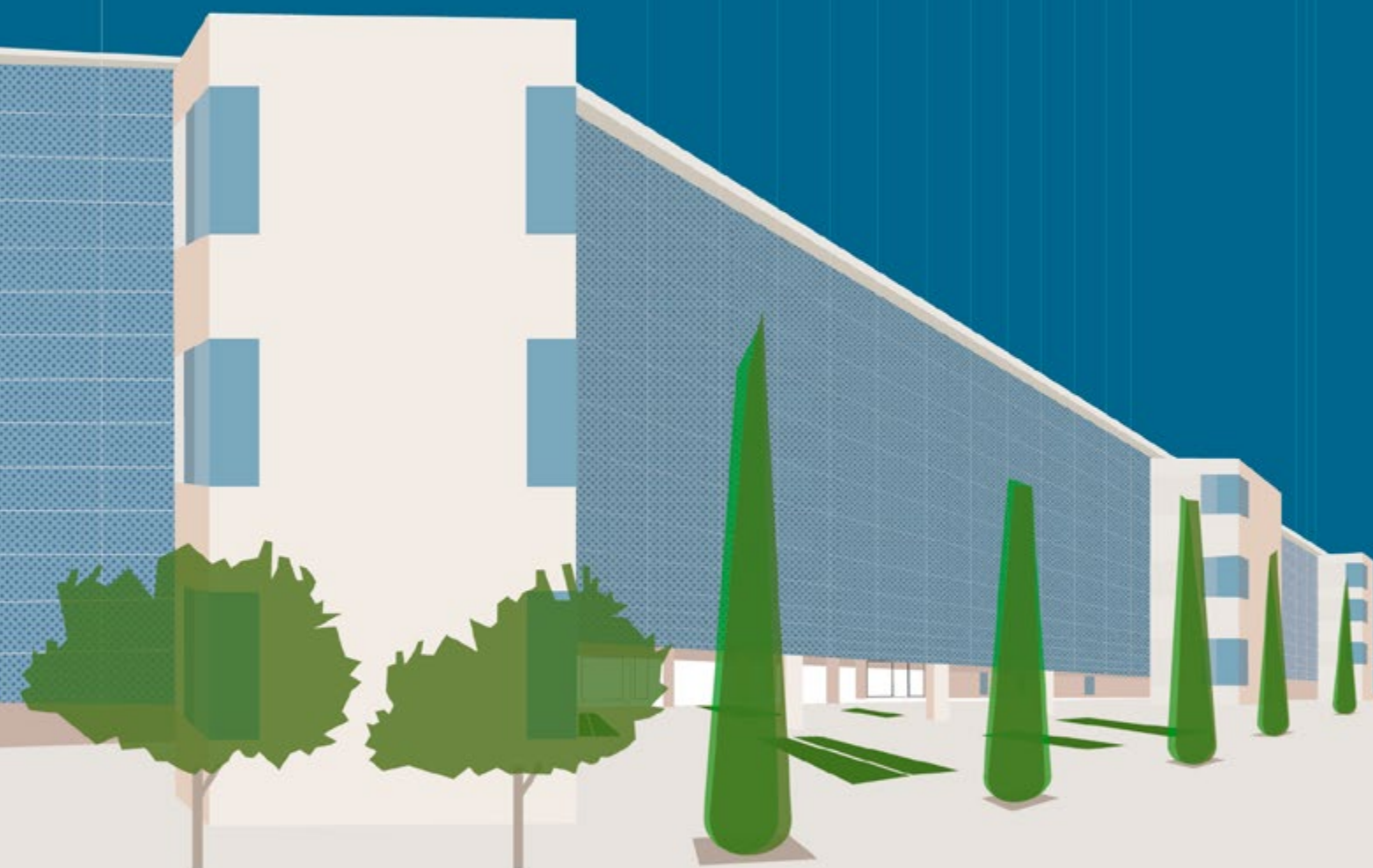


INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

Memoria Anual
2022





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 Sant Joan d'Alacant
Alicante

Diseño y maquetación: Rebeca de las Heras
Revisión: Elena Garrido

2023

Índice

Salutación	4
Quiénes somos	6
Dónde estamos	9
Qué hacemos	10
El Instituto en cifras	14
Plan Estratégico: de departamentos a Programas científicos	16
Grupos de investigación	22
Instalaciones y Servicios	168
Investigaciones destacadas	180
Eventos Científicos	183
Educación y formación	186
Innovación: UCIE	194
Traslación	195
Actividades de comunicación	196
Premios y distinciones	198
Colaboraciones y Alianzas	199
Acreditaciones y distinciones	202
Cátedra de Neurobiología: Remedios Caro Almela	204
Anexos	206
Publicaciones 2022	206
Publicaciones 2022	207
Editoriales 2022	219
Libros 2022	219
Seminarios 2022	220
Tesis Doctorales 2022	223

Salutación

El 2022 ha sido un año marcado por la renovación. En este año hemos puesto en marcha el **nuevo Plan Estratégico para el período 2022-2025**, empezando con el lanzamiento de ocho Programas de Investigación en el mes de enero, programas que definen las líneas estratégicas de desarrollo del IN para los próximos años.

En los primeros meses del año también renovamos completamente nuestra página web para ofrecer un aspecto más moderno e ilustrar mejor la variedad de tareas y objetivos de nuestro instituto, que van más allá de las tareas de investigación, e incluyen programas de formación de nuevos investigadores, comunicación a la sociedad y traslación a la clínica o la industria de nuestros descubrimientos.

Otros importantes hitos este año han sido la obtención del distintivo de igualdad concedido por el CSIC,

la renovación de la oficina UCIE financiada por la Agencia Valenciana de Innovación, y la renovación de la Cátedra de Neurobiología "Remedios Caro Almela". El nuevo acuerdo con la familia Martínez Caro garantiza la continuidad por dos nuevas ediciones del prestigioso Premio Internacional de Neurobiología del Desarrollo auspiciado por esta Cátedra.

Durante 2022, **el IN ha aumentado el número y la calidad de las publicaciones científicas** y ha atraído financiación de agencias



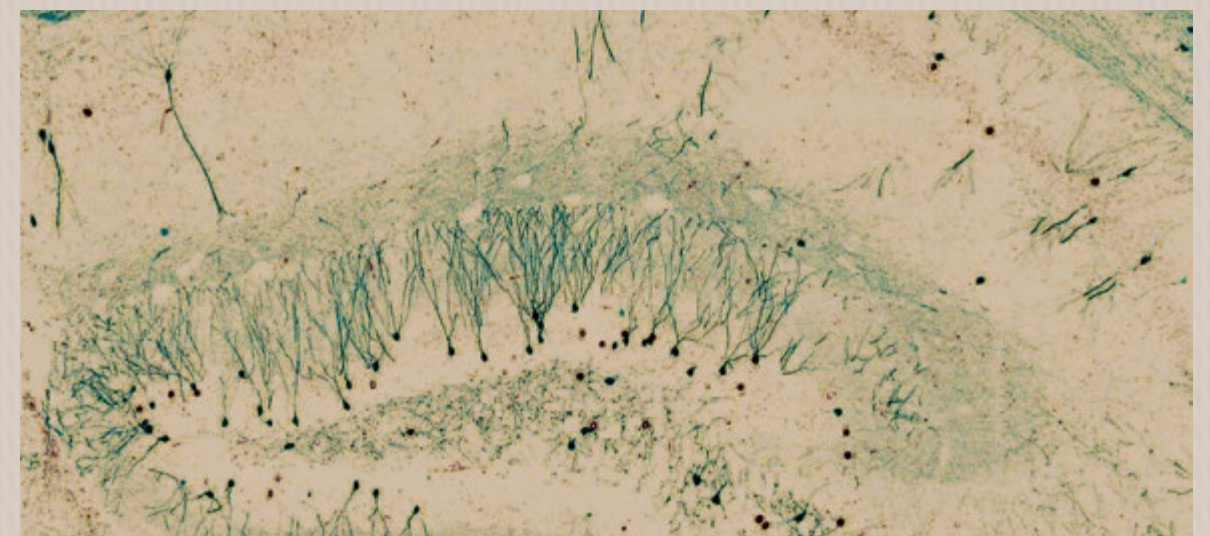
Dr. Ángel Barco
Director del Instituto de Neurociencias

y fundaciones internacionales, europeas, españolas y regionales. Con la normalización de la actividad académica tras la pandemia **también hemos batido nuestro anterior récord de tesis doctorales defendidas en un año.**

Este año también se ha caracterizado por los importantes reconocimientos concedidos a investigadores del IN y algunas visitas destacadas, como la del Premio Nobel de Medicina de 2021, el Dr. David Julius, y la ministra de Ciencia e Innovación D^a Diana Morant.

Finalmente, en noviembre confirmamos la renovación por tercera vez consecutiva de nuestra acreditación como Centro de Excelencia "Severo Ochoa", una distinción otorgada por el Ministerio de Ciencia e Innovación que distingue a los mejores centros de investigación de España y que mantendremos hasta 2027.

Todos estos logros han sido posibles **gracias a la dedicación de nuestro personal y al apoyo continuo de nuestras instituciones parentales**, el CSIC y UMH. Como cada año, me gustaría terminar esta breve introducción a la memoria de nuestra actividad anual agradeciendo a todos los empleados del IN, investigadores, técnicos y personal administrativo y de apoyo, su trabajo y dedicación. Sin ellos, ninguno de los logros comentados más arriba habría sido posible. Ese excepcional capital humano garantiza nuestra capacidad para superar los nuevos retos que están por llegar.



Universidad de Alicante

1985

Un grupo de investigadores se dedican a estudiar la estructura y funciones del sistema nervioso

Instituto Universitario

1990

Reconocimiento formal por la Universidad de Alicante

Unidad asociada

1995

Asociación con el Instituto Cajal CSIC

Universidad Miguel Hernández

1996

El instituto pasa a formar parte de recién creada Universidad Miguel Hernández de Elche

Centro mixto

1999

El instituto se convierte en centro mixto UMH-CSIC

Espacio propio

2001

Comienza la construcción del nuevo edificio

Traslado

2004

Los investigadores del IN se trasladan al edificio actual

Quiénes somos

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 350 personas dedican su talento y esfuerzo a progresar en la 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 tanto en 2018 como en 2022 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



Inauguración

2005

Su majestad la Reina Sofía inaugura oficialmente la nueva sede del Instituto

Consolider-Ingenio Grant

2007

El Instituto recibe el prestigioso proyecto Consolider para el desarrollo de sus investigaciones

Excelencia Severo Ochoa

2014

El Instituto logra la distinción de Centro de excelencia Severo Ochoa por su labor investigadora

Renovación Severo Ochoa

2018

Cuatro años después se renovó la distinción de Excelencia



20 años

2019

El Instituto celebra su 20 aniversario desde su constitución en 1999 como centro mixto CSIC-UMH

Excelencia Severo Ochoa

2022

Por tercera vez consecutiva, el IN obtiene su distinción como centro de Excelencia Severo Ochoa hasta el 2027

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 (UMH) de Elche. Durante este periodo, el 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.

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.

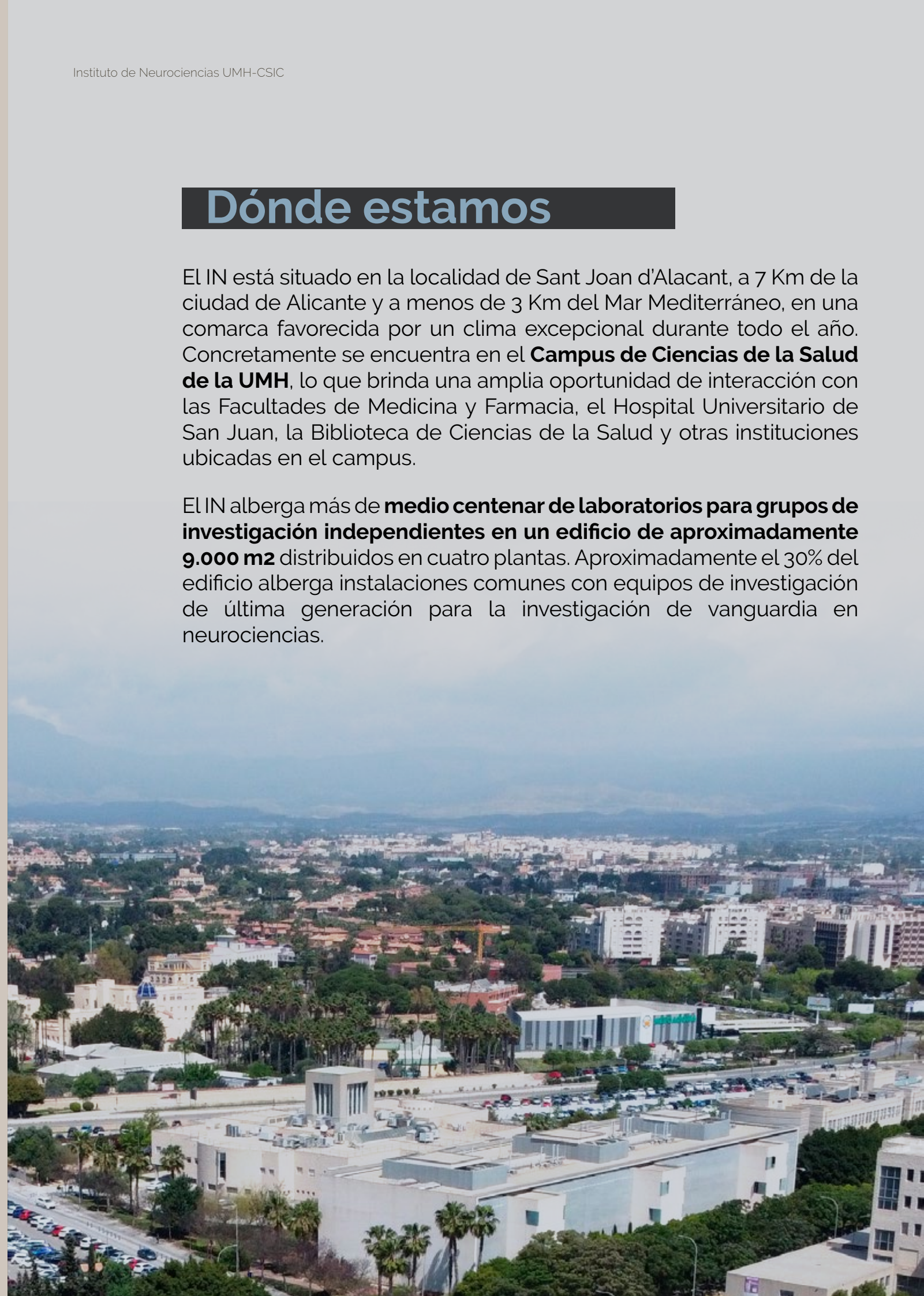
El incremento de personal ha sido tanto en investigadores jóvenes como senior, varios de ellos de reconocido prestigio internacional. La **beca de investigación Consolider-Ingenio** recibida en 2007 proporcionó una base sólida para el crecimiento y consolidación del IN como referencia nacional en la investigación en Neurociencia. Posteriormente, la acreditación como "**Centro de Excelencia Severo Ochoa**" en 2014 y su renovación en 2018 y en 2022 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 230 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.

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. Concretamente se encuentra 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.

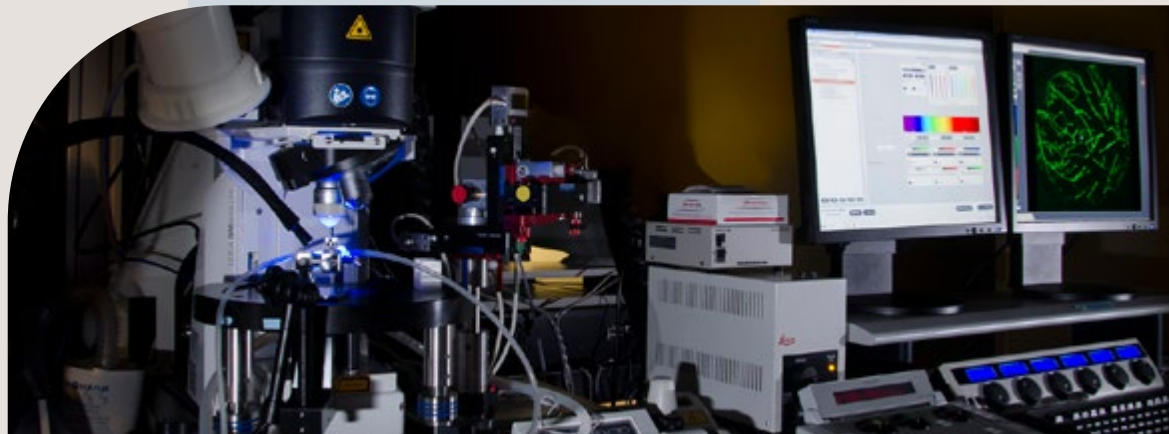
El IN alberga más de **medio centenar de laboratorios para grupos de investigación independientes en un edificio de aproximadamente 9.000 m²** distribuidos en cuatro plantas. Aproximadamente el 30% del edificio alberga instalaciones comunes con equipos de investigación de última generación para la investigación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



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:



Ejes de actuación

Eje de Investigación

Coordinadores: E. Herrera y J. Barbas

Realiza el seguimiento de nuestra 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 sirve de interlocutor con el Consejo Asesor Científico (SAB) externo que evalúa nuestra producción científica y asesora sobre la actividad investigadora y las estrategias del Instituto.

El panel de 6 miembros es altamente internacional, interdisciplinario y equilibrado en cuanto al género. Su composición actual es:



Prof. Carmen Sandi (Presidenta)

École Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL), CH

carmen.sandi@epfl.ch



Prof. María Blasco

Spanish National Cancer Research Centre - CNIO, Madrid, ES

mblasco@cni.es



Prof. Alain Chédotal

Institut de la Vision, Paris, FR

alain.chedotal@inserm.fr



Prof. Cornelius Gross

European Molecular Biology Laboratory (EMBL) Rome, IT

gross@embl.it



Prof. Michael Häusser

Wolfson Institute for Biomedical Research, UCL Division of Medicine, London, UK

m.hausser@ucl.ac.uk



Prof. Magdalena Götz

Helmholtz Zentrum München, Institute of Stem Cell Research, Neuherberg, DE

magdalena.goetz@helmholtz-muenchen.de

Eje de Formación

Coordinadores: E. de la Peña y E. Geijo

Supervisa nuestros diversos programas formativos. Estos incluyen:

- (Maestría de un año en Neurociencia llamada "Máster Internacional en Neurociencia: del laboratorio a la práctica clínica" (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.
- 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.).
- Cursos de liderazgo y oportunidades de carrera para postdoctorados.
- 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).

Eje de 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.

Eje de 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).

Eje de Comunicación

Coordinadores: S. Jurado y J.A. Moreno

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 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 2022, hemos crecido tanto en el número e impacto de nuestros artículos de investigación como en el volumen de financiación recibida.

112
predoc
Personal Investigador
Predoctoral
- 4% > 2021

46
titular
Personal Investigador
Titular
+ 2 % > 2021

13
contratado
Personal Investigador
Contratado
+ 18 % > 2021

106
apoyo
Personal Administrativo y
Técnico
+ 6 % > 2021

62
postdoc
Personal Investigador
Postdoctoral
+ 5 % > 2021

género

60
mujeres
40
hombres

origen

extranjeros
12%
nacionales
88%

Personal

publicaciones
web of Science

103
+ 9,7% > 2021

impacto **8,1**
factor de impacto (FI)
15+ % > 2021

89 proyectos activos
en 2022
+ 20% > 2021

Plan Estratégico: de departamentos a Programas científicos

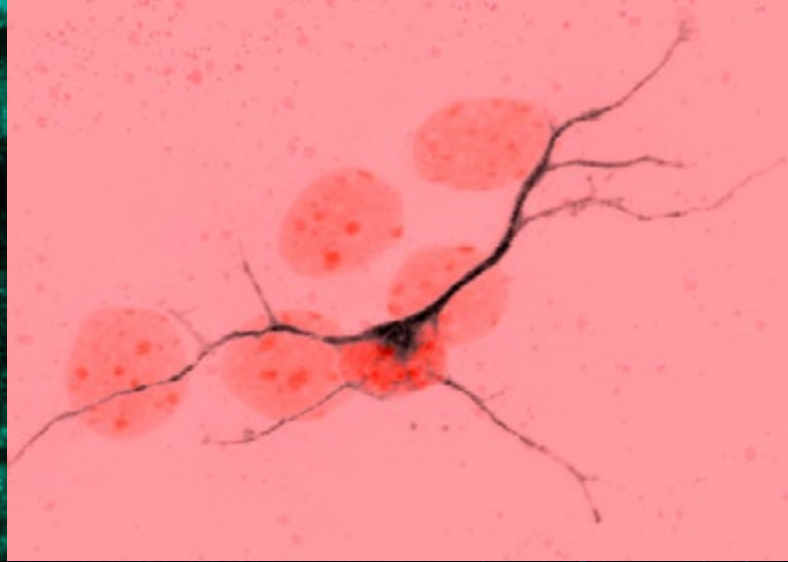
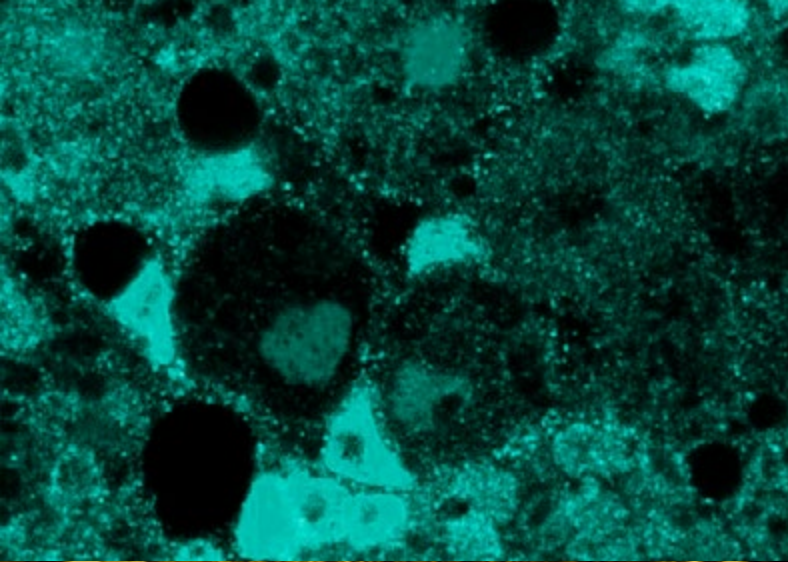
La principal unidad funcional de investigación en el Instituto de Neurociencias son los grupos de investigación (GI). Los GI varían en tamaño, de 3 a 25 miembros, y están compuestos tanto por investigadores como por personal técnico, contratados a través de una de nuestras instituciones madre, el CSIC o la UMH. Cada GI está vinculado a uno de los **tres departamentos** que han estructurado tradicionalmente el IN: **el departamento de Neurobiología del Desarrollo, el de Neurobiología Celular y de Sistemas y el de Neurobiología Molecular.**

Sin embargo, el crecimiento del IN y los cambios que se han producido en las neurociencias, con un aumento muy considerable de la interdisciplinaridad, han cambiado el foco de nuestras investigaciones, llevándonos a una estructura más enfocada en la resolución de cuestiones científicas concretas.

Programas Científicos

En 2022, hemos puesto en marcha ocho Programas Científicos presentados en el Plan Estratégico 2022-25 y en el renovado proyecto "Severo Ochoa". Los objetivos científicos de cada programa fueron identificados utilizando un enfoque bottom-up en el que los investigadores principales del IN, tanto junior como senior, delineamos y discutimos nuestros objetivos científicos más ambiciosos para buscar sinergias y colaboraciones.

Los **ocho programas científicos** cubren aspectos y tecnologías muy diversas e incluyen una representación transversal de los distintos grupos del IN. En algunos de los programas, el principal foco de investigación son las células que constituyen el sistema nervioso. Por ejemplo, el primer programa, dirigido por el Prof. Víctor Borrell, se centra en la caracterización y análisis de las células madre neuronales, mientras que el segundo programa, coordinado por la Prof. Angela

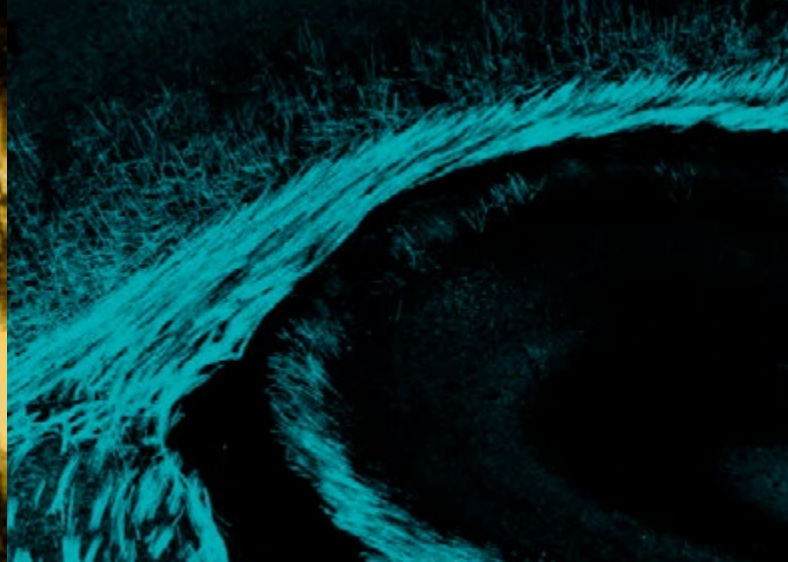
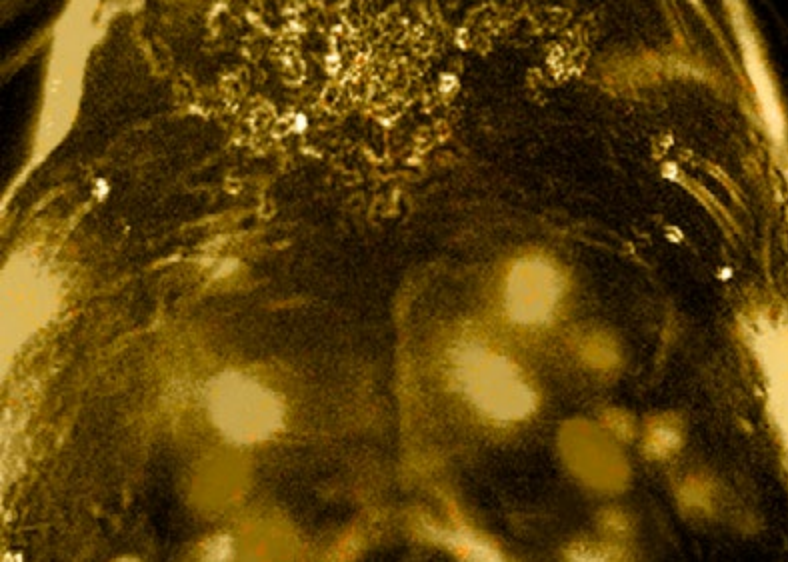


Sp1_ Regulación y diferenciación de células madre neurales

Director: Víctor Borrell Franco

Sp2_ Plasticidad celular en enfermedad y reparación cerebral

Directora: Ángela Nieto

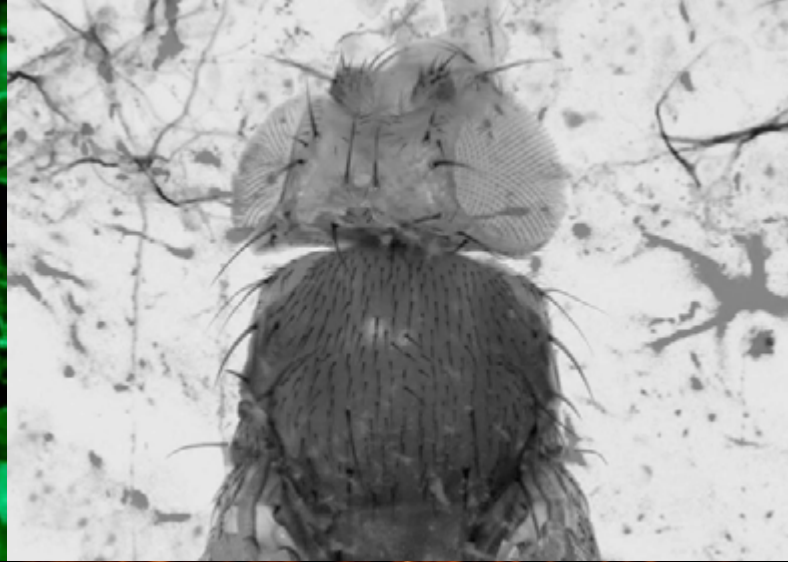
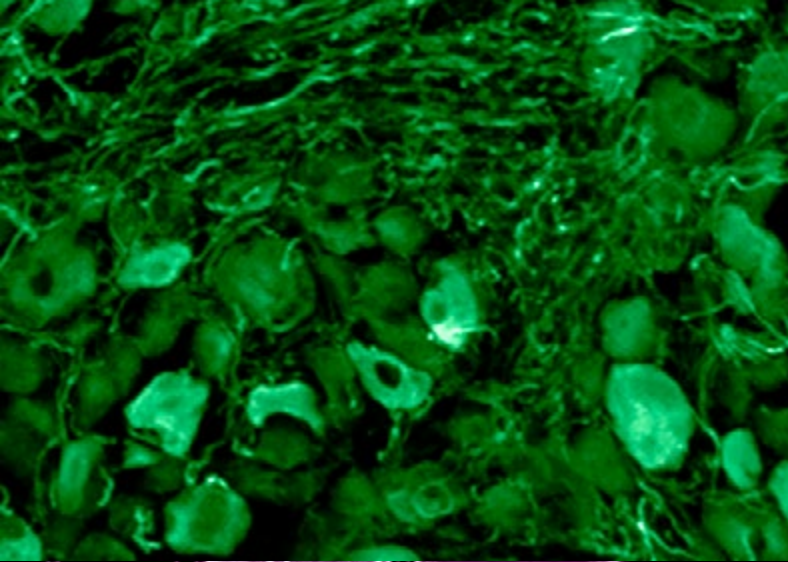


Sp3_ Construcción y adaptación de los circuitos neuronales en redes funcionales

Directora: Guillermina López-Bendito

Sp4_ Modulación sináptica de los circuitos neuronales y la conducta

Directora: Isabel Pérez Otaño

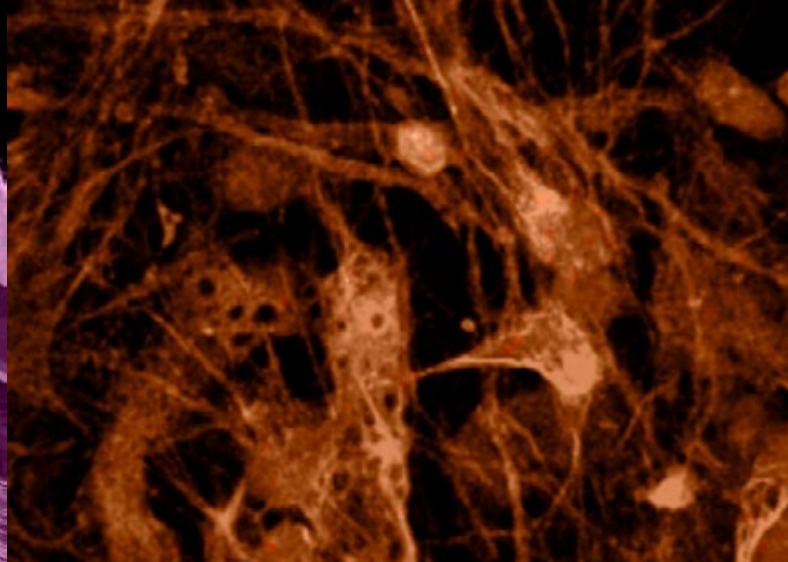


Sp5_ Neurobiología del dolor y la inflamación

Director: Félix Viana de la Iglesia

Sp6_ Bases genéticas y epigenéticas de la individualidad y el envejecimiento

Directora: María Domínguez Castellano



Sp7_ Cognición y comportamiento humano

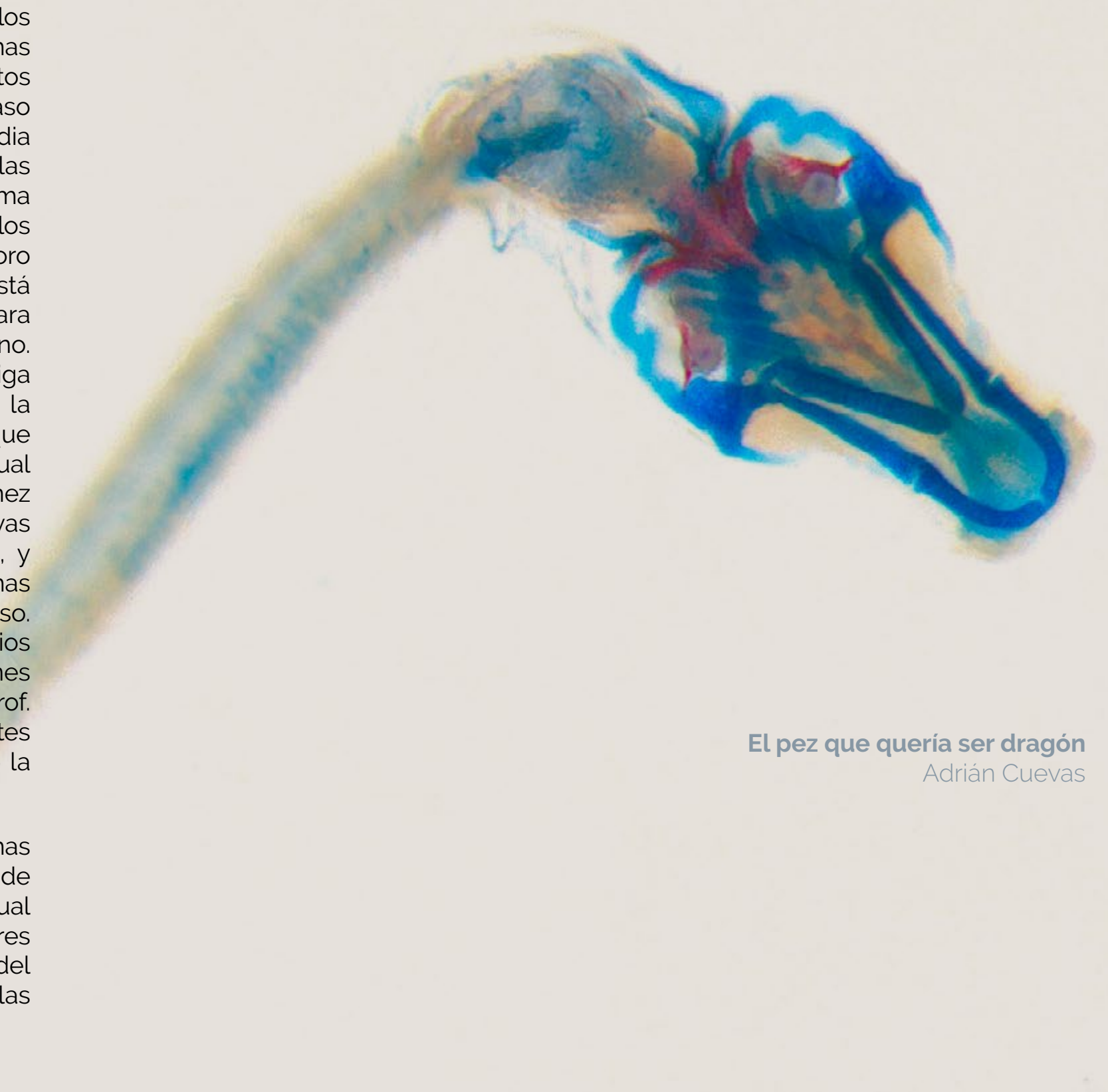
Director: Luis Martínez Otero

Sp8_ Investigación traslacional de las enfermedades neurológicas y psiquiátricas

Director: Jorge Manzanares Robles

Nieto, analiza y evalúa los cambios celulares que ocurren en los procesos tumorales y la degeneración. También tenemos programas que ponen el foco en cómo se forman y funcionan los circuitos neuronales y las consecuencias de su mal funcionamiento. Es el caso del programa que dirige la Prof. Guillermina López-Bendito, que estudia cómo se ensamblan los distintos sistemas sensoriales durante las fases embrionarias y las primeras semanas postnatales. El programa coordinado por la Prof. Isabel Pérez-Otaño busca comprender los principios que subyacen a la transmisión sináptica y al deterioro cognitivo asociados al envejecimiento una vez que el cerebro ya está formado. Otros programas utilizan aproximaciones holísticas para investigar la variabilidad interindividual y el comportamiento humano. Así, el programa coordinado por la Prof. María Domínguez investiga cómo los factores ambientales, patógenos y microorganismos, la dieta o el estrés, afectan al genoma y al epigenoma de las células que integran el sistema nervioso, y su impacto en variación interindividual y trayectorias vitales. El programa dirigido por el Dr. Luis Martínez aborda la variabilidad interindividual y las capacidades cognitivas en humanos, considerando el nivel socioeconómico, educativo, y demás aspectos culturales. Finalmente, los dos últimos programas se centran en la lucha contra las enfermedades del sistema nervioso. El que dirige el Dr. Félix Viana se dedica a desentrañar los principios neurológicos del dolor crónico y el prurito, dos síntomas muy comunes en personas de edad avanzada, mientras que el que dirige el Prof. Jorge Manzanares trata de identificar biomarcadores en pacientes con enfermedades neurológicas y trastornos psiquiátricos como la ansiedad, la depresión o las adicciones.

Nuestro objetivo con esta nueva estructuración en programas de investigación es fortalecer los vínculos entre los grupos de investigación, mejorar el desarrollo científico de cada grupo individual e impulsar nuevos proyectos comunes entre los investigadores del centro. De esta manera, esperamos contribuir al avance del conocimiento sobre el sistema nervioso y en la lucha contra las enfermedades neurológicas y trastornos psiquiátricos.



El pez que quería ser dragón
Adrián Cuevas

Grupos de investigación

Mecanismos transcripcionales y epigenéticos de la plasticidad neuronal

Ángel Barco

Neurogénesis y expansión cortical

Víctor Borrell

Control molecular de la mielinización axonal

Hugo Cabedo

Plasticidad de las redes neuronales

Santiago Canals

División asimétrica de células madre neurales en desarrollo y tumorigénesis

Ana Carmena

Transducción sensorial y nocicepción

Elvira de la Peña / Ana Gomis / Félix Viana

Biomarcadores de Imaging Traslacional

Silvia De Santis

Mecanismos de control del crecimiento y cáncer

María Domínguez

Neurofarmacología, Inmunobiología Molecular y Comportamiento

Teresa Femenía

Neurobiología ocular

Juana Gallar / María del Carmen Acosta

Electrofisiología de la corteza prefrontal

Emilio Geijo

Comportamiento de los organismos

Alex Gómez- Marín

Mecanismos moleculares de la neurosecreción

Luis M. Gutiérrez / Manuel Criado

Generación y regeneración de Circuitos Bilaterales

Eloisa Herrera

Neuromodulación Sináptica

Sandra Jurado

Circuitos neuronales en la visión y la acción

Andrea Kardamakis

Fisiología Sináptica

Juan Lerma

Cognición e interacciones sociales

Felix Leroy

Plasticidad Celular y Neuropatología

José P. López-Atalaya

Desarrollo, Plasticidad y Reprogramación de Circuitos Sensoriales

Guillermina López-Bendito

Neuropsicofarmacología traslacional de las enfermedades neurológicas y psiquiátricas

Jorge Manzanares

**Neurobiología de las enfermedades mentales,
neurodegenerativas y neurooncológicas**

Salvador Martínez / Diego Echevarría / Eduardo de Puelles

Laboratorio de analogía visual

Luis M. Martínez Otero

**Control neuroendocrino del crecimiento de órganos y
de la maduración sexual**

Javier Morante

Desarrollo, conectividad y función de los circuitos del cerebelo

Juan Antonio Moreno Bravo

Plasticidad Celular en Desarrollo y Enfermedad

Ángela Nieto / Berta López-Sánchez

Arquitectura celular y tisular en el sistema nervioso

José Carlos Pastor Pareja

**Desarrollo, refinamiento y consolidación
de circuitos neuronales**

Isabel Pérez Otaño

Procesamiento sensorio-motor en áreas subcorticales

Ramón Reig

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

Javier Sáez Valero/ Salud García Ayllón

**Epi-Genómica Funcional del Envejecimiento y la
Enfermedad de Alzheimer**

José Vicente Sánchez Mut

Bases neurogenéticas del comportamiento

Juan A. Sánchez Alcañiz

Conectividad y función de circuitos somatosensoriales

Francisco J. Taberner Sanchís

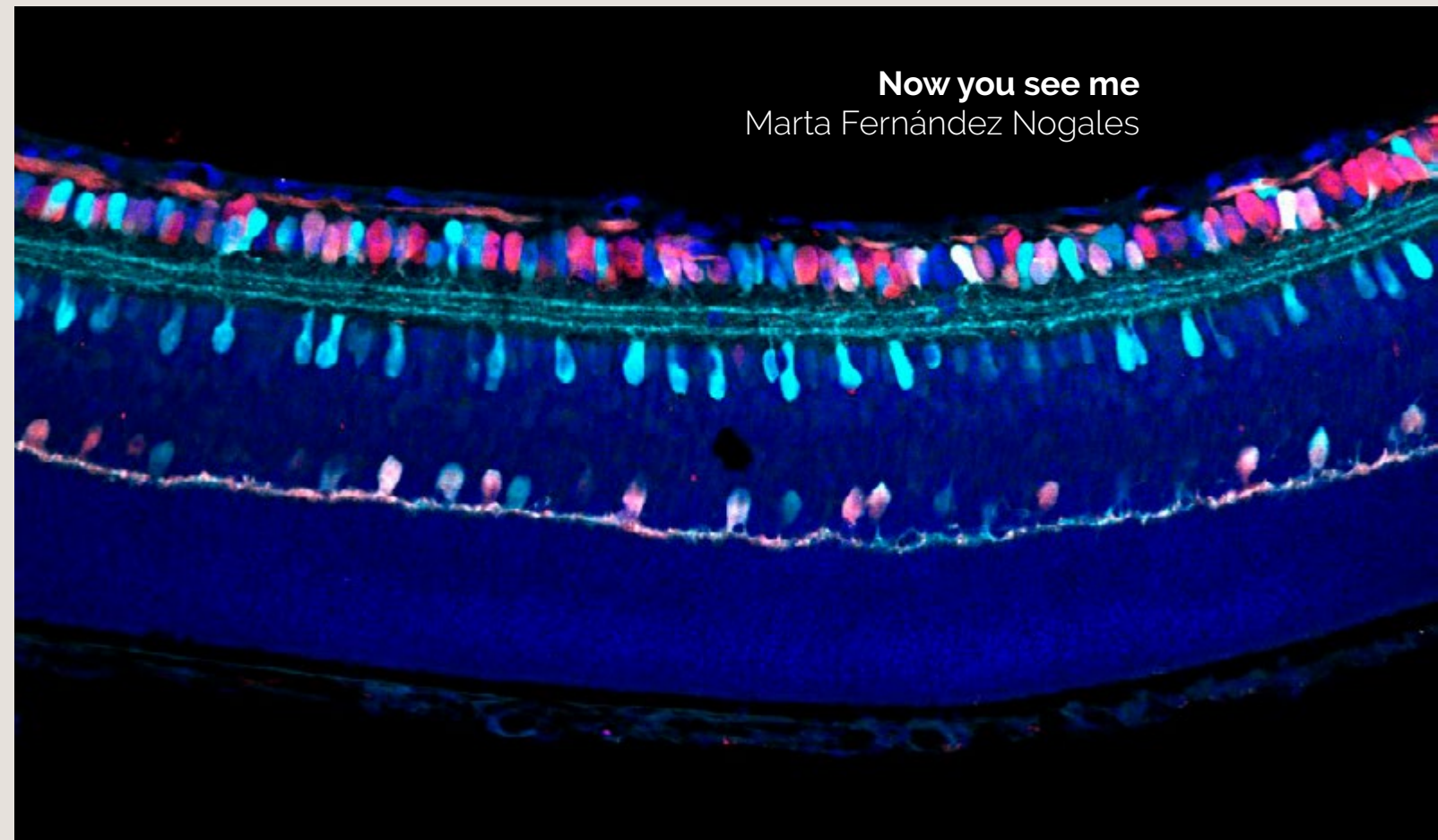
Neurogenética Molecular

Francisco J. Tejedor

Fisiología molecular y celular de la transmisión sináptica

John Wesseling

Now you see me
Marta Fernández Nogales



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.

Mecanismos transcripcionales y epigenéticos de la plasticidad neuronal

Angel Barco

Publicaciones destacadas

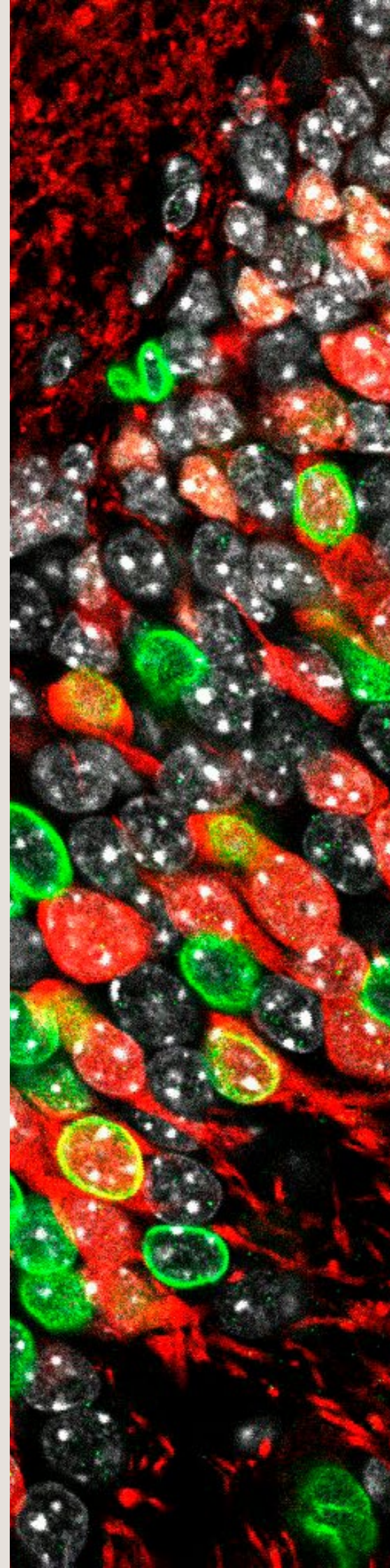
Lipinski, M., Niñerola, S., Fuentes-Ramos, M., Valor, L.M., del Blanco, B., López-Atalaya, J.P. and Barco, A. (2022). **CBP is required for establishing adaptive gene programs in the adult mouse brain.** *Journal of Neuroscience*, 42(42), 7984-8001. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0970-22.2022>

Fernández-Nogales, M., López-Cascales, M.T., Murcia-Belmonte, V., Escalante, A., Fernández-Albert, J., Muñoz-Viana, R., Barco, A. and Herrera, E. (2022). **Multimic Analysis of Neurons with Divergent Projection Patterns Identifies Novel Regulators of Axon Pathfinding.** *Advanced Science*, 9(29), 2200615. <https://doi.org/10.1002/advs.202200615>

Fuentes-Ramos, M., Alaiz-Noya, M. and Barco, A. (2021). **Transcriptome and epigenome analysis of engram cells: Next-generation sequencing technologies in memory research.** *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 127, 865-875. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.06.010>

Lipinski, M., Muñoz-Viana, R., del Blanco, B., Marquez-Galera, A., Medrano-Relinque, J., Caramés, J.M., Szczepankiewicz, A., Fernandez-Albert, J., Navarrón, C.M., Olivares, R., Wilczynski, G.M., Canals, S., Lopez-Atalaya, J.P. and Barco, A. (2020). **KAT3-dependent acetylation of cell type-specific genes maintains neuronal identity in the adult mouse brain.** *Nature Communications*, 11, 2588. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16246-0>

Fernandez-Albert, J., Lipinski, M., Lopez-Cascales, M.T., Rowley, M.J., Martin-Gonzalez, A.M., del Blanco, B., Corces, V.G. and Barco, A. (2019). **Immediate and deferred epigenomic signatures of in vivo neuronal activation in mouse hippocampus.** *Nature Neuroscience*, 22, 1718-1730. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0476-2>



Investigador principal
Angel Barco

Investigador doctor
Rafael Alcala Vida
Beatriz del Blanco
Juan Paraiso Luna

Predoctoral

Marta Alaiz Noya
Isabel Bustos Martínez
Miguel Fuentes Ramos
Sergio Niñerola Rives

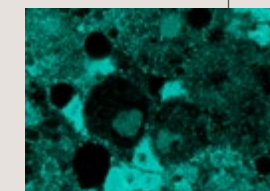
Estudiantes de máster
Patricia Torres Raves

Técnicos

Román Olivares
Carina Racovac

Departamento:

Neurobiología molecular y neuropatología



Sp1_ Regulación y
diferenciación de células
madre neurales



Sp6_ Bases genéticas
y epigenéticas de la
individualidad y el
envejecimiento



Neurogénesis y expansión cortical

Víctor Borrell

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 estrategias 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, en la actualidad 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.

Publicaciones destacadas

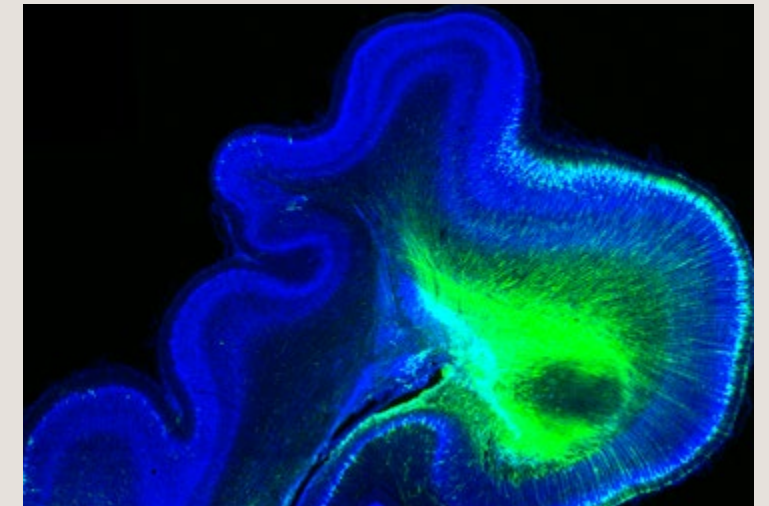
Del-Valle-Anton, L. and Borrell, V. (2022). **Folding brains: from development to disease modeling.** *Physiological Reviews*, 102(2), 511-550. <https://doi.org/10.1152/physrev.00016.2021>

Chinnappa, K., Villalba, A., Márquez-Galera, A., Prieto-Colomina, A., Nomura, Y., Cárdenas, A., Llorens, E., Soler, R., Tomasello, U., López-Atalaya, J.P. and Borrell, V. (2022). **Secondary loss of miR-3607 reduced cortical progenitor amplification during rodent evolution.** *Science Advances*, 8(2), eabj4010. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abj4010>

Fernández, V., Martínez-Martínez, M.A., Prieto-Colomina, A., Cárdenas, A., Soler, R., Dori, M., Tomasello, U., Nomura, Y., López-Atalaya, J.P., Calegari, C. and Borrell, V. (2020). **Repression of *Irs2* by *let-7* miRNAs is essential for homeostasis of the telencephalic neuroepithelium.** *The EMBO Journal*, 39(21), e105479. <https://doi.org/10.15252/embj.2020105479>

Llinares-Benadero, C. and Borrell, V. (2019). **Deconstructing cortical folding: genetic, cellular and mechanical determinants.** *Nature Reviews Neuroscience*, 20, 161-176. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0112-2>

Cárdenas, A., Villalba, A., De Juan Romero, C., Picó, E., Kyrousi, C., Tzika, A.C., Tessier-Lavigne, M., Ma, L., Drukker, M., Cappello, S. and Borrell, V. (2018). **Evolution of cortical neurogenesis in amniotes controlled by Robo signaling levels.** *Cell*, 174(3), 590-606. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.06.007>



Investigador principal

Víctor Borrell Franco

Investigador doctor

Jorge Brotons Mas

Adrián Cárdenas Castelló

Virginia Fernández Martínez

Predoctoral

Salma Moustafa Mahmoud Amin

Lucía Del Valle Antón

Alexandre Espinós Soro

Anna Prieto Colomina

Rafael Soler Ortuño

Eduardo Fernández Ortuño

Enrico Negri

Técnicos

Ester Llorens Álvarez

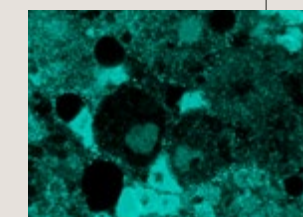
Josep Mulet

Administración

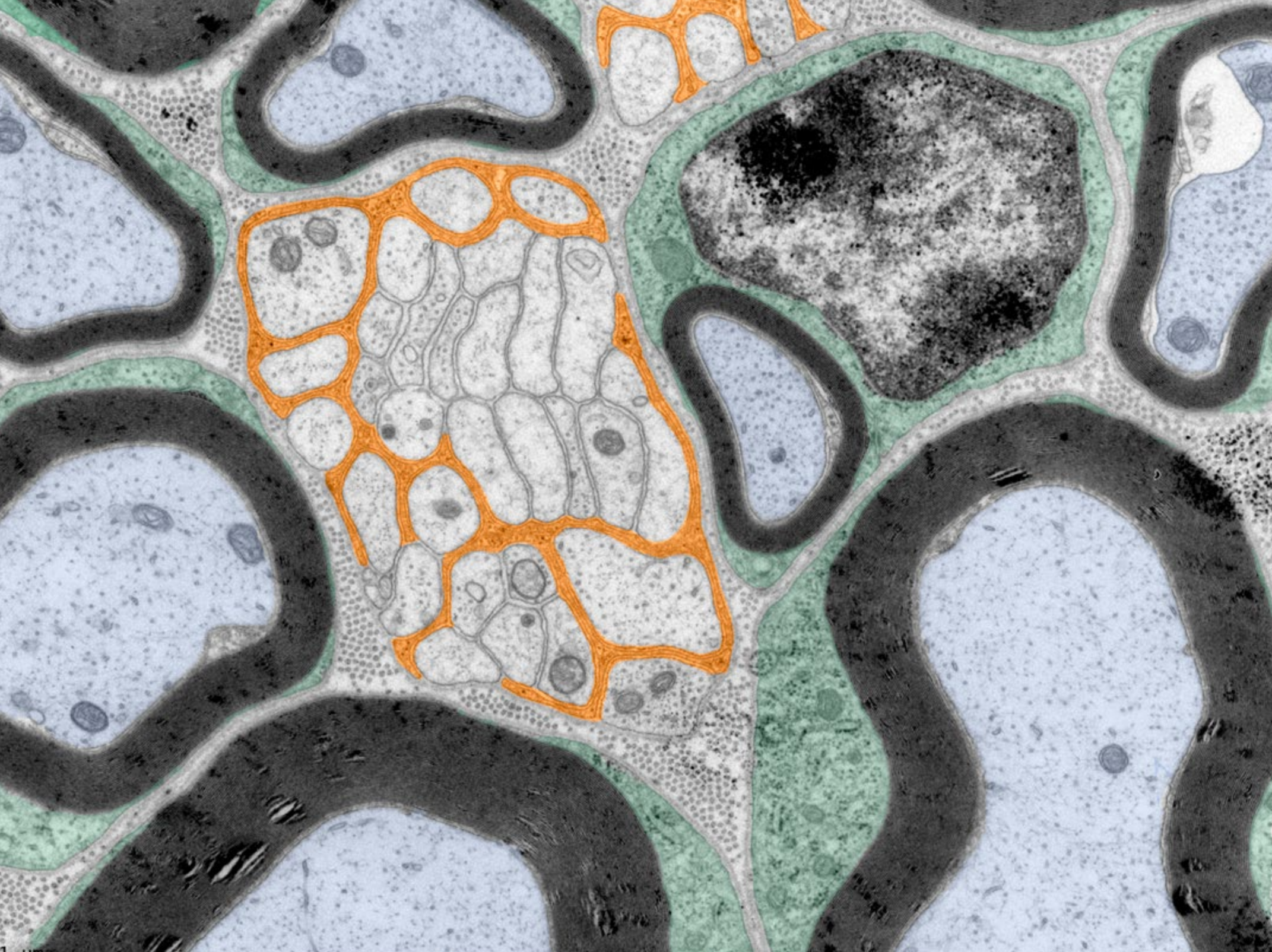
Beatriz Yunta Arce

Departamento:

Neurobiología del desarrollo



Sp1_ Regulación y diferenciación de células madre neurales



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.

Control molecular de la mielinización axonal

Hugo Cabedo

Publicaciones destacadas

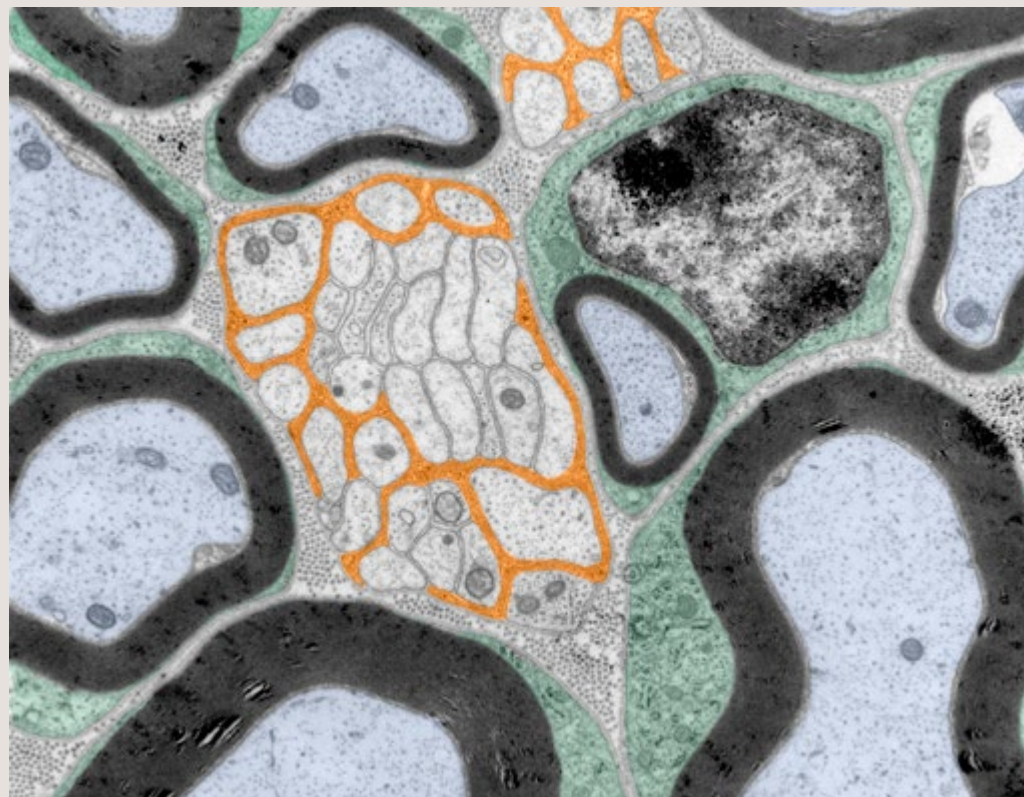
Velasco-Aviles, S., Patel, N., Casillas-Bajo, A., Frutos-Rincón, L., Velasco, E., Gallar, J., Arthur-Farraj, P., Gomez-Sanchez, J.A. and Cabedo, H. (2022). **A genetic compensatory mechanism regulated by Jun and Mef2d modulates the expression of distinct class IIa Hdacs to ensure peripheral nerve myelination and repair.** *eLife*, 11, e72917. <https://doi.org/10.7554/elife.72917>

Velasquez, E., Gomez-Sanchez, J.A., Donier, E., Grijota-Martinez, C., Cabedo, H. and Garcia-Alonso, L. (2022). **Fasciclin 2 engages EGFR in an auto-stimulatory loop to promote imaginal disc cell proliferation in Drosophila.** *PLoS Genetics*, 18(6), e1010224. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1010224>

Wagstaff, L.J., Gomez-Sanchez, J.A., Fazal, S.V., Otto, G.W., Kilpatrick, A.M., Michael, K., Wong, L.Y., Ma, K.H., Turmaine, M., Svaren, J., Gordon, T., Arthur-Farraj, P., Velasco-Aviles, S., Cabedo, H., Benito, C., Mirsky, R. and Jessen, K.R. (2021). **Failures of nerve regeneration caused by aging or chronic denervation are rescued by restoring Schwann cell c-Jun.** *eLife*, 10, e62232. <https://doi.org/10.7554/eLife.62232>

Gomis-Coloma, C., Velasco-Aviles, S., Gomez-Sanchez, J.A., Casillas, A., Backs, J. and Cabedo, H. (2018). **Class IIa Histone Deacetylases link cAMP signalling to the myelin transcriptional program of Schwann cells.** *Journal of Cell Biology*, 217(4), 1249–1268. <https://doi.org/10.1083%2Fjcb.201611150>

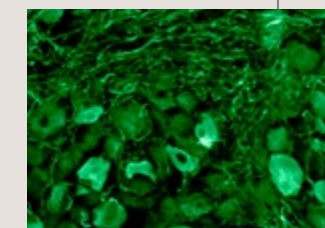
Gomez-Sanchez, J.A., Gomis-Coloma, C., Morenilla-Palao, C., Peiro, G., Serra, E., Serrano, M. and Cabedo, H. (2013). **Epigenetic induction of the Ink4a/Arf locus prevents Schwann cell overproliferation during nerve regeneration and after tumorigenic challenge.** *Brain*, 136(7), 2262–2278. <https://doi.org/10.1093/brain/awt130>



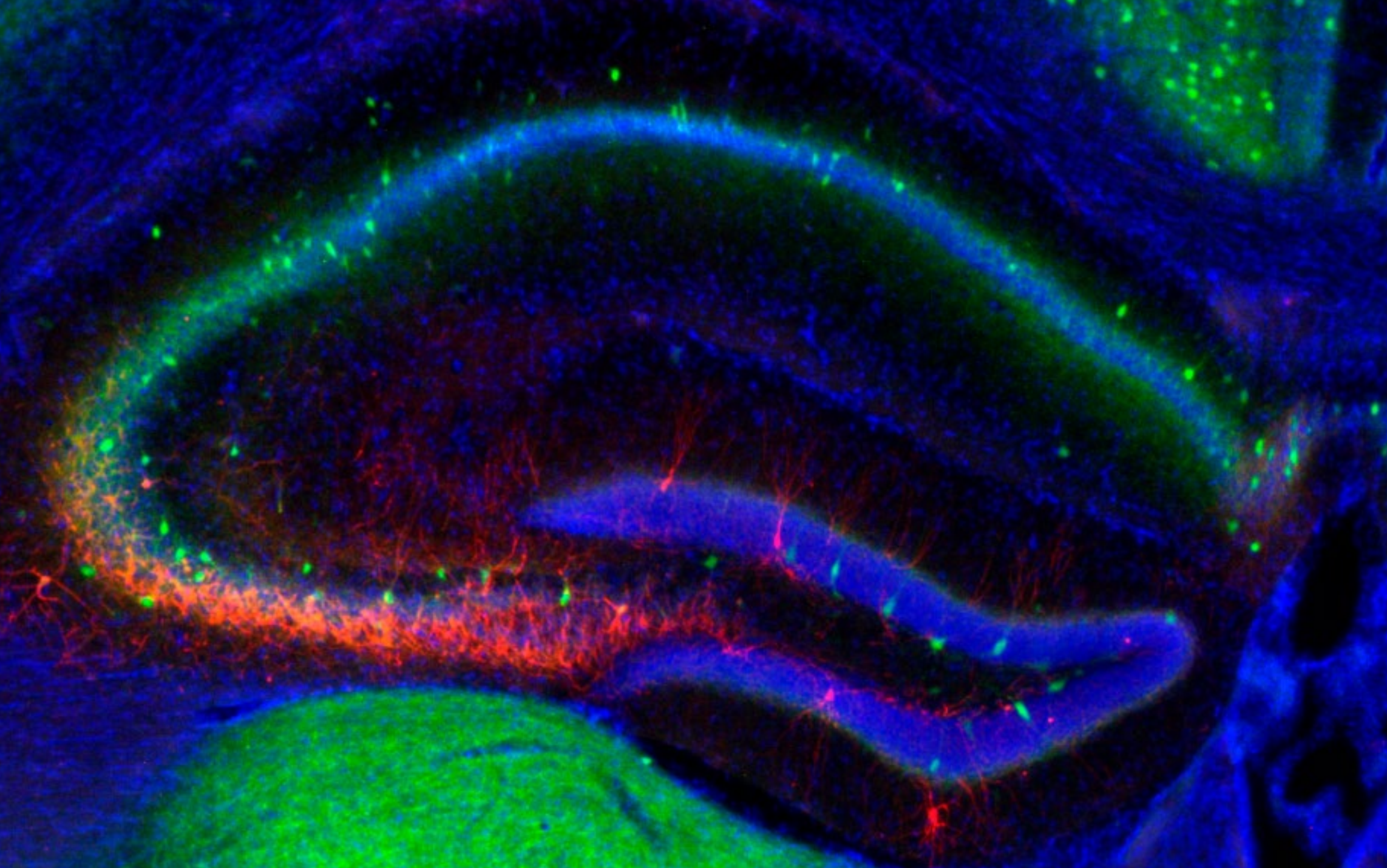
Principal Investigator
Hugo Cabedo Martí
 PhD Investigator
Jose A Gómez Sánchez
Alerie Guzman de la Fuente
 Apoyo investigación
Nikiben Patel
Rubí Hernández Rojas
Sonia Cabeza Fernández
Andrea Ibañez Grau
 Técnicos
Ángeles Casillas Bajo
María Aznar Mas
Angela Aramengol Gomis
 Profesor/a colaborador/a
Carmen Díaz Marín
 Visitante
Dra. Katharina Scherschel

Departamento:

Neurobiología molecular y neuropatología



Sp5_Neurobiología del dolor y la inflamación



Plasticidad de las redes neuronales

Santiago Canals

¿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.

Publicaciones destacadas

Garcia-Hernandez, R., Cerdán Cerdá, A., Trouve Carpena, A., Drakesmith, M., Koller, K., Jones, D.K., Canals, S. and De Santis, S. (2022). **Mapping microglia and astrocyte activation in vivo using diffusion MRI.** *Science Advances*, 8(21), eabq2923. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abq2923>

Pérez-Ramírez, Ú., López-Madrona, V.J., Pérez-Segura, A., Pallarés, V., Moreno, A., Ciccocioppo, R., Hyytiä, P., Sommer, W.H., Moratal, D. and Canals, S. (2022). **Brain Network Allostasis after Chronic Alcohol Drinking Is Characterized by Functional Dedifferentiation and Narrowing.** *Journal of Neuroscience*, 42(21), 4401-4413. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0389-21.2022>

Cuevas-López, A., Pérez-Montoyo, E., López-Madrona, V.J., Canals, S. and Moratal, D. (2022). **Low-Power Lossless Data Compression for Wireless Brain Electrophysiology.** *Sensors*, 22(10), 3676. <https://doi.org/10.3390/s22103676>

Sommer, W.H., Canals S, Bifone A, Heilig, M. and Hyytiä, P. (2022). **From a systems view to spotting a hidden island: A narrative review implicating insula function in alcoholism.** *Neuropharmacology*, 209, 108989. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2022.108989>

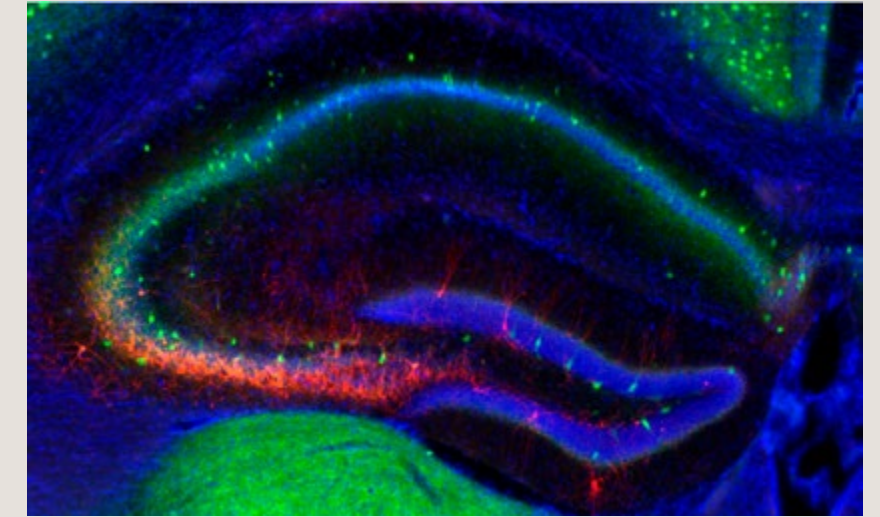
Bordier, C., Weil, G., Bach, P., Scuppa, G., Nicolini, C., Forcellini, G., Pérez-Ramírez, U., Moratal, D., Canals, S., Hoffmann, S., Hermann, D., Vollstädt-Klein, S., Kiefer, F., Kirsch, P., Sommer, W.H. and Bifone, A. (2022). **Increased network centrality of the anterior insula in early abstinence from alcohol.** *Addiction Biology*, 27(1), e13096. <https://doi.org/10.1111%2Fadb.13096>

Departamento:

Neurobiología celular y de sistemas



Sp7_Cognición y comportamiento humano



Investigador principal

Santiago Canals

Investigador doctor

Encarni Marcos

Alejandro Sempere

Predoctoral / Apoyo investigación

Laura Pérez Cervera

Elena Pérez Montoyo

Andrés Pérez Segura

Raquel García Hernández

Mohamed Kotb Mohamed Abdelmaboud Selim

Alejandro Trouvé Carpena

Jesús Limens Pinaque

Técnicos

Analía Rico Rodríguez

Clara Serrano Navarro

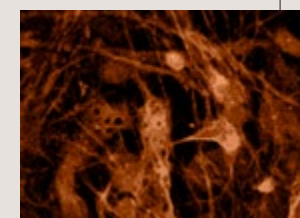
Estudiantes de Máster

Alejandro Sospedra

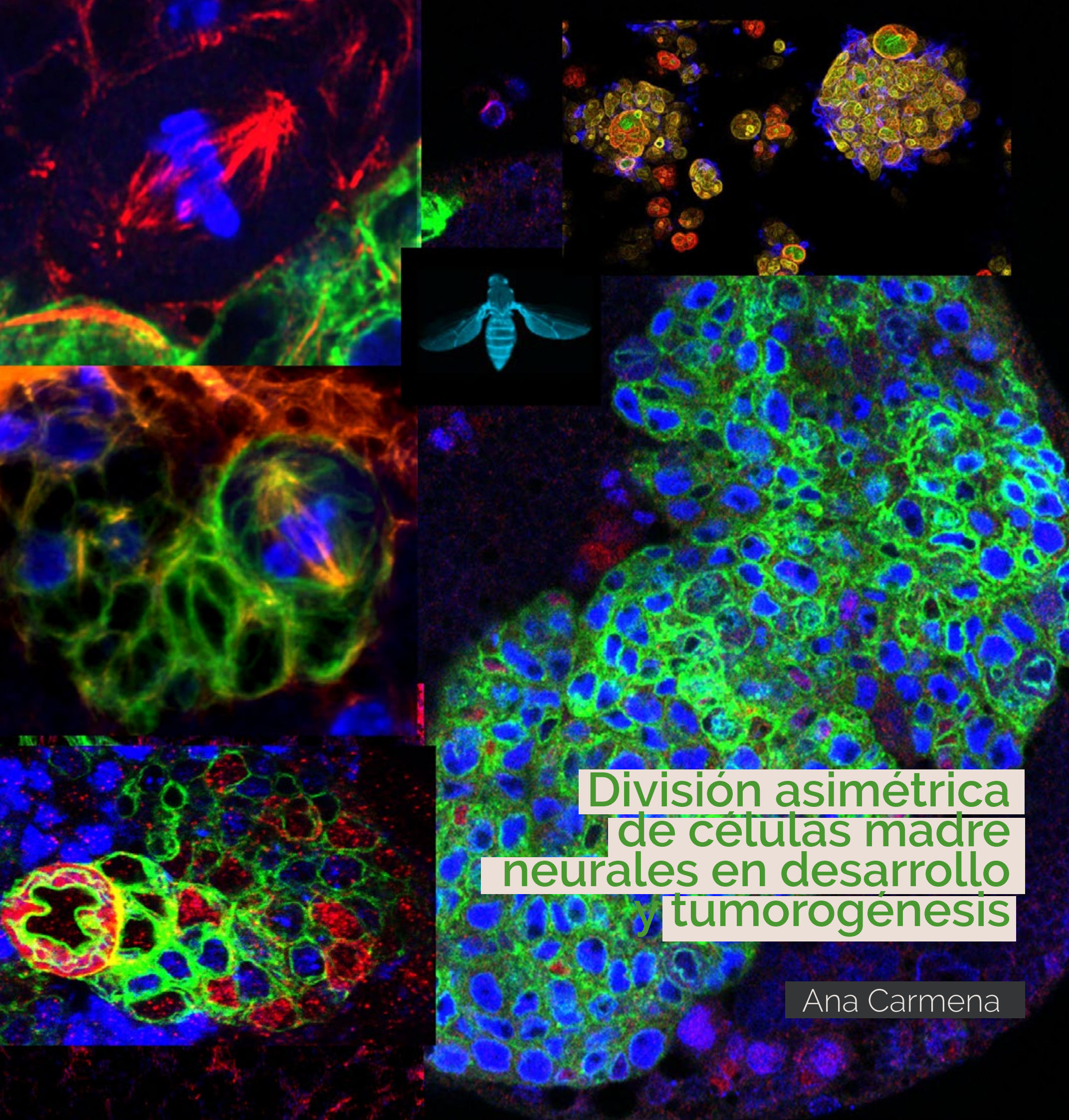
Raquel Peña Romero

Administración

Rosa María Sánchez Cayuela



Sp8_Investigación traslacional de las enfermedades neurológicas y psiquiátricas



División asimétrica de células madre neurales en desarrollo y tumorigénesis

Ana Carmena

Nuestro laboratorio está actualmente centrado en el análisis del proceso de división asimétrica de células madre (DACM), un mecanismo universal para generar diversidad celular durante el Desarrollo, así como un proceso relevante en el contexto de la Biología de Células Madre y del Cáncer. Concretamente, estamos interesados en investigar y contribuir a dar respuesta a dos 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 pregunta son las células madre del sistema nervioso central de *Drosophila* (llamadas neuroblastos) embrionarios y larvarios.

2.- ¿Cuáles son las conexiones entre fallos en el proceso de DACM y tumorigénesis? Nuestros sistemas modelo para investigar este aspecto son las células madre neurales del cerebro larvario de *Drosophila*, así como cultivos de neuroesferas de glioblastomas humanos.

Publicaciones destacadas

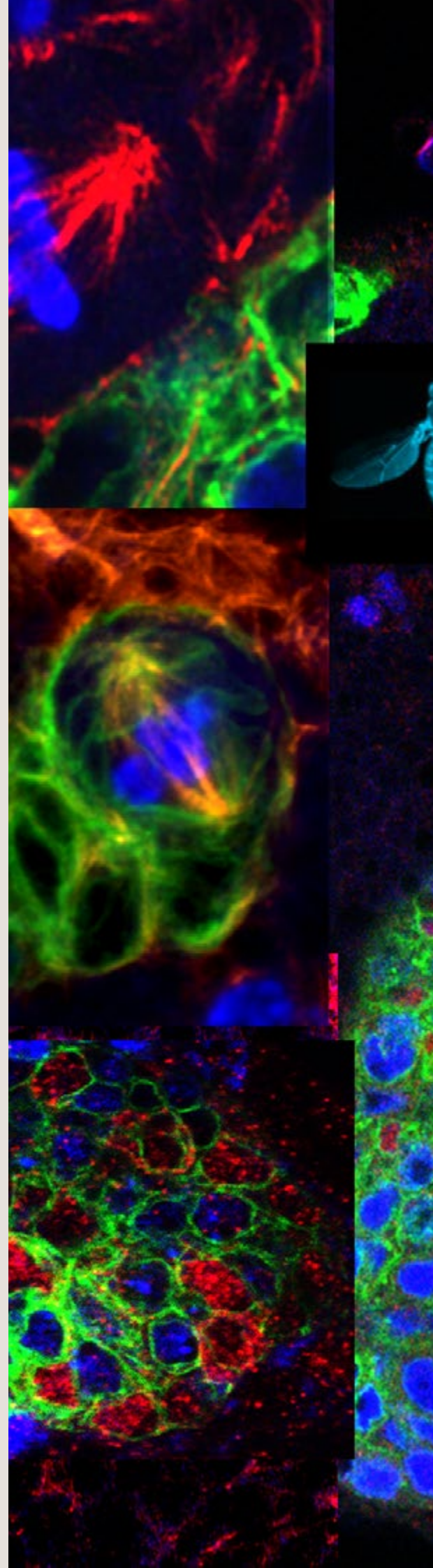
De Torres-Jurado, A., Manzanero-Ortiz, S., and Carmena, A. (2022). **Glial-secreted Netrins regulate Robo1/Rac1-Cdc42 signaling threshold levels during Drosophila asymmetric neural stem and progenitor cell division.** *Current Biology*, 32 (10), 2174–2188. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2022.04.001>

Manzanero-Ortiz, S., de Torres-Jurado, A., Hernández-Rojas, R. and Carmena, A. (2021). **Pilot RNAi Screen in Drosophila Neural Stem Cell Lineages to Identify Novel Tumor Suppressor Genes Involved in Asymmetric Cell Division.** *International Journal of Molecular Sciences*, 22(21), 11332. <https://doi.org/10.3390/ijms222111332>

Carmena, A. (2020). **The Case of the Scribble Polarity Module in Asymmetric Neuroblast Division in Development and Tumorigenesis.** *International Journal of Molecular Sciences*, 21(8), 2865. <https://doi.org/10.3390/ijms21082865>

Franco, M. and Carmena, A. (2019). **Eph signaling controls mitotic spindle orientation and cell proliferation in neuroepithelial cells.** *Journal of Cell Biology*, 218(4), 1200-1217. <https://doi.org/10.1083/jcb.201807157>

Carmena, A. (2018). **Compromising asymmetric stem cell division in Drosophila central brain: revisiting the connections with tumorigenesis.** *Fly*, 12(1), 71-80. <https://doi.org/10.1080/19336934.2017.1416277>



Investigador principal

Ana Carmena

Investigador doctor

María Isabel Franco Redrejo

Predoctoral / Apoyo investigación

Ana María de Torres Jurado

Sandra Manzanero Ortiz

Mahima Laxmeesha

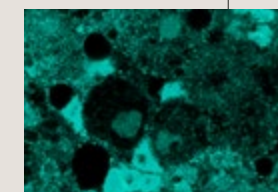
Estudiantes de máster

Esther Guarch de Jesús

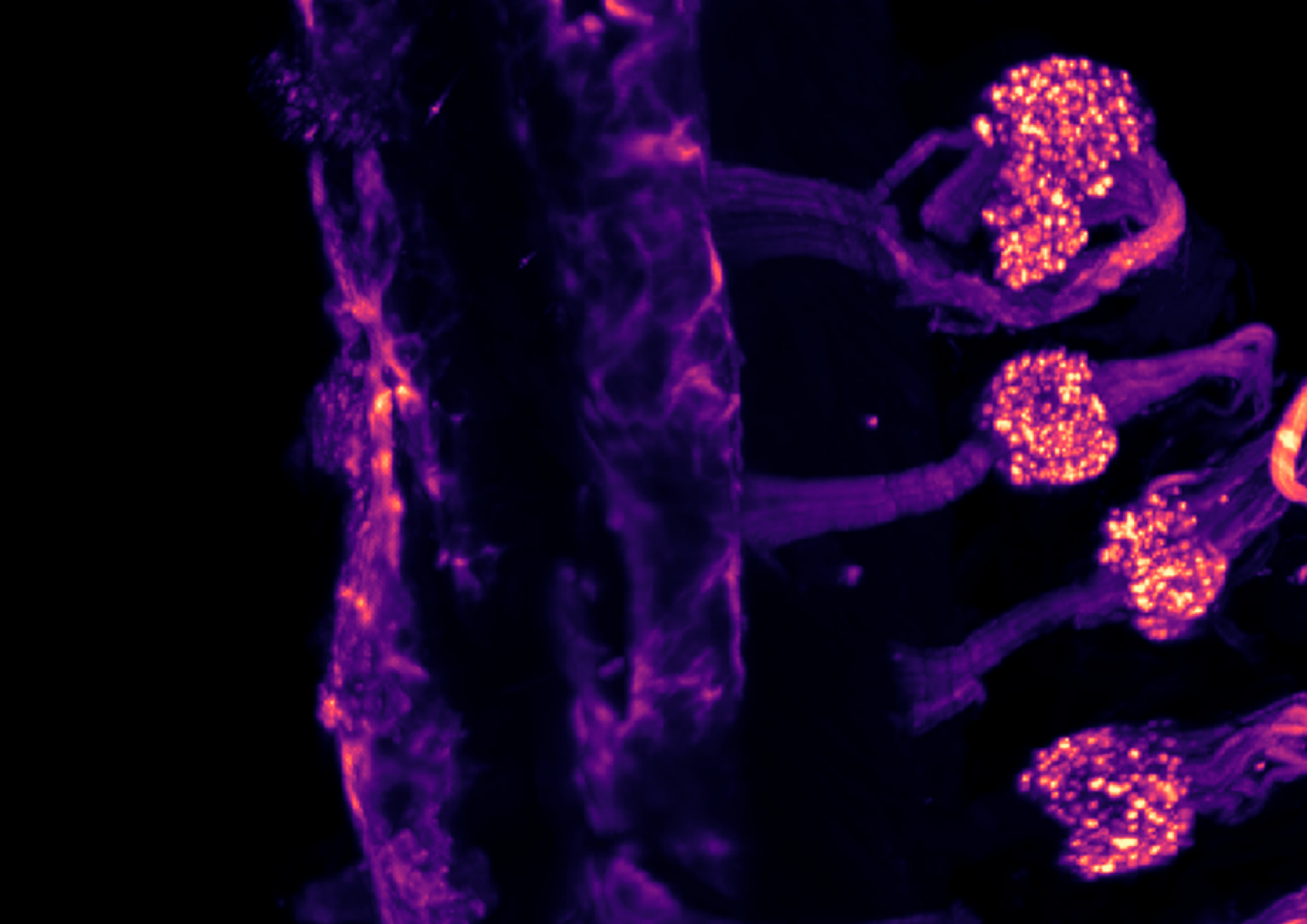
Jon Fernández González

Departamento:

Neurobiología del desarrollo



Sp1_ Regulación y
diferenciación de células
madre neurales



Transducción sensorial y nocicepción

Elvira de la Peña / Ana Gomis / Félix Viana

El objetivo general del grupo es identificar los mecanismos celulares y moleculares de las fibras sensoriales implicados en la detección y transducción de los estímulos físicos y químicos,

especialmente la transducción de señales en terminales nociceptivas. Una comprensión detallada de los mecanismos responsables de la activación de los nociceptores nos proporcionará conocimientos esenciales para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas en el control del dolor. En concreto, nuestra investigación se centra en (1) estudiar el papel de los canales iónicos TRPs, canales de potasio y canales Piezo2 en condiciones de dolor, incluyendo la inflamación de los tejidos y la neuropatía inducida por agentes quimioterapéuticos, (2) dilucidar la diversidad molecular de las neuronas termorreceptoras del frío y su relevancia en los mecanismos del dolor crónico, (3) la caracterización molecular y funcional de los circuitos termo y mecanosensibles en la médula espinal y (4) estudiar las bases celulares y moleculares de la mecanotransducción in vivo.

También investigamos los cambios que se producen en nociceptores en pacientes que sufren una neuropatía asociada al tratamiento con quimioterapéuticos, tratando de identificar nuevas dianas para la intervención terapéutica, con mayor eficacia y menos efectos secundarios.

Nuestros estudios abarcan desde la evaluación conductual del dolor hasta los registros in vivo de las neuronas sensoriales y los estudios funcionales y moleculares de los canales iónicos sensoriales.

Publicaciones destacadas

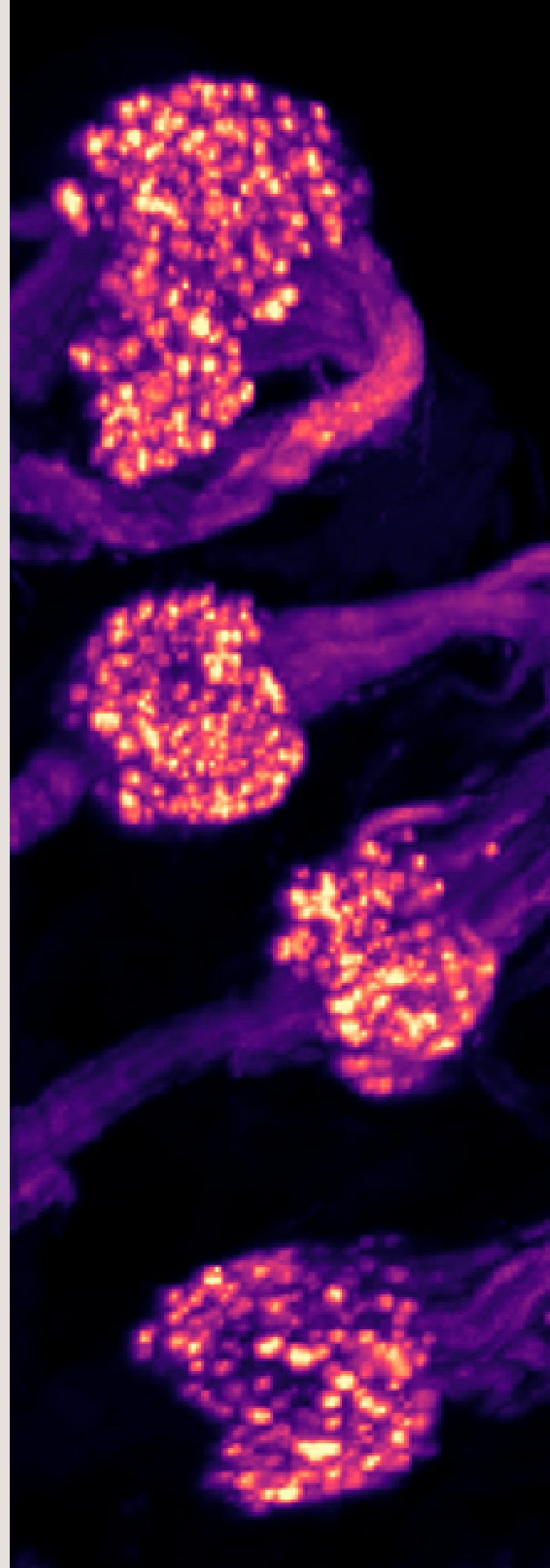
Hernández-Ortego, P., Torres-Montero, R., de la Peña, E., Viana, F. and Fernández-Trillo, J. (2022). **Validation of Six Commercial Antibodies for the Detection of Heterologous and Endogenous TRPM8 Ion Channel Expression.** *International Journal of Molecular Sciences*, 23(24), 16164. <https://doi.org/10.3390/ijms232416164>

Fernández-Trillo, J., Florez-Paz, D., Iñigo-Portugués, A., González-González, O., González, A., Viana, F., Belmonte, C. and Gomis, A. (2020). **Piezo2 mediates low-threshold mechanically-evoked pain in the cornea.** *The Journal of Neuroscience*, 40(47), 8976-8993. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0247-20.2020>

Arcas, J.M., González, A., González-González, O., Bech, F., Demirkhanyan, L., Zakharian, E., Belmonte, C., Gomis, A. and Viana, F. (2019). **The immunosuppressant macrolide tacrolimus activates cold-sensing TRPM8 channels.** *The Journal of Neuroscience*, 39(6), 949-969. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1726-18.2018>

Ordás, P., Hernández, P., Vara, H., Fernández-Peña, C., Reimúndez, A., Morenilla-Palao, C., Guadaño-Ferraz, A., Gomis, A., Hoon, M., Viana and F., Señaris, R. (2019). **Expression of the cold thermoreceptor TRPM8 in rodent brain thermoregulatory circuits.** *Journal of Comparative Neurology*, 529, 234-256. <https://doi.org/10.1002/cne.24694>

Rebeca, C., Luis, E., Taberner, F.J., Fernandez-Ballester, G., Ferrer-Montiel, A., Balazs, E.A., Gomis, A., Belmonte, C. and de la Peña, E. (2015). **Hyaluronan modulates TRPV1 channel opening, reducing peripheral nociceptor activity and pain.** *Nature Communications*, 6, 8095. <https://doi.org/10.1038/ncomms9095>



Investigador principal

Elvira de la Peña

Ana Gomis

Félix Viana

Investigadores asociados

Laura Almaráz

Salvador Sala

Investigador doctor

Jorge Fernández-Trillo

Francisco Peralta

Predoctoral / Apoyo investigación

Ana Gómez del Campo Sancho

Pablo Hernández Ortego

Khalid Oudaha

Manuela de las Casas Felgueroso

Pablo Ros Arlanzón

Estudiantes de máster

Julia Castro

Técnicos

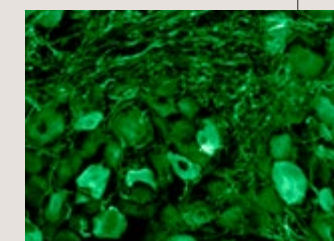
Remedios Torres

Clara Serrano

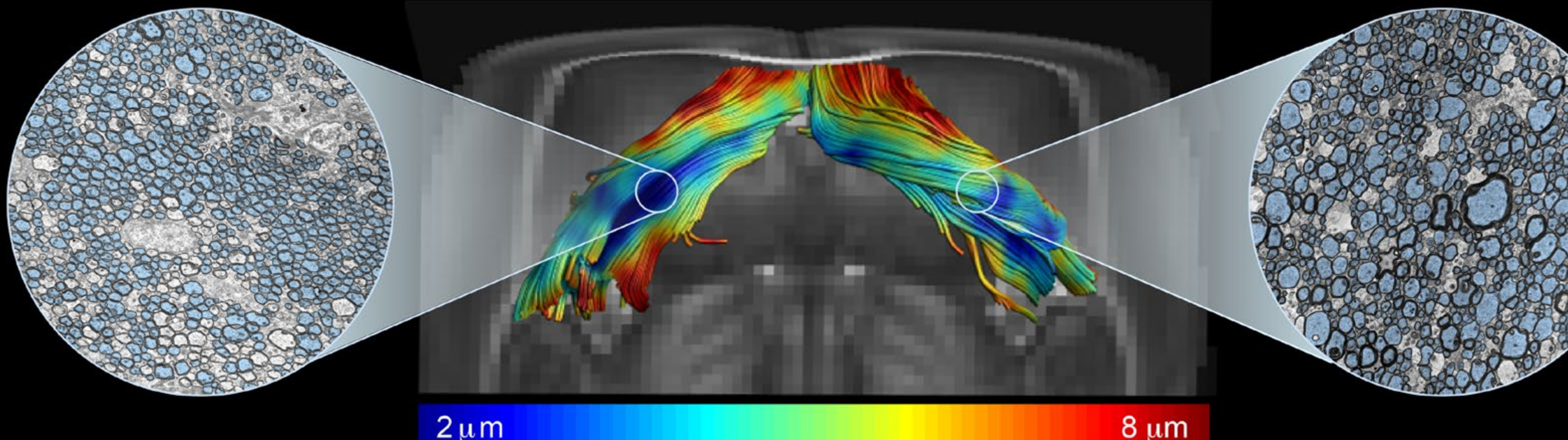
Eva Quintero

Departamento:

Neurobiología celular y de sistemas



Sp5_Neurobiología del dolor y la inflamación



Biomarcadores de Imaging Traslacional

Silvia De Santis

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 y características salientes de la microestructura, como el nivel de mielinización, el diámetro y la densidad axonal.

Nuestra investigación se enfoca en el desarrollo, optimización y aplicación de herramientas de imagen por resonancia innovadoras, no invasivas y translacionales, relevantes tanto en investigación básica como en la clínica. El objetivo es caracterizar estos biomarcadores 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.

Para lograr este objetivo, tenemos previsto: 1) transferir el marco desarrollado del ámbito preclínico al clínico incorporando herramientas de inteligencia artificial; 2) investigar la evolución de los marcadores inflamatorios a lo largo de la vida, en roedores y humanos y teniendo en cuenta la dimensión de género; 3) caracterizar el papel de la inflamación en modelos animales y en pacientes y la enfermedad de Alzheimer; y 4) desentrañar la inflamación y la degeneración en las primeras fases de los pacientes con esclerosis múltiple.

En general, gracias a una combinación única de competencias técnicas y aplicadas en la intersección entre física, biología y medicina, se espera que nuestra investigación acerque la neurociencia básica a la clínica y, en última instancia, mejore la forma de diagnosticar y tratar los trastornos cerebrales.

Publicaciones destacadas

Garcia-Hernandez, R., Cerdán Cerdá, A., Trouve Carpena, A., Drakesmith, M., Koller, K., Jones, D.K., Canals, S. and De Santis, S. (2022). **Mapping microglia and astrocyte activation in vivo using diffusion MRI.** *Science Advances*, 8(21), eabq2923. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abq2923>

Eed, A., Cerdán Cerdá, A., Lerma, J. and De Santis, S. (2020). **Diffusion-weighted MRI in neurodegenerative and psychiatric animal models: experimental strategies and main outcomes.** *Journal of Neuroscience Methods*, 343, 108814. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2020.108814>

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, W.H. and Canals, S. (2020). **Chronic alcohol consumption alters extracellular space geometry and transmitter diffusion in the brain.** *Science Advances*, 6(26), eaba0154. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aba0154>

Toschi, N., Gisbert, R.A., Passamonti, L., Canals, S. and De Santis, S. (2020). **Multishell diffusion imaging reveals sex-specific trajectories of early white matter degeneration in normal aging.** *Neurobiology of Aging*, 86, 191-200. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.11.014>

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, W.H. and Canals, S. (2019). **Microstructural White Matter Alterations in Men With Alcohol Use Disorder and Rats With Excessive Alcohol Consumption During Early Abstinence.** *JAMA Psychiatry*, 76(7), 749- 758. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.0318>

Investigador principal

Silvia De Santis

Predoctoral / Apoyo investigación

Antonio Cerdán Cerda

Patricia Martínez Tazo

Técnicos

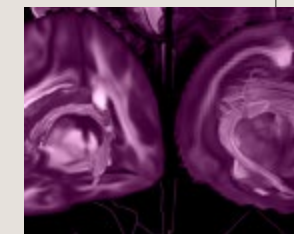
Aroa Sanz Maroto

Visitantes

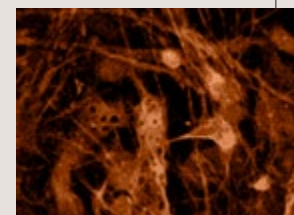
Alexandra Santos

Departamento:

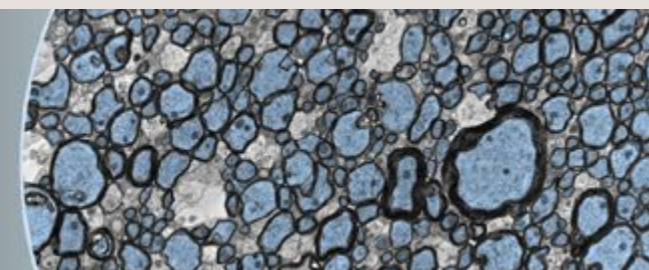
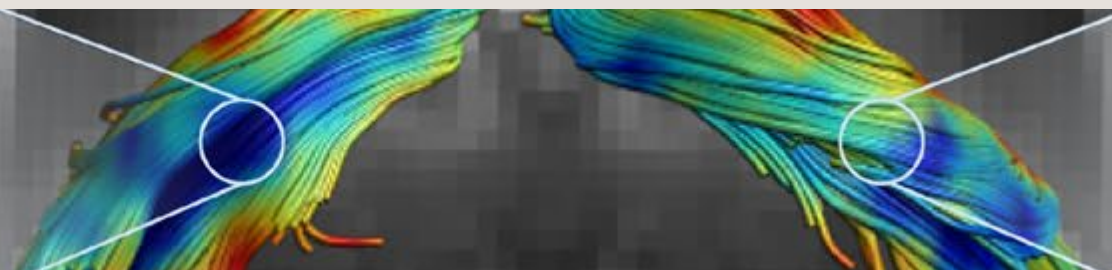
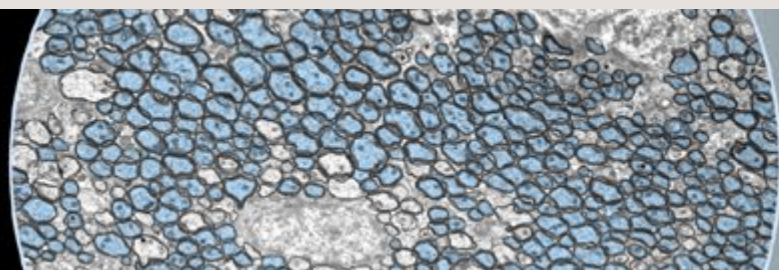
Neurobiología molecular y neuropatología



Sp7_Cognición y comportamiento humano



Sp8_Investigación traslacional de las enfermedades neurológicas y psiquiátricas





Mecanismos de control del crecimiento y cáncer

María Domínguez

Nuestra investigación se enfoca principalmente en desentrañar los mecanismos moleculares que subyacen al control del crecimiento de alto orden y la tumorigénesis. Dentro de este objetivo general, concentramos nuestros esfuerzos en dos áreas de investigación.

La primera se centra en la asimetría bilateral y el control del crecimiento de alto orden. Es sorprendente la notable constancia del tamaño de los animales dentro de las especies. Intentamos comprender cómo la parte izquierda y derecha de un organismo, como las alas de un insecto, aunque crecen independientemente logran alcanzar un tamaño idéntico. El ambiente y las mutaciones causan inevitablemente asimetrías durante el desarrollo, que cuando quedan sin corregir pueden afectar la locomoción de un organismo y su equilibrio. Utilizamos la morfometría geométrica y "asimetría fluctuante" para identificar los factores que amortiguan las variaciones de tamaño. Nuestra investigación ha hecho descubrimientos significativos sobre el control de alto orden del crecimiento y su asociación con la simetría bilateral perfecta y la constancia del tamaño corporal. Específicamente, hemos encontrado que estos

controles residen en el cerebro y dependen de una comunicación extensa entre las partes izquierda y derecha del cuerpo mediada por el sistema de relaxina ILP8-Lgr3. Recientemente descubrimos que la compensación de una deficiencia de crecimiento causada por inanición implica un mecanismo diferente y el sistema de relaxina ILP7-Lgr4. Estos factores están íntimamente relacionados con la aptitud física, la calidad genética y la resiliencia.

La segunda área de investigación se centra en el cáncer y la terapéutica. Nuestro objetivo es profundizar en la comprensión de la iniciación del cáncer (la caja negra) y cómo la respuesta inmune innata al cáncer puede ser aprovechada para intervenciones terapéuticas. Estamos implementando plataformas automatizadas de cribado de alto rendimiento y metabolómica y RNA-seq multiórgano para identificar posibles señales sistémicas candidatas para nuevas intervenciones de cáncer. Por ejemplo, hemos descubierto que los medicamentos aprobados por la FDA para el asma, Montelukast y Zileuton, podrían ser reutilizados para tratar la leucemia T-ALL. Nuestros estudios farmacogenéticos también han arrojado luz sobre una vía de inflamación dependiente del óxido nítrico (NO), que requiere la producción de leucotrieno LTB₄, ejerciendo efectos tanto locales como sistémicos.

En resumen, nuestros esfuerzos de investigación tienen como objetivo avanzar en la comprensión del control del crecimiento de alto orden, la asimetría bilateral y la tumorigénesis, y buscar posibles estrategias terapéuticas innovadoras para aliviar los problemas de crecimiento.



Publicaciones destacadas

Vallejo, D.M., Saez, E., García-López, L., Santoro, R., and Dominguez, M. (2022). **Neuroendocrine control of catch-up growth in *Drosophila***. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2022.12.30.522288>

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

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

Villegas, S.N., Gombos, R., García-López, L., Gutiérrez-Pérez, I., García-Castillo, J., Vallejo, D.M., Da Ros, V.G., Ballesta-Illán, E., Mihály, J. and Dominguez, M. (2018). **PI3K/Akt Cooperates with Oncogenic Notch by Inducing Nitric Oxide-Dependent Inflammation**. *Cell Reports*, 22(10), 2541–2549. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.02.049>

Vallejo, D.M., Juárez-Carreño, S., Bolívar, J., Morante, J. and Dominguez, M. (2015). **A brain circuit that synchronizes growth and maturation revealed through Dilp8 binding to Lgr3**. *Science*, 350(6262), aac6767. <https://doi.org/10.1126/science.aac6767>

Investigador principal
María Domínguez Castellano

Investigador doctor

Dra. Dolors Ferrés Marcó

Dra. Isabel Adrados Morán

Dra. Lucía García López

Dr. Mario Aguilar Aragón

Predoctoral / Apoyo investigación

Roberto Santoro

Ernesto Sáez Carrión

Daniel Tendero López

Técnicos

Esther Ballesta Illán

Laura Mira Valdelvira

Alicia Estirado Bronchalo

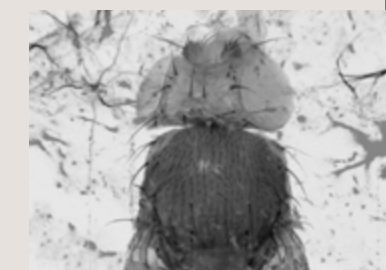
M^a Aurelia Torregrosa Mira

Administración

Rosa Sánchez Cayuela

Departamento:

Neurobiología del desarrollo



Sp6_Bases genéticas y epigenéticas de la individualidad y el envejecimiento

Neurofarmacología, Inmunobiología Molecular y Comportamiento

Teresa Femenía

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:

- 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.
- 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.

Publicaciones destacadas

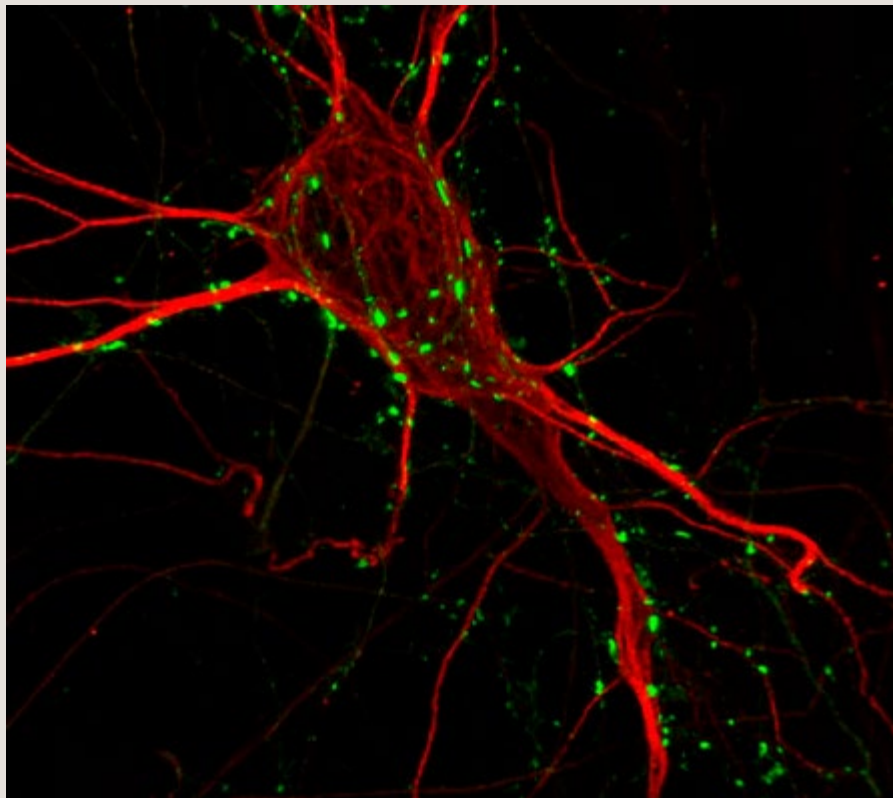
Morcuende, A., García-Gutiérrez, MS., Tambaro, S., Nieto, E., Manzanares J. and Femenia, T. (2022). **Immunomodulatory Role of CB2 Receptors in Emotional and Cognitive Disorders.** *Frontiers psychiatry*, 13, 866052 - Review. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.866052>

Agudelo, LZ., Tuyeras, R., Llinare,s .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. (2021). **Metabolic resilience is encoded in genome plasticity.** *bioRxiv*, 2021.06.25.449953. <https://doi.org/10.1101/2021.06.25.449953>

Morcuende, A., Navarrete, F., Nieto, E., Manzanares, J. and Femenia T. (2021). **Inflammatory Biomarkers in Addictive Disorders.** *Biomolecules*, 11(12), 1824. <https://doi.org/10.3390/biom11121824>

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

Femenia, T., Giménez-Cassina, A., Codeluppi, S., Fernandez-Zafra, T., Terrando, N., Eriksson, L. and Gómez-Galan, M. (2017). **Disrupted neuro-glial metabolic coupling after peripheral surgery.** *Journal of Neuroscience*, 38(2), 452- 464. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1797-17.2017>



Investigador principal

Teresa Femenia Cantó

Predoctoral / Apoyo investigación

Álvaro Morcuende Campos

Estudiantes de máster

Jocelyn Angel Gutierrez

Técnicos

María Pérez Sanjuan

Visitante

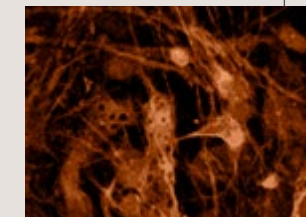
Andriana Perdikou

Barbara Nikolic

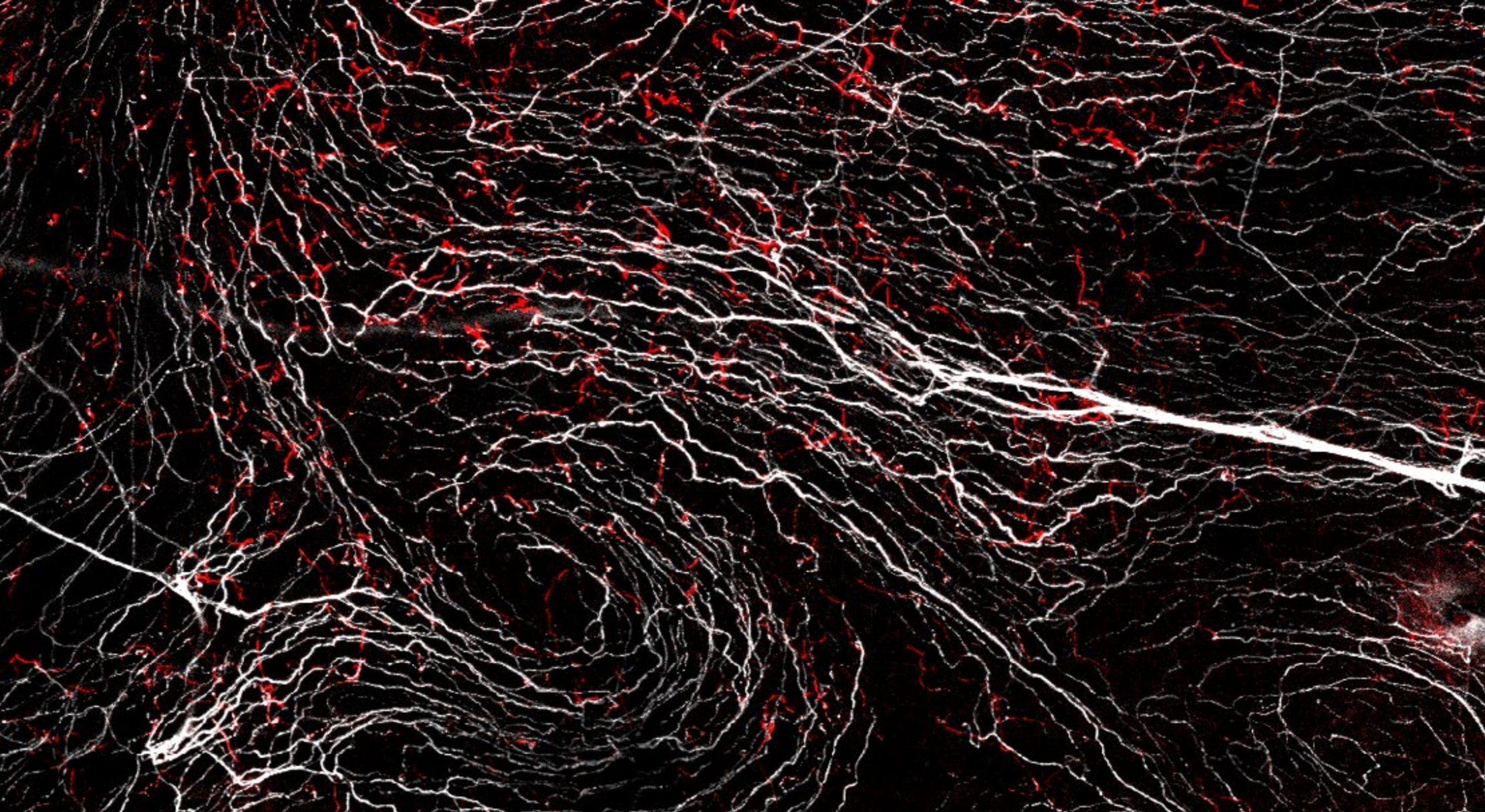
Irene Galan Jimenez

Departamento:

Neurobiología molecular y neuropatología



Sp8_Investigación
traslacional de las
enfermedades neurológicas
y psiquiátricas



Neurobiología ocular

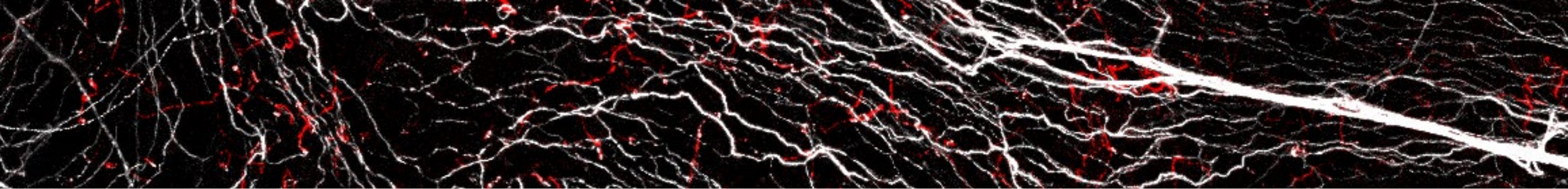
Juana Gallar / María del Carmen Acosta /
Víctor Meseguer

El interés principal del Grupo de Neurobiología Ocular (ONG) es estudiar la actividad funcional de los nervios sensoriales de la superficie ocular, responsables de la génesis de las diferentes sensaciones evocadas al estimular la superficie ocular, así como del mantenimiento trófico de los tejidos oculares. Esta información sensorial también es utilizada por el sistema nervioso central (SNC) para iniciar varios reflejos protectores que garantizan la correcta hidratación de la superficie

ocular. Utilizando técnicas morfológicas (estudio de la morfología de los nervios corneales en tejido fijado y vivo), técnicas electrofisiológicas (registro de la actividad nerviosa de los receptores sensoriales tanto en las terminaciones nerviosas como en los axones, así como el registro extracelular de las neuronas del trigémino, del tálamo y de la corteza cerebral a lo largo de la vía somatosensorial), herramientas farmacológicas y optofarmacológicas para modular la actividad de las neuronas, y estudios psicofísicos (analizando las características de las sensaciones provocadas por la estimulación selectiva de la superficie ocular), el ONG investiga las características funcionales de las neuronas sensoriales primarias, y las neuronas talámicas y corticales que inervan la superficie anterior del ojo con especial atención a aquellas que participan en evocar sensaciones oculares de sequedad, malestar y dolor.

El ONG ha descrito: 1) la sensibilidad de la superficie ocular a la estimulación selectiva en sujetos sanos y los cambios con el envejecimiento; 2) la correlación entre la actividad eléctrica de los diferentes tipos de nervios sensoriales oculares y las diferentes sensaciones evocadas en humanos, 3) los cambios en la sensibilidad ocular bajo diferentes condiciones, como ojo seco, inflamación ocular, tras cirugía refractiva, o con el uso de diferentes fármacos oftalmológicos, y 4) el papel de la actividad nerviosa de la superficie ocular en la regulación por el SNC de la lacrimación y parpadeo basales y reflejos.

En la actualidad, el ONG estudia los mecanismos neurales que regulan la humedad de la superficie ocular. El grupo está estudiando los mecanismos moleculares y celulares que subyacen a la actividad nerviosa sensorial espontánea y evocada por estímulos, el papel de la entrada sensorial del trigémino en la regulación refleja de la producción de lágrimas y el parpadeo, así como sus cambios con la lesión, el envejecimiento, el ojo seco y el uso de lentes de contacto.



Publicaciones destacadas

Frutos-Rincón, L., Gómez-Sánchez, J.A., Íñigo-Portugués, A., Acosta, M.C. and Gallar, J. (2022). **An Experimental Model of Neuro-Immune Interactions in the Eye: Corneal Sensory Nerves and Resident Dendritic Cells.** *International Journal of Molecular Sciences*, 23(6), 2997. <https://doi.org/10.3390/ijms23062997>

Velasco-Aviles, S., Patel, N., Casillas-Bajo, A., Frutos-Rincón, L., Velasco, E., Gallar, J., Arthur-Farraj, P., Gomez-Sanchez, J.A. and Cabedo, H. (2022). **A genetic compensatory mechanism regulated by Jun and Mef2d modulates the expression of distinct class IIa Hdacs to ensure peripheral nerve myelination and repair.** *eLife*, 11, e72917. <https://doi.org/10.7554/eLife.72917>

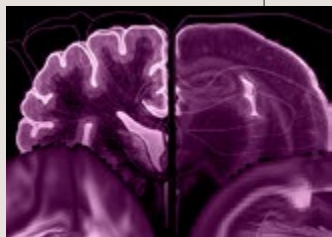
Luna, C., Mizerska, K., Quirce, S., Belmonte, C., Gallar, J., Acosta, M.C. and Meseguer, V. (2021). **Sodium Channel Blockers Modulate Abnormal Activity of Regenerating Nociceptive Corneal Nerves after Surgical Lesion.** *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 62(1), 2. <https://doi.org/10.1167/iovs.62.1.2>

Kovács, I., Luna, C., Quirce, S., Mizerska, K., Callejo, G., Riestra, A., Fernández-Sánchez, L., Meseguer, V.M., Cuenca, N., Merayo-Llodes, J., Acosta, M.C., Gasull, X., Belmonte, C. and Gallar, J. (2016). **Abnormal activity of corneal cold thermoreceptors underlies the unpleasant sensations in dry eye disease.** *Pain*, 157(2), 399-417. <http://dx.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000455>

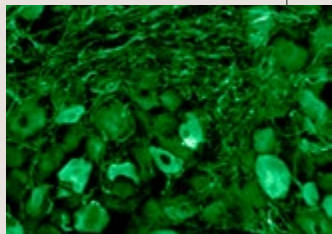
Acosta, M.C., Luna, C., Quirce, S., Belmonte, C. and Gallar, J. (2013). **Changes in sensory activity of ocular surface sensory nerves during allergic keratoconjunctivitis.** *Pain*, 154(11), 2353-2362. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.07.012>

Departamento:

Neurobiología celular y de sistemas



Sp7_Cognición y comportamiento humano



Sp5_Neurobiología del dolor y la inflamación

Investigador principal

Juana Gallar

M^a Carmen Acosta

Víctor Meseguer Vigueras

Profesor Asistente

Adolfo Aracil Marco

Investigador doctor /

José A. Gómez Sánchez

Predoctoral / Apoyo investigación

Fernando Aleixandre Carrera

David Ares Suárez

Miguel Delicado Miralles

Almudena Íñigo Portugués

Laura Rincón Frutos

Enrique Velasco Serna

Estudiantes de máster

Vicente Miralles Liborio

Técnicos

Carolina L. Luna García

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

Susana Quirce Vázquez, Ayuda Margarita Salas, Grupo Oftalmología Experimental, IMIB, Murcia



Electrofisiología de la corteza prefrontal

Emilio Geijo

Nuestro grupo está interesado en el estudio del funcionamiento de los microcircuitos locales de la corteza cerebral, en particular, de la corteza prefrontal y de la corteza cingular anterior; estas regiones de la corteza cerebral están implicadas en funciones cognitivas y muy especialmente en la memoria a corto plazo. Además, están densamente inervadas por fibras dopaminérgicas y serotoninérgicas procedentes del 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:

- Las propiedades electrofisiológicas intrínsecas de las neuronas piramidales y no piramidales corticales y su modulación por dopamina y serotonina.
- 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.
- 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.

Publicaciones destacadas

Sempere-Ferràndez, A., Andrés-Bayón, B. and Geijo-Barrientos, E. (2018). **Callosal responses in a retrosplenial column.** *Brain Structure and Function*, 223(3), 1051. <https://doi.org/10.1007/s00429-017-1529-5>

Cruz-Martinez, P., González-Granero, S., Molina-Navarro, M.M., Pacheco-Torres, J., García-Verdugo, J.M., Geijo-Barrientos, E., Jones, J., Martinez, S., Cruz-Martinez, P., González-Granero, S., Molina-Navarro, M.M., Pacheco-Torres, J., García-Verdugo, J.M., Geijo-Barrientos, E. and Jones J, Martinez S. (2016). **Intraventricular injections of mesenchymal stem cells activate endogenous functional remyelination in a chronic demyelinating murine model.** *Cell Death and Disease*, 7, e2223. <https://doi.org/10.1038/cddis.2016.130>

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

Fiorenza, A., Lopez-Atalaya, J.P., Rovira, V., Scandaglia, M., Geijo-Barrientos E. and Barco, A. (2016). **Blocking miRNA Biogenesis in Adult Forebrain Neurons Enhances Seizure Susceptibility, Fear Memory, and Food Intake by Increasing Neuronal Responsiveness.** *Cerebral Cortex*, 26(4), 1619-1633. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu332>

García-López, R., Pombero, A., Dominguez, E., Geijo-Barrientos, E. and Martinez, S. (2015) **Developmental alterations of the septohippocampal cholinergic projection in a lissencephalic mouse model.** *Experimental Neurology*, 271, 215-227. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2015.06.014>

Investigador principal

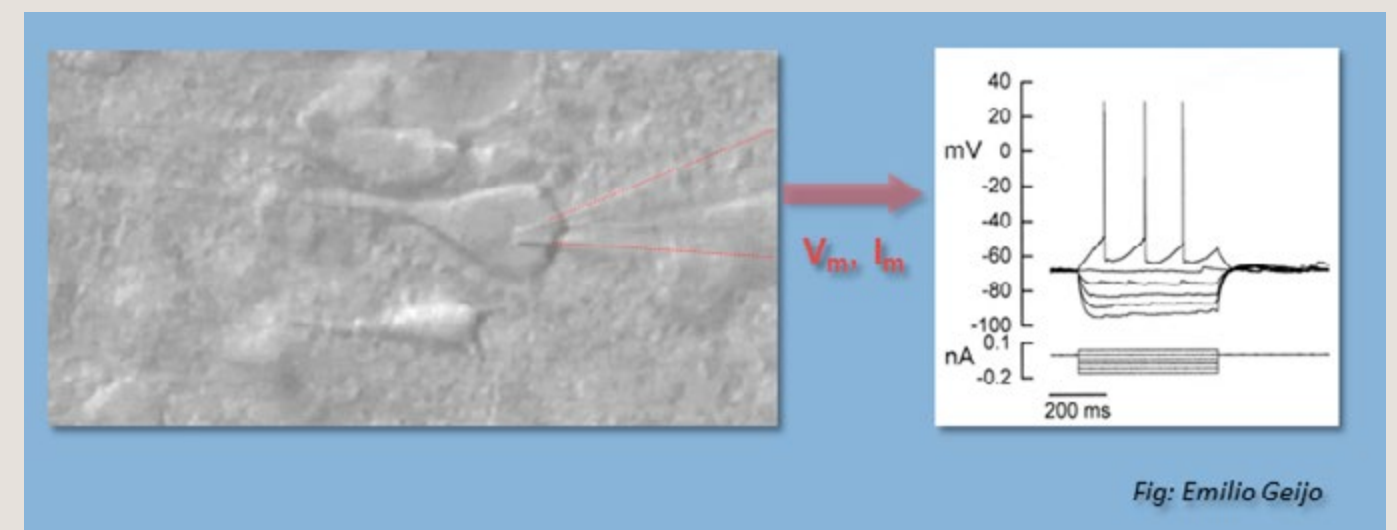
Emilio Geijo

Investigador doctor

Dr. María Luisa Molina Gallego

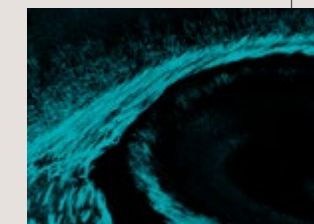
Técnicos

Francisca Almagro

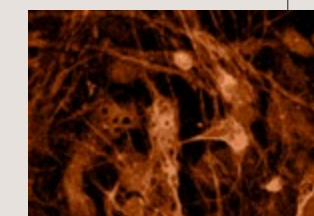


Departamento:

Neurobiología celular y de sistemas



Sp4_Modulación
sináptica de los circuitos
neuronales y la conducta



Sp8_Investigación
traslacional de las
enfermedades neurológicas
y psiquiátricas



Comportamiento de los organismos

Alex Gómez- Marín

Tras más de dos décadas estudiando la materia inanimada (termodinámica estocástica), el comportamiento de los invertebrados (neuro-etología motora-sensorial en moscas y gusanos) y cognición en vertebrados (individualidad y aprendizaje de los roedores), nuestro grupo se concentra actualmente en el estudio de la consciencia humana. Tal trayectoria de investigación busca cumplir, o al menos abordar, la promesa original de la neurociencia, es decir, comprender "la mente". Por lo tanto, estamos más interesados en los seres humanos en el mundo real que en los "modelos animales" en condiciones de laboratorio. Con ese fin, entrelazamos diferentes niveles y disciplinas: desde el punto de vista computacional, aprovechamos el poder de la "big data" y la "inteligencia artificial"; teóricamente, nos adentramos en enfoques matemáticos como la "teoría de la información integrada" y la ciencia de la complejidad; filosóficamente, nos involucramos en el actual resurgimiento del pansiquismo como una salida a la elección forzada entre dualismo y materialismo (y reduccionismo mecanicista); empíricamente, investigamos fenómenos relacionados con la muerte y la percepción extendida.

Nuestros esfuerzos están dirigidos a rehabilitar el estudio científico de lo que llamamos "los bordes" de la consciencia, fenómenos que están "marginados" y que son a la vez "frontera" en el estudio científico de lo que somos como seres humanos. Volviendo al futuro, nuestro paraguas conceptual y misión consiste en explorar la olvidada gran hipótesis del cerebro como "permisivo" (en lugar de "productivo") del pensamiento, la memoria, la percepción y la consciencia.

Publicaciones destacadas

Gómez-Marín, A. (2022). **Transcending reductionism in neuroscience.** *Science*, 378(6620), 606. <https://doi.org/10.1126/science.ade8689>

Szechtman, H., Dvorkin-Gheva, A. and Gómez-Marín, A. (2022). **A virtual library for behavioral performance in standard conditions.** *GigaScience*, 11, 1-41. <https://doi.org/10.1093/gigascience/giac092>

Gómez-Marín, A. (2022). **Materialists' best guess.** *Journal of Consciousness Studies*. 29(5-6), 201-207.

Gómez-Marín, A. and Zhang, Y. (2022). **Emergent behavior in animal-inspired robotics.** *Frontiers in Neurorobotics* 16, 861831. <https://doi.org/10.3389/fnbot.2022.861831>

Madirolas, G., Zaghi-Lara, R., Gómez-Marín, A. and Pérez-Escudero, A. (2022). **The motor wisdom of the crowd.** *Journal of the Royal Society Interface*, 19, 20220480. <https://doi.org/10.1098/rsif.2022.0480>

Departamento:

Neurobiología celular y de sistemas



Sp7_Cognición y
comportamiento humano

Investigador principal

Alex Gomez-Marín

Predoctoral / Apoyo investigación

Adam Matic (PhD student)

Estudiante de posgrado

Fernando Casanova

Estudiante de grado

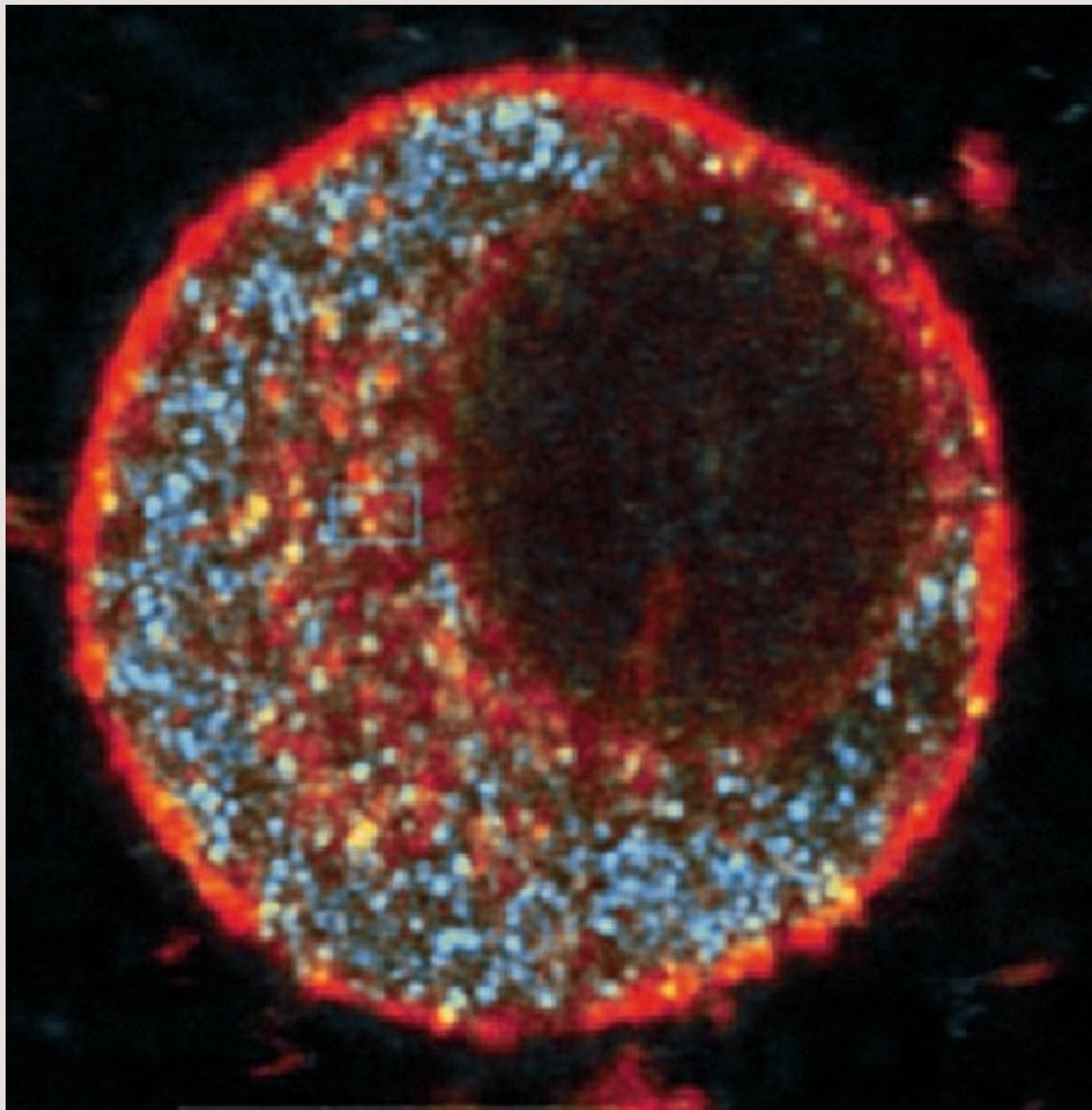
Alex Sospedra



Conductor de la serie **The Future Scientist - A Conversation Series** (12 entregas con destacados académicos del panorama internacional como invitados). Pari Center.

Serie de diálogos **The Matter with Things** con el psiquiatra, neurocientífico y filósofo Iain McGilchrist (30 entregas en línea con un total de 460.000 visitas en YouTube).

Conversaciones con Rupert Sheldrake (varias grabaciones con un total de 100.000 visitas en YouTube a partir de mayo de 2023).



Mecanismos moleculares de la neurosecreción

Luis M. Gutiérrez / Manuel Criado

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 de 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 sustancias activas (hipótesis SNARE).

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

Así mismo el grupo ha incorporado la línea de investigación en la función de los receptores nicotínicos en la neurosecreción coordinada por el Dr. Criado.

Recientemente hemos empezado a caracterizar la función de lípidos señalizantes en la neurosecreción con énfasis en el posible papel de FTY-720, un fármaco análogo a esfingosina en la exocitosis y la muerte celular de modelos neuronales y de cáncer.

Publicaciones destacadas

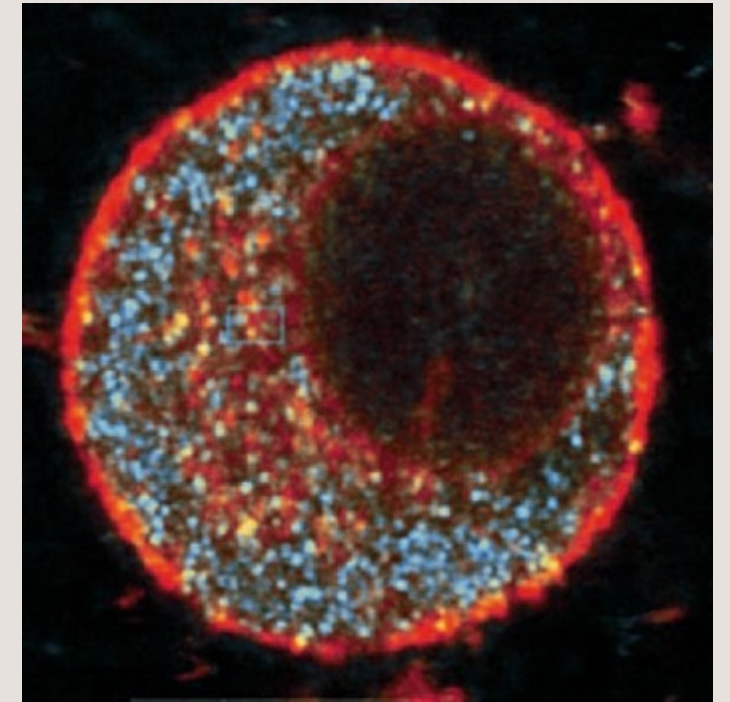
Villanueva, J., Gimenez-Molina, Y., Davletov, B. and Gutiérrez, L.M. (2021) **Vesicle Fusion as a Target Process for the Action of Sphingosine and Its Derived Drugs.** *International Journal of Molecular Sciences*, 23(3), 1086. <https://doi.org/10.3390/ijms23031086>

Gimenez-Molina, Y., García-Martínez, V., Villanueva, J., Davletov, B. and Gutiérrez, L.M. (2019). **Multiple sclerosis drug FTY-720 is mediated by the heterotypic fusion of organelles in neuroendocrine cells.** *Scientific Reports*, 9, 18471. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55106-w>

Gimenez-Molina, Y., Villanueva, J., Francés, M.D.M., Viniegra, S. and Gutiérrez, L.M. (2018). **Multiple Mechanisms Driving F-actin-Dependent Transport of Organelles to and From Secretory Sites in Bovine Chromaffin Cells.** *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 12, 344. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00344>

Darios, F.D., Jorgacevski, J., Flašker, A., Zorec, R., GarcíaMartínez, V., Villanueva, J., Gutiérrez, L.M., Leese, C., Bal, M., Nosyreva, E., Kavalali, E.T. and Davletov, B. (2017). **Sphingomimetic multiple sclerosis drug FTY720 activates vesicular synaptobrevin and augments neuroendocrine secretion.** *Science Reports*, 7, 5958. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05948-z>

Gutiérrez, LM., and Villanueva, J. (2017). **The role of F-actin in the transport and secretion of chromaffin granules: an historic perspective.** *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, 470, 181-186. <https://doi.org/10.1007/s00424-017-2040-9>



Investigador principal

Luis M. Gutiérrez

Salvador Viniegra

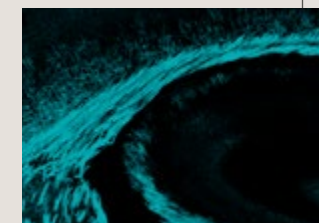
Manuel Criado

Investigador doctor

José Heliodoro Villanueva

Departamento:

Neurobiología molecular y neuropatología



Sp4_Modulación
sináptica de los circuitos
neuronales y la conducta

Generación y regeneración de Circuitos Bilaterales

Eloísa Herrera

Para un adecuado desarrollo y funcionamiento del cerebro, es fundamental que los axones de los distintos tipos neuronales que forman parte del sistema nervioso crezcan y se dirijan hacia los lugares donde establecerán sinapsis con otras neuronas. En nuestro laboratorio trabajamos para identificar las bases moleculares que determinan las trayectorias axonales durante el desarrollo del sistema nervioso, centrándonos en la decisión que deben tomar los axones retinales al llegar al quiasma óptico: cruzar o no la línea media cerebral. También analizamos cómo los axones visuales alcanzan sus destinos finales en ambos hemisferios del cerebro y cómo se integra y procesa la información procedente de ambos lados del cuerpo.

La divergencia axonal en la línea media es crítica para la definición de numerosas funciones del cerebro maduro, incluyendo la interpretación sensorial y la coordinación de la locomoción, ya que muchas de estas funciones dependen de una buena comunicación entre ambos hemisferios cerebrales. Para investigar los mecanismos que controlan el desarrollo de los circuitos bilaterales, utilizamos el ratón como modelo y empleamos un enfoque multidisciplinar que incluye genética de ratón, electroporación *in utero*, estudios anatómicos, genómicos, celulares, moleculares y bioquímicos tanto en cultivo como en vivo.

Publicaciones destacadas

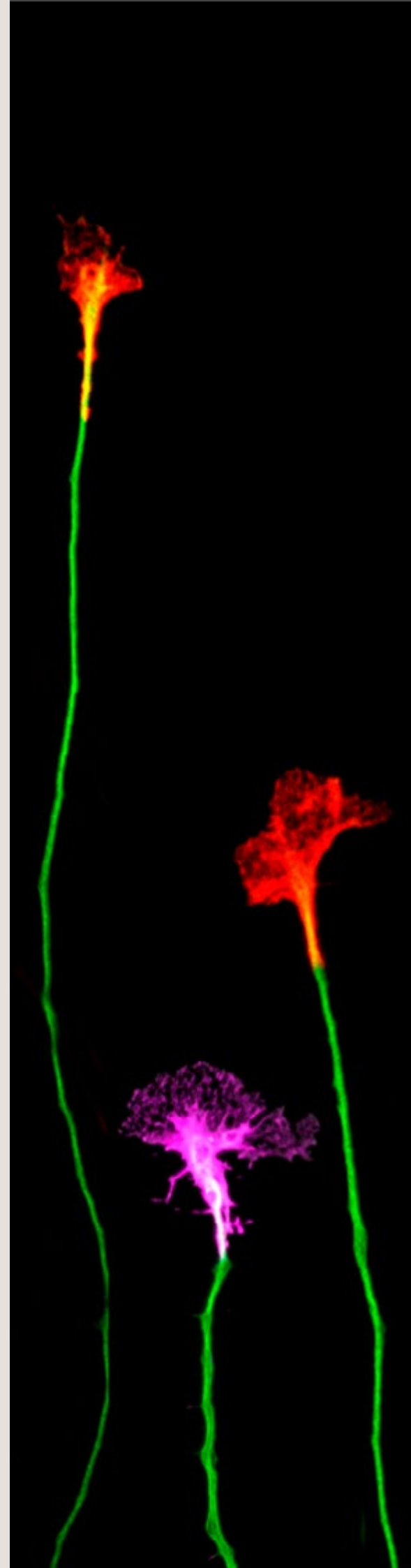
Fernández-Nogales, M., López-Cascales, M.T., MurciaBelmonte, V., Escalante, A., Fernández-Albert, J., Muñoz-Viana, R., Barco, A. and Herrera, E. (2022). **Multimic Analysis of Neurons with Divergent Projection Patterns Identifies Novel Regulators of Axon Pathfinding.** *Advanced Science*, 9(29). <https://doi.org/10.1002/advs.202200615>

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

Morenilla-Palao, C., López-Cascales, M.T., López-Atalaya, J.P., Baeza, D., Calvo, L., Barco, A. and Herrera, E. (2020). **A Zic2-regulated switch in a non-canonical Wnt/ β -catenin pathway is essential for the formation of bilateral circuits.** *Science Advances*, 6(46), eaaz8797. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aaz8797>

Murcia-Belmonte, V., Coca, Y., Vegar, C., Negueruela, S., de Juan Romero, C., Valiño, A., Sala, S., DaSilva, R., Kania, A., Borrell, V., Martinez, L.M., Erskine, L. and Herrera, E. (2019). **A Retino-retinal Projection Guided by Unc5c Emerged in Species with Retinal Waves.** *Current Biology*, 29(7), 1149-1160. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.02.052>

Fernández-Nogales, M., Murcia-Belmonte, V., YuChen, H. and Herrera, E. (2018). **The peripheral eye: A neurogenic area with potential to treat retinal pathologies?** *Progress in Retinal and Eye Research*, 68, 110-123. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2018.09.001>



Investigador principal
Eloísa Herrera González de Molina

Investigador doctor

Augusto Escalante Rodríguez

Marta Fernández Nogales

María Cruz Morenilla Palao

Verónica Murcia Belmonte

Carlos Sánchez Huertas

Predocctoral / Apoyo investigación

María Teresa López Cascales

Patricia Ordoño Carramiñana

Isabel Pérez Ferrer

Técnicos

Yaiza Coca Ulloa

Macarena Herrera González de la Higuera

Administración

Beatriz Yunta Arce

Visitantes

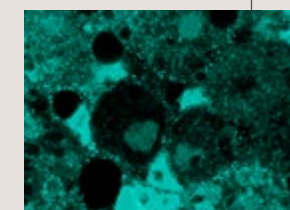
Amal Zohir Abozeid Barakat

Daniel Nelson Becerra Fajardo

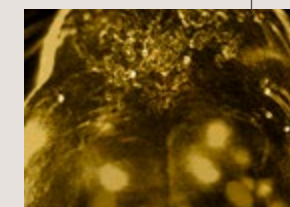
Sofía Díaz Beltrán

Departamento:

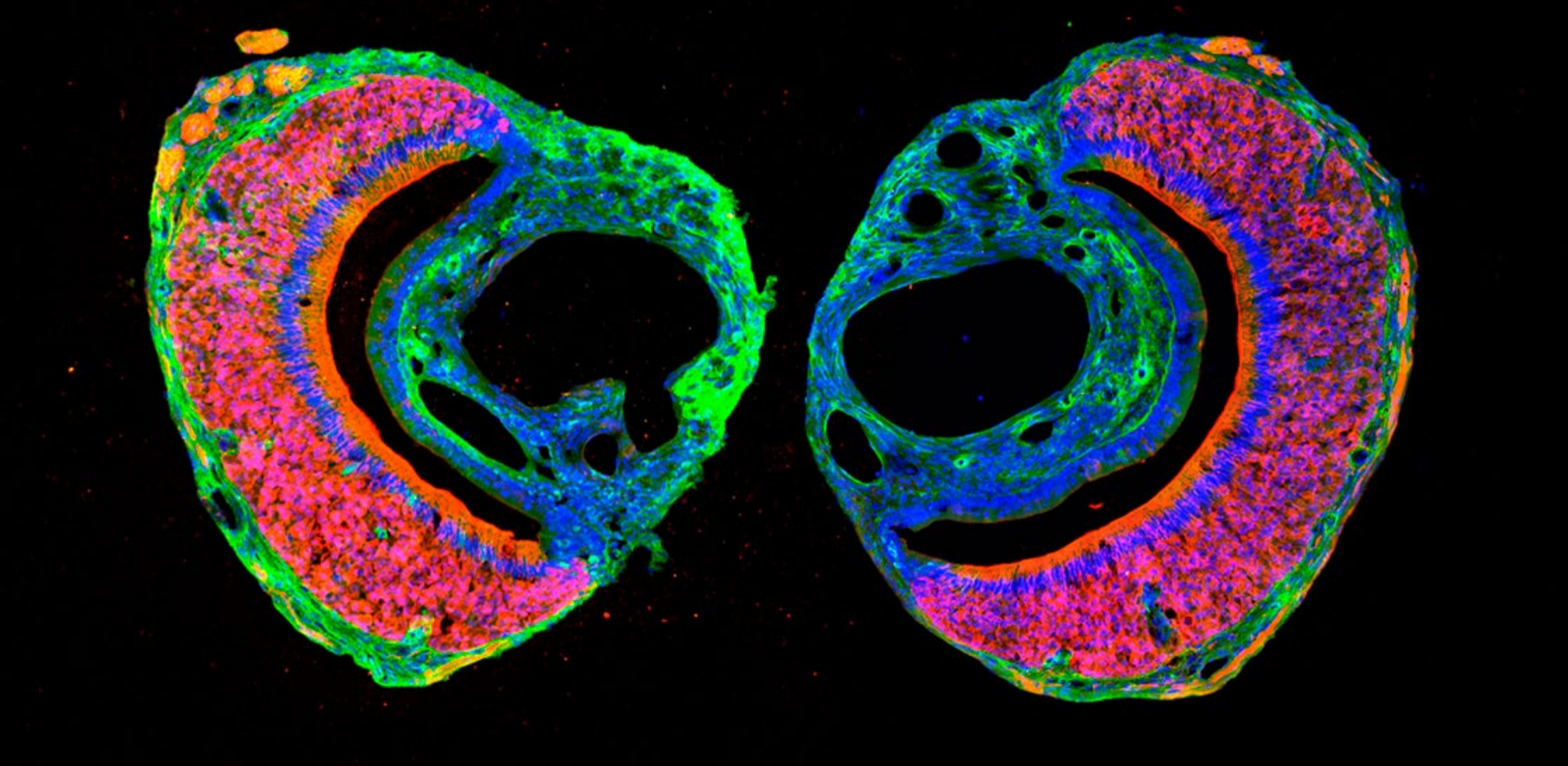
Neurobiología del desarrollo



Sp1_ Regulación y
diferenciación de células
madre neurales



Sp3_ Construcción y
adaptación de los circuitos
neuronales en redes
funcionales



Neuromodulación Sináptica

Sandra Jurado

Los neuromoduladores amplían las capacidades de las redes neuronales para procesar información y adaptar adecuadamente nuestras respuestas cognitivas y emocionales a un entorno en constante cambio. A pesar de su importante papel, los mecanismos moleculares que orquestan la función neuromoduladora en el sistema nervioso central (SNC) son mucho más desconocidos que los de la transmisión inhibitoria o excitatoria.

Nuestro laboratorio está interesado en comprender la función de los circuitos hipotalámicos, como principales reguladores de la neuromodulación en el SNC. En particular, nos centramos en los sistemas de la oxitocina (OXT) y la vasopresina (VSP), dos neuropéptidos implicados en numerosas funciones homeostáticas

como la regulación del estrés y el equilibrio energético, así como en comportamientos complejos como la interacción social. Para ello hemos implementado novedosas técnicas de imagen (microscopía de lámina de luz) en combinación con ensayos conductuales y métodos electrofisiológicos para explorar las propiedades funcionales de estos circuitos, desde su desarrollo hasta su declive durante condiciones naturales y patológicas como los trastornos neurodegenerativos.

Actualmente trabajamos en tres líneas de investigación:

1. Liberación de neuropéptidos hipotalámicos. Empleamos técnicas de imagen celular para investigar los mecanismos que subyacen a la dinámica y liberación de vesículas que contienen

neuropéptidos. Nuestros resultados indican que la exocitosis de OXT está regulada por moléculas SNARE específicas, lo que proporciona nuevas dianas para modular los niveles de OXT *in vitro* e *in vivo*.

2. Desarrollo, especificación y plasticidad de los circuitos hipotalámicos. Nuestro grupo emplea novedosas técnicas de clarificación cerebral como iDISCO+ y electrofisiología para examinar la especificación de los circuitos de OXT y VSP y las propiedades de plasticidad durante la edad adulta y el envejecimiento.

3. Impacto del envejecimiento natural y la neurodegeneración en los circuitos hipotalámicos. La agitación y la ansiedad social son síntomas comunes de la enfermedad de Alzheimer, lo que indica potenciales alteraciones de los circuitos hipotalámicos implicados en el estrés y las respuestas sociales. Siguiendo nuestro reciente trabajo (Portalés et al., 2023) estamos analizando cómo se ven afectados los circuitos hipotalámicos de OXT y VSP durante los procesos de envejecimiento natural y patológico, y cómo estas alteraciones pueden repercutir en el comportamiento social de los sujetos de edad avanzada.

Publicaciones destacadas

Royo, M., Escolano, B.A., Madrigal, M.P. and Jurado, S. (2022). **AMPA Receptor Function in Hypothalamic Synapses.** *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, 14, 833449 - Review. <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2022.833449>

Madrigal, M.P. and Jurado, S. (2021). **Specification of oxytocinergic and vasopressinergic circuits in the developing mouse brain.** *Communications Biology*, 4, 586. <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02110-4>

Madrigal, M.P., Ballester-Lurbe, B., Gómez, O., Moreno-Bravo, J.A., Puellas, E., Jurado, S., Garcia-Verdugo, J.M., Pérez-Roger, I. and Terrado, J. (2021). **Rnd3 is necessary for the correct oligodendrocyte differentiation and myelination in the central nervous system.** *Brain Structure and Function*, 227, 829-841. <https://doi.org/10.1007/s00429-021-02419-0>

Royo, M., Gutiérrez, Y., Fernández-Monreal, M., Gutiérrez-Eisman, S., Jiménez, R., Jurado, S. and Esteban, J.A. (2019). **A retention-release mechanism based on RAB11FIP2 for AMPA receptor synaptic delivery during long-term potentiation.** *Journal of Cell Science*, 132(24). <https://doi.org/10.1242/jcs.234237>

Madrigal, M.P., Portalés, A., SanJuan, M.P. and Jurado, S. (2019) **Postsynaptic SNARE Proteins: Role in Synaptic Transmission and Plasticity.** *Neuroscience*, 10, 12-21. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.11.012>

Investigador principal

Sandra Jurado

Investigador doctor

Maria Royo Cantabrana

Predoctoral / Apoyo investigación

Adrian Portales Montes

Beatriz Aznar

Estudiantes de máster

Paula Guillamón

Caroline Hamal

Técnicos

Maria Pérez Sanjuan

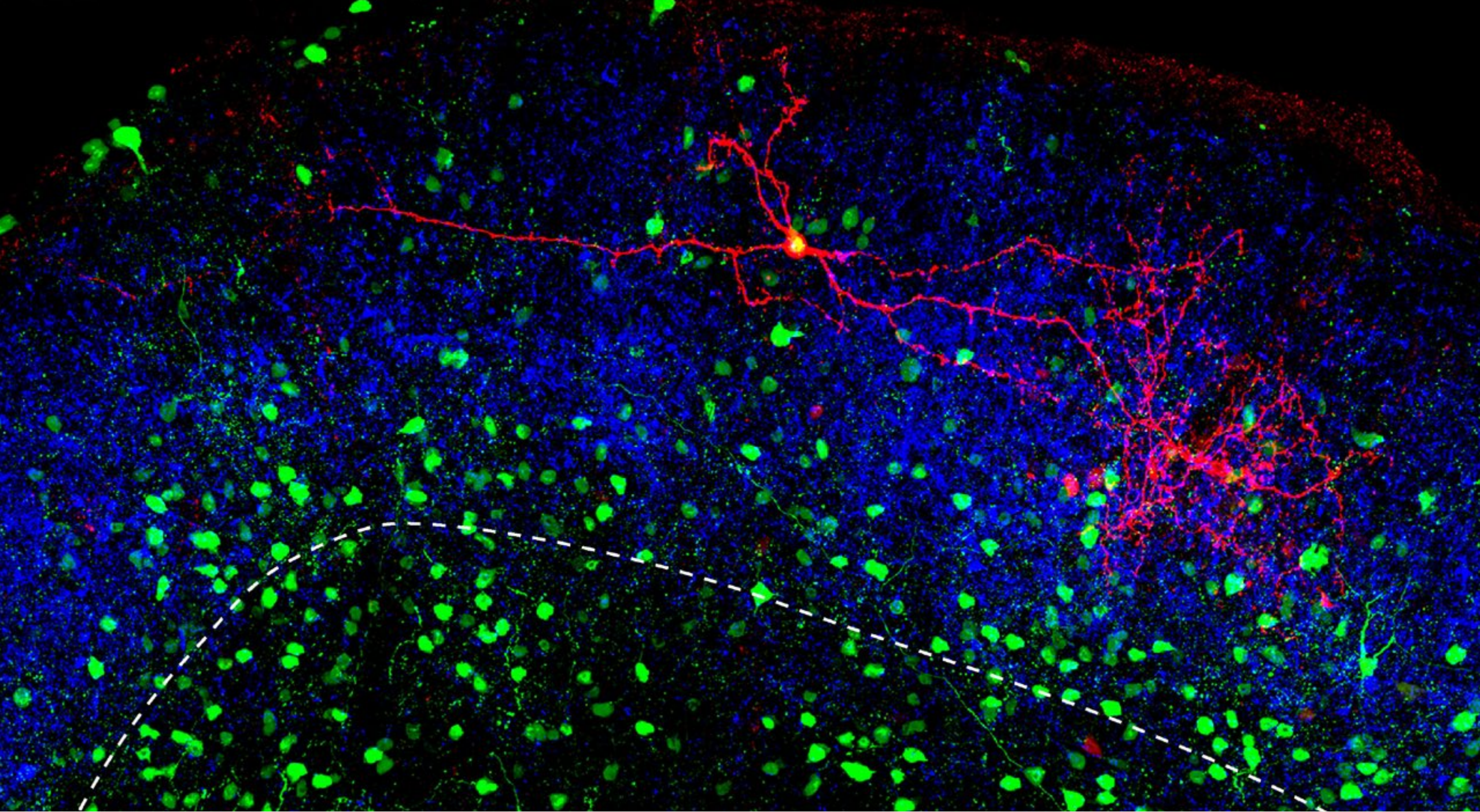
Sonia Amorós Bru

Departamento:

**Neurobiología celular
y de sistemas**



Sp4_Modulación
sináptica de los circuitos
neuronales y la conducta



¿Cómo logra versatilidad el sistema nervioso en el comportamiento visoespacial? Esta es una pregunta fundamental, aún no resuelta en Neurociencia que requiere un enfoque interdisciplinario. Nuestro grupo aborda esta cuestión en el contexto de los circuitos neuronales que controlan el comportamiento de orientación visual.

Enfoque de la investigación.
Laboratorio de circuitos visomotores de mamíferos

Circuitos neuronales en la visión y la acción

Andrea Kardamakis

Orientar o 'prestar atención' a los eventos visuales en nuestro entorno mientras se ignoran los irrelevantes durante varias tareas destaca como una característica principal de la atención visual selectiva, que tiene como objetivo resolver de manera rápida y precisa este problema de clasificación dependiente del contexto y reducción de la dimensionalidad.

Uno de nuestros principales objetivos de investigación es obtener una comprensión mecanicista de cómo los circuitos neuronales implementan este cálculo al vincular la entrada visual modelada con el comportamiento motor seleccionado en: (A) el nivel de la neurona individual y (B) sus interacciones sinápticas dentro de los

bucles visomotores que involucran la retina, el colículo superior, las redes frontocorticales y la sustancia negra. Nuestra experiencia radica en enfoques de microcircuitos y sistemas que involucran una combinación de electrofisiología, optogenética, enfoques basados en virus, comportamiento y computación.

Desde una perspectiva neurobiológica, anticipamos que nuestros proyectos arrojarán resultados que actualizarán nuestros puntos de vista actuales sobre los procesos involucrados en el control versátil del comportamiento visuoespacial al desentrañar los principios clave que vinculan la visión con la acción. Comprender el modo de comunicación entre las áreas corticales y subcorticales también puede conducir al desarrollo de interfaces cerebro-máquina para la manipulación de la actividad del cerebro medio para restaurar la función visomotora en las personas afectadas.

Desde una perspectiva algorítmica, nuestros experimentos están diseñados para probar varias hipótesis que también mejorarán nuestro conocimiento sobre los principios computacionales que subyacen al comportamiento de búsqueda visual, inspirando así la creación de enfoques heurísticos y de aprendizaje similares al cerebro para aplicaciones del mundo real, como la máquina, visión y robótica.

Publicaciones destacadas

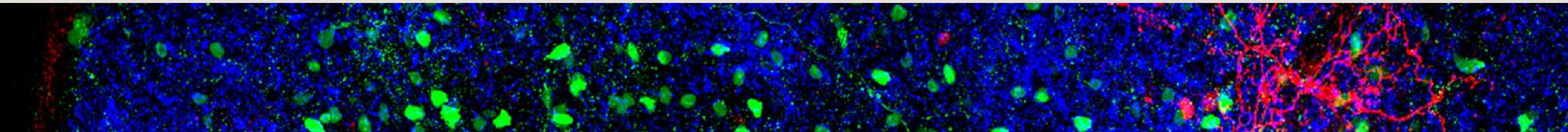
Kardamakis, A.A. (2018). **Flowing from sense to action. Are neural integrators necessary?** *The Journal of Physiology*, 596(24), 6131-6132. <https://doi.org/10.1113/JP276927>

Pérez-Fernández, J., Kardamakis, A.A., Suzuki, D.G., Robertson, B. and Grillner, S. (2017). **Direct Dopaminergic Projections from the SNc Modulate Visuomotor Transformation in the Lamprey Tectum.** *Neuron*, 96, 910-924. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.09.051>

Kardamakis, A.A., Pérez-Fernández, J. and Grillner, S. (2016). **Spatiotemporal interplay between multisensory excitation and recruited inhibition in the lamprey optic tectum.** *Elife*, 5, e16472. <http://doi.org/10.7554/eLife.16472>

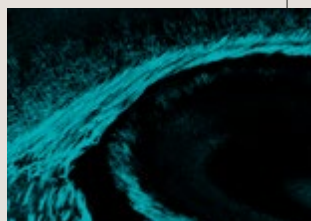
Kardamakis, A.A., Saitoh, K. and Grillner, S. (2015). **Tectal microcircuit generating visual selection commands on gaze-controlling neurons.** *PNAS*, 112(15), E1956-E1965. <https://doi.org/10.1073/pnas.1504866112>

Kardamakis, A.A. and Moschovakis, A.K. (2009). **Optimal control of gaze shifts.** *The Journal of Neuroscience*, 29(24), 7723-7730. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5518-08.2009>



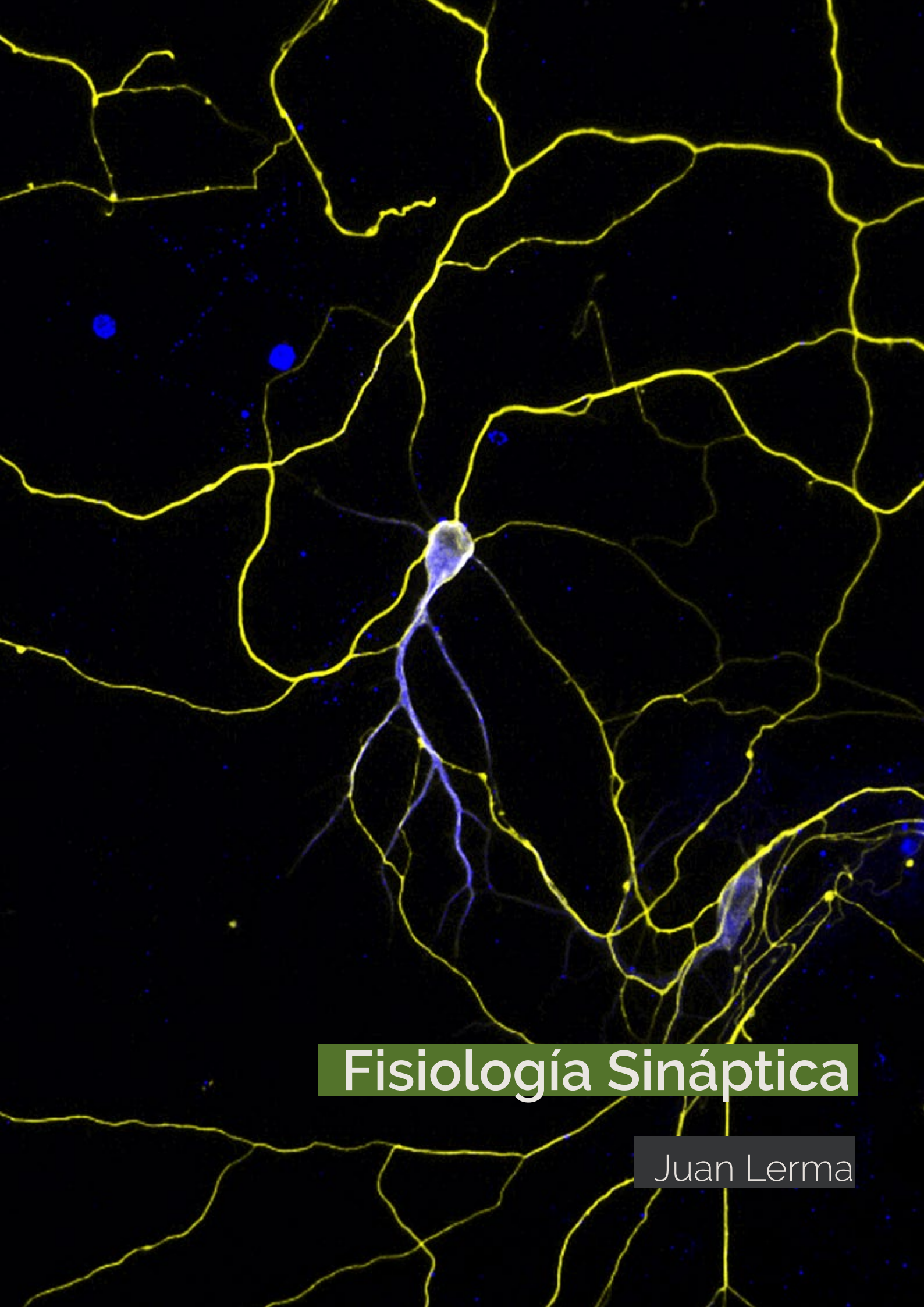
Departamento:

Neurobiología celular y de sistemas



Sp4_Modulación
sináptica de los circuitos
neuronales y la conducta

Investigador principal
Antonios Andreas Kardamakis
Predoctoral / Apoyo investigación
Sofia Morou
Kuisong Song



Fisiología Sináptica

Juan Lerma

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. delección 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 anomalías 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 hipocampo. Hemos propuesto que la modificación de la entrada espacial de información a las neuronas principales, causada por una alteración de la 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.

Publicaciones destacadas

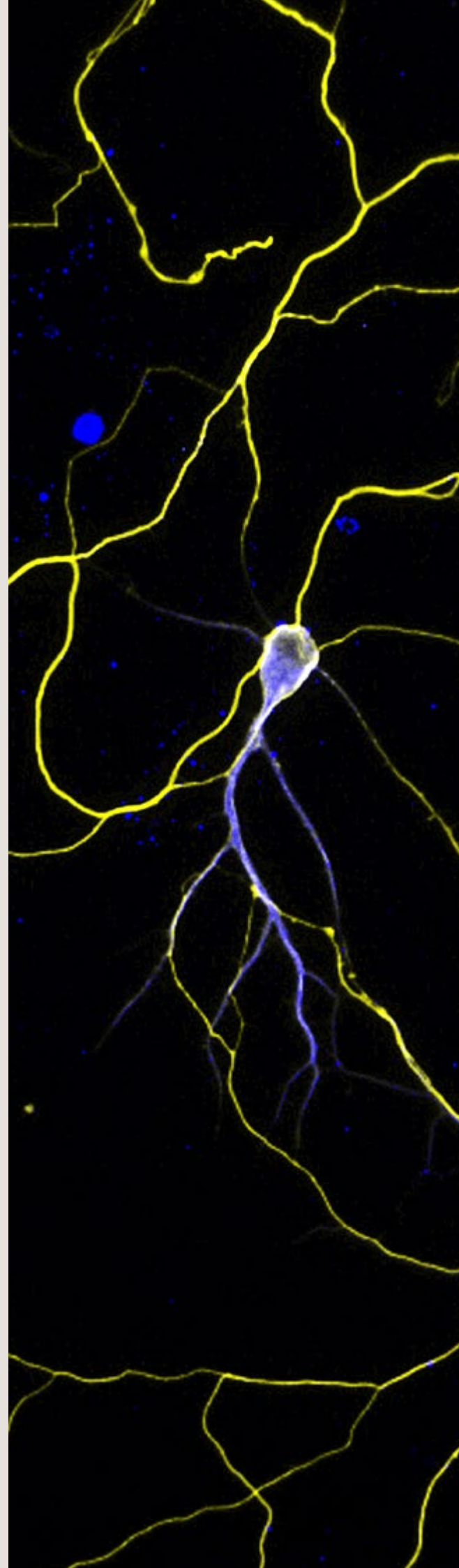
Xu, X., Beleza, R.O., Gonçalves, F.Q., Valbuena, S., Alçada-Morais, S., Gonçalves, N., Magalhães, J., Rocha, J.M.M., Ferreira, S., Figueira, A.S.G., Lerma, J., Cunha, R.A., Rodrigues, R.J. and Marques, J.M. (2022). **Adenosine A2A receptors control synaptic remodeling in the adult brain.** *Scientific Reports*, 12, 14690. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-18884-4>

Valbuena, S. and Lerma, J. (2021). **Losing balance: Kainate receptors and psychiatric disorders comorbidities.** *Neuropharmacology*, 191(15), 108558. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108558>

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

Ed A, Cerdán. Cerdá, A., Lerma, J. and De Santis, S. (2020). **Diffusion-weighted MRI in neurodegenerative and psychiatric animal models: Experimental strategies and main outcomes.** *J Neurosci Methods*, 343:108814. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2020.108814>

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



Investigador principal

Juan Lerma

Investigador doctor

M^a. Isabel Aller

Ana Valero Paternain

Predoctoral / Apoyo investigación

Sofía Degiorgi

Beatriz Fernández-Arroyo

Alvaro García

Técnicos

Mónica Llinares

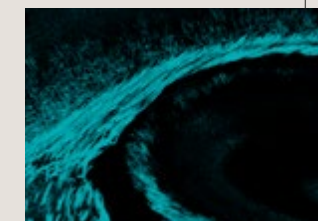
Clara Serrano

Administración

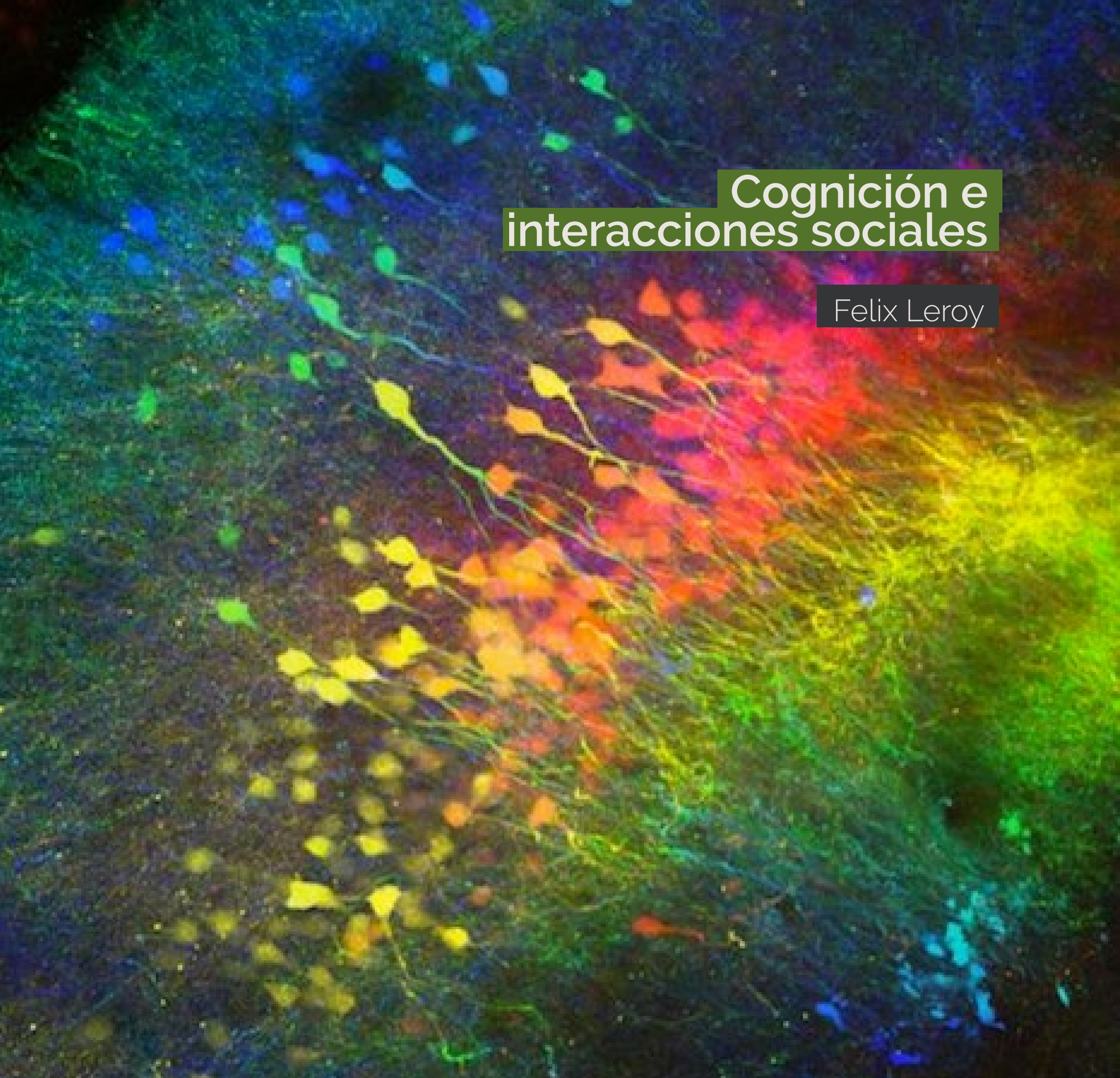
Laura Navío Marín

Departamento:

Neurobiología celular y de sistemas



Sp4_Modulación
sináptica de los circuitos
neuronales y la conducta



Cognición e interacciones sociales

Felix Leroy

El laboratorio de Cognición e Interacciones Sociales investiga cómo la información cognitiva (experiencias y decisiones pasadas) prioriza, determina y calibra comportamientos innatos. De hecho, si bien las funciones cognitivas de la corteza (neocorteza e hipocampo) se han estudiado ampliamente, sabemos mucho menos sobre su capacidad para regular comportamientos motivados que satisfacen necesidades fisiológicas, sociales y de seguridad. El tabique lateral (LS) está en una posición ideal para integrar señales corticales a fin de regular la actividad de los núcleos hipotalámicos y del mesencéfalo que controlan los comportamientos motivados. LS también recibe numerosas entradas moduladoras de regiones cerebrales subcorticales.

Con base en estudios recientes de circuitos corticales-LS-subcorticales, estudiamos cómo la integración de LS de entradas cognitivas regula los comportamientos motivados. Esto es tanto más importante cuanto que las disfunciones que ocurren dentro de los circuitos cortical-LS pueden conducir a comportamientos sociales alterados, un sello distintivo de muchos trastornos psiquiátricos.

Nuestra investigación cuenta con el apoyo del Consejo Europeo de Investigación, la Generalitat Valenciana y la Fundación Cerebro y Comportamiento.

Publicaciones destacadas

Merseburg, A., Kasemir, J., Buss, E.W., Leroy, F., Bock, T., Porro, A., Barnett, A., Tröder, S.E., Engeland, B., Stockebrand, M., Moroni, A., Siegelbaum, S.A., Isbrandt, D. and Santoro, B. (2022). **Seizures, behavioral deficits and adverse drug responses in two new genetic mouse models of HCN1 epileptic encephalopathy.** *eLife*, 11, e70826. <https://doi.org/10.7554/eLife.70826>

Besnard, A. and Leroy, F. (2022). **Top-down regulation of motivated behaviors via lateral septum sub-circuits.** *Molecular Psychiatry*, 27, 3119-3128. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01599-3>

Oliva, A., Fernández-Ruiz, A., Leroy, F. and Siegelbaum, S.A. (2020). **Hippocampal CA2 sharp-wave ripples reactivate and promote social memory.** *Nature*, 587, 264-269. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2758-y>

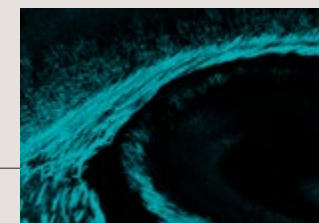
Leroy, F., Park, J., Asok, A., Brann, D.H., Meira, T., Boyle, L.M., Buss, E.W., Kandel, E.R. and Siegelbaum, S.A. (2018). **A circuit from hippocampal CA2 to lateral septum disinhibits social aggression.** *Nature*, 564, 213-218. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0772-0>

Leroy, F., Brann, D.H., Meira, T. and Siegelbaum, S.A. (2017). **Input-timing dependent plasticity in the hippocampal CA2 region and its potential role in social memory.** *Neuron*, 95(5), 1089-1102. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.07.036>

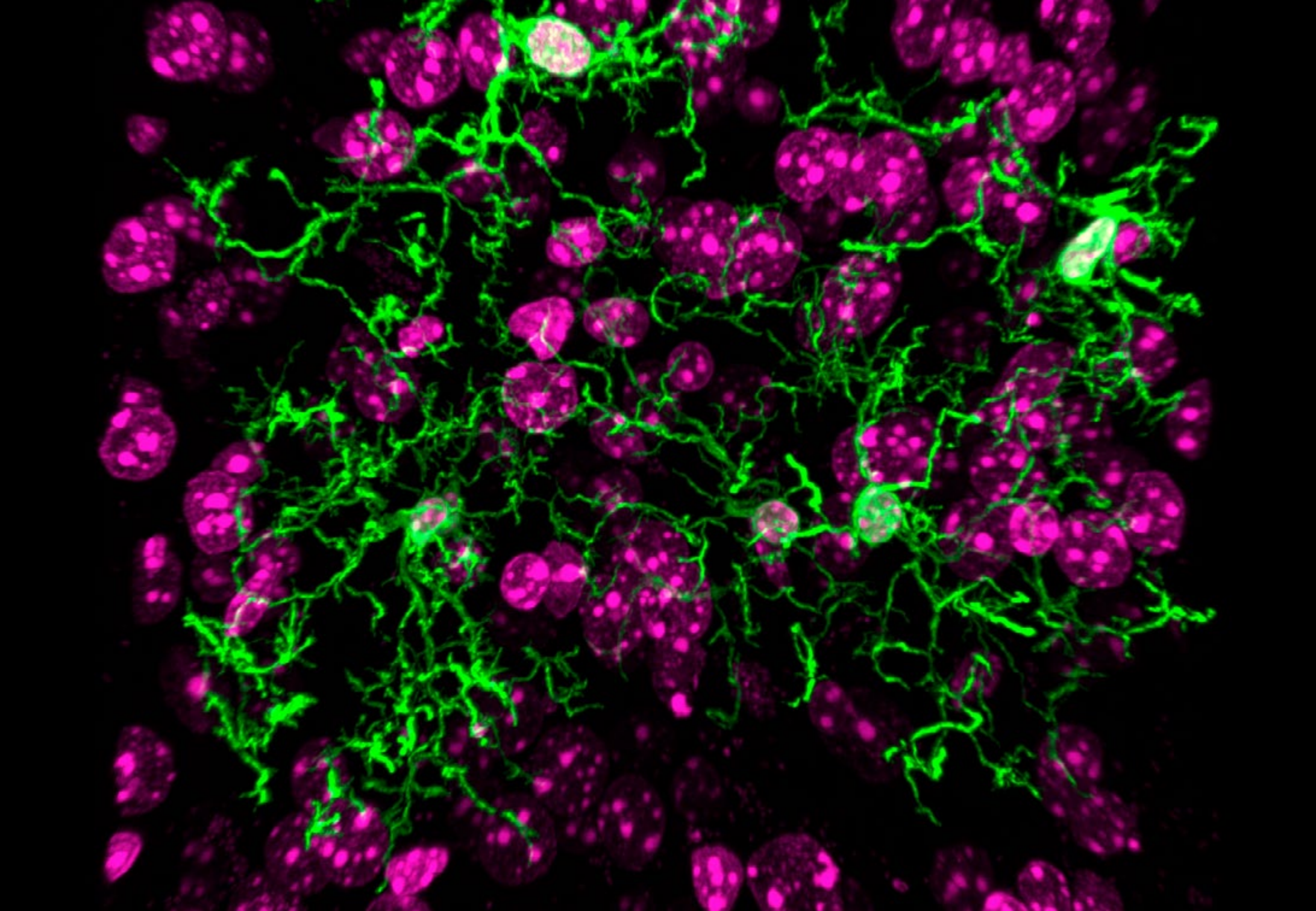
Investigador principal
Felix Leroy
Investigador doctor
Noelia Sofia de Leon Reyes
Predoctoral / Apoyo investigación
Helena Bortolozzo
Adrian Gerbelot- Barillon
Lucia Illescas Brol
Paula Sierra Diaz
Feimeng Wu
Sidonie Bourgoin
Técnicos
Antonia Ruiz Pino
Yuki Nomura
Administración
Javier Paniagua Paniagua

Departamento:

Neurobiología celular y de sistemas



Sp4_Modulación
sináptica de los circuitos
neuronales y la conducta



Plasticidad Celular y Neuropatología

José P. López-Atalaya

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.

Publicaciones destacadas

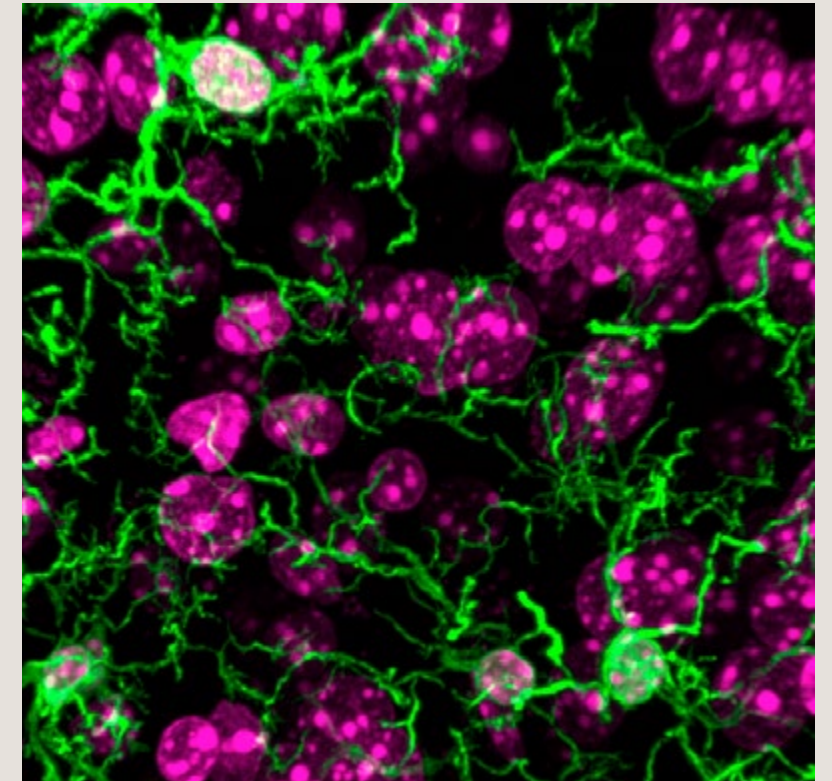
González-Martínez, R., Márquez-Galera, A., Del Blanco, B., López-Atalaya, J.P., Barco, A. and Herrera, E. (2022). **CBP and p300 jointly maintain neural progenitor viability but play unique roles in the differentiation of neural lineages.** *Cells*, 11(24), 4118. <https://doi.org/10.3390/cells11244118>

Lipinski, M., Niñerola, S., Fuentes-Ramos, M., Valor, L.M., del Blanco, B., López-Atalaya, J.P. and Barco, A. (2022). **CBP is required for establishing adaptive gene programs in the adult mouse brain.** *Journal of Neuroscience*, 42(42), 7984-8001. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0970-22.2022>

Marquez-Galera, A., de la Prida, L.M. and Lopez-Atalaya, J.P. (2022). **A protocol to extract cell-type-specific signatures from differentially expressed genes in bulk tissue RNA-seq.** *STAR Protocols*, 3(1), 101121. <https://doi.org/10.1016/j.xpro.2022.101121>

Linares, R., Gutiérrez, A., Márquez-Galera, Á., Caparrós, E., Aparicio, J.R., Madero, L., Payá, A., López-Atalaya, J.P. and Francés, R. (2022). **Transcriptional regulation of chemokine network by biologic monotherapy in ileum of patients with Crohn's disease.** *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 147, 112653. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112653>

Chinnappa, K., Cárdenas, A., Prieto-Colomina, A., Villalba, A., Márquez-Galera, Á., Soler, R., Nomura, Y., Llorens, E., Tomasello, U., López-Atalaya, J.P. and Borrell, V. (2022). **Secondary loss of miR-3607 reduced cortical progenitor amplification during rodent evolution.** *Science Advances*, 8(2), eabj4010. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abj4010>



Investigador principal

José P. López-Atalaya

Investigador doctor

Ángel Márquez Galera (desde 20/07/2022)

Predoctoral / Apoyo investigación

Ángel Márquez Galera (hasta 19/07/2022)

Aysa M. Bhojwani Cabrera

Verónica López López

Estudiantes Máster

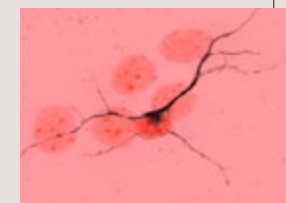
Daniel Oppermann Peixoto

Técnicos

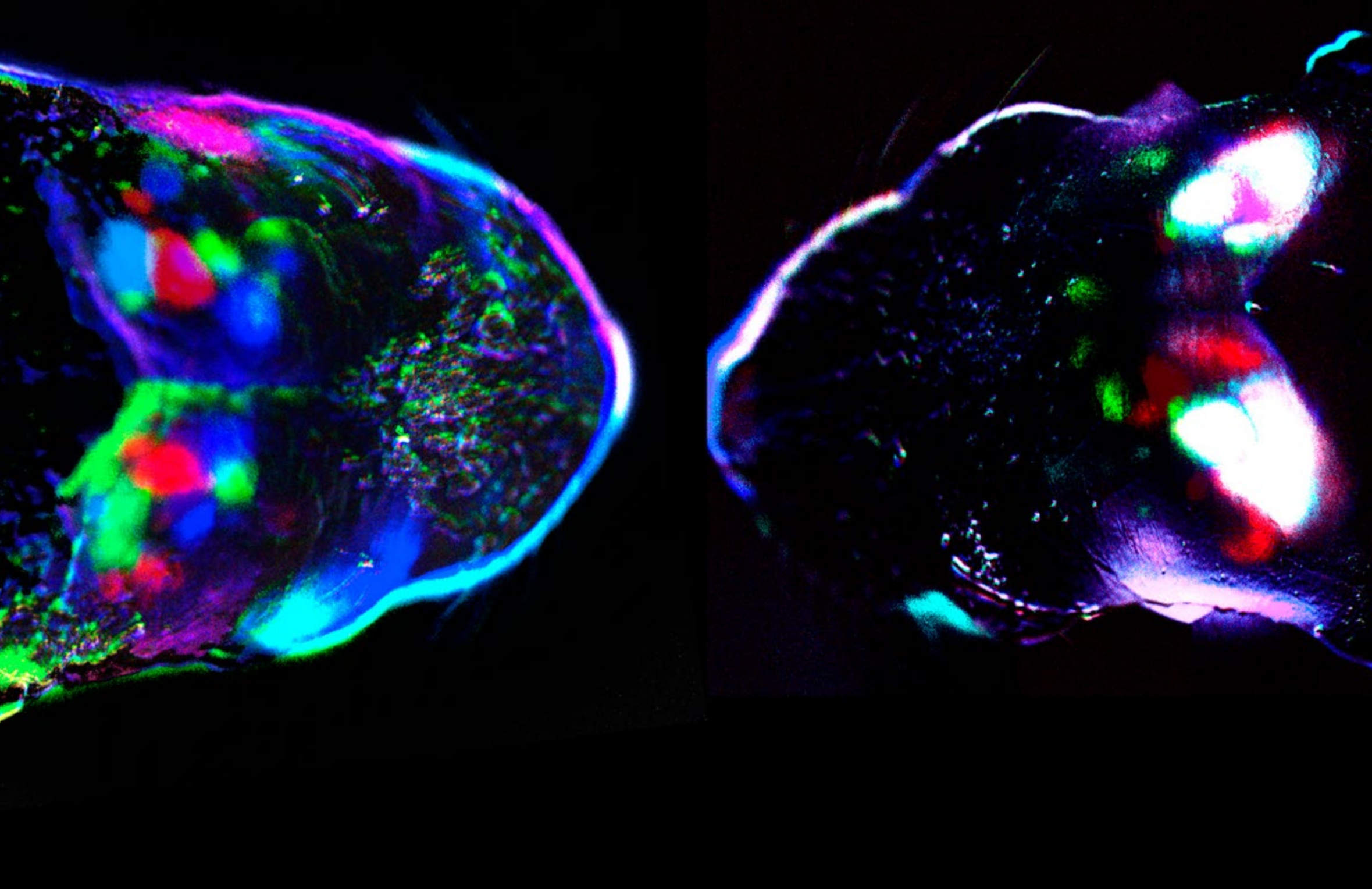
Manuel Alejandro Expósito Coca

Departamento:

Neurobiología molecular y neuropatología



Sp2_Plasticidad celular en enfermedad y reparación cerebral



Desarrollo, Plasticidad y Reprogramación de Circuitos Sensoriales

Guillermina López-Bendito

El laboratorio de la Dra. López-Bendito estudia el desarrollo y la plasticidad de los circuitos cerebrales durante el desarrollo embrionario y postnatal. Para ello el grupo combina el uso de técnicas de embriología experimental, desarrollo de ratones transgénicos, reprogramación celular *in vivo*, paradigmas de privación sensorial y

técnicas avanzadas de imagen en tiempo real y electrofisiología. Este abordaje sofisticado y multidisciplinar ha permitido descubrir que las representaciones sensoriales en el cerebro se establecen mientras los circuitos se ensamblan durante la fase embrionaria y que la actividad espontánea es crítica para construir estos circuitos tempranos.

Brevemente, esta investigación ha sido pionera en tres aspectos esenciales del desarrollo del cerebro. En primer lugar, contribuyendo a determinar qué mecanismos moleculares están implicados en la construcción de circuitos sensoriales en el cerebro. Segundo, examinando cómo la actividad espontánea del cerebro da forma a esos circuitos sensoriales. Por último, estudiando la plasticidad y la reprogramación en el cerebro en desarrollo, lo que permite buscar medios para restaurar la función de los circuitos cerebrales después de la pérdida temprana de un órgano sensorial. El objetivo a largo plazo de este laboratorio es el diseño de estrategias para reparar conexiones neuronales defectuosas en pacientes con déficits sensoriales, como la discapacidad visual o auditiva.

Guillamón-Vivancos, T., Aníbal-Martínez, M., Puche-Aroca, L., Moreno-Bravo, J.A., Valdeolmillos, M., Martini, F.J. and López-Bendito, G. (2022). **Input-dependent segregation of visual and somatosensory circuits in the mouse superior colliculus.** *Science*, 377(6608), 845-850. <https://doi.org/10.1126/science.abq2960>



Sp3_ Construcción y adaptación de los circuitos neuronales en redes funcionales

Herrero-Navarro, Á., Puche-Aroca, L., Moreno-Juan, V., Sempere-Ferrández, A., Espinosa, A., Susín, R., Torres-Masjoan, L., Leyva-Díaz, E., Karow, M., Figueres-Oñate, M., López-Mascaraque, L., López-Atalaya, J.P., Berninger, B. and López-Bendito, G. (2021). **Astrocytes and neurons share region-specific transcriptional signatures that confer regional identity to neuronal reprogramming.** *Science Advances*, 7(15), eabe8978. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abe8978>

Martini, F.J., Guillamón-Vivancos, T., Moreno-Juan, V., Valdeolmillos, M. and López-Bendito, G. (2021). **Spontaneous activity in developing thalamic and cortical sensory networks.** *Neuron*, 109(16), 2519-2534. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.06.026>

Antón-Bolaños, N., Sempere-Ferrández, A., Guillamón-Vivancos, T., Martini, F.J., Pérez-Saiz, L., Gezelius, H., Filipchuk, A., Valdeolmillos, M. and López-Bendito, G. (2019). **Prenatal activity from thalamic neurons governs the emergence of functional cortical maps in mice.** *Science*, 364(6444), 987-990. <https://doi.org/10.1126/science.aav7617>

Mire, E., Mezzera, C., Leyva-Díaz, E., Paternain, A.V., Squarzone, P., Bluy, L., Castillo-Paterna, M., López, M.J., Peregrín, S., Tessier-Lavigne, M., Garel, S., Galcerán, J., Lerma, J. and López-Bendito, G. (2012). **Spontaneous activity regulates Robo1 transcription to mediate a switch in thalamocortical axon growth.** *Nature Neuroscience*, 15, 1134-1143. <https://doi.org/10.1038/nn.3160>

Información relevante del año 2022

La Dra. López-Bendito coorganizó con gran éxito el Congreso sobre Actividad Espontánea durante el Desarrollo del Cerebro, SPONT22, en Alicante.

El grupo recibió un proyecto ERC Advanced (2,494,220€) y un Proyecto del Ministerio de Ciencia e Innovación (584,000€), además de publicar dos artículos científicos y una revisión:

Guillamón-Vivancos, T., Aníbal-Martínez, M., Puche-Aroca, L., Moreno-Bravo, J.A., Valdeolmillos, M., Martini, F.J. and López-Bendito, G. (2022). **Input-dependent segregation of visual and somatosensory circuits in the mouse superior colliculus.** *Science* 377(6608), 845-850. <https://doi.org/10.1126/science.abq2960>

Genescu, I., Aníbal-Martínez, M., Kouskoff, V., Chenouard, N., Mailhes-Hamon, C., Cartonnet, H., Lokmane, L., Rijli, F.M., López-Bendito, G., Gambino, F. and Garel, S. (2022). **Dynamic interplay between thalamic activity and Cajal-Retzius cells regulates the wiring of cortical layer 1.** *Cell Reports*, 39(2), 110667. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.110667>

López-Bendito, G., Aníbal-Martínez, M. and Martini, F.J. (2022). **Cross-Modal Plasticity in Brains Deprived of Visual Input Before Vision.** *Annual Review of Neuroscience*, 45, 471-489. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-111020-104222>

Departamento:
Neurobiología del desarrollo

Investigador principal

Guillermina López Bendito

Investigador asociado

Francisco J. Martini

Miguel Ángel Valdeolmillos López

Investigador doctor

María Teresa Guillamón Vivancos

Daniel Torres Romero

Dorien Vandael

Emily Wilson

Predoctoral / Apoyo investigación

María Del Mar Aníbal Martínez

Irene Huerga Gómez

Chrysoula Giasafaki

Lorenzo Puche Aroca

Pablo Castellano Ruiz

Francesco Dori

Técnicos

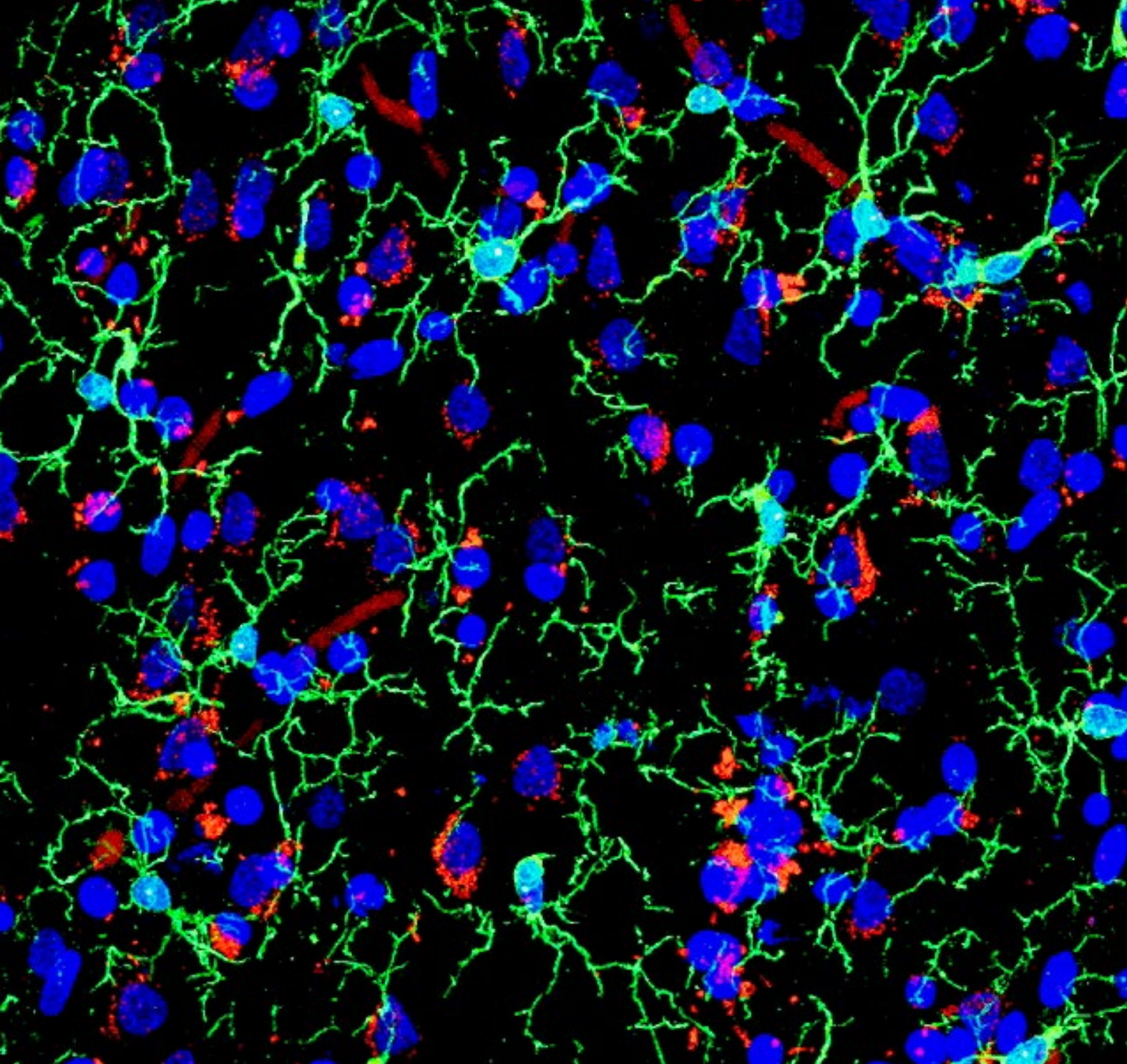
Luis Miguel Rodríguez Malmierca

Belén Andrés Bayón

María Aurelia Torregrosa Mira

Administración

Helena Campos Martín



Neuropsicofarmacología traslacional de las enfermedades neurológicas y psiquiátricas

Jorge Manzanares

Las líneas de investigación de nuestro laboratorio se centran en la identificación de biomarcadores que puedan tener una implicación en la aparición y desarrollo de trastornos psiquiátricos (ansiedad, depresión, estrés postraumático, etc.), adictivos y neurológicos (Parkinson, Alzheimer, etc.), siendo clave en el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas para mejorar el abordaje farmacológico de dichas enfermedades.

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. Dirigimos especialmente nuestra atención hacia 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.

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), efectos reforzantes y motivacionales de diferentes sustancias de abuso (alcohol, cocaína, nicotina, cannabis, heroína) y, recientemente, consecuencias de la exposición perinatal (embarazo y lactancia) a drogas como el alcohol o el cannabis. Asimismo, para estudiar las alteraciones funcionales a nivel cerebral utilizamos principalmente herramientas que permiten analizar cambios en la expresión génica mediante técnicas de PCR a tiempo real, así como procedimientos para el análisis de expresión proteica mediante técnicas inmunohistoquímicas.

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, combinando la modelización animal con el estudio de biomarcadores en muestras biológicas clínicas (tejido cerebral *post mortem*, líquido cefalorraquídeo, sangre) que puedan tener utilidad diagnóstica, pronóstica o terapéutica. Uno de los objetivos principales es mantener y reforzar este tipo de estrategias sinérgicas para fomentar una investigación de tipo traslacional, orientadas en última instancia a aportar un beneficio terapéutico al paciente.

Publicaciones destacadas

Gasparyan, A., Navarro, D., Navarrete, F. and Manzanares, J. (2022). **Pharmacological strategies for post-traumatic stress disorder (PTSD): From animal to clinical studies.** *Neuropharmacology*, 218, 109211 - Review. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2022.109211>

Navarro, D., Gasparyan, A., Navarrete, F., Torregrosa, A.B., Rubio, G., Marín-Mayor, M., Acosta, G.B., García-Gutiérrez, M.S. and Manzanares, J. (2022). **Molecular Alterations of the Endocannabinoid System in Psychiatric Disorders.** *International Journal of Molecular Science*, 23(9), 4764 -Review. <https://doi.org/10.3390/ijms23094764>

Navarrete, F., Gasparyan, A. and Manzanares, J. (2022). **CBD-mediated regulation of heroin withdrawal-induced behavioural and molecular changes in mice.** *Addiction Biology*, 27(2), e13150. <https://doi.org/10.1111/adb.13150>

Fernández-Miranda, J.J., Pascual-Pastor, F., Díaz-Fernández, S., Navarro, D. and Manzanares, J. (2022). **Differences in Substance Use Disorders and Other Mental Disorders in Mental Health and Addiction Settings: Sociodemographic, Clinical, Drug Treatment, and Gender differences.** *International Journal of Mental Health and Addiction*. <https://doi.org/10.1007/s11469-022-00989-6>

García-Gutiérrez, M.S., Navarrete, F., Gasparyan, A., Navarro, D., Morcuende, Á., Femenía, T. and Manzanares, J. (2022). **Role of Cannabinoid CB2 Receptor in Alcohol Use Disorders: From Animal to Human Studies.** *International Journal of Molecular Science*, 23(11), 5908 -Review. <https://10.3390/ijms23115908>

Investigador principal

Jorge Manzanares

Profesor colaborador

María Salud García Gutiérrez

Francisco Navarrete Rueda

Daniela Vanesa Navarro

Ani Gasparyan Hovhannisyan

Predoctoral / Apoyo investigación

Amaya Austrich Olivares

Abraham Bailén Torregrosa

Estudiantes de máster

Luisa Gutiérrez Esteve

Visitante

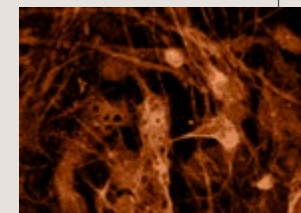
Przemyslaw Danek (Maj Institute, Polonia)

Dawid Gawlinski (Maj Institute, Polonia)

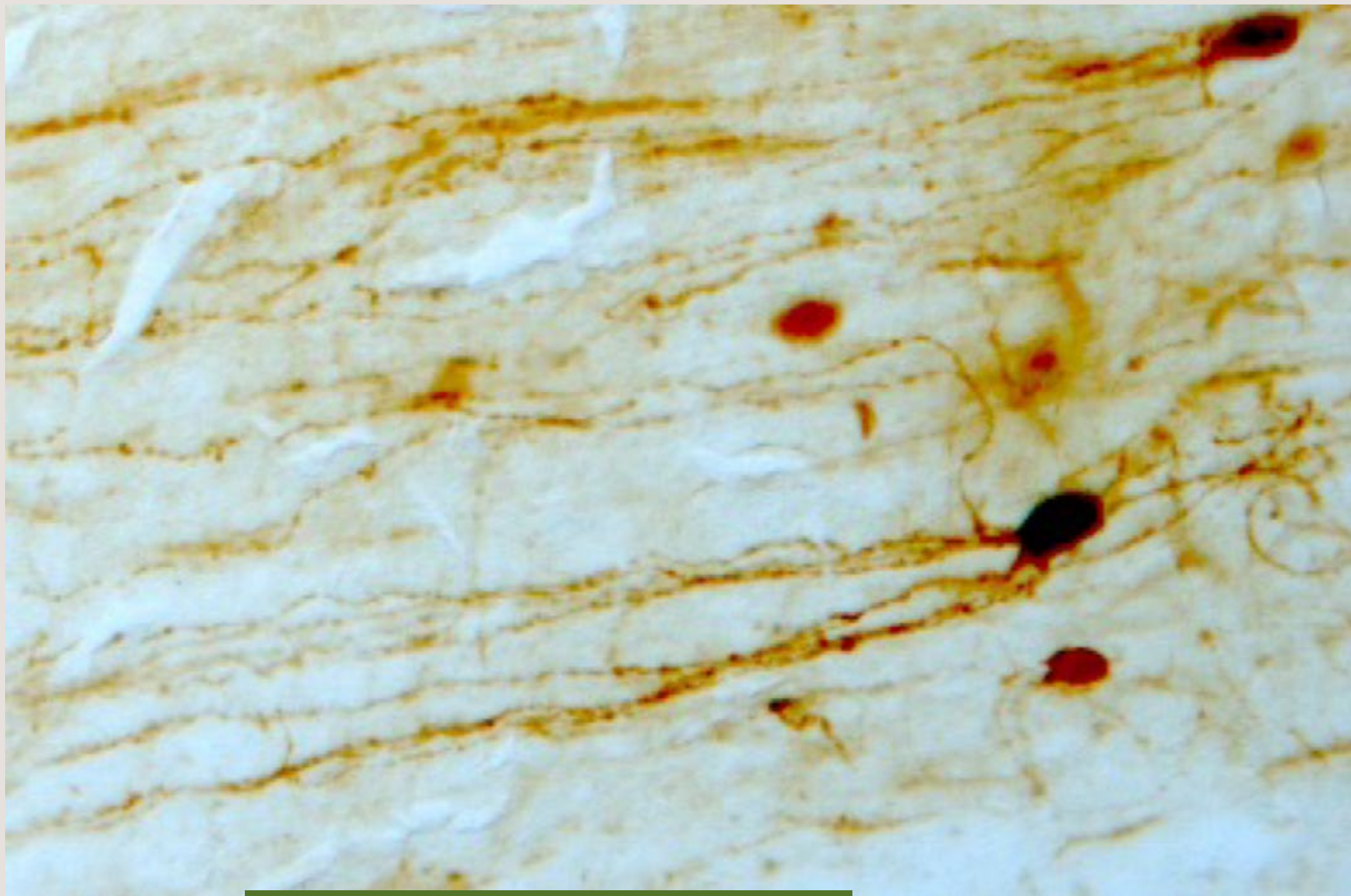
Kinga Gawlinska (Maj Institute, Polonia)

Departamento:

Neurobiología molecular y neuropatología



Sp8_Investigación
traslacional de las
enfermedades neurológicas
y psiquiátricas



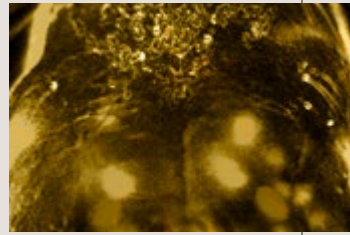
presentan alteraciones de la posición de las interneuronas de la corteza cerebral, con clara traducción en las propiedades eléctricas del circuito cortical en modelos animales y en humanos (1,2). Estos resultados han servido para afianzar nuestra hipótesis de utilizar la expresión de Lis1 como aproximación experimental para desarrollar modelos de enfermedades mentales.

Por otro lado, hemos seguido con el trabajo sobre los mecanismos neurobiológicos de la tolerancia inmunológica y la infiltración tumoral de las células de glioblastoma multiforme en la corteza cerebral, estudiando el secretoma de los pericitos con bloqueo de la autofagia mediada por chaperonas, habida cuenta de que esta autofagia está controlando el proceso de coaptación vascular, condicionamiento inmune y bloqueo de la secreción de moléculas antitumorales por estas células (3). En relación con nuestra actividad en el ensayo clínico y estudio de nuevas dinas terapéuticas para la ELA, hemos participado en la publicación de un artículo de consenso a nivel de grupos europeos interesados en esta enfermedad (4). Finalmente, el trabajo sobre el desarrollo de los tractos y las regiones del sistema límbico, con especial atención a la región habenular y el fascículo retroflejo han originado dos publicaciones originales (5,6).

Neurobiología de las enfermedades mentales, neurodegenerativas y neurooncológicas

Salvador Martínez / Diego Echevarría /
Eduardo de Puelles

Hemos continuado con el estudio de los efectos de las alteraciones estructurales y funcionales mediadas por déficit de expresión de Lis1 en la corteza cerebral de modelos animales. Dos estudios electrofisiológicos han demostrado que los ratones heterocigotos Lis1/sLis1 (con delección del exón1 del Lis1)



Sp3_ Construcción y adaptación de los circuitos neuronales en redes funcionales

Publicaciones destacadas

Domínguez-Sala, E., Andreu-Cervera, A., Martín-Climent, P., Murcia-Ramón, R., Martínez, S. and Geijo-Barrientos, E. (2022). **Properties of the epileptiform activity in the cingulate cortex of a mouse model of LIS1 dysfunction.** *Brain Structure and Function*, 227, 1599-1614. <https://doi.org/10.1007/s00429-022-02458-1>

Domínguez-Sala, E., Valdés-Sánchez, L., Canals, S., O. Reiner, A. Pombero, R. García-López, A. Estirado, D. Pastor, E. Geijo Barrientos and S. Martínez. (2022). **Abnormalities in Cortical GABAergic Interneurons of the Primary Motor Cortex Caused by Lis 1 (Pafah 1b1) Mutation Produce a non-drastic functional phenotype.** *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 10, 769853. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.769853>

Molina, M.L., García Bernal, D., Salinas, M.D., Martínez, S. and Valdor, R. (2022). **Chaperone-Mediated Autophagy Ablation in Pericytes Reveals New Glioblastoma Prognostic Markers and Efficient Treatment Against Tumor Progression.** *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 10, 797945. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.797945>

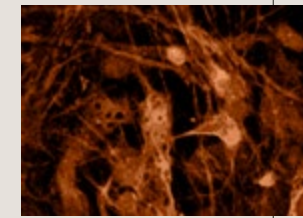
Mitrečić, D., Hribljan, V., Jagečić, D., Isaković, J., Lamberto, F., Horánszky, A., Zana, M., Foldes, G., Zavan, B., Pivoriūnas, A., Martínez, S., Mazzini, L., Radenovic, L., Milasin, J., Chachques, J.C., Buzanska, L., Song, M.S. and Dinnyés, A. (2022). **Regenerative Neurology and Regenerative Cardiology: Shared Hurdles and Achievements.** *International Journal of Molecular Science*, 23(2): 855. <https://doi.org/10.3390/ijms23020855>

Company, V., Murcia-Ramón, R., Andreu-Cervera, A., Aracil-Pastor, P., Almagro-García, F., Martínez, S., Echevarría, D. and Puellas, E. (2022) **Adhesion molecule Amigo2 is involved in the fasciculation process of the fasciculus retroflexus.** *Developmental Dynamics*, 251(11): 1834-1847. <https://doi.org/10.1002/dvdy.513>

Callejas-Marin, A, Moreno-Bravo, J.A., Company, V., Madrigal, P., Almagro, F., Martínez S and Puellas E. (2022). **Gliz-Mediated Shh Signaling is required for thalamocortical projection Guidance.** *Frontiers in Neuroanatomy*, 16, 830758 <http://doi.org/10.3389/fnana.2022.830758>

Departamento:

Neurobiología del desarrollo



Sp8_Investigación traslacional de las enfermedades neurológicas y psiquiátricas

Pósters presentados en 2022:

Nombre: Claudia García
Póster: Therapeutical approach for a novel in vitro model of X-linked adrenoleukodystrophy
Autores: Claudia Perez Garcia, Maria Luisa Molina-Gallego, Carlos Bueno, Emilio Geijo-Barrientos y Salvador Martínez.

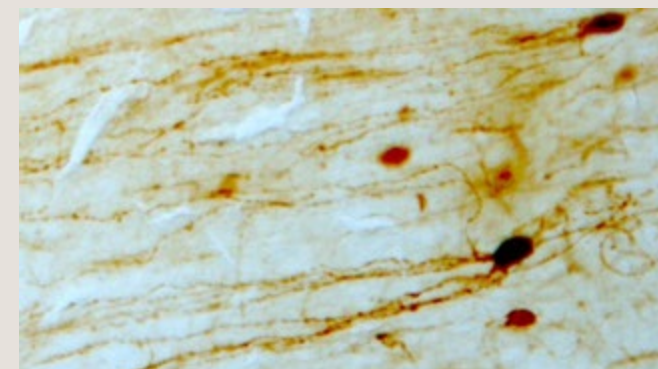
Nombre: Emilio Geijo Barrientos
Lugar: París, Francia
Póster: Effects of Lis1 gene loss in parvalbumin expressing cells on the mouse cerebellar cortex
Autores: Emilio Geijo-Barrientos, Abraham Andreu-Cervera, Ana María Jiménez, Francisca Almagro-García, Diego Echevarría, Salvador Martínez.

Nombre: Raquel García López
Póster: Alterations in the Anterior Cingulate area and Dentate Gyrus in Lis1 Mutant Mouse Underlies A Schizophrenia-Like Phenotype
Autores: Raquel Garcia Lopez, Ana Pombero, Alicia Estirado, Emilio Geijo-Barrientos, Salvador Martínez.

Nombre: Ana Pombero
Póster: Potential role of fibroblast growth factor receptor 1 (fgfr1) in the development of the retrosplenial cortex.
Autores: A.Pombero, R.García-López, A.Estirado y S.Martínez.

Asistencia a los siguientes congresos

Congreso: FENS Forum 2022
Fecha: 9-13 Julio 2022
Lugar: | París, Francia



Investigador principal
Salvador Martínez Pérez
Eduardo de Puellas Martínez de la Torre
Diego Echevarría Aza
Profesor colaborador
Mari Carmen Lillo
Investigador doctor
Raquel García López
Ana Isabel Pombero García
Diego Pastor Campos
María Luisa Molina
M. Pilar Madrigal Verdú
Nicanor Morales
Verónica Company Devesa
Marta Martínez
Abraham Andreu Cervera
Predoctoral / Apoyo investigación
Iris Juárez
Claudia Pérez García
Antonio Guillermo Almenar Such
Técnicos
Francisca Almagro García
Mónica García Abad
Estudiantes de posgrado
Lucía Serralta Ferrer
José Martín Murciano López
Paula Aracil Pastor
Lorena Martínez Hostyn
Candela Palimera Beneiro
José Manuel Hernández López
Cristina Medina Hernández
Administración
María Jesús Arencibia Rojas



Laboratorio de analogía visual

Luis M. Martínez Otero

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.

Publicaciones destacadas

Constant, A., Tschantz, B., Millidge, F., Criado-Boado, L.M., Martinez, Müller, J. and Clark, A. (2021). **The Acquisition of Culturally Patterned Attention Styles under Active Inference.** *Frontiers in Neurorobotics*, 15, 729665. <https://doi.org/10.3389/fnbot.2021.729665>

Reiff, T., Antonello, Z.A., Ballesta-Illán, E., Mira, L., Sala, S., Navarro, M., Martinez, L.M. and Domínguez, M. (2019). **Notch and EGFR regulate apoptosis in progenitor cells to ensure gut homeostasis in Drosophila.** *The EMBO Journal*, 38(21), e101346. <https://doi.org/10.15252/emboj.2018101346>

Criado-Boado, F., Alonso-Pablos, D., Blanco, M.J., Porto, Y., RodríguezPaz, A., Cabrejas, E., Del Barrio-Álvarez, E. and Martínez, L.M. (2019). **Coevolution of visual behaviour, the material world and social complexity, depicted by the eye-tracking of archaeological objects in humans.** *Scientific Reports*, 9, 3985. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39661-w>

Hirsch, J.A., Wang, X., Sommer, F.T. and Martinez, L.M. (2015). **How inhibitory circuits in the thalamus serve vision.** *Annual Review of Neuroscience*, 38, 309-329. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071013-014229>

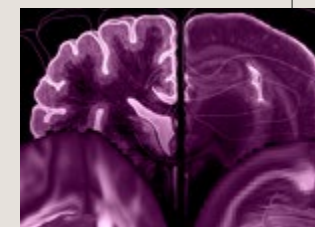
Martinez, L.M., Molano-Mazon, M., Wang, X., Sommer, F.T. and Hirsch, J.A. (2014). **Statistical wiring of thalamic receptive fields optimizes spatial sampling of the retinal image.** *Neuron*, 81, 943-956. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.12.014>

Investigador principal / Principal Investigator
Luis M. Martínez Otero

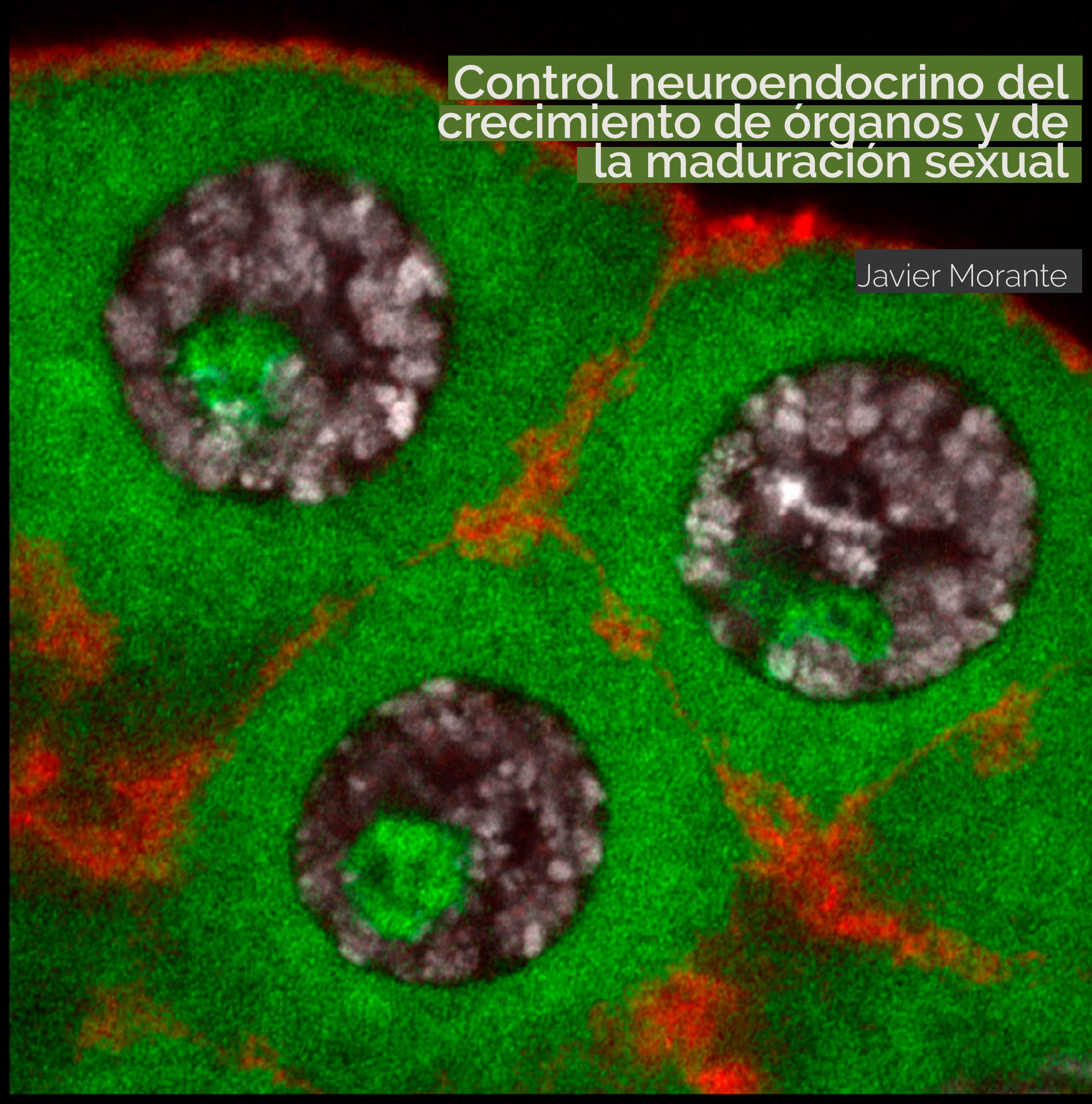


Departamento:

Neurobiología celular y de sistemas



Sp7_Cognición y
comportamiento humano

A fluorescence microscopy image showing the ommatidia of a Drosophila eye. The image displays a grid of ommatidia, each consisting of a central cone cell and surrounding pigment cells. The cone cells are stained with a green fluorescent marker, while the surrounding pigment cells show a mix of green and red fluorescence. The overall pattern is a regular array of these structures across the eye surface.

Control neuroendocrino del crecimiento de órganos y de la maduración sexual

Javier Morante

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.

Publicaciones destacadas

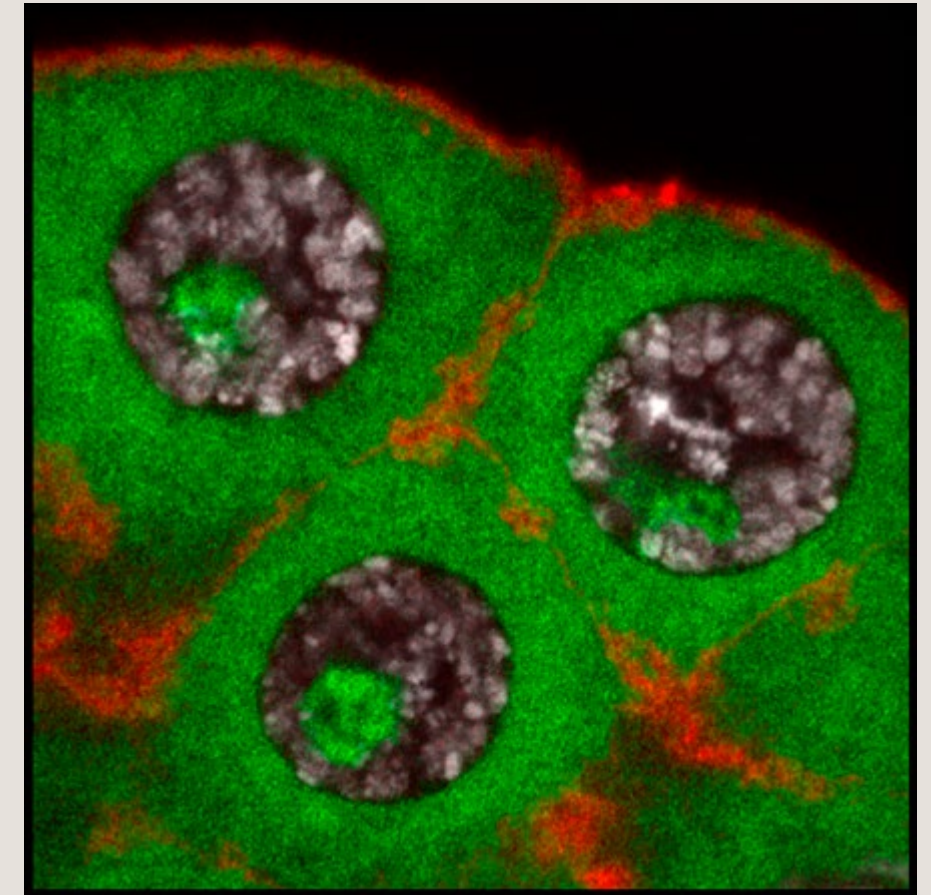
Guirado, J*, Carranza-Valencia, J* and Morante, J. (2023). **Mammalian puberty: a fly perspective.** *FEBS Journal*, 290(2), 359-369. <https://doi.org/10.1111/febs.16534>

Juarez-Carreño, S., Vallejo, D.M., Carranza-Valencia, J., Palomino-Schätzlein, M., Ramon-Cañellas, P., Santoro, R., de Hartog, E., Ferres-Marco, D., Romero, A., Peterson, H.P., Ballesta-Illan, E., Pineda-Lucena, A., Dominguez, M. and Morante, J. (2021). **Body-Fat Sensor Triggers Ribosome Maturation in the Steroidogenic Gland to Initiate Sexual Maturation in *Drosophila*.** *Cell Reports*, 37(2), 109830.. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109830>

Mira, H. and Morante, J. (2020). **Neurogenesis from embryo to adult – lessons from flies and mice.** *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8, 533. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00533>

Vallejo, D.M., Juarez-Carreño, S., Bolivar, J., Morante, J. and Domínguez, M. (2015). **A brain circuit that synchronizes growth and maturation revealed through Dilp8 binding to Lgr3.** *Science*, 350(6262), aac6767. <https://doi.org/10.1126/science.aac6767>

Morante, J., Vallejo, D.M., Desplan, C., Domínguez, M. (2013). **The conserved mir-8/mir-200 microRNA defines a glial niche that controls neuroepithelial expansion and neuroblast generation in *Drosophila*.** *Developmental Cell*, 27(2), 174-187. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2013.09.018>



Investigador principal

Javier Morante

Investigador doctor

Luis García-Alonso

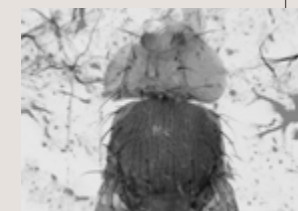
Predoctoral / Apoyo investigación

Juan Carranza Valencia

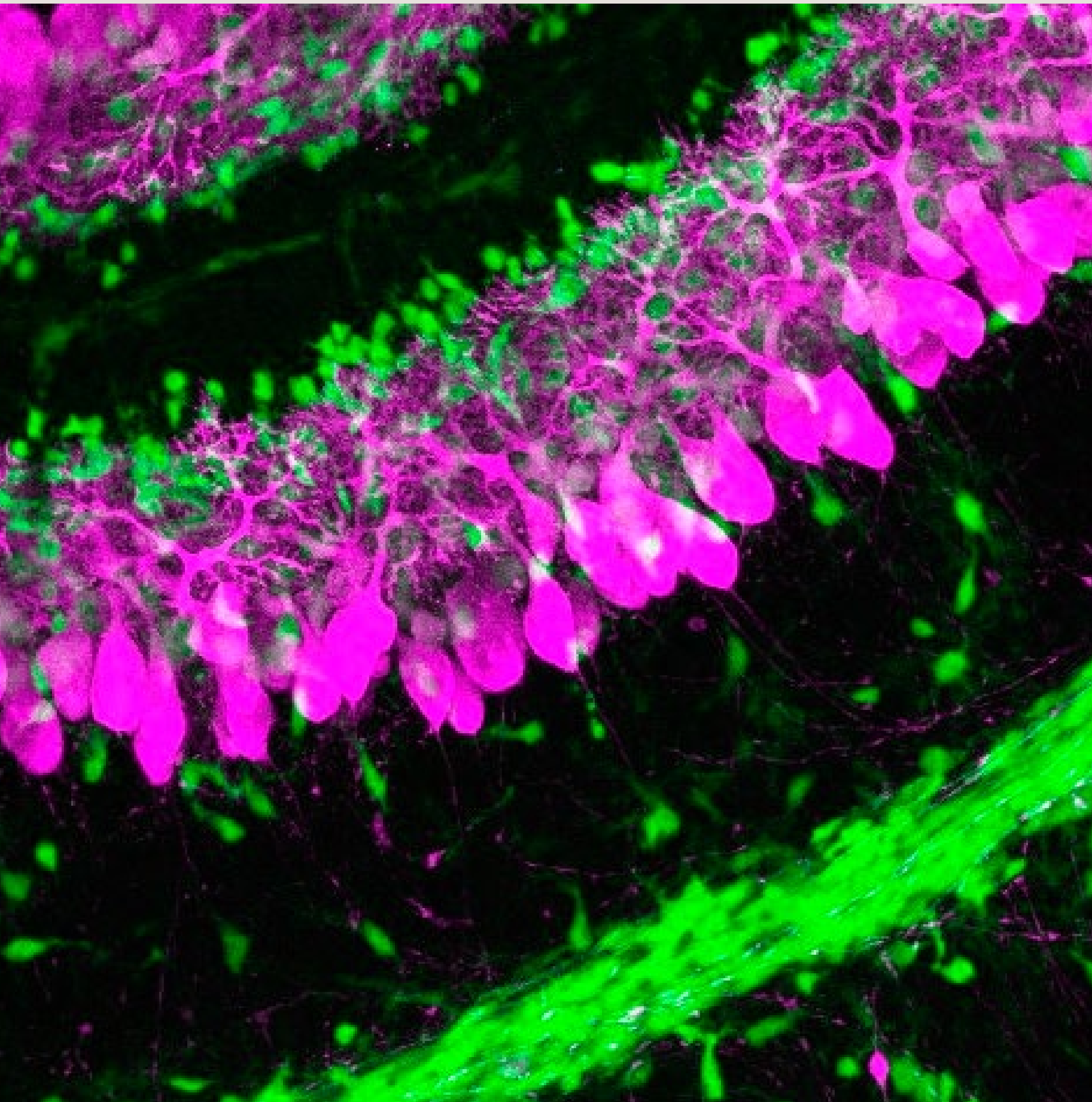
Juan Ramon Guirado Roig

Departamento:

Neurobiología del desarrollo



Sp6_Bases genéticas y epigenéticas de la individualidad y el envejecimiento



Desarrollo, conectividad y función de los circuitos del cerebelo

Juan Antonio Moreno Bravo

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 y actividad dependiente que subyacen a la formación y función de estos circuitos y cómo las alteraciones en estos procesos derivan en una función anormal del cerebelo.

Publicaciones destacadas

Guillamón-Vivancos, T., Aníbal-Martínez, M., Puche-Aroca, L., Moreno-Bravo, J.A., Valdeolmillos, M., Martini, F. and López-Bendito, G. (2022). **Input-dependent segregation of visual and somatosensory circuits in the mouse superior colliculus.** *Science*, 377(6608), 845-850. <https://doi.org/10.1126/science.abq2960>

Moreno Bravo, J.A., Rappeneau, Q., Roig-Puiggros, S., Sotelo, C. and Chédotal, A. (2022). **Uncoupling axon guidance and neuronal migration in Robo3-deficient inferior olivary neurons.** *Journal Comparative of Neurology*, 530(16), 2868-2880. <https://doi.org/10.1002/cne.25381>

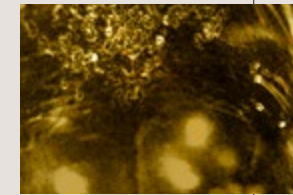
Company, V., Andreu-Cervera, A., Madrigal, M.P., Andrés, B., Almagro-García, F., Chédotal, A., López-Bendito, G., Martínez, S., Echevarría, D., Moreno-Bravo, J.A. and Puellas, E. (2021). **Netrin 1-Mediated Role of the Substantia Nigra Pars Compacta and Ventral Tegmental Area in the Guidance of the Medial Habenular Axons.** *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 682067. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.682067>

Moreno-Bravo, J.A., Roig Puiggros, S., Mehlen, P. and Chédotal, A. (2019). **Synergistic Activity of Floor-Plate- and Ventricular-Zone-Derived Netrin-1 in Spinal Cord Commissural Axon Guidance.** *Neuron*, 101(4), 625-634. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.12.024>

Dominici, C., Moreno-Bravo, J.A., Puiggros, S.R., Rappeneau, Q., Rama, N., Vieugue, P., Bernet, A., Mehlen, P. and Chédotal, A. (2017). **Floor-plate-derived netrin-1 is dispensable for commissural axon guidance.** *Nature*, 545, 350-354. <https://doi.org/10.1038/nature22331>

Departamento:

Neurobiología del desarrollo



Sp3_ Construcción y adaptación de los circuitos neuronales en redes funcionales

Investigador principal
Juan Antonio Moreno Bravo

Investigador doctor

Martina Riva

Cristian Arnal Real

Predoctoral Student

Sara Camacho García

Ana Moreno Cerdá

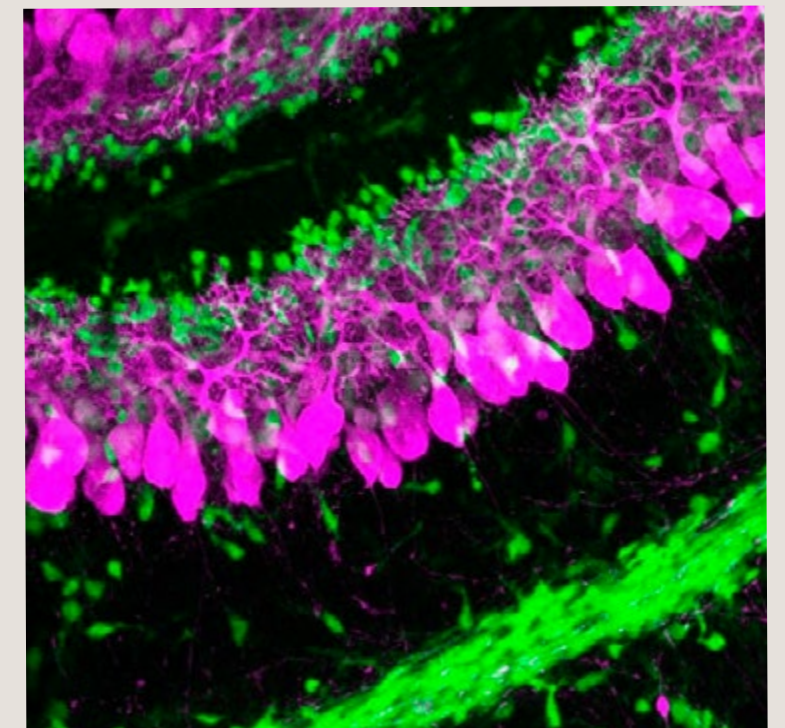
Técnicos

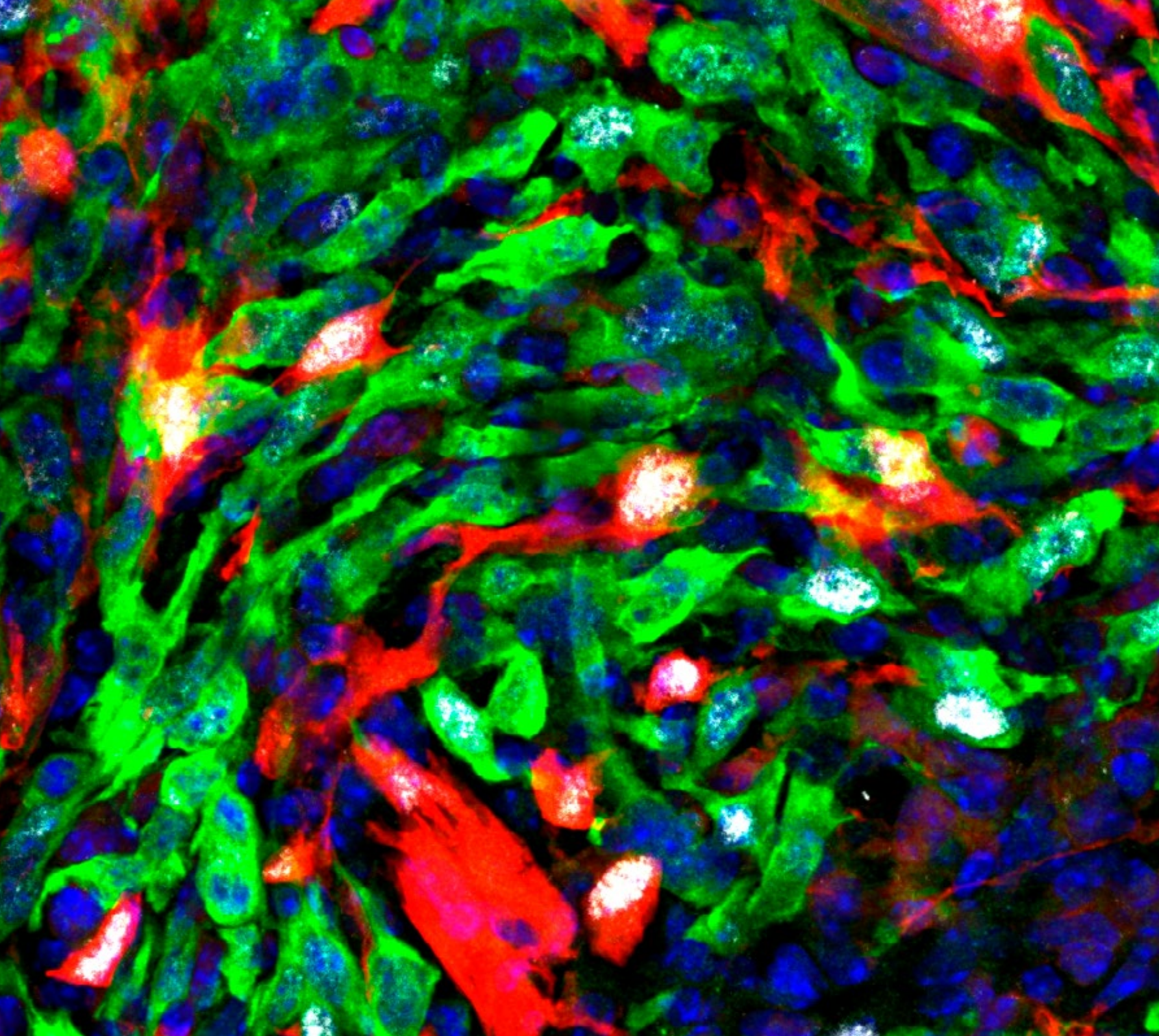
Raquel Murcia Ramón

Julia Chena González

Administración

Jorge Mallor Cortés





Plasticidad Celular en Desarrollo y Enfermedad

Ángela Nieto / Berta L. López-Sánchez

Durante los últimos 30 años, el grupo ha estudiado los movimientos celulares y la plasticidad celular en salud y en enfermedad. Trabajamos en la transición epitelio mesénquima (EMT, de sus siglas en inglés), un proceso fundamental durante el desarrollo embrionario que permite que las células migren y alcancen su destino final. Hemos descrito cómo diferentes factores de transcripción, los denominados EMT-TFs, se activan en diferentes vertebrados para cumplir su función en la regulación de los movimientos celulares masivos durante la gastrulación, la migración de la cresta neural o el posicionamiento de órganos. Ampliamos nuestros estudios a la investigación biomédica, ya que descubrimos que la activación patológica de estos factores en el adulto conduce a varias patologías importantes, como el cáncer y la fibrosis. Una activación aberrante del programa de EMT en tumores conduce a la adquisición de propiedades invasivas y migratorias, necesarias para la diseminación del cáncer y la progresión a la enfermedad metastásica.

Una de las razones de la complejidad de la EMT es que diferentes EMT-TFs inducen diferentes programas tanto en células embrionarias como tumorales. Aún queda por resolver cómo los distintos EMT-TFs regulan estos programas y, especialmente, cómo los estados parciales de EMT altamente plásticos pueden influir en el potencial metastásico y la resistencia a las terapias en cáncer. Estamos caracterizando los programas inducidos por diferentes EMT-TFs y hemos desarrollado nuevos modelos que nos permitan investigar los códigos de expresión de los EMT-TFs y las vías de señalización que puedan discriminar entre los estados de EMT parciales y completos, y 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, diferenciación neuronal, integridad vascular y las metástasis cerebrales.

En resumen, nuestro principal aporte ha sido describir cómo la reactivación de los programas de desarrollo embrionario en el adulto puede conducir a la progresión de patologías devastadoras. Esta reactivación aberrante puede considerarse un signo de homeostasis defectuosa, que conduce a enfermedades cuya prevalencia aumenta con el envejecimiento, como el cáncer y la degeneración de órganos por fibrosis. Nuestro objetivo final es conocer los mecanismos que regulan la plasticidad celular en estas enfermedades. Trabajamos activamente en modelos animales de nueva generación para intentar prevenir o atenuar la pérdida de homeostasis tisular, con el fin de proponer mejores terapias antimetastásicas y promover la regeneración tisular.

Publicaciones destacadas

Sanchez-Laorden, B. and Nieto, M.A. (2022). **Antifibrotic drugs as therapeutic tools in resistant melanoma.** *EMBO Molecular Medicine*, 14(3), e15449. <https://doi.org/10.15252/emmm.202115449>

Mitchel, J.A., Das, A., O'Sullivan, M.J., Stancil, I.T., DeCamp, S.J., Koehler, S., Ocaña, O.H., Butler, J.P., Fredberg, J.J., Nieto, M.A., Bi, D. and Park, J.A. (2020). **In primary airway epithelial cells, the unjamming transition is distinct from the epithelial-to-mesenchymal transition.** *Nature Communications*, 11, 5053. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18841-7>

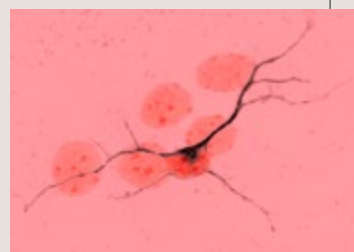
Castroviejo, N., Ocaña, O.H., Rago, L., Coskun, H., Arcas, A., Galceran, J. and Nieto, M.A. (2020). **Reply to: Zebrafish *prrx1* mutants have normal hearts.** *Nature*, 585, E17–E19. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2675-0>

Nieto, M.A. (2020) **50+ shades of EMT in 20 years of embryo-cancer bonding.** *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 21, 563. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-00287-w>

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) **Genetic Fate Mapping of Transient Cell Fate Reveals N-Cadherin Activity and Function in Tumor Metastasis.** *Developmental Cell*, 54, 593–607. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2020.06.021>

Departamento:

Neurobiología del desarrollo

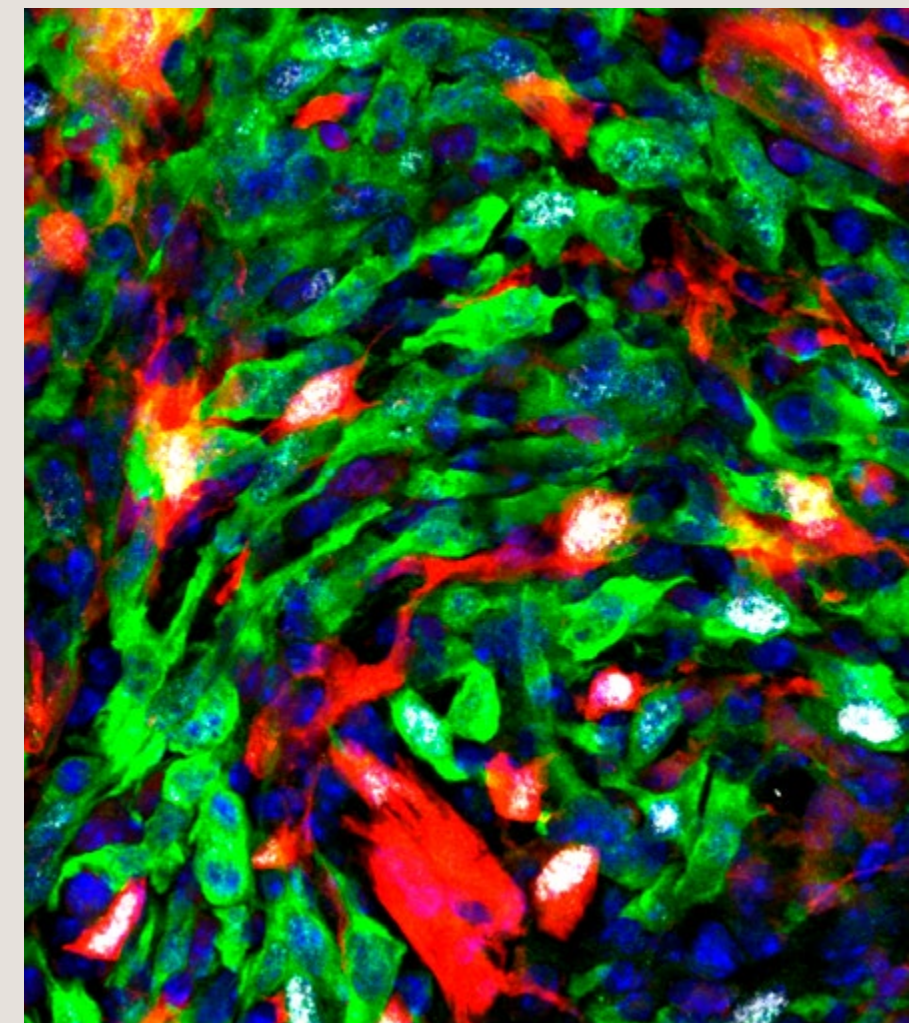


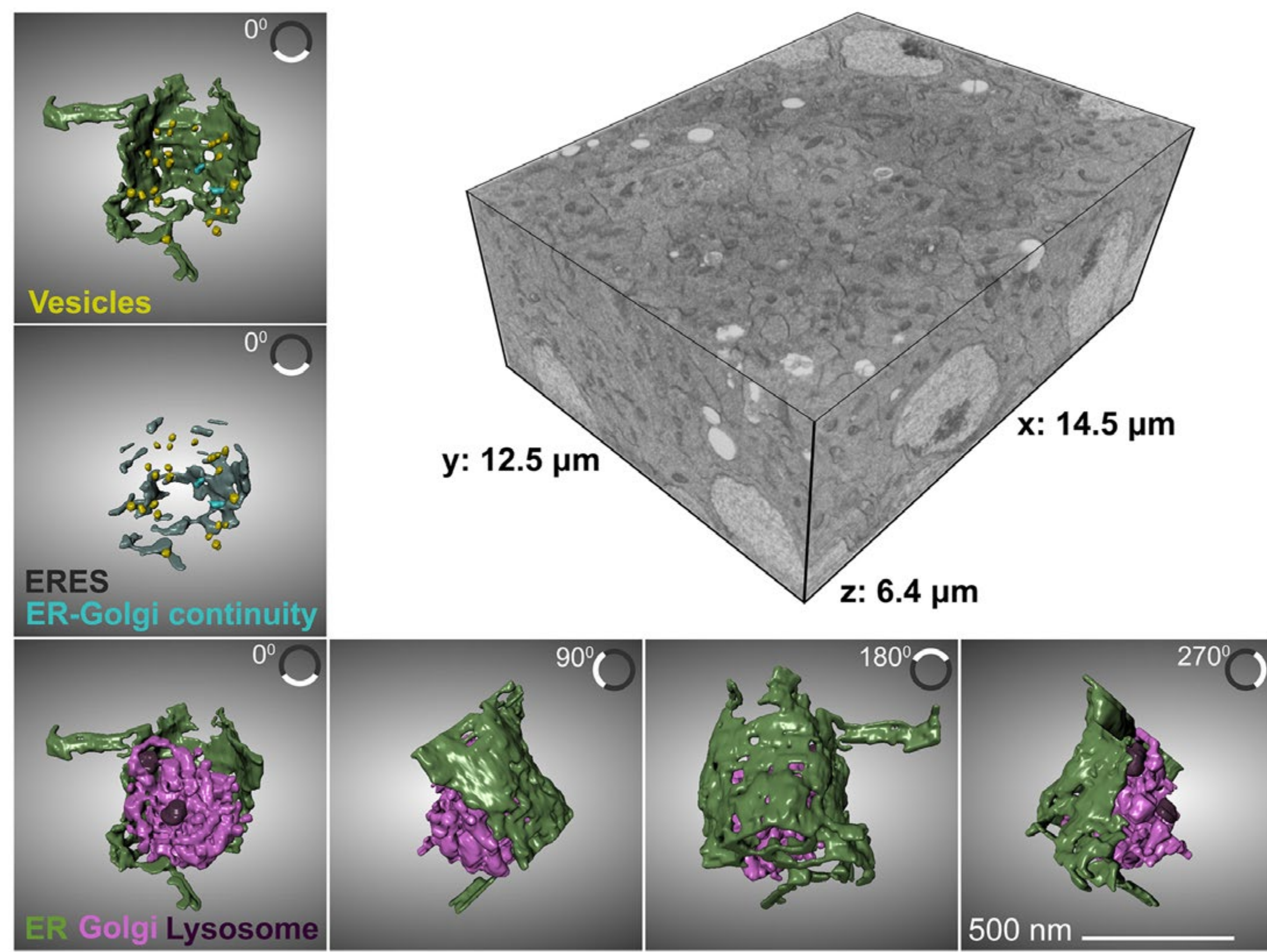
Sp2_Plasticidad celular en enfermedad y reparación cerebral

Investigador principal
M. Angela Nieto
Berta L. Sanchez-Laorden
Investigador asociado
Joan Galcerán
Investigador doctor
Khalil Kass Youssef
María Angeles Núñez
Francisco Javier Rodriguez-Baena
Marilyn Scandaglia
Sonia Vega
Ismael Moreno Sánchez
Carlos Lozano Asencio

Técnicos
Teresa Gómez
Cristina López-Blau
Cristina Minaya
Mireille Tora
Gema Osuna
Ana Belen Miralles
Irene Mudarra
Administración
Auxi Casanova

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





La organización de las células en tejidos en todos los animales depende de la membrana basal (MB), un polímero planar de proteínas de matriz extracelular que subyace epitelios y rodea órganos y tejido nervioso. Comprender la arquitectura de los tejidos y sus determinantes celulares y moleculares es esencial para descifrar los mecanismos del desarrollo normal del sistema nervioso y su fisiología alterada asociada a enfermedades y envejecimiento. En nuestro laboratorio utilizamos la mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*) para estudiar la secreción y el ensamblaje de la MB. Aprovechando las sofisticadas herramientas genéticas disponibles en *Drosophila*, y en combinación con técnicas de imagen avanzada, investigamos la biogénesis de los componentes de la MB, su ensamblaje en polímeros normales o fibróticos, y su papel en la morfogénesis del sistema nervioso, señalización intercelular, respuesta inmune, regeneración y progresión tumoral.

Un aspecto particularmente interesante de la biogénesis de la matriz extracelular es su tráfico a través de la vía secretora. Las enormes dimensiones del colágeno y otras proteínas de la matriz las hacen propensas a agregar fuera de la célula de manera dependiente de la edad y desafían los modelos actuales de cómo funciona la vía de secreción. Por ello,

estamos examinando la organización altamente especializada de la vía secretora en dendritas neuronales en los llamados "puestos avanzados del Golgi": fragmentos del Golgi que carecen de la organización altamente polarizada típica de esta organela. Entender la formación de "puestos avanzados" puede ayudar a descifrar los mecanismos de la fragmentación del Golgi, notablemente incrementada en enfermedades neurodegenerativas.

Arquitectura celular y tisular en el sistema nervioso

José Carlos Pastor Pareja

Publicaciones destacadas

Cao, X., Rojas, M. and Pastor-Pareja, J.C. (2022). **Intrinsic and damage-induced JAK/STAT signaling regulate developmental timing by the *Drosophila* prothoracic gland.** *Disease Models and Mechanisms*, 15(1), dmm049160. <https://doi.org/10.1242/dmm.049160>

Yang, K., Liu, M., Feng, Z., Rojas, M., Zhou, L., Ke, H. and Pastor-Pareja, J.C. (2021). **ER exit sites in *Drosophila* display abundant ER-Golgi vesicles and pearled tubes but no megacarriers.** *Cell Reports*, 36(11), 109707. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109707>

Sun, T., Song, Y., Teng, D., Chen, Y., Dai, J., Ma, M., Zhang, W. and Pastor-Pareja, J.C. (2021). **Atypical laminin spots and pull-generated microtubule-actin projections mediate *Drosophila* wing adhesion.** *Cell Reports*, 36(10), 109667. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109667>

Pastor-Pareja, J.C. (2020). **Atypical basement membranes and basement membrane diversity – what is normal anyway?** *Journal of Cell Science*, 133(8), jcs241794. <https://doi.org/10.1242/jcs.241794>

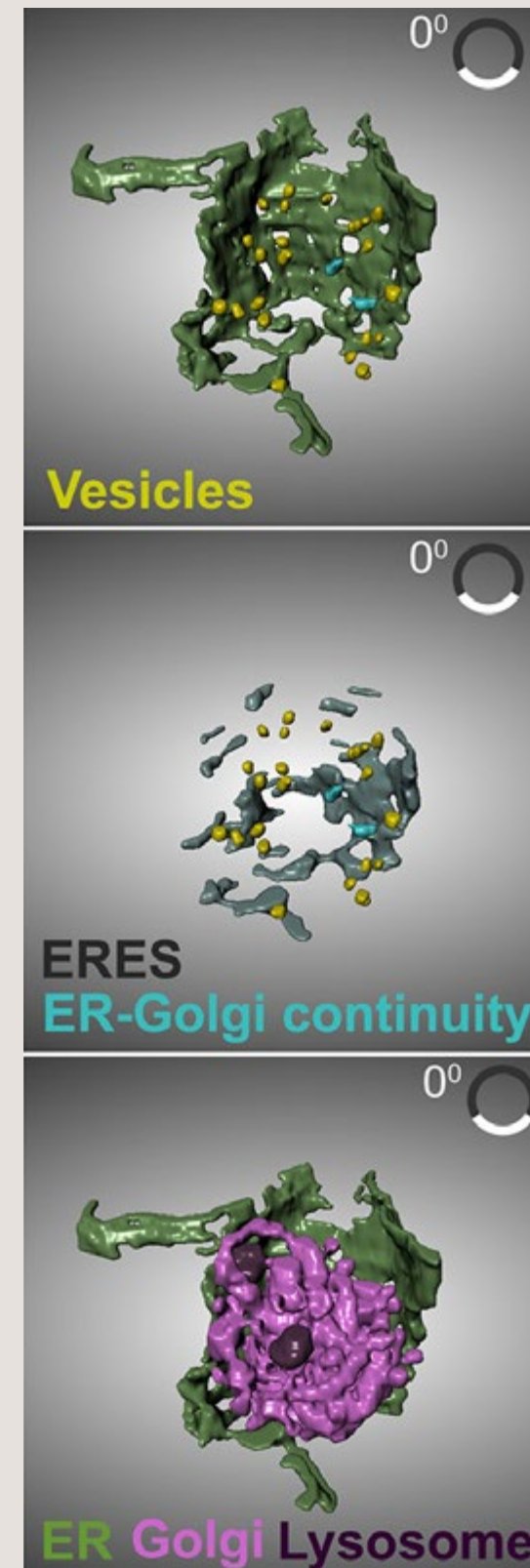
Sun, T., Song, Y., Dai, J., Mao, D., Ma, M., Ni, J.Q., Liang, X. and Pastor-Pareja, J.C. (2019). **Spectraplakins maintain perinuclear microtubule organization in *Drosophila* polyploid cells.** *Developmental Cell*, 49(5), 731-747. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2019.03.027>

Departamento:

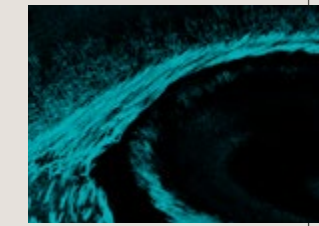
Neurobiología del desarrollo



Sp6_Bases genéticas y epigenéticas de la individualidad y el envejecimiento



Investigador principal
José Carlos Pastor Pareja
Investigador doctor
Mercedes Martín Fernández
Técnicos
Selene Díaz Chiachio



Sp4_Modulación sináptica de los circuitos neuronales y la conducta

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.

Desarrollo, refinamiento y consolidación de circuitos neuronales

Isabel Pérez Otaño

Otras áreas de investigación incluyen:

- 1) **Apuntar a la plasticidad y cognición del circuito:** Las neuronas dependen del control traslacional para dirigir las 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 nuclea 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.**

Publicaciones destacadas

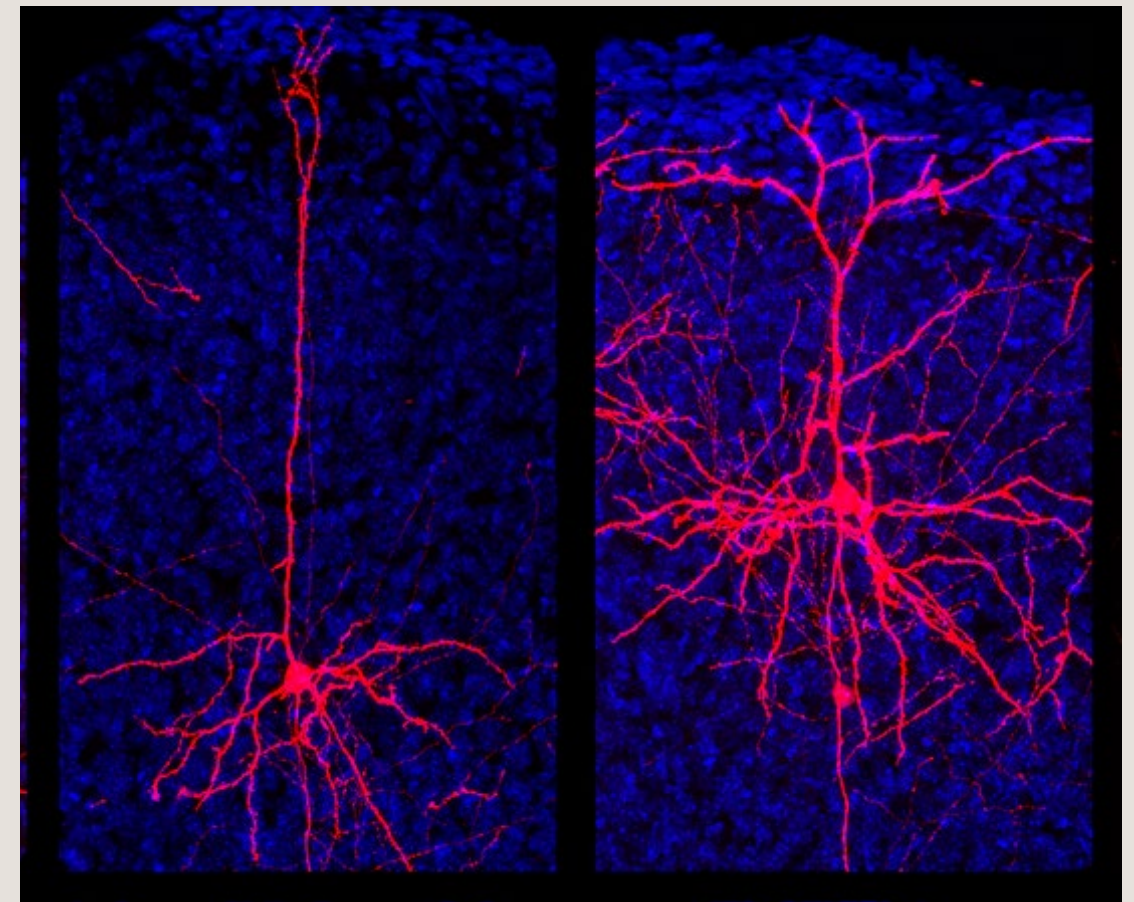
Bossi, S., Dhanasobhon, D., Ellis-Davies, G., Frontera, J., Murillo, A., Lujan R., Casado, M., Perez-Otaño, I., Bacci, A., Popa, D., Rebola, N. and Paoletti, P. (2022). **GluN3A excitatory glycine receptors control adult cortical and amygdalar circuits.** *Neuron*, 110 (15), 2438-2454. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.05.016>

Conde-Dusman, M.J., Dey, P.N., Elía-Zudaire, O., Rabaneda, L.G., García-Lira, C., Grand, T., Briz, V., Velasco, E.R., Andero, R., Niñerola, S., Barco, A., Paoletti, P., Wesseling, J.F., Gardoni, F., Tavalin, S.J. and Perez-Otaño, I. (2021). **Control of protein synthesis and memory by GluN3A-NMDA receptors through inhibition of GIT1/mTORC1 assembly.** *eLife*. 10, e71575. <https://doi.org/10.7554/eLife.71575>

Crawley, O., Conde-Dusman, M.J. and Pérez-Otaño, I. (2021). **GluN3A NMDAR subunits, more enigmatic than ever?** *Journal of Physiology*, 600(2), 261-276. <https://doi.org/10.1113/JP280879>

Murillo, A., Navarro, A.I., Puellas, E., Zhang, Y., Petros, T. and Pérez-Otaño, I. (2021). **Temporal dynamics and neuronal specificity of Grin3a expression in the mouse forebrain.** *Cerebral Cortex*, 31(4), 1914-1926. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhaa330>

Marco, S., Murillo, A., and Pérez-Otaño, I. (2018). **RNAi-Based GluN3A Silencing Prevents and Reverses Disease Phenotypes Induced by Mutant huntingtin.** *Molecular Therapy*, 26(8), 1965-1972. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2018.05.013>



Investigador principal

Isabel Pérez Otaño

Investigador doctor

Oliver Crawley

Federica Giona

Remy Verhaeghe

Predoctoral / Apoyo investigación

Alice Staffa

Ana Isabel Navarro Navarro

Bárbara Corral

Oscar Elía Zudaire

Carmen García-Lira

Moumita Chatterjee

Técnicos

Diana Baeza

Manuel Giner

Estudiantes de posgrado

Barbara Corral

Gloria Carruana

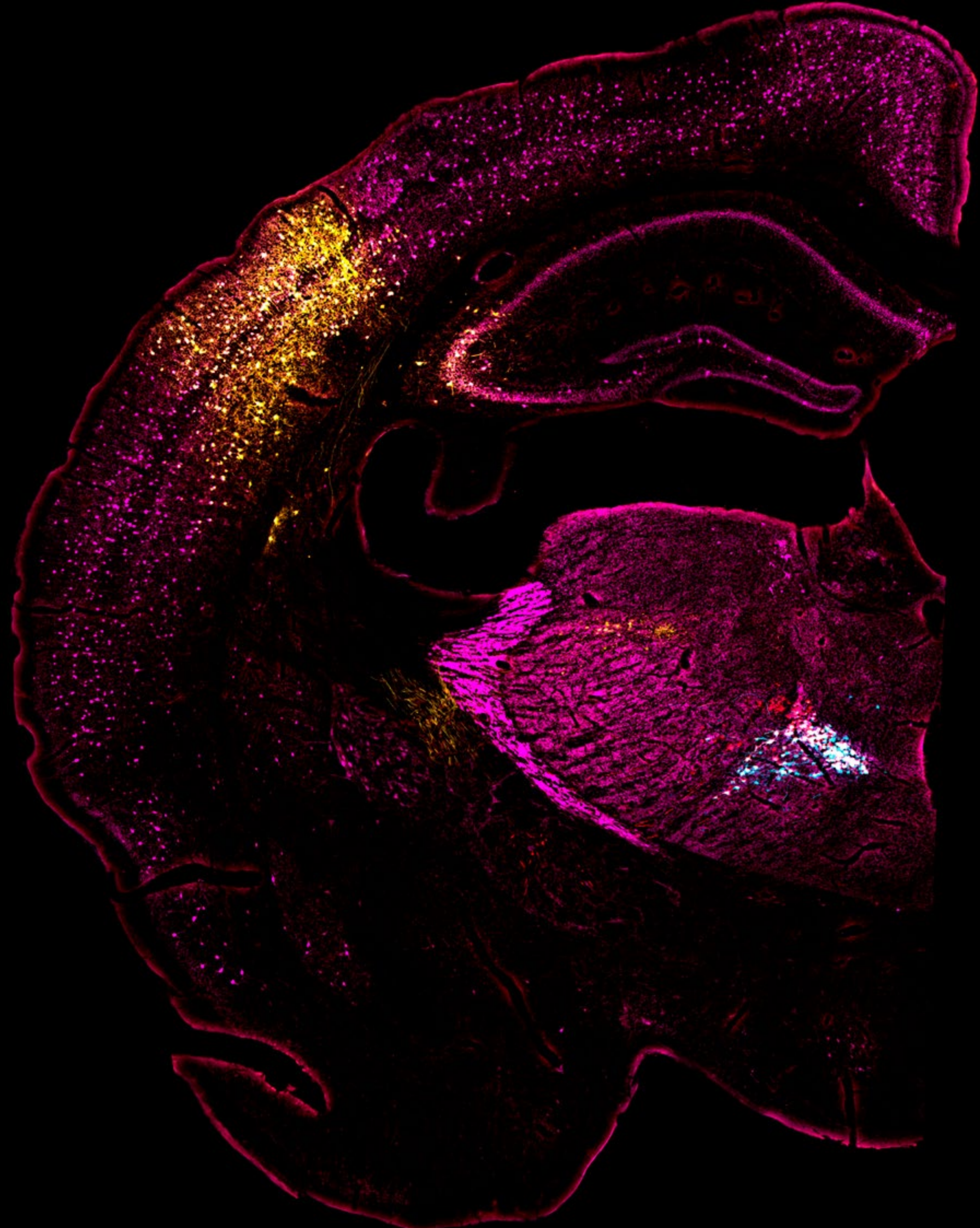
Katia Illescas

Golsa Salariyeh

Visitante

Carlos Parras

Corentine Marie

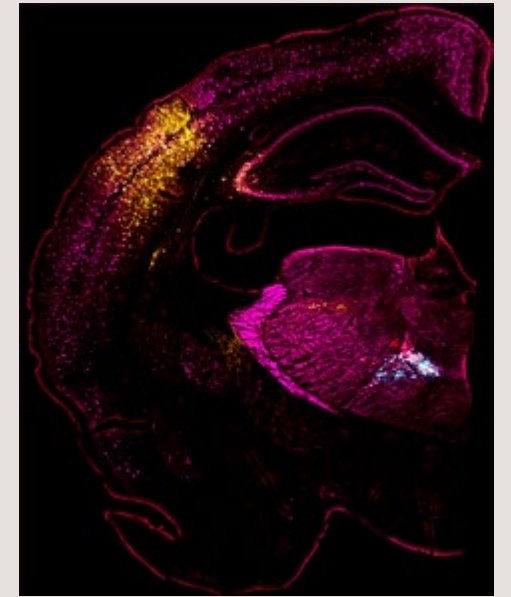


Procesamiento sensorio-motor en áreas subcorticales

Ramón Reig

Los ganglios basales están relacionados con una gran variedad de funciones que incluyen entre otras; toma de decisiones, aprendizaje motor por recompensa o selección de secuencias motoras, todas estas funciones requieren la integración de información sensorial y motora, aunque también se ha relacionado con funciones cognitivas y emocionales. Problemas en las funciones de los ganglios basales generan diversos trastornos neurológicos, como, por ejemplo: Enfermedad de Parkinson y Huntington, síndrome de Tourette, trastorno obsesivo-compulsivo, distonía, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), o diferentes tipos de adicciones. Los ganglios basales están formados por un conjunto de núcleos subcorticales (estriado, globo pálido, sustancia negra y núcleo subtalámico) interconectados con la corteza cerebral, el tálamo y otras áreas cerebrales.

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



Investigador principal

Ramón Reig García

Investigador doctor

Javier Alegre Cortés

María Sáez García

Predoctoral / Apoyo investigación

Ismael Navarro Andreu

Alicia Alonso Andrés

Estudiante de máster

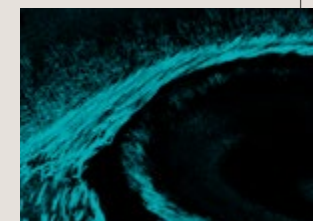
Jorge Maldonado Torres

Departamento:

Neurobiología celular y de sistemas



Sp3_ Construcción y adaptación de los circuitos neuronales en redes funcionales



Sp4_ Modulación sináptica de los circuitos neuronales y la conducta

El estriado está implicado en la planificación y selección de secuencias motoras, pero la correcta selección de patrones motores requiere un óptimo procesamiento de información sensorial. La información de diferentes modalidades sensoriales como táctil, visual, auditiva, u olfatoria converge en las neuronas del estriado. Todo este flujo de información simultánea ha de ser filtrado, procesado e integrado con el objetivo de seleccionar la información relevante, sin embargo, se desconoce cómo las neuronas del estriado realizan este proceso. Nuestro objetivo es estudiar la función del estriado en el procesamiento de la información sensorial y su interacción con las funciones motoras. Igualmente, también estamos interesados en comprender diferentes tipos de trastornos neurológicos, como Parkinson o TDAH que están directamente relacionados con un mal funcionamiento en los microcircuitos del núcleo estriado. Para responder a estas preguntas utilizamos un conjunto de técnicas complementarias que engloban electrofisiología, optogenética, conducta y anatomía, entre otras.

Publicaciones destacadas

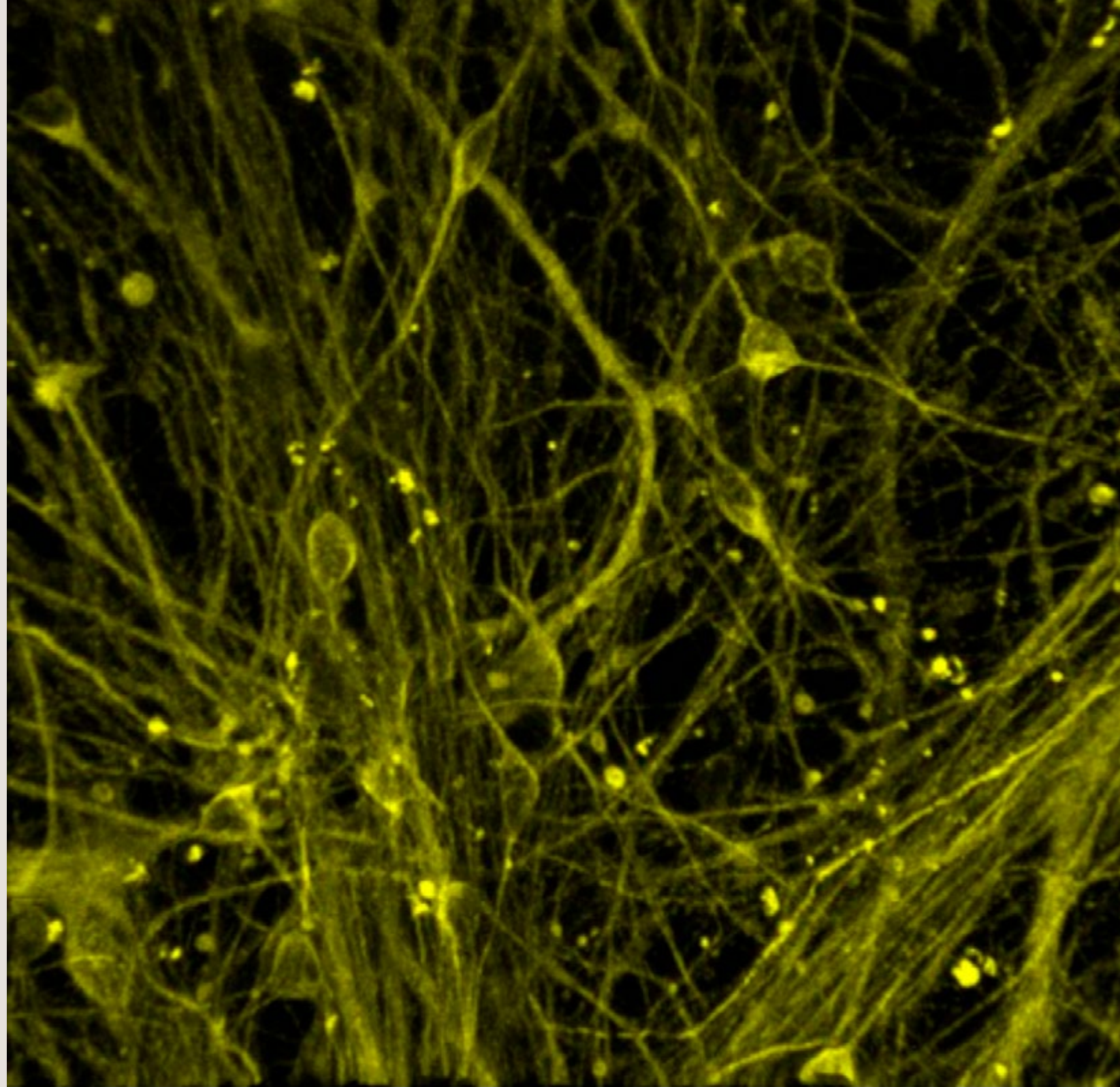
Alegre-Cortés, J., Sáez, M., Montanari, R. and Reig, R. (2021). **Medium spiny neurons activity reveals the discrete segregation of mouse dorsal striatum.** *eLife*, 10, e60580. <https://doi.org/10.7554/eLife.60580>

Sáez, M., Ketzeff, M., Alegre-Cortés, J., Silberberg, G. and Reig, R. (2018). **A new micro-holder device for local drug application during in vivo whole-cell recording.** *Neuroscience*, 318, 115-123. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.04.011>

Reig, R. and Silberberg, G. (2016). **Distinct Corticostriatal and Intracortical Pathways Mediate Bilateral Sensory Responses in the Striatum.** *Cerebral Cortex*, 26 (12), 4405-4415. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw268>

Reig, R., Zerlaut, Y., Vergara, R., Destexhe, A. and Sanchez-Vives, M.V. (2015). **Gain modulation of synaptic inputs by network state in auditory cortex in vivo.** *Journal of Neuroscience*, 35(6), 2689 – 2702. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2004-14.2015>

Reig, R. and Silberberg, G. (2014). **Multisensory integration in the mouse striatum.** *Neuron*, 83(5), 1200 – 1212. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.07.033>



Mecanismos moleculares alterados en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias

Javier Sáez Valero/ Salud García Ayllón

Nuestra línea de investigación se centra en el estudio de alteraciones de mecanismos moleculares en la enfermedad de Alzheimer (EA), definiendo un potencial uso diagnóstico e implicación en terapia. Nuestro grupo forma parte de CIBERNED (Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Neurodegenerativas) y cuenta con miembros de Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica, ISABIAL y FISABIO. Nuestra experiencia comprende:

- Caracterización bioquímica de las modificaciones postraduccionales de proteínas del cerebro/LCR/plasma, incluidas glicosilación y fosforilación, caracterización de fragmentos proteolíticos y agregados y localización en vesículas extracelulares.
- Caracterización de la interacción ligando-receptor asociada a vías de señalización
- Evaluación de la inhibición terapéutica de enzimas clave como colinesterasas y secretasas. Validamos los hallazgos en modelos celulares, incluyendo células pluripotentes humanas (iPSc).

Entre los estudios recientes se encuentran: 1) Descripción de patrones aberrantes de reelina y proteína apolipoproteína E (apoE) en LCR de pacientes con EA. Reelin es una proteína de señalización que modula la función sináptica en el cerebro. ApoE es el principal factor de riesgo genético para la EA esporádica, siendo también un ligando para los mismos receptores que la reelina. Demostramos que apoE está alterada en LCR EA, con alteración en glicoformas inmaduras y agregados aberrantes, lo que sugiere que la función está comprometida. La reelina también muestra agregados aberrantes en EALCR y nivel alterado de fragmentos proteolíticos, lo que nuevamente sugiere una función alterada. 2) Recientemente, demostramos que el receptor del SARS-CoV-2, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), muestra cambios en humanos infectados con el virus. Exploramos el potencial de la ACE2 sérica como biomarcador para probar la infección por SARS-CoV-2 y la eficacia de vacunas en ratones transgénicos K18-hACE2 susceptibles al virus que expresan ACE2 humana. Notablemente, demostramos que la inmunización con la vacuna candidata MVA-CoV2-S previno los cambios en ACE2 en el suero de animales expuestos a una dosis letal de SARS-CoV-2. Estos hallazgos demuestran que ACE2 podría ser un biomarcador sérico

potencial para la progresión de la enfermedad y la vacunación contra el SARS-CoV-2. 3) También reportamos protocolos detallados para la caracterización y el análisis de preparaciones de EV cerebrales; y acogimos el Workshop *Neuroglycoproteins in health and disease* como parte de la acción UE-Cost Action '*Innovation with glycans: new frontiers from synthesis to new biological targets*'.

Publicaciones destacadas

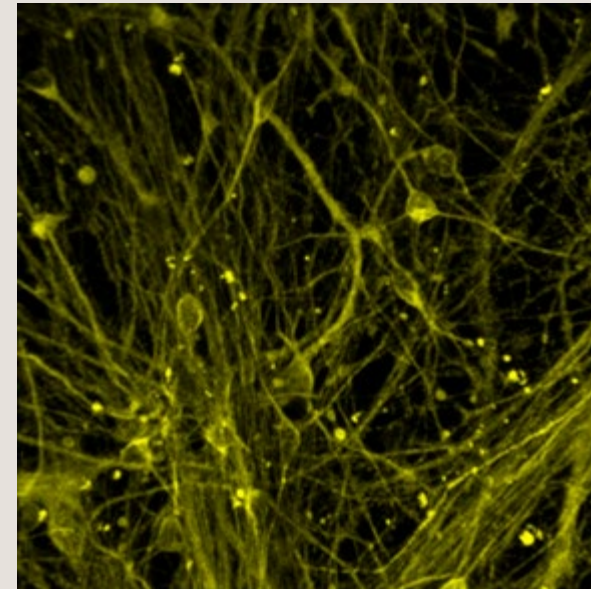
Lenol, M.P., García-Ayllón, M.-S., Esteban, M., García-Arriaza, J. and Sáez-Valero, J. (2022). **Serum angiotensin-converting enzyme 2 as a potential biomarker for SARS-CoV-2 infection and vaccine efficacy.** *Frontiers in Immunology*, 13, 1001951. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1001951>

Lenol, M.P., Sánchez-Domínguez, I., Cuchillo-Ibañez, I., Camporesi, E., Brinkmalm, G., Alcolea, D., Fortea, J., Lleó, A., Soria, G., Aguado, F., Zetterberg, H., Blennow, K. and Sáez-Valero, J. (2022). **Apolipoprotein E imbalance in the cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients.** *Alzheimer's Research & Therapy*, 14, 161. <https://doi.org/10.1186/s13195-022-01108-2>

D'Acunzo, P., Kim, Y., Ungania, J.M., Pérez-González, R., Goulbourne, C.N. and Levy, E. (2022). **Isolation of mitochondria-derived mitovesicles and subpopulations of microvesicles and exosomes from brain tissues.** *Nature Protocols*, 17, 2517-2549. <https://doi.org/10.1038/s41596-022-00719-1>

Lopez-Font, I., Lenol, M.P., Iborra-Lazaro, G., Zetterberg, H., Blennow, K. and Sáez-Valero, J. (2022). **Altered Balance of Reelin Proteolytic Fragments in the Cerebrospinal Fluid of Alzheimer's Disease Patients.** *International Journal of Molecular Science*, 23 (14), 7522. <https://doi.org/10.3390/ijms23147522>

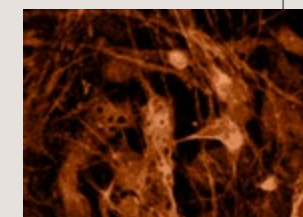
Llop, E., Ardá, A., Zacco, E., O'Flaherty, R., García-Ayllón, M.S., Aureli, M., Frenkel-Pinter, M., Reis, C.A., Greiner-Tollersrud, O.K. and Cuchillo-Ibañez, I. (2022). **Proceedings of workshop: "Neuroglycoproteins in health and disease", INNOGLY cost action.** *Glycoconjugate Journal*, 39, 579-586. <https://doi.org/10.1007/s10719-022-10078-4>



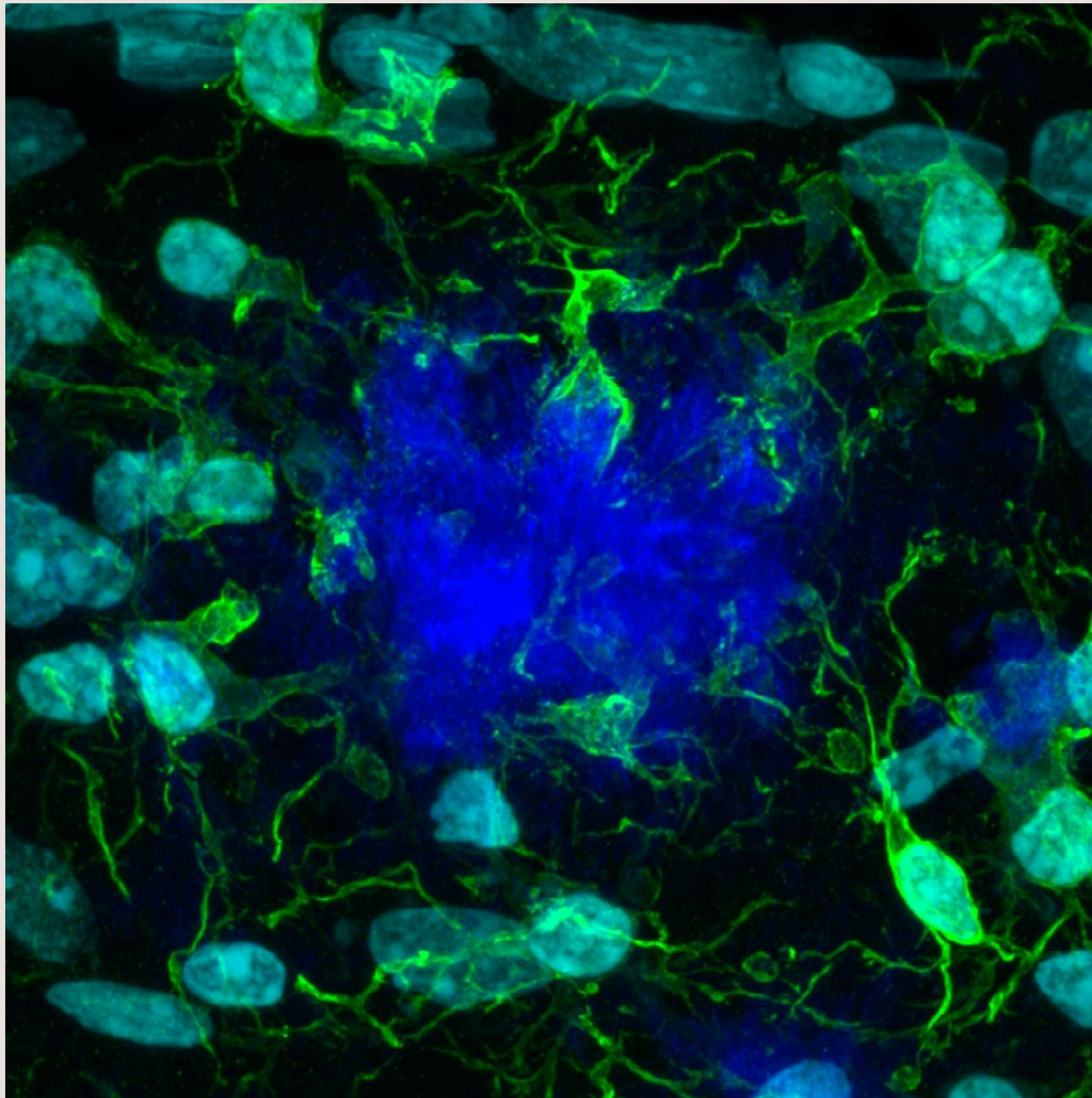
Investigador principal
Javier Sáez Valero
M^a Salud García Ayllón
 Investigador doctor
Rocio Pérez González
Inmaculada Cuchillo Ibañez
 Predoctoral / Apoyo investigación
Matthew P. Lenol
María de los Ángeles Cortés Gómez
Sergio Escamilla Ruiz
Adriana Gea González
 Técnicos
Edward Sellés Climent
 Estudiantes de Máster
Luis Felipe Hernández Villamizar
Alba Marina Lucart Sánchez
Carlos Avilés Granados

Departamento:

Neurobiología molecular y neuropatología



Sp8_Investigación
 traslacional de las
 enfermedades neurológicas
 y psiquiátricas



Epi-Genómica Funcional del Envejecimiento y la Enfermedad de Alzheimer

José Vicente Sánchez Mut

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 epigenética.

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.

Publicaciones destacadas

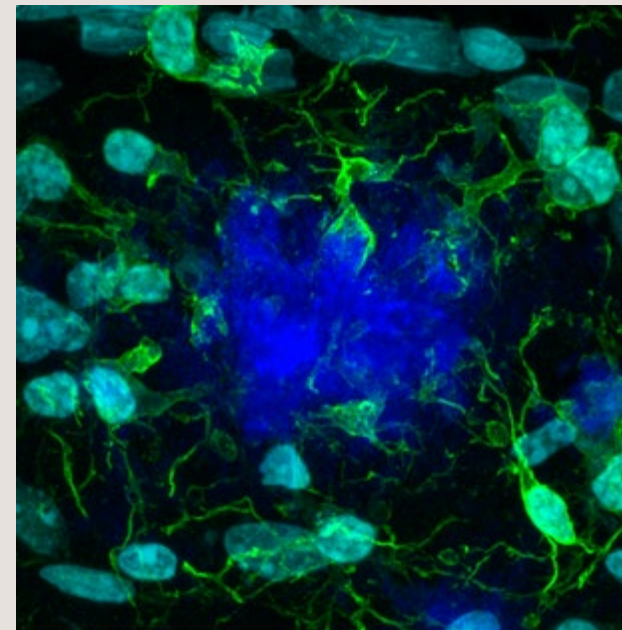
Burns, A.M., Farinelli-Scharly, M., Hugues-Ascery, S., Sanchez-Mut, J.V., Santoni, G. and Gräff, J. (2022). **The HDAC inhibitor CI-994 acts as a molecular memory aid by facilitating synaptic and intracellular communication after learning.** *PNAS. Proceedings of the National Academy of Sciences*, 119(22), e211679711. <https://doi.org/10.1073/pnas.2116797119>

Sanchez-Mut, J.V., Heyn, H., Silva, B.A., 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. and Gräff, J. (2018). **PM20D1 quantitative trait locus is associated with Alzheimer's disease.** *Nature Medicine*, 24, 598-603. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0013-y>

Sanchez-Mut, J.V., Heyn, H., Vidal, E., Moran, S., Sayols, S., Delgado-Morales, R., Schultz, M.D., 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, J.R. and Esteller, M. (2016). **Human DNA methylomes of neurodegenerative diseases show common epigenomic patterns.** *Translational Psychiatry*, 6, e718. <https://doi.org/10.1038/tp.2015.214>

Sanchez-Mut, J.V. and Gräff, J. (2015). **Epigenetic Alterations in Alzheimer's Disease.** *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9, 347. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00347>

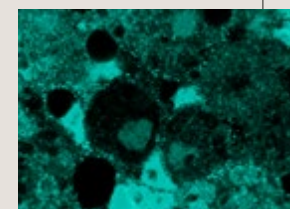
Sanchez-Mut, J.V., Aso, E., Heyn, H., Matsuda, T., Bock, C., Ferrer, I. and Esteller, M. (2014). **Promoter hypermethylation of the phosphatase DUSP22 mediates PKA-dependent TAU phosphorylation and CREB activation in Alzheimer's disease.** *Hippocampus*, 24(4), 363-368. <https://doi.org/10.1002/hipo.22245>



Investigador principal
José Vicente Sánchez Mut
 Investigador doctor
Aida Giner De Gracia
 Predoctoral / Apoyo investigación
Alejandro González Ramón
Victoria Pozzi Ruiz

Departamento:

Neurobiología molecular y neuropatología



Sp1_ Regulación y diferenciación de células madre neurales



Sp6_ Bases genéticas y epigenéticas de la individualidad y el envejecimiento

Bases neurogenéticas del comportamiento

Juan A. Sánchez Alcañiz

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 la facilidad para estudiar su conducta. 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.

Publicaciones destacadas

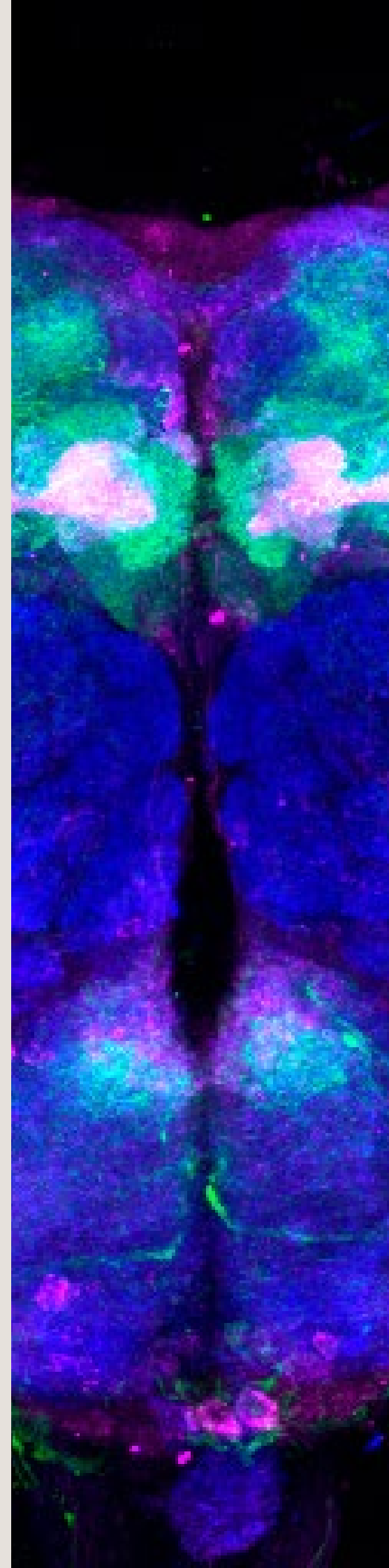
Molla Albaladejo, R. and Sánchez-Alcañiz, J.A. (2021). **Behavior individuality: A focus on *Drosophila melanogaster***. *Frontiers in Physiology*, 12, 719038. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.719038>

Sánchez-Alcañiz, J.A., Silbering, A., Croset, V., Zappia, G., Sivasubramaniam, A.K., Abuin, L., Sahai, S.Y., Münch, D., Steck, K., Auer, T.O., Cruchet, S., Neagu-Maier, L., Sprecher, S.G., Ribeiro, C., Yapici, N. and Benton, R. (2018). **An expression atlas of variant ionotropic glutamate receptors identifies a molecular basis of carbonation sensing**. *Nature Communications*, 9, 4252. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06453-1>

Sánchez-Alcañiz, J.A. and Benton, R. (2017). **Multisensory neural integration of chemical and mechanical signals**. *BioEssays*, 39(8), 1700060. <https://doi.org/10.1002/bies.201700060>

Sánchez-Alcañiz, J.A., Zappia, G., Marion-Poll, F. and Benton, R. (2017). **A mechanosensory receptor required for food texture detection in *Drosophila***. *Nature Communications*, 8, 14192. <https://doi.org/10.1038/ncomms14192>

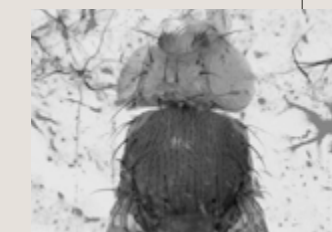
Bartolini, G., Sánchez-Alcañiz, J.A., Osorio, C., Valiente, M., García-Frigola, C., Marín, O. (2017). **Neuregulin 3 mediates cortical plate invasion and laminar allocation of GABAergic interneurons**. *Cell Reports*, 18(5), 1157-1170. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.12.089>



Investigador principal
Juan Antonio Sánchez Alcañiz
 Predoctoral / Apoyo investigación
Rubén Molla Albaladejo
José María Buil Gómez
Manuel Jiménez Caballero
 Técnicos
María Pérez Sanjuan

Departamento:

Neurobiología celular y de sistemas



Sp6_Bases genéticas y epigenéticas de la individualidad y el envejecimiento

Conectividad y función de circuitos somatosensoriales

Francisco J. Taberner Sanchís

Los 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, las interneuronas excitadoras e inhibitoras 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 como 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.

Investigador principal

Francisco José Taberner Sanchís

Predoctoral / Apoyo investigación

Chiara Nappi

Sergio Sarrio

Estudiantes de máster

Anna Ollé

Técnicos

Espe Selva González

Andrea Atienza

Departamento:

Neurobiología celular y de sistemas



Sp3_ Construcción y adaptación de los circuitos neuronales en redes funcionales

Publicaciones destacadas

Gangadharan, V., Zheng, H., Taberner, F.J., Landry, J., Nees, T.A., Pistolic, J., Agarwal, N., Männich, D., Benes, V., Helmstaedter, M., Ommer, B., Lechner, S.G., Kuner, T. and Kuner, R. (2022). **Neuropathic pain caused by miswiring and abnormal end organ targeting.** *Nature*, 606, 137-145. <http://doi.org/10.1038/s41586-022-04777-z>

Verkest, C., Schaefer, I., Nees, T.A., Wang, N., Jegelka, J.M., Taberner, F.J. and Lechner, S.G. (2022). **Intrinsically disordered intracellular domains control key features of the mechanically-gated ion channel PIEZO2.** *Nature Comm*, 13, 1365. <http://doi.org/10.1038/s41467-022-28974-6>

Schwaller, F., Bégay, V., Garcia-García, G., Taberner, F.J., Moshourab, R., McDonald, B., Docter, T., Kühnemund, J., Ojeda-Alonso, J., Paricio-Montesinos, R., Lechner, S.G., Poulet, J.F.A., Millan, J.M. and Lewin, G.R. (2021). **USH2A is a Meissner's corpuscle protein necessary for normal vibration sensing in mice and humans.** *Nature Neuroscience*, 24, 74-81. <http://doi.org/10.1038/s41593-020-00751-y>

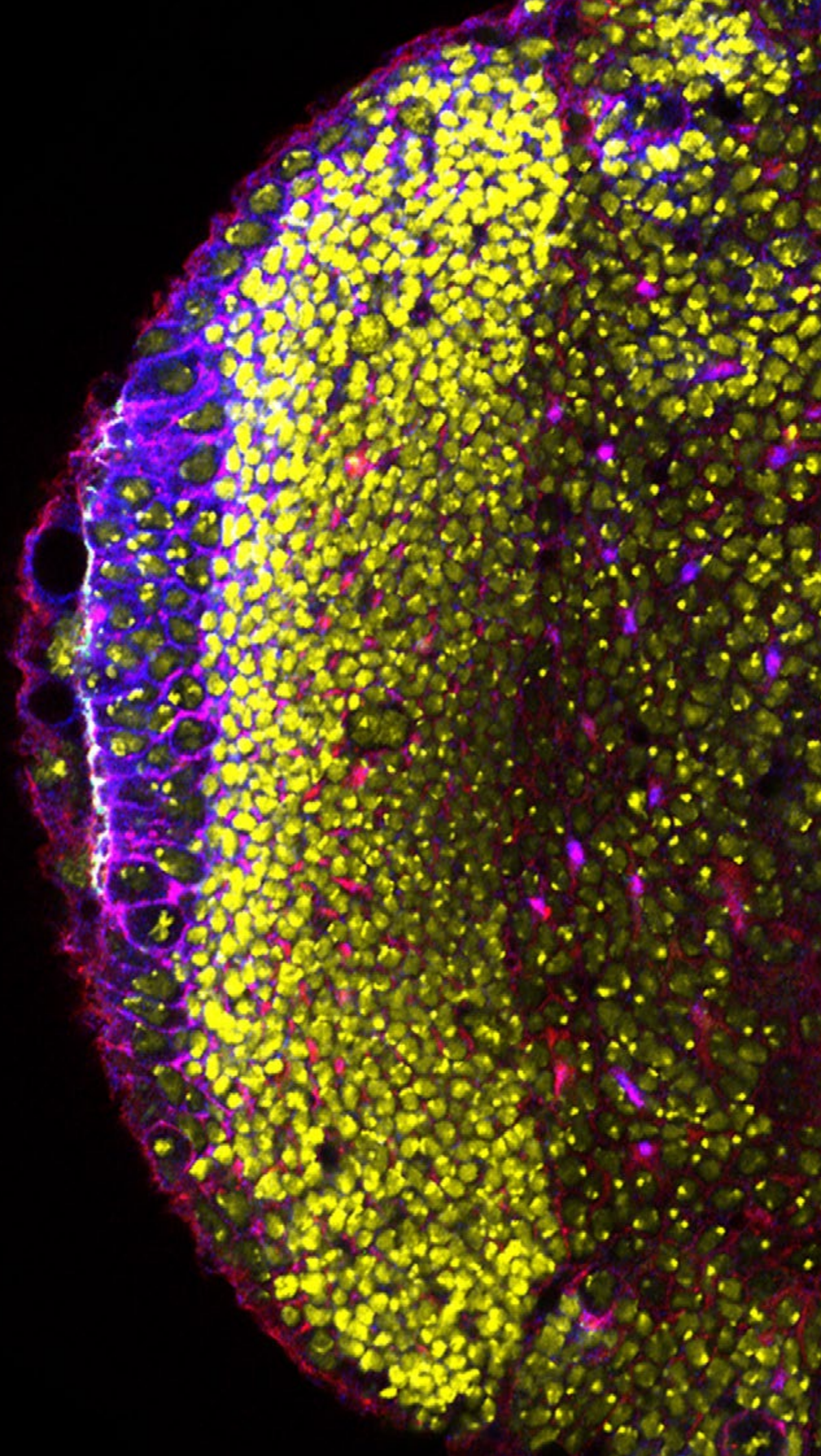
Morelli, C., Castaldi, L., Brown, S.J., Streich, L.L., Websdale, A., Taberner, F.J., Cerreti, B., Barengi, A., Blum, K.M., Sawitzke, J., Frank, T., Steffens, L.K., Doleschall, B., Serrao, J., Ferrarini, D., Lechner, S.G., Prevedel, R. and Heppenstall, P.A. (2021). **Identification of a population of peripheral sensory neurons that regulates blood pressure.** *Cell Reports*, 35(9), 109191. <http://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109191>

Taberner, F.J., Prato, V., Schaefer, I., Schrenk-Siemens, K., Heppenstall, P.A. and Lechner, S.G. (2019). **Structure-guided examination of the mechanogating mechanism of PIEZO2.** *PNAS. Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116(28), 14260-14269. <http://doi.org/10.1073/pnas.1905985116>

Prato, V., Taberner, F.J., Hockley, J.R.F., Callejo, G., Arcourt, A., Tazir, B., Hammer, L., Schad, P., Heppenstall, P.A., Smith, E.S. and Lechner, S.G. (2018). **Functional and Molecular Characterization of Mechanoinsensitive "Silent" Nociceptors.** *Cell Reports*, 21(11), 3102-3115. <http://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.11.066>



Sp5_ Neurobiología del dolor y la inflamación



Neurogenética Molecular

Francisco J. Tejedor

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.

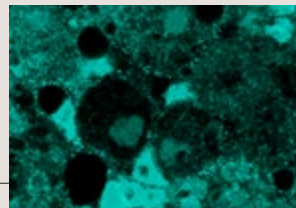
Siguiendo esta aproximación experimental identificamos el gen minibrain (mnb, también llamado Dyrk1A en vertebrados) como un importante regulador de la proliferación de progenitores y la neurogénesis. En este gen se codifica una proteína-quinasa muy conservada evolutivamente y que interpreta varias funciones 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 más 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 qué 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.

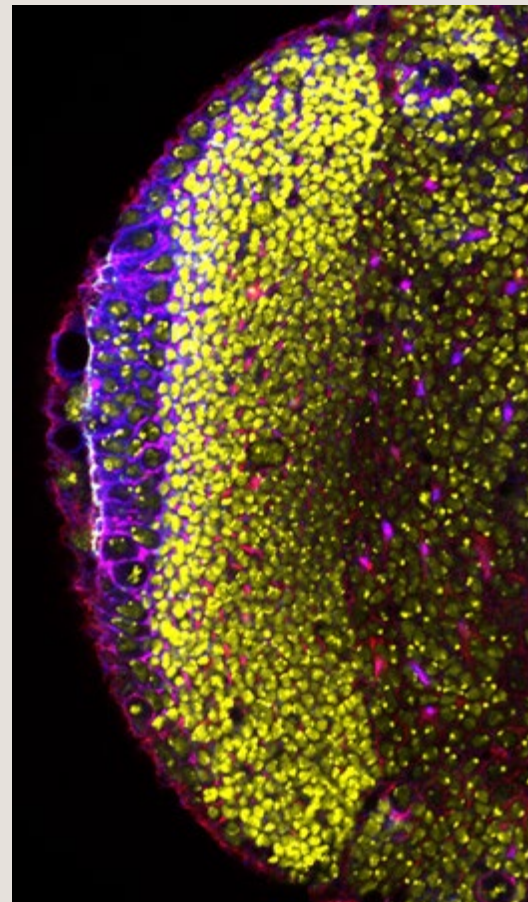
Finalmente, estamos estudiando la integración de las señalizaciones de Mnb/Dyrk1A, genes proneurales y vía de Notch en la regulación de la transición neuroepitelio-neuroblasto del LO larvario.

Departamento:

Neurobiología del desarrollo



Sp1_ Regulación y diferenciación de células madre neurales



Publicaciones destacadas

Viard, J., Loe-Mie, Y., Daudin, R., Khelfaoui, M., Plancon, C., Boland, A., Tejedor, F., Huguier, R.L., Kim, E., Kinoshita, M., Liu, G., Haucke, V., Moncion, T., Yu, E., Hindie, V., Bléhaut, H., Mircher, C., Herault, Y., Deleuze, J.F., Rain, J.C., Simonneau, M. and Lepagnol-Bestel, A.M. (2022) **Chr21 protein-protein interactions: enrichment in proteins involved in intellectual disability, autism, and late-onset Alzheimer's disease.** *Life Science Alliance*, 5(12), e202101205. <http://doi.org/10.26508/Lsa.202101205>

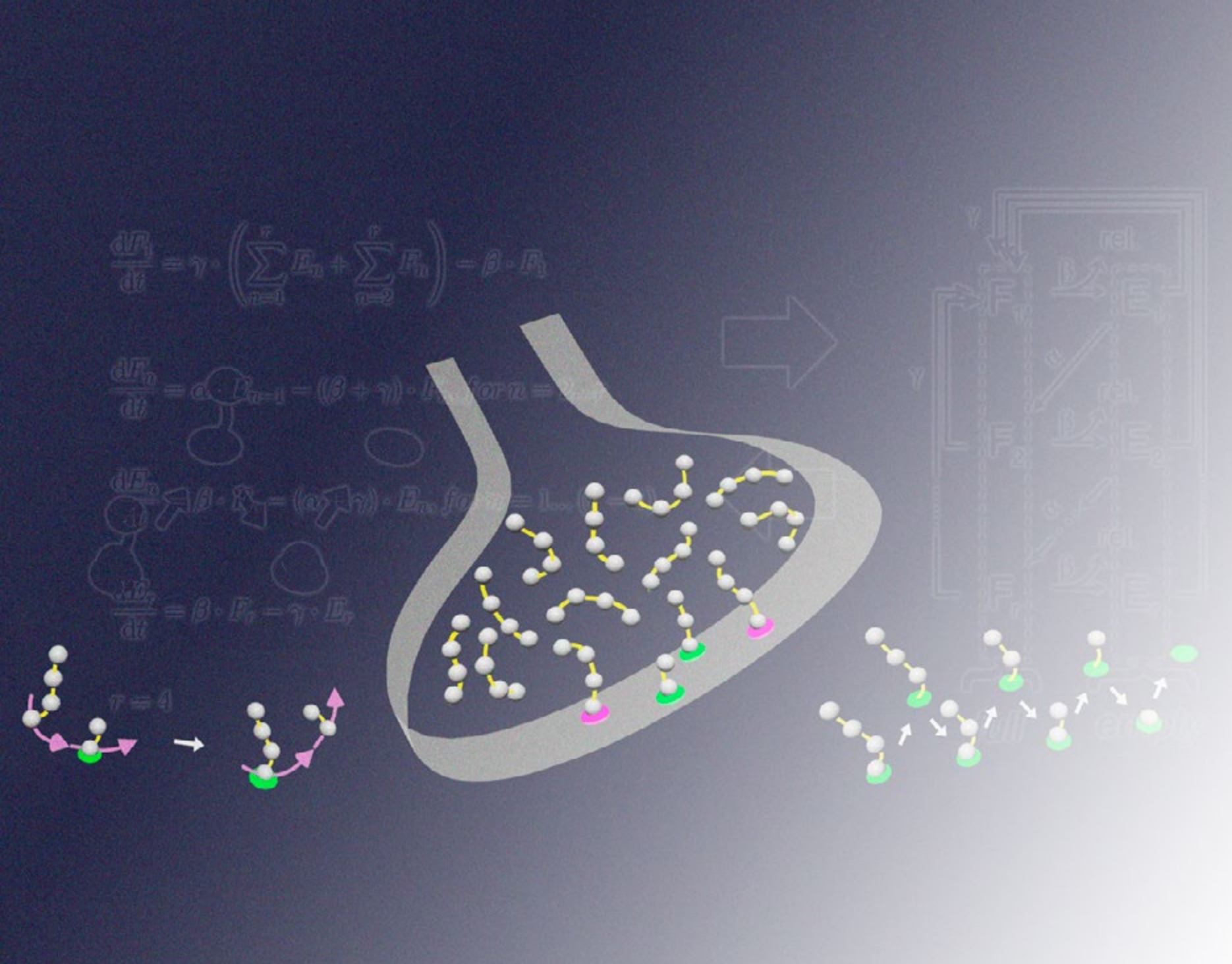
Martin, M., Shaikh, M.N., Gutierrez-Avino, F. and Tejedor, F.J. (2021). **A novel proneural function of Asense, integrated with L'sc and Notch, promotes the Neuroepithelial to Neuroblast transition.** *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.04.15.440037>

Shaikh, M.N. and Tejedor, F.J. (2018). **Mnb/Dyrk1A orchestrates a transcriptional network at the transition from self-renewing neurogenic progenitors to postmitotic neuronal precursors.** *Journal of Neurogenet*, 32(1), 37-50. <https://doi.org/10.1080/01677063.2018.1438427>

Shaikh, M.N., Gutierrez-Aviño, F., Colonques, J., Ceron, J., Hämmerle, B. and Tejedor, F.J. (2016). **Minibrain drives the Dacapo-dependent cell cycle exit of neurons in the Drosophila brain by promoting asense and prospero expression.** *Development*, 143(17), 3195-3205. <https://doi.org/10.1242/dev.134338>

Becker, W., Soppa, U., and Tejedor, F.J. (2014). **DYRK1A: a potential Drug Target for Multiple Down Syndrome Neuropathologies.** *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets*, 13(1), 26-33. <https://doi.org/10.2174/18715273113126660186>

Investigador principal
Francisco J. Tejedor



Fisiología molecular y celular de la transmisión sináptica

John Wesseling

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.

Publicaciones destacadas

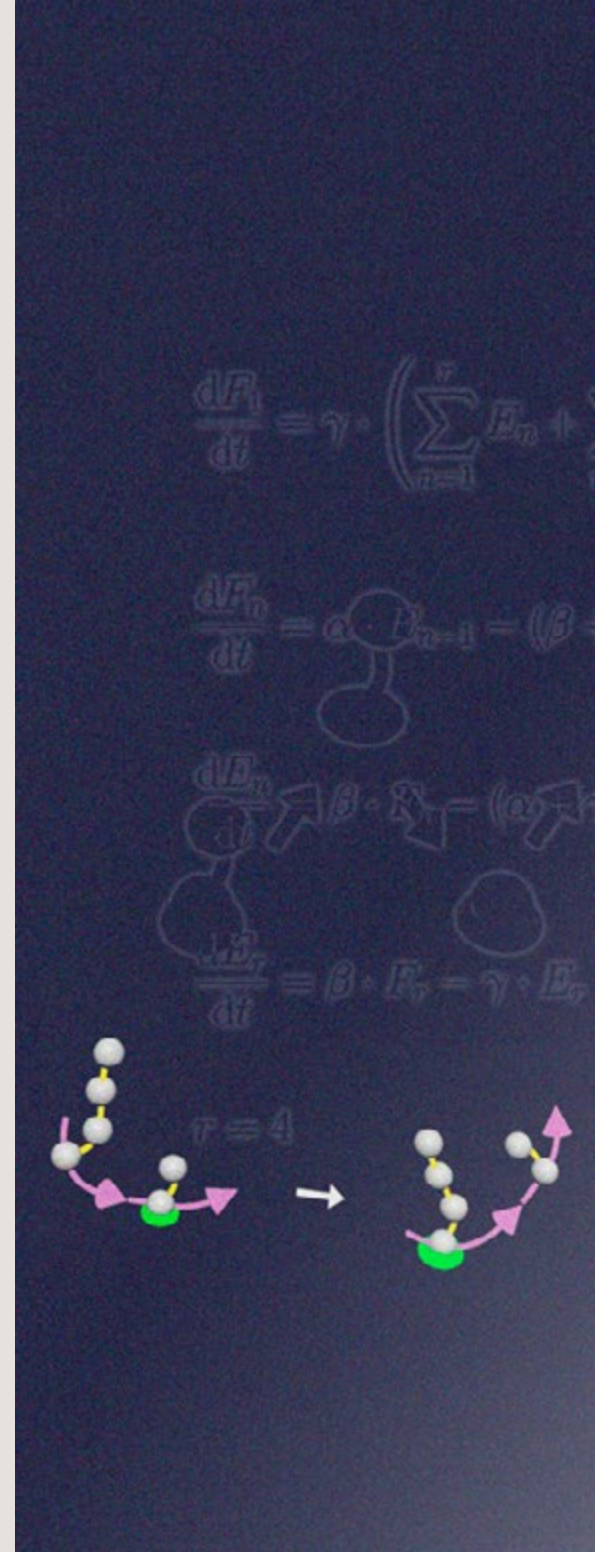
Wesseling, J.F., Phan, S., Bushong, E., Marty, S., Pérez-Otaño, I. and Ellisman, M.H. (2019). **Sparse force-bearing bridges between synaptic vesicles.** *Brain Structure and Function*, 224, 3263-3276. <https://doi.org/10.1007/s00429-019-01966-x>

Raja, M.K., Preobraschenski, J., Del Olmo-Cabrera, S., Martínez-Turrillas, R., Jahn, R., Pérez-Otaño, I. and Wesseling, J.F. (2019). **Elevated synaptic vesicle release probability in synaptophysin/gyrin family quadruple knockouts.** *eLife*, 8, e40744. <https://doi.org/10.7554/eLife.40744>

Pérez-Otaño, I., Larsen, R.S. and Wesseling, J.F. (2016). **Emerging roles of GluN3A-containing NMDA receptors in the central nervous system.** *Nature Reviews Neuroscience*, 17, 623-635. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.92>

Mahfooz, K., Singh, M., Renden, R., and Wesseling, J.F. (2015). **A Well-Defined Readily Releasable Pool with Fixed Capacity for Storing Vesicles at Calyx of Held.** *PLoS Computational Biology*, 12(4), e1004855. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1004855>

García-Pérez, E., Mahfooz, K., Covita, J., Zanduetta, A., and Wesseling, J.F. (2015). **Levetiracetam accelerates the induction of supply-rate depression in synaptic vesicle trafficking.** *Epilepsia*, 56(4), 535-545. <https://doi.org/10.1111/epi.12930>



Investigador principal

John F. Wesseling

Predoctoral / Apoyo investigación

Sergio Del Olmo Cabrera

Juan José Rodríguez Gotor

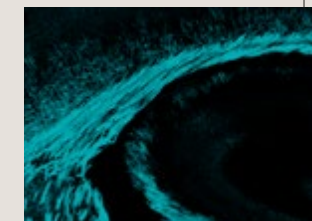
Doris Santiago

Técnicos

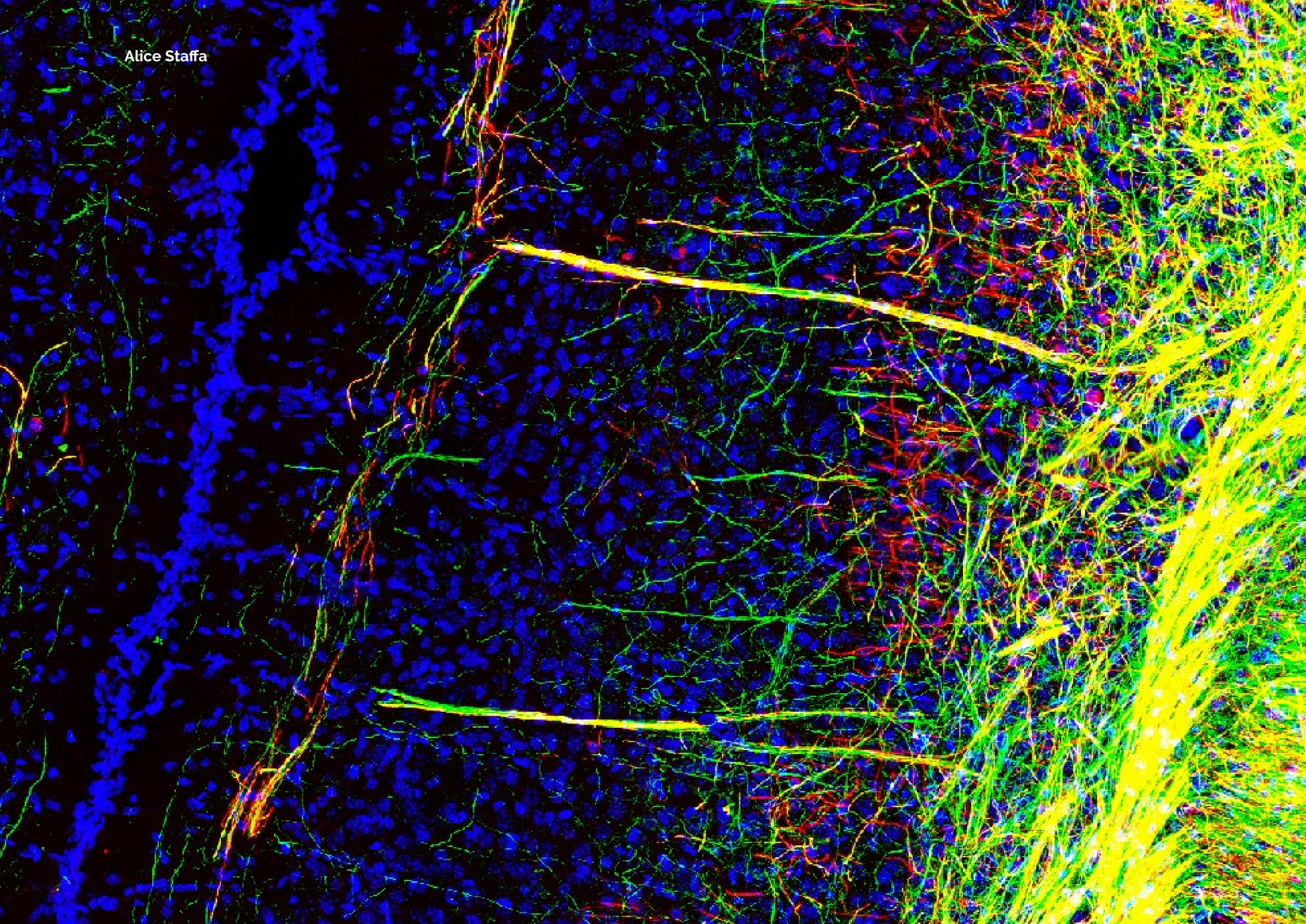
Diana Baeza Soler

Departamento:

Neurobiología celular y de sistemas



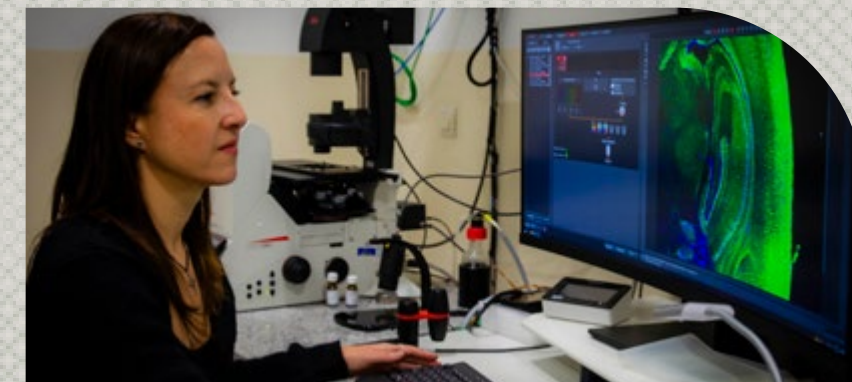
Sp4_Modulación
sináptica de los circuitos
neuronales y la conducta



Instalaciones y Servicios

Microscopia
 Imagen molecular
 Estabulación
 Investigación Animal
 Ómicas y Análisis Génico
 Cultivos Celulares y Esterilización
 Vectores Neurotrópicos
 Genotipado
 Share (Taller Electrónico)
 Equipamiento Científico
 Administración y Gestión
 Servicios de Apoyo

Microscopía



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.

Personal Técnico

Giovanna Expósito Romero

Verona Villar Cerviño



Imagen molecular

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.

Responsable técnico

Luis Tuset Sanchís



Estabulación

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 gametos y embriones, el genotipado de ratones y la generación de ratones transgénicos.

Servicio de Pez Cebra

El servicio de Pez Cebra consta de dos instalaciones preparadas para el mantenimiento de pez cebra en condiciones controladas. El servicio posee dos instalaciones, una para peces adultos con una capacidad para 150 peceras y una destinada a cría con 100 peceras. Se mantienen líneas transgénicas y wild type y se pueden producir embriones de ellas para estudios de desarrollo y de genética.

Instalaciones de preparación de existencias y medios de *Drosophila*

La Unidad de *Drosophila* del IN dispone de personal y equipo especializados para dar apoyo completo a la investigación y experimentación genética con el organismo modelo *Drosophila melanogaster* (mosca de la fruta común). Nuestro personal prepara medio para el cultivo de moscas de la fruta (papilla) y lo suministra en viales a los seis laboratorios que actualmente emplean *Drosophila* en el IN. Además, esta unidad almacena más de 10.000 estirpes silvestres, mutantes y transgénicas en dos cámaras climáticas visitables (18 oC) de temperatura y humedad controlada para un crecimiento óptimo y libre de patógenos de las distintas líneas de moscas y ofrece espacio para guardar cruces experimentales (25oC) en dos grandes incubadores.



Investigación Animal

La SPF *animal house* también alberga un área para el estudio del comportamiento de ratones. En concreto se disponen de 8 salas totalmente equipadas que permiten desde la caracterización conductual básica de líneas mutantes y *wild-types*, hasta la evaluación de aspectos concretos del comportamiento social, la ansiedad y la depresión, el sueño, el aprendizaje y la memoria, y las destrezas motoras simples o complejas. Para ello, la plataforma para el estudio de la conducta (PEC) pone a disposición de los investigadores del IN numerosos laberintos, incluyendo un laberinto acuático de "Morris"; cajas para estudiar el condicionamiento operante, tanto el condicionamiento del miedo como el reflejo de sobresalto; equipos de monitoreo las 24 horas y la escalera de Erasmus, entre otros.

Dirección

Gonzalo Moreno del Val

Bióloga especialista en bienestar animal

Patricia Muñoz Robledano

Personal Veterinario

Antonio Murcia Belmonte

Plataforma de estudio de la conducta

Ariadna Díaz Tahoces

Pez cebra

Técnicos

Teresa María Gómez Martínez

Servicio de *Drosophila*

Técnicos

Irene Beatriz Oliveira Avalos

Sergio Ucendo Navarro

Estabulación

M^a Carmen Checa Lara

Jénifer Gómez Gabaldón

Verónica Jiménez Villar

Ana Lorena Marín Sánchez

Erika Moyano Soler

M^a Carmen Navarro García

Rebeca Ortiz Méndez

Sandra Gonzalez Mosteiro

Lucía Yuste Jimenez

Marta Blanco Berrocal

Begoña Moreno Arias

Amaya Velasco Herrero

Julia Rodríguez Esteban

Adrian Pascual Úbeda

Raúl Pardo Mérida

M^a Ángeles Soler Ripoll

Darío Carratalá Sánchez



Instituto de Neurociencias UMH-CSIC

Ómicas y Análisis génico

El Servicio de Ómicas y Análisis Génico del Instituto de Neurociencias (IN) es una plataforma de análisis genómico y transcriptómico que proporciona servicios y formación tanto a personal del 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 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

José Mulet Soler

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 cabinas 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
Mar Francés Pérez



Esterilización



Técnico de lavado y esterilización

Trinidad Guillén Carrillo

Vectores Neurotrópicos

La Unidad de Vectores Neurotrópicos se dedica a la producción de vectores de origen viral para el estudio del sistema nervioso en condiciones normales y patológicas.

En los últimos años, el uso de herramientas moleculares de última generación en 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 los 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 a nuestros neurocientíficos, la Unidad de Vectores centraliza el proceso de producción y distribución de vectores neurotrópicos.

Equipo

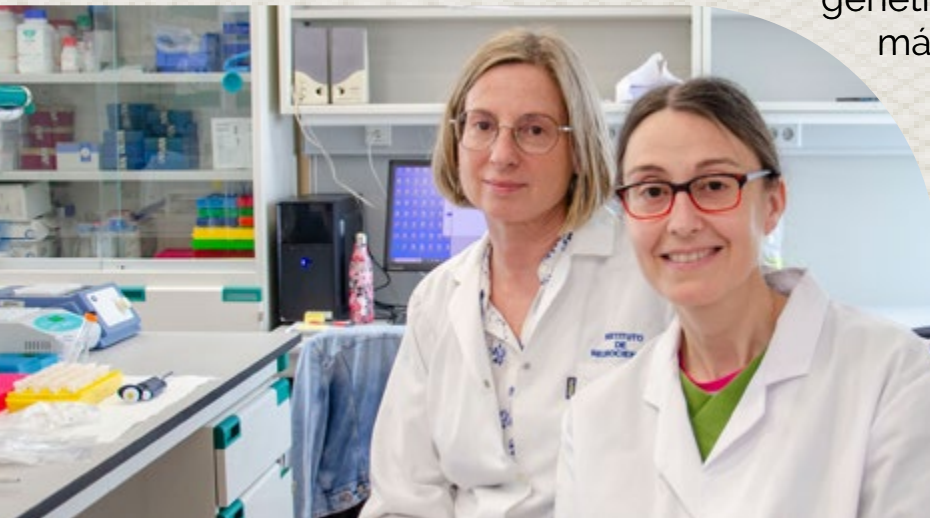
Cristina Gracia Frigola
María de los Ángeles Hernández Vellisca



Genotipado

El Servicio de Genotipado de Animales Transgénicos (UGAT) es un servicio asociado al Animalario de Ratones Modificados Genéticamente (RMG) del IN y tiene como objetivo colaborar en el análisis genético por genotipado de los animales nacidos en el animalario RMG de la manera más rápida y consistente posible.

El objetivo de la UGAT es acelerar el proceso de genotipado para que los animales estén el menor tiempo posible sin estar identificados genéticamente y siempre dentro del máximo de un mes.



La UGAT recoge las muestras tomadas por el personal de animalario en el momento del destete y marcado de los animales. El ADN obtenido de cada uno de los animales se analiza mediante PCR. Los usuarios realizan la determinación final del resultado del genotipado,

asignan los genotipos a todos los animales e introducen el resultado en el programa de gestión del RMG (*AniBio*).

Los usuarios proporcionan los *primers* necesarios, así como un programa de PCR que genere resultados de manera fiable y reproducible. La UGAT proporciona ayuda técnica para el diseño de nuevos *primers* y la adaptación de los programas a los programas estándar del servicio en aquellos casos en que sea necesario.

Personal Técnico

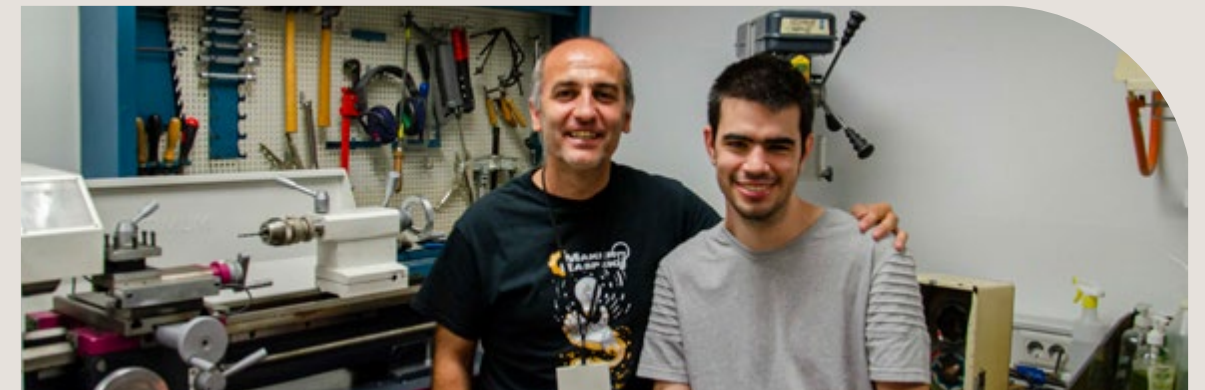
M^a Trinidad Gil García
Eva M^a Sabater Sánchez



SHARE. Taller electrónico

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 de investigación del 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).

Realiza reparaciones de equipos científicos y de laboratorio. Proporciona conocimientos y herramientas para la innovación tecnológica. Promueve una cultura de "hágalo usted mismo".



Personal Técnico

Víctor Javier Rodríguez Milán
David Cerverón Morales



Equipamiento Científico

El Instituto de Neurociencias cuenta con equipamiento científico de última generación en técnicas de histología, biología molecular, microbiología, etc. También dispone de ultracongeladores, microelectrodos, cuartos fríos y máquinas centrifugas. Además, el Instituto de Neurociencias cuenta un servicio de mantenimiento que garantiza continuamente el correcto funcionamiento de este equipamiento.



Administración y gestión

Gerente

M^a Teresa García Hedó

Secretaría de dirección

Javier Rodolfo Cantón Menor

Gestión económica/ Contabilidad

Bibian García García

Eva García Raigal

Ana María López Martínez

Rosana Martínez Fitor

Isabel Ortega Castillo

David Rodríguez Dueñas

Raul Romero Garrido

José Sánchez Ardila

Antonio Valero Villar

Gestión RRHH del CSIC

M^a José Soria Pedrera

Internacionalización

Julio Barbas González

Compras

M^a Teresa García Hedó

Servicios de apoyo

Audiovisual y diseño gráfico

Sergio Javaloy Ballesteros

Rebeca de las Heras Ponce

Mantenimiento

Jesús Campos Roldán

Alvaro Daniel Fenoll Esclapez

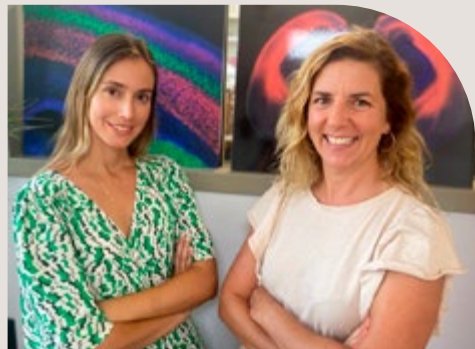
Informática y webmaster

M^a Isabel Sánchez Febrero

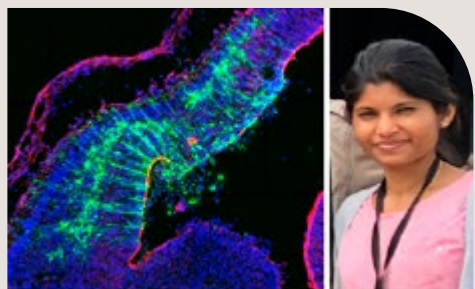
Cerebellation

Ana Moreno

Investigaciones destacadas

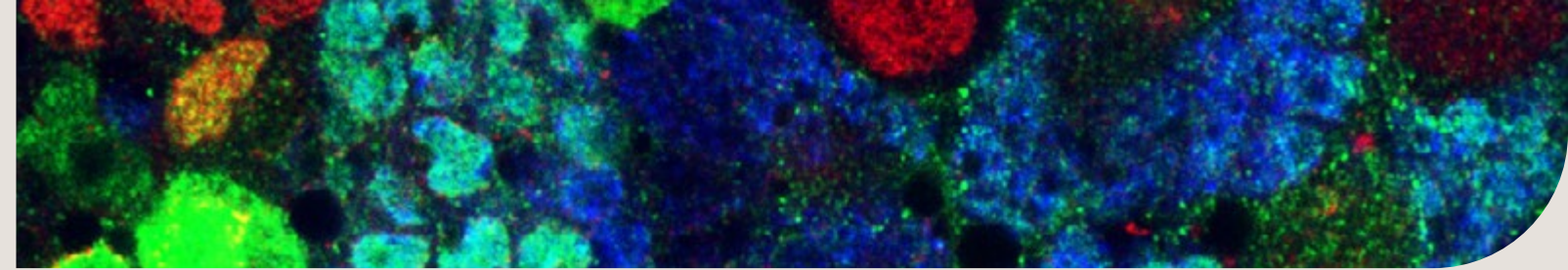


Un estudio dirigido por **Guillermina López-Bendito** [publicado en Science](#) demostró que los circuitos del tacto y de la vista no son independientes en el embrión, sino que están entremezclados. Este trabajo comprobó por primera vez *in vivo* en ratones que, durante el desarrollo embrionario, un estímulo táctil no sólo desencadena la respuesta esperada en la corteza somatosensorial primaria, sino que también da lugar a una respuesta en la corteza visual primaria de ambos hemisferios.



El grupo liderado por **Víctor Borrell** [publicó en Science Advances](#) un estudio que describe el papel del pequeño fragmento genético de ARN denominado MIR3607 en la corteza cerebral humana. Su principal función es aumentar el número de células madre neurales para potenciar la formación de neuronas.

Una investigación liderada por **Hugo Cabedo** y [publicada en eLife](#) identificó una serie de mecanismos genéticos que se activan de manera secuencial para garantizar que se forme la mielina. Este proceso asegura el funcionamiento de los nervios periféricos cuando se desarrollan y durante su regeneración tras las lesiones.



El grupo de investigación liderado por **Ana Carmena** [publicó en Current Biology](#) un estudio que revelaba una función desconocida de las Netrinas, unas moléculas de guía axonal capaces de regular el exceso de proliferación de las células madre y progenitoras neurales.



Una investigación conjunta dirigida por **Silvia De Santis** y **Santiago Canals** permitió visualizar la inflamación cerebral utilizando Resonancia Magnética Ponderada por difusión. Esta detallada y pionera "radiografía", [publicada en Science Advances](#), permitiría estudiar de manera no invasiva y longitudinal el papel de la inflamación cerebral en Alzheimer, Parkinson o esclerosis múltiple.



El grupo liderado por **Cristina Márquez** [publicó en Current Biology](#) un estudio en roedores que sugiere que los buenos líderes están más dispuestos a ayudar. Estos comportamientos altruistas favorecen el desarrollo de interacciones sociales positivas como la cooperación, que sustentan el bienestar individual y grupal. Además, se observó la importancia de la actitud de los subordinados para incentivar esa conducta de ayuda en los líderes.

Elvira de la Peña y **Félix Viana** [publicaron en Brain](#) un estudio realizado en ratones que muestra cómo prevenir el dolor neuropático asociado a la quimioterapia en los tratamientos de cáncer de colon. El tratamiento previo con un antagonista del receptor sigma 1, una proteína clave en el control del dolor, previene en gran medida el desarrollo de los síntomas neuropáticos asociados al oxaliplatino, un componente de la quimioterapia.



Una investigación liderada por **Eloísa Herrera** en colaboración con **Angel Barco**, [publicada en *Advanced Science*](#), identificó, mediante un análisis multiómico, nuevas proteínas reguladoras implicadas en la formación de los circuitos o redes neuronales durante el desarrollo del sistema nervioso.

Un estudio dirigido por **Angel Barco** en colaboración con **José López-Atalaya** y [publicado en *Journal of Neuroscience*](#) examinó el papel del regulador epigenético CBP para establecer programas genéticos adaptativos en el cerebro adulto de ratón. Se examinó el papel de dos coactivadores transcripcionales involucrados en procesos cognitivos y discapacidad intelectual, CBP y p300, ya que sus funciones específicas en la adaptación de los circuitos hipocámpales adultos a la experiencia no se conocían por completo.



El grupo liderado por **Javier Sáez Valero** colaboró con el Centro Nacional de Biotecnología (CNB) del CSIC en un estudio, [publicado en *Frontiers in Immunology*](#), que demostró que la detección de fragmentos o las proteínas completas ACE2 en suero sanguíneo es un biomarcador que permitiría determinar la eficacia de las vacunas para la COVID-19.

Este mismo grupo de investigación publicó un estudio conjunto en [Alzheimer's Research & Therapy](#) que describe los cambios experimentados por la apolipoproteína E (apoE) con el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. Comparando las distintas variantes de esta proteína, se determinaron alteraciones presentes en pacientes, independientemente de que fueran portadores o no de la variante de riesgo apoE4, lo que supone un paso más en la dirección de un diagnóstico temprano de la enfermedad.

Un estudio liderado por **Santiago Canals** mostró en un modelo animal que el consumo crónico de alcohol aumenta la actividad redundante en estructuras cerebrales, y que la comunicación específica se reduce a un conjunto de vías. Este trabajo, [publicado en *Journal of Neuroscience*](#), vincula causalmente el consumo crónico de alcohol con un reajuste temprano del equilibrio funcional del cerebro, que persiste incluso durante la abstinencia.

Eventos Científicos

Los investigadores del Instituto de Neurociencias son muy activos en la organización de reuniones científicas, actividades de divulgación y eventos de cultura científica. Gracias a estas iniciativas, Alicante se ha consolidado como un centro europeo clave en el campo de la Neurociencia. Decenas de estudiantes de doctorado, investigadores postdoctorales y líderes de grupos de todo el mundo visitan cada año la ciudad de Alicante para participar en los eventos organizados en nuestras instalaciones.

Muchos de estos eventos se pueden visionar en nuestro canal de [YouTube](#). Entre las actividades más destacadas del presente año se incluyen las siguientes:

Programa de Seminarios del Instituto de Neurociencias #SeminarIN

[Todos los viernes](#), el Salón de Actos del IN acoge una sesión del exitoso programa de seminarios internacionales, en el que docenas de científicos líderes de todo el mundo interactúan con nuestros investigadores.

Esta semana hacemos Ciencia

[Un martes de cada mes](#) alumnos de bachillerato de nuestra región realizan una visita guiada para conocer las principales instalaciones tecnológicas del IN, además disfrutan de conferencias divulgativas a cargo de nuestros investigadores. Se trata de una actividad promocionada por el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) con el apoyo del Ministerio de Ciencia e Innovación.

Día Internacional de la Mujer y la Niña en la Ciencia

[El 11 de febrero se celebró una jornada](#), coordinada por Sandra Jurado, en la que participaron las investigadoras del IN Raquel García, Mar Aníbal, Rita Mariana, María Sáez y Encarni Marcos, así como Chistiana Dalla, de la Universidad de Atenas. Durante la jornada presentaron resultados de sus investigaciones y debatieron sobre los principales retos a los que se enfrentan las mujeres en sus carreras profesionales.



Jornadas del IN

El **2 de noviembre** tuvo lugar este evento anual en el que la mitad de los líderes de grupos de investigación del IN presentaron el trabajo que han realizado sus laboratorios en los últimos dos años a todos los investigadores del centro.

Pint of Science

El **9 de mayo**, los investigadores Silvia De Santis y Luis Miguel Gutiérrez participaron en esta actividad divulgativa, celebrada en varios bares de la ciudad de Alicante, en la que explicaron algunas de las investigaciones que se realizan en el IN.

XIX Christmas Meeting



Todos los años el IN celebra, en los días que preceden a la Navidad, un encuentro que reúne a jóvenes investigadores que trabajan en el extranjero interesados en conocer el IN como un posible destino en sus carreras científicas. Durante esos días tienen la oportunidad de presentar sus principales logros científicos, conocer a nuestro personal y visitar nuestras instalaciones. Este año tuvo lugar **los días 20 y 21 de diciembre** y estuvo coordinado por Teresa Femenía y Félix Leroy.

2º Retreat anual del Instituto de Neurociencias

Los días **16 y 17 de mayo** se celebró un encuentro para fomentar la interacción entre investigadores principales, investigadores postdoctorales, estudiantes de doctorado y técnicos de servicios comunes. Durante el encuentro, se discutieron temas de ciencia y estrategia científica, se compartieron experiencias y se llevaron a cabo diversas actividades científicas.

Día Mundial contra la Enfermedad de Alzheimer

Con motivo del **Día Mundial del Alzheimer**, el 21 de septiembre, los grupos de los investigadores Salud García, Javier Sáez, José V. Sánchez-Mut y José López-Atalaya explicaron los estudios pioneros que realizan sobre este tipo de demencia neurodegenerativa. Trabajan en torno a la mejora de su diagnóstico, la determinación del riesgo genético de sufrir la enfermedad, e incluso prevenir o frenar el avance de la enfermedad.

I Encuentro de Investigación: Buscando sinergias

El **7 de junio** tuvo lugar una reunión entre el Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL) y el IN en el Hospital General Dr. Balmis de Alicante, dirigida a promover la colaboración entre las dos instituciones.

NeuroArte 2022

Del **30 septiembre al 14 octubre**, la Estación de Alicante de Adif acogió la exposición "NeuroArte 2022", organizada por el IN en colaboración con Adif y el proyecto europeo MEDNIGHT (Noche Mediterránea de las Investigadoras). La exposición mostró imágenes de microscopía capturadas por investigadores del IN.

Congreso de Neurobiología del Dolor y la Inflamación

Los **días 29 y 30 septiembre** se celebró un congreso científico coordinado por Félix Viana que reunió, en Sant Joan d'Alacant, a un buen número de investigadores internacionales, líderes en el estudio del dolor y la inflamación.

Día Mundial contra el Dolor

Coincidiendo con el Día Mundial del Dolor, **17 de octubre**, los grupos de los investigadores Félix Viana, Ana Gómis, Elvira de la Peña, Juana Gallar, M.C. Acosta y Francisco Taberner presentaron sus líneas de investigación centradas en entender los cambios que se dan en la transición de dolor agudo a dolor crónico y en encontrar nuevas terapias en este campo.



II Concurso de Fotografía IN #SciencePhoto_IN

El **13 de diciembre** se dio a conocer el fallo del premio del concurso de fotografía que convoca el IN entre sus investigadores.

Ciencia Viva. La historia de la neurociencia española contada en primera persona

Con el objetivo de reconocer a investigadores relevantes que han tenido gran impacto en el avance de la Neurociencia en nuestro país, el 1 de julio los profesores Carlos Belmonte y Luis Puelles ofrecieron seminarios sobre sus destacadas trayectorias, como parte de una serie de conferencias impulsadas por la Sociedad Española de Neurociencias.

Educación y formación

Programa doctorado

El Instituto es responsable del Programa oficial de Doctorado en Neurociencias de la Universidad Miguel Hernández (UMH) de Elche, el cual ha obtenido las más altas calificaciones oficiales de calidad.

Durante el curso 2021-22, la coordinación de los Programas de Doctorado de la UMH la ha llevado a cabo el Vicerrector Adjunto de Investigación, Miguel Ángel Sogorb. La Coordinación del Programa de Doctorado en Neurociencias ha estado a cargo de Elvira de la Peña, la coordinadora adjunta, Cruz Morenilla, y los miembros de la Comisión Académica del Programa de Doctorado (CAPD).

La CAPD está formada por el director del Instituto de Neurociencias, Ángel Barco, el subdirector, Emilio Geijo y los directores de los Departamentos de Investigación, Sandra Jurado, Guillermina López-Bendito y José López-Atalaya.

El Programa de Doctorado ha contado con el apoyo administrativo del Servicio de Gestión de Estudios de la UMH y, en particular, de Virtudes García.

Los representantes de estudiantes de este curso fueron: Manuela de las Casas y Juan José Rodríguez.

En el Programa de Doctorado en Neurociencias ha habido 108 estudiantes matriculados (54 mujeres y 54 hombres), siendo el 25% extranjeros. El 30% realizaron el Máster de Neurociencias de la UMH, del cual también es responsable el Instituto de Neurociencias. Los alumnos de nuevo ingreso fueron 20.

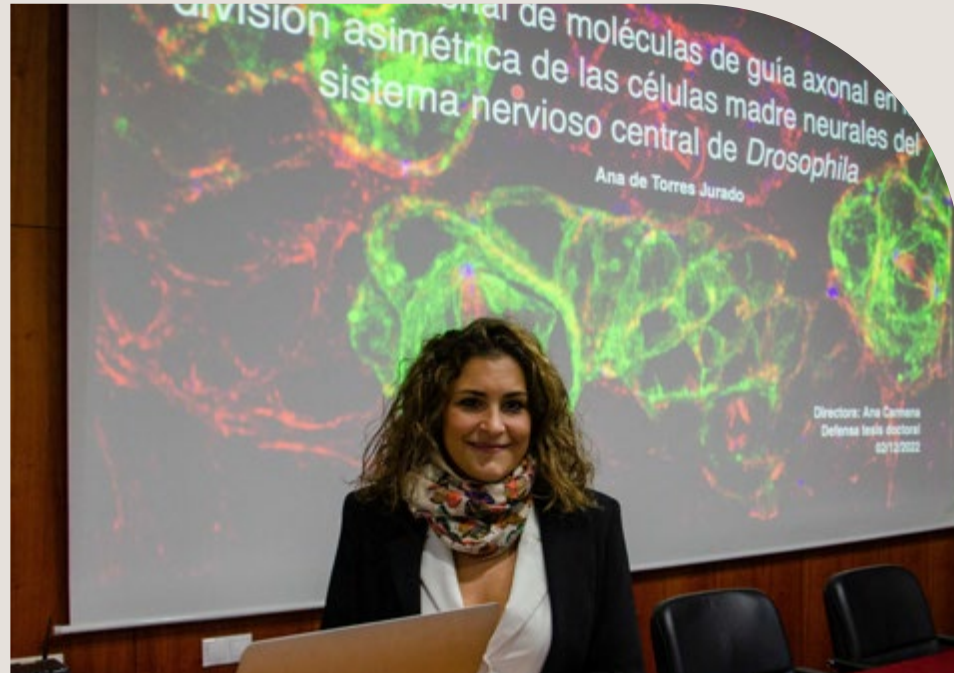
Durante el curso 2021-22 se entregaron los Premios Extraordinarios de Doctorado curso 2020-2021 a los doctores: Álvaro Herrero Navarro, Ana Villalba Requena, Sergio Velasco Avilés, María Sáez García.

Durante este curso **56 investigadores miembros del IN han estado dirigiendo Tesis Doctorales** (30 directores y 16 directoras). Así mismo 36 investigadores han tutorizado las tesis doctorales (13 tutoras y 23 tutores).

En total se han defendido **14 tesis doctorales por parte de 3 doctorandos y 11 doctorandas**. Siete de ellas con mención internacional (seis doctorandas y 1 doctorando) (Tabla Tesis Defendidas). Todas las tesis presentaron al menos un indicio de calidad reconocido por CENAI/ ANECA en el campo de evaluación al que pertenece la tesis.



Los estudiantes han realizado diferentes **actividades formativas** que han ido reflejando en su plan de actividades. Entre ellas la asistencia a los Seminarios de Investigación del Instituto de Neurociencias, actividad del programa supervisada por Javier Morante. En torno a esta actividad los representantes de estudiantes organizaron la actividad



Meet the Speaker, en la que mantuvieron charlas informales con el conferenciante invitado. También participan en la confección del **Programa de Seminarios** mediante la invitación de dos conferenciantes por curso. Realizaron un curso de iniciación a la programación

titulado **"Cocinando IA con Python"** impartido por Fernando Borrás, profesor de la UMH, el curso de Estadística Aplicada "Apoyo continuado a problemas estadísticos en el laboratorio", impartido por Victoria Fornés, estadista de la Oficina de Investigación Responsable de la UMH, además de un **curso de asesoramiento para la escritura de artículos de investigación** impartido online por la prestigiosa revista *Nature*. Asistieron a Congresos y Workshops, de forma presencial siempre que fue posible o vía telemática.

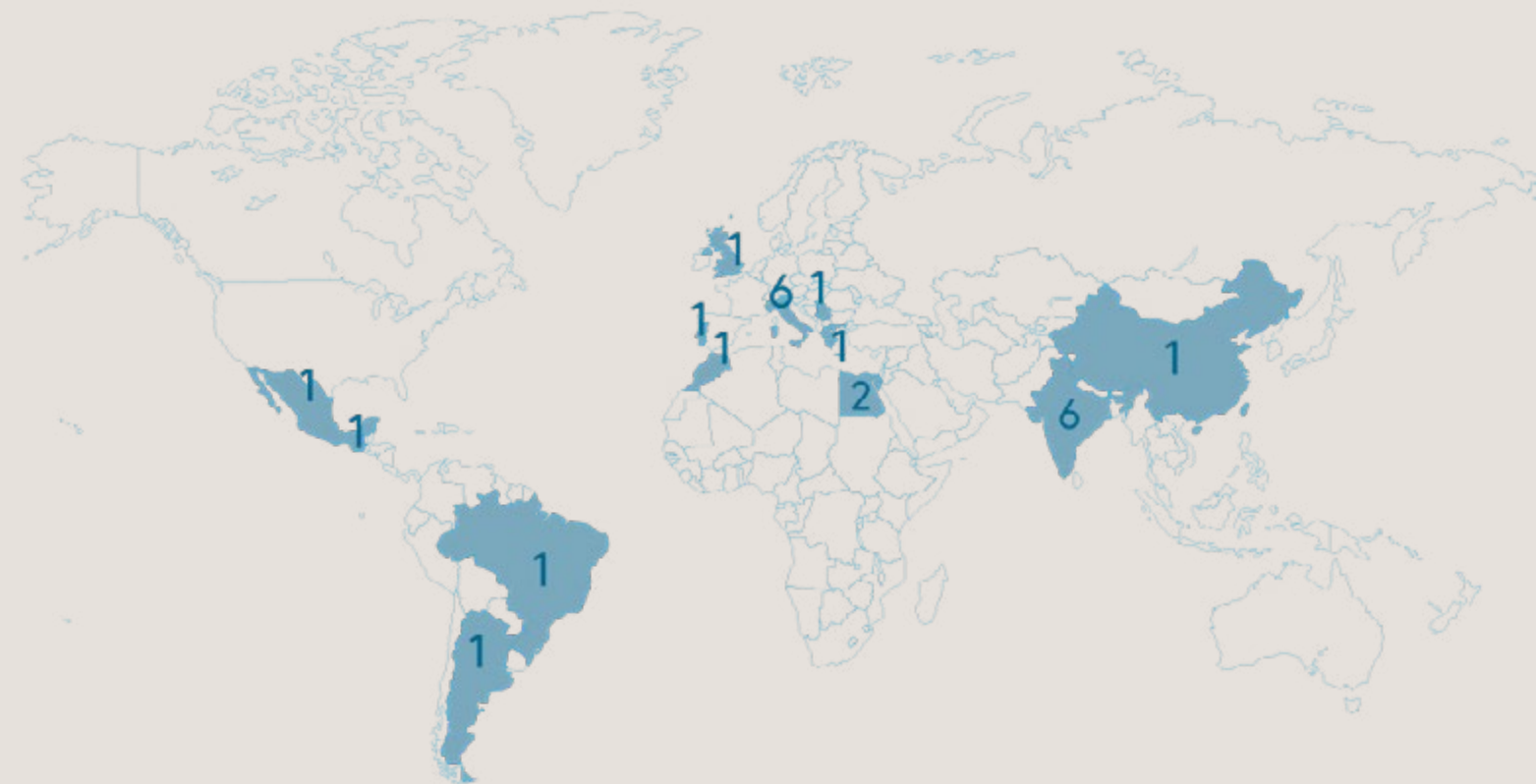
También participaron en **II Congreso Anual de Estudiantes de Doctorado** organizado por la UMH, en el cual la estudiante Mariángeles Cortés formó parte del comité organizador, junto con el Vicerrectorado de Investigación. La coordinadora, Cruz Morenilla, junto con Francisco Navarrate (CAPD-Neurociencias) formaron parte del Comité Científico. La estudiante Laura Frutos forma parte de **NeurotechEU** y participó en la organización del simposio "Students and NeurtechEU", como representante de estudiantes de la UMH.

En relación con la divulgación científica, los estudiantes de doctorado están muy implicados en la **Semana del Cerebro**, actividad organizada por el Instituto de Neurociencias, coordinada por el profesor del programa de doctorado, Juan Antonio Moreno (Investigador del CSIC) que se celebra cada año durante el mes de marzo en el Campus de Sant Joan d'Alacant de la UMH. Durante este curso académico

61 estudiantes se han implicado en la realización de talleres demostrativos, atendiendo a alumnos de diferentes colegios y al público en general.

El programa de doctorado se encuentra dentro de **The Network of European Neuroscience Schools (NENS)** perteneciente a la **Federation of European Neuroscience Societies (FENS)**. Javier Morante, profesor del programa de doctorado, asistió a la reunión bianual celebrada en París exponiendo el programa.

Distribución de los estudiantes internacionales del Programa de Doctorado



Formación de Máster

En el Instituto de Neurociencias se imparte, en su totalidad, un Máster Oficial de la UMH: el *Master in Neurosciences: from the bench to the bedside*. Este máster se imparte de forma oficial en inglés y es de tipo internacional, pues desde el curso 2016-17 se mantiene un programa de intercambio de estudiantes con el curso *Developmental Neurobiology* del Institut Pasteur – Université Pierre et Marie Curie (París). Además, también hay programas de becas disponibles para alumnos extranjeros: anualmente hay dos becas de la Fundación Carolina para estudiantes iberoamericanos y el Programa Severo Ochoa financia un programa de cinco becas de máster para estudiantes extranjeros.

En el curso 2021-2022 **el máster contó con 10 estudiantes matriculados** (6 mujeres y 4 hombres). Una de las alumnas del máster pospuso el TFM al curso siguiente, 2022-2023, debido a que es una graduada en Medicina que obtuvo plaza de formación MIR en el año 2022, lo que impidió el inicio del trabajo de laboratorio necesario para realizar el TFM.

Durante el curso 2021-2022 ya se normalizaron las actividades docentes en la UMH y el máster se impartió en su totalidad en forma presencial.

Nueve de los alumnos matriculados realizaron el **curso de capacitación para la utilización de animales de laboratorio**, organizado por la Oficina de la Investigación Responsable de la UMH y que financia el máster para facilitar a los alumnos la obtención de la acreditación para el manejo y utilización de animales de laboratorio, requisito muy importante para continuar un trabajo de investigación en el campo de las Neurociencias.

Los alumnos Luis Felipe Hernández Villamizar (México) y AlbaMarina Lucart Sánchez (Venezuela) disfrutaron de una beca de la Fundación

Carolina, y los alumnos Daniel Oppermann Peixoto (Brasil) y Víctor Martín Aguiar (España) obtuvieron una de las becas del Programa Severo Ochoa. En el curso 2021-2022 se concedieron tres becas dentro del programa Severo Ochoa, pues hubo muy pocos candidatos, posiblemente debido a que la convocatoria tuvo lugar aún dentro del periodo de restricciones debido a la COVID-19. La tercera beca se concedió a una estudiante alemana (Barbara Henning) que renunció a realizar el máster cuando este estaba recién iniciado debido a problemas personales / familiares.



Además de la participación en el Máster en Neurociencias, miembros del IN han impartido docencia en otros 3 másteres de la UMH y en 7 másteres de otras universidades. Además, miembros del IN han sido tutores o cotutores de 20 Trabajos de Fin de Máster.

Formación de Pregrado

Durante el curso 2021-2022, miembros del IN han participado en docencia de Grado: se ha impartido docencia en 6 grados de la UMH y 3 grados de otras universidades. Se han realizado 24 Trabajos Fin de Grado y se ha participado en 2 Cursos de Alta Especialización del CSIC.

Participación en la red “NeurotechEU”

Varios miembros del IN forman parte de NeurotechEU (*European University of Brain and Technology*). Durante el curso 2021-2022, han sido varias las actividades que han contado con la organización o participación de miembros del IN:

NeurotechEU Summit 2021 Pre-selection Event

Fecha: 23/10/2021. Lugar de celebración: virtual.

Neural basis of rodent social behaviour (IN and NeurotechEU)

Fecha: 07/10/2021-08/10/2021. Lugar de celebración: blended, IN and virtual.

NeurotechEU Virtual Summit

Fecha: 31/01/2022. Lugar de celebración: virtual.

Synapses Lecture Series: meet our universities! Session 1: UMH

Fecha: 24/02/2022. Lugar de celebración: Instituto de Neurociencias UMH-CSIC, Sant Joan d'Alacant, España.

Celebrating NeurotechEU Women

Fecha: 08/03/2022. Lugar de celebración: virtual.

Course for PhD students “The Vascular Brain”

Fecha: 13/07/2022-17/07/2022

Lugar de celebración: Karolinska Institutet (Solna, Suecia)

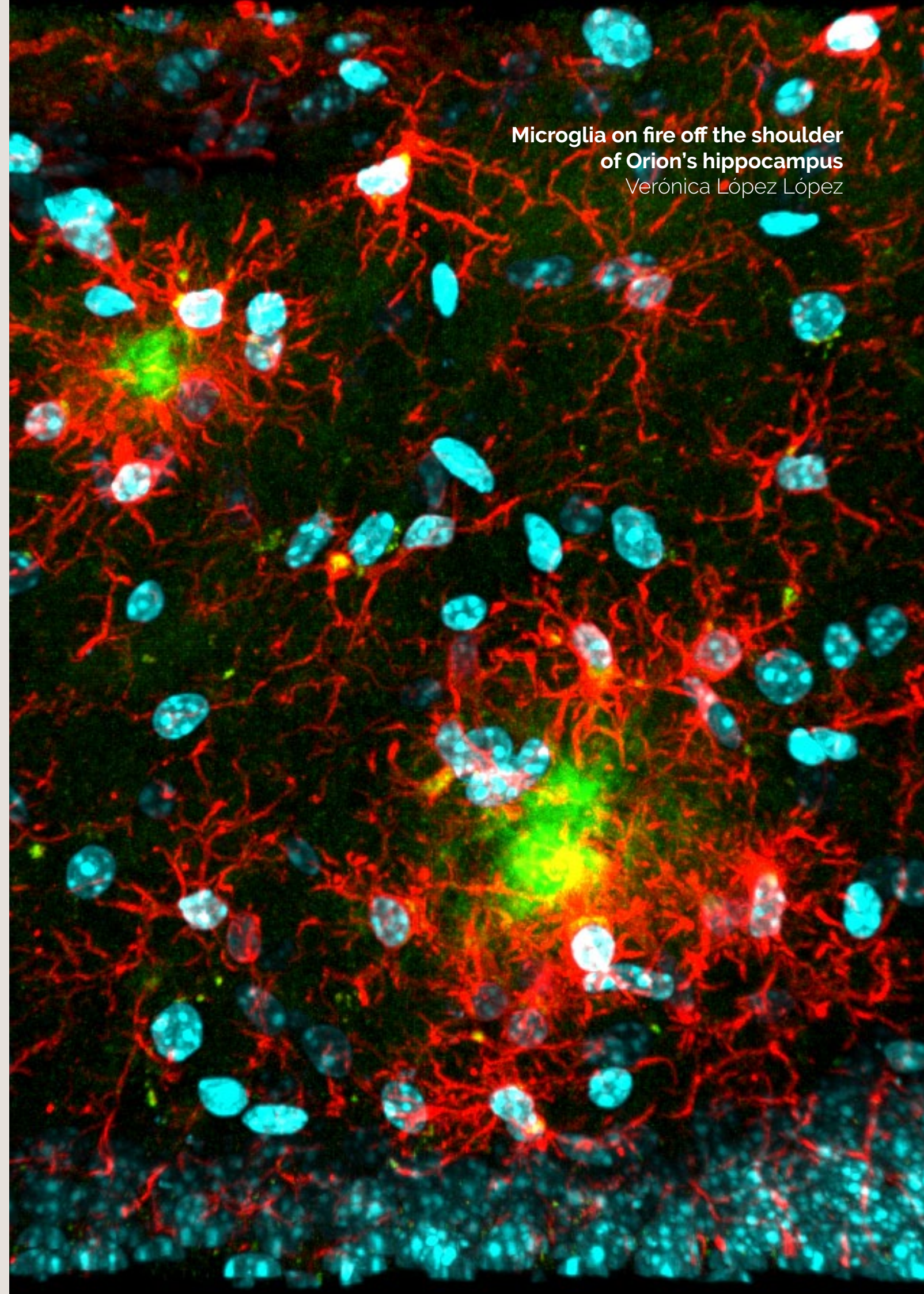
NeurotechEU and Donders Cognitive Brain and Technology Summer School

Fecha: 05/09/2022-16/09/2022. Lugar de celebración: Nijmegen, Holanda.

NeurotechEU Summit 2022

Fecha: 12/09/2022-13/09/2022. Lugar de celebración: Nijmegen, Holanda.

Microglia on fire off the shoulder
of Orion's hippocampus
Verónica López López





Innovación UCIE

Con el fin de fomentar la investigación aplicada a la actividad productiva, la Agencia Valenciana de Innovación (AVI) promovió y apoyó 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 están relacionados con el envejecimiento saludable.



Personal

José Manuel del Río Verona
Andrés Giner Antó
Visi Navarro Robledillo

Traslación

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.

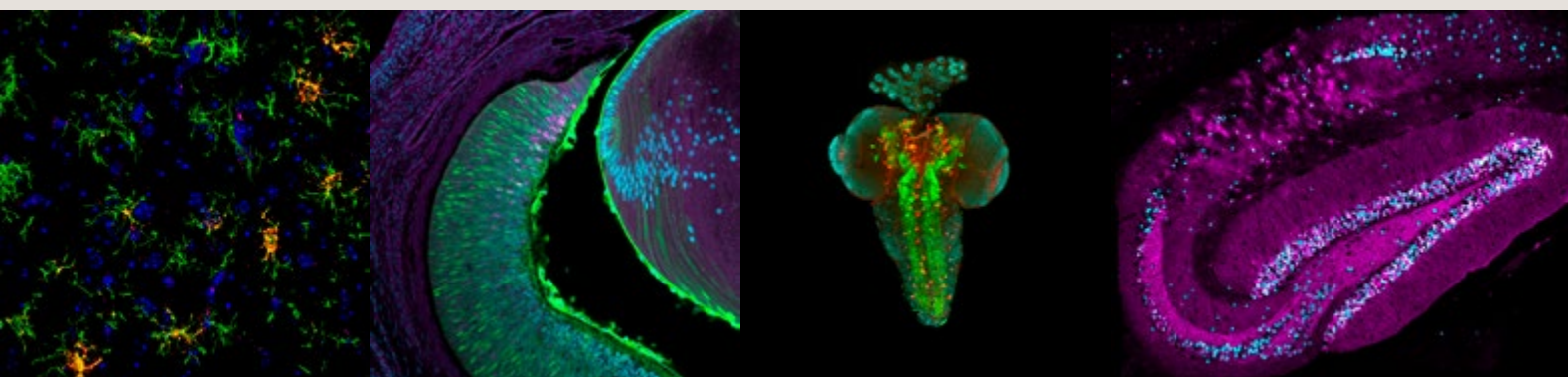


Actividades de comunicación

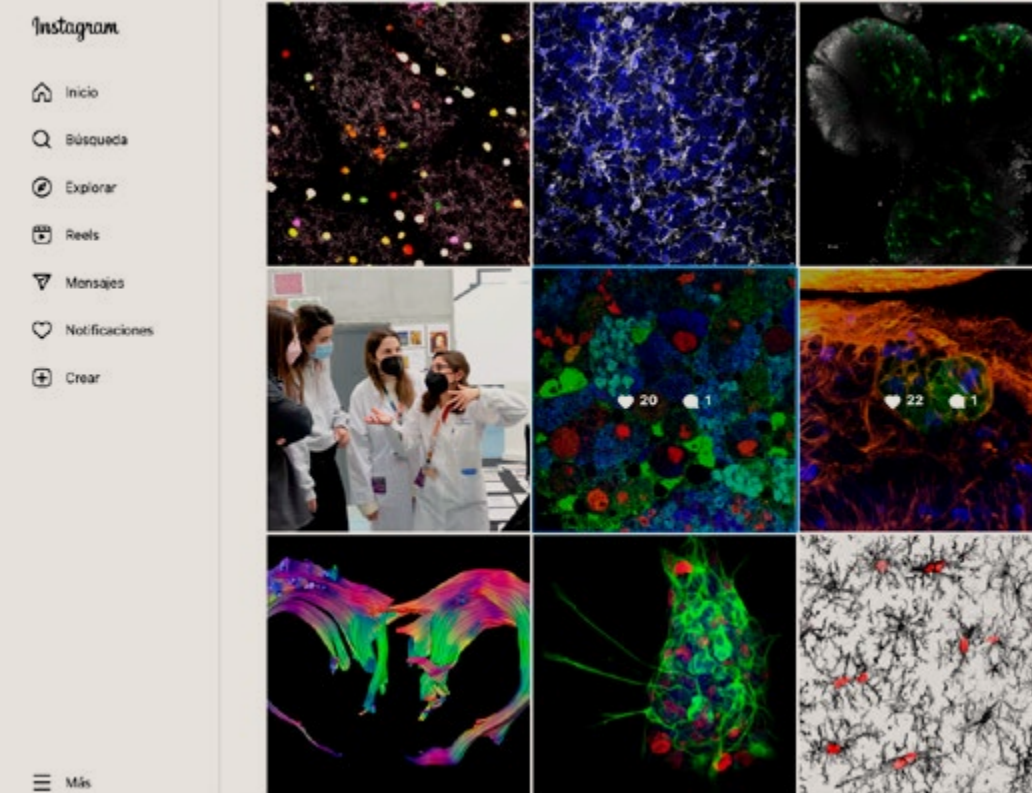
Durante 2022, llevamos a cabo varias iniciativas para acercarnos más a la sociedad:

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 se involucra, desde IP y estudiantes de doctorado hasta funcionarios de administración. Después de vernos obligados a cancelar las actividades presenciales en 2020 y 2021 debido a la pandemia de COVID-19, retomamos nuestras iniciativas en 2022 con algunas restricciones. A pesar de ello, las jornadas tuvieron una gran acogida y recibimos la visita de unas **2000 personas**.



Además de estas jornadas, se llevó a cabo una exposición fotográfica NEUROARTE 2022 en la Estación de Renfe de Alicante para dar a conocer los ganadores del I Concurso de Fotografía Científica. Un año más celebramos el Día Internacional de la Mujer y la Niña en la Ciencia organizando charlas y mesas redondas para aumentar la



visibilidad del papel de la mujer en la Ciencia. También ejecutamos un programa de visitas para escuelas que atrae a cientos de estudiantes, y recibimos la visita del Programa Ciudad Ciencia del CSIC en dos ocasiones.

Presencia en redes sociales

Las redes sociales siguen su excelente progresión en el número de seguidores (Twitter: 6600, Facebook: 2200; LinkedIn: 1600; Instagram: 600 y Youtube: 500) y nos esforzamos por crear contenido atractivo de forma regular. Tener una presencia sólida en las redes sociales es crucial para mantenernos conectados con nuestra comunidad y mantenerlos informados sobre los últimos avances en la investigación en Neurociencia. Además, tuvo lugar el II Concurso de Fotografía Científica del IN, puesto en marcha 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.

Presencia en medios

El Instituto de Neurociencias ha mantenido una presencia constante en los medios tradicionales (prensa, televisión, radio) con la participación de sus investigadores en múltiples entrevistas y apariciones, tanto en medios locales (Diario información), como de alcance nacional (El país, ABC, La Vanguardia, etc.).

Website

Continuamos mejorando nuestro sitio web, aumentando su atractivo y accesibilidad mediante la adición de material multimedia y nuevo contenido tanto de acceso público como en nuestra intranet.

Premios y distinciones

Ángel Barco Guerrero

XIX Premio Alberto Sols a la mejor publicación científica. Por el artículo publicado en la revista Nature Communications en 2020 "La acetilación dependiente de KAT3 mantiene la identidad neuronal en el cerebro adulto de ratón".

Guillermina López Bendito

Premio Hipatia a la Trayectoria Científica por elEconomista.



Ángela Nieto

L'Oreal-UNESCO for Women in Science Award (for Europe).

Miembro extranjero de la **Academia de Ciencias de Francia** (Académie des Sciences).

Doctora Honoris Causa por la Universidad de Jaén.

Premio de la Ciencia Valenciana Santiago Grisolia (primera edición exaequo con Avelino Corma).

Salvador Martínez

El 15 de diciembre de 2022 fue nombrado **Académico de Número de la Real Academia de Medicina** de la Comunidad Valenciana.

Álvaro Herrero Navarro (Lab. Guillermina López-Bendito)

Premio de Investigación del Instituto de Neurociencias Federico Olóriz de Granada para investigadores noveles en neurociencias básicas (2022).

Premio extraordinario de doctorado de la UMH.

María Sáez García (Lab. Ramón Reig)

Premio tesis doctoral relevante CSIC.

Colaboraciones y Alianzas

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.

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 IN ha establecido colaboraciones con instituciones públicas y privadas como:

- Agencia Valenciana de Innovación de la Generalitat Valenciana (AVI-GVA)
- Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana (FISABIO)
- Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL)
- Fundación Mujeres por África (FMxA). En particular, el IN participa regularmente en el programa "Science by Women", para que doctoras de diferentes países africanos puedan desarrollar proyectos de investigación en el Instituto en estancias de 6 meses.
- [Alianza de Centros de Excelencia "Severo Ochoa" y Unidades de Excelencia "María de Maeztu \(SOMMa\).](#)

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

Visitas 2022



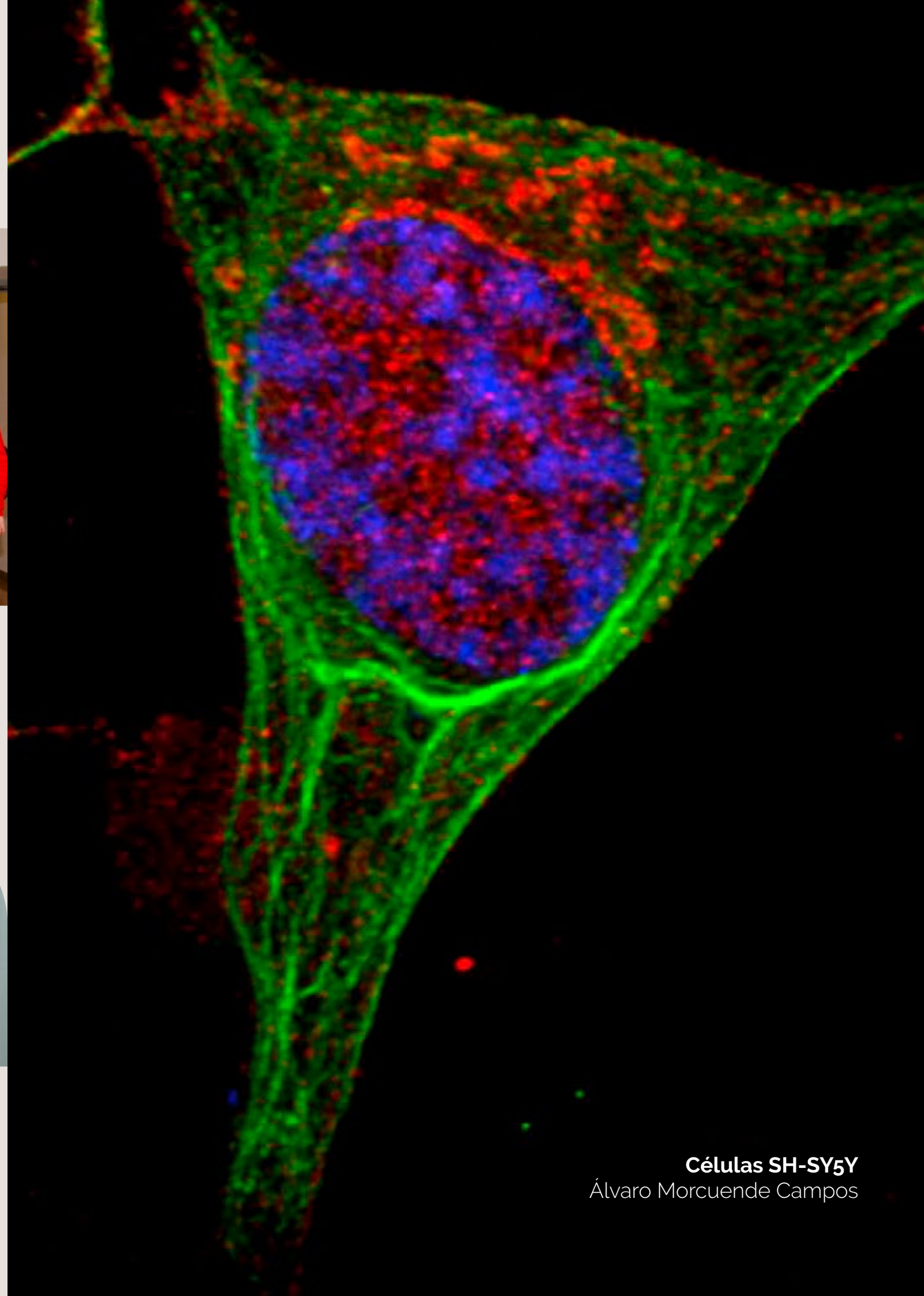
Ministra de Ciencia e Innovación

Visita de la ministra de Ciencia e Innovación, Diana Morant, el pasado mes de diciembre a las instalaciones del Instituto de Neurociencias (IN, CSIC – UMH), ubicado en el edificio Santiago Ramón y Cajal del campus de Sant Joan d'Alacant de la UMH.



Premio Nobel 2021

El bioquímico estadounidense David Julius recibió en 2021 el Premio Nobel de Medicina o Fisiología por su contribución pionera al análisis de las moléculas que permiten sentir el dolor y la temperatura. Como parte del jurado de los Premios Rei Jaume I de Investigación, Julius visitó el Instituto de Neurociencias el lunes 6 de junio de 2022.



Células SH-SY5Y
Álvaro Morcuende Campos

Acreditaciones y distinciones

Renovación de la acreditación de Centro de Excelencia "Severo Ochoa"

El Instituto de Neurociencias terminó 2022 con la satisfacción de ver aprobada su solicitud de renovación de la acreditación como Centro de Excelencia "Severo Ochoa".

El IN se convierte así en uno de los pocos centros de investigación españoles que ha renovado dos veces esta acreditación de excelencia de manera consecutiva.

La acreditación de excelencia "Severo Ochoa", concedida por la Agencia Estatal de Investigación (AEI) dentro del Subprograma de Refuerzo Institucional, distingue a los principales centros públicos de I+D+i del país. **Este reconocimiento supone una inversión de cuatro millones de euros para los próximos cuatro años**, además de varios contratos predoctorales asociados a esta ayuda.

En este contexto, el IN reorganizó sus líneas estratégicas de investigación en 8 Programas Científicos que abarcan los campos más relevantes de la Neurociencia, y que constituyeron la base del Plan Estratégico presentado para la renovación de la acreditación de Centro de Excelencia.



Distintivo de Igualdad de género



Asimismo, en 2022 el IN recibió uno de los accésits de la IV edición del Distintivo de Igualdad de Género que otorga anualmente el CSIC, "por la eliminación de las barreras que impiden la igualdad laboral de mujeres y hombres". El director del IN, Ángel Barco, recibió el distintivo en un acto celebrado en Madrid el día 8 de marzo de 2022, al que asistieron también la gerente del Instituto, Maite García Hedro, la

profesora Ángela Nieto, premio nacional de Investigación 2019 y la investigadora y coordinadora de la Comisión de Igualdad, Sandra Jurado.

Renovación de la Cátedra de Neurobiología "Remedios Caro Almela"

La Universidad Miguel Hernández (UMH), el Instituto de Neurociencias y la familia Martínez-Caro [han renovado por segunda vez la Cátedra de Neurobiología "Remedios Caro Almela"](#). Creada en el año 2000, la Cátedra tiene como objetivo el fomento de la investigación sobre el sistema nervioso en sus niveles molecular, celular y orgánico, tanto en estado de normalidad como en condiciones patológicas, con un enfoque más particular hacia el estudio del desarrollo del sistema nervioso.

La renovación del convenio estará vigente hasta 2025 y permitirá la continuidad de actividades como el Premio Científico bienal "Remedios Caro Almela" de Investigación en Neurobiología del Desarrollo, así como la promoción de actividades de divulgación científica y el patrocinio de becas de viaje para que los jóvenes investigadores del Instituto de Neurociencias asistan a congresos científicos internacionales. La Cátedra ha contribuido enormemente a la visibilidad y promoción del Instituto como centro de referencia en Neurociencias tanto nacional como internacionalmente.

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.



Richard Morris & Constantino Sotelo

Profesor Constantino Sotelo (2000-2012)

Profesor del CNRS en Francia y director de la Unidad 106 del INSERM, Hospital de la Salpêtrière, 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 Institut 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.

Anexos

Publicaciones 2022

Editoriales 2022

Capítulos de libros y reseñas 2022

Seminarios 2022

Tesis doctorales 2022

Trabajos de Fin de Máster

Publicaciones 2022

Akam, T., Lustig, A., Rowland, J.M., Kapanaiiah, S.K.T., Esteve-Agraz, J., Panniello, M., Márquez, C., Kohl, M.M., Kätzel, D., Costa, R.M. and Walton, M.E. (2022). **Open source, Python based, hardware and software for controlling behavioural neuroscience experiments.** *eLife*, 11, e67846. <https://elifesciences.org/articles/67846>

Alaiz Noya, M., Berti, F. and Dietrich, S. (2022). **Comprehensive expression analysis for the core cell cycle regulators in the chicken embryo reveals novel tissue-specific synexpression groups and similarities and differences with expression in mouse, frog and zebrafish.** *Journal of Anatomy*, 241(1), 42-66. <https://doi.org/10.1111/joa.13629>

Arrondo, P., Elia-Zudaire, Ó., Martí-Andrés, G., Fernández-Seara, M.A. and Riverol, M. (2022). **Grey matter changes on brain MRI in subjective cognitive decline: a systematic review.** *Alzheimer's Research & Therapy*, 14, 98. <https://doi.org/10.1186/s13195-022-01031-6>

Austrich-Olivares, A., García-Gutiérrez, M.S., Illescas, L., Gasparyan, A. and Manzanares, J. (2022). **Cannabinoid CB1 Receptor Involvement in the Actions of CBD on Anxiety and Coping Behaviors in Mice.** *Pharmaceuticals*, 15(4), 473. <https://doi.org/10.3390/ph15040473>

Baron-Flores, V., Diaz-Ruiz, A., Manzanares, J., Rios, C., Burelo, M., Jardon- Guadarrama, G., Martínez-Cárdenas, M.D.L.Á. and Mata-Bermudez, A. (2022). **Cannabidiol attenuates hypersensitivity and oxidative stress after traumatic spinal cord injury in rats.** *Neuroscience Letters*, 788, 136855. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2022.136855>

Barros, A., Queiruga-Piñeiro, J., Lozano-Sanroma, J., Alcalde, I., Gallar, J., Fernández-Vega Cueto, L., Alfonso, J.F., Quirós, L.M. and Merayo-Llodes, J. (2022). **Small fiber neuropathy in the cornea of Covid-19 patients associated with the generation of ocular surface disease.** *The Ocular Surface*, 23, 40-48. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2021.10.010>

Beltrá, P., Ruiz-Del-Portal, I., Ortega, F.J., Valdesuso, R., Delicado-Miralles, M. and Velasco, E. (2022). **Sensorimotor effects of plasticity inducing percutaneous peripheral nerve stimulation protocols: a blinded, randomized clinical trial.** *European Journal of Pain*, 26(5), 1039-1055. <https://doi.org/10.1002/ejp.1928>

Besnard, A. and Leroy, F. (2022). **Top-down regulation of motivated behaviors via lateral septum sub-circuits.** *Molecular Psychiatry*, 27,

3119-3128. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01599-3>

Bordier, C., Weil, G., Bach, P., Scuppa, G., Nicolini, C., Forcellini, G., Pérez-Ramírez, U., Moratal, D., Canals, S., Hoffmann, S., Hermann, D., Vollstädt-Klein, S., Kiefer, F., Kirsch, P., Sommer, W.H. and Bifone, A. (2022). **Increased network centrality of the anterior insula in early abstinence from alcohol.** *Addiction Biology*, 27(1), e13096. <https://doi.org/10.1111%2Fadb.13096>

Bossi, S., Dhanasobhon, D., Ellis-Davies, G., Frontera, J., Murillo, A., Lujan R., Casado, M., Perez-Otaño, I., Bacci, A., Popa, D., Rebola, N. and Paoletti, P. (2022). **GluN3A excitatory glycine receptors control adult cortical and amygdalar circuits.** *Neuron*, 110 (15), 2438-2454. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.05.016>

Bron, A.J., Dogru, M., Horwath-Winter, J., Kojima, T., Kovács, I., Müller-Lierheim, W.G.K., van Setten, G.-B. and Belmonte, C. (2022). **Reflections on the Ocular Surface: Summary of the Presentations at the 4th Coronis Foundation Ophthalmic Symposium Debate: "A Multifactorial Approach to Ocular Surface Disorders" (August 31 2021).** *Frontiers in Bioscience (Landmark Ed)*, 27(5), 142. <https://doi.org/10.31083/j.fbl2705142>

Bueno, C., Blanquer, M., García-Bernal, D., Martínez, S. and Moraleda, J.M. (2022). **Binucleated human bone marrow-derived mesenchymal cells can be formed during neural-like differentiation with independence of any cell fusion events.** *Scientific Reports*, 12, 20615. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-24996-8>

Callejas-Marin, A., Moreno-Bravo, J.A., Company, V., Madrigal, P., Almagro, F., Martinez S and Puellas E. (2022). **Gli2-Mediated Shh Signaling is required for thalamocortical projection Guidance.** *Frontiers in Neuroanatomy*, 16, 830758. <http://doi.org/10.3389/fnana.2022.830758>

Cervilla-Martínez, J.F., Rodríguez-Gotor, J.J., Wypijewski, K.J., Fontán-Lozano, Á., Wang, T., Santamaría, E., Fuller, W. and Mejías, R. (2022). **Altered Cortical Palmitoylation Induces Widespread Molecular Disturbances in Parkinson's Disease.** *International Journal of Molecular Sciences*, 23(22), 14018. <https://doi.org/10.3390/ijms232214018>

Chinnappa, K., Cárdenas, A., Prieto-Colomina, A., Villalba, A., Márquez-Galera, Á., Soler, R., Nomura, Y., Llorens, E., Tomasello, U., López-Atalaya, J.P. and Borrell, V. (2022). **Secondary loss of miR-3607**

reduced cortical progenitor amplification during rodent evolution. *Science Advances*, 8(2), eabj4010. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abj4010>

Company, V., Murcia-Ramón, R., Andreu-Cervera, A., Aracil-Pastor, P., Almagro- García, F., Martínez, S., Echevarría, D. and Puellas, E. (2022). **Adhesion molecule *Amigo2* is involved in the fasciculation process of the fasciculus retroflexus.** *Developmental Dynamics*, 251(11), 1834-1847. <https://doi.org/10.1002/dvdy.513>

Crawley, O., Conde-Dusman, M.J. and Pérez-Otaño, I. (2022). **GluN3A NMDA receptor subunits: more enigmatic than ever?** *The Journal of Physiology*, 600(2), 261-276. <https://doi.org/10.1113/JP280879>

Cuevas-López, A., Pérez-Montoyo, E., López-Madróna, V.J., Canals, S. and Moratal, D. (2022). **Low-Power Lossless Data Compression for Wireless Brain Electrophysiology.** *Sensors*, 22(10), 3676. <https://doi.org/10.3390/s22103676>

D'Acunzo, P., Kim, Y., Ungania, J.M., Pérez-González, R., Goulbourne, C.N. and Levy, E. (2022). **Isolation of mitochondria-derived mitovesicles and subpopulations of microvesicles and exosomes from brain tissues.** *Nature Protocols*, 17, 2517-2549. <https://doi.org/10.1038/s41596-022-00719-1>

De Torres-Jurado, A., Manzanero-Ortiz, S., and Carmena, A. (2022). **Glial-secreted Netrins regulate Robo1/Rac1-Cdc42 signaling threshold levels during Drosophila asymmetric neural stem and progenitor cell division.** *Current Biology*, 32 (10), 2174-2188. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2022.04.001>

Del-Valle-Anton, L. and Borrell, V. (2022). **Folding brains: from development to disease modeling.** *Physiological Reviews*, 102(2), 511-550. <https://doi.org/10.1152/physrev.00016.2021>

Desbois, M., Opperman, K.J., Amezquita, J., Gaglio, G., Crawley O. and Grill, B. (2022). **Ubiquitin ligase activity inhibits Cdk5 to control axon termination.** *PLoS Genetics*, 18(4), e1010152. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1010152>

Domínguez-Sala, E., Andreu-Cervera, A., Martín-Climent, P., Murcia-Ramón, R., Martínez, S. and Geijo-Barrientos, E. (2022). **Properties of the epileptiform activity in the cingulate cortex of a mouse model of LIS1 dysfunction.** *Brain Structure and Function*, 227, 1599-1614. <https://doi.org/10.1007/s00429-022-02458-1>

Domínguez-Sala, E., Valdés-Sánchez, L., Canals, S., O. Reiner, A., Pombero, R., García-López, A., Estirado, D., Pastor, E., Geijo Barrientos and S. Martínez. (2022). **Abnormalities in Cortical GABAergic Interneurons of the Primary Motor Cortex Caused by Lis 1 (Pafah 1b1) Mutation Produce a non-drastic functional phenotype.** *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 10, 769853. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.769853>

Espinós, A., Fernández-Ortuño, E., Negri, E. and Borrell, V. (2022). **Evolution of genetic mechanisms regulating cortical neurogenesis.** *Developmental Neurobiology*, 82(5), 428-453. <https://doi.org/10.1002/dneu.22891>

Fernández-Miranda, J.J., Pascual-Pastor, F., Díaz-Fernández, S., Navarro, D. and Manzanares, J. (2022). **Differences in Substance Use Disorders and Other Mental Disorders in Mental Health and Addiction Settings: Sociodemographic, Clinical, Drug Treatment, and Gender differences.** *International Journal of Mental Health and Addiction*. <https://doi.org/10.1007/s11469-022-00989-6>

Fernández-Nogales, M., López-Cascales, M.T., Murcia-Belmonte, V., Escalante, A., Fernández-Albert, J., Muñoz-Viana, R., Barco, A. and Herrera, E. (2022). **Multiomic Analysis of Neurons with Divergent Projection Patterns Identifies Novel Regulators of Axon Pathfinding.** *Advanced Science*, 9(29), 2200615. <https://doi.org/10.1002/adv.202200615>

Frutos-Rincón, L., Gómez-Sánchez, J.A., Íñigo-Portugués, A., Acosta, M.C. and Gallar, J. (2022). **An Experimental Model of Neuro-Immune Interactions in the Eye: Corneal Sensory Nerves and Resident Dendritic Cells.** *International Journal of Molecular Science*, 23(6), 2997. <https://doi.org/10.3390/ijms23062997>

Gachomba, M., Esteve-Agraz, J., Caref, K., Maroto, A., Bortolozz-Gleich, H., Laplagne, D.A. and Marquez, C. (2022). **Multimodal cues displayed by submissive rats promote prosocial choices by dominants.** *Current Biology*, 32(15), 3288-3301. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2022.06.026>

Gangadharan, V., Zheng, H., Taberner, F.J., Landry, J., Nees, T.A., Pistolic, J., Agarwal, N., Männich, D., Benes, V., Helmstaedter, M., Ommer, B., Lechner, S.G., Kuner, T. and Kuner, R. (2022). **Neuropathic pain caused by miswiring and abnormal end organ targeting.** *Nature*, 606, 137-145. <http://doi.org/10.1038/s41586-022-04777-z>

García-Gutiérrez, M.S., Navarrete, F., Gasparyan, A., Navarro, D., Morcuende, Á., Femenía, T. and Manzanares, J. (2022). **Role of**

Cannabinoid CB2 Receptor in Alcohol Use Disorders: From Animal to Human Studies. *International Journal of Molecular Science*, 23(11), 5908 -Review. <https://doi.org/10.3390/ijms23115908>

García-Hernandez, R., Cerdán Cerdá, A., Trouve Carpena, A., Drakesmith, M., Koller, K., Jones, D.K., Canals, S. and De Santis, S. (2022). **Mapping microglia and astrocyte activation in vivo using diffusion MRI.** *Science Advances*, 8(21), eabq2923. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abq2923>

Gasparyan, A., Navarro, D., Navarrete, F. and Manzanares, J. (2022). **Pharmacological strategies for post-traumatic stress disorder (PTSD): From animal to clinical studies.** *Neuropharmacology*, 218, 109211 - Review. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2022.109211>

Genescu, I., Aníbal-Martínez, M., Kouskoff, V., Chenouard, N., Mailhes-Hamon, C., Cartonnet, H., Lokmane, L., Rijli, F.M., López-Bendito, G., Gambino, F. and Garel, S. (2022). **Dynamic interplay between thalamic activity and Cajal-Retzius cells regulates the wiring of cortical layer 1.** *Cell Reports*, 39(2), 110667. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.110667>

Giasafaki, C., Grant, E., Hoerder-Suabedissen, A., Hayashi, S., Lee, S., Molnár, Z. (2022). **Cross-hierarchical plasticity of corticofugal projections to dLGN after neonatal monocular enucleation.** *Journal of Comparative Neurology*, 530(7), 978-997. <https://doi.org/10.1002/cne.25304>

Gomez-Marin, A. (2022). **An exploration of real, virtual, and possible minds.** *Science*, 377 (6603), 268. <https://doi.org/10.1126/science.abq6975>

Gómez-Marín, A. (2022). **The Brain in Search of Itself: Santiago Ramon y Cajal and the Story of the Neuron.** *Science*. 375(6586), 1237 – Book Review. <https://doi.org/10.1126/science.abo0190>

Gómez-Marín, A. (2022). **Transcending reductionism in neuroscience.** *Science*, 378(6620), 606. <https://doi.org/10.1126/science.ade8689>

Gómez-Marín, A. (2022). **Making life and mind as clear as possible, but not clearer.** *Behavioral and Brain Science*, 45, e196. <https://doi.org/10.1017/S0140525X22000127>

Gómez-Sánchez, J.A., Patel, N., Martirena, F., Fazal, S.V., Mutschler, C. and Cabedo, H. (2022). **Emerging Role of HDACs in Regeneration and Ageing in the Peripheral Nervous System: Repair Schwann Cells as Pivotal Targets.** *International Journal of Molecular Science*, 23(6),

2996. <https://doi.org/10.3390/ijms23062996>

González-Martínez, R., Márquez-Galera, A., Del Blanco, B., López-Atalaya, J.P., Barco, A. and Herrera, E. (2022). **CBP and p300 Jointly Maintain Neural Progenitor Viability but Play Unique Roles in the Differentiation of Neural Lineages.** *Cells*, 11(24), 4118. <https://doi.org/10.3390/cells11244118>

Grabowska, A., Sas-Nowosielska, H., Wojtas, B., Holm-Kaczmarek, D., Januszewicz, E., Yushkevich, Y., Czaban, I., Trzaskoma, P., Krawczyk, K., Gielniewski, B., Martín-González, A., Filipkowski, R.K., Olszynski, K.H., Bernas, T., Szczepankiewicz, A.A., Sliwinska, M.A., Kanhema, T., Bramham, C.R., Bokota, G., Plewczynski, D., Wilczynski, G.M. and Magalska, A. (2022). **Activation-induced chromatin reorganization in neurons depends on HDAC1 activity.** *Cell Reports*, 38(7), 110352. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.110352>

Guillamón-Vivancos, T., Aníbal-Martínez, M., Puche-Aroca, L., Moreno-Bravo, J.A., Valdeolmillos, M., Martini, F.J. and López-Bendito, G. (2022). **Input-dependent segregation of visual and somatosensory circuits in the mouse superior colliculus.** *Science*, 377(6608), 845-850. <https://doi.org/10.1126/science.abq2960>

Hernández-Ortego, P., Torres-Montero, R., de la Peña, E., Viana, F. and Fernández-Trillo, J. (2022). **Validation of Six Commercial Antibodies for the Detection of Heterologous and Endogenous TRPM8 Ion Channel Expression.** *International Journal of Molecular Sciences*, 23(24), 16164. <https://doi.org/10.3390/ijms232416164>

Herrera, E. and Escalante, A. (2022). **Transcriptional Control of Axon Guidance at Midline Structures.** *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 10, 840005. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.840005>

Hidalgo-Sánchez, M., Andreu-Cervera, A., Villa-Carballar, S. and Echevarria, D. (2022). **An Update on the Molecular Mechanism of the Vertebrate Isthmic Organizer Development in the Context of the Neuromeric Model.** *Frontiers in Neuroanatomy*, 16, 826976. <https://doi.org/10.3389/fnana.2022.826976>

Juárez-Leal, I., Carretero-Rodríguez, E., Almagro-García, F., Martínez, S., Echevarria, D. and Puellas, E. (2022). **Stria medullaris innervation follows the transcriptomic division of the habenula.** *Scientific Reports*, 12, 10118. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-14328-1>

Kim, Y., Pérez-González, R., Miller, C., Kurz, M., D'Acunzo, P., Goulbourne, C.N. and Levy, E. (2022). **Sex Differentially Alters Secretion of Brain**

Extracellular Vesicles During Aging: A Potential Mechanism for Maintaining Brain Homeostasis. *Neurochemical Research*, 47, 3428-3439. <https://doi.org/10.1007/s11064-022-03701-1>

Kim, Y.J., Peterson, B.B., Crook, J.D., Joo, H.R., Wu, J., Puller, C., Robinson, F.R., Gamlin, P.D., Yau, K.-W., Viana, F., Troy, J.B., Smith, R.G., Packer, O.S., Detwiler, P.B. and Dacey, D.M. (2022). **Origins of direction selectivity in the primate retina.** *Nature Communications*, 13, 2862. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-30405-5>

Lenol, M.P., Sánchez-Domínguez, I., Cuchillo-Ibañez, I., Camporesi, E., Brinkmalm, G., Alcolea, D., Fortea, J., Lleó, A., Soria, G., Aguado, F., Zetterberg, H., Blennow, K. and Sáez-Valero, J. (2022). **Apolipoprotein E imbalance in the cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients.** *Alzheimer's Research & Therapy*, 14, 161. <https://doi.org/10.1186/s13195-022-01108-2>

Lenol, M.P., García-Ayllón, M.-S., Esteban, M., García-Arriaza, J. and Sáez-Valero, J. (2022). **Serum angiotensin-converting enzyme 2 as a potential biomarker for SARS-CoV-2 infection and vaccine efficacy.** *Frontiers in Immunology*, 13, 1001951. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1001951>

Leroy, F., de Solis, C.A., Boyle, L.M., Bock, T., Lofaro, O.M., Buss, E.W., Asok, A., Kandel, E.R., Siegelbaum, S.A. (2022). **Enkephalin release from VIP interneurons in the hippocampal CA2/3a region mediates heterosynaptic plasticity and social memory.** *Molecular Psychiatry*, 27, 2879-2900. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01124-y>

Linares, R., Gutiérrez, A., Márquez-Galera, Á., Caparrós, E., Aparicio, J.R., Madero, L., Payá, A., López-Atalaya, J.P. and Francés, R. (2022). **Transcriptional regulation of chemokine network by biologic monotherapy in ileum of patients with Crohn's disease.** *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 147, 112653. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112653>

Lipinski, M., Niñerola, S., Fuentes-Ramos, M., Valor, L.M., del Blanco, B., López-Atalaya, J.P. and Barco, A. (2022). **CBP is required for establishing adaptive gene programs in the adult mouse brain.** *Journal of Neuroscience*, 42(42), 7984-8001. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0970-22.2022>

Llop, E., Ardá, A., Zacco, E., O'Flaherty, R., García-Ayllón, M.S., Aureli, M., Frenkel-Pinter, M., Reis, C.A., Greiner-Tollersrud, O.K. and Cuchillo-Ibañez, I. (2022). **Proceedings of workshop: "Neuroglycoproteins in health and disease", INNOGLY cost action.** *Glycoconjugate Journal*,

39, 579-586. <https://doi.org/10.1007/s10719-022-10078-4>

López-Bendito, G., Aníbal-Martínez, M. and Martini, F.J. (2022). **Cross-Modal Plasticity in Brains Deprived of Visual Input Before Vision.** *Annual Review of Neuroscience*, 45, 471-489. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-111020-104222>

Lopez-Font, I., Lennol, M.P., Iborra-Lazaro, G., Zetterberg, H., Blennow, K. and Sáez-Valero, J. (2022). **Altered Balance of Reelin Proteolytic Fragments in the Cerebrospinal Fluid of Alzheimer's Disease Patients.** *International Journal of Molecular Science*, 23 (14), 7522. <https://doi.org/10.3390/ijms23147522>

López-Rojas, J., de Solís, C.A., Leroy, F., Kandel, E.R. and Siegelbaum, S.A. (2022). **A direct lateral entorhinal cortex to hippocampal CA2 circuit conveys social information required for social memory.** *Neuron*, 110(9), 1559-1572. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.01.028>

Madirolas, G., Zaghi-Lara, R., Gómez-Marín, A. and Pérez-Escudero, A. (2022). **The motor wisdom of the crowd.** *Journal of the Royal Society Interface*, 19, 20220480. <https://doi.org/10.1098/rsif.2022.0480>

Madrigal, M.P., Ballester-Lurbe, B., Gómez, O., Moreno-Bravo, J.A., Puellas, E., Jurado, S., García-Verdugo, J.M., Pérez-Roger, I. and Terrado, J. (2021). **Rnd3 is necessary for the correct oligodendrocyte differentiation and myelination in the central nervous system.** *Brain Structure and Function*, 227, 829-841. <https://doi.org/10.1007/s00429-021-02419-0>

Marquez-Galera, A., de la Prida, L.M. and Lopez-Atalaya, J.P. (2022). **A protocol to extract cell-type-specific signatures from differentially expressed genes in bulk tissue RNA-seq.** *STAR Protocols*, 3(1), 101121. <https://doi.org/10.1016/j.xpro.2022.101121>

Martínez, S. (2022). **Luis Puellas, the Learned Neuroembryologist and Comparative Neurobiologist.** *Brain, Behaviour and Evolution*, 96 (4-6), 167-173. <https://doi.org/10.1159/000522489>

Martínez-Morga, M., Garrigós, D., and Martínez, S. (2022). **The brain. An analogic machine with quantum functioning?** *Medicina (B Aires)* 2,82.

Medalla, M., Chang, W., Ibañez, S., Guillamon-Vivancos, T., Nittmann, M., Kapitonava, A., Busch, S.E., Moore, T.L., Rosene, D.L. and Luebke, J.I. (2022). **Layer-specific pyramidal neuron properties underlie diverse anterior cingulate cortical motor and limbic networks.**

Cerebral Cortex, 32(10), 2170-2196. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhab347>

Mitrečić, D., Hribljan, V., Jagečić, D., Isaković, J., Lamberto, F., Horánszky, A., Zana, M., Foldes, G., Zavan, B., Pivoriūnas, A., Martínez, S., Mazzini, L., Radenovic, L., Milasin, J., Chachques, J.C., Buzanska, L., Song, M.S. and Dinnyés, A. (2022). **Regenerative Neurology and Regenerative Cardiology: Shared Hurdles and Achievements.** *International Journal of Molecular Science*, 23(2), 855. <https://doi.org/10.3390/ijms23020855>

Molina, M.L., García Bernal, D., Salinas, M.D., Martínez, S. and Valdor, R. (2022). **Chaperone-Mediated Autophagy Ablation in Pericytes Reveals New Glioblastoma Prognostic Markers and Efficient Treatment Against Tumor Progression.** *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 10, 797945. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.797945>

Molina-Rodríguez, S., Mirete-Fructuoso, M., Martínez, L.M., Ibañez-Ballesteros, J. (2022). **Frequency-domain analysis of fNIRS fluctuations induced by rhythmic mental arithmetic.** *Psychophysiology*, 59(10), e14063. <https://doi.org/10.1111/psyp.14063>

Morcuende, A., García-Gutiérrez, M.S., Tambaro, S., Nieto, E., Manzanares J. and Femenia, T. (2022). **Immunomodulatory Role of CB2 Receptors in Emotional and Cognitive Disorders.** *Frontiers psychiatry*, 13, 866052 - Review. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.866052>

Moreno Bravo, J.A., Rappeneau, Q., Roig-Puiggros, S., Sotelo, C. and Chédotal, A. (2022). **Uncoupling axon guidance and neuronal migration in Robo3-deficient inferior olivary neurons.** *Journal Comparative of Neurology*, 530(16), 2868-2880. <https://doi.org/10.1002/cne.25381>

Navarrete, F., García-Gutiérrez, M.S., Gasparyan, A., Navarro, D., López-Picón, F., Morcuende, A., Femenia, T. and Manzanares, J. (2022). **Biomarkers of the Endocannabinoid System in Substance Use Disorders.** *Biomolecules*, 12(3), 396. <https://doi.org/10.3390/biom12030396>

Navarrete, F., Gasparyan, A. and Manzanares, J. (2022). **CBD-mediated regulation of heroin withdrawal-induced behavioural and molecular changes in mice.** *Addiction Biology*, 27(2), e13150. <https://doi.org/10.1111/adb.13150>

Navarro, D., Gasparyan, A., Navarrete, F., Torregrosa, A.B., Rubio, G.,

Marín-Mayor, M., Acosta, G.B., García-Gutiérrez, M.S. and Manzanares, J. (2022). **Molecular Alterations of the Endocannabinoid System in Psychiatric Disorders**. *International Journal of Molecular Science*, 23(9), 4764 -Review. <https://doi.org/10.3390/ijms23094764>

Ornelas, I.M., Cini, F.A., Wießner, I., Marcos, E., Araújo, D.B., Goto-Silva, L., Nascimento, J., Silva, S.R.B., Costa, M.N., Falchi, M., Olivieri, R., Palhano-Fontes, F., Sequerra, E., Martins-de-Souza, D., Feilding, A., Rennó-Costa, C., Tófoli, L.F., Rehen, S.K. and Ribeiro, S. (2022). **Nootropic effects of LSD: Behavioral, molecular and computational evidence**. *Experimental Neurology*, 356, 114148. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2022.114148>

Palomino-Schätzlein, M., Carranza-Valencia, J., Guirado, J., Juárez-Carreño, S. and Morante, J. (2022). **A toolbox to study metabolic status of *Drosophila melanogaster* larvae**. *STAR Protocols*, 3(1), 101195. <https://doi.org/10.1016/j.xpro.2022.101195>

Pastor, D., Valera, H., Olmo, J.A., Estirado, A. and Martínez, S. (2022). **Shock wave and mesenchymal stem cells as treatment in the acute phase of spinal cord injury: A pilot study**. *Rehabilitación*, 56(1), 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.rh.2021.03.004>

Pastor-Zaplana, J.A., Borrás, F., Gallar, J. and Acosta, M.C. (2022). **OSDI Questions on Daily Life Activities Allow to Detect Subclinical Dry Eye in Young Contact Lens Users**. *Journal of Clinical Medicine*, 11(9), 2626. <https://doi.org/10.3390/jcm11092626>

Pérez-Ramírez, Ú., López-Madrona, V.J., Pérez-Segura, A., Pallarés, V., Moreno, A., Ciccocioppo, R., Hyytiä, P., Sommer, W.H., Moratal, D. and Canals, S. (2022). **Brain Network Allostasis after Chronic Alcohol Drinking Is Characterized by Functional Dedifferentiation and Narrowing**. *Journal of Neuroscience*, 42(21), 4401-4413. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0389-21.2022>

Picó-Sirvent, I., Manresa-Rocamora, A., Aracil-Marco, A. and Moya-Ramón, M. (2022). **A Combination of Aerobic Exercise at Fatmax and Low Resistance Training Increases Fat Oxidation and Maintains Muscle Mass, in Women Waiting for Bariatric Surgery**. *Obesity Surgery*, 32, 1130-1140. <https://doi.org/10.1007/s11695-022-05897-1>

Royo, M., Escolano, B.A., Madrigal, M.P. and Jurado, S. (2022). **AMPA Receptor Function in Hypothalamic Synapses**. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, 14, 833449 - Review. <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2022.833449>

Sommer, W.H., Canals, S., Bifone, A., Heilig, M. and Hyytiä, P. (2022). **From a systems view to spotting a hidden island: A narrative review implicating insula function in alcoholism**. *Neuropharmacology*, 209, 108989. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2022.108989>

Szechtman, H., Dvorkin-Gheva, A. and Gómez-Marín, A. (2022). **A virtual library for behavioral performance in standard conditions**. *GigaScience*, 11, 1-41. <https://doi.org/10.1093/gigascience/giac092>

Tomasello, U., Klingler, E., Niquille, M., Mule, N., Santinha, A.J., de Vevey, L., Prados, J., Platt, R.J., Borrell, V., Jabaudon, D. and Dayer, A. (2022). **miR-137 and miR-122, two outer subventricular zone non-coding RNAs, regulate basal progenitor expansion and neuronal differentiation**. *Cell Reports*, 38(7), 110381. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.110381>

Varela-Rodríguez, S., Sánchez-Sánchez, J.L., Velasco, E., Delicado-Miralles, M. and Sánchez-González, J.L. (2022). **Endogenous Pain Modulation in Response to a Single Session of Percutaneous Electrolysis in Healthy Population: A Double-Blinded Randomized Clinical Trial**. *Journal of Clinical Medicine*, 11(10), 2889. <https://doi.org/10.3390/jcm11102889>

Velasco, E., Alvarez, J.L., Meseguer, V.M., Gallar, J. and Talavera, K. (2022). **Membrane potential instabilities in sensory neurons: mechanisms and pathophysiological relevance**. *PAIN*, 163(1), 64-74. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002289>

Velasco, E., Delicado-Miralles, M., Hellings, P.W., Gallar, J., Van Gerven, L. and Talavera, K. (2022). **Epithelial and sensory mechanisms of nasal hyperreactivity**. *Allergy. European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 77(5), 1450-1463 - Review. <https://doi.org/10.1111/all.15259>

Velasco-Aviles, S., Patel, N., Casillas-Bajo, A., FrutosRincón, L., Velasco, E., Gallar, J., Arthur-Farraj, P., Gomez-Sanchez, J.A. and Cabedo, H. (2022). **A genetic compensatory mechanism regulated by Jun and Mef2d modulates the expression of distinct class IIa Hdacs to ensure peripheral nerve myelination and repair**. *eLife*, 11, e72917 <https://doi.org/10.7554/eLife.72917>

Velasquez, E., Gomez-Sanchez, J.A., Donier, E., Grijota-Martinez, C., Cabedo, H. and Garcia-Alonso, L. (2022). **Fasciclin 2 engages EGFR in**

an auto-stimulatory loop to promote imaginal disc cell proliferation in *Drosophila*. *PLoS Genetics*, 18(6), e1010224. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1010224>

Verkest, C., Schaefer, I., Nees, T.A., Wang, N., Jegelka, J.M., Taberner, F.J. and Lechner, S.G. (2022). **Intrinsically disordered intracellular domains control key features of the mechanically-gated ion channel PIEZO2.** *Nature Communications*, 13, 1365. <http://doi.org/10.1038/s41467-022-28974-6>

Viard, J., Loe-Mie, Y., Daudin, R., Khelfaoui, M., Plancon, C., Boland, A., Tejedor, F., Huguier, R.L., Kim, E., Kinoshita, M., Liu, G., Haucke, V., Moncion, T., Yu, E., Hindie, V., Bléhaut, H., Mircher, C., Herault, Y., Deleuze, J.F., Rain, J.C., Simonneau, M. and Lepagnol-Bestel, A.M. (2022). **Chr21 protein-protein interactions: enrichment in proteins involved in intellectual disability, autism, and late-onset Alzheimer's disease.** *Life Science Alliance*, 5(12), e202101205. <http://doi.org/10.26508/lsa.202101205>

Vílchez-Acosta, A., Manso, Y., Cárdenas, A., Elias-Tersa, A., Martínez-Losa, M., Pascual, M., Álvarez-Dolado, M., Nairn, A.C., Borrell, V. and Soriano, E. (2022). **Specific contribution of Reelin expressed by Cajal-Retzius cells or GABAergic interneurons to cortical lamination.** *Proceedings of the National Academy of Science*, 119(37), e2120079119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2120079119>

Villanueva, J., Gimenez-Molina, Y., Davletov, B. and Gutiérrez, L.M. (2021) **Vesicle Fusion as a Target Process for the Action of Sphingosine and Its Derived Drugs.** *International Journal of Molecular Sciences*, 23(3), 1086. <https://doi.org/10.3390/ijms23031086>

Villanueva, J., Criado, M., Giménez-Molina, Y., González-Vélez, V., Gil, A. and Gutiérrez, L.M. (2022) **$\alpha 3\beta 4$ Acetylcholine Nicotinic Receptors Are Components of the Secretory Machinery Clusters in Chromaffin Cells.** *International Journal of Molecular Science*, 23(16), 9101. <https://doi.org/10.3390/ijms23169101>

Xu, X., Beleza, R.O., Gonçalves, F.Q., Valbuena, S., Alçada-Morais, S., Gonçalves, N., Magalhães, J., Rocha, J.M.M., Ferreira, S., Figueira, A.S.G., Lerma, J., Cunha, R.A., Rodrigues, R.J., Marques and J.M. (2022). **Adenosine A2A receptors control synaptic remodeling in the adult brain.** *Scientific Reports*, 12, 14690. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-18884-4>

Editoriales 2022

Gómez-Marín, A. and Zhang, Y. (2022). **Emergent behavior in animal-inspired robotics.** *Frontiers in Neurorobotics*, 16, 861831. <https://doi.org/10.3389/fnbot.2022.861831>

Represa, A., Martínez, S. and Gelot, A. (2022). **What does human pathology bring to the understanding of the fundamental mechanisms of development?** *Frontiers in Neuroanatomy*, 16, 1003607. <https://doi.org/10.3389/fnana.2022.1003607>

Ferran JL., Hidalgo-Sánchez M., Puellas E. (2022). **In the footsteps of the prosomeric model.** *Frontiers in Neuroanatomy*, 16, 1010058. <https://doi.org/10.3389/fnana.2022.1010058>

Rusciano, D., Bagnoli, P., Gallar, J. and Galor, A. (2022). **Eye Pain: Etiology and Therapeutic Approaches.** *Frontiers in Pharmacology*, 13, 914809. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.914809>

Masuoka, T., Acosta, M.C. and Adams, D.J. (2022). **Sensory Abnormalities and Primary Sensory Neurons.** *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 16, 852614. <https://doi.org/10.3389/fncel.2022.852614>

Sánchez-Laorden, B. and Nieto, M.A. (2022). **Antifibrotic drugs as therapeutic tools in resistant melanoma.** *EMBO Molecular Medicine*, 14(3), e15449. <https://doi.org/10.15252/emmm.202115449>

Libros 2022

Herrera, E., Esteban J.A., Martí, E., Martínez-Morales, J.R. Menéndez de la Prida, L., Reig, R., Canals, S., Bartumeus, F., Serrano Saiz, E., Santesmases, M.J., Sanz, Y. and López-Atalaya, J.P. (Coords). (2022). **Cerebro, mente y comportamiento** (Libros blancos. Desafíos Científicos del CSIC: Rumbo al 2030, vol. 5). Consejo Superior de Investigaciones Científicas. http://libros.csic.es/product_info.php?products_id=1616

ISBN: 978-84-00-11012-3 - eISBN: 978-84-00-11013-0

Seminarios 2022

- 4/2/22** Eduardo Fernández Jover
Instituto de Bioingeniería, Elche
Towards a bidirectional communication with the brain in the blind: Challenges and future prospects
- 18/2/22** Antonia Gutiérrez
Universidad de Málaga
Glial pathology in Alzheimer's disease: from transgenic models to human brains
- 25/2/22** Antonio Ferrer Montiel
Universidad Miguel Hernández, Elche
Role of thermoTRPs in chronic migraine and its sexual dimorphism
- 4/3/22** Heidi Johansen-Berg
Wellcome Centre for Integrative Neuroimaging, University of Oxford
Imaging and stimulating adaptive brain plasticity
- 11/3/22** Ángel Nadal
Universidad Miguel Hernández, Elche
Endocrine disruptors as environmental determinants of diabetes
- 25/3/22** Bassem Hassan
Paris Brain Institute, Paris
The neuroscience of fly personality

- 22/4/22** Sergio Casas Tinto
ISCIII/Instituto de Investigación de Enfermedades Raras(IIER), Madrid
Cell to Cell communication mediates neurodegeneration caused by glioblastoma
- 6/5/22** Richard Benton
Center for Integrative Genomics, University of Lausanne, Switzerland
The making of a specialist fly: investigating the neurobiology of ecological niche adaptations
- 13/5/22** Stanislav Zakharenko
St. Jude Research, Memphis, USA
Teasing-Out Schizophrenia Mechanisms via Models of 22q11.2 Deletion Syndrome
- 3/6/22** Marta Costa
Department of Zoology, University of Cambridge, Cambridge, UK
Mapping neural circuits in the fly with connectomics
- 10/6/22** Robin Franklin
Wellcome-Medical Research Council Cambridge Stem Cell Institute, U. Cambridge, UK
The regenerative biology of adult CNS progenitors - reversing the ravages of time
- 17/6/22** Amanda Sierra
Achucarro Basque Center for Neuroscience, Zamudio, España
Not just corpse removal: how microglial phagocytosis maintains brain tissue homeostasis
- 16/9/22** Manuel Tena-Sempere
Universidad de Córdoba/IMIBIC, Córdoba, Spain
Novel mechanisms for the brain control of mammalian puberty: Roles of Kiss1 neurons, miRNAs and energy/nutrient sensors

Seminarios 2022

- 23/9/22** Ana Pombo
MDC, Berlin, Germany
Long-lasting memory of cocaine exposure is encoded in the 3D genome structure of dopamine neurons
- 30/9/22** Gary Lewin
Max Delbrück Center for Molecular Medicine, Berlin, Germany
Ion channels and tethers for touch
- 7/10/22** Javier Burgos y Juan Lerma
Universitat Jaume I de Castelló
El cerebro y las enfermedades del alma
- 14/10/22** Michael Heneka
Luxembourg Centre for Systems Biomedicine (LCSB), Belvaux, Luxembourg
Innate Immunity in chronic neurodegeneration
- 17/10/22** Tom Blanpied
University of Maryland Medical School, Baltimore, USA
Synaptic nanoarchitecture that controls receptor activation
- 21/10/22** Victoria Moreno
CIPF, Valencia
Cell Therapy for Spinal Cord Injury regeneration
- 11/11/22** Henrique Veiga-Fernandes
Champalimaud Center for the Unknown, Lisboa, Portugal
Neuroimmune interactions in health and disease
- 18/11/22** Christian Mayer
Max Planck Institute of Neurobiology, Martinsried, Germany
Single-cell characterisation of lineage and genetic identity in the mouse brain

Tesis Doctorales 2022

Universidad Miguel Hernandez de Elche (UMH)

Ana Maria de Torres Jurado
Análisis funcional de moléculas de guía axonal en la división asimétrica de las células madre neurales del sistema nervioso central de Drosophila

Ana Carmen De La Cruz

Maria Empar Blanco Cantó
Descripción clínica y genética de los pacientes con diagnóstico de charcot-marie-tooth en el área de alicante e identificación de nuevas mutaciones en CMT1

Hugo Cabedo Marti

Noemi Castroviejo Jiménez
Genetic robustness of emt-tfs in zebrafish heart laterality

M. Ángela Nieto Toledano

Almudena Iñigo Portugués
Identificación Molecular y Morfodinámica de las Fibras Sensoriales de Frío Corneales en el Ratón Adulto

Carlos Belmonte Martinez, Victor Manuel Meseguer Viguera, Juana Gallar Martinez

Adam Matic
Invariances and controlled variables in human arm movement

Alejandro Gomez Marin

Ángel Márquez Galera
Neurodegenerative trajectories in a model of epilepsy with hippocampal sclerosis

José Pascual López-Atalaya Martinez

Tesis Doctorales 2022

Universidad Miguel Hernandez de Elche (UMH)

Laura Frutos Rincón

Neuroimmune interactions in the cornea: Effects of resident dendritic cell depletion on cold nerve terminal activity, basal tearing, and pain

Juana Gallar Martínez, Maria Del Carmen Acosta Boj

Diana Paula Ferreira Da Costa

Novel Competition Test For Food Rewards Reveals Stable Dominance Status In Adult Male Rats

Cristina Márquez Vega

Enrique Velasco Serna

Sensory Innervation of the Ocular Surface: From Peripheral Nerves To Brain Cortex

Juana Gallar Martínez, Víctor Manuel Meseguer Viguera

Rocío González Martínez

The role of KAT3 proteins in neural development

Eloisa Herrera González de Molina

Ana Gómez del Campo Sancho

Transcriptoma de las neuronas termosensibles: caracterización molecular y funcional en condiciones fisiológicas y en la neuropatía periférica inducida por el agente quimioterapéutico oxaliplatino

Ana Maria Gomis Garcia, Felix Viana De La Iglesia

Laura Pérez Cervera

Translational investigation in humans and animal models of alcohol use disorders

Santiago Canals Gamoneda

Roberto Montanari

Using spontaneous and evoked activity to identify subregional specialisations of corticorecipient areas

Ramón Reig Garcia

Trabajos Fin de Máster

Sonia Cabeza Fernandez

Evaluation Of Jun Overexpression In Schwann Cells On Motoneurons Feasibility And Myelination In The Peripheral Nervous System

H. Cabedo / J.a. Gómez Sánchez

Paula Guillamon Gil

Analysis And Characterization Of Large Dense Core Vesicles In The Mouse Hypothalamus

S. Jurado / B. Aznar

Jose Manuel Hernandez Lopez

Mice-Model Study Of Lis1-Deficient Somatostatin-Expressing Interneurons Distribution In The Hippocampus, Anterior Cingulate Cortex And Retrosplenial Cortex

A. Pombero / R. García López

Cristina Hernandez Medina

A Functional Study Of Anterior Cingulate And Retrosplenial Cortex After Lis1 Selective Deletion In Somatostatin-Expressing Interneurons

R. García López / A. Pombero

Luis Felipe Hernandez Villamizar

Study Of Molecular Alterations Of The -Secretase Complex Subunits Associated With Alzheimer's Disease

J. Saez / M.s. García Ayllón

Alba Marina Lucart Sanchez

Different Activation Of Apoer2 Signalling By Reelin, Apoe3 And Apoe4 Binding

I. Cuchillo / J. Saez

Victor Martin Aguiar

Study Of The Cerebello-Thalamo-Cortical Projections In Postnatal Mice

J.A. Moreno Bravo

Daniel Oppermann Peixoto

Rela Negatively Regulates The Basal Expression Of Viral Response-Associated Genes In The Microglia Through A Repressive Independent Mechanism

J. López Atalaya

Yiying Yan Zhou

A Study Of Mef2c And Mef2d Expression In Mice Sciatic Nerve After Injury

H. Cabedo / J.a. Gómez Sánchez



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

2023