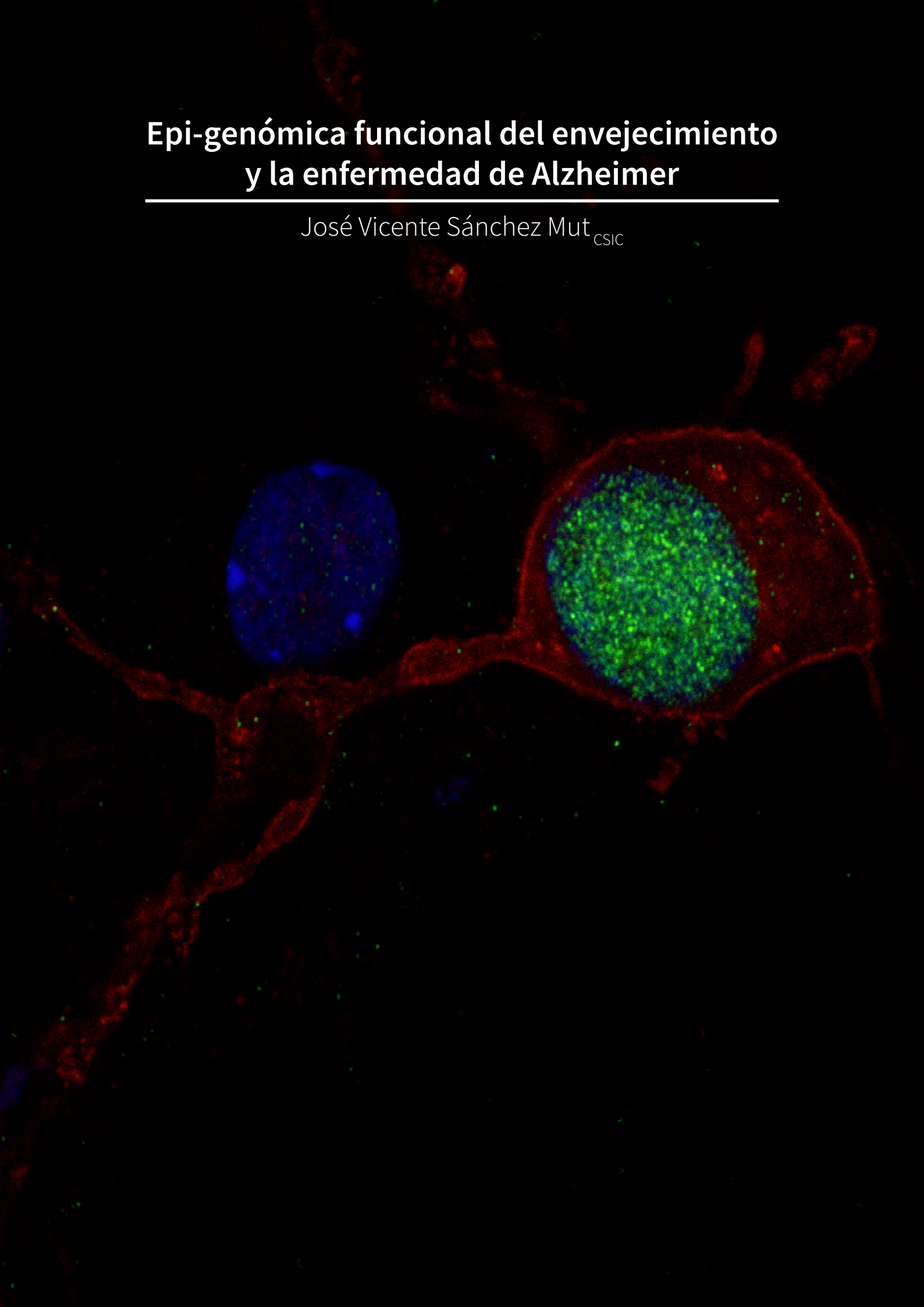
Neurobiología molecular y neuropatología



Visite la web del grupo para más información

Epi-genómica funcional del envejecimiento y la enfermedad de Alzheimer

José Vicente Sánchez Mut CSIC

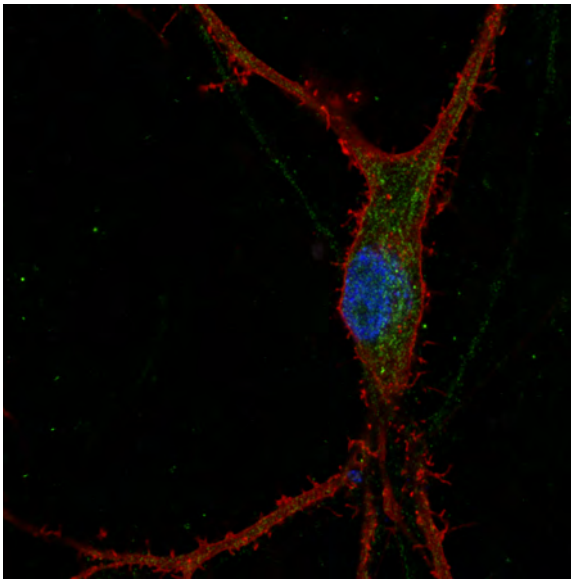


Epi-genómica funcional del envejecimiento y la enfermedad de Alzheimer

Nuestro laboratorio investiga los fundamentos moleculares del declive cognitivo relacionado con la edad y la neurodegeneración, con un interés particular en la enfermedad de Alzheimer (AD). Nuestra hipótesis es que la genética, la epigenética y la interacción de ambas –"neuro-epigenética"–, tienen efectos duraderos en la función cerebral.

Para abordar esta hipótesis, utilizamos modelos de ratones y muestras humanas, y combinamos la neurociencia molecular y del comportamiento con las más avanzadas tecnologías de célula única, secuenciación de última generación (NGS), herramientas bioinformáticas y edición epi-genética.

Nuestro objetivo final es entender mejor el mal funcionamiento del cerebro relacionado con la edad e identificar nuevos biomarcadores y objetivos para seguir desarrollando las actuales terapias relacionadas con la demencia.



Visite la web del grupo para más información

Departmento
Neurobiología molecular y neuropatología

Investigador Principal
José Vicente Sánchez Mut

Investigador Doctor
Aida Giner De Gracia

Predoctoral
Alejandro González Ramón
Victoria Pozzi Ruiz

PM20D1 quantitative trait locus is associated with Alzheimer's disease. Sanchez-Mut JV , Heyn H, Silva BA, Dixsaut L, Garcia-Esparcia P, Vidal E, Sayols S, Glauser L, Monteagudo-Sánchez A, Perez-Tur J, Ferrer I, Monk D, Schneider B, Esteller M, Gräff (2018) **Nat Med** doi: 10.1038/s41591-018-0013-y

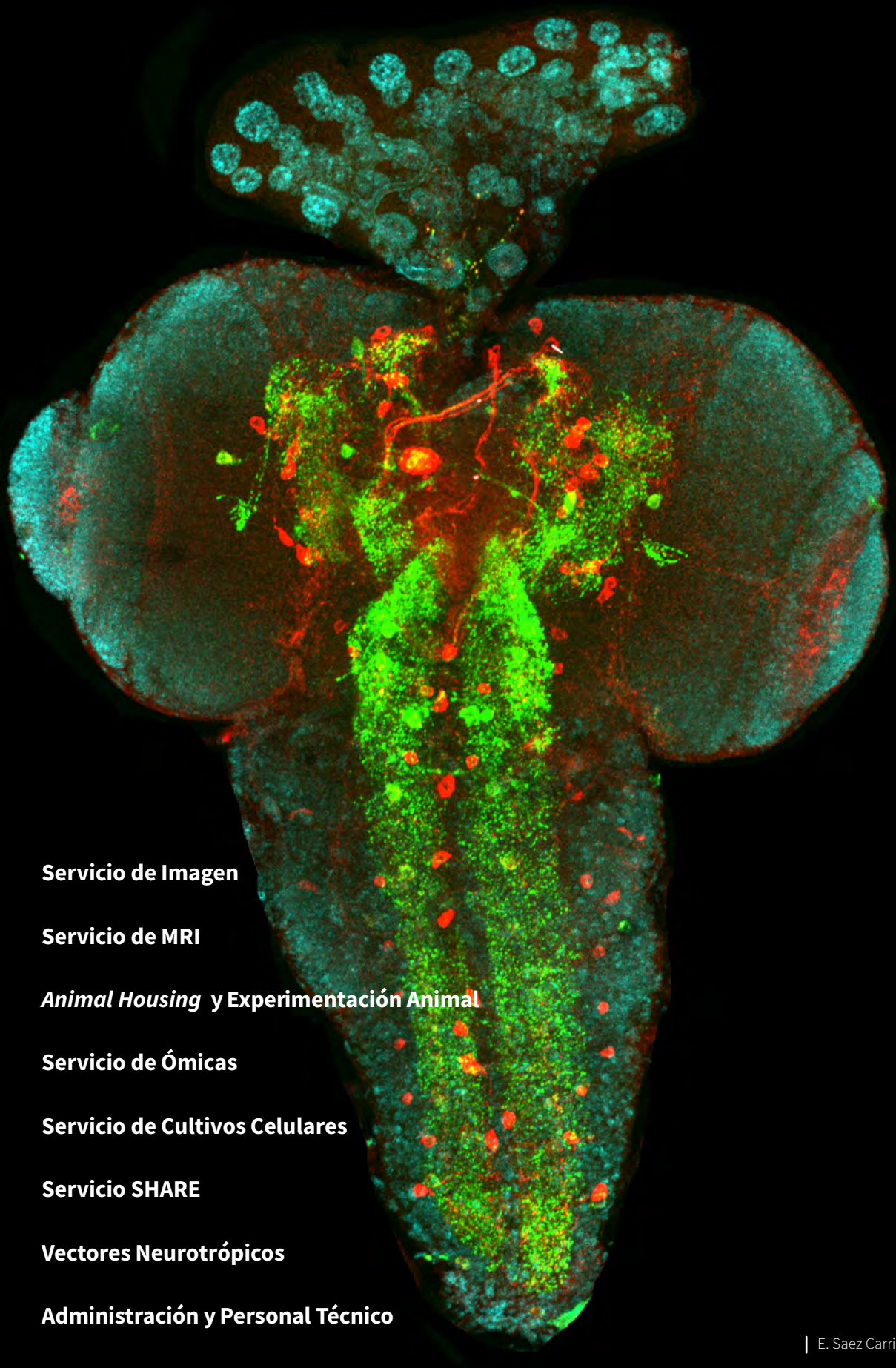
Human DNA methylomes of neurodegenerative diseases show common epigenomic patterns. Sanchez-Mut JV , Heyn H, Vidal E, Moran S, Sayols S, Delgado-Morales R, Schultz MD, Ansoleaga B Garcia-Esparcia P, Pons-Espinal M, Martinez de Lagran M, Dopazo J, Rabano A, Avila J, Dierssen M, Ira Lott, Ferrer I, Ecker JR, Esteller M (2016) **Transl Psychiatry** doi: 10.1038/tp.2015.214

Epigenetic Alterations in Alzheimer's Disease. Sanchez-Mut JV , Gräff J (2015) **Front Behav Neurosci** doi: 10.3389/fnbeh.2015.00347

Promoter hypermethylation of the phosphatase DUSP22 mediates PKA-dependent TAU phosphorylation and CREB activation in Alzheimer's disease. Sanchez-Mut JV, Aso E, Heyn H, Matsuda T, Bock C, Ferrer I, Esteller M (2014) **Hippocampus** doi: 10.1002/hipo.22245

DNA Methylation Map of Mouse Brain Identifies Targets of Epigenetic Disruption in Alzheimer's Disease. Sanchez-Mut JV , Aso E, Panayotis N, Lott I, Dierssen M, Rabano A, Urdinguio RG, Fernandez AF, Astudillo A, Martin-Subero JI, Balint B, Fraga MF, Gomez A, Gurnot C, Roux JC, Avila J, Hensch TK, Ferrer I, Esteller M (2013) **Brain** doi: 10.1093/brain/awt237

Instalaciones y servicios



84 **Servicio de Imagen**

85 **Servicio de MRI**

86 ***Animal Housing*** **y Experimentación Animal**

87 **Servicio de Ómicas**

88 **Servicio de Cultivos Celulares**

88 **Servicio SHARE**

89 **Vectores Neurotrópicos**

90 **Administración y Personal Técnico**

E. Saez Carrión

Servicio de Imagen

El Servicio de Imagen del Instituto de Neurociencias (IN) es una plataforma de microscopía y análisis de imágenes que brinda servicios y capacitación tanto al IN como a usuarios externos. Esta instalación central incluye un conjunto de equipos de última generación que permite realizar una gran variedad de técnicas que incluyen microscopía confocal, multifotónica, de hoja de luz (*in vivo* y clarificada) o microscopía de súper resolución (Airyscan, SR-SIM , PALMA / dTORMENTA). Se pueden adquirir imágenes y videos de muestras fijas, tejidos vivos, cultivos celulares, cortes o incluso animales intactos. El servicio también cuenta con estaciones de trabajo de alto rendimiento y paquetes de software para procesamiento y análisis de imágenes.

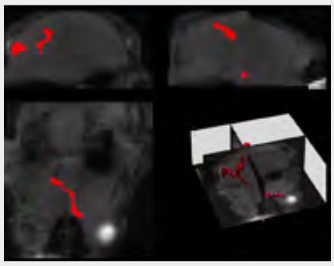
Visite la web del servicio para más información

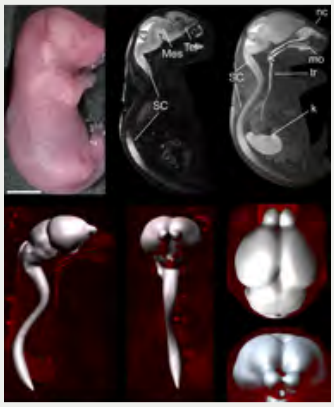
Personal Técnico
Giovanna Expósito Romero
Verona Villar Cerviño

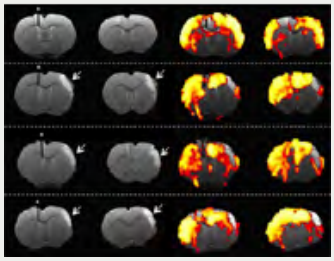
Servicio de MRI
Resonancia Magnética Funcional

Personal Técnico

Luis Tuset Sanchís







La Unidad de Resonancia Magnética Funcional proporciona equipos de Resonancia Magnética (RM) de última generación y asesoramiento científico en RM a instituciones de investigación públicas y privadas.

La instalación fue creada en 2011 como servicio central en el Instituto de Neurociencias (CSIC/UMH). El servicio cuenta con un Bruker BioSpec 7Tesla (30 cm de diámetro interno) totalmente equipado para realizar Imágenes y Espectroscopía por RM in vivo y ex vivo. El servicio está equipado con bobinas de volumen para imágenes de cuerpo entero de roedores y espectroscopia de vóxel único. También tiene una configuración especial para imágenes cerebrales utilizando una bobina de matriz de fase, optimizada para imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI).

La Unidad de Resonancia Magnética Funcional proporciona la instrumentación necesaria para anestesiar a los animales mediante inhalación o anestesia inyectable. También está disponible el equipo para el monitoreo fisiológico no invasivo y totalmente compatible con MR durante la adquisición de imágenes, incluida la temperatura corporal, la presión arterial, la frecuencia cardíaca y respiratoria y la saturación de oxígeno. Un dispositivo de estimulación eléctrica de 4 canales para la resonancia magnética funcional impulsada por estimulación está disponible. Se puede proporcionar equipo adicional para realizar cirugías y ventilación artificial a pedido.

Visite la web del servicio para más información

Servicio de *Animal Housing*

SPF *Animal House*

La Unidad de Ratones Modificados Genéticamente es una de las 3 instalaciones para animales del Servicio de Experimentación Animal de la UMH. Se trata de una instalación específica libre de patógenos con capacidad para alrededor de 15.000 ratones. El IN tiene el control total de esta instalación y estableció un servicio para la criopreservación interna de embriones, el genotipado de ratones y la generación de ratones transgénicos.

Servicio de Pez Cebra

Instalaciones de preparación de existencias y medios de *Drosophila*

Visite la web del servicio para más información

Experimentación Animal

Servicio de Fenotipado Conductal

La SPF *animal house* también alberga una instalación (8 habitaciones) con equipos de última generación para el análisis del comportamiento de pequeños roedores, incluidos diferentes tipos de arenas y laberintos, un laberinto de agua Morris, cajas de acondicionamiento de miedo y operantes, equipos de monitoreo las 24 horas, etc.

Visite la web del servicio para más información

Wieland Brendel

Personal Veterinario

Tomás García Robles
Gonzalo Moreno del Val

Animal House

Mª Carmen Checa Lara
Jénifer Gómez Gabaldón
Verónica Jiménez Villar
Estefanía López Ronda
Ana Lorena Marín Sánchez
Erika Moyano Soler
Patricia Muñoz Robledano
Mª Carmen Navarro García
Rebeca Ortiz Méndez
Raúl Pardo Mérida
Mª Ángeles Soler Ripoll
Alejandro Botella

Servicio de *Drosophila*

Laura Mira Valdelvira
Irene Oliveira Ávalos

Pez Cebra

Cristina Minaya Ramírez
Alba Olmos Franco

Genotipado

Mª Trinidad Gil García
Eva Mª Sabater Sánchez

Servicio de Ómicas

El Servicio de Ómicas del Instituto de Neurociencias (IN) es una plataforma de análisis genómico y transcriptómico que proporciona servicios y formación tanto a in como a usuarios externos. Esta instalación central incluye un conjunto de equipos de última generación que permiten realizar una gran variedad de técnicas que incluyen clasificación celular (poblaciones y células individuales), plataforma de células individuales, QPCR, control de calidad de ADN y ARN, construcción de bibliotecas, sonicación de ADN, plataforma bioinformática para análisis y almacenamiento de datos. Se pueden analizar problemas genómicos y transcriptómicos de células fijas, tejidos vivos desagregados, cultivos celulares y orgánulos celulares.

El servicio también cuenta con estaciones de trabajo de alto rendimiento y paquetes de software para el análisis de datos.

Personal Técnico

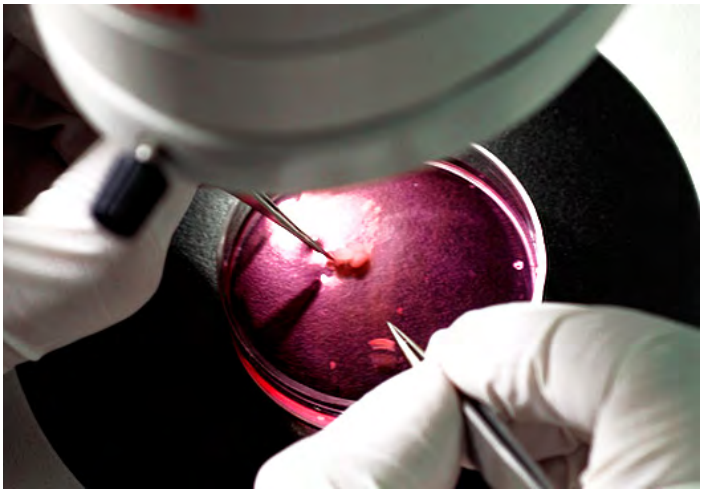
Antonio Javier Caler Escribano

Visite la web del servicio para más información

Servicio de Cultivos Celulares

La Unidad de Cultivo Celular es el Servicio de Instituto de Neurociencias que proporciona a los investigadores el entorno para conseguir cultivos celulares viables y saludables. Este Servicio está compuesto por tres Áreas diferentes y separadas espacialmente con el fin de llevar a cabo diferentes tipos de cultivos celulares: Líneas Celulares, Cultivos Primarios y Cultivos Organocípicos.

Cada una de estas instalaciones está bien equipada con gabinetes de flujo laminar de clase I y / o clase II, incubadoras, microscopios de contraste de fase invertida y fluorescencia y todo el material necesario para realizar técnicas especializadas de cultivo celular. Se incluyen áreas de nivel 2 de bioseguridad para trabajar con material de alto riesgo (muestras humanas, virus). La Unidad también tiene disponible un sistema de nueva generación para el análisis cuantitativo de células vivas en tiempo real.



Personal Técnico

Sara Carratalá Gosálbez

Rosa García Velasco

Visite la web del servicio para más información

SHARE Service

El servicio de Hardware y Electrónica Científica (SHARE) proporciona servicios para adaptar y crear instrumentos y dispositivos experimentales de acuerdo con las necesidades específicas de los grupos IN. Cuenta con maquinaria de precisión de última generación para el prototipo y fabricación de nuevos dispositivos científicos y para realizar reparaciones locales de equipos, y está íntimamente relacionada con la unidad de innovación (UCIE).

Reparaciones de equipos científicos y de laboratorio. Proporcionar conocimientos y herramientas para la innovación tecnológica. Promueva una cultura de "hágalo usted mismo".

Personal Técnico

Víctor Javier Rodríguez Milán

SHARE
Scientific Hardware & Electronics Service

Visite la web del servicio para más información

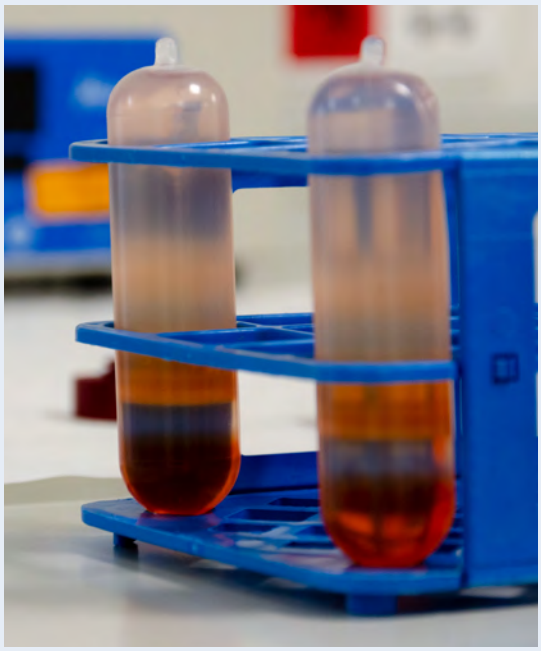
Vectores Neurotrópicos

La Unidad de Vectores Neurotrópicos se dedica a la producción de vectores de entrega de origen viral para el estudio del sistema nervioso en salud y enfermedad.

En los últimos años, la entrega de herramientas moleculares en las neuronas se ha convertido en un enfoque esencial para comprender los mecanismos subyacentes a la función cerebral y los trastornos cerebrales.

Los virus genéticamente modificados se han convertido en vectores ideales para introducir estas herramientas en las células cerebrales, lo que permite a los neurocientíficos un control sin precedentes sobre las células y los circuitos.

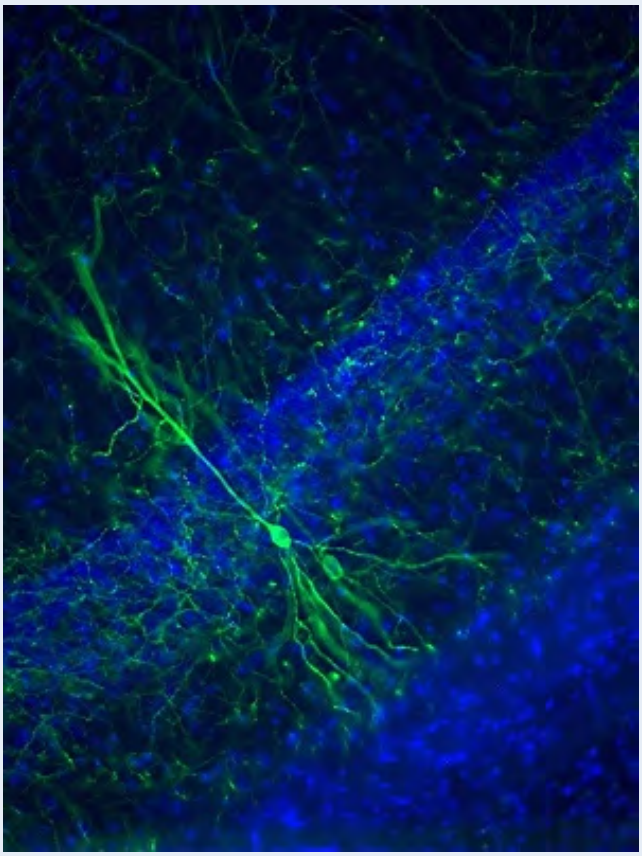
Para facilitar el uso de estas metodologías de vanguardia por parte de nuestros neurocientíficos, la Unidad de Vectores centraliza el proceso de producción y distribución de vectores neurotrópicos.



Visite la web del servicio para más información

Personal Técnico

Cristina García Frigola



Hippocampal cell infected with a EGFP expressing AAV.

Administración y Personal Técnico

Gerente
Mª Teresa García Hedo

Administración
Mª Jesús Arencibia Rojas
Helena Campos Martín
Mª Auxiliadora Casanova Javaloyes
Alicia Ferri Coballes
Virtudes García Hernández
Eva García Raigal
Ana María López Martínez
Jorge Mallor Cortés
Sonia Martín Rodríguez
Virtudes Monasor Gómez
Isabel Ortega Castillo
Javier Paniagua Paniagua
Isabel Romero García
Ruth Rubio Sánchez
José Sánchez Ardila
Rosa Mª Sánchez Cayuela
Mª José Soria Pedrera
Beatriz Yunta Arce

Mantenimiento
Jesús Campos Roldán
Álvaro Daniel Fenoll Esclápez

Informática y Webmaster
Mª Isabel Sánchez Febrero

Audiovisual y Diseño Gráfico
Sergio Javaloy Ballestero

Autoclave
Trinidad Guillén Carrillo

A. González Iglesias

Investigaciones destacadas

Medium spiny neurons activity reveals the discrete segregation of mouse dorsal striatum.

Alegre-Cortés et al. **eLife 2021**

URL: https://bit.ly/3sNeCHk

The research led by Dr. Ramón Reig advances in the understanding of the problems in the activity of striatal circuits that generate motor, cognitive and emotional symptoms in both rodents and humans.

Astrocytes and neurons share region-specific transcriptional signatures that confer regional identity to neuronal reprogramming.

Herrero-Navarro et al. **Sci Adv 2021**

URL: https://bit.ly/385CHSC

The work of Dr. Guillermina López-Bendito's laboratory opens the door to recovering the sensory circuits of sight or hearing damaged in early stages of life.

Sublayer- and cell-type-specific neurodegenerative transcriptional trajectories in hippocampal sclerosis.

Cid E, et al. **Cell Rep. 2021**

URL: https://bit.ly/3PAm2re

The research of Dr. José López-Atalaya, co-led by Liset Menéndez de la Prida of the Cajal Institute, shows that epilepsy-associated atrophy is characterized by the death of a specific subpopulation of pyramidal neurons in the hippocampus.

Body-fat sensor triggers ribosome maturation in the steroidogenic gland to initiate sexual maturation in *Drosophila*.

Juárez-Carreño et al. **Cell Rep. 2021**

URL: https://bit.ly/3wvDrtr

The work led by Drs. Javier Morante and María Domínguez explores the communication mechanisms between body fat and the brain that regulate the onset of puberty.

The apolipoprotein receptor LRP3 compromises APP levels.

Cuchillo-Ibáñez et al. **Alzheimers Res Ther. 2021**

URL: https://bit.ly/3Pr81fr

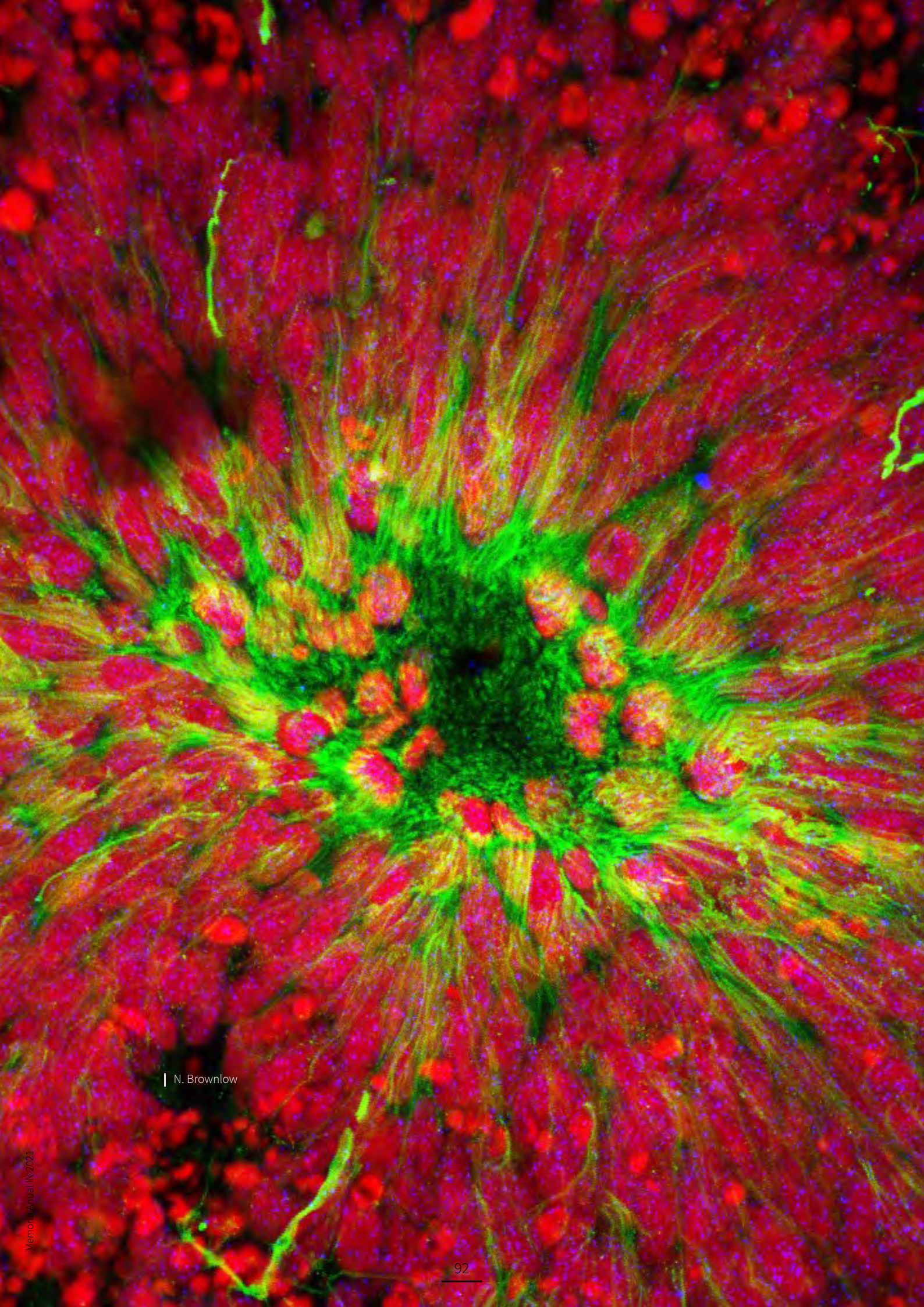
The work of the group led by Dr. Javier Sáez relates the LRP3 protein to a reduction in the accumulation of amyloid beta, which identifies this protein as a new therapeutic target in Alzheimer's Disease.

Control of protein synthesis and memory by GluN3A-NMDA receptors through inhibition of GIT1/mTORC1 assembly.

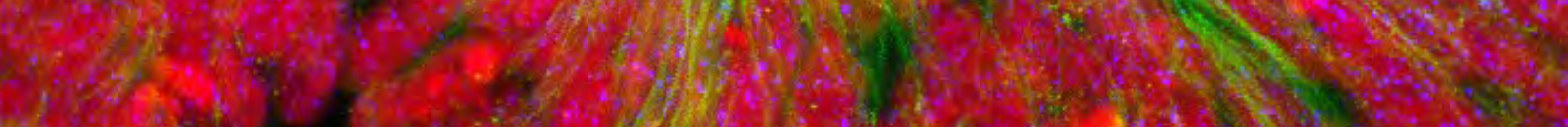
Conde-Dusman et al. **eLife 2021**

URL: https://bit.ly/3wBUw3L

The work led by Dr. Pérez-Otaño has characterized the complexes that regulate the protein synthesis needed for the consolidation of associative and spatial memories in mice.



N. Brownlow



Eventos científicos

Los investigadores del IN son muy activos en la organización de reuniones científicas. Como resultado de esta actividad, Alicante se ha convertido en un centro europeo esencial para las actividades en el campo de la neurociencia. Aunque las actividades presenciales en 2021 aún se han reducido mucho debido a la pandemia de COVID-19, decenas de estudiantes de doctorado, investigadores postdoctorales y líderes de grupo de todo el mundo visitaron nuestro instituto y/o la ciudad de Alicante para participar en estos eventos. Algunos de estos eventos han sido transmitidos en nuestro canal de YouTube, aumentando aún más su alcance.

Programa de Seminarios IN

El IN lleva a cabo un programa de seminarios internacionales de gran éxito en el que docenas de científicos líderes de todo el mundo interactúan con nuestros investigadores. Debido a la pandemia de COVID-19, la mayoría de las charlas en 2021 tuvieron lugar en línea, incluidas conferencias de Estados Unidos, China, Inglaterra, Alemania, Francia, Suiza, etc. Véase la lista completa en el anexo.

Los encuentros, conferencias y talleres más destacados organizados en 2021 fueron:

11 de febrero: Día Internacional de la Mujer y la Niña en la Ciencia

La conferencia organizada por la Dra. Sandra Jurado, pudo ser seguida en vivo a través del canal de YouTube del Instituto. Las investigadoras del IN Carmen Navarrón, la Dra. Verónica Moreno, la Dra. Teresa Guillamón y la Dra. Diana Vallejo, así como la profesora Carmen Sandi, del Instituto Tecnológico de Lausana (Suiza), presentaron los resultados de sus investigaciones y debatieron sobre los principales retos a los que se enfrentan como mujeres en sus carreras profesionales.

Simposio Las Bases Neuronales de los Comportamientos Sociales de los Roedores (7 y 8 de octubre)

Este simposio científico coordinado por los Dres. Cristina Márquez, Félix Leroy y Juan Lerma, tuvo lugar durante 2 días y reunió en San Juan de Alicante una lista internacional de investigadores líderes en el estudio del comportamiento social en roedores. Las charlas se complementaron con una sesión de carteles.

14th Progress Report Workshop

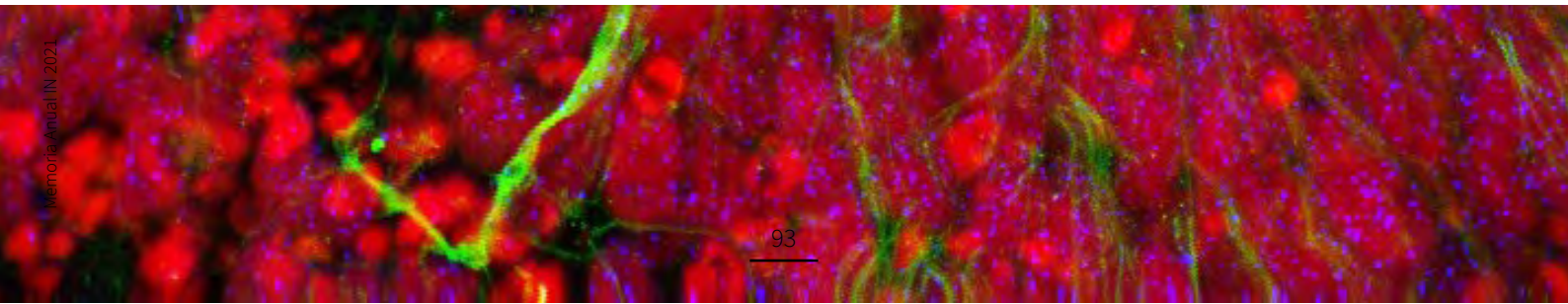
La conferencia IN tuvo lugar los días 14 y 15 de octubre, en el Salón de Actos del Instituto, e incluyó la presentación del trabajo realizado en los últimos dos años por 15 Investigadores Principales de nuestro Instituto.

International Workshop on Chronic Pain and Itch: Mechanisms and Circuits

Este taller científico organizado por los doctores Félix Viana, Elvira de la Peña, Augusto Escalante, Asia Fernández, Ana Gomis y Francisco Taberner tuvo lugar los días 20, 21 y 22 de octubre en las instalaciones del Complejo San Juan, a escasos metros del IN. La reunión tuvo lugar en persona y en línea. Más de 10 líderes mundiales en la investigación del dolor crónico y la picazón participaron en ella.

XVIII Christmas Meetings

Este encuentro científico coordinado por los doctores Teresa Femenia, Félix Leroy y Javier Morante, tuvo lugar los días 20 y 21 de diciembre. El encuentro, organizado por el IN cada año en torno a la Navidad, reúne a jóvenes investigadores que trabajan en el extranjero y que están interesados en conocer el IN como un posible nuevo destino en sus carreras científicas. Durante los dos días, los investigadores presentan sus principales logros científicos, conocen a nuestro personal y visitan nuestras instalaciones. Durante el encuentro se celebra una sesión de pósters en la que jóvenes investigadores del IN presentaron la investigación realizada en 2021.is held in which young IN researchers presented the research carried out in 2021.



Eventos científicos

Master en Neurociencias: from the bench to the bedside

(proporcionado por la UMH)

El Máster Internacional en Neurociencias: del banco a la cabecera organizado para ser el primer paso de una carrera en investigación en Neurociencia para aquellos estudiantes de posgrado con un interés particular en este campo. El Máster está abierto a graduados en biología, bioquímica, medicina, psicología, biotecnología, medicina veterinaria u otros títulos relacionados, así como graduados en campos no directamente relacionados con la biología (como la física, las matemáticas y las computadoras) interesados en neurociencia. El número de plazas en el Máster está limitado a 20 aspirantes que son seleccionados en función de su expediente académico y su experiencia previa en laboratorios. El Máster se imparte en inglés y cubre un año académico (60 créditos ECTS). Califica para el Acceso a programas de doctorado, tanto el programa de Doctorado en Neurociencias del Instituto como otros programas en otras Universidades.

Internacionalización: El Programa "Severo Ochoa" del IN otorga 5 becas para estudiantes extranjeros de Maestría. El apoyo de la Fundación Carolina apoya aún más la incorporación de estudiantes internacionales de América del Sur y Central. Además, el Máster en Neurociencias forma parte de la Red de Escuelas Europeas de Neurociencia (NENS) y se ha puesto en marcha un programa de intercambio de estudiantes con el Instituto Pasteur de París. Se tratan los siguientes temas:

Asignaturas obligatorias:

- Avances en análisis genético y embriología en modelos animales para el estudio del sistema nervioso (6 ECTS).
- Organización y componentes celulares del sistema nervioso (6 ECTS).
- Avances en la comunicación neuronal: desde el nivel celular hasta todo el animal (6 ECTS).
- Procesamiento de informaciones en el sistema nervioso central: transmisión sináptica, plasticidad y procesamiento sensorial (6 ECTS).
- Instalaciones y herramientas para animales en neurociencia (3 ECTS).
- Análisis de imagen funcional (3 ECTS).
- Neuropatología (3 ECTS).
- Nuevas terapias (3 ECTS).
- Neurociencia en la actualidad (4,5 ECTS).

Cursos optativos (el estudiante debe elegir uno):

- Biología del desarrollo: de la neurogénesis a la formación de circuitos (4,5 ECTS).
- De los canales iónicos al procesamiento sensorial: un enfoque funcional (4,5 ECTS).

MiN Master in Neurosciences
FROM THE BENCH TO THE BEDSIDE
UNIVERSITAS Miguel Hernández

Visite la web del Máster para más información

Projecto de Investigación del Máster:

- Trabajo original de investigación de laboratorio (15 ECTS).

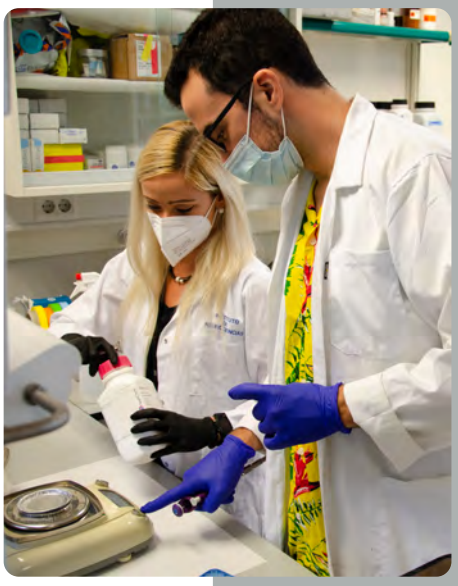
Desarrollo del curso 2020-2021

La asociación e intercambio de estudiantes de máster con el Instituto Pasteur (Universidad La Sorbona, París) y las Becas Internacionales financiadas por SOCE para asistir a nuestro programa de Máster ha favorecido la internacionalización a pesar de las circunstancias extraordinarias impuestas por la pandemia. Debido a la crisis sanitaria y a las restricciones provocadas por el COVID-19, todas las actividades docentes se realizaron en formato online o presencial en función de las instrucciones recibidas de la UMH. Un total de 14 estudiantes completaron el máster y realizaron un proyecto de investigación (TFM) dentro de los grupos de investigación del IN.

Programa de Doctorado (RD 99/2011)

El programa de doctorado en Neurociencias está diseñado para estimular la iniciativa y las habilidades de los estudiantes, ayudando a orientar el desarrollo de sus carreras científicas. El programa también es un vehículo importante para la internacionalización del Instituto. La comunidad de doctorandos está equilibrada en cuanto al género (50%) y la internacionalización está aumentando (22% extranjeros en 2021), sobre todo teniendo en cuenta las restricciones de movilidad en este periodo.

El doctorado en Neurociencia da la bienvenida a graduados en biología, bioquímica, medicina, psicología, biotecnología, medicina veterinaria, así como a estudiantes de campos no biológicos (como física, matemáticas e informática) interesados en la neurociencia. Según la ley vigente, los estudiantes requieren un total de 300 créditos ECTS para ser admitidos. En promedio, 20 nuevos doctores son admitidos anualmente.



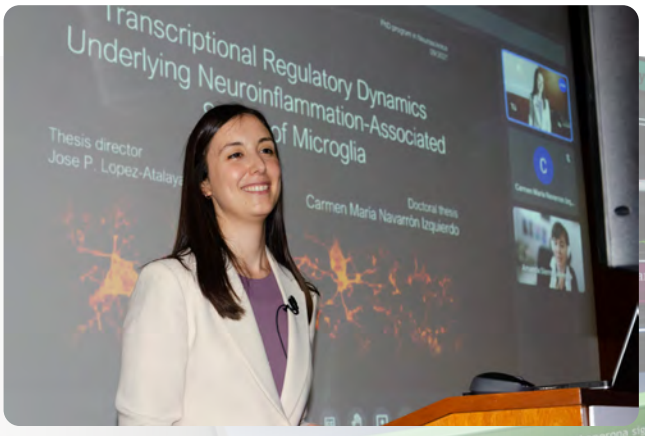
El programa ofrece una variedad de actividades de capacitación como:

- Seminarios de investigación en el Instituto de Neurociencia.
- Presentación y discusión del proyecto de tesis.
- Participación en Actividades Científicas Institucionales.
- Participación en congresos nacionales e internacionales.
- Participación en cursos de neurociencia.
- Estancias en laboratorios externos tanto en España como a bordo.
- Participación en actividades de difusión.

Desarrollo del curso 2020-2021

Durante el curso 2020-2021, tuvimos 105 jóvenes investigadores registrados, incluidos 25 que iniciaron su tesis este curso. En total, se han defendido 14 tesis doctorales (50% blanqueadas por género), tres de ellas con mención internacional.

Visite la web del Programa de Doctorado para más información



Inovación: UCIE

Con el fin de fomentar la investigación aplicada a la actividad productiva, la Agencia Valenciana de Innovación (AVI) promovió y apoya la creación de una Oficina de Innovación y Transferencia de Tecnología (UCIE) en el **IN** con el objetivo específico de identificar y fomentar la transferencia de conocimiento. Esta unidad, llamada IN.pulse, se ha convertido en el vínculo entre lo que el IN investiga y la posible transferencia de los resultados de la investigación a productos innovadores.

Si bien la actividad principal del IN es la generación de nuevos conocimientos a través de la investigación básica sobre el desarrollo y funcionamiento de los circuitos neuronales, sus programas genéticos y capacidades cognitivas, muchos de estos programas de investigación han producido importantes resultados que pueden ser transferidos a la sociedad, tanto a través del sistema de salud como al sector productivo. El eje de innovación del IN, apoyado por **IN.pulse**, se encarga de identificar y acompañar estos proyectos en su proceso de transferencia, así como de promover actividades de innovación en el IN. Los proyectos en curso incluyen el desarrollo de biomarcadores para la enfermedad de Alzheimer, tratamientos para mejorar el confort ocular, nuevos vectores de administración de fármacos para el tratamiento de glioblastomas y el uso de IA para mejorar la definición de tratamientos en parkinsonismo, las fases de la enfermedad o el estado de ánimo y la soledad en los ancianos.

IN.pulse
UNIDAD CIENTÍFICA DE INNOVACIÓN EMPRESARIAL

Visit la web de IN.pulse website para más información

Personal

José Manuel del Río
Virtudes García Hernández
Andrés Giner Antón
Silvia Ortín González

Investigación traslacional en el Instituto de Neurociencias UMH-CSIC

Uno de nuestros principales objetivos es convertir las investigaciones que se realizan en el IN en novedosas terapias para enfermedades del sistema nervioso. Para ello, realizamos investigaciones sobre regeneración nerviosa, enfermedades desmielinizantes, enfermedad de Parkinson, Alzheimer, ELA y dolor crónico, entre otros. Los investigadores del IN han desarrollado líneas de investigación traslacional en estrecha colaboración con médicos de hospitales locales y nacionales y otras instituciones de salud. El eje pretende impulsar estas colaboraciones a través de la organización de reuniones y el establecimiento de convenios de colaboración entre el IN y organizaciones de profesionales y pacientes, e institutos dedicados a la investigación clínica como el Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (**ISABIAL**), la Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana (**FISABIO**) y diferentes redes dependientes del ISCIII (**CIBER** y **RICOR**) dirigidas a coordinar la investigación española sobre las enfermedades humanas más prevalentes.

ISABIAL INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA Y BIOMÉDICA DE ALICANTE

Fundació Fisabio

ciber isciii

Visite la web de Traslación para más información

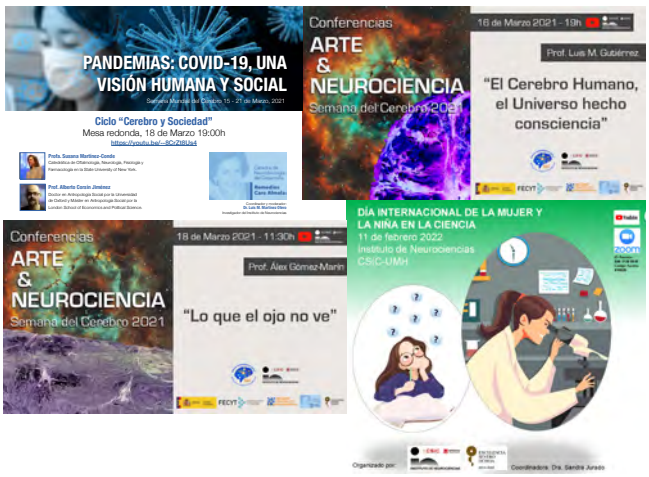
Actividades de comunicación

Aumentamos nuestra proximidad a la sociedad durante 2021 a través de varias acciones: :

- **Actividades de puertas abiertas**

Organizamos anualmente la **Semana del Cerebro** (BAW) en colaboración con la Alianza Europea DANA para el Cerebro. La actividad principal es una jornada de puertas abiertas y una feria de ciencias en la que todo el instituto, desde IP y estudiantes de doctorado hasta funcionarios de administración, se involucran. El número de visitantes superó los 3.000 en 2019. Desafortunadamente, tuvimos que cambiar a un formato más pequeño en 2021 en el que combinamos una exposición pública de arte y ciencia en un lugar central de Alicante con varios eventos en línea (conferencias y mesa redonda) a los que asistieron en gran medida. En el **Día Internacional de la Mujer y la Niña en la Ciencia** se organizan actividades adicionales de divulgación. También ejecutamos un programa de visitas para escuelas que atrae a cientos de estudiantes, pero que tuvo que suspenderse durante 2021.

Visite la web de la Semana del Cerebro para más información



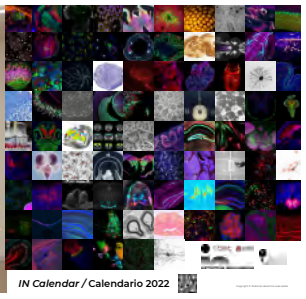
- **Presencia en redes sociales**

El número de seguidores en Twitter aumentó en más de 2.000 seguidores en 2021. También creamos numerosos contenidos nuevos para nuestro canal de YouTube. Recientemente abrimos una cuenta de Instagram para mostrar atractivas fotos científicas. Además, tuvo lugar el **I Concurso de Fotografía Científica del IN**, organizado por la organización postdoctoral del Instituto de Neurociencias (OPINA) en colaboración con el equipo de redes sociales del IN, con el objetivo de crear entre toda la comunidad IN un catálogo conjunto de fotografía científica.

@instituto_neurociencias

13,324 visualizaciones en 2021
223 nuevos suscriptores en 2021

Ganadores del I Concurso de Fotografía Científica del IN



Calendario 2022 IN, realizado con las fotos del concurso

- **Presencia en medios tradicionales**

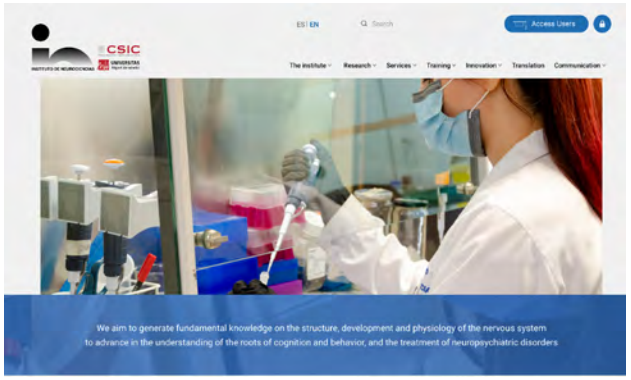
El Instituto de Neurociencias UMH-CSIC apareció **619 veces en los medios de comunicación** en 2021, superando ligeramente la registrada en 2019 (607). La tendencia de aumento de los impactos que comenzó en 2017 parece estar recuperándose. Estos impactos han sido el resultado de 14 comunicados de prensa enviados a los medios de comunicación en 2021.

Aceda al informe completo de los impactos en medios

- **Renovación de nuestro sitio web**

Hemos renovado nuestro sitio web, mejorando su atractivo y accesibilidad mediante la adición de material multimedia.

Visite la nueva web del IN para más información



Awards and Distinctions 2021

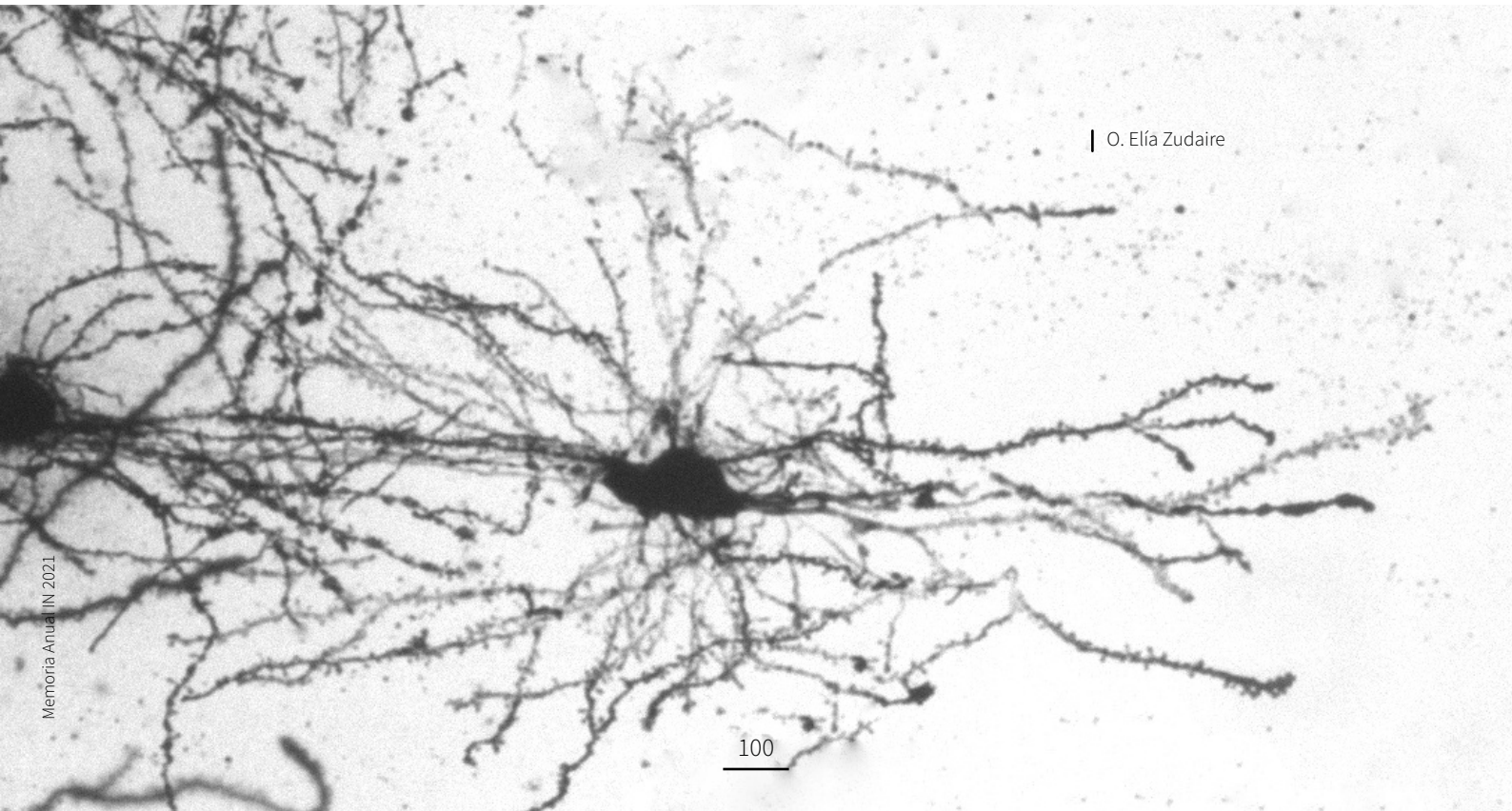
Dr. Ángela Nieto Toledano, winner of the l'Oréal-UNESCO For Women in Science Award.

Dr. Guillermina López Bendito, election as a member of the Mediterranean Science Selection by MEDNIGHT.

Dr. Juan Antonio Moreno Bravo, Olympus Award for young researchers.

Dr. Juan Lerma, election as Vice-Chair of the European Brain Council.

Dr. Felix Leroy, election as a member of the European Academy of Young Researchers.



O. Elía Zudaire

Colaboraciones y Alianzas

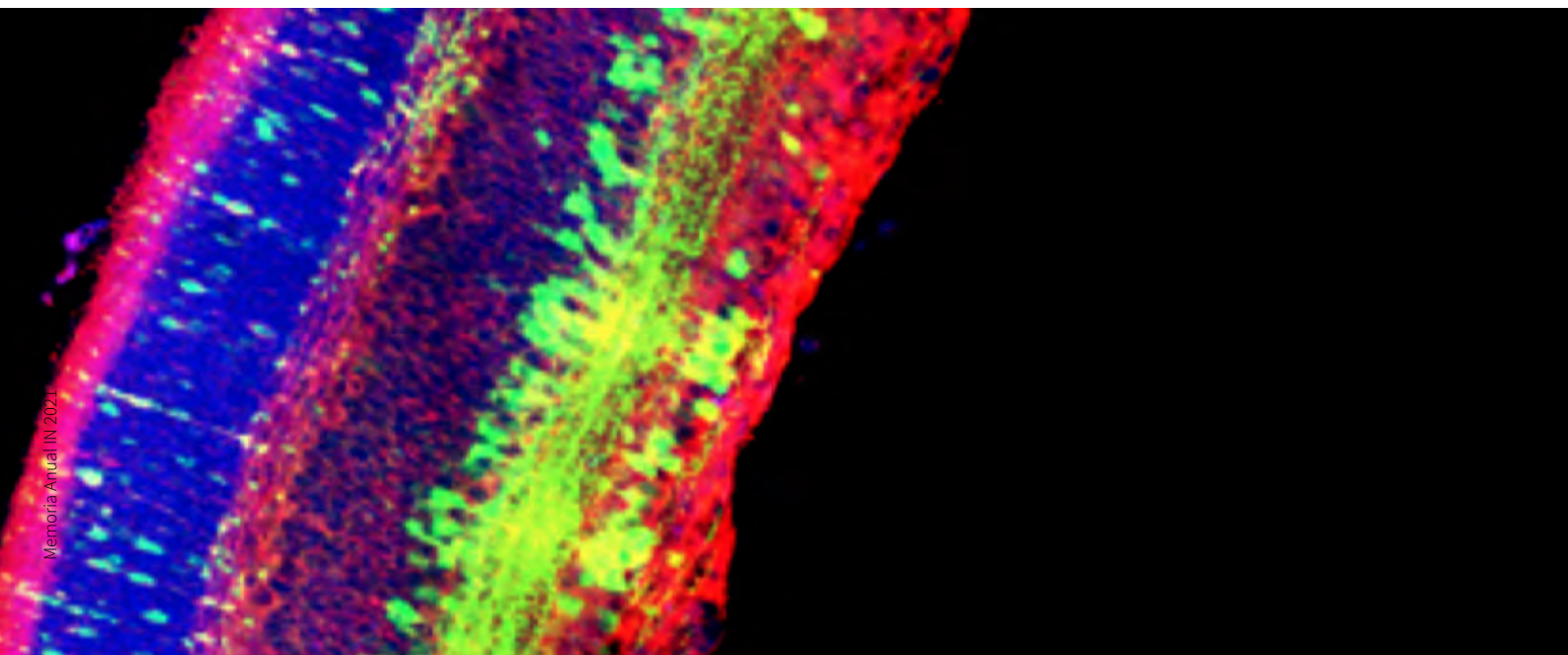
Existen colaboraciones regulares entre investigadores del IN y científicos de las instituciones de investigación biomédica más prestigiosas. Se fomenta la participación de los investigadores del IN en las Redes Europeas de Excelencia, proyectos integrados y redes internacionales de formación (MTI), así como en plataformas tecnológicas de alto rendimiento, para facilitar la movilidad con los laboratorios asociados.

El Premio "Remedios Caro Almela" en Neurobiología del Desarrollo, apoyado por fondos privados, es otorgado por el IN. Este destacado y bien considerado premio internacional ha sido buscado constantemente por los principales neurocientíficos con sede en Europa, ha identificado de manera confiable a algunos de los principales líderes en neurociencia del desarrollo europea y ha logrado llamar la atención sobre el Instituto.

El IN ha establecido colaboraciones con instituciones públicas y privadas como:

- Agencia Valenciana de Innovación (AVI-GVA)
- ISABIAL, FISABIO and other clinical research institutes
- Asociación Española Contra el Cáncer
- Universidad San Pablo CEU
- Universidad Católica de Murcia (UCAM)

El carácter internacional de nuestros programas docentes, Máster y Doctorado, es fundamental para ampliar nuestra presencia en las primeras etapas de formación de investigadores y competir por los mejores estudiantes.



SOMMa y Acreditación de Excelencia “Severo Ochoa”

El IN, un Centro de Excelencia Severo Ochoa Center

El Instituto de Neurociencias renovó su acreditación como Centro de Excelencia Severo Ochoa en 2018, que fue otorgado por primera vez en 2014. Esta acreditación busca impulsar la ciencia española mediante el reconocimiento de los centros de investigación de vanguardia y el apoyo a ellos para mejorar su impacto, liderazgo científico internacional y competitividad. Los proponentes exitosos tienen el premio a la Excelencia por un período de 5 años y reciben un presupuesto adicional de 1 millón de euros por año durante los cuatro primeros años. Actualmente, 28 centros cuentan con la acreditación de Centros de Excelencia 'Severo Ochoa'. Cubren una amplia gama de disciplinas científicas, desde ciencias de la vida y medicina, matemáticas, química, física, ingeniería, hasta humanidades y ciencias sociales.

Estos centros junto con las Unidades de Excelencia "María de Maeztu" constituyen **SOMMa: Los Centros "Severo Ochoa" y la Alianza de Unidades de Excelencia "María de Maeztu"**. Esta alianza tiene como objetivo atraer y nutrir el talento científico y promover la investigación innovadora, siguiendo los principios de excelencia, integridad, revisión externa por pares, competitividad y cooperación internacional.

Visite la web de SOMMa website para más información

EXCELENCIA SEVERO OCHOA

Chair of Neurobiology

Remedios Caro Almela

Richard Morris & Constantino Sotelo

Cátedra de Neurobiología Remedios Caro Almela

La Cátedra remedios Caro Almela de Neurobiología fue creada en el año 2000 como resultado de la iniciativa filantrópica de Fernando Martínez Ramos y su familia para honrar la memoria de su difunta esposa Remedios Caro Almela. Después de varias renovaciones, la financiación proporcionada por la familia Martínez-Caro busca mantener viva la memoria de su querida madre y promover la investigación del sistema nervioso, tanto en condiciones normales como patológicas, con un enfoque en el estudio del desarrollo del sistema nervioso.

Desde su creación y hasta su jubilación en 2012, el profesor Constantino Sotelo fue el Presidente, desarrollando un excelente trabajo durante más de 10 años. En 2013, el profesor Richard Morris fue nombrado nuevo presidente. Profesor de Neurociencias de la Universidad de Edimburgo y miembro de la Royal Society, Richard Morris ha hecho innumerables contribuciones a la neurobiología del aprendizaje y la memoria. Algunos de sus principales logros científicos incluyen el desarrollo del laberinto de agua, conocido como Morris Water Maze, el descubrimiento del papel de los receptores NMDA en el aprendizaje y la memoria, el desarrollo de la hipótesis del etiquetado y captura sináptica, y los descubrimientos sobre la neurobiología del conocimiento previo (esquema), etc.

Profesor Constantino Sotelo (2000-2012) Profesor del CNRS en Francia y Director de la Unidad 106 del INSERM, Hospital de la Salpetriere, París.

El profesor Sotelo ha contribuido ampliamente a nuestro conocimiento sobre la anatomía y la función del cerebelo y ha realizado estudios pioneros sobre la plasticidad neuronal y la regeneración axonal. Actualmente, es profesor emérito en el Institute de la Vision de París.

Profesor Richard Morris (2013-presente) Profesor de Neurociencia en la Universidad de Edimburgo y Miembro de la Royal Society.

El profesor Morris ha realizado innumerables contribuciones a la neurobiología del aprendizaje y la memoria, aplicando conceptos y técnicas de trabajo que permiten el desarrollo de nuevas terapias para la enfermedad de Alzheimer, entre otras.

Visite la web para más información

Premio Remedios Caro Almela

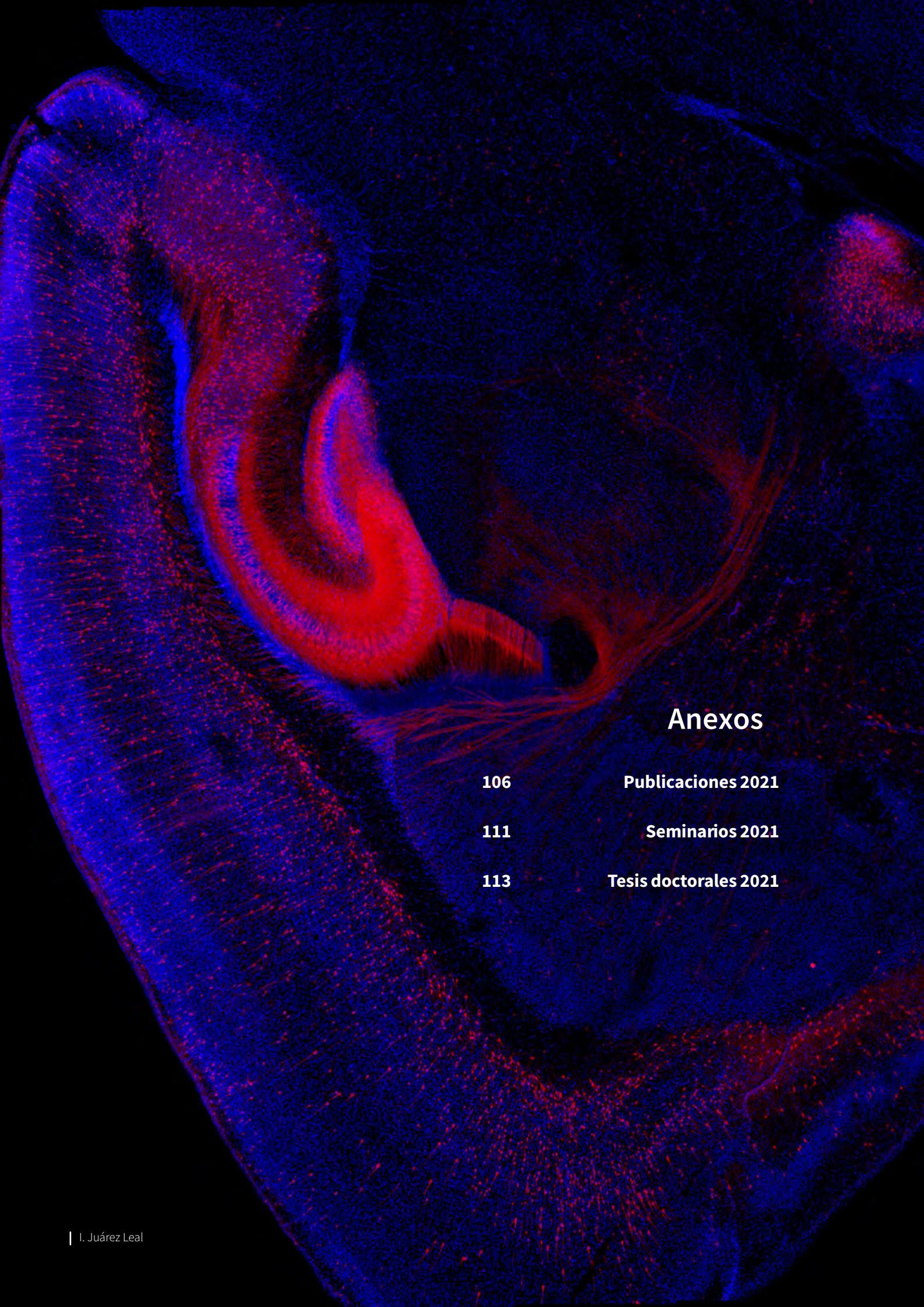
Dr. Pierre Vanderhaeghen, 2021

El jurado del **Premio Remedios Caro Almela** otorgó el X Premio al profesor **Pierre Vanderhaegen**, Director del Laboratorio de Células Madre y Neurobiología del Desarrollo del Centro viB-KU de Lovaina para la Investigación sobre el Cerebro y sus Enfermedades (Bélgica).

El Dr. Vanderhaegen fue galardonado por su trabajo pionero en la implantación de células madre pluripotentes en circuitos funcionales, lo que representa un nuevo enfoque para investigar los mecanismos del desarrollo neuronal y abre numerosas posibilidades para la terapia celular en el sistema nervioso. Se hizo especial hincapié en "*la originalidad de su trabajo, la relevancia de sus numerosas contribuciones al campo de la neurobiología del desarrollo y su trabajo centrado en un gran problema durante muchos años. En particular, su trabajo pionero en la implantación de células madre pluripotentes en circuitos cerebrales funcionales abrió numerosas posibilidades para la terapia celular en el sistema nervioso. Su investigación también ha contribuido a revelar aspectos básicos del desarrollo que nos permiten comprender mejor cómo ha aparecido una estructura con la complejidad de la corteza cerebral humana*".

Este prestigioso Premio fue otorgado anteriormente a Barry Dickson (2006), François Guillemot (2007), Rüdiger Klein (2008), Steve Wilson (2009), Christine Holt (2011), Magdalena Götz (2013), Silvia Arber (2015), Alain Chedotal (2017) y Óscar Marín (2019).

Visite la web del Premio Remedios Caro Almela Prize para más información



Anexos

106 Publicaciones 2021

111 Seminarios 2021

113 Tesis doctorales 2021

I. Juárez Leal

Publicaciones

A protocol for in ovo electroporation of chicken and snake embryos to study forebrain development Cardenas A, Borrell V 2021 **STAR Protocls**, 2(3) 100692. 10.1016/j.xpro.2021.100692

A unique bipartite Polycomb signature regulates stimulus-response transcription during development. Kitazawa T, Machlab D, Joshi O, Maiorano N, Kohler H, Ducret S, Kessler S, Gezelius H, Soneson C, Papasaikas P, López-Bendito G, Stadler MB, Rijli FM 2021 **Nat Genet** 53, 3, 379 10.1038/s41588-021-00789-z

Acute Increase in Blood alpha CGRP at Maximal Exercise and Its Association to Cardiorespiratory Fitness, Carbohydrate Oxidation and Work Performed: An Exploratory Study in Young Men. Aracil-Marco A, Sarabia JM, Pastor D, Guillén S, López-Grueso R, Gallar J, Moya-Ramón M 2021 **Biology** (Basel) 10 8 783 10.3390/biology10080783

Adenosine A2A Receptors Contribute to the Radial Migration of Cortical Projection Neurons through the Regulation of Neuronal Polarization and Axon Formation Alçada-Morais S, Gonçalves N, Moreno-Juan V, Andres B, Ferreira S, Marques JM, Magalhães J, Rocha JMM, Xu X, Partidário M, Cunha RA, López-Bendito G, Rodrigues RJ 2021 **Cereb Cortex** 31, 12, 5652-5663 10.1093/cercor/bhab188

Astrocytes and neurons share region-specific transcriptional signatures that confer regional identity to neuronal reprogramming. Herrero-Navarro Á, Puche-Aroca L, Moreno-Juan V, Sempere-Ferràndez A, Espinosa A, Susín R, Torres-Masjoan L, Leyva-Díaz E, Karow M, Figueres-Oñate M, López-Mascaraque L, López-Atalaya JP, Berninger B, López-Bendito G 2021 **Sci Adv** 7, 15. 10.1126/sciadv.abe8978

Bilateral visual projections exist in non-teleost bony fish and predate the emergence of tetrapods Vigouroux. RJ, Duroure K, Vougny J, Albadri S, Kozulin P, Herrera E, Nguyen-Ba-Charvet K, Braasch I, Suárez R, Del Bene F, Chédotal A 2021 **Science** 372, 6538, 150-156. 10.1126/science.abe7790

Body-fat sensor triggers ribosome maturation in the steroidogenic gland to initiate sexual maturation in *Drosophila*. Juarez-Carreño S, Vallejo DM, Carranza-Valencia J, Palomino-Schätzlein M, Ramon-Cañellas P, Santoro R, de Hartog E, Ferres-Marco D, Romero A, Peterson HP, Ballesta-Illan E, Pineda-Lucena A, Dominguez M, Morante J 2021 **Cell Rep** 37, 2, 109830. 10.1016/j.celrep.2021.109830

Cannabidiol and Sertraline Regulate Behavioral and Brain Gene Expression Alterations in an Animal Model of PTSD. Gasparyan A, Navarrete F, Manzanares J 2021 **Front Pharmacol** 12, 694510. 10.3389/fphar.2021.694510

Cannabidiol Modulates Behavioural and Gene Expression Alterations Induced by Spontaneous Cocaine Withdrawal. Gasparyan A, Navarrete F, Rodríguez-Arias M, Miñarro J, Manzanares J 2021 **Neurotherapeutics** 18, 1, 615-623. 10.1007/s13311-020-00976-6

Cannabidiol prevents priming- and stress-induced reinstatement of the conditioned place preference induced by cocaine in mice. Calpe-López C, Gasparyan A, Navarrete F, Manzanares J, Miñarro J, Aguilar MA 2021 **J Psychopharmacol** 35,7, 864-874 2,69881E+14. 10.1177/0269881120965952

Constitutive phosphorylation as a key regulator of TRPM8 channel function. Rivera B, Moreno C, Lavanderos B, Hwang JY, Fernández-Trillo J, Park KS, Orio P, Viana F, Madrid R, Pertusa M 2021 **J Neurosci** 41,41, 8475-8493. 10.1523/JNEUROSCI.0345-21.2021

Control of protein synthesis and memory by GluN3A-NMDA receptors through inhibition of GIT1/mTORC1 assembly. Conde-Dusman MJ, Dey PN, Elía-Zudaire Ó, Rabaneda LG, García-Lira C, Grand T, Briz V, Velasco ER, Andero R, Niñerola S, Barco A, Paoletti P, Wesseling JF, Gardoni F, Tavalin SJ, Perez-Otaño I 2021 **eLife** 10. 10.7554/eLife.71575

Deciphering the Action of Perfluorohexyloctane Eye Drops to Reduce Ocular Discomfort and Pain Delicado-Miralles M, Velasco E, Díaz-Tahoces A, Gallar J, Acosta MC, Aracil-Marco A 2021 **Front Med** (Lausanne) 8, 709712. 10.3389/fmed.2021.709712

Defining microRNA signatures of hair follicular stem and progenitor cells in healthy and androgenic alopecia patients. Mohammadi P, Nilforoushzadeh MA, Youssef KK, Sharifi-Zarchi A, Moradi S, Khosravani P, Aghdami R, Taheri P, Hosseini Salekdeh G, Baharvand H, Aghdami N 2021 **J Dermatol Sci** 101, 1, 49-57. 10.1016/j.jdermsci.2020.11.002

Development of the hypersecretory phenotype in the population of adrenal chromaffin cells from prehypertensive SHRs. Peña Del Castillo JG, Segura-Chama P, Rincón-Heredia R, Millán-Aldaco D, Giménez-Molina Y, Villanueva J, Gutiérrez LM, Hernández-Cruz A 2021 **Pflugers Arch** 473, 11, 1775-1793. 10.1007/s00424-021-02614-2

Differences in Gene Expression of Endogenous Opioid Peptide Precursor, Cannabinoid 1 and 2 Receptors and Interleukin Beta in Peripheral Blood Mononuclear Cells of Patients With Refractory Failed Back Surgery Syndrome Treated With Spinal Cord Stimulation: Markers of Therapeutic Outcomes? De Andrés J, Navarrete-Rueda F, Fabregat G, García-Gutiérrez MS, Monsalve-Dolz V, Harutyunyan A, Mínguez-Martí A, Rodriguez-Lopez R, Manzanares J 2021 **Neuromodulation** 24, 1, 49-60. 10.1111/ner.13111

Differentiation of human adult-derived stem cells towards a neural lineage involves a dedifferentiation event prior to differentiation to neural phenotypes. Bueno C, Martínez-Morga M, García-Bernal D, Moraleda JM, Martínez S 2021 **Sci Rep** 11, 1, 12034 10.1038/s41598-021-91566-9

Effects of Percutaneous Electrolysis on Endogenous Pain Modulation: A Randomized Controlled Trial Study Protocol. Varela-Rodríguez S, Sánchez-González JL, Sánchez-Sánchez JL, Delicado-Miralles M, Velasco E, Fernández-de-Las-Peñas C, Calderón-Díez L 2021 **Brain Sci** 11, 6, 801. 10.3390/brainsci11060801

Expression of the cold thermoreceptor TRPM8 in rodent brain thermoregulatory circuits. Ordás P, Hernández-Ortego P, Vara H, Fernández-Peña C, Reimúndez A, Morenilla-Palao C, Guadaño-Ferraz A, Gomis A, Hoon M, Viana F, Señarís R 2021 **J Comp Neurol** 529, 1, 234-256. 10.1002/cne.24694

Facing biology's open questions Rupert Sheldrake's heretical hypothesis turns 40. Gomez-Marin A 2021 **Bioassays** 43, 6 e2100055. 10.1002/bies.202100055

Failures of nerve regeneration caused by aging or chronic denervation are rescued by restoring Schwann cell c-Jun. Wagstaff LJ, Gomez-Sanchez JA, Fazal SV, Otto GW, Kilpatrick AM, Michael K, Wong LY, Ma KH, Turmaine M, Svaren J, Gordon T, Arthur-Farraj P, Velasco-Aviles S, Cabedo H, Benito C, Mirsky R, Jessen KR 2021 **eLife** 10. 10.7554/eLife.62232

Functional Interactions between Entorhinal Cortical Pathways Modulate Theta Activity in the Hippocampus Lopez-Madrona VJ, Canals S 2021 **Biology** (Basel) 10, 8, 692. 10.3390/biology10080692

Hierarchical Control of Visually-Guided Movements in a 3D-Printed Robot Arm Matić A, Valerjev P, Gomez-Marin A 2021 **Front Neurorobot** 15, 755723. 10.3389/fnbot.2021.755723

Publicaciones

Increased network centrality of the anterior insula in early abstinence from alcohol. Bordier C, Weil G, Bach P, Scuppa G, Nicolini C, Forcellini G, Pérez-Ramirez U, Moratal D, Canals S, Hoffmann S, Hermann D, Vollstädt-Klein S, Kiefer F, Kirsch P, Sommer WH, Bifone A 2021 **Addict Biol** 27, 1, e13096. 10.1111/adb.13096

Increased P2x2 receptors induced by amyloid-beta peptide participates in the neurotoxicity in alzheimer's disease. Godoy PA, Mennickent D, Cuchillo-Ibáñez I, Ramírez-Molina O, Silva-Grecchi T, Panes-Fernández J, Castro P, Sáez-Valero J, Fuentealba J 2021 **Biomed Pharmacother** 142, 111968. 10.1016/j.biopha.2021.111968

Information Transmission in Delay-Coupled Neuronal Circuits in the Presence of a Relay Population Sánchez-Claros J, Pariz A, Valizadeh A, Canals S, Mirasso CR 2021 **Front Syst Neurosci** 15, 705371. 10.3389/fnsys.2021.705371

Interneuron Heterotopia in the Lis1 Mutant Mouse Cortex Underlies a Structural and Functional Schizophrenia-Like Phenotype. Garcia-Lopez R, Pombero A, Estirado A, Geijo-Barrientos E, Martinez S 2021 **Front Cell Dev Biol** 9, 693919. 10.3389/fcell.2021.693919

Materialities, Space, Mind: archaeology of visual cognition. Millan-Pascual R, Martinez LM, Alonso-Pablos D, Blanco MJ, Criado-Boado F 2021 **Trabajos de Prehistorisa** 78, 1, 7-25. 10.3989/tp.2021.12262

Medium spiny neurons activity reveals the discrete segregation of mouse dorsal striatum. Alegre-Cortés J, Sáez M, Montanari R, Reig R 2021 **eLife** 10, 10.7554/eLife.60580

Natural Polyhydroxy Flavonoids, Curcuminoids, and Synthetic Curcumin Analogs as a7 nAChRs Positive Allosteric Modulators. Ximenis M, Mulet J, Sala S, Sala F, Criado M, González-Muñiz R, Pérez de Vega MJ 2021 **Int J Mol Sci** 22, 2, 973. 10.3390/ijms22020973

Netrin 1-Mediated Role of the Substantia Nigra Pars Compacta and Ventral Tegmental Area in the Guidance of the Medial Habenular Axons. Company V, Andreu-Cervera A, Madrigal MP, Andrés B, Almagro-García F, Chédotal A, López-Bendito G, Martinez S, Echevarría D, Moreno-Bravo JA, Puelles E 2021 **Front Cell Dev Biol** 9, 682067. 10.3389/fcell.2021.682067

Neurogenesis similarities in different human adult stem cells. Bueno C, Martinez S 2021 **Neural Regen Res** 16, 1, 123-124. 10.4103/1673-5374.286967

Neuroimaging reveals functionally distinct neuronal networks associated with high-level alcohol consumption in two genetic rat models. Pallarés V, Dudek M, Moreno A, Pérez-Ramírez Ú, Moratal D, Haaranen M, Ciccocioppo R, Sommer WH, Canals S, Hyytiä P 2021 **Behav Pharmacol** 32, 2&3, 229-238. 10.1097/FBP.0000000000000582

Non-muscle myosin II activation: adding a classical touch to ROCK. Carmena A 2021 **Small GTPases** 12, 3, 161-166. 10.1080/21541248.2019.1671148

Non-productive angiogenesis disassembles ASS plaque-associated blood vessels. Alvarez-Vergara MI, Rosales-Nieves AE, March-Diaz R, Rodriguez-Perinan G, Lara-Ureña N, Ortega-de San Luis C, Sanchez-Garcia MA, Martin-Bornez M, Gómez-Gálvez P, Vicente-Munuera P, Fernandez-Gomez B, Marchena MA, Bullones-Bolanos AS, Davila JC, Gonzalez-Martinez R, Trillo-Contreras JL, Sanchez-Hidalgo AC, Del Toro R, Scholl FG, Herrera E, Trepel M, Körbelin J, Escudero LM, Villadiego J, Echevarria M, de Castro F, Gutierrez A, Rabano A, Vitorica J, Pascual A 2021 **Nat Commun** 12, 1, 3098. 10.1038/s41467-021-23337-z

Novel competition test for food rewards reveals stable dominance status in adult male rats. Costa DF, Moita MA, Marquez C 2021 **Sci Rep** 11, 1, 14599. 10.1038/s41598-021-93818-0

Pairing Binge Drinking and a High-Fat Diet in Adolescence Modulates the Inflammatory Effects of Subsequent Alcohol Consumption in Mice. González-Portilla M, Montagud-Romero S, Navarrete F, Gasparyan A, Manzanares J, Miñarro J, Rodríguez-Arias M 2021 **Int J Mol Sci** 22, 10. 10.3390/ijms22105279

Pilot RNAi Screen in *Drosophila* Neural Stem Cell Lineages to Identify Novel Tumor Suppressor Genes Involved in Asymmetric Cell Division. Manzanero-Ortiz S, de Torres-Jurado A, Hernández-Rojas R, Carmena A 2021 **Int J Mol Sci** 22, 21. 10.3390/ijms222111332

Plasma ACE2 species are differentially altered in COVID-19 patients. García-Ayllón MS, Moreno-Pérez O, García-Arriaza J, Ramos-Rincón JM, Cortés-Gómez MÁ, Brinkmalm G, Andrés M, León-Ramírez JM, Boix V, Gil J, Zetterberg H, Esteban M, Merino E, Sáez-Valero J 2021 **FASEB J** 35, 8 e21745. 10.1096/fj.202100051R

Relation between Alpha-Synuclein and Core CSF Biomarkers of Alzheimer's Disease. Monge-García V, García-Ayllón MS, Sáez-Valero J, Sánchez-Payá J, Navarrete-Rueda F, Manzanares-Robles J, Gasparini-Berenguer R, Romero-Lorenzo R, Cortés-Gómez MA, Monge-Argilés JA 2021 **Medicina** (Kaunas) 57, 9, 954. 10.3390/medicina57090954

Reversed Polarity bi-tDCS over M1 during a Five Days Motor Task Training Did Not Influence Motor Learning. A Triple-Blind Clinical Trial. Flix-Díez L, Delicado-Miralles M, Gurdiel-Álvarez F, Velasco E, Galán-Calle M, Lerma Lara S 2021 **Brain Sci** 11, 6. 10.3390/brainsci11060691

SFRP1 modulates astrocyte-to-microglia crosstalk in acute and chronic neuroinflammation. Rueda-Carrasco J, Martin-Bermejo MJ, Pereyra G, Mateo MI, Borroto A, Brosseron F, Kummer MP, Schwartz S, López-Atalaya JP, Alarcon B, Esteve P, Heneka MT, Bovolenta P 2021 **EMBO Rep** 22, 11 e51696. 10.15252/embr.202051696

Sodium Channel Blockers Modulate Abnormal Activity of Regenerating Nociceptive Corneal Nerves After Surgical Lesion. Luna C, Mizerska K, Quirce S, Belmonte C, Gallar J, Acosta MC, Meseguer V 2021 **Invest Ophthalmol Vis Sci** 62, 1, 2. 10.1167/iovs.62.1.2

Specification of oxytocinergic and vasopressinergic circuits in the developing mouse brain. Madrigal MdP, Jurado S 2021 **Commun Biol** 4, 1, 586. 10.1038/s42003-021-02110-4

Subclinical social anxiety in healthy young adults: Cortisol and subjective anxiety in response to acute stress. Mirete M, Molina S, Villada C, Hidalgo V, Salvadoir A 2021 **An Psicol-Spain** 37, 3, 432-439. 10.6018/analesps.483411

Sublayer- and cell-type-specific neurodegenerative transcriptional trajectories in hippocampal sclerosis. Cid E, Marquez-Galera A, Valero M, Gal B, Medeiros DC, Navarron CM, Ballesteros-Esteban L, Reig-Viader R, Morales AV, Fernandez-Lamo I, Gomez-Dominguez D, Sato M, Hayashi Y, Bayés À, Barco A, Lopez-Atalaya JP, de la Prida LM 2021 **Cell Rep** 35, 10, 109229. 10.1016/j.celrep.2021.109229

Tangential Intrahypothalamic Migration of the Mouse Ventral Premamillary Nucleus and Fgf8 Signaling. López-González L, Alonso A, García-Calero E, de Puelles E, Puelles L 2021 **Front Cell Dev Biol** 9, 676121. 10.3389/fcell.2021.676121

Publicaciones

Tau phosphorylation by glycogen synthase kinase 3 beta modulates enzyme acetylcholinesterase expression. Cortés-Gómez MÁ, Llorens-Álvarez E, Alom J, Del Ser T, Avila J, Sáez-Valero J, García-Ayllón MS 2021 **J Neurochem** 157, 6, 2091-2105 10.1111/jnc.15189

Temporal Dynamics and Neuronal Specificity of Grin3a Expression in the Mouse Forebrain. Murillo A, Navarro AI, Puelles E, Zhang Y, Petros TJ, Pérez-Otaño I 2021 **Cereb Cortex** 31, 4, 1914-1926 10.1093/cercor/bhaa330

The Acquisition of Culturally Patterned Attention Styles Under Active Inference Constant. A, Tschantz ADD, Millidge B, Criado-Boado F, Martinez LM, Müeller J, Clark A 2021 **Front Neurorobot** 15, 729665. 10.3389/fnbot.2021.729665

The administration of sertraline plus naltrexone reduces ethanol consumption and motivation in a long-lasting animal model of post-traumatic stress disorder. Gasparyan A,Navarrete F, Manzanares J 2021 **Neuropharmacol** 189, 108552. 10.1016/j.neuropharm.2021.108552

The apolipoprotein receptor LRP3 compromises APP levels. Cuchillo-Ibañez I, Lennol MP, Escamilla S, Mata-Balaguer T, Valverde-Vozmediano L, Lopez-Font I, Ferrer I, Sáez-Valero J 2021 **Alzheimers Res Ther** 13, 1, 181. 10.1186/s13195-021-00921-5

The importance of urgency in decision making based on dynamic information. Ferrucci L, Genovesio A, Marcos E 2021 PLoS **Comput Biol** 17, 10 e1009455. 10.1371/journal.pcbi.1009455

The regulation of cortical neurogenesis. Villalba A, Gotz M Borrel, V 2021 **Curr Top Dev Biol** 142, 1-66 10.1016/bs.ctdb.2020.10.003

Unilateral Corneal Insult Also Alters Sensory Nerve Activity in the Contralateral Eye. Luna C, Quirce S, Aracil-Marco A, Belmonte C, Gallar J, Acosta MC 2021 **Front Med** 8, 767967. 10.3389/fmed.2021.767967

When the Part Mirrors the Whole: Interactions Beyond Simple Location. Gomez-Marin A, Arnau J 2021 **Front Psychol** 11, 523885. 10.3389/fpsyg.2020.523885

Wnt1 Role in the Development of the Habenula and the Fasciculus Retroflexus. Company V, Moreno-Cerdá A, Andreu-Cervera A, Murcia-Ramón R, Almagro-García F, Echevarría D, Martínez S, Puelles E 2021 **Front Cell Dev Bio**l 9, 755729. 10.3389/fcell.2021.755729

A Blueprint for Cancer-Related Inflammation and Host Innate Immunity. García-López L, Adrados I, Ferres-Marco D, Dominguez M 2021 **Cells** 10, 11, 3211. 10.3390/cells10113211

Autophagy in axonal and presynaptic development. Crawley O, Grill B 2021 **Curr Opin Neurobiol** 69, 139-148. 10.1016/j.conb.2021.03.011

Behavior Individuality: A Focus on *Drosophila* melanogaster. Molla-Albaladejo R, Sanchez-Alcaniz JA 2021 **Front Physiol** 12, 719038. 10.3389/fphys.2021.719038

CB2 Receptor Involvement in the Treatment of Substance Use Disorders. Navarrete F, García-Gutiérrez MS, Gasparyan A, Navarro D, Manzanares J 2021 **Biomolecules** 11, 11, 1556. 10.3390/biom11111556

Cellular Mechanisms Involved in Cerebellar Microzonation. Sotelo C 2021 **Neuroscience** 462 SI 56-69. 10.1016/j.neuroscience.2020.01.019

Cilia, ciliopathies and hedgehog-related forebrain developmental disorders. Andreu-Cervera A, Catala M, Schneider-Maunoury S 2021 **Neurobiol Dis** 150, 105236. 10.1016/j.nbd.2020.105236

GABA(B) receptor-modulation of thalamocortical dynamics and synaptic plasticity. Sanchez-Vives MV, Barbero-Castillo A, Perez-Zabalza M, Reig R 2021 **Neuroscience** 456, 131-142 10.1016/j.neuroscience.2020.03.011

Genetic and activity dependent-mechanisms wiring the cortex: Two sides of the same coin. Bragg-Gonzalo L, De Leon Reyes NS, Nieto M 2021 **Semin Cell Dev Biol** 118, 24-34. 10.1016/j.semcdb.2021.05.011

Inflammatory Biomarkers in Addictive Disorders. Morcuende A, Navarrete F, Nieto E, Manzanares J, Femenía T 2021 **Biomolecules** 11, 12, 1824. 10.3390/biom11121824

Kainate receptors, homeostatic gatekeepers of synaptic plasticity. Valbuena S, Lerma J 2021 **Neuroscience** 456, 17-26. 10.1016/j.neuroscience.2019.11.050

Losing balance: Kainate receptors and psychiatric disorders comorbidities. ValbuenaS, Lerma J 2021 **Neuropharmacol** 191, 108558. 10.1016/j.neuropharm.2021.108558

MiRNAs in early brain development and pediatric cancer: At the intersection between healthy and diseased embryonic development. Prieto-Colomina A, Fernández V, Chinnappa K, Borrell V 2021 **BioEssays** 43, 7 e2100073. 10.1002/bies.202100073

Optical Assessment of Nociceptive TRP Channel Function at the Peripheral Nerve Terminal. Aleixandre-Carrera F, Engelmayer N, Ares-Suarez D, Acosta MC, Belmonte C, Gallar J, Meseguer V, Binshtok AM 2021 Int J Mol Sci 22, 2, 481. 10.3390/ijms22020481

Role of Cannabidiol in the Therapeutic Intervention for Substance Use Disorders. Navarrete F, García-Gutiérrez MS, Gasparyan A, Austrich-Olivares A, Manzanares J 2021 **Front Pharmacol** 12, 626010. 10.3389/fphar.2021.626010

Spontaneous activity in developing thalamic and cortical sensory networks Martini FJ, Guillamón-Vivancos T, Moreno-Juan V, Valdeolmillos M, López-Bendito G 2021 **Neuron** 109, 16, 2519-2534. 10.1016/j.neuron.2021.06.026

Static magnetic stimulation in the central nervous system: a systematic review. Viudes-Sarrion N, Velasco E, Delicado-Miralles M, Lillo-Navarro C 2021 **Neurol Sci** 42, 5, 1733-1749. 10.1007/s10072-021-05156-8

The association of telomere length with substance use disorders: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Navarro-Mateu F, Husky M, Cayuela-Fuentes P, Álvarez FJ, Roca-Vega A, Rubio-Aparicio M, Chirlaque MD, Cayuela ML, Martínez S, Sánchez-Meca J 2021 **Addiction** 116, 8, 1954-1972. 10.1111/add.15312

Transcriptome and epigenome analysis of engram cells: Next-generation sequencing technologies in memory research. Fuentes-Ramos M, Alaiz-Noya M, Barco A 2021 **Neurosci Biobehav Rev** 127, 865-875. 10.1016/j.neubiorev.2021.06.010

With the Permission of Microtubules: An Updated Overview on Microtubule Function During Axon Pathfinding. Sánchez-Huertas C, Herrera E 2021**Front Mol Neurosci** 14, 759404.10.3389/04

Publicaciones

Editoriales

Cannabidiol Treatment in Neurotherapeutic Interventions. Gonzalez-Cuevas G, Garcia-Gutierrez MS, Navarrete F, de Guglielmo G, Manzanares J 2021 **Front Pharmacol** 12, 752292. 10.3389/fphar.2021.752292

The Extracellular Environment in Controlling Neuronal Migration During Neocortical Development.Hirota Y, Ohtaka-Maruyama C, Borrell V 2021 **Front Cell Dev Bio**l 9, 673825. 10.3389/fcell.2021.673825

The Search for Biomarkers in Psychiatry. Garcia-Gutierrez MS, Manzanares J, Navarrete F 2021 **Front Psychiatry** 12, 720411. 10.3389/fpsyt.2021.720411

Neurogenesis similarities in different human adult stem cells. Bueno C, Martinez S 2021 **Neural Regen Res** 16, 1, 123-124. 10.4103/1673-5374.286967

Promisomics and the Short-Circuiting of Mind. Gomez-Marin A 2021 **eNeuro** 8, 2. 10.1523/ENEURO.0521-20.2021

Protomapped by the pros: Proneural factors pattern cortex folding. Borrell, Victor 2021 **Neuron** 109, 18, 2797-2799. 10.1016/j.neuron.2021.08.007

Virtual meeting, real and sound science: report of the 17th Meeting of the Spanish Society for Developmental Biology (SEBD-2020) Virtual Meeting. 18th to 20th November 2020. Araújo SJ, Almudi I, Bozal-Basterra L, Casares F, Casas-Tintó S, Escalante A, García-Moreno F, Losada-Pérez M, Maeso I, Marcon L, Ocaña O, Pampliega O, Rada-Iglesias Á, Rayon T, Sharpe J, Sutherland JD, Villa Del Campo C, Barrio R 2021 **Int J Dev Biol** 65, 7-9, 457-464. 10.1387/ijdb.210005rb

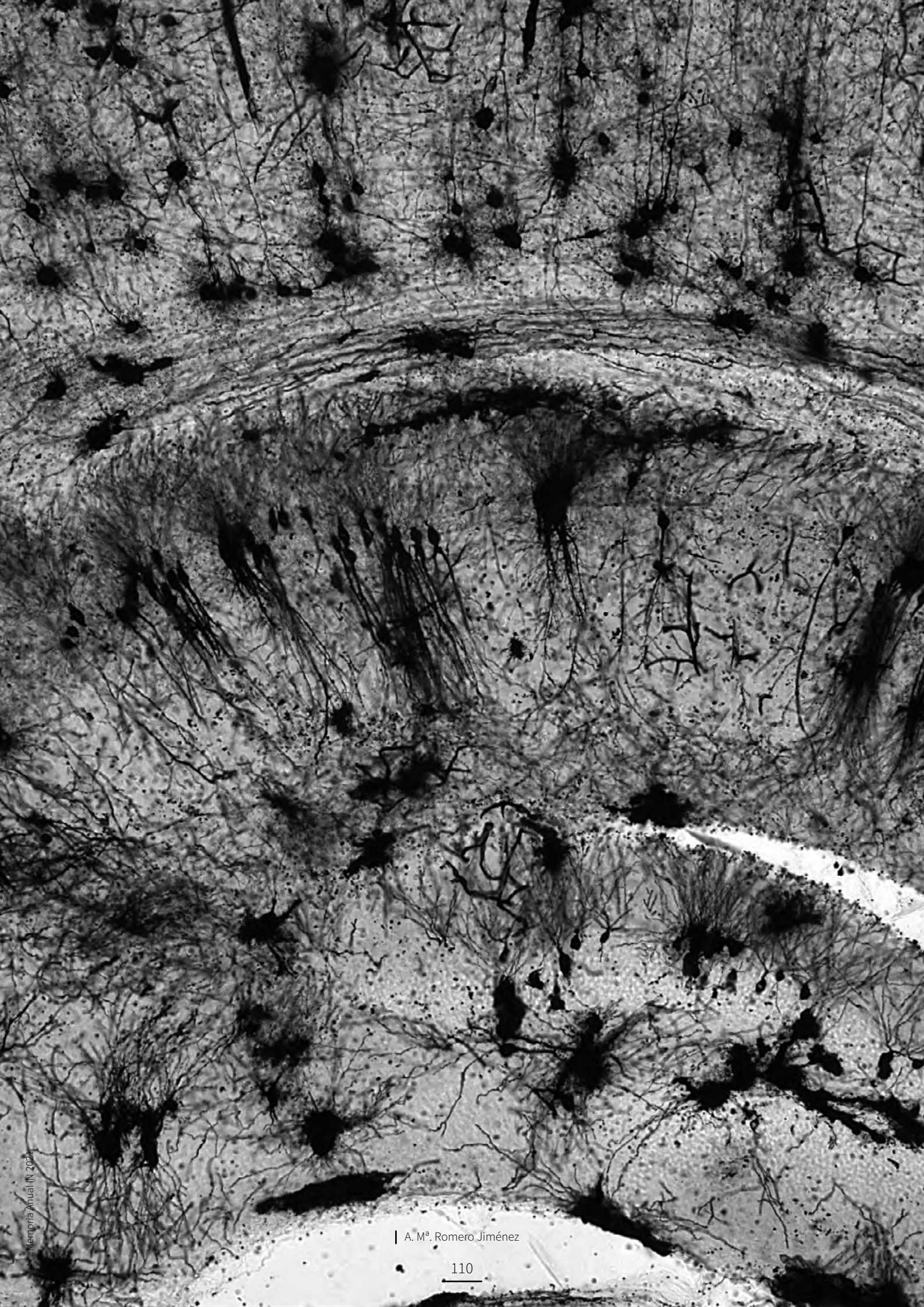
Capítulos de libros y reseñas

Are You Interested or Afraid of Working on EMT? Nieto MA 2021 **Methods Mol Biol** 2179, 19-28. 10.1007/978-1-0716-0779-4_4

The regulation of cortical neurogenesis. Villalba A, Goetz M, Borrell V 2021 **Curr Top Dev Biol** 142, 1-66. 10.1016/bs.ctdb.2020.10.003

Feeling and Knowing: Making Minds Conscious. Gomez-Marin A 2021 **Science** 374, 6568, 696-696. 10.1126/science.abm6378

The Brain from Inside Out. Gomez-Marin A 2021 **Curr Biol** 31, 5, R221-R223. 10.1016/j.cub.2021.01.101



Seminarios

Dr. Luis Martínez-Otero Instituto de Neurociencias, Alicante *Material Minds: Exploring the Interactions between Predictive Brains, Cultural Artefacts, and Embodied Visual Search.*

Dr. Jaime de la Rocha IDIBAPS, Barcelona *The dynamics of evidence accumulation during decision making.*

Dr. Diego Gomez-Nicola School of Biological Sciences, University of Southampton, Southampton, UK *Microglial dynamics in health and disease*

Dr. Luis Puelles Universidad de Murcia, Murcia *Critical comparison of prosomeric and columnar brain models*

Dr. Ivan Rodríguez Geneva University, Geneva, Switzerland *The sick sense is in the nose.*

Dr. María Robles Institute of Medical Psychology, LMU, Munich, Germany *Sleep-wake cycles shape proteome and phosphoproteome dynamics in brain.*

Dr. Oliver Collignon Université Catholique de Louvain, Louvain-la-Neuve, Belgium *Brain development under sensory deprivation and restoration.*

Dra. Irene Miguel-Aliaga Imperial College London, London, UK *The second brain of a simpler gut.*

Dr. Francesco Papaleo IIT Central Research Labs Genova, Genova, Italy *Circuits of Emotion Discrimination.*

Dr. Maria Llorens-Martin Centro de Biología Molecular Severo Ochoa-CSIC-UAM, Madrid A*dult hippocampal neurogenesis in physiology and disease.*

Dra. Monika Schönauer University of Freiburg, Freiburg, Germany *Imaging Memory Consolidation in Wakefulness and Sleep.*

Dr. Laura Cancedda Italian Institute of Technology, Genova, Italy *Treating neurodevelopmental disorders: challenges, issues, problems, concerns, difficulties, harms, worries, doubts, but we need to start from somewhere.*

Dr. Juan Antonio Moreno-Bravo Instituto de Neurociencias, Alicante *Local and Long-range Cerebellar Connectivity.*

Dr. Xiang Yu School of Life Sciences, Peking University, Peking, China *Regulating of early wiring of the sensory cortices by experience and molecules.*

Dr. Jose Carlos Pastor Pareja School of Life Sciences, Tsinghua University, Beijing, China A*typical basement membranes: secretion, assembly and roles in the nervous system.*

Dr. Paola Arlotta Harvard University, Cambridge, USA *Molecular Logic of Cortical Development.*

Dr. Ian Wickersham Brain and Cognitive Sciences, MIT, Cambridge, USA *Viral techniques for studying neural circuitry.*

Dr. Felix Leroy Instituto de Neurociencias, Alicante *CRH release from the pre-frontal cortex to the lateral septum regulates social recognition*

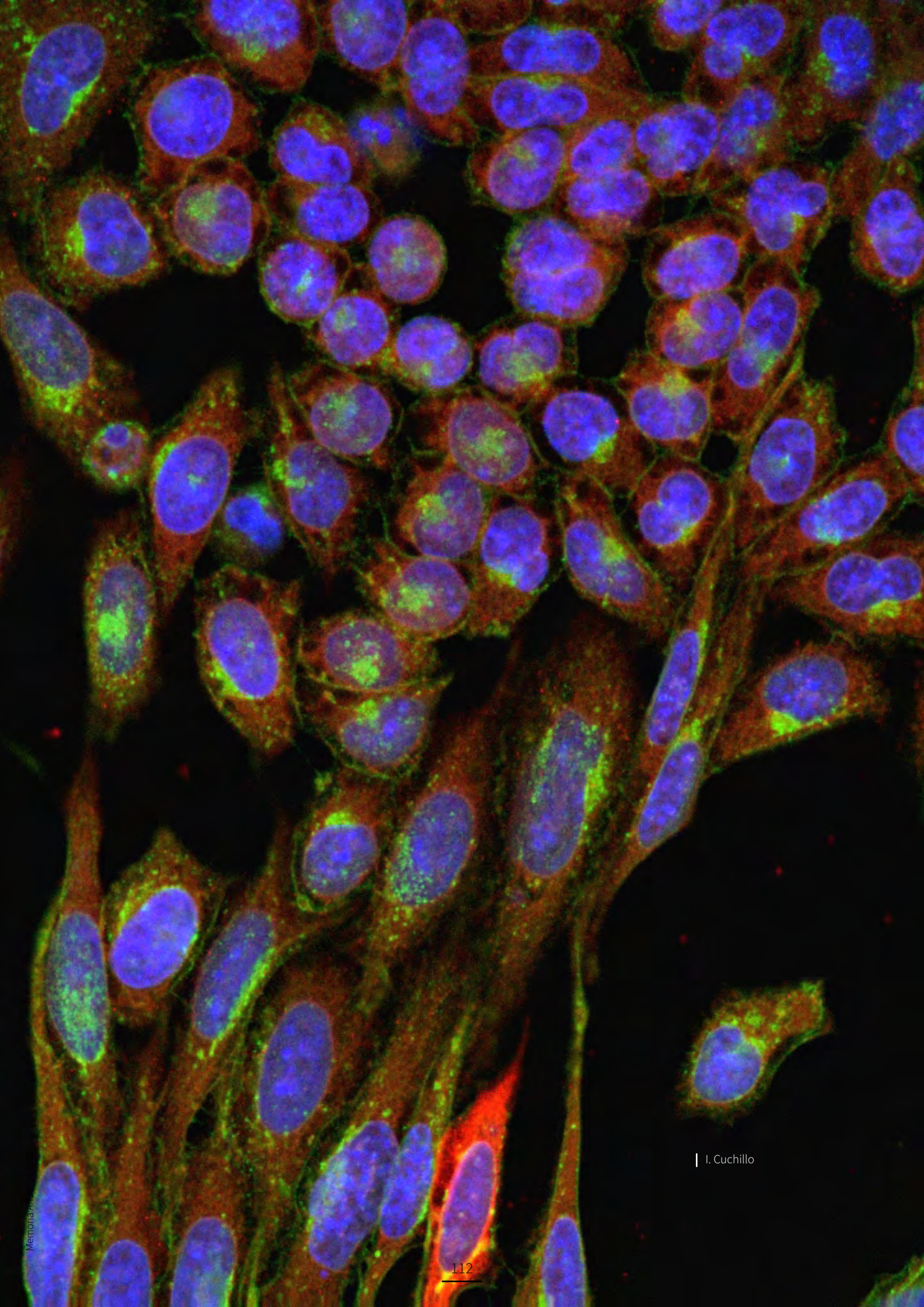
Dr. Rohini Kuner University of Heidelberg (Heidelberg, Germany) *Sumoylation in sensory neurons regulates neuropathy and pain.*

Dr. Albert Quintana Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona *Dissecting neuropathology in mitochondrial disease: one neuron at a time.*

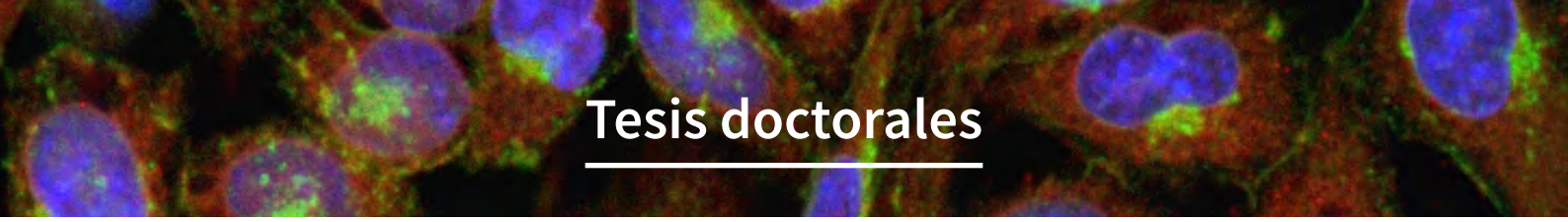
Dr. Pierre Vanderhaeghen VIB-KU Leuven Center for Brain & Disease Research, Leuven, Belgium *Remedios Caro Almela Lecture 2021 - Linking development and evolution of the human brain*

Dr. Tansu Celikel School of Psychology, Georgia Tech, Atlanta, US *Deconstructing the sense of touch.*

Dra. Francesca Bartolini Columbia University, New York, USA *Emerging Roles of the Microtubule Cytoskeleton in Synaptic Pathology and Axonal Degeneration.*



I. Cuchillo



Tesis doctorales

Chinnappa, Kaviya
Regulation of Cerebral Cortex Development and Expansion by MIR3607
Dr. Víctor Borrell Franco

Company Devesa, Verónica
New Insights into Development of the Habenular Complex and the Fasciculus Retroflexus
Dr. Eduardo De Puelles Martínez
Dr. Diego Echevarría Aza

Conde Dusman, María José
GluN3A-NMDA Receptors regulate protein synthesis by controlling the assembly of GIT1-mTORC1 complexes.
Dra. Isabel Pérez Otaño

Eed, Amr Fawzy Kamel
Functional and Structural Substrates of Increased Dosage OG Grik4 Gene Elucidated Using Multi-modal MRI.
Dr. Juan Lerma Gómez

García Asencio, Francisco
The Role of Prrx1 In Mouse Development and Vascular Biology
Dra. Ángela Nieto Toledano

García López, Lucía
Role of PI3K/AKT/PTEN in tumorigenesis: A link between inflammation and reprogramming of the host metabolism.
Dra. María Domínguez Castellano
Dr. Santiago Nahuel Villegas Nieto

Gasparyan, Ani
Efectos del Cannabidiol en un nuevo modelo animal de trastorno de estrés postraumático.
Dr. Jorge Manzanares Robles
Dr. Francisco Navarrete Rueda

González Iglesias, Ainara
Intron Detention As A Mechanism To Tightlly Control The Timing Of Neural Differentiation.
Dra. Ángela Nieto Toledano

Gupta, Saurabh
Hierarchy and Flexibility in Caenorhabditis Elegans Foraging.
Dr. Alejandro Gómez Marín

Herrero Navarro, Álvaro
Region Specific Glia-To-Neuron Reprogramming:A Step Forward To Neuroan Repair.
Dra. Guillermina López Bendito

Murillo Bartolomé, Álvaro
Effects of Glun3A silencing in Huntington's disease and systematic mapping of its expression in the mouse forebrain.
Dr. Isabel Pérez Otaño

Navarrón Izquierdo, Carmen
Transcriptional Regulatory Dynamics Underlying Neuroinflammation-Associated States of Microglia.
Dr. José Pascual López-Atalaya Martínez

Robles Picó, Rita Mariana
Local Circuits of the Mouse Granular Retrosplenia Cortex.
Dr. Salvador Martínez Pérez
Dr. Emilio Geijo Barrientos

Sáez García, María
The Impact Dopamine on Multisensory Information Processing in the Associative Striatum.
Dr. Ramón Reig García

Valiño Pérez, Arturo José
Divergence-Convergence ratios govern functional circuitry in the early visual pathway.
Dr. Luis Miguel Martínez Otero
Dr. Jorge Brotons Mas

Velasco Aviés, Sergio
Papel de las HDACs de la clase lla en la biología de las Células de Schwann.
Dr. Hugo Cabedo Martí

Memoria Anual 2021

INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS
Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)
Universidad Miguel Hernández (UMH)
http://in.umh-csic.es/

Av. Santiago Ramón y Cajal s/n
03550 San Juan de Alicante
Alicante

Diseño y maquetación: Sergio Javaloy Ballestero