



in

2000
2005

Instituto de Neurociencias de Alicante

INSTITUTO
NEUROSCIENCIAS
UNIVERSIDAD
MIGUEL
HERNANDEZ
CONSEJO
SUPERIOR
INVESTIGACIONES
CIENTIFICAS
INSTITUTO
NEUROSCIENCIAS
UNIVERSIDAD
MIGUEL
HERNANDEZ
CONSEJO
SUPERIOR
INVESTIGACIONES
CIENTIFICAS
INSTITUTO
NEUROSCIENCIAS

INDICE / INDEX

6 Salutación / Salutation

8 El Instituto de Neurociencias /
The Instituto de Neurociencias

- 10 Un poco de historia / A bit of history
11 Dónde estamos / Where we are
12 Qué hacemos / What we do
13 Adónde vamos / Where we are going

Investigación / Research

- 16 Unidades / Units
18 Líneas / Lines
26 Grupos / Groups

68 Programa de Doctorado /
PhD Program

70 Convenios y colaboraciones /
Agreements and Collaborations

72 Servicios Comunes e
Instalaciones /
Services and Facilities



NEUROBIOLOGIA
DEL DESARROLLO
DEVELOPMENTAL
NEUROBIOLOGY

NEUROBIOLOGIA
MOLECULAR
MOLECULAR
NEUROBIOLOGY

NEUROBIOLOGIA
CELULAR Y DE SISTEMAS
CELLULAR AND SYSTEMS
NEUROBIOLOGY

NEUROGENESIS	NEUROGENESIS	PAG	
MIGRACION CELULAR Y GUIA AXONAL	CELL MIGRATION AND AXON GUIDANCE		
MORFOGENESIS	MORPHOGENESIS		
TRANSMISION SINAPTICA Y PLASTICIDAD	SYNAPTIC TRANSMISSION AND PLASTICITY		
ESTRUCTURA Y FUNCION DE LOS CIRCUITOS NEURONALES	STRUCTURE AND FUNCTION OF NEURONAL CIRCUITS		
TRANSDUCCION SENSORIAL Y NOCICEPCION	SENSORY TRANSDUCTION AND NOCICEPTION		
PATOLOGIA DEL SISTEMA NERVIOSO	PATHOLOGY OF THE NERVOUS SYSTEM		

59	Carmena, A.	PAG	
47	Galcerán, J.		
64	Luque, J.		
56	Tejedor, F.		
49	Garcia-Alonso, L.		
63	Herrera, E.		
34	Marín, O.		
53	Moya, F. / Valdeolmillos, M.		
38	Nieto, A.		
30	Dominguez, M.		
34	Marin, O.		
36	Martínez, S. / Sotelo, C.		
52	Rico, B.		
57	Barco, A.		
43	Criado, M.		
50	Gutiérrez, L. / Viniegra, S.		
66	Ortiz, JA.		
54	Sala, F. / Sala, S.		
45	Fairén, A.		
40	Almaraz, L. / Geijo, E.		
42	Berbel, P.		
60	Compte, A.		
65	Maravall, M.		
55	Sánchez-Vives, M.		
40	Almaraz, L. / Geijo, E.		
28	Belmonte, C. / Viana, F. / Gallego, R.		
48	Gallar, J.		
62	Gomis, A.		
61	Giménez y Ribotta, M.		
41	Ballesta, J.		
58	Cabedo, H.		
44	De Felipe, C.		
46	Faura, C.		
51	Manzanares, J.		
67	Sáez, J.		
56	Tejedor, F.		



CARLOS BELMONTE

El Instituto de Neurociencias de Alicante (INA)

cumple 15 años de existencia. Como se relata más

abajo, en ese tiempo ha pasado de ser el agrupamiento voluntarista de

unos pocos neurocientíficos universitarios, a constituir el más importante instituto

monográfico de investigación sobre el sistema nervioso de España, como Centro Mixto de la

Universidad Miguel Hernández (UMH) y el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). En la
presente memoria, se ha tratado de recoger lo que es el INA hoy y reflejar su evolución a lo largo del quin-

quenio 2000-2005, periodo en el que el instituto experimentó un espectacular crecimiento en instalaciones,
equipamientos y recursos humanos que aún no se ha detenido. Esta expansión ha sido el resultado del es-
fuerzo y apoyo de muchos: gestores del CSIC y la UMH, cuadros de administración y servicios y, ante todo,

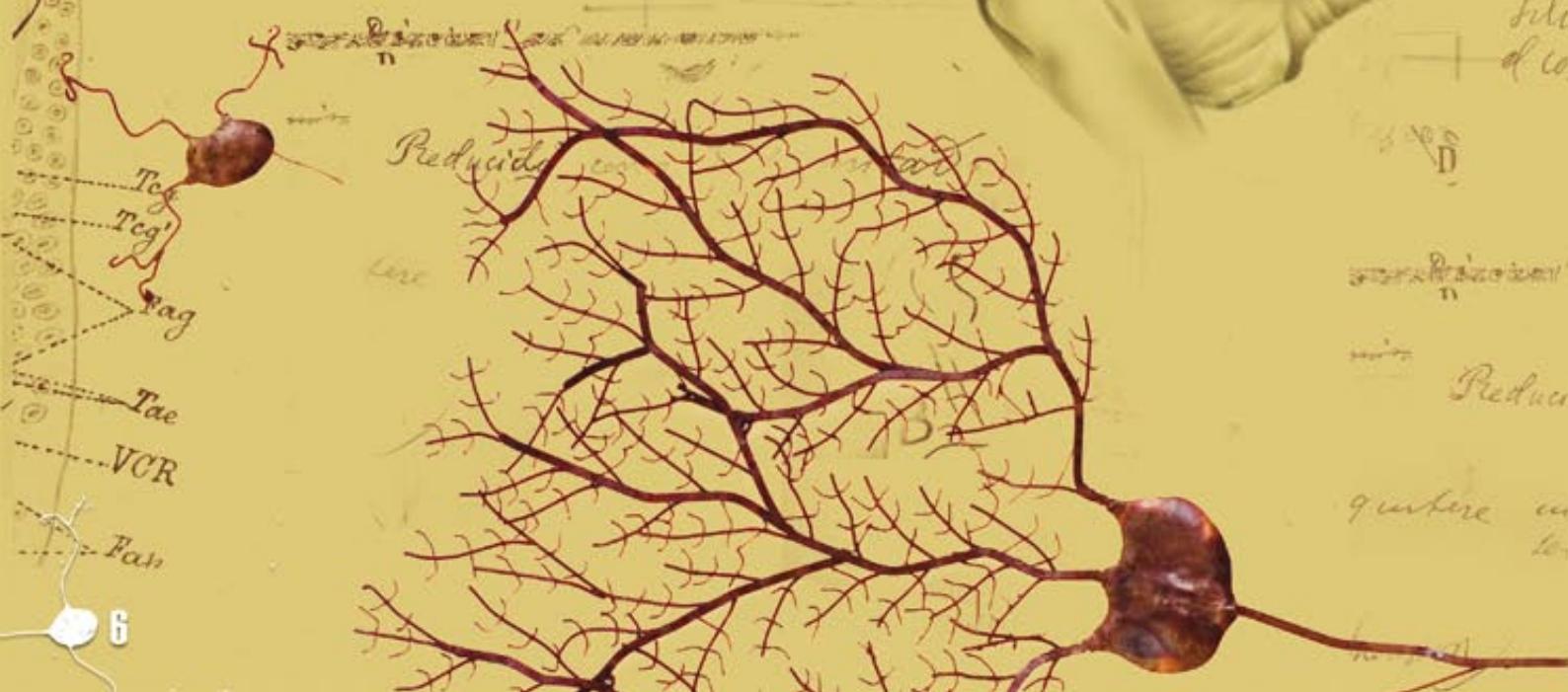
de los investigadores del INA de diferentes generaciones que, a lo largo de los años, han mantenido

su entusiasmo y puesto su trabajo al servicio de una empresa no siempre fácil.

A todos los que han contribuido a ella, muchas gracias.

Carlos Belmonte

Director



INSTITUTO SALUTACION/SALUTATION DE NEUROCIENCIAS

The Instituto de Neurociencias de Alicante (INA)

celebrates its fifteenth anniversary. In this time it has grown

from its early beginnings as a small group of university neuroscientists to be-

come a Mixed Centre of the Universidad Miguel Hernández (UMH) and the Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), and the most important research institute in Spain monographically dedicated to neurobiological research. This report intends to offer a view of what is the INA today and how was its development over the preceding five years of 2000 to 2005, a period during which the Institute has undergone spectacular growth in its installations, equipment, and personnel, a growth which continues to this day. This expansion has come from the effort and support offered by many managers of the UMH and CSIC, administrative and technical teams, and above all the different generations of INA researchers, who contribute critically with their enthusiasm and hard work throughout,

overpassing many obstacles along the way.

I wish to offer my deepest gratitude to all those that have contributed to

built the INA of today.

Carlos Belmonte

Director

DONDE ESTAMOS
HISTORIA
ADONDE VAMOS
QUE HACEMOS
2000 2005
INA

WHERE WE ARE
WHAT WE DO
2000 2005
INA
WHERE WE ARE GOING
HISTORY



INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS DE ALICANTE



UN POCO DE HISTORIA / A BIT OF HISTORY

El Instituto de Neurociencias fue creado formalmente por el Gobierno Valenciano en 1990 como Instituto Universitario de la Universidad de Alicante, en reconocimiento a la labor de un grupo de científicos que, en dicha Universidad, venía dedicando desde 1985 su esfuerzo investigador, al estudio de la estructura y función del sistema nervioso. Con esta iniciativa los investigadores intentaban conseguir, a través de esta estructura supradepartamental, compartir ideas, ingresos, recursos materiales y servicios con el fin de mejorar sus condiciones de investigación en el campo de las neurociencias. En paralelo, se creó un programa de doctorado en neurociencias dirigido a formar jóvenes investigadores en este área de conocimiento.

Cinco años más tarde, en 1995, el Instituto de Neurociencias pasó a ser Unidad Asociada al Instituto Cajal del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), que desplazó a Alicante a sus dos primeros grupos de investigación. Un año después, el Instituto fué transferido, junto con la Facultad de Medicina, a la recién creada Universidad Miguel Hernández de Elche (UMH). Durante ese periodo, laboratorios y servicios del INA estuvieron en el edificio de Departamentos de la Facultad de Medicina del Campus Universitario de San Juan. En 1999 el INA se convierte en un Centro Mixto de la UMH y el CSIC, mediante la firma de un acuerdo entre ambas instituciones. A partir de ese momento, se empieza a incorporar personal científico de plantilla del CSIC así como jóvenes investigadores reclutados a través del Programa Ramón y Cajal.

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



In 1990 the Valencian Government formally recognised the Instituto de Neurociencias at the Universidad de Alicante as a University Institute formed by a group of its researchers that, since 1985, had been dedicated to the study of the structure and function of the nervous system. Moving beyond the typical university departmental structure, members of the new Institute began to share not only their ideas but also funding and resources in order to improve their research environment. At the same time a Ph.D. Programme was created to train young scientists in the field of neuroscience.

Five years later the Institute became an “Associated Unit” of the Instituto Cajal del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) that transferred two of its research groups to Alicante. In 1996, the Institute along with the Faculty of Medicine was transferred to the newly created University Miguel Hernández of Elche (UMH). During this period the Institute was physically located in the Faculty of Medicine building on the San Juan Campus site.

The INA was formally made a Joint Centre of the UMH and CSIC in 1999. From this moment onwards, the INA was able to incorporate tenured scientific staff from the CSIC and host young researchers through the UMH and CSIC’s Ramon y Cajal Research Programme. The UMH initiated the construction of a new building specifically planned to house the INA in 2001. The work was completed with additional funding from the Health Department of the Valencian Government. Forniture and new laboratory equipment was provided by the CSIC. Researchers were finally able to move into the new premises in 2004, with the building being officially inaugurated on the 26th of September 2005 by Her Royal Majesty Queen Sofía of Spain.

DONDE ESTAMOS / WHERE WE ARE

El INA se localiza en Sant Joan d'Alacant, un pueblo situado a 7 Km de la ciudad de Alicante, y a menos de 3Km de la línea de costa. La región disfruta de un agradable clima a lo largo de todo año. La ubicación del INA en el Campus de Ciencias de la Salud de la Universidad Miguel Hernández en el que se encuentran también el Hospital Universitario de San Juan, las Facultades de Medicina y Farmacia, varias Escuelas Universitarias y la Biblioteca de Ciencias de la Salud, facilita la interacción con otras instituciones vinculadas a las ciencias de la salud.

El nuevo edificio cuenta con un área de unos 9000 m² distribuidos en un sótano y tres plantas en las que se sitúan algo mas de 50 laboratorios de 60-70 m² asignados a los distintos grupos de investigación. Aproximadamente el 30% del espacio total se dedica a servicios comunes (ver gráfica Distribución de Superficies) y en ellos se emplazan sofisticadas instalaciones y equipos de uso común para la investigación neurocientífica.



The INA is located on the Mediterranean coast, in the town of Sant Joan d'Alacant, seven kilometres from the city of Alicante in the province of Alicante, a region favoured by an exceptional climate throughout the year. The INA is situated in the Health Sciences Campus of the UMH giving ample opportunity for interaction with the Faculties of Medicine and Pharmacy, the University Hospital of San Juan and the Health Sciences library that are also on campus.

The INA houses over fifty laboratories of between sixty and seventy square meters for independent research groups in a building of approximately 9000 square meters distributed over four floors including a basement. Approximately thirty percent of the building houses common laboratories with sophisticated neuroscientific research equipment made available for use to all INA researchers (See graphic Surface Distribution).



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

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

El Instituto está organizado en Unidades de Investigación, incluyendo las de Neurobiología del Desarrollo, Neurobiología Molecular y Neurobiología Celular de Sistemas y Nocicepción. Cada unidad reúne a un número de investigadores que comparten preguntas científicas generales y técnicas experimentales. Un segundo nivel de organización se establece en Líneas de Investigación, que agrupan transversalmente a los científicos de las diferentes unidades según sus intereses más particulares. Estas Líneas de Investigación cubren temas concretos muy variados: desde los inicios de la neurogénesis, a la transmisión sináptica en el adulto o las patologías nerviosas. Cada uno de los grupos independientes de investigación del INA pertenece a una unidad y participa en una o más líneas de investigación. Esta estructura horizontal-vertical favorece las interacciones entre los miembros del instituto y aborda el entendimiento del cerebro desde distintas ópticas, técnicas variadas y disciplinas diferentes.

EL INA lleva a cabo, además, una importante labor docente, dirigida a la formación de nuevas generaciones de neurocientíficos a través de su programa de Doctorado en Neurociencias, declarado de excelencia por el Ministerio de Educación y Ciencia y pretende ser también un centro de referencia en el que colaboren científicos clínicos y básicos de las más variadas disciplinas y adscripción nacional e internacional.

Con la incorporación tanto de jóvenes investigadores como de investigadores seniors y de reconocido prestigio internacional, se ha producido un incremento significativo en personal. El INA acoge actualmente 29 investigadores de plantilla (19 pertenecientes a la Universidad y 10 del CSIC), 24 investigadores contratados, 20 investigadores posdoctorales, 60 estudiantes predoctorales y 35 personas para el soporte técnico y administrativo (ver gráfica INA en Cifras: Personal).

El INA ha logrado ser un centro de investigación reconocido, tanto a nivel nacional como internacional, como lo evidencia la marcada participación de sus científicos en diversos programas nacionales y europeos, obtención de subvenciones y premios, etc. (ver gráfica Evolución de los Presupuestos). El número y calidad de sus publicaciones entre los años 2000 a 2005 y su índice de impacto medio que se recogen en la gráfica Factores de Impacto sitúan al INA entre los centros de investigación de excelencia del país.

One of the greatest challenges facing today's science and society is to understand the brain and the biological basis for human behaviours including functions as wide ranging as language, consciousness, emotions, sensations or movement control. Psychiatric and neurodegenerative neurological illnesses represent a growing health problem and an important social burden in developed Western countries. Unfortunately there is still relatively little known about the causes of these illnesses and for this reason there is an increasing interest on the study of the nervous system.

The INA is a publicly funded centre dedicated to brain research in both normal and pathological conditions. This is achieved through a multidisciplinary approach towards the study of the structure, function and development of the nervous system at the molecular, cellular, and integrative levels.

The Institute is organised into three research units: Developmental Neurobiology, Molecular Neurobiology, and Cellular and Systems Neurobiology. Each unit is formed by scientists that share general research interests and technical approaches. There is a second level of organization based on research lines. These lines of research constitute a horizontal organisation grouping members of different research units, among more specific research subjects. This horizontal-vertical structure facilitates greater interactions between institute members, through an understanding of the brain from different viewpoints, disciplines and techniques.

The INA undertakes an important teaching role through its PhD Programme in Neurosciences, that has been awarded with a mention as "Programme of Excellence" by the Ministry of Education and Science. It also strives to be a centre of reference in terms of both national and international collaborations between clinical and basic research groups from a wide range of disciplines.

The years following the relocation of the INA to its new building have seen an important period of expansion, resulting in the INA becoming the largest Spanish institute monographically dedicated to the study of the nervous system and its pathologies. The significant increase in personnel has been in both young to senior researchers, several of them of recognised international prestige. The INA currently has 29 tenured researchers (19 from the UMH and 10 from the CSIC), 24 non-tenure scientists, 20 postdoctoral researchers, 60 predoctoral students and 35 technical support and administrative staff (See graphic INA in Numbers: Personnel).

INA scientists have achieved both national and international recognition as judged by their participation in diverse national and international programmes and their successful competition for funding and awards, etc. The number and quality of publications generated during the period 2000 to 2005, place the INA as one of the highest-ranking research centres in Spain (See graphic Impact Factors and Budget growth).

ADONDE VAMOS / WHERE WE ARE GOING

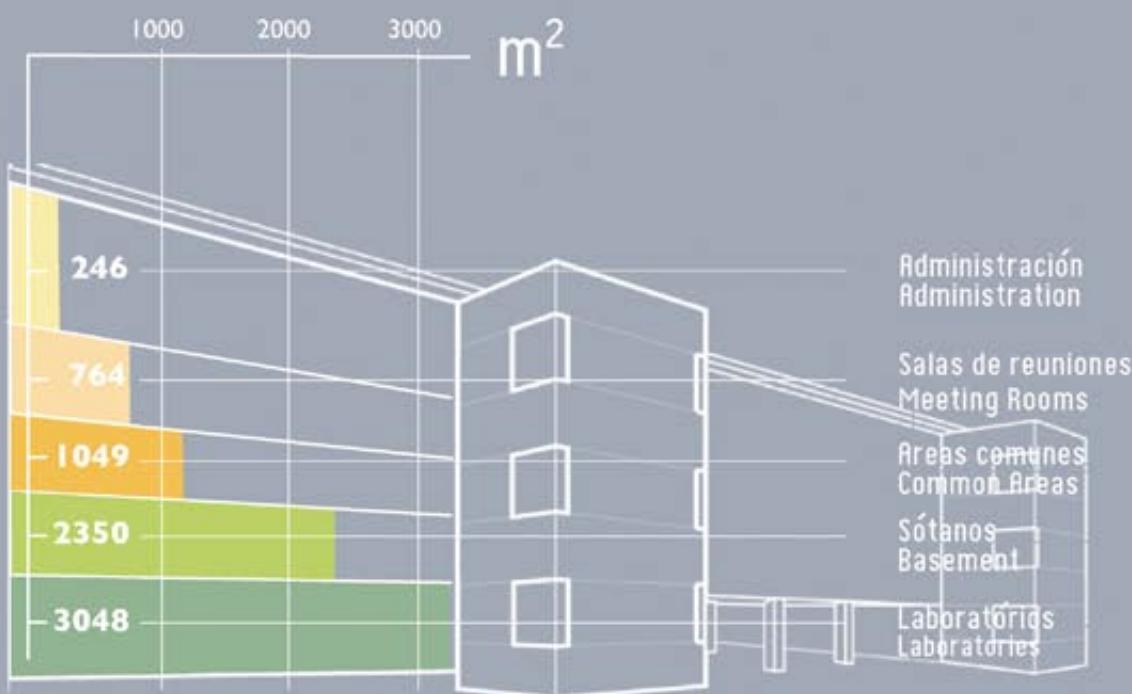


El INA ha desarrollado a finales de 2005 y a solicitud del CSIC, un Plan Estratégico, en el que ha quedado plasmado su proyecto de futuro para los próximos tres años. En el mismo se reafirma la vocación de excelencia del Centro y su intención de reforzar algunas de las actuales líneas de investigación experimental, dirigidas al estudio del sistema nervioso. También se pretende reforzar la investigación del INA en patología del sistema nervioso, a través de la apertura de líneas enfocadas al estudio de los mecanismos moleculares, celulares e integrativos que determinan la aparición de algunas enfermedades del sistema nervioso en seres humanos. Ello se llevará a cabo en colaboración con hospitales y centros del sistema de salud. El desarrollo de algunas plataformas tecnológicas punteras, como la de técnicas de imagen dirigidas al estudio y exploración del cerebro, es otra de las metas del INA. El instituto posee una clara vocación internacional y buscará la incorporación de científicos destacados de todos los países y la colaboración intensa con otros centros de investigación, particularmente los europeos.

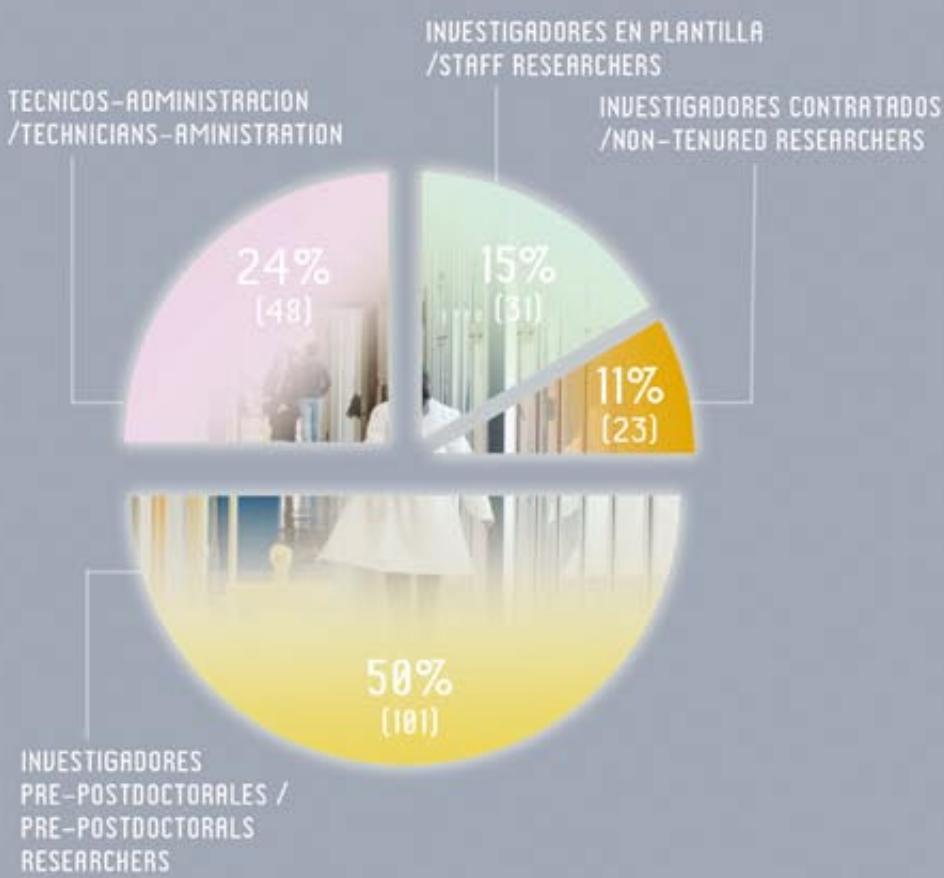
In 2005 a Strategic Plan outlining the projects of the INA over the next three years was developed at the request of the Presidency of the CSIC. The Plan reaffirmed the INA's strive for excellence and the purpose of strengthening its current lines of research dedicated to study the pathologies of the nervous system, through the creation of lines focused on the molecular, cellular and integrative mechanisms that determine the occurrence of some human nervous system diseases. This work is to be carried out in collaboration with hospitals and health care centres.

Other goals of the INA include the development of state of the art facilities in imaging technology to aid the study and exploration of the brain. The Institute is committed to incorporating outstanding international scientists and fully collaborating with other research centres, particularly those of European origin.

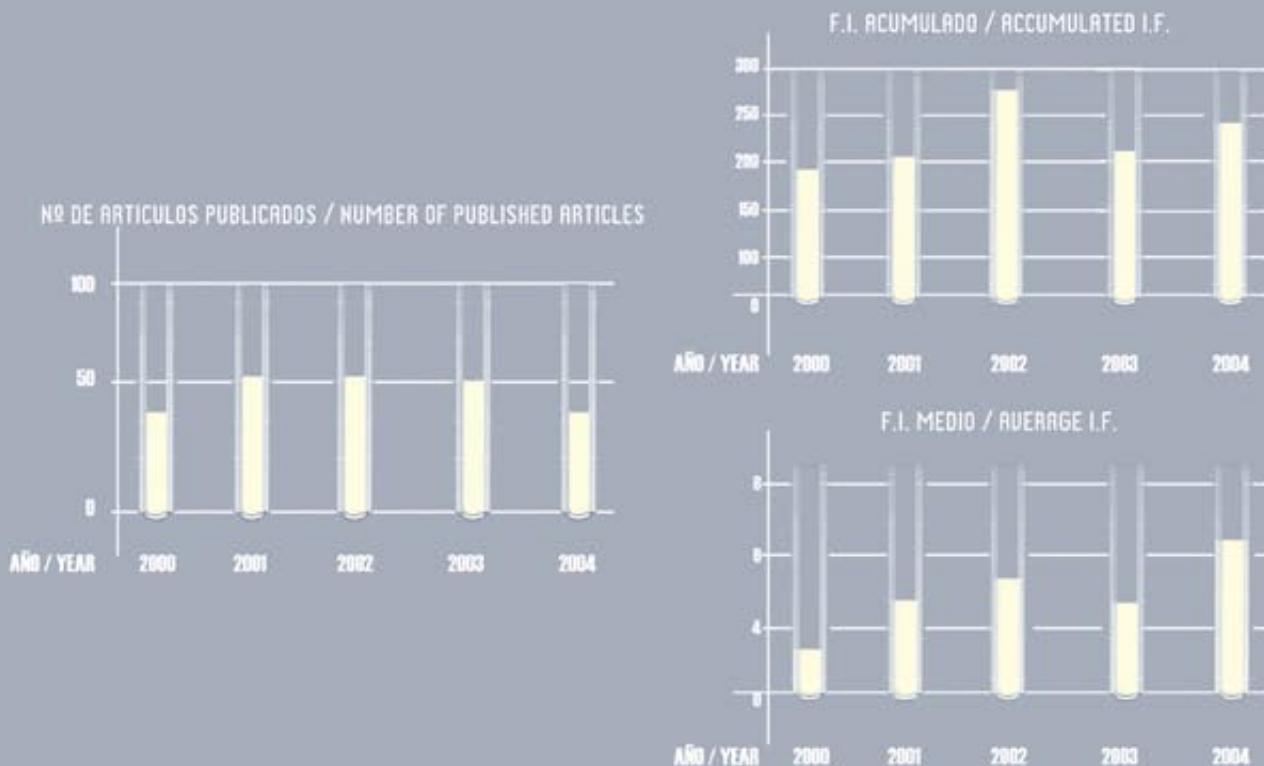
DISTRIBUCION DE SUPERFICIES / SURFACE DISTRIBUTION



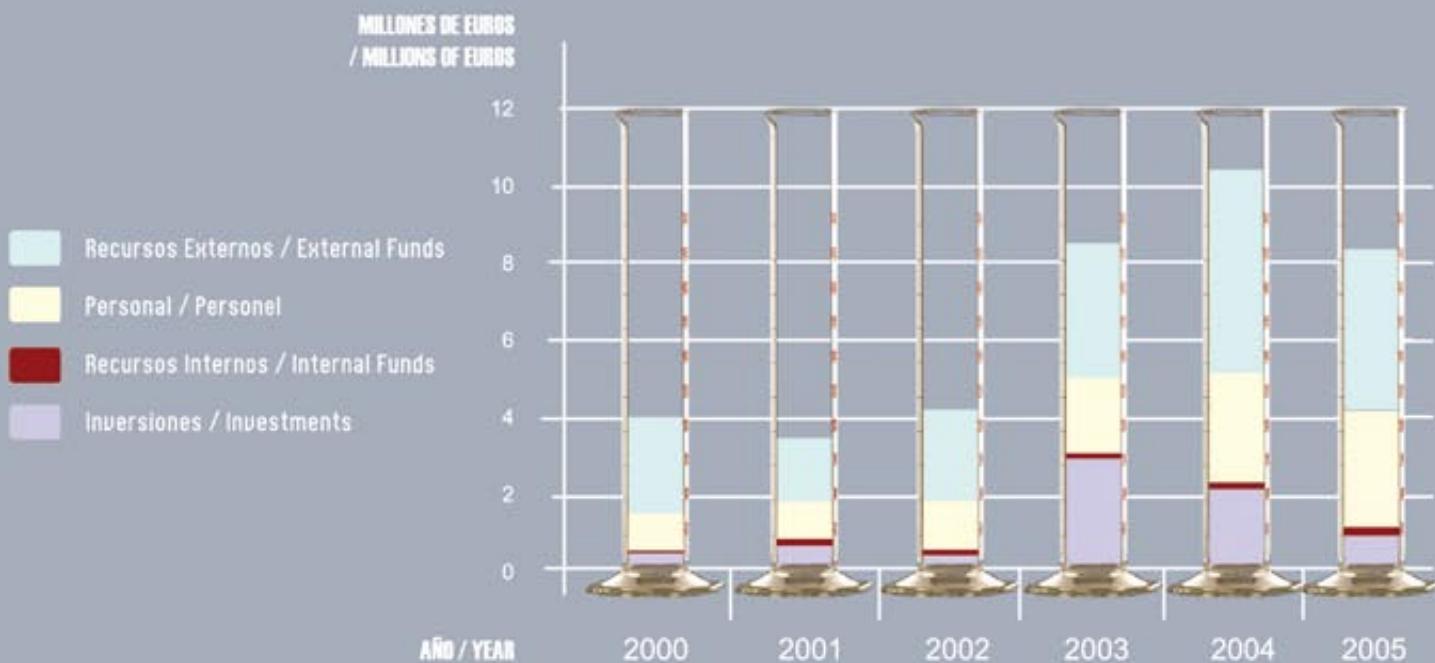
EL INA EN CIFRAS / INA IN NUMBERS



FACTORES DE IMPACTO / IMPACT FACTORS



EVOLUCION DE LOS PRESUPUESTOS EN EUROS / BUDGET GROWTH IN EUROS



UNIDADES DE INVESTIGACION / RESEARCH UNITS





NEUROBIOLOGIA DEL DESARROLLO / DEVELOPMENTAL NEUROBIOLOGY

Directora/Director: Angela Nieto.

La Unidad de Neurobiología del Desarrollo está compuesta por nueve grupos de investigación dedicados a estudiar la formación de patrones, control de crecimiento, neurogénesis, migración y guía axonal y sinaptogénesis. Se emplean diversos modelos animales, tanto vertebrados (pez, pollo, rata, ratón) como invertebrados (*Drosophila*), en el estudio del desarrollo normal y patológico del sistema nervioso y se utilizan técnicas moleculares, genéticas, celulares y electrofisiológicas.

*The Developmental Neurobiology Unit consists of nine research groups dedicated to the study of: pattern formation, growth control mechanisms, neurogenesis, migration and axonal guidance, and synaptogenesis. Diverse animal models, both vertebrate (fish, chicken, rat, mouse) and invertebrate (*Drosophila*) are employed in the study of both normal and pathological development of the nervous system, through the use of molecular biology, genetic, cellular and electrophysiological techniques.*

NEUROBIOLOGIA MOLECULAR

/ MOLECULAR NEUROBIOLOGY

Director/Director: Manuel Criado.

La Unidad de Neurobiología Molecular se dedica a la investigación bioquímica, biofísica, farmacológica y molecular de los neuroreceptores, canales iónicos y proteínas implicadas en la neurosecreción, con el fin de comprender algunos de los procesos esenciales de funcionamiento del sistema nervioso.

The Molecular Neurobiology unit carries out basic research related to the biochemistry, biophysics, pharmacology and molecular biology of neuroreceptors, ionic channels and proteins involved in neurosecretion. Its goal is to better understand some of the essential processes underlying the function of the nervous system.

NEUROBIOLOGIA CELULAR Y DE SISTEMAS

/ CELLULAR AND SYSTEMS NEUROBIOLOGY

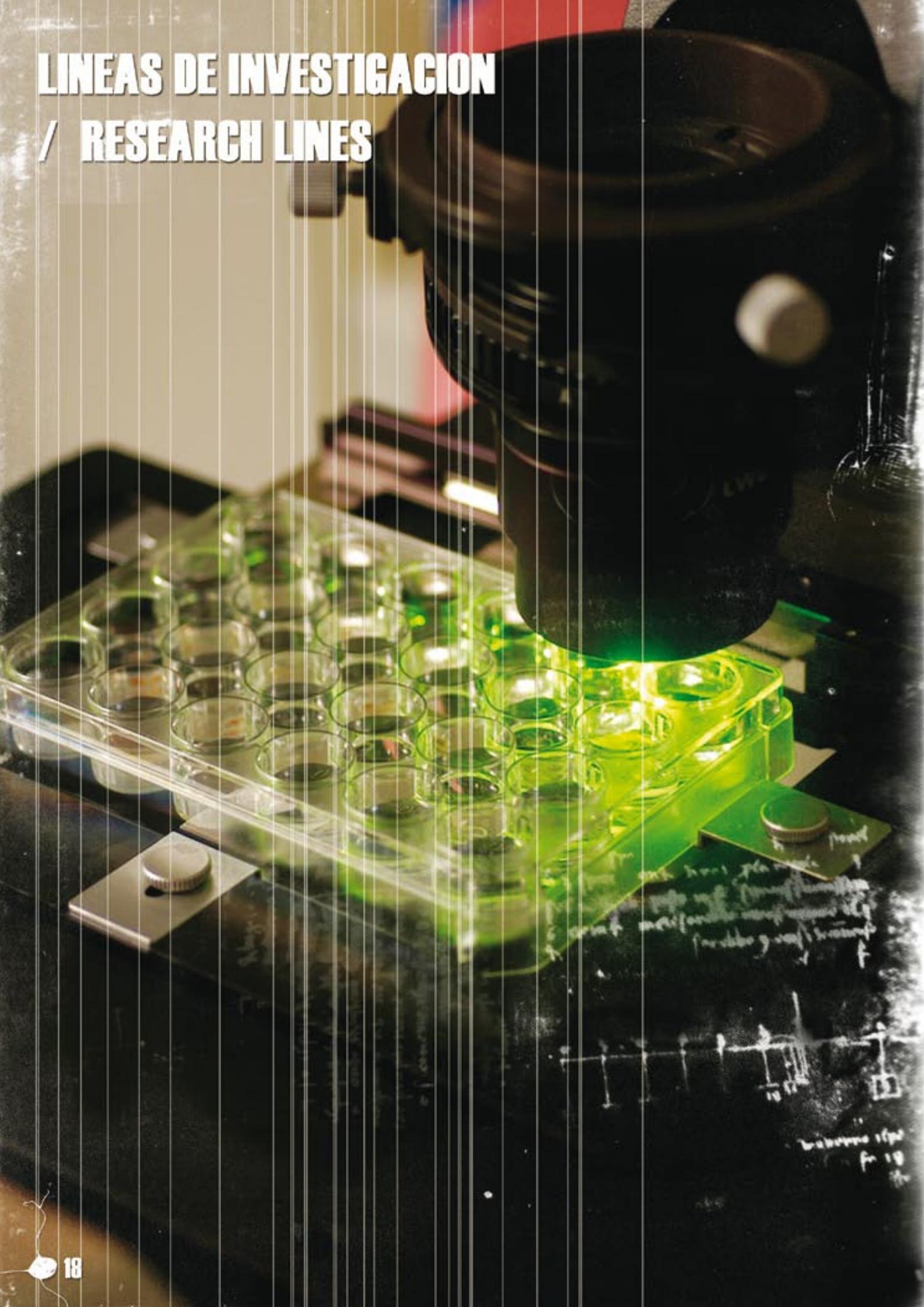
Director/Director: Roberto Gallego.

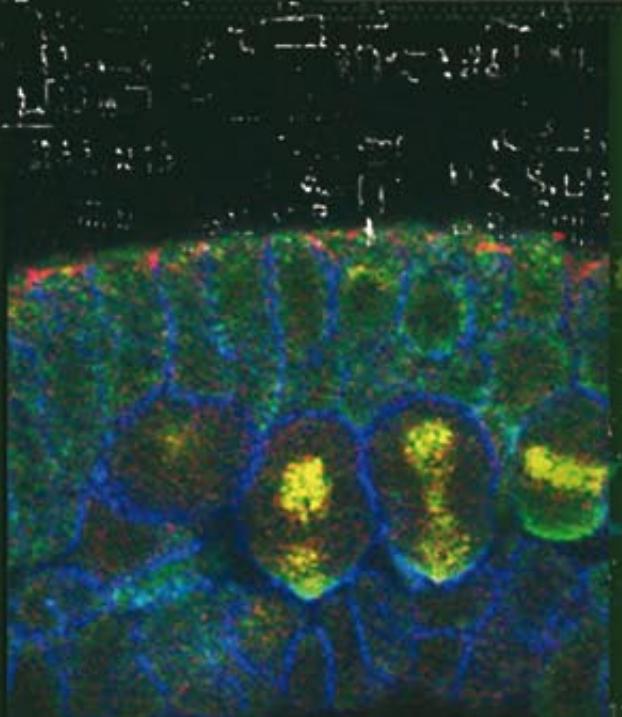
En la Unidad de Neurobiología Celular y de Sistemas se agrupan investigadores que tienen en común el empleo preferente, aunque no exclusivo, de técnicas electrofisiológicas, de computación y de imagen

para investigar el funcionamiento de la corteza cerebral y de diversos sistemas sensoriales.

The Neurophysiology Unit consists of five groups whose research focuses on how the cerebral cortex and various sensory systems function, primarily through the use of electrophysiological, computational and imaging techniques.

LINEAS DE INVESTIGACION / RESEARCH LINES





El sistema nervioso está formado por una enorme diversidad de células conectadas entre sí formando circuitos. La actividad de estas células y circuitos permite al individuo adecuarse al entorno y llevar una vida independiente. La variedad celular y funcional que presenta el sistema nervioso se genera, en su mayor parte, durante el desarrollo embrionario excepto en el caso de algunas células que se generan durante el periodo postnatal y adulto.

Los grupos que componen la línea de investigación de "Neurogénesis" tienen como objetivo común la caracterización de las bases celulares y moleculares de los procesos que controlan la generación de la diversidad celular en el sistema nervioso.

Mediante técnicas genéticas y el uso de la mosca del vinagre, *Drosophila melanogaster*, como organismo modelo, algunos grupos de esta línea tratan de entender las bases genéticas que regulan la proliferación de los precursores neurales y los mecanismos que regulan las vías de señalización que intervienen en la especificación de la identidad neuronal. Otros grupos dentro de esta línea utilizan el pollo y el ratón como organismos modelo para estudiar la regulación de la proliferación y diferenciación de los precursores neurales. Técnicas de embriología experimental, biología celular, bioquímica y biología molecular son ampliamente usadas por todos los grupos que componen esta línea para abordar los diferentes aspectos de los mecanismos que, durante el desarrollo y en menor parte en la edad adulta, generan las células que componen el sistema nervioso.

The nervous system is formed of a great number of cells interconnected to form neural circuits. The activity of neurons organized in circuits allows the individual to adapt itself to its surroundings whilst existing independently. The broad functional and cellular diversity of the nervous system is established mostly during embryonic development with the exception of some cells that are generated during the postnatal and adult period.

The groups that make up the "Neurogenesis" line of investigation have a common objective that is the characterization of cellular and molecular mechanisms that control the processes generating cellular diversity of the nervous system.

*With the use of genetic techniques and *Drosophila* as a model organism, two groups are studying the genetic bases that regulate proliferation of neural precursors and the mechanisms regulating signalling pathways that intervene in specification of neuronal identity. The chick and the mouse are used as model organisms by various groups for the study of regulation of proliferation and differentiation of neural precursors. Experimental embryology, cellular biology, biochemistry and molecular biology techniques are widely used by all the groups to contribute to the knowledge of mechanisms that, during development and to a lesser extent in adulthood, generate the cells that make up the nervous system.*

MIGRACION CELULAR Y GUIA AXONAL / CELL MIGRATION AND AXON GUIDANCE



El funcionamiento del sistema nervioso es determinado por un esquema de miles de millones de conexiones específicas entre neuronas, entre éstas y otras células no neurales. Cómo se genera esta arquitectura de interacciones es uno de los problemas centrales en Neurociencia.

Durante el desarrollo las células precursoras y las neuronas deben a menudo migrar desde sus puntos de origen hasta su posición final. Las neuronas deben después extender su axón y dendritas para establecer sus conexiones, frecuentemente en sitios muy lejanos a la localización de sus cuerpos celulares. Tanto el proceso de migración como el de extensión axonal es controlado por una intrincada red de señales químicas que guían precursores, neuronas y axones mediante la regulación de la dinámica de su citoesqueleto. ¿Qué sistemas de señalización controlan la formación de estos miles de millones de conexiones?, ¿Cómo controla la identidad celular el proceso de guía?, ¿Cómo se asegura durante el desarrollo la exquisita reproducibilidad entre individuos de este gigantesco esquema de miles de millones de conexiones?, ¿Cómo se integran sobre el citoesqueleto las diferentes señales de guía que reciben las células en migración y axones en extensión? Estas preguntas fundamentales son abordadas en el INA con un enfoque multidisciplinar en el que los abordajes genético, celular y molecular en diferentes organismos y sistemas modelo se implementan con el uso de las más modernas técnicas de imagen, bioquímicas y electrofisiológicas.

The functioning of the nervous system is determined by a system made up of billions of specific connections between neurons, as well as connections between neuronal and non-neuronal cells. The question of how this complex architecture of interactions is generated is one of the central problems in neuroscience.

During development precursor cells and neurons must often migrate from their point of origin to their final position. The neurons must then extend their axons and dendrites to establish connections, frequently in areas located far away from their cell bodies. The process of migration, as well as axon guidance, is controlled by an intricate network of chemical signals that guide precursors, neurons and axons via dynamic regulation of the cytoskeleton. What signalling systems control the formation of these thousands of millions of connections? How does cell identity control the guidance process? How is the exquisite reproducibility between individuals of this gigantic system of thousands of millions of connections attained during development? These are fundamental questions tackled at INA with a multidisciplinary approach in which the genetic, cellular and molecular approaches in different organisms and model systems are implemented, with the use of modern imaging, biochemistry and electrophysiology techniques.





El término “morfogénesis” se refiere al origen y desarrollo de las distintas partes que integran un organismo y en el caso particular del sistema nervioso a la formación de las distintas áreas que integrarán el cerebro adulto. Durante la morfogénesis se requiere que las células progenitoras tomen las decisiones correctas en cuanto a crecimiento, diferenciación en distintos tipos celulares, migración a sus posiciones finales y supervivencia. La coordinación de estos procesos está frecuentemente ligada al establecimiento, tanto en vertebrados como en invertebrados, de centros de señalización localizados que se denominan “organizadores”.

Los estudios llevados a cabo por investigadores de esta línea tratan de descifrar los mecanismos que utilizan estos organizadores instruyendo a los progenitores neurales para dividirse o adoptar distintos destinos. En particular se estudian los organizadores asociados con numerosas rutas de señalización y la conexión entre la desregulación de los genes de estas rutas y distintas patologías incluyendo las enfermedades mentales y el cáncer. Dentro de esta línea, otros investigadores se encargan del análisis de la familia Snail de factores de transcripción que tienen importantes implicaciones tanto en morfogénesis como en la progresión tumoral. Una última línea de trabajo contribuye al conocimiento de las bases celulares y moleculares que rigen específicamente la morfogénesis del telencéfalo.

Esta línea cuenta con una enorme pluridisciplinariedad en cuanto a modelos y estrategias experimentales. Se utilizan como modelos tanto la mosca del vinagre *Drosophila melanogaster* como el ratón, el pollo y el pez cebra. La utilización de técnicas de Biología Molecular y Celular, técnicas de imagen de vanguardia y de Embriología Experimental se combinan con “screenings” de alto rendimiento y análisis moleculares a nivel del genoma.

The term “morphogenesis” refers to the origin and development of the distinct parts that make up an organism and in the particular case of the nervous system to the formation of the distinct areas that compose the adult brain. During the process of morphogenesis it is necessary for precursor cells to ‘make the correct decisions’ regarding proliferation, differentiation, migration and survival. The coordination of these processes is frequently linked to the formation, in both vertebrates and invertebrates, of localized signalling centres called “organizers”. The investigations underway at INA aim to decipher the mechanisms used by these organizers to instruct neuronal precursors to divide or adopt different roles. In particular, we study the organizers associated with different signalling molecules and the connection between disruption of these pathways and several pathologies, including mental diseases and cancer. In this respect, other studies involve the functional analysis of the Snail family of transcription factors, which has important implications for both morphogenesis and tumor progression. Other investigators are contributing to the knowledge of cellular and molecular bases that specifically govern the morphogenesis of the telencephalon.

This line of research makes use of multidisciplinary approaches in terms of models and experimental strategies. These groups use the fruitfly *Drosophila melanogaster*, mouse, chick and zebrafish embryos as models in which Cell and Molecular Biology techniques together with imaging and Experimental Embryology are combined with high throughput screenings and molecular analysis at the genome level.



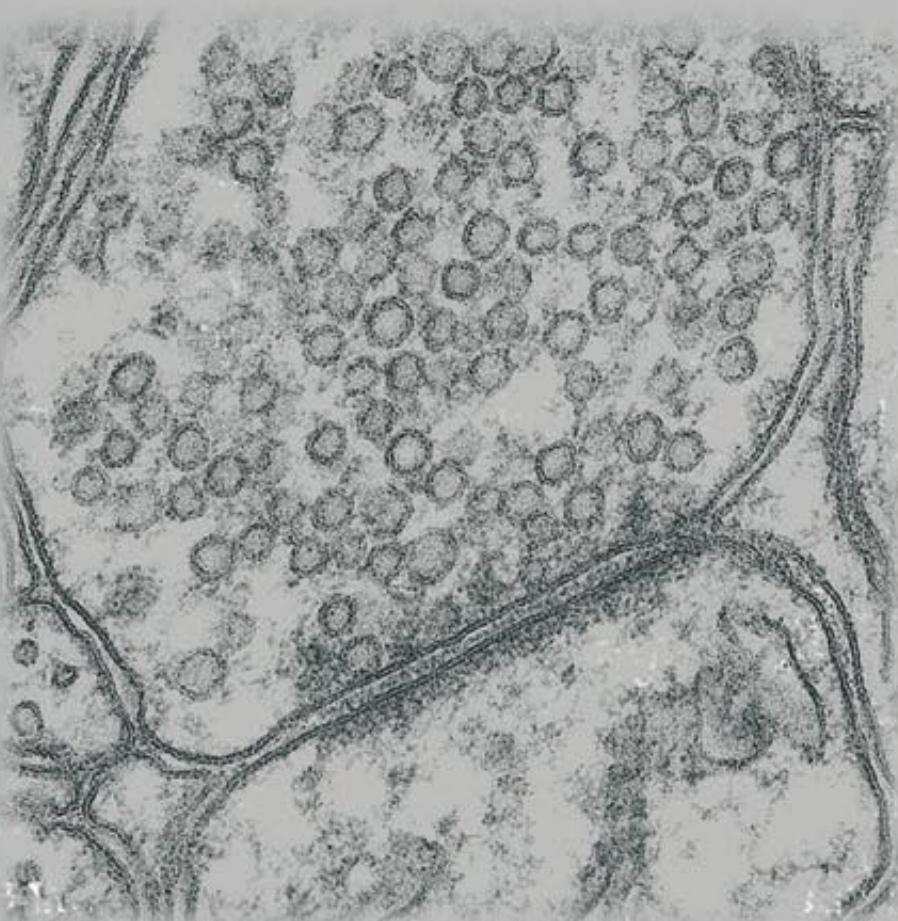


El estudio de los mecanismos moleculares y celulares que controlan los procesos de transmisión y plasticidad sináptica resulta esencial para comprender el funcionamiento del sistema nervioso.

Los objetivos de esta línea de investigación se centran en la compresión del funcionamiento de la sinapsis y el papel de los procesos de plasticidad sináptica en funciones cerebrales complejas, tales como el aprendizaje, la memoria o la adicción. Los cambios en la actividad sináptica son considerados hoy en día el sustrato físico para la formación de recuerdos. Además, las alteraciones en estos mecanismos dan lugar a muy importantes patologías del sistema nervioso.

Los temas de investigación abordados en esta línea se extienden desde el estudio detallado de los mecanismos que regulan los procesos de exocitosis y la neurotransmisión, al estudio de la regulación ejercida por la actividad sináptica durante el desarrollo y refinamiento de los circuitos neuronales que sirven de sustrato anatómico para la formación de recuerdos, y su posterior modulación por el medio ambiente y la experiencia en el animal adulto.

Los abordajes son altamente multidisciplinares y se utilizan técnicas muy diversas: estudios bioquímicos y estructurales detallados de diversos receptores y canales, estudios morfológicos basados en técnicas avanzadas de microscopía confocal y multifotón, distintas técnicas de registros electrofisiológicos en tejido y en cultivos celulares, así como estudios de la expresión génica y estudios de la conducta en roedores modificados genéticamente.



The study of cellular and molecular mechanisms that control processes of transmission and synaptic plasticity is essential to further understanding the functioning of the nervous system. The objectives of this line of research are centered on the understanding of the synapse and the role of synaptic plasticity processes in complex cerebral functions such as learning, memory, and addiction. Changes in synaptic activity are now considered as physical substrates for the formation of memories. In addition, alterations in these mechanisms underlay important pathologies of the nervous system. The subjects of investigation tackled by these groups range from detailed study of the mechanisms regulating processes of exocytosis and neurotransmission, to the study of regulation of synaptic plasticity during development and refinement of neuronal circuits that represent the anatomical substrate for the formation of memories, and their posterior modulation by the environment and experiences of the adult animal. The highly multidisciplinary approach takes advantage of diverse techniques: biochemistry and structural studies of a variety of receptors and channels, morphological studies based on advanced confocal and multiphoton microscopy techniques, diverse electrophysiological recording techniques in tissue and cell culture, as well as genetic expression studies and behavioural studies in genetically modified animals.

ESTRUCTURA Y FUNCION DE LOS CIRCUITOS NEURONALES / STRUCTURE AND FUNCTION OF THE NEURONAL CIRCUITS



Esta línea de investigación estudia cómo se constituyen e interactúan los circuitos de neuronas para desempeñar colectivamente las funciones características del cerebro. Trabajamos sobre todo en la corteza cerebral, estudiando tanto su desarrollo como el estado adulto. Caracterizamos las propiedades anatómicas, electrofisiológicas, biofísicas y, en general, estructurales de las redes de neuronas con el objeto de identificar relaciones entre estas propiedades y las funciones cerebrales a las que dan lugar. Esta línea reúne a investigadores de procedencias muy variadas (medicina, biología, física, psicología) y que estudian el cerebro a diferentes niveles, desde el de la biofísica y morfología sináptica y celular al del estudio colectivo de sistemas neuronales.

Estos análisis se llevan a cabo utilizando técnicas muy diversas: registros electrofisiológicos de la actividad sináptica y neuronal en rodajas de cerebro y en el animal entero (anestesiado o despierto e implantado crónicamente con electrodos de registro), inmunohistoquímica, trazado de vías, microscopía convencional, de fluorescencia y electrónica, animales genéticamente modificados, modelos computacionales y realidad virtual. Todos estos métodos se combinan en colaboraciones internas y externas que nos permiten cubrir temas como los siguientes: desde la epidemiología de la hipotiroxinemia y sus efectos sobre el desarrollo de la corteza cerebral en la gestación humana, hasta la formulación de modelos de ordenador que describen cómo emerge y se propaga la actividad en las redes de neuronas de la corteza durante tareas complejas, pasando por el registro de actividad eléctrica en la corteza humana durante la presentación de estímulos virtuales.

This line of investigations is dedicated to the study of how neuronal circuits are constituted and interact to collectively perform characteristic functions of the brain. Most of the work is carried out in the cerebral cortex, studying developmental as well as adult stages. The studies involve characterization of anatomical properties, electrophysiology, biophysics and structure of neuronal networks in general with the objective of identifying relationships between these properties and the cerebral functions they give rise to. This line unites investigators from various disciplines (medicine, biology, physics, and psychology) who study the brain at different levels, from biophysics, synaptic and cellular morphology, to the collective study of neuronal systems.

These studies are performed using diverse techniques: electrophysiological recording of neuronal and synaptic activity in brain slices and whole animal (anesthetized or awake with chronically implanted recording electrodes), immunohistochemistry, tracing of pathways, conventional microscopy as well as electron and fluorescence microscopy, genetically modified animals, computational models and virtual reality. All these methods are co-ordinated in internal and external collaborations that allow investigation of diverse subjects, from epidemiology of hypothyroxinemia and its effects on development on the cerebral cortex during human gestation, to the formulation of computer models that describe how activity in neuronal networks of the cortex emerges and is propagated during complex tasks, following on to record electrical activity in the human cortex in the presence of virtual stimuli.



TRANSDUCCION SENSORIAL Y NOCICEPCION / SENSORIAL TRANSDUCTION AND NOCICEPTION



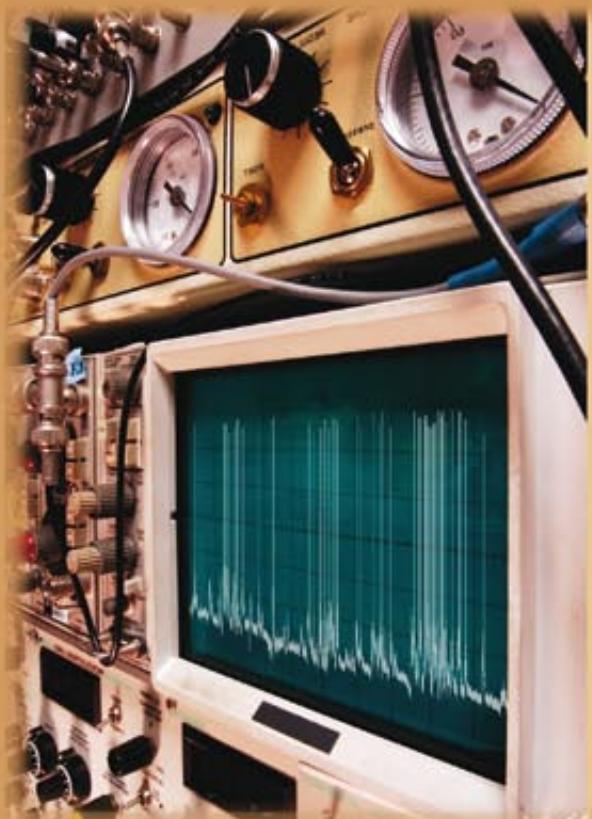
Nuestro organismo está sometido al bombardeo constante de señales del mundo externo que los distintos sistemas sensoriales (vista, oído, olfato, gusto, tacto, nociceptivo) se encargan de detectar y traducir a un lenguaje común que permite su transmisión desde la periferia hasta el sistema nervioso central. El resultado final de la detección de estas señales diversas es la generación de distintas sensaciones. Asimismo, otro grupo de sensores especializados se encarga de monitorizar el estado de nuestro medio interno para realizar, normalmente de forma inconsciente, los ajustes corporales necesarios ante condiciones ambientales cambiantes.

El lenguaje común a todos los receptores sensoriales consiste en generar mensajes cifrados en forma de ráfagas de señales eléctricas que contienen información sobre la localización, intensidad y duración de los distintos estímulos.

Los estudios de esta línea están dirigidos a comprender las bases celulares y moleculares de la transducción de los distintos estímulos somatosensoriales en señales eléctricas, con un énfasis particular en las que producen sensaciones dolorosas. Estas sensaciones, emocionalmente desagradables, pueden desencadenarse a partir de estímulos mecánicos, térmicos o químicos, generalmente de elevada intensidad. Otras investigaciones de esta línea están encaminadas a descifrar el funcionamiento de las células quimiorreceptores del cuerpo carotídeo. Tales receptores sensoriales detectan cambios en la presión parcial de O₂, de CO₂ y del pH de la sangre y participan en el control de la respiración.

Esta línea de trabajo está sostenida por distintos grupos de investigación del INA con enfoques muy diversos que incluyen estudios psicofísicos en humanos, electrofisiología de neuronas, receptores y nervios sensoriales, estudios de imagen, estudios farmacológicos y análisis bioquímicos y moleculares de las distintas proteínas transductoras.

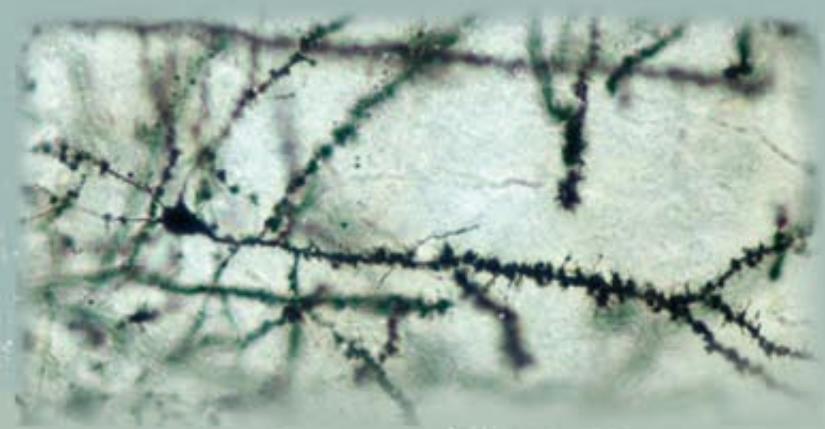
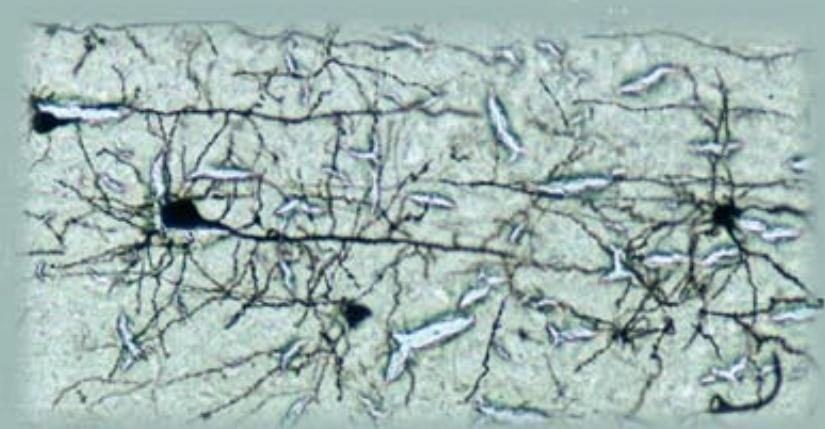
Our organism is constantly bombarded with signals from the outside world that the different sensory systems (sight, hearing, smell, taste, touch, nociception) must detect and translate into a common language that permits transmission from the periphery to the central nervous system. The final result of detection of these diverse signals is the generation of distinct sensations. Furthermore, another group of specialized sensors is in charge of monitoring the state of our internal environment in order to perform, normally unconsciously, the necessary corporal adjustments in the face of a changing external environment. The common language for all the sensory receptors consists in the generation of coded messages in the form of bursts of electric activity that contain information about the localization, intensity and duration of the different stimuli. The studies performed by groups in this line of investigation are directed to give us a better understanding of the cellular and molecular bases of transduction of somatosensory stimuli to electrical signals, with particular emphasis on those that produce painful sensations. These emotionally disagreeable sensations can be initiated by mechanical, thermal or chemical stimuli, which are generally of high intensity. Other investigations aim to decipher functioning of chemoreceptors of the carotid body. These sensory receptors detect changes in partial pressures of O₂ and CO₂, and in pH of the blood, as well as participating in control of respiration. This line of work is sustained by distinct groups at INA with diverse approaches such as psychophysical studies in humans, electrophysiological recording from neurons, receptors and sensory nerves, imaging studies, pharmacological studies, and molecular and biochemical analyses of distinct transduction proteins.





Diversos investigadores se agrupan en esta línea para afrontar, mediante técnicas bioquímicas, de biología molecular e inmunocitoquímicas, y abarcando aproximaciones de conducta, farmacológicas y de terapia celular, el estudio de patologías del sistema nervioso como la demencia de Alzheimer, neuropatologías asociadas al Síndrome de Down, la enfermedad de Parkinson, la encefalopatía hepática, patologías medulares, enfermedades desmielinizantes como la esclerosis múltiple, y de otros desordenes neurodegenerativos y de muerte neuronal, así como de procesos asociados a dolor, tolerancia y adicción. Desde el enfoque más básico hasta la vertiente más aplicada, los diversos grupos colaboran con centros hospitalarios y equipos de investigación clínica en la necesaria vocación traslacional de algunas de las líneas de trabajo emprendidas. Se persigue no sólo descifrar las bases genéticas y moleculares de estas patologías y el estudio de diversos mecanismos implicados en la etiopatología de las mismas, sino también la investigación de novedosas estrategias terapéuticas, el estudio de las acciones de los fármacos que se emplean en tratamientos y la búsqueda de nuevos marcadores diagnóstico y pronóstico. Desde modelos animales y celulares, hasta el análisis de muestras de pacientes afectados por diversos procesos neurológicos y psiquiátricos, en los laboratorios del INA abordamos desde muy diversos planteamientos y estrategias el estudio de patologías del sistema nervioso.

A diversity of investigators is grouped into this line of investigation to study pathologies of the nervous system such as Alzheimer's dementia, neuropathologies associated with Down Syndrome, Parkinson's Disease, hepatic encephalopathy, spinal pathologies, demyelinating diseases such as multiple sclerosis and other neurodegenerative and cell death disorders such as processes associated with pain, tolerance and addiction. The investigators make use of a variety of techniques including biochemistry, molecular biology, immunocytochemistry, animal behaviour, and pharmacology. Using basic through to applied approaches, the groups within this line of investigation collaborate with diverse hospital centres and clinical investigation teams in a translational process necessary for some of the areas of study. The aim is not only to decipher the genetic and molecular bases of these pathologies and the study of diverse mechanisms implicated in their etiopathology, but also the investigation of novel therapeutic strategies, study of the action of agents used in pharmacotherapy, and the search for new diagnostic and prognostic markers. From the use of cellular and animal models, to analysis of samples from patients affected by neurological and psychiatric disorders, at INA laboratories there is a broad approach to the study of pathologies of the nervous system.



63 p.m. out from planing
polishing top of floor
6 cent mafic (magnetite) -
facing west



bottom edge
Fr 10



GRUPOS DE INVESTIGACIÓN / RESEARCH GROUPS



**Publicaciones seleccionadas
Selected Publications**

Brock, JA; Pianova, S.; Belmonte, C. (2001). Differences between nerve terminal impulses of polymodal nociceptors and cold sensory receptors of the guinea-pig cornea. *J. Physiol.*, 533: 493-501.

Viana, F; de la Peña, E; Pecson, B; Schmidt, RF; Belmonte, C. (2001). Swelling-activated calcium signalling in cultured mouse primary sensory neurons. *Eur J. Neurosci.*, 13: 722-734.

Viana, F; de la Peña, E; Belmonte, C. (2002). Specificity of cold thermotransduction is determined by differential ionic channel expression. *Nature Neuroscience*, 5: 254-260.

García-Martínez, C; Humet, M; Planells-Cases, R; Gomis, A; Caprini, M; Viana, F; de la Peña, E; Sanchez-Baeza, F; Carbonell, T; De Felipe, C; Pérez-Payá, E; Belmonte, C; Messeguer, A; Ferrer-Montiel, A. (2002). Attenuation of thermal nociception and hyperalgesia by novel VR1 blockers. *PNAS*, 99: 2374-2379.

Caprini, M; Gomis, A; Cabedo, H; Planells-Cases, R; Belmonte, C; Viana, F; Ferrer-Montiel, A. (2003). GAP43 stimulates inositol trisphosphate-mediated calcium release in response to hypotonicity. *EMBO Journal*, 22: 3004-3014.

Cabanes, C; Viana, F; Belmonte, C. (2003). Differential thermosensitivity of sensory neurons in the guinea pig trigeminal ganglion. *J. Neurophysiol.*, 90: 2219-2231.

Gomis, A; Pawlak, M; Balazs, EA; Schmidt, RF; Belmonte, C. (2004). Effects of different molecular weight elastoviscous hyaluronan solutions on articular nociceptive afferents. *Arthritis Rheum.*, 50: 314-326.

de la Peña, E; Mälkiä, A; Cabedo, H; Belmonte, C; Viana, F. (2005). The contribution of TRPM8 channels to cold sensing in mammalian neurones. *Journal of Physiology*, 567: 415-426.

Roza, C; Belmonte, C; Viana, F. (2006). Cold sensitivity in axotomized fibers of experimental neuromas in mice. *Pain*, 120: 24-35.

Chen, X; Talley, EM; Patel, N; Gomis, A; McIntire, WE; Dong, B; Viana, F; Garrison, JC; Bayliss, DA. (2006). Inhibition of a background potassium channel by Gq protein alpha-subunits. *PNAS*, 103: 3422-3427.

Investigadores Principales / Principal Investigators

Carlos Belmonte
Roberto Gallego
Félix Viana

Investigadores Doctores / PhD Investigators

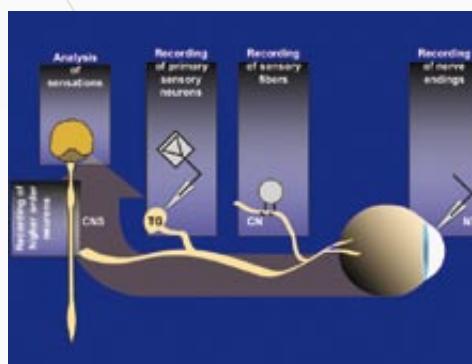
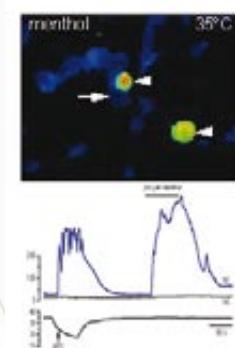
Elvira de la Peña
Cruz Morenilla
Carolina Roza
Tansy Donovan-Rodriguez
Rodolfo Madrid
Annika Mälkiä
Patricio Orio

Predctorales / PhD Students

Otto Fajardo
Andrés Parra
Victor Meseguer
María Pertusa
María Llanos Valero

Personal Técnico / Technical Staff

Ana Miralles
Eva Quintero





TRANSDUCCION SENSORIAL Y NOCICEPCION

Sensory transduction and nociception

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

Nuestro grupo está interesado en descifrar los mecanismos celulares y moleculares que determinan la activación de los termorreceptores, los mecanorreceptores de alto y bajo umbral, así como los nociceptores polimodales y silentes de los mamíferos. Estamos especialmente interesados en identificar los determinantes de la especificidad así como los mecanismos que establecen los distintos umbrales de respuesta. Para ello utilizamos varios abordajes experimentales, que van desde el análisis molecular de los canales iónicos y moléculas receptoras que median la transducción del estímulo, hasta registros de la actividad nerviosa sensorial en células aisladas, tejidos “in vitro” y animales anestesiados.

Analizamos el problema de la transducción sensorial combinando varios enfoques conceptuales. En un nivel reduccionista, pretendemos establecer qué moléculas transductoras y qué mecanismos celulares participan en la determinación de la respuesta preferente del receptor a un tipo de estímulo y cuales son sus mecanismos de modulación. Desde un punto de vista del análisis de sistemas, tratamos de definir las relaciones funcionales entre moléculas transductoras, canales iónicos implicados en la excitabilidad neuronal y sistemas de señalización intracelular, con objeto de obtener una visión integrada de los mecanismos celulares de detección y codificación de los estímulos que dan lugar a una descarga de impulsos nerviosos de secuencia temporal definida. Tal análisis incluye también la búsqueda de fármacos que interfieren selectivamente con las diferentes etapas de la transducción sensorial y con sus mecanismos de modulación. El análisis de los cambios moleculares y celulares, a corto y largo plazo, que tienen lugar en las neuronas sensoriales primarias cuando se desencadenan procesos patológicos como la lesión o la inflamación, también constituye una línea de trabajo destacada del grupo de investigación.

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

Mammalian somatic sensory receptors are structures specialized in the detection of thermal, mechanical and chemical stimuli, both innocuous and noxious, that impinge upon the organism during changes in the external or internal medium. Activation of these receptors by specific stimuli gives rise to an electrical signal proportional to the intensity and duration of the stimulus. These signals travel to the brain, eventually evoking distinct sensations.

Our research group is interested in the analysis of the cellular and molecular mechanisms that determine the activation of thermoreceptors, low- and high-threshold mechanoreceptors, as well as polymodal and silent nociceptors. We are especially interested in identifying the cellular and molecular determinants of stimulus specificity, and the mechanisms that give rise to the different response thresholds. To this end, we use different experimental approaches, ranging from the molecular analysis of transduction ion channels and receptor molecules, to recordings of sensory nervous activity in isolated cells, “in vitro” preparations and anesthetized animals.

We are analyzing the problem of sensory transduction at different conceptual levels. From a reductionist point of view, we are trying to establish which transduction molecules and which cellular mechanisms give rise to the preferential response to a particular stimulus and how they are modulated. In a more integrative approach, we are also trying to define the functional relationships between different transduction molecules, the ion channels involved in neuronal excitability and intracellular signal transduction pathways in sensory receptor neurones. The final goal is to obtain an integrated view of their cellular mechanisms for stimulus detection and the coding of these stimuli in a discharge of nerve impulses with a defined temporal sequence. The analysis includes the search for selective pharmacological agents capable of interfering with the different steps of the transduction process or their modulatory mechanisms. An additional important research line of our group involves the analysis of the short and long term cellular and molecular changes that occur in primary sensory neurons during pathological process such as lesions and inflammation.

Finally, we have collaborations with other research groups interested in the functional study of ionic channels.



BASES MOLECULARES DEL DESARROLLO TEMPRANO DEL SISTEMA VISUAL DE DROSOPHILA

Molecular basis in the early development
of Drosophila visual system

Publicaciones seleccionadas Selected Publications

Mollereau, B*; Domínguez, M*; Webley, R; Colley, NJ; Keung, B; de Celis, JF; Desplan, C. (2001). Two-step process for photoreceptor formation in Drosophila. **Nature**, 412: 911-913. (* Co-authors).

de Celis, JF; Domínguez, M. (2001). Mecanismos genéticos de la polaridad ocular en la mosca del vinagre Drosophila melanogaster. **Investigación y Ciencia**, 320: 26-27.

Villa-Cuesta, E; Navascués, J; Diez del Corral, R; Ruiz-Gómez, M; Domínguez, M; de Celis, JF; Modolell, J. (2003). Tufted is a gain-of-function allele that promotes ectopic expression of the proneural gene amos in Drosophila. **Genetics**, 163: 1403-1412.

Domínguez, M*; Ferrés-Marcó, D; Gutiérrez-Aviñó, FJ; Speicher, SA; Beneyto, M. (2004). Growth and specification of the eye are controlled independently by eyegone and eyeless in Drosophila melanogaster. **Nature Genetics**, 36: 10-11.

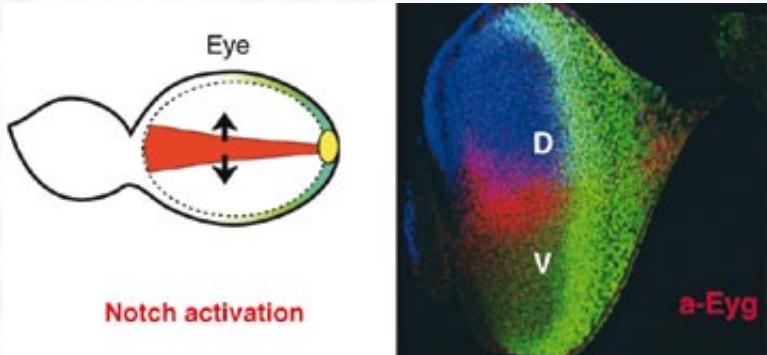
Domínguez, M; Casares, F. (2005). The Organ Specification-Growth connection: new insights from the eye-antennal disc. **Developmental Dynamics**, 232 (3): 673-84.

Investigador Principal / Principal Investigator **Maria Domínguez**

Investigadores Doctores / PhD Investigators
Esther Caparrós

Francisco José Gutiérrez Aviño
Diana M. Vallejo Martínez
Irene Gutiérrez García
Maria Cortina Andrada
Miguel Yus Najera

Personal Técnico / Technical Staff
Dolors Ferres-Marco
Esther Ballesta Illan



Nuestros estudios se centran en cuatro proyectos:

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

- Control del crecimiento por señales “organizadoras”: Hace pocos años, nuestro trabajo y el de otros grupos mostró que Notch y Hedgehog juegan un papel decisivo en la creación y regulación de unas regiones especializadas denominadas “organizadores” que promueven el crecimiento y patrón del ojo de *Drosophila melanogaster*. Puesto que las mismas señales organizadoras son usadas una y otra vez para dirigir el crecimiento de estructuras tan diversas como los ojos, el tubo neural, los somitos o las extremidades, una pregunta clave es cómo estas señales organizadoras instruyen a las células de una forma específica. Recientemente hemos descubierto que Notch imparte especificidad durante el crecimiento del ojo a través de la activación transcripcional de eyegone. Nuestro estudio ha mostrado que eyegone es a la vez necesario y suficiente para mediar la respuesta específica de crecimiento de Notch en el ojo. El gen eyegone codifica un miembro de la familia PAX de proto-oncogenes, pero difiere de las formas PAX canónicas en que carece de un dominio “paired” completo -un dominio de unión a DNA presumiblemente esencial para la capacidad oncogénica de las proteínas PAX. Curiosamente, encontramos que la isoforma de humanos PAX6 (5a), que como eyegone carece de un dominio paired completo, es capaz de inducir tumores *in vivo*, mientras que la isoforma PAX6 canónica (y presuntamente la forma oncogénica) apenas afecta el crecimiento.

- Búsquedas genéticas de nuevos genes inductores de tumores: Hace cinco años iniciamos dos búsquedas genéticas de alto rendimiento para identificar nuevos genes y redes que cooperasen con la vía de Notch en crecimiento y en formación de tumores, respectivamente. A través de estas búsquedas genéticas complementarias, hemos identificado un gran número de genes de crecimiento tisular y cáncer. Destacamos dos represores epigenéticos, Pipsqueak y Lola, que cuando se co-expresan con Delta, un ligando del receptor Notch, actúan como potentes inductores de crecimiento tumoral y metástasis a través del silenciamiento del gen Retinoblastoma-family-protein (Rbf). Estos hallazgos han permitido conectar, por primera vez, la vía de señalización de Notch, la maquinaria de silenciamiento epigenético, y el control del ciclo celular durante el proceso de tumorigenesis.

- Modelos en *Drosophila* de tumores metastásicos: *Drosophila*, uno de los organismos que más información ha aportado a la Biología del Desarrollo, ha emergido recientemente como un modelo genético alternativo para el estudio de las bases genéticas del cáncer. Haciendo uso de los modelos de tumores que hemos desarrollado en estos últimos años, pretendemos aplicar métodos genéticos, epigenéticos, genómicos, moleculares y celulares al estudio e identificación de genes claves en transformación tumoral y metástasis.

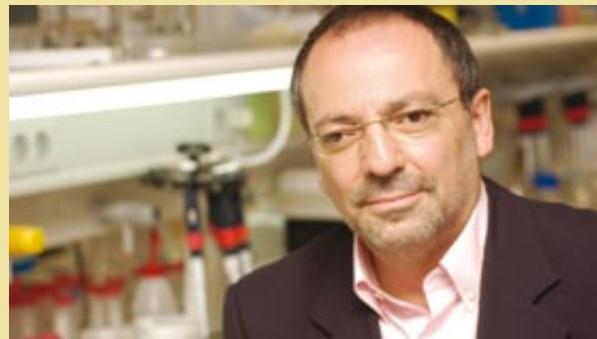
Our studies are focused on four research projects:

- *Control of growth and tumorigenesis using Drosophila eye:* Correct organ formation requires the balanced activation of a limited number of conserved developmental pathways (e.g. the Notch, Hedgehog, Wnt, JAK / STAT, AKT / Pi3K and EGFR / Ras pathways), the disruption of which participates in the formation of most cancers. Our group has a general interest in understanding how these developmental pathways control organ formation (specification, proliferation, and differentiation) and how their dysregulation can lead to cancer.

- *Control of growth by organizing signals:* In the past few years, our group and others have shown that the Notch and Hedgehog signal transduction pathways play critical roles in creating and regulating specialized regions known as “organizers” that promote growth and patterning of the eye in *Drosophila melanogaster*. Intriguingly, similar organizing signals are used repeatedly to promote growth and patterning in widely different organs (e.g. the neural tube, somites, limbs, eyes, etc.). This raises the question of how specificity is achieved. Using the powerful genetic tools available in *Drosophila*, we have recently shown that specificity is achieved through the activation of the organ-specific transcription factor, eyegone. We have shown that eyegone is necessary and sufficient to mediate the specific growth response of Notch in the eye. Eyegone encodes a member of the PAX-family of oncogenes, but it differs from the canonical members in that eyegone protein has a truncated paired domain -a conserved DNA-binding domain that is presumed to be essential for PAX-associated oncogenic activity. Strikingly, we found that overexpression of human PAX6 (5a), which is structurally related to eyegone, induces tumours *in vivo*, whilst the canonical and previously presumed oncogenic PAX6 variant hardly affects growth *in vivo*.

- *Genetic screens for novel tumour-inducing genes:* Over five years ago, we started two complementary high-throughput genetic screens for mutations that both interact with the Notch pathway and that influence tissue growth or tumours. Through these screens, we identified key genes required for tissue growth control and cancer. These included two novel epigenetic repressors, Pipsqueak and Lola, which when coupled with Notch hyperactivation, act as decisive factors in promoting tumour growth and metastases through epigenetic silencing of the Retinoblastoma-family-protein (Rbf) gene. These data linked, for the first time, the Notch signal transduction pathway, the epigenetic silencing pathways, and the cell-cycle control during the process of tumorigenesis. As epigenetic control plays a crucial role in the pathogenesis of most cancers, these findings may prove a useful focus for the understanding of human cancer and for the development of more optimal cancer-selective therapeutics.

- *Drosophila models of tumour metastasis:* The fruit fly *Drosophila melanogaster* has been a workhorse of genetics and developmental biology for almost a century, but its true potential for the genetic and epigenetic analysis of tumour metastasis has only recently been realised. We are using genetic, molecular and cellular methods to study the steps and key genes involved in the transformation of normal healthy cells into cancerous cells capable of metastasing.



FISIOLOGIA SINAPTICA

Synaptic physiology

Publicaciones seleccionadas Selected Publications

Paternain, AV; Morales, M; Lerma, J. (1995). Selective antagonism of AMPA receptors unmasks kainate receptor-mediated responses in hippocampal neurons. **Neuron**, 14: 185-189.

Rodríguez-Moreno, A; Herreras, O; Lerma, J. (1997). Kainate Receptors Presynaptically Downregulate GABAergic Inhibition in the Rat Hippocampus. **Neuron**, 19: 893-901.

Villarroel, A; Regalado, MP; Lerma, J. (1998). Glycine-independent NMDA receptor desensitization: Localization of structural determinants. **Neuron**, 20: 329-339.

Rodríguez-Moreno, A; Lerma, J. (1998). Kainate receptor modulation of GABA release involves a metabotropic function. **Neuron**, 20: 1211-1218. (Cover Caption).

Rodríguez-Moreno, A; López-García, JC; Lerma, J. (2000). Two populations of kainate receptors with separate signaling mechanisms in hippocampal interneurons. **PNAS**, 97: 1293-1298.

Lerma, J; Paternain, AV; Rodríguez-Moreno, A; López-García, JC. (2001). Molecular Physiology of Kainate Receptors. **Physiological Reviews**, 81: 971-998.

Regalado, MP; Villarroel, A; Lerma, J. (2001). Inter-subunit cooperativity in the NMDA receptor. **Neuron**, 32: 1085-1096.

Rozas, JL; Paternain, AV; Lerma, J. (2003). Non-canonical signaling by ionotropic kainate receptors. **Neuron**, 39: 543-553.

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

Christensen, JK; Paternain, AV; Selak, S; Ahring, PK; Lerma, J. (2004). A mosaic of functional kainate receptors in hippocampal interneurons. **J. Neuroscience**, 24: 8986-93.

Investigador Principal / Principal Investigator Juan Lerma

Investigadores Doctores / PhD Investigators

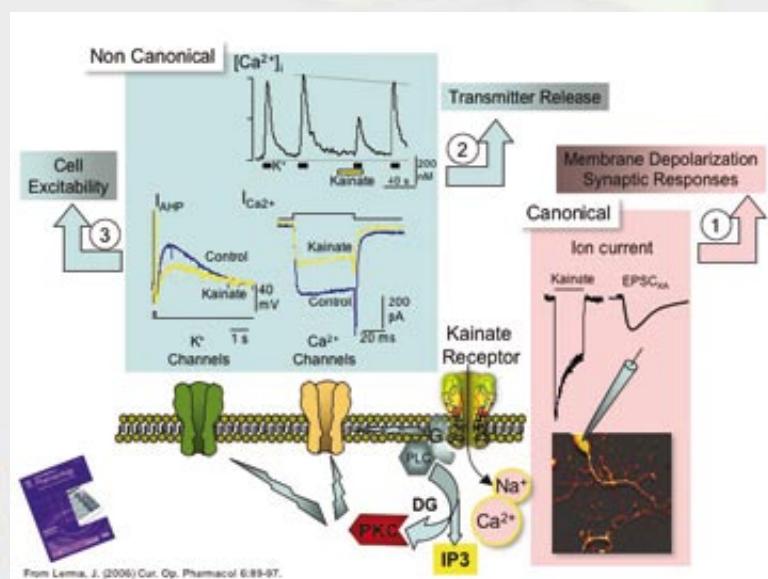
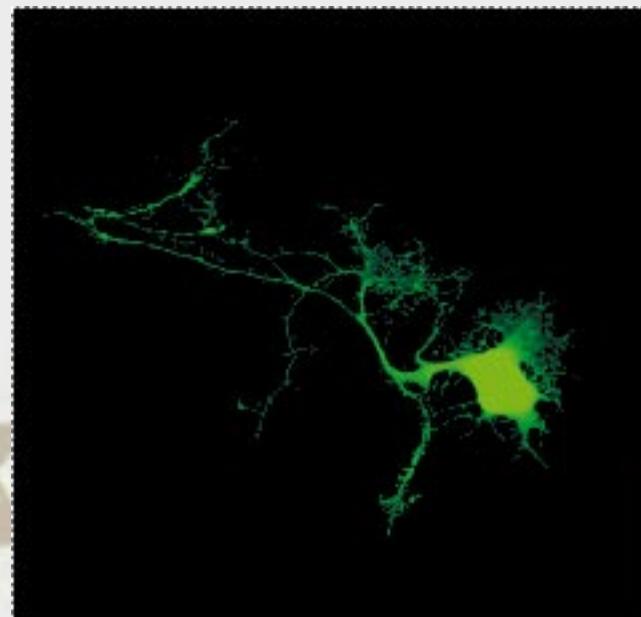
Ana V. Paternain
Ricardo J Rodrigues
José Luis Rozas
Sanja Selak
Francisco Urbano

Predctorales / PhD Students

Rocío Rivera
Joana M Marques

Personal Técnico / Technical Staff

Mónica Llinares



From Lerma, J. (2006) Curr Opin Pharmacol 6:89-97.

Las neuronas se comunican por medio de sustancias neuroactivas que tras ser liberadas activan proteínas específicas en la membrana postsináptica. Este es un proceso finamente regulado del cual depende el funcionamiento correcto del cerebro, es decir, de nosotros mismos. Uno de los objetivos de la Neurociencia moderna es identificar el proteoma sináptico y caracterizar el papel jugado por cada uno de las proteínas en el proceso de la neurotransmisión. Una parte importante de este proteoma lo constituyen los receptores postsinápticos, proteínas encargadas de traducir el mensaje químico en actividad eléctrica o metabólica. Nuestro grupo ha estudiado la estructura y la función de los receptores de glutamato, que constituye el principal sistema de señalización en el cerebro dado que abarca más del 90% de la neurotransmisión excitadora. Para ello, hemos desarrollado y combinado técnicas moleculares y electrofisiológicas. Nuestro grupo ha llevado a cabo su actividad en el Instituto Cajal del CSIC (Madrid), habiéndose incorporado al Instituto de Neurociencias recientemente (Noviembre de 2004).

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

receptores de kainato es convulsivante, identificando estos receptores como dianas para el desarrollo de nuevos fármacos contra la epilepsia.

La idea de que los KARs activan una proteína G nos ha llevado a buscar proteínas interactantes que puedan influenciar tanto su correcta localización como las capacidades de señalización. Por ello, el principal objetivo de nuestro laboratorio en los años venideros será la identificación de proteínas de andamiaje y la evaluación de su papel en las capacidades de señalización de los KARs usando diversos modelos experimentales. La regulación de los receptores por estas proteínas provee de estrategias novedosas para influenciar su función finamente y puede constituir una vía de desarrollo de nuevas fármacos activos en problemas de excitabilidad, como la epilepsia.

Neurons communicate with each other by means of releasing neuroactive substances that activate specific proteins situated at the postsynaptic membrane. This is a finely regulated process on which the correct performance of our brain depends, which is to say ourselves. One of the current goals of modern Neuroscience is to identify the “synaptic proteome” and to characterize the role played by each protein in the process of synaptic transmission. One important part of the synaptic proteome is the synaptic receptors, proteins in charge of transducing the chemical message into electrical and/or metabolic activities. Our group has been working on the structure and the function of glutamate receptors, the most important signalling system in the brain since it mediates more than 90% of the excitatory neurotransmission. To this end we have implemented molecular and electrophysiological approaches. Our group has developed their research goals in the Cajal Institute of the CSIC (Madrid). Only recently (Nov 2004), we have incorporated to the Instituto de Neurociencias.

In the frame of defining the molecular structures mediating neuronal communication, we described for the first time the existence in central neurons of another type of functional glutamate receptors, the kainate receptor (KAR). We have demonstrated that KAR proteins form functional receptor channels in hippocampal neurons and also provided the tool by which these receptors could be further studied, the drug 2-3-benzodiazepine, GYKI 53655, which allows its pharmacological isolation. Indeed, this finding paved the way for progress in the field. Since then, we and other groups have addressed specific questions on the functional role of KARs. We have characterized these receptors in cultured neurons and brain slices and described their fundamental role in controlling neuronal tissue excitability and epileptogenesis. We have demonstrated that these receptors have a dual mechanism for signalling: in addition to their expected capability of acting as ion channels, they trigger a second messenger-mediated cascade, involving a G-protein. This and subsequent work put forward the new concept that ion channel-forming receptors are also able to signal through a G-protein, opening new vistas on the mechanisms by which glutamate receptors of the ionotropic type work. Taken together, our data has helped to understand why KAR activation is proconvulsive and pointed them as targets for new treatments of epileptic disease.

The idea that KARs activate a G-protein has encouraged us to study interacting proteins that may influence their correct targeting and their signalling capacities. Therefore, the main objective of the lab for the years to come is to identify and to evaluate the role of scaffolding proteins in the signalling properties of KARs using a number of model systems. The regulation of receptors by interacting proteins provide novel strategies to influence receptor function in an exquisite way and promote the idea that they may constitute an avenue to develop new drug targets to control excitability diseases, such as epilepsy.



ESPECIFICACION Y MIGRACION NEURONAL

Neuronal specification and migration

Publicaciones seleccionadas Selected Publications

Marín, O; Rubenstein, JLR. (2001). A long, remarkable journey: tangential migration in the telencephalon. **Nature Reviews Neuroscience**, 2: 780-790.

Marín, O; Yaron, A; Bagri, A; Tessier-Lavigne, M; Rubenstein, JLR. (2001). Sorting of striatal and cortical interneurons regulated by semaphorin/neuropilin interactions. **Science**, 293: 872-875.

Bagri, A*; Marín, O*; Plump, AS*; Mak, Y; Pleasure, SJ; Rubenstein, JLR; Tessier-Lavigne, M. (2002). Slit proteins prevent midline crossing and determine dorsoventral position of major axonal pathways in the mammalian forebrain. **Neuron**, 33: 233-248. (* Co-authors).

Marín, O; Baker, J; Puelles, L; Rubenstein, JLR. (2002). Patterning of the basal telencephalon and hypothalamus is essential for guidance of cortical projections. **Development**, 129: 761-773.

Marín, O; Rubenstein, JL. (2003). Cell Migration in the Forebrain. **Annual Review of Neuroscience**, 26: 441-86.

Marín, O; Plump, AS; Flames, N; Sánchez-Camacho, C; Tessier-Lavigne, M; Rubenstein, JLR. (2003). Directional guidance of interneuron migration to the cerebral cortex relies on subcortical Slit1/2-independent repulsion and cortical attraction. **Development**, 130: 1889-1901.

Flames, N; Long, JE; Garratt, AN; Fischer, TM; Gassmann, M; Birchmeier, C; Lai, C; Rubenstein, JL; Marín, O. (2004). Short- and long-range attraction of cortical GABAergic interneurons by Neuregulin-1. **Neuron**, 44: 251-61.

Flames, N; Marín, O. (2005). Developmental mechanisms underlying the generation of cortical interneuron diversity. **Neuron**, 46: 377-81.

López-Bendito, G; Cautinat, A; Sánchez, JA; Bielle, F; Flames, N; Garratt, AN; Talmage, DA; Role, L; Charnay, P; Marín, O; Garel, S. (2006). Tangential neuronal migration controls axon guidance: a role for Neuregulin-1 on thalamocortical axon navigation. **Cell**, 125: 127-142.

Pla, R; Borrell, V; Flames, N; Marín, O. (2006). Layer acquisition by cortical GABAergic interneurons is independent of Reelin signaling. **Journal of Neuroscience**, 26: 6924-6934.

Investigador Principal / Principal Investigator **Oscar Marín**

Investigadores Doctores / PhD Investigators

Victor Borrell
Guillermina López- Bendito
Diego M. Gelman
Sandra Peregrín

Predctorales / PhD Students

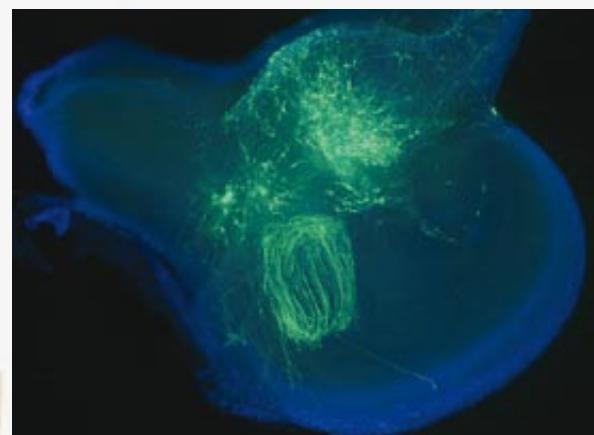
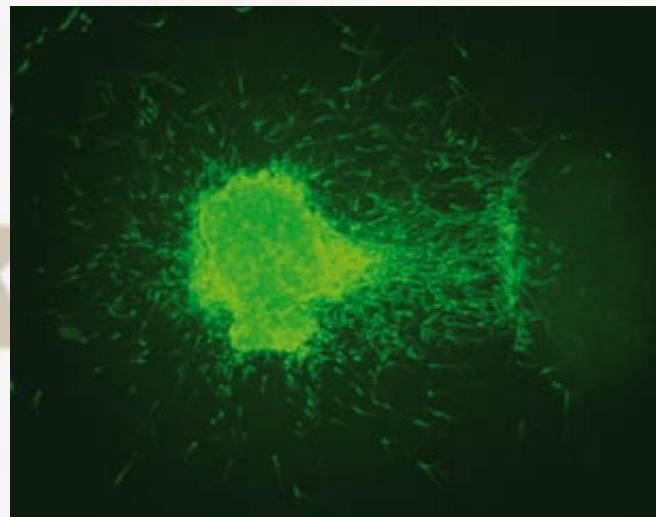
Sandrina Nóbrega
Ramón Pla
Juan A. Sánchez
Manuel Valiente

Personal Técnico / Technical Staff

Mónica Bonete
Trinidad Gil
María Pérez

Administración / Administrative Staff

Virtudes García



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

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

Además, puesto que las zonas proliferativas están normalmente localizadas a una cierta distancia del lugar en el que las neuronas residen finalmente y cumplen su función, las neuronas recién nacidas deben moverse para alcanzar su posición definitiva en el telencéfalo. Este proceso de migración neuronal es especialmente complejo en la corteza cerebral, puesto que las neuronas tienen que migrar distancias enormes hasta alcanzar su destino. Así, uno de los principales intereses del laboratorio es entender los mecanismos celulares y moleculares que controlan la migración de las neuronas corticales. Para ello estamos combinando diferentes métodos experimentales, tales como embriología experimental, video-microscopía en tiempo real y análisis de ratones transgénicos o mutantes para descubrir las moléculas que participan en este proceso. Usando estos métodos hemos empezado a identificar algunas de las proteínas que controlan la migración neuro I en el telencéfalo.

En humanos, mutaciones en genes que controlan la especificación o la migración de neuronas en la corteza cerebral causan retraso mental o epilepsia, lo cual pone de manifiesto la relevancia sanitaria y social que tiene la búsqueda de nuevos genes implicados en estos procesos. En este contexto, nuestro grupo está interesado en identificar nuevos genes que afecten al desarrollo de las interneuronas corticales, puesto que la disfunción de este tipo de neurona parece estar en el origen de enfermedades neurológicas y psiquiátricas como la epilepsia o la esquizofrenia. Con este objetivo, estamos generando líneas de ratones transgénicos que nos permitirán estudiar el origen de las diferentes poblaciones de interneuronas corticales. Además, estamos generando ratones que servirán como modelo animal de una deficiencia de las interneuronas corticales, los cuales esperamos ayuden a entender la función de este tipo de neuronas.

The main aim of our laboratory is to understand the molecular and cellular mechanisms controlling the development of the most anterior region of the brain, the telencephalon. The telencephalon contains key structures for the function of the mammalian brain, such as the basal ganglia and the cerebral cortex. The cerebral cortex, for example, is the larger structure of central nervous system and is essential for the intellectual functions that distinguish us as humans.

As in other regions of the central nervous system, most telencephalic neurons are generated during development from precursor cells located in very specific areas, named “proliferative zones”. In most cases, the place and time of birth of a neuron highly influence its fundamental characteristics (such as its neurotransmitter content, for example). However, we still have a very limited knowledge of the factors that control this process, called “neuronal specification”. Our group is interested in understanding the molecular mechanisms controlling the specification of different neuronal populations in the telencephalon. In other words, we want to discern what factors determine how the different types of neuronal precursors decide their fate.

In addition, since proliferative regions are normally located at a distance from the place where neurons finally reside and function, new neurons have to move to reach their final position in the telencephalon. The process of neuronal migration is particularly complex in the cerebral cortex, where neurons have to migrate very long distances to reach their destination. One of the main research interests of our laboratory is to understand the cellular and molecular mechanisms controlling the migration of cortical neurons. We are combining multiple experimental methods, such as experimental embryology, time-lapse microscopy or in vivo analysis of transgenic and knockout mice to identify the molecules that mediate this process. Using these methods, we have just begun to discover some of the molecules controlling neuronal migration in the telencephalon.

In humans, mutations in genes that control the specification or migration of neurons in the cerebral cortex cause severe mental impairment or epilepsy, emphasizing the relevance of the search for other genes implicated in these processes. In this context, our group focuses most of its efforts in the identification of novel genes controlling the development of cortical interneurons, a type of cortical cell which dysfunction underlies the etiology of neurological and psychiatric disorders such as epilepsy or schizophrenia. To this aim, we are generating mouse strains to study the origin and fate of the different populations of cortical interneurons. Moreover, we are also in the process of generating mouse models of cortical interneuron deficiency, which we hope may contribute to understand the function of cortical interneurons.



Publicaciones seleccionadas Selected Publications

Miyashita-Lin, EM; Hevner, R; Wassarman, KM; Martinez, S; Rubenstein, JL (1999). Early neocortical regionalization in the absence of thalamic innervation. **Science**, 285: 906-9.

Reiner, O; Cahana, A; Escamez, T; Martinez, S. (2002). LIS1-no more no less. **Mol. Psychiatry**, 7: 12-6. (Review).

Echevarria, D; Vieira, C; Gimeno, L; Martínez, S. (2003). Neuroepitelial secondary organizers and cell fate specification in the developing brain. **Brain Research Reviews**, 43(2): 179-91.

Garcia-Lopez, R; Vieira, C; Echevarria, D; Martinez, S. (2004). Fate map of the diencephalon and the zona limitans at the 10-somites stage in chick embryo. **Vieira, C; Garda, AL; Shimamura, K; Martínez, S. (2005). Thalamic development induced by Shh in the chick embryo. **Developmental Biology**, 284: 351-363.**

Tabares-Seisdedos, R; Escamez, T; Martínez-Giménez, JA; Balanza, V; Salazar, J; Selva, G; Rubio, C; Vieta, E; Geijo-Barrientos, E; Martínez-Aran, A; Reiner, O; Martínez, S. (2006). **Neuroscience**, 139: 1289-300.

Sotelo, C. (2004). Cellular and genetic regulation of the development of the cerebellar system. **Prog Neurobiol**, 72: 295-339. (Review).

Dusart, I; Guenet, JL; Sotelo, C. (2006). Purkinje cell death: Differences between developmental cell death and neurodegenerative death in mutant mice. **Cerebellum**, 5: 163-73.

Investigadores Principales / Principal Investigators

Salvador Martínez **Constantino Sotelo**

Investigadores Doctores / PhD Investigators

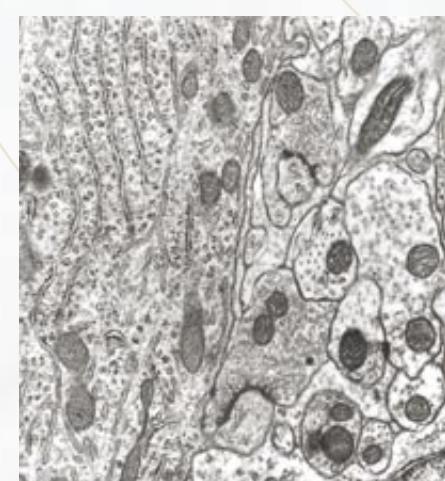
Diego Echevarría
Eduardo de Puelles
Philip Crossley
Elisabetta Caspani
Carolina Redondo
Teresa Escámez
Raquel García López
Lourdes Gimeno
Carmen Cabanes

Predctorales / PhD Students

Ana Isabel Pombero
Lourdes Valdés
Claudia de Lima Vieira
Mari Carmen Viso
Diego Pastor
Ivan Crespo
Almudena Martínez
Carmina Ramírez

Personal Técnico / Technical Staff

Mónica Ródenas



Nuestros estudios se centran en cuatro líneas de investigación:

- Embriología Experimental: mediante manipulaciones en embriones de ratón y pollo intentamos estudiar los factores celulares y moleculares que dirigen los procesos de regionalización, compartimentalización, proliferación, diferenciación y migración celular en el Sistema Nervioso Central. Nos centramos en el análisis de los factores moleculares que controlan el desarrollo y la actividad citogenética de los organizadores secundarios en el encéfalo. Nuestros trabajos exploran los mecanismos de acción de moléculas señalizadoras como Shh, Wnts y Fgfs en el organizador ístmico (IsO), en la zona limitans intratalámica (ZLI) y el organizador anterior (ANR). Estudiamos el origen neuroepitelial de los progenitores de las células neurales en el cerebelo, diencéfalo y telencéfalo, así como de sus mecanismos migratorios. Metodologías experimentales: (i) Transplantes interespecíficos de neuroepitelio entre embriones de codorniz y pollo. (ii) El cultivo de embriones (ratón) nos permite acceder a manipulaciones de tipo experimental sobre embriones de mamífero y sobre animales genéticamente alterados.

- Neurogenética: estudiamos las expresiones de genes importantes en la organización estructural del cerebro a lo largo del desarrollo. Esta línea de investigación es parte de un proyecto de la Comunidad Europea que pretende analizar a gran escala la expresión de genes en el encéfalo de mamíferos (ratón) durante el desarrollo y la vida adulta (www.eurexpress.org/ee/). Las manipulaciones experimentales y la realización de mutaciones por recombinación homóloga nos ayudan a completar los estudios del papel funcional de estos genes. Estamos estudiando también genes de importancia en mutaciones que afectan al hombre, así tenemos una línea de investigación en los siguientes procesos patológicos: lisencefalía, heterotopias corticales, esclerosis múltiple y neuropatías periféricas sensitivo-motoras, así como el síndrome de Down. También estamos estudiando alteraciones genéticas asociadas a psicosis funcionales, sobretodo de genes relacionados con el desarrollo de la citoarquitectura cortical. Metodologías experimentales: (i) detección de patrones de expresión genética por hibridación *in situ*; (ii) análisis estructural y funcional de animales mutantes naturales y ratones knock-out; (iii) análisis de genética molecular de muestras de pacientes con susceptibilidad a alteraciones neurocorticales.

- Desarrollo del Cerebelo: estudio de los procesos moleculares y celulares implicados en el desarrollo de los circuitos inhibitorios del cerebelo.

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

Our studies are focused on four research projects:

- Experimental Embryology: manipulations in mouse and chick embryos allow us to study cellular and molecular factors that control the regionalisation, segmentation, proliferation, differentiation and cellular migration processes of the Central Nervous System. We concentrate our research work in the understanding of the molecular factors that control the development and kinetic activity of the secondary organizers of the anterior neural tube of vertebrates. Our work explores particularly the molecular action of signaling molecules like SHH, WNTs and FGFs in the Isthmic organizer, the zona limitans intrathalamic (ZLI) and the anterior neural ridge (ANR). Experimental methodology: (i) Interspecific transplants of neural tissue between quail and chick embryonic brain areas. (ii) Explant cultures of mouse anterior neural tube will permit to make experimental embryological techniques on genetically altered mouse models.

*- Neurogenetics: We are studying expression patterns of important genes related to the structural organization of the brain through its development. This research line is part of an EU Grant in which we pretend in a large scale manner to analyze the expression pattern of 16.000 transcription factors at several embryonic stages to adulthood of mice (www.eurexpress.org/ee/). The further genetical manipulation by homologous recombination will help us to elucidate the functional role of these genes. Currently we are also interested in genes important of human neuropathogenesis. Thus, we have created a line of research investigating the alterations of lisencephaly, several cortical heterotopias, multiple sclerosis and peripheral sensory-motor neuropathologies as well as Down syndrome. Related to this research line we are analysing the genetic alteration associated to functional psychosis, particularly genes related to alteration in cortical architectural development. Experimental methodology: (i) detection of genetic pattern expression by *in situ* hybridization; (ii) structural and functional analysis of natural mutant mice and genetically manipulated (knock-outs); (iii) genetic and molecular analysis of patient blood and tissue samples with suspicious genetic cortical alterations.*

- Development of the Cerebellum: study of the molecular and cellular mechanisms underlying the development of inhibitory cerebellar circuits.

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



FISIOPATOLOGIA DE LOS MOVIMIENTOS CELULARES EN VERTEBRADOS

Cell movements in development and disease

Publicaciones seleccionadas Selected Publications

Cano, A; Pérez, MA; Rodrigo, I; Locascio, A; Blanco, MJ; Del Barrio, MG; Portillo, F; Nieto, MA. (2000). The transcription factor Snail controls epithelial-mesenchymal transitions by repressing E-cadherin expression. **Nature Cell Biol.**, 2: 76-83.

Manzanares, M; Locascio, A; Nieto, MA. (2001). The increasing complexity of the Snail superfamily in metazoan evolution. **Trends Genet.**, 17: 178-181.

Locascio, A; Nieto, MA. (2001). Cell movements during vertebrate development: integrated tissue behaviour versus individual cell migration. **Current Op. Genet. Dev.**, 11: 464-469.

Del Barrio, MG; Nieto, MA. (2002). Overexpression of Snail family members highlights their ability to promote chick neural crest formation. **Development**, 129: 1583-1594.

Nieto, MA. (2002). The Snail superfamily of zinc finger transcription factors. **Nature Rev. Mol. Cell Biol.**, 3: 155-166.

Blanco, MJ; Moreno-Bueno, G; Sarrio, D; Locascio, A; Cano, A; Palacios, J; Nieto, MA. (2002). Correlation of Snail expression with histological grade and lymph node status in breast carcinomas. **Oncogene**, 21: 3241-3246.

Locascio, A; Manzanares, M; Blanco, MJ; Nieto, MA. (2002). Modularity and reshuffling of Snail and Slug expression during vertebrate evolution. **PNAS**, 99: 16841-16846.

Manzanares, M; Nieto, MA. (2003). A celebration of the new head and an evaluation of the new mouth. **Neuron**, 37: 895-898.

Vega, S; Morales, AV; Ocaña, O; Valdés, F; Fabregat, I; Nieto, MA. (2004). Snail blocks the cell cycle and confers resistance to cell death. **Genes Dev.**, 18: 1131-1143.

Barrallo-Gimeno, A; Nieto, MA. (2005). The Snail genes as inducers of cell movement and survival: implications in development and cancer. **Development**, 132: 3151-316.

Investigador Principal / Principal Investigator **M. Angela Nieto**

Investigadores Doctores / PhD Investigators

Alejandro Barrillo

Faustino Marín

Jose Manuel Mingot

Aixa V. Morales

Hervé Acloque

Cristina Alvarez

Agnès Boutet

Lorena Franco

Sonia Vega

Predoctorales / PhD Student

Verónica Gold

Oscar Ocaña

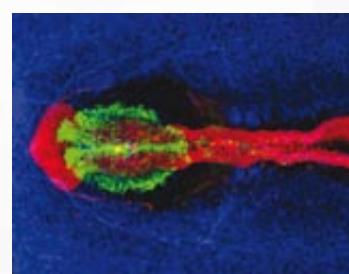
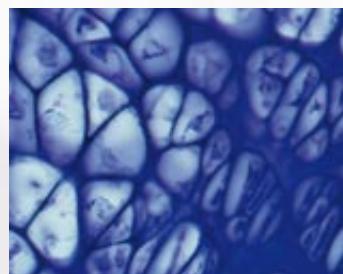
Eva Rodriguez

Francisca Silva

Personal Técnico / Technical Staff

Josepa Chuliá

Cristina López



Nuestro grupo se trasladó al Instituto de Neurociencias en Noviembre de 2004. Anteriormente, estaba ubicado en el Instituto Cajal de Madrid.

La superfamilia génica Snail de factores de transcripción está implicada en procesos fundamentales tanto durante el desarrollo embrionario como en patologías del adulto, pasando por la progresión tumoral. El grupo lleva 14 años trabajando en el estudio de estos genes y somos responsables del clonaje y caracterización de muchos de sus miembros en varias especies de vertebrados, incluyendo humanos.

Nuestros trabajos han mostrado su participación en la formación del mesodermo y la cresta neural y en la adquisición de propiedades invasivas en tumores por medio de la transformación de células epiteliales en células mesenquimáticas (TEM). Adicionalmente, hemos mostrado su papel en promover supervivencia y en atenuar la proliferación celular. Esencialmente, los genes Snail regulan los movimientos celulares y la supervivencia tanto en condiciones fisiológicas como patológicas.

Las propiedades migratorias e invasivas junto con la resistencia a la muerte dotan a las células que expresan Snail de una ventaja selectiva para colonizar territorios distantes durante el desarrollo embrionario, así como durante la progresión tumoral. En efecto, permite a las células embrionarias llegar a sus destinos para formar distintos tejidos y órganos; y a las células tumorales malignas, dotarlas de las características necesarias para formar metástasis. De hecho, los genes Snail se consideran hoy marcadores precoces de malignidad tumoral y diana de terapias anti-invasivas.

Un análisis filogenético nos ha llevado a identificar una familia nueva integrada en la superfamilia Snail, la familia Scratch, que a diferencia de los genes Snail no parece participar en procesos propios de células mesenquimáticas (de origen mesodérmico o de cresta neural), sino que presentan una expresión específica durante la diferenciación del sistema nervioso. Su aislamiento y caracterización en varias especies de vertebrados abre un nuevo campo de investigación en nuestro laboratorio.

Para el estudio de esta superfamilia génica nuestros objetivos incluyen el análisis de las funciones en distintos tejidos y la regulación de su expresión y función por las señales extracelulares que los activen y las que regulen su localización. Las aproximaciones experimentales incluyen transgénesis en ratón (expresión condicional de Snail en distintos tejidos), experimentos de exceso y falta de función en mamíferos, aves y peces (electroporaciones de embriones y cultivos organotípicos, inyecciones de mRNA, "morpholinos", etc.) y la utilización de líneas y cultivos celulares primarios para avanzar en el conocimiento de su mecanismo de acción, de las señales inductores y de sus correspondientes dianas.

Our group joined the Instituto de Neurociencias in November 2004. We were previously based at the Instituto Cajal in Madrid.

The Snail superfamily of zinc-finger transcription factors is involved in crucial processes, both during embryonic development and tumour progression. Our group has been devoted to the study of this gene family for fourteen years and we are responsible for the isolation and characterization of many family members in different vertebrate species including humans.

Our work has shown their involvement in the development of the mesoderm and the neural crest, and in the acquisition of invasive and migratory properties in tumours, through the conversion of epithelial cells into mesenchymal cells (EMT). We have also shown that Snail genes confer survival properties and attenuate cell proliferation. Essentially, Snail genes regulate cell movements and cell survival both in physiology and pathology.

The migratory and invasive properties together with the resistance to cell death confer Snail-expressing cells a selective advantage to populate distant territories both during embryonic development and tumour progression. As such, Snail expression endows embryonic migratory cells with the ability to reach their destinations to generate different tissues and invasive malignant cells with the characteristics necessary to form metastasis. Snail genes are now considered early markers of tumour progression and targets of anti-invasive drugs.

Recently, we have identified a new gene family, the Scratch genes, integrated into the superfamily. In contrast to the Snail genes, Scratch genes do not seem to participate in processes involving mesenchymal cells (either of mesodermal or neural crest origin), but rather they show a specific pattern of expression in the differentiating central nervous system. The isolation and characterization of the family members in different vertebrates open a new research line in our laboratory.

Our study of the Snail superfamily includes the functional analysis in different tissues and the regulation of their expression and function by the signals that activate the different family members and those that control their subcellular localization. Our experimental approaches include transgenic mice (expressing Snail in different tissues and tumours in a conditional manner), loss and gain of function in mouse, chick and zebrafish (electroporation in ovo and in organotypic cultures, mRNA and "morpholino" and antibody injections) and the use of cell lines and primary cultures to get further insight into the mechanism of action, inductive signals and the corresponding targets.



FISIOLOGIA DEL CORTEX PREFRONTAL FISIOLOGIA DEL CUERPO CAROTIDEO

Physiology of prefrontal cortex
Physiology of the carotid body



Investigadores Principales / Principal Investigators

Emilio Gueijo
Laura Almaraz

Predoctorales / PhD Students

Lourdes Valdés
Jose Antonio Troca

Colaboradores Científicos / Scientist Collaborators

Carlos Pastore
Ofelia González

Publicaciones seleccionadas Selected Publications

Pastore, C; Izura, V; Geijo-Barrientos, E; Domínguez, JR. (1999). A comparison of electrophysiological tests for early diagnosis of diabetic neuropathy. **Muscle and Nerve**, 22(12): 1667-1673.

De la Peña, E; Geijo-Barrientos, E. (2000). Participation of low threshold calcium currents in excitatory synaptic transmission in guinea-pig frontal cortex. **European Journal of Neuroscience**, 12(5): 1679-1686.

Geijo-Barrientos, E. (2000). Subthreshold inward membrane currents in guinea-pig frontal cortex neurons. **Neuroscience**, 95(4): 965-972.

Rigual, R; Almaraz, L; Gonzalez, C; Donnelly, D. (2000). Developmental changes in chemoreceptor nerve activity and catecholamine secretion in rabbit carotid body: possible role of Na⁺ and Ca²⁺ currents. **Arch. Eur. J. Physiol.** 493: 463-470.

Rocher, A; Geijo, E; Cáceres, Al; González, C; Almaraz, L. (2003). A reevaluation of the mechanisms involved in the secretion of catecholamine evoked by 2,4-dinitro-phenol from chemoreceptor cells of the rabbit carotid body. **Advances in Experimental Biology and Medicine**, 536: 85-93.

Rocher, A; Geijo-Barrientos, E; Cáceres, Al; Rigual, R; Gonzalez, C; Almaraz, L. (2005). Role of voltage dependent calcium channels in stimulus-secretion coupling in rabbit carotid body chemoreceptor cells. **Journal of Physiology** 562(2): 407-420.

Nuestro grupo está interesado en el funcionamiento del sistema nervioso central y periférico y en la actualidad está siguiendo tres líneas de investigación:

- Estudio de los mecanismos fisiológicos básicos del funcionamiento de los microcircuitos locales de la corteza cerebral y, en particular, de la corteza prefrontal; esta región de la corteza cerebral está implicada en funciones cognitivas y muy especialmente en la memoria a corto plazo. Además, está densamente inervada 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 utilizando microscopía de contraste interferencial (Nomarski) con infrarrojos. Registramos potencial y corrientes de membrana y respuestas sinápticas.

Objetivos de esta línea: i) Propiedades electrofisiológicas intrínsecas de las neuronas piramidales y no piramidales corticales y su modulación por dopamina y serotonina. ii) 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. Recientemente hemos iniciado el estudio de las alteraciones de las respuestas intrínsecas y de las respuestas sinápticas en animales hiper e hipotiroides. iii) La electrofisiología de la corteza cerebral 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). Esta línea de trabajo se está llevando a cabo en colaboración con el Dr. Salvador Martínez, de la Unidad de Desarrollo del IN.

- Fisiología de las células tipo I del cuerpo carotídeo. Estas células son quimiorreceptores sensibles a la presión parcial de O₂ y CO₂ y al pH de la sangre. Objetivos de esta línea: i) Corrientes de calcio presentes en la membrana celular y su papel en la secreción de catecolaminas. ii) Efecto de los estímulos naturales y distintos venenos metabólicos sobre las respuestas eléctricas de estas células. iii) Modificaciones de las respuestas de estas células a estímulos naturales en animales hiper o hipotiroides.

- Mecanismos de generación y el valor diagnóstico de la "onda-F". Estos estudios los realizamos en colaboración con un grupo del Hospital de San Juan. La onda-F es un componente tardío del electromiograma y en el hombre se puede utilizar para estimar algunos aspectos de la excitabilidad de las motoneuronas espinales.

Our group is interested in the physiology of the nervous system. We are developing three research lines:

- The study of the basic physiological mechanisms of the cortical local microcircuits, in particular of the prefrontal cortex; This cortical region is implicated in cognitive functions and very specially in short term memory or "working memory"; also, it is densely innervated by dopaminergic and serotoninergic fibres originated in the diencephalon and brainstem which contribute to the modulation of cortical functions. We use intracellular recording with patch electrodes and microelectrodes in pyramidal and non pyramidal cortical neurons visually identified with infrared videomicroscopy and Nomarski optics; in these neurons we record membrane potential and currents and synaptic responses. The specific objectives of this line of work are the study of: i) the intrinsic electrophysiological properties of pyramidal and non pyramidal neurons and their modulation by dopamine and serotonin. ii) the mechanisms of excitatory and inhibitory synaptic transmission in the cortex, the modulation of these mechanisms by dopamine and serotonin and the role of intrinsic properties in the mechanisms of synaptic integration. Recently we have initiated the study the modifications of intrinsic electrophysiological properties and synaptic transmission in hyper- and hypothyroid animals. iii) the electrophysiological responses of a mouse genetically modified that is a model of a human cerebral disease: the Lis1 gene mutant mouse (in man, the mutations of the LIS1 gene produce lissencephaly). This work is carried out in collaboration with Dr. Salvador Martínez (Institute of Neurosciences).

- The physiology of the carotid body type I cells; these cells are quimiorreceptors sensitive to the blood pH and partial pressure of O₂ and CO₂. We use membrane voltage and current recordings from dissociated carotid body cells kept in primary cultures. The specific objectives of this line of work are the study of: i) the calcium voltage dependent currents present in these cells and their role in the secretion of catecholamines. ii) the effects of natural stimuli and of metabolic venoms on the electrophysiological responses of carotid body cells. iii) the modification of the responses of these cells to natural stimuli in hyper- and hypothyroid animals.

- In addition to the above lines of work, and in collaboration with members of the San Juan University Hospital, we are developing a clinical research line of work: the study of the mechanisms of generation and the diagnostic value of the "F-wave", which is a late component of the human electromyogram and that can be used to estimate some aspects of the excitability of spinal motor neurons

RECEPTORES Y MECANISMOS IMPLICADOS EN LA ANALGESIA Y LA ADICCIÓN

Mechanisms and receptors involved in analgesia and addiction



Investigador Principal / Principal Investigator

Juan J. Ballesta

Predoctorales / PhD Students

Daiane S. Alves

Ana Santo

Colaboradores Clínicos / Clinical Collaborators

Carlos del Pozo

Publicaciones seleccionadas

Selected Publications

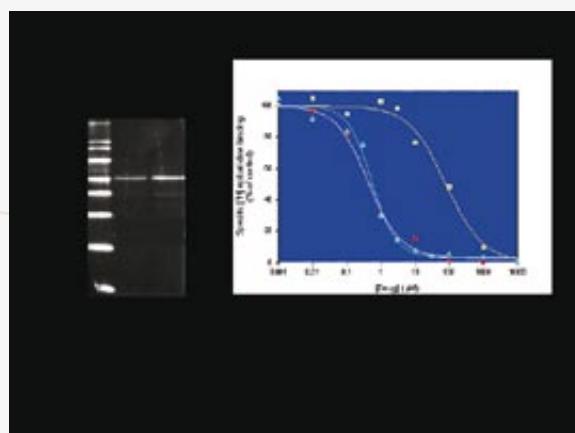
Ballesta, JJ; García, AG; Gutierrez, LM; Hidalgo, MJ; Palmero, M; Reig, JA; Viniegra, S. (1990). Separate [³H]-nitrendipine binding sites in mitochondria and plasma membranes of bovine adrenal medulla. **British Journal of Pharmacology**, 101: 21-26.

Anand, R; Peng, X; Ballesta, JJ; Lindstrom, J. (1993). Pharmacological characterization of a-bungarotoxin-sensitive acetylcholine receptors immunoisolated from chick retina: contrasting properties of $\alpha 7$ and $\alpha 8$ subunit-containing subtypes. **Molecular Pharmacology**, 44: 1046-1050.

Criado, M; Domínguez del Toro, E; Carrasco-Serrano, C; Smillie, Fl; Juiz, JM; Viniegra, S; Ballesta, JJ. (1997). Differential expression of a-bungarotoxin neuronal nicotinic receptors in adrenergic chromaffin cells: a role for transcription factor **Egr-1**. **The Journal of Neuroscience**, 17: 6554-6564.

Rovira, JC; Vicente-Agulló, F; Campos-Caro, A; Criado, M; Sala, F; Sala, S; Ballesta, JJ. (1999). Gating of $\alpha 3\beta 4$ neuronal nicotinic receptor can be controlled by the loop M2-M3 of both $\alpha 3$ and $\beta 4$ subunits. **Pflügers Archives. European Journal of Physiology**, 439: 86-92.

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





HORMONAS TIROIDEAS Y ORGANIZACION DE LA CORTEZA CEREBRAL

Thyroid hormones and organization of the cerebral cortex

Publicaciones seleccionadas Selected Publications

Guadaño-Ferraz, A; Escobar del Rey, F; Morreale de Escobar, G; Innocenti, GM; Berbel, P. (1994). The development of the anterior commissure in normal and hypothyroid rats. **Dev. Brain Res.**, 81: 293-308.

Lucio, RA; García, JV; Cerezo, JR; Pacheco, P; Innocenti, GM; Berbel, P. (1997). The development of auditory callosal connections in normal and hypothyroid rats. **Cerebral Cortex**, 7: 303-316.

Berbel, P; Ausó, E; García-Velasco JV; Molina, ML; Camacho, M. (2001). Role of thyroid hormones in the maturation and organisation of the rat barrel cortex. **Neuroscience**, 107: 383-394.

Ausó, E; Cases, O; Fouquet, C; Camacho, M; García-Velasco, JV; Gaspar, P; Berbel, P. (2001). Protracted expression of serotonin transporter and altered thalamocortical projections in the barrelfield of hypothyroid rats. **Eur. J. Neurosci.**, 14: 1968-1980.

Berbel, P. (2003). Las hormonas de la inteligencia. **Mente y Cerebro**, 2: 10-20.

Lavado, R; Ausó, E; García-Velasco, JV; Escobar del Rey, F; Berbel, P; Morreale de Escobar, G. (2003). Maternal hypothyroxinemia early in development alters cell migration and cerebral cortex cytoarchitecture in the rat. **J. Clin. Invest.**, 111: 1073-1082.

Ausó, E; Lavado-Autric, R; Cuevas, E; Escobar del Rey, F; Morreale de Escobar, G; Berbel, P. (2004). A moderate and transient deficiency of maternal thyroid function at the beginning of fetal neocortogenesis alters neuronal migration. **Endocrinology**, 145: 4037-4047.

Cuevas, E; Ausó, E; Telefont, M; Morreale de Escobar, G; Sotelo, C; Berbel, P. (2005). Transient maternal hypothyroxinemia at onset of corticogenesis alters tangential migration of MGE-derived neurons. **Eur. J. Neurosci.**, 22: 541-551.

Investigador Principal / Principal Investigator

Pere Berbel

Postdoctorales / Postdocs

Jose Víctor G. Velasco

Las hormonas tiroideas maternas, fetales y del neonato son fundamentales en el desarrollo del SNC, especialmente de la corteza cerebral. En humanos, su déficit produce alteraciones neurológicas graves como defectos en la audición y habla, alteraciones motoras y deficiencia mental, entre otras.

Estamos estudiando, usando modelos experimentales en animales y estudios epidemiológicos en humanos, alteraciones estructurales y conductuales, causadas por un déficit de hormonas tiroideas maternas, fetales y del neonato, períodos críticos de acción de las mismas durante la gestación y desarrollo postnatal, y su posible recuperación mediante un tratamiento adecuado.

Hemos observado que, durante la gestación, niveles bajos de hormonas tiroideas, producidas por una dieta pobre en yodo o por tratamiento con un goitrógeno, causan alteraciones irreversibles en el desarrollo del SNC de la prole, como fallos en la migración neuronal durante la corticogénesis o en la maduración de las conexiones. Este déficit puede ser no sólo extremo y crónico, como el observado en el cretinismo, sino también mucho más leve, como en la hipotiroxinemia materna, considerado incluso no patológico en una mujer no gestante.

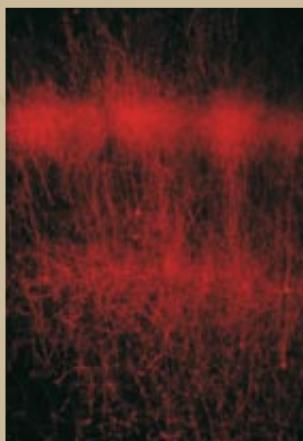
En países desarrollados como Italia, Holanda, los EEUU o Canadá, la hipotiroxinemia materna afecta a 1 de cada 10-20 niños, al menos la mitad de ellos tendrá un IQ de 15 puntos menor de la media y 7 de cada 10 presentarán alteraciones neurológicas graves como SHDA. Nuestros datos epidemiológicos indican que en la zona de Alicante, el número de niños afectados es incluso mayor. Los niños de madres hipotiroxinémicas tendrán limitadas sus capacidades intelectuales por no haber sido controlados los niveles hormonales maternos durante el embarazo. En la gran mayoría de casos, los niveles bajos de hormonas tiroideas pueden ser corregidos mediante una ingesta de yodo adecuada. Una condición hormonal anormal parecida a la que tienen los fetos de madres con hipotiroxinemia grave la sufren los niños prematuros que en nuestro país son el 10% de los nacidos.

Maternal, foetal and neonatal thyroid hormones are fundamental for the development of the CNS, particularly that of the cerebral cortex. In humans, their deficit can produce severe neurological alterations such as hearing loss and speech abnormalities, motor alterations and mental retardation.

Using experimental models in animals and epidemiological studies in humans, we are studying behavioural and structural alterations produced by maternal, foetal and neonatal thyroid hormone deficiency, critical periods of their action during pregnancy and postnatal development, and the possibility of recovery following an adequate treatment.

We have observed that during pregnancy, low levels of thyroid hormones, produced by a low iodine diet or by goitrogen treatment, cause irreversible alterations in the CNS of their progeny, such as abnormal neuronal migration during corticogenesis and impaired maturation of connections. This deficiency can be not only severe and chronic, as observed in cretinism, but also milder as in maternal hypothyroxinemia which could be considered non-pathologic for non-pregnant women.

In developed countries such as Italy, the Netherlands, USA and Canada, maternal hypothyroxinemia affects 1 out of 10-20 children, at least half of them will have an IQ of 15 points under the normal mean, and will suffer severe neurological alterations such as ADHD. Our epidemiological data show that in Alicante the number of affected children is even higher. Children of hypothyroxinemic mothers will have impaired intellectual skills because maternal thyroid hormones levels were not assessed during pregnancy. In almost all the cases, low thyroid hormones levels can be corrected by an adequate iodine intake. An abnormal hormonal condition similar to the one found in foetuses from severe hypothyroxinemic mothers occurs in prematurely born children that in our country accounts for 10% of all births.



NEUROBIOLOGIA MOLECULAR DE LOS RECEPTORES NICOTINICOS NEURONALES

Molecular neurobiology of neuronal nicotinic receptors



Investigador Principal / Principal Investigator

Manuel Criado

Postdoctorales / Postdocs

Marcos Aldea
M del Mar Castillo

Predoctorales / PhD Students

Francisco Castelàn

Personal Técnico / Technical Staff

Susana Gerber
Verónica Murcia

Publicaciones seleccionadas

Selected Publications

Castillo, M; Mulet, J; Gutiérrez, LM; Ortiz, JA; Castelán, F; Gerber, S; Sala, S; Sala, F; Criado, M. (2005). A dual role of the RIC-3 protein in trafficking of serotonin and nicotinic acetylcholine receptors. *J. Biol. Chem.*, 280: 27062-27068.

Criado, M; Mulet, J; Bernal, JA; Gerber, S; Sala, S; Sala, F. (2005). Mutations of a conserved lysine residue in the N-terminal domain of a₇ nicotinic receptors affect binding and gating of nicotinic agonists. *Mol. Pharmacol.*, 68: 1669-1677.

Ortiz, JA; Castillo, M; Dominguez del Toro, E; Mulet, J; Gerber, S; Valor, LM; Sala, S; Sala, F; Gutiérrez, LM; Criado, M. (2005). The Cysteine-rich with EGF-Like domains 2 (CRELD2) protein interacts with the large cytoplasmic domain of human neuronal nicotinic acetylcholine receptor a₄ and b₂ subunits. *J. Neurochem.*, 95: 1585-1596.

Sala, F; Mulet, J; Sala, S; Gerber, S; Criado, M. (2005). Charged amino acids of the N-terminal domain are involved in coupling binding and gating in a₇ nicotinic receptors. *J. Biol. Chem.*, 280: 6642-6647.

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

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

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

The nicotinic acetylcholine receptor is widely distributed in the central and peripheral nervous systems. Important functions and pathologies specific to the nervous system, such as memory, anxiety, analgesia, cerebral circulation, nicotine addiction and Alzheimer disease, could be better understood and/or treated through the study of the mechanisms which regulate the function and expression of nicotinic receptors. We use cell and molecular biology techniques in the following main projects:

- Mechanisms governing the functional expression of nicotinic receptors. By using specific mutants we study subunit assembly and receptor gating.

- Search for proteins able to regulate receptor biogenesis and function. Synthesis, assembly and localization of nicotinic receptors are complex processes that need the action of specific proteins. At present we characterize the interaction of some proteins with specific nicotinic receptor subtypes.



NEUROCIENCIA CELULAR Y CONDUCTUAL

Cellular and conductual neuroscience

Publicaciones seleccionadas Selected Publications

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

Murtra, P; Sheasby, AM; Hunt, SP; De Felipe, C. (2000). Rewarding effects of opiates are absent in mice lacking the receptor for substance P. *Nature*, 405 (6783): 180-183.

Bester, H; De Felipe, C; Hunt, SP. (2000). The NK1 receptor is essential for the full expression of noxious inhibitory controls in the mouse. *Journal of Neuroscience*, 21:1039-1046.

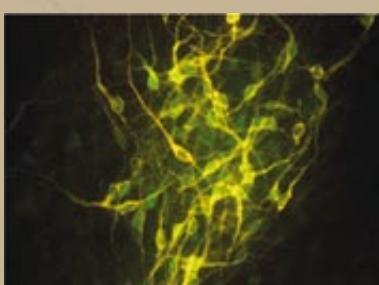
Doyle, CA; De Felipe, C; O'Brien, JA; Palmer, JA; Hunt, SP. (2000). The role of substance P in nociception, analgesia and aggression: *The molecular Basis of Pain*. Ed J.Wiley, New York, 1:1-1

Froger, N; Gardier, AM; Moratalla, R; Alberti, I; Lena, I; Boni, C; De Felipe, C; Rupniak, NM; Hunt, SP; Jacquot, C; Hamon, M; Lanfumey, L. (2001).

5-hydroxytryptamine (5-HT)1A autoreceptor adaptive changes in substance P (neurokinin 1) receptor knock-out mice mimic antidepressant-induced desensitization. *J Neurosci*, 25: 8188-8197.

Saez-Valero, J; de Ceballos, ML; Small, DH; De Felipe, C. (2002). Changes in molecular isoform distribution of acetylcholinesterase in rat cortex and cerebrospinal fluid after intracerebroventricular administration of amyloid beta-peptide. *Neurosciences letter*, 325 (3): 199-202.

Gadd, CA; Murtra, P; De Felipe, C; Hunt, SP. (2003). Neurokinin-1 receptor-expressing neurons in the amygdala modulate morphine reward and anxiety behaviors in the mouse. *J.Neurosci*, 23 (23): 8271-8280.



Investigador Principal / Principal Investigator **Carmen de Felipe**

Investigadores Doctores / PhD Investigators
Fadwa El Banoua
Patricia Murtra

Predoctorales / PhD Students
Eva del Río
Macarena Herrera
Antonio Jiménez

Personal Técnico / Technical Staff
Trinidad Maciá

En el laboratorio estamos enfocados en examinar la implicación de la SP en los efectos de tolerancia, recompensa y dependencia a las drogas de abuso, utilizando para ello animales knockout del gen NK1. Se estudian las bases conductuales y moleculares de los efectos de morfina en comparación con los simpaticomiméticos (cocaína y anfetamina) que también inducen analgesia y adicción, y la localización morfológica de las áreas cerebrales implicadas. Estamos analizando la posible asociación o disociación de los sustratos neurales que median los muy variados efectos de la morfina: analgesia, recompensa, tolerancia, dependencia, activación motora, síndrome de retirada. Además, estudiamos los sustratos neurales implicados en la recaída y la conducta de búsqueda compulsiva de las drogas.

Teniendo en cuenta que: a) la sustancia P está implicada en la generación de las respuestas al estrés, la depresión y la ansiedad; b) el estrés es un factor que precipita la recaída en la drogadicción en humanos y en la autoadministración de drogas en animales; c) la respuesta al estrés se atenúa por antagonistas del receptor NK1 ó con la eliminación genética de este receptor, se puede sugerir que, de probarse las hipótesis propuestas en este proyecto, la generación de nuevos fármacos que antagonicen las acciones de SP constituirían una nueva aproximación para el tratamiento de la drogodependencia y en la prevención de las recaídas en las curas de desintoxicación.

En noviembre de 1998 se describió por primera vez la obtención de células embrionarias totipotenciales (ES) humanas, lo cual representa un gran avance no solo en investigación básica sino también por su posible uso en humanos. El cultivo in vitro de células ES y el aislamiento de los distintos tipos celulares derivados de ellas, proveerá de una fuente ilimitada de células para el trasplante, el reemplazamiento celular y la aplicación de terapia génica. De entre los potenciales usos de esta terapia celular se podrían incluir las enfermedades neurodegenerativas, diabetes, lesiones de médula espinal, repoblación hematopoyética y el injerto muscular.

Con objeto de adquirir un mayor conocimiento de los posibles beneficios de la terapia con células ES, estamos desarrollando de una estrategia aplicada a un modelo en ratón para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y Parkinson. Se pretende dirigir la diferenciación de las células ES hacia neuronas con fenotipo colinérgico o dopamínergico que serán posteriormente transplantadas en el cerebro de ratones con modelos de enfermedad de Alzheimer y Parkinson. Esperamos que esta terapia celular lleve al restablecimiento funcional del cerebro lesionado y de la memoria espacial.

The role of substance P in pain, tolerance and dependence mechanisms to opiates. We study the role of SP in tolerance effects, reward and drugs of abuse dependence, using KO animals for the NK1 gene. We investigate the molecular and behavioural effects of morphine, comparing to cocaine and amphetamine, which also induce addiction and analgesia, and the morphological localization of the areas of the brain involved. We analyse the possible association and / or dissociation of neural basis which mediate the diverse effects of morphine: analgesia, reward, tolerance, dependence, motor behaviour, withdrawal signs. Besides, we study the neural basis involved in relapse and compulsive drug self-administration behaviour.

Stress is a precipitating factor in causing relapse into drug taking in man and drug self-administration in animals. However, stress responses can be attenuated by substance P receptor antagonist or by genetic disruption of the substance P receptor. Therefore, drugs that antagonize the actions of substance P may be powerful new tools in both the treatment of opiate drugs addiction and the prevention of relapse into drug taking. Development of cell therapy in the treatment of neurodegenerative disorders: Alzheimer and Parkinson diseases.

In November 1998 derivation of the first human embryonic stem (ES) lines was reported, representing a major step forward for basic research and a potential clinical use in humans. ES cell cultivation in vitro and isolation of specific cell types should lead to their use as renewable source of cells for tissue transplantation, cell replacement and gene therapies. Clinical targets for these cell therapies would include neurodegenerative disorders, diabetes, spinal cord injury, hematopoietic repopulation and myocyte grafting. We use a mouse model to test the usefulness of ES cell therapy in the treatment of Alzheimer and Parkinson diseases. The aim of this project is to drive neuronal differentiation of mouse ES cells towards cholinergic and dopaminergic phenotypes, that will be transplanted in the brain of the Alzheimer and Parkinson diseases mouse models. These cell therapies should lead to the functional recovery of the brain damage and impaired spatial memory.

DESARROLLO CORTICAL

Cortical Development



Investigador Principal / Principal Investigator

Alfonso Fairén

Personal Técnico / Technical Staff

Juan Antonio Martínez Corbalán
Mª del Carmen Martínez Vidal

Predoctorales / PhD Students

Lilian Enríquez Barreto
Ana Espinosa Martínez
Cristina Gil Sanz

La función cortical depende de la integración ordenada de las células de la corteza en microcircuitos neuronales. Por ello son tan importantes los estudios de desarrollo para comprender funcionalmente la corteza tanto normal como patológica. Nosotros estamos interesados en saber cómo ciertas alteraciones en el desarrollo de las diversas poblaciones de neuronas y sistemas axonales inducen cambios en la estructura fina y en la fisiología de la corteza cerebral adulta, y como estos cambios afectan a la conducta del animal. Nosotros pretendemos estudiar el desarrollo cortical desde una perspectiva de neurobiología de sistemas. Tenemos experiencia en neuroanatomía, desde el método clásico de Golgi hasta la microscopía electrónica y confocal. Para completar nuestras posibilidades conceptuales y metodológicas, estamos colaborando con diversos grupos de investigación para abordar aspectos fisiológicos y conductuales.

En los últimos años hemos caracterizado diferentes poblaciones neuronales tempranas en el primordio cortical, algunas de ellas transitorias. Una de estas poblaciones está formada por neuronas que envían axones corticofugos tempranos al subpial, que por este motivo hemos denominado neuronas pioneras. Estamos estudiando los sitios de origen y las rutas de migración de estas neuronas pioneras, y sus relaciones con otras neuronas tempranas del esbozo cortical. Estamos estudiando los posibles papeles que juegan estas neuronas pioneras y otras neuronas tempranas en el desarrollo de la corteza cerebral y del hipocampo. Para ello utilizamos líneas de ratones genéticamente modificados que afectan a diversas propiedades de estas neuronas tempranas. Estamos analizando en mutantes nulos el papel que juegan en la corticogénesis ciertos receptores para neurotransmisores como el receptor metabotrópico de glutamato mGluR1. Por otro lado, la molécula de adhesión NCAM y su forma polisializada PSA-NCAM se expresan en interneuronas migratorias y en axones tálamicocorticales. Estamos estudiando los efectos de la eliminación de estas moléculas en la corticogénesis.

Nuestro trabajo nos ayudará a entender ciertas condiciones patológicas tales como los trastornos de migración neural, que causan epilepsias intractables en la infancia, y la esquizofrenia.

Cortical function depends on the ordered integration of the cortical cells into neuronal microcircuits. Developmental studies are of supreme importance to understand the cortex in normal and pathological states. We are interested in knowing how alterations in the development of the diverse populations of neurons and axonal systems induce changes in the fine anatomy and in the physiology of the adult cerebral cortex and hippocampus, and how this influences behavior. Our aim is to use a systems neurobiology approach to cortical development. We have expertise in neuroanatomy, from classical techniques such as the Golgi method to electron and confocal microscopy. In order to complement our theoretical and technical possibilities, we collaborate with different research groups that allow us to incorporate neurophysiological and behavioral aspects into our studies of genetically modified mice.

In the past few years, our group has characterized different early-born neuronal populations in the cortical primordium, some of them transient. One of these populations is formed by a class of neurons that project early corticofugal axons to the subpallium, which we named pioneer neurons accordingly. We are studying the places of origin and the migration paths of these neurons, and their relationships with other early-generated neurons of the cortical primordium. We attempt to ascertain the possible roles these and other early neurons play in the development of the cerebral cortex and the hippocampus. To this end, we use genetically modified mouse lines that affect diverse properties of these early-born neurons. We are analyzing in knockout mice the role of neurotransmitter receptors in corticogenesis, in particular the metabotropic glutamate receptor mGluR1. In addition, the developmental roles of the adhesion molecule NCAM and its polysialylated form PSA-NCAM, expressed in migrating cortical interneurons and in thalamocortical axons, are been scrutinized using a similar strategy.

Our work will contribute to our understanding of clinical conditions such as migration disorders that cause intractable epilepsy in children, and schizophrenia.

Publicaciones seleccionadas

Selected Publications

Fairén, A; Peters, A; Saldanha, J. (1977). A new procedure for examining Golgi impregnated neurons by light and electron microscopy. *J. Neurocytol.*, 6: 311-337.

Fairén, A; De Felipe, J; Regidor, J. (1984). Nonpyramidal cells: general account. In A. Peters and E.G. Jones (eds): *Cerebral Cortex*, Vol. I. New York: Plenum, pp. 201-253.

Fairén, A; Cobas, A; Fonseca, M. (1986). Times of generation of glutamic acid decarboxylase immunoreactive neurons in mouse somatosensory cortex. *J. Comp. Neurol.*, 251: 67-83.

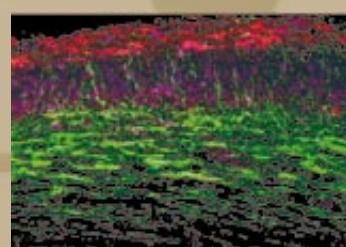
Cobas, A; Fairén, A; Alvarez-Bolado, G; Sánchez, MP (1991). Prenatal development of the intrinsic neurons of the rat neocortex: A comparative study of the distribution of GABA-immunoreactive cells and the GABA_A receptor. *Neuroscience*, 40: 375-397.

DeDiego, A; Smith-Fernández, A; Fairén, A. (1994). Cortical cells that migrate beyond area boundaries: Characterization of an early neuronal population in the lower intermediate zone. *Eur. J. Neurosci.*, 6: 983-997.

Meyer, G*; Soria, JM; Martínez-Galán, JR; Martín-Clemente, B; Fairén, A*. (1998). Different origins and developmental histories of transient neurons in the marginal zone of the fetal and neonatal rat cortex. *J. Comp. Neurol.*, 397: 493-518. (*Co-authors).

Soria, JM; Fairén, A. (2000). Specific tangential distributions of pioneer neurons of the rat marginal zone define early cortical territories. *Cereb. Cortex*, 10: 400-412.

Morante-Oria, J*; Carleton, A*; Ortino, B; Kremer, EJ; Fairén, A; Lledo, PM. (2003). Subpallial origin of a novel population of Reelin-negative, projecting pioneer neurons of the neocortical marginal zone. *PNAS*, 100:12468-12473. (*Equal contributions).





NEUROBIOLOGIA Y NEUROMODULACION DE LAS ACCIONES OPIOIDES

Neurobiology and neuromodulation of the opioid actions

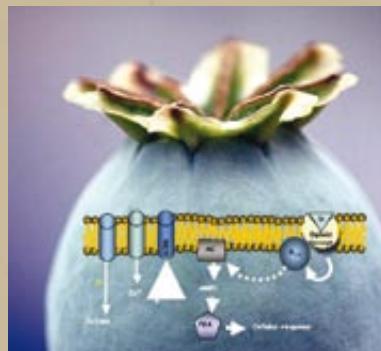
Publicaciones seleccionadas Selected Publications

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

Faura, CC; Olaso, MJ; Horga, JF. (1996). Morphine-3-glucuronide behaves as a functional antagonist of morphine-6-glucuronide, but not of morphine analgesia in tolerant and non tolerant mice. **Pain**, 65: 25-30.

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

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



Investigador Principal / Principal Investigator

Clara Faura

Investigadores Doctores / PhD Investigators

Javier Cremades Alcaraz

Predoctorales / PhD Students

Carlos del Pozo

Mº Carmen Muñoz

Daiane Santana

Personal Técnico / Technical Staff

Eva Sabater

La optimización de los tratamientos analgésicos es una necesidad sociosanitaria prioritaria. Los analgésicos opioides siguen siendo los más potentes y útiles en dolor severo. Sin embargo, su utilización no está exenta de problemas (variabilidad en la analgesia, tolerancia, dependencia, adicción y alteraciones psicomotoras). Sería realmente beneficioso conocer las bases neurobiológicas de dichas acciones y su posible manipulación para optimizar la eficacia analgésica en los pacientes con dolor, minimizando los efectos indeseados.

Pensamos que los cambios en la potencia analgésica y acciones de morfina en clínica podrían deberse a variaciones en la funcionalidad de los receptores opioides, originadas bien en el sistema opioide endógeno o en los propios receptores. Ello también podría deberse a modulaciones del sistema opioide por neuromoduladores, siendo un candidato el sistema del Neuropeptido FF por influencias sobre los opioides endógenos. Con nuestra línea de trabajo pretendemos determinar la participación de modificaciones en los propios receptores en la variabilidad en las acciones opioides, así como la implicación de procesos pre-receptoriales en dicha variabilidad. Estamos cuantificando, por métodos bioquímicos, posibles modificaciones a nivel de la transducción receptorial y de la densidad, funcionalidad, eficacia y dimerización de receptores opioides en SNC. Y también estamos analizando la participación de los péptidos opioides endógenos y de otros sistemas de neuropeptidos en la variabilidad en las acciones opioides mediante estudios de nocicepción y comportamiento.

Las potenciales contribuciones y aplicaciones de esta línea son relevantes. La problemática asociada a la falta de respuesta analgésica, adicción, dependencia, tolerancia, alteraciones psicomotoras e, incluso, en la memoria y aprendizaje, disminuiría la calidad de vida de los pacientes en tratamiento con opioides. La clarificación de los mecanismos responsables de estas acciones podría establecer las bases para su control y para la optimización del tratamiento del dolor mediante la manipulación farmacológica de los sistemas implicados.

The improvement in the benefit-risk ratio for analgesic therapies is a relevant issue. Opioids are still the most potent and prescribed analgesic drugs. However, their clinical and non-clinical uses still have serious problems such as variability in the analgesic response, tolerance, dependence, addiction and locomotive alterations. It is important to know the neurological basis of opioid actions and the possible manipulation of them in order to improve analgesic efficacy and decrease unwanted effects.

The variability in analgesic efficacy and other opioid responses may be due to modifications in the functionality of the opioid receptors originated either in the endogenous opioid system or the receptors themselves (cooperativity or oligomerization). The variability could also be due to a different neuromodulation which can be caused by different factors. The neuropeptide FF system can be a candidate influencing endogenous opioid peptides.

To address these issues we are trying to determine the involvement of changes in opioid receptors as well as pre-receptor mechanisms in opioid responses. We are assessing changes in receptor transduction and in the density, functionality, efficacy and oligomerization of opioid receptors in CNS. In addition, we are studying the implication of endogenous opioid peptides and other neuropeptide systems in opioid variability through behavioural assays.

The potential contributions and applications of work in this area are very relevant. The clarification of mechanisms involved in unwanted opioid actions would establish the basis for its control and would allow the optimization of analgesic treatments.

REGULACION TRANSCRIPCIONAL DURANTE LA NEUROGENESIS

Transcriptional regulation during neurogenesis



Investigador Principal / Principal Investigator

Juan Galcerán

Predoctorales / PhD Students

Javier Fernández
Eva Vela

Personal Técnico / Technical Staff

Mireille Tora Ponsioen

Publicaciones seleccionadas

Selected Publications

Galceran, J.; Miyashita-lin, EM; Devaney, E; Rubenstein, JL; Grosschedl, R. (2000). Hippocampus development and generation of dentate gyrus granule cells is regulated by LEF1. **Development**, 127(3): 469-482.

Galceran, J; Hsu, SC; Grosschedl, R. (2001). Rescue of a Wnt mutation by an activated form of LEF1: Regulation of maintenance but not initiation of Brachyury expression. **PNAS**, (15): 8668-8673.

Kratochwil, K; Galceran, J; Tontsch; Roth, W; Grosschedl, R. (2002). FGF4, a direct target of LEF1 and Wnt signaling, can rescue the arrest of tooth organogenesis in Lef1^{-/-} mice. **Genes Dev**, 16(24): 3173-85.

Hammerle, B; Elizalde, C; Galceran, J; Becker, W; Tejedor, FJ. (2003). The MNB/DYRKIA protein kinase: neurobiological functions and Down syndrome implications. **J Neural Transm**, [Suppl] 67: 129-137.

Galceran, J; De Graaf, K; Tejedor, FJ; Becker, W. (2003). The MNB / DYRKIA protein kinase: genetic and biochemical properties. **J. Neural Transm**, [Suppl] 67: 139-148.

Galceran, J; Sustmann, C; Hsu, SC; Folberth, S; Grosschedl, R. (2004). LEF1-mediated regulation of Delta-like1 links Wnt- and Notch signaling in somitogenesis. **Genes Dev**, 18(22): 2718-2723.

CSIC-UMH

La funcionalidad del sistema nervioso depende de la correcta interrelación entre una gran variedad de tipos celulares que se originan durante el desarrollo embrionario. La identidad y número de cada uno de estos tipos celulares están regulados exquisitamente durante su desarrollo de manera que no sólo estén las células adecuadas en el sitio adecuado, sino que también en el número adecuado.

Los procesos que controlan el número y la identidad de los componentes del sistema nervioso están descritos y han sido estudiados en profusión. Sin embargo, los mecanismos moleculares que controlan el número de células generadas, su especificación y su diferenciación permanecen en parte desconocidos. El objetivo general de nuestro grupo es la identificación de los mecanismos de señalización que controlan la generación de la diversidad celular del sistema nervioso. Como modelo de estudio empleamos el gen de la proteína quinasa de especificidad dual MNB / DYRK1A. La expresión de este gen es transitoria durante el desarrollo, expresándose justo al inicio de la neurogénesis para desaparecer en cuanto las células se convierten en neuronas. Por ello es de especial interés conocer los mecanismos que regulan la expresión de este gen, ya que nos proporcionarán una información esencial para entender el proceso completo de la neurogénesis.

Este gen tiene un interés especial puesto que se ha descrito que su producto génico es capaz de modular varias vías de señalización. El hecho de que esta proteína quinasa sea capaz de cambiar a la alta o a la baja la señal de otras vías es de vital importancia para entender cómo se integran las diferentes señales que ocurren durante el desarrollo para generar un sistema nervioso complejo.

Tenemos identificados por un lado los elementos reguladores del promotor del gen en ratón, pollo y humanos, y por otro lado estamos caracterizando los mecanismos de integración de señales al estudiar el efecto de la proteína quinasa en varias vías de señalización.

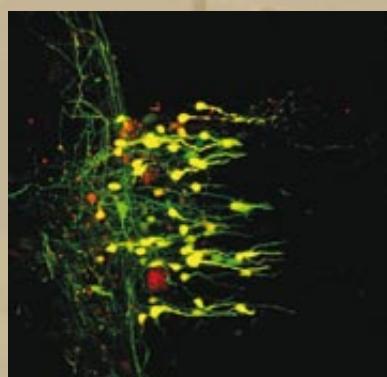
The functionality of the nervous system depends on the correct interplay between a large variety of cell types that are generated during embryogenesis. The identity and number of each one of these cell types is exquisitely regulated during development in such a way that the cells are placed at the proper place and time but also its number is the adequate.

The processes that control the number and identity of the components of the nervous system have been described and studied. However, the molecular mechanisms that control the number, specification and differentiation of these cells remains partially unknown.

Our main goal is the identification of the signaling mechanisms that control the generation of the cellular diversity in the nervous system. As working model we study the dual specificity protein kinase MNB / DYRK1A gene. This gene is expressed transiently during development at the onset of neurogenesis and its expression ceases when these cells become neurons. It is of special interest to describe the mechanisms that regulate this gene since they will provide invaluable information that will contribute to understand the whole process of neurogenesis.

This gene is of special interest since it has been described that its gene product is able to modulate several signaling pathways. The fact that this protein kinase is able to increase or decrease the signal transduced through other pathways could provide essential information on the processes of signal integration during development to generate a complex nervous system.

We have been able to identify the regulatory elements of the chick, murine and human promoters and we are characterizing the mechanisms of signal integration by studying the effect that its presence causes on several signaling pathways.





NEUROBIOLOGIA OCULAR

Ocular neurobiology

Publicaciones seleccionadas Selected Publications

Acosta, MC; Gallar, J; Belmonte, C. (1999). The influence of eye solutions on blinking and ocular comfort at rest and during work at video display terminals. *Exp. Eye Res.* 68: 663-669.

Acosta, MC; Belmonte, C; Gallar, J. (2001a). Sensory experiences in humans and single unit activity in cats evoked by polymodal stimulation of the cornea. *J. Physiol.* 534 (2): 511-525.

Acosta, MC; Tan, M; Belmonte, C; Gallar, J. (2001b). Sensations evoked by selective mechanical, chemical and thermal stimulation of the conjunctiva and cornea. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 42: 2063-2067.

Gallar, J; Acosta, M; Moilanen, JAO; Holopainen, JM; Belmonte, C; Tervo, T. (2004). Recovery of corneal sensitivity to mechanical and chemical stimulation after laser *in situ* keratomileusis. *J. Refractive Surg.* 20 (3): 229-35.

Belmonte, C; Acosta, MC; Gallar, J. (2004). Neural basis of sensation in intact and injured corneas. *Exptl. Eye Res.* 78: 513-25.

Acosta, MC; Berenguer-Ruiz, L; Garcia-Galvez, A; Perea-Tortosa, D; Gallar, J; Belmonte, C. (2005). Changes in Mechanical, Chemical, and Thermal Sensitivity of the Cornea after Topical Application of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 46: 282-286.

Bourcier, T; Acosta, MC; Borderie, V; Borrás, F; Gallar, J; Bury, T; Laroche, L; Belmonte, C. (2005). Decreased Corneal Sensitivity in Dry Eye Patients. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 46: 2341-2345.

Investigador Principal / Principal Investigator

Juana Gallar

Investigadores Doctores / PhD Investigators

M^a Carmen Acosta Adolfo Aracil

Predoctorales / PhD students

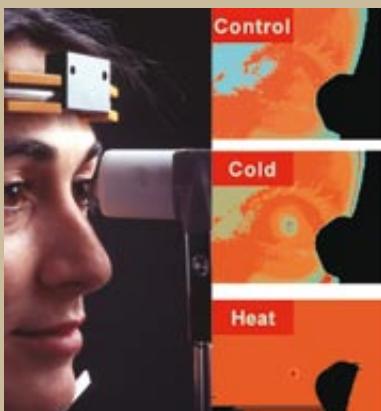
Carolina L. Luna

Nuestro grupo investiga el papel de la inervación sensorial en la sensibilidad y el dolor de la superficie ocular (córnea y conjuntiva) en respuesta a diferentes tipos de estímulos, realizando tanto estudios electrofisiológicos (registrando la actividad de los receptores sensoriales en terminaciones nerviosas y en axones) como estudios de psicofísica en humanos (analizando las sensaciones evocadas) utilizando el estesiómetro de gas desarrollado en nuestro Instituto. Hasta el momento actual hemos descrito: la correlación que existe, en respuesta a la estimulación selectiva de la superficie ocular, entre la actividad eléctrica de la inervación sensorial y las sensaciones evocadas en humanos; la sensibilidad de la superficie ocular en sujetos jóvenes sanos, a diferentes edades, en diferentes patologías oculares, tras cirugía fotorrefractiva y uso de fármacos antiinflamatorios, y el papel de la inervación de la superficie ocular en los reflejos de lagrimación y parpadeo. Asimismo el grupo está interesado en el estudio de las interacciones tróficas entre los nervios y el tejido.

En la actualidad, centramos nuestro trabajo en profundizar en la caracterización electrofisiológica de la inervación corneal y, especialmente, la conjuntival, y en el estudio de su actividad durante los procesos regenerativos, inflamatorios y alérgicos del ojo.

The main interest of our group is to study the role of ocular sensory innervation in corneal and conjunctival sensitivity and pain in response to different types of stimuli, performing both electrophysiological (recording nerve activity of sensory receptors in nerve endings and axons) and psychophysical studies in humans (analyzing evoked sensations) using a gas esthesiometer developed in our Institute. We have described: the correlation between electrical activity in ocular sensory nerves and sensations evoked in humans in response to selective stimulation of the ocular surface; the sensitivity of the ocular surface in healthy subjects, depending on age and gender, in different pathologies, after ocular refractive surgery, and after the use of different ophthalmic drugs, and the role of ocular surface innervation in blinking and tear reflexes. The group is also interested in the study of trophic interactions between nerves and corneal tissue, as well as in the regulation of intraocular pressure and ocular blood flow.

At the present time, we are focused on the electrophysiological characterization and contribution of sensory innervation of the cornea and conjunctiva to ocular regenerative, inflammatory and allergic processes.



NEUROGENETICA DEL DESARROLLO

Developmental neurogenetics



Investigador Principal / Principal Investigator

Luis G. Alonso

Predoctorales / PhD students

Emma M^a Velásquez

Personal Técnico / Technical Staff

Sigrid Baars

La funcionalidad del sistema nervioso está determinada por la arquitectura de su red de conexiones, entre las neuronas y entre éstas con otros tipos celulares. Durante el desarrollo embrionario miles de millones de tales conexiones deben formarse con un exquisito grado de precisión y fidelidad. Este proceso se establece en tres pasos sucesivos: neurogénesis en un patrón característico de cada especie, guía estereotipada para cada uno de los axones y dendritas, y sinaptogénesis con las células diana específicas para cada proyección axónica o dendrítica. Cada una de estas tres etapas está críticamente controlada por mecanismos de comunicación celular. Nuestro grupo está interesado en entender los mecanismos que determinan la conectividad neural, su especificidad y su fidelidad. A tal fin abordamos una estrategia genética usando como animal modelo *Drosophila melanogaster*.

Nuestro trabajo se centra en el análisis de los mecanismos funcionales dependientes de proteínas tipo LI y NCAM, dos moléculas de adhesión que pertenecen a dos familias diferentes de la superfamilia de las immunoglobulinas. Estas proteínas existen en artrópodos y cordados, desde moscas hasta humanos, y se co-expresan en determinadas vías nerviosas. Tanto las proteínas tipo LI como las tipo NCAM funcionan en mecanismos de comunicación celular como moduladores positivos de los receptores para FGF y EGF. Nuestro trabajo más reciente revela que la especificidad de estas proteínas como moduladores de los receptores de FGF y EGF ha sido mantenida a lo largo de la evolución. La co-expresión en los diferentes tipos animales es con toda probabilidad el reflejo de un requerimiento de solapamiento funcional como medio para asegurar la fidelidad del proceso de guía axonal.

La conservación evolutiva de la especificidad funcional en las proteínas tipo LI y NCAM permite abordar la caracterización funcional de formas patogénicas humanas de LI (causantes de síndrome MASA) en un sistema transgénico en *Drosophila*.

*Nervous System function is determined by its network architecture, between neurons and between neurons and other target cells. During embryonic development, billions of neural connections are formed with exquisite precision and fidelity. This process is established in three consecutive steps: neurogenesis in a species specific pattern, stereotyped guidance of each axon and dendrite, and synaptogenesis with the specific target cells for each axon and dendrite. Every one of these steps is critically controlled by cell communication mechanisms. Our lab is interested in the mechanisms that determine neural connectivity, its specificity and its fidelity. We approach the study of these mechanisms using *Drosophila melanogaster* as animal model.*

Our work focuses on the study of functional mechanisms dependent on LI- and NCAM-type proteins, two cell adhesion molecules that belong to different families of the immunoglobulin protein superfamily. These molecules are present in arthropods and chordates, from flies to humans, and are co-expressed in certain axon tracts. Both, LI- and NCAM-type proteins function in cell communication mechanisms as positive modulators of FGF and EGF receptors. Our more recent work reveals that the specificity of both LI- and NCAM-type proteins as modulators of FGF and EGFR receptor function has been conserved along evolution. The co-expression of these molecules in different organisms is likely to reflect a requirement for functional overlap as a means to ensure fidelity in the axon guidance process.

*The evolutionary conservation of cellular and molecular specificity in LI- and NCAM-type proteins opens the possibility for characterizing functional alterations of human LI pathogenic proteins (causing MASA syndrom) in a transgenic model in *Drosophila*.*

Publicaciones seleccionadas

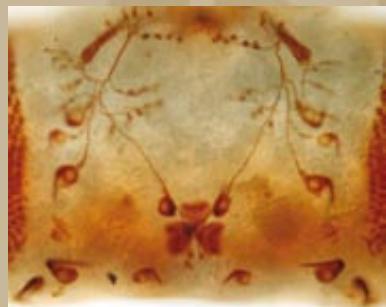
Selected Publications

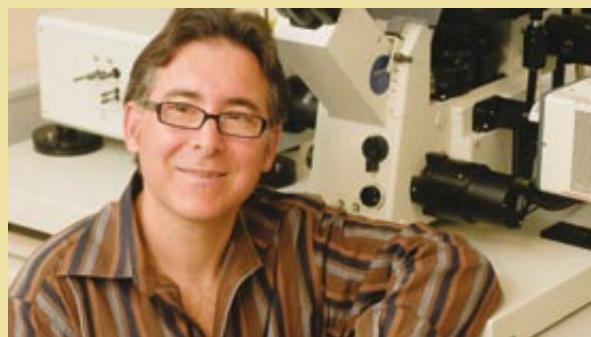
García-Alonso, L; vanBerkum, M; Grenningloh, G; Schuster, C; Goodman, C. (1995). Fasciclin II Controls Proneural Gene Expression in *Drosophila*. **PNAS**, 92: 10501-10505.

García-Alonso, L; Fetter, R; Goodman, C. (1996). Genetic Analysis of Laminin A in *Drosophila*: Extracellular Matrix Containing Laminin A is Required for Ocellar Axon Pathfinding. **Development**, 122: 2611-2621.

García-Alonso, L; Romani, S; Jiménez, F. (2000). The EGF and FGF receptors mediate Neuroglial function to control growth cone decisions during sensory axon guidance in *Drosophila*. **Neuron**, 28:741-752.

Kristiansen, L; Velasquez, E; Romani, S; Baars, S; Berezin, V; Bock, E; Hortsch, M; García-Alonso, L. (2005). Genetic analysis of an overlapping functional requirement for LI- and NCAM-type proteins during sensory axon guidance in *Drosophila*. **Mol. Cell. Neurosci**, 28: 141-152.





MECANISMOS MOLECULARES DE LA NEUROSECRECIÓN

Molecular mechanisms of neurosecretion



Investigadores Principales / Principal Investigators

Luis M. Gutiérrez
Salvador Viniegra

Investigadores Doctores / PhD Investigators
José Heliodoro Villanueva

Predoctorales / PhD students
Ana Isabel Gil
Patricia Ñeco
Daniel Giner
Immaculada López
Eva Herrero-Herranz

Personal Técnico / Technical Staff
María del Mar Francés

Publicaciones seleccionadas Selected Publications

Criado, M; Gil, A; Viniegra, S; Gutiérrez, LM. (1999). A single amino acid near the C terminus of SNAP-25 is essential for exocytosis in chromaffin cells. *PNAS*, 96: 7256-7261.

Gil, A; Rueda, J; Viniegra, S; Gutiérrez, LM. (2000). The F-actin cytoskeleton modulates slow secretory components rather than readily releasable vesicle pools in bovine chromaffin cells. *Neuroscience*, 98: 605-614.

Gil, A; Gutiérrez, LM; Carrasco-Serrano, MC; Alonso, T; Viniegra, S; Criado, M. (2002). Modifications in the C-terminus of the synaptosome-associated protein of 25 kDa (SNAP-25) and in the complementary region of synaptobrevin affect the final steps of exocytosis. *J. Biol. Chem.*, 277: 9904-9910.

Ñeco, P; Rossetto, O; Gil, A; Montecucco, C; Gutiérrez, LM. (2003). Taipoxin induces F-actin fragmentation and enhances release of catecholamines in bovine chromaffin cells (2003). *J. Neurochem.*, 85: 329-337.

Ñeco, P; Giner, D; Francés, MM; Viniegra, S; Gutiérrez, LM. (2003). Differential participation of Actin and Tubulin-based Vesicle Transport Systems during Secretion in Bovine Chromaffin Cells. *Eur. J. Neurosci.*, 18: 733-742.

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

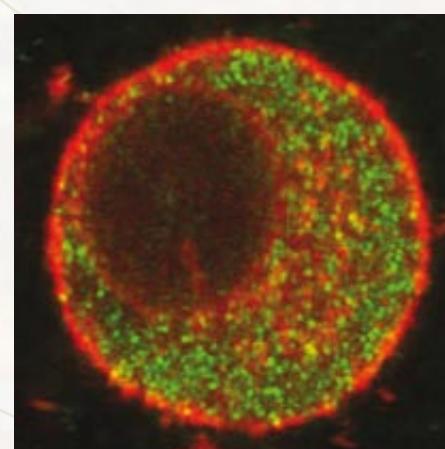
Giner, D; Ñeco, P; Francés, MM; López, I; Viniegra, S; Gutiérrez, LM. (2005). Chromaffin Cell F-actin cytoskeleton real-time dynamics during secretion studied by Transmitted Light and Fluorescent Microscopy. *J. Cell. Sci.*, 118: 2871-2880.

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

Nuestro grupo ha venido trabajando en dos aspectos diferenciados del estudio de los mecanismos moleculares de la neurotransmisión: la implicación del binomio motor actina-miosina en el transporte vesicular acaecido durante la neurosecreción; y por otro lado, la determinación de los aminoácidos fundamentales para que proteínas como sinaptobrevina o SNAP-25 desarrollen 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.

Adrenomedullary chromaffin cells have been used as an excellent experimental model to study the exocytosis and therefore the molecular mechanisms of neurotransmission. It is now clear that the proteins involved in the processes of vesicle docking, membrane fusion and neurotransmitter release are common to many cellular systems (SNARE hypothesis).

Our research interest is focused in two different aspects of the molecular mechanisms of neurotransmission: Implication of molecular motors such a myosin-actin in vesicle transport during neurosecretion and the determination of essential aminoacids of synaptobrevin or SNAP-25 implicated in the process of membrane fusion. Experimental approaches involve strategies using antibodies, sequence peptide design and protein overexpression that demonstrate the participation of specific protein domains in exocytosis. In addition, the role of these proteins on the secretory stages have been studied using amperometry and TIRFM, techniques that resolve single fusion events.



NEUROPSICOFARMACOLOGIA DE LOS SISTEMAS OPIOIDE Y CANNABINOIDE

Neuropsychopharmacology of opioid and cannabinoid systems



Investigador Principal / Principal Investigator
Jorge Manzanares

Investigadores Doctores / PhD Investigators
Elena Sanguino López
Ana Peiró Peiró

Predoctorales / PhD Students
Teresa Femenia Cantó
Maria Salud García Gutiérrez

Estudiantes / Students
Maria Elena García Payá
Maria Victoria Moreno Cantó

Personal Técnico / Technical Staff
Carol Serra Basante
Patricia Rodríguez García

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

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

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

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

The laboratory is focused in the identification of key receptors and genes underlying behavioral and molecular alterations involved in the occurrence of neuropsychiatric disorders (anxiety, depression, drug dependence, Parkinson, etc..) and that may represent potential new targets to treat these diseases.

To this aim, one of our major interest is to work with appropriated animal models of psychiatric and neurological alterations that were able to reflect, at least in part, certain behavioral and/or neurochemical features of the illness that they are simulating and therefore result helpful to identify whether these behavioral changes are associated to specific alterations in key proteins in the brain.

*In the last years, the laboratory has paid much attention to the role of the opioid and cannabinoid systems in the anxiety and depression-like behaviors, impulse control diseases (specially, excessive voluntary consumption of ethanol) and Parkinson's disease. We routinely used a number of methods to evaluate behavioral features of these animal models, the effects of drugs in wild type or genetically modified mice and we study functional receptor alterations using autoradiographic approaches, immunocytochemical analyses or molecular changes in gene expression by PCR or *in situ* hybridization techniques. The laboratory has been in constant relationship with groups of psychiatrists and neurologists with the purpose to establish a reciprocal bridge between preclinical and clinical research and to be able to set up a fluent interchange of information that ultimately result helpful to patients developing psychiatric and neurological diseases. This effort has been reflected in several joint publications. We hope to maintain and strengthen this type of approach to continue translational research in the neuropsychopharmacological aspects of neurological and psychiatric diseases.*

Publicaciones seleccionadas Selected Publications

Lastres-Becker, I.; Hansen, HH; Berrendero, F; de Miguel, R; Pérez-Rosado, A; Manzanares, J; Ramos, JA; Fernández-Ruiz, JJ. (2002). Loss of cannabinoid CB1 receptors and alleviation of motor hyperactivity and neurochemical deficits by endocannabinoid uptake inhibition in a rat model of Huntington's disease. **Synapse**, 44(1): 23-35.

Rubio, G; Ponce, G; Manzanares, J. (2002). Naltrexone for alcohol dependence. **The New England Journal of Medicine**, 346(17): 1329-1331.

Oliva, J; Ortiz, S; Palomo, T; Manzanares, J. (2003). Behavioural and gene transcription alterations induced by spontaneous cannabinoid withdrawal in mice. **Journal of Neurochemistry**, 85(1): 94-104.

Rubio, G; Ponce, G; Jiménez-Arriero, MA; Palomo, T; Manzanares, J; Ferre, F. (2004). Topiramate in the treatment of alcohol dependence: A Case Series. **Pharmacopsychiatry**, 37: 37-40.

Urigüen, L; Pérez-Rial, S; Ledent, CL; Palomo, T; Manzanares, J. (2004). Impaired action of anxiolytics in mice deficient in cannabinoid CB1 receptors. **Neuropharmacology**, 46(7): 966-973.

Ortiz, S; Oliva, JM; Pérez-Rial, S; Palomo, T; Manzanares, J. (2004). Differences in basal cannabinoid CB1 receptor function in selective brain areas and vulnerability to alcohol consumption between Wistar and Fawn Hooded rats. **Alcohol and Alcoholism**, 39(4): 297-302.

Oliva, JM; Urigüen, L; Pérez-Rial, S; Manzanares, J. (2005). Time course of opioid and cannabinoid gene transcription alterations induced by repeated administration with fluoxetine in the rat brain. **Neuropharmacology**, 49: 618-626.

Urigüen, L; Berrendero, F; Ledent, C; Maldonado, R; Manzanares, J. (2005). Kappa- and delta-opioid functional activities are increased in the caudate putamen of cannabinoid CB1 receptor knockout mice. **European Journal of Neuroscience**, 22(8): 2106-2110.

UMH-CSIC



PLASTICIDAD NEURONAL Y SINAPTOGENESIS

Neural plasticity and synaptogenesis

Publicaciones seleccionadas Selected Publications

Rico, B; Cavada, C. (1998). A population of cholinergic neurons is present in the macaque monkey thalamus. **European Journal of Neuroscience**, 10: 2346-2352.

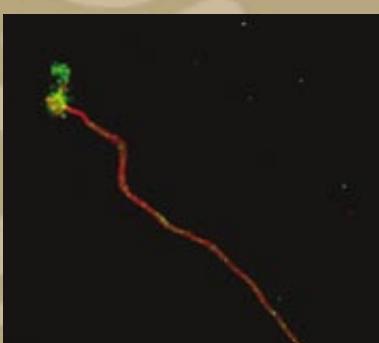
Rico, B; Xu, B; Reichardt, LF. (2002). TrkB receptor signaling is required for the establishment of GABAergic synapses in the cerebellum. **Nature Neuroscience**, 5(3): 225-233.

Braz, JM; Rico, B; Basbaum, AI. (2002). Transneuronal tracing of diverse CNS circuits by Cre-mediated induction of wheat germ agglutinin in transgenic mice. **PNAS**, 99(23): 15148-15153.

Rico, B*; Beggs, H; Schahin, D; Kimes, N; Schmidt, A; Reichardt, LF*. (2004). Control of axonal branching and synapse formation by focal adhesion kinase. **Nature Neuroscience**, 7(10): 1059-1069.

(* Co-authors).

Bamji, SX; Rico, B; Kimes, N; Reichardt, LF. (2006). BDNF mobilizes synaptic vesicles and enhances synapse formation by disrupting cadherin-beta-catenin interactions. **Journal of Cell Biology**, 174: 289-299.



Investigador Principal / Principal Investigator

Beatriz Rico

Investigadores Doctores / PhD Investigators

Roxana Bruno

Predoctorales / PhD Students

Sonia Lorenzo

Mariola R. Chacón

Carlos Sánchez-Huertas

Personal Técnico / Technical Staff

Gloria Fernández

Nuestro principal interés se centra en el estudio de los mecanismos celulares y moleculares implicados en la formación de circuitos neurales. Este proceso requiere una serie de fases estrechamente reguladas. En primer lugar, una vez que las neuronas llegan a sus tejidos diana, extienden sus axones a diferentes regiones. A continuación, estos axones arborizan de nuevo para formar un campo terminal. Finalmente, los contactos indiferenciados terminan desarrollándose para formar sinapsis maduras. Para investigar el papel que determinados genes juegan en el control de estos procesos utilizamos ratones mutantes condicionales, tanto de tejido como celulares, y combinamos técnicas histológicas, bioquímicas, biología molecular y celular. En la actualidad, nuestro grupo está enfocado en el estudio de diferentes proteínas candidatas a controlar el desarrollo axonal y la formación de sinapsis. En particular, nuestro laboratorio investiga el papel de la quinasa de adhesión focal, FAK, en la formación del árbol axonal. Además, estudiamos el papel de las neurotropinas y las neuregulinas en el desarrollo del axón y la sinaptogénesis. En el contexto de estas investigaciones, estamos interesados en la búsqueda de interrelaciones de estas moléculas a nivel funcional, es decir, en cómo se relacionan cada una de ellas para participar en los mismos eventos o en eventos antagónicos en el contexto celular. Como último objetivo, nuestro laboratorio ha abierto una nueva línea con el fin de buscar nuevas moléculas implicadas en el desarrollo de los circuitos neurales.

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

Our research focuses on the study of the cellular and molecular mechanisms controlling the development of neural networks. Brain wiring is a tightly regulated process involving a number of consecutive steps. Once immature neurons have reached their final destination, they extend axons to different regions. Subsequently, the initial axons generate additional branches to form a terminal field. Finally, undifferentiated contacts with targeted neurons will develop into mature synapses, whereas unused terminals will be eliminated. To investigate the involvement of particular genes in the regulation of these events, we utilize tissue and cell specific conditional mutant mice, using histology, biochemical, molecular and cellular biology techniques. Currently, our studies focus in studying the role of different families of molecules in controlling the axonal development and synapse formation. In particular, our laboratory investigates the role of focal adhesion kinase, FAK, in axonal arborization. In addition, we study the involvement of neurotrophins and neuregulins in axonal development and synapse formation. Following these investigations, we are also interested in how these molecules interact among them to participate in the same or opposite mechanisms in the neuron. Finally, our last aim is to search for known and unknown molecules which might be involved in the assembly of neural circuits.

There are increasing evidences suggesting that impaired neuronal circuit development might be behind some human disorders, from learning disabilities to major psychiatric and neurological illnesses such as autism, schizophrenia or Alzheimer. Thus, to understand which are the mechanisms regulating these processes is a challenge for the neuroscientist in the next coming years.

SEÑALIZACION CELULAR DURANTE LA MIGRACION NEURONAL

Cell signalling during neuronal migration

Investigador Principal / Principal Investigator

**Fernando Moya
Miguel Valdeolmillos**

Predoctorales / PhD Students
Francisco Martini



El establecimiento de circuitos corticales maduros en el cerebro de los mamíferos requiere la migración de neuronas desde los lugares de proliferación hasta las zonas de destino. Diversas mutaciones que alteran el proceso de migración neuronal se han asociado en humanos a trastornos del desarrollo cerebral, retraso mental o trastornos de conducta. Como en otros tipos celulares, en los que son mejor conocidos los mecanismos moleculares responsables del movimiento, el movimiento de las neuronas puede describirse como la integración de tres fases: elongación del proceso de guía, desplazamiento del núcleo hacia posiciones más avanzadas y, finalmente, retracción del proceso de cola.

El objetivo de nuestro trabajo se centra en determinar las vías de señalización que, en respuesta a las señales externas que guían el movimiento de las neuronas, actúan durante la migración neuronal. Algunas de estas señales están ligadas a la regulación temporal y espacial de los niveles de calcio intracelular, y es nuestro interés determinar su papel en los mecanismos de ensamblaje y desensamblaje de los componentes del citoesqueleto que tienen lugar durante los movimientos de las neuronas.

En rodajas de cerebro de ratón de edades embrionarias y en cultivos primarios de células corticales disociadas, analizamos mediante microscopía de fluorescencia convencional y multifotón los cambios de calcio y la dinámica de diversos componentes del citoesqueleto durante el proceso de migración neuronal. Esta metodología permite describir, con la suficiente resolución espacial y temporal, la respuesta de estos componentes celulares a factores responsables de la guía del movimiento neuronal, así como los cambios que tienen lugar en las diversas fases de la migración.

The formation of mature cortical circuits in the mammalian brain requires the migration of neurons from their proliferative niches to their final destination. Several mutations in genes that participate in the process of neuronal migration have been associated in humans to brain malformations, mental retardation or psychiatric diseases. As with other cell types, whose molecular mechanisms involved in cell movement are better known, neuronal movement can be described as the sequential integration of three different phases: elongation of the leading process, nuclear displacement or nucleokinesis into the leading process and retraction of the trailing process.

Our aim is focused on the description of the intracellular signalling pathways that, in response to external clues, guide the migration of neurons. Some of these signals are linked to the temporal and spatial regulation of intracellular calcium levels. It is our objective to determine the role of these signals in the molecular mechanisms that regulate the assembly and disassembly of the cytoskeletal components during the movement of neurons.

In brain slices from mouse embryos and in primary cultures of dissociated cortical cells, we analyze, by conventional and multiphoton fluorescence microscopy, the changes in calcium and the dynamics of several cytoskeletal components during the process of migration. These methods allow the spatial and temporal resolution of the response of these cellular components to factors responsible for neuronal guidance, and the changes occurring at different phases of neuronal migration.

Publicaciones seleccionadas Selected Publications

Nadal, A; Sul, Jai-Yoon; Valdeolmillos, M; McNaughton, PA. (1998). Albumin elicits calcium signals from astrocytes in brain slices from neonatal rat cortex.

J. Physiology, 509: 711-716.

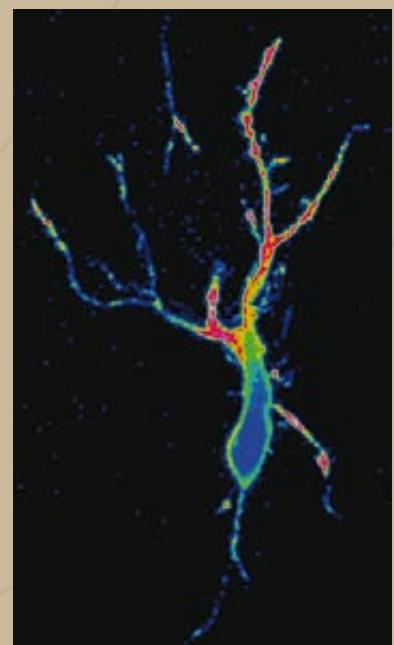
Martínez-Galán, JR; López Bendito, G; Luján, R; Shigemoto, R; Fairén, A; Valdeolmillos, M. (2001).

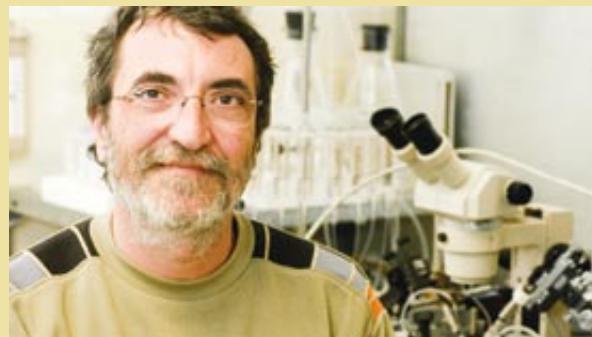
Cajal-Retzius cells in early postnatal mouse cortex selectively express functional metabotropic glutamate receptors. **Eur. J. Neurosci.**, 13: 1147-1154.

Soria, JM; Valdeolmillos, M. (2002). Receptor-activated calcium signals in tangentially migrating cortical cells.

Cerebral Cortex, 12: 831-9.

Moya, F; Valdeolmillos, M. (2004). Polarized increase of calcium and nucleokinesis in tangentially migrating neurons. **Cerebral Cortex**, 14: 610-8.





BIOFISICA Y FARMACOLOGIA DE CANALES IONICOS

Biophysics and pharmacology of ionic channels



Investigadores Principales / Principal Investigators

Fco L. Sala
Salvador Sala

Predoctorales / PhD Students

Jose A. Bernal

Personal Técnico / Technical Staff

José Mulet

Publicaciones seleccionadas Selected Publications

Sala, F; Mulet, J; Valor, LM; Criado, M; Sala, S. (2002). Effects of benzothiazepines on human neuronal nicotinic receptors expressed in xenopus oocytes. **British Journal of Pharmacology**, 136(2): 183-192.

Sala, F; Mulet, J; Choi, S; Jung, S; Nah, S; Rhim, H; Valor, LM; Criado, M; Sala, S. (2002). Effects of gingenoside Rg2 on human neuronal nicotinic acetylcholine receptors. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, 301: 1052-1059.

Sala, F; Mulet, J; Reddy, KP; Bernal, JA; Wikman, P; Valor, LM; Peters, L; König, GM; Criado, M; Sala, S. (2005). Potentiation of human $\alpha 4\beta 2$ neuronal nicotinic receptors by a Flustra foliacea metabolite. **Neuroscience Letters**, 373: 144-149.

Sala, F; Mulet, J; Sala, S; Gerber, S; Criado, M. (2005). Charged Amino Acids of the N-terminal Domain Are Involved in Coupling Binding and Gating in alpha7 Nicotinic Receptors. **J. Biol. Chem.**, 280: 6642-6647.

Criado, M; Mulet, J; Bernal, JA; Gerber, S; Sala, S; Sala, F. (2005). Mutations of a conserved lysine residue in the N-terminal domain of $\alpha 7$ nicotinic receptors affect gating and binding of nicotinic agonists. **Mol. Pharmacol.**, 68: 1669-1677.

Las líneas de investigación de nuestro grupo se centran en el estudio funcional de los canales iónicos asociados a receptores y, más concretamente, sobre el receptor nicotínico neuronal para acetilcolina (RNN). Estos estudios se realizan enfocándose en dos aspectos fundamentales:

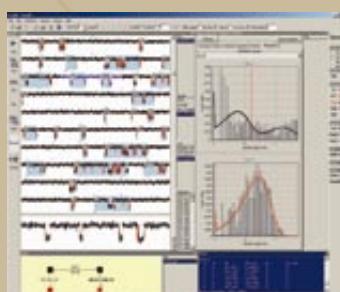
- Las relaciones entre estructura molecular y función. Mediante el uso combinado de expresión heteróloga de subunidades del receptor, mutadas o químéricas, y de técnicas electrofisiológicas (registro de corrientes macroscópicas y unitarias) estudiamos los componentes estructurales implicados en los distintos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

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

Our research interests are the functional study of ligand-gated ionic channels, mainly the neuronal nicotinic acetylcholine receptors (NNRs). The two major aspects of these studies are:

- The relationship between molecular structure and function. By combining heterologous expression of receptor subunits, wild type or mutated, and electrophysiological techniques (recordings of macroscopic and single channel currents), we study the structural components involved in different functional characteristics of NNRs, principally the structures involved in the transmission of the signal produced at the binding site towards the gate of the ionic pore. The results are analyzed in the theoretical framework of different kinetic models.

- Pharmacological properties of several substances with potential therapeutic interest. NNRs are involved in the etiopathogenesis of several neurodegenerative diseases (Alzheimer, Parkinson, etc.) and in some sociopathological behaviors (nicotine addiction). We study different drugs that could be useful in the therapy of these diseases. The primary objectives are establishing their pharmacological selectivity for different subtypes of NNRs and the study of the mechanism of action at the molecular level. For this we use both the heterologous expression of different subunit combinations of NNRs and the study of the native receptors in chromaffin cells, by using the electrophysiological techniques described above.



FISIOLOGIA DE LA CORTEZA CEREBRAL

Physiology of the cerebral cortex



Investigador Principal / Principal Investigator
María Victoria Sánchez-Vives

Predoctorales / PhD students

Juan Manuel Abolafia
María Marta Arnold
Jorge Brotons
Thomas Gener
Daniel P. Marcos
Ramón Reig
Milena Winograd

Investigadores Doctores / PhD Investigators
María Vanesa Fdez. Descalzo
Ramiro O. Vergara

La corteza cerebral realiza funciones muy distintas en sus distintas áreas que incluyen desde el procesamiento de información de distintas modalidades sensoriales hasta funciones cognitivas, desde la producción de comandos motores hasta la generación de sueño o conciencia. La actividad eléctrofisiológica subyacente se genera en una red neuronal cortical constituida por neuronas excitatorias e inhibitorias conectadas de forma recurrente. La homogeneidad de la red neuronal en las distintas áreas de la corteza contrasta con la diversidad de funciones que realiza. En nuestro grupo estamos interesados en la funcionalidad cortical, y en la integración de propiedades neuronales, sinápticas y de red que generan tanto la actividad eléctrica cortical espontánea (oscilaciones que tienen lugar durante el sueño) como la evocada (por ejemplo por un estímulo visual o auditivo). Para poder realizar esta aproximación que es a la vez celular y de sistemas (multinivel) utilizamos técnicas de registro electrofisiológico intra y extracelular en diferentes preparaciones: rodajas de cerebro mantenidas *in vitro*, registros *in vivo* durante anestesia y durante el estado despierto en animales implantados crónicamente y que realizan tareas (por ejemplo, de discriminación sensorial o navegación espacial), hasta registro electrofisiológico en humanos.

De este modo hemos podido determinar cómo la actividad espontánea cortical afecta a la plasticidad sináptica, el papel de conductancias iónicas en la generación de actividad persistente cortical, propiedades del procesamiento visual (adaptación a estímulos o plasticidad de campos receptores), los mecanismos de generación de oscilaciones rápidas (beta y gamma) en la red cortical, o el papel de la inhibición en el control de la propagación de actividad en la corteza.

El tipo de trabajo que realizamos a menudo requiere la colaboración con otros grupos, principalmente para conocer las propiedades estructurales de las neuronas o red (morfología) y con grupos de neurociencia computacional, tanto para el análisis de datos como para determinar mediante el uso de modelos la contribución de mecanismos concretos (plasticidad sináptica, corrientes iónicas) a la actividad de la red. Se trata de investigación básica, pero sus resultados pueden tener implicaciones en la comprensión de las alteraciones que transforman la actividad cortical normal en patológica (por ejemplo en epilepsia).

The cerebral cortex in its different areas performs diverse functions that range from sensory to cognitive processing, and from the generation of motor commands to eliciting consciousness. The underlying electrophysiological activity is generated by a cortical network formed by excitatory and inhibitory neurons with recurrent connections. The homogeneity of this network across different areas is in contrast with the diversity of performed functions. In our group we are interested in cortical functionality, and in the integration of neuronal, synaptic and network properties that generate both spontaneous (sleep oscillations) and evoked (visual or auditory) electrical activity.

For this cellular and systems approach we use intra and extracellular electrophysiological techniques in different preparations: *in vitro* cortical slices, *in vivo* anesthetized preparation from chronically implanted awake behaving animals, and even electrophysiological recordings in humans. In this way we have determined how cortical activity impacts synaptic plasticity, the role of ionic conductances in the generation of cortical persistent activity, visual stimuli adaptation or receptive field plasticity, mechanisms of fast oscillations (beta and gamma) generation, and the role of inhibition in the control of cortical activity propagation. Our research often requires the collaboration with other groups. On the one hand we collaborate with morphologists in order to understand the structural properties of the cells and networks that we study. On the other hand, with computational neuroscientists, not only to analyse the data but also to determine the contribution of specific mechanisms (ie synaptic

plasticity, ionic currents) to the resulting network activity by means of neural modelling. Ours is basic research, however its

results may have implications in the understanding of how normal cortical activity is transformed in epilepsy.

Publicaciones seleccionadas Selected Publications

Kim, U; Sanchez-Vives, MV; McCormick, DA. (1997). Functional dynamics of GABAergic inhibition in the thalamus. **Science**, 278: 130-134.

Sanchez-Vives, MV; McCormick, DA. (2000). Cellular and network mechanisms of rhythmic recurrent activity in neocortex. **Nat Neurosci**, 3: 1027-1034.

Sanchez-Vives, MV; Nowak, LG; McCormick, DA. (2000). Membrane mechanisms underlying contrast adaptation in cat area 17 *in vivo*. **J Neurosci**, 20: 4267-4285.

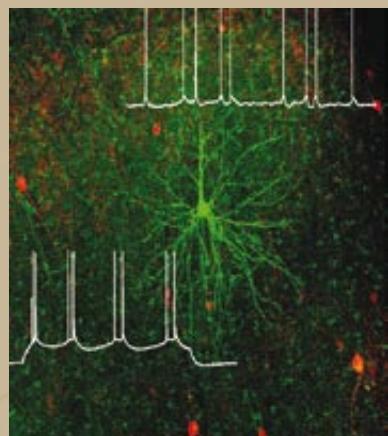
Sanchez-Vives, MV; Nowak, LG; McCormick, DA. (2000). Cellular mechanisms of long-lasting adaptation in visual cortical neurons *in vitro*. **J Neurosci**, 20: 4286-4299.

Compte, A; Sanchez-Vives, MV; McCormick, DA; Wang, XJ. (2003). Cellular and network mechanisms of slow oscillatory activity (<1 Hz) and wave propagations in a cortical network model. **J Neurophysiol**, 89: 2707-25.

Amigo, J; Szczepanski; Wajnryb, E; Sanchez-Vives, MV. (2004). Estimating the entropy rate of spike trains via Lempel-Ziv complexity. **Neural Computation**, 16: 717-736.

Descalzo, VF; Nowak, LG; Brumberg, JC; McCormick, DA; Sanchez-Vives, MV. (2005). Slow adaptation in fast-spiking neurons of visual cortex. **J Neurophysiol**, 93: 1111-1118.

Sanchez-Vives, MV; Slater, M. (2005). From presence to consciousness through virtual reality. **Nat Rev Neurosci**, 6: 332-339.





NEUROGENETICA MOLECULAR Molecular neurogenetics

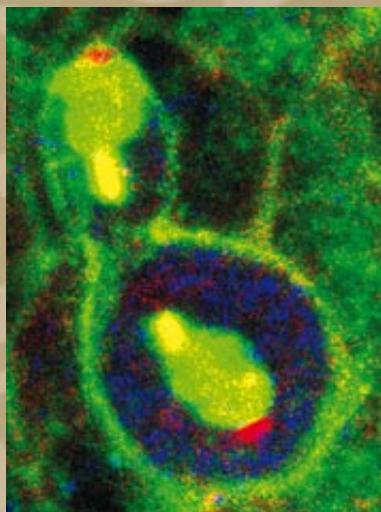
Publicaciones seleccionadas Selected Publications

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

Ceron, J; Gonzalez, C; Tejedor, FJ. (2001). Patterns of cell division and expression of asymmetric cell fate determinants in the postembryonic neuroblast lineage of Drosophila. **Dev. Biol.**, 230: 125-138.

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

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



Investigador Principal / Principal Investigator **Francisco Tejedor**

Investigadores Doctores / PhD Investigators
Bárbara Hämmerle

Predoctorales / PhD Students
Jordi Colonques
Yania Yañez

Personal Técnico / Technical Staff
Mª del Mar Beltrá

Una de las preguntas actuales más relevantes de la Neurobiología del desarrollo es cómo se genera el gran número y diversidad celular del cerebro de una manera espacio-temporal tan precisa. Nuestro trabajo se centra en la regulación de la proliferación de las células progenitoras neurales y la neurogénesis. Estamos particularmente interesados en entender cómo se regula el balance entre proliferación y diferenciación durante el desarrollo del sistema nervioso dado lo esencial que es tanto para su crecimiento apropiado como para su forma y función. Nuestro objetivo es identificar los genes y desvelar los mecanismos moleculares que subyacen a los mencionados procesos celulares. Con este fin estamos desarrollando el uso de los centros proliferativos del cerebro larvario de Drosophila como sistema experimental de forma que los genes y mecanismos en él identificados son posteriormente ensayados en vertebrados (pollo y ratón).

Siguiendo esta aproximación experimental hemos identificado al gen Minibrain (Mnb, también llamado DyrkIA en vertebrados) como un importante regulador de la proliferación de progenitores y la neurogénesis en Drosophila. En este gen se codifica una familia de protein-quinasas muy conservada evolutivamente y que interpreta varias funciones a lo largo del desarrollo del cerebro, en el estudio de algunas de las cuales, proliferación y diferenciación neuronal, nos estamos centrando. El gen Mnb ha despertado también mucho interés por ser uno de los candidatos más interesantes que se ha relacionado con alguna neuropatología del Síndrome de Down (SD). Dado que el SD se genera por triplicación del cromosoma 21, estamos usando varios modelos experimentales para determinar en qué forma y medida un exceso de función de Mnb podría generar alteraciones neurobiológicas reminiscientes de las neuropatologías del SD, en particular, déficit neuronal y atrofia dendrítica.

One of the most important issues in developmental neurobiology is to elucidate how the large number and wide cellular diversity of the brain is generated in such a precise spatio-temporal manner. Our work focuses on the regulation of neural progenitor cells proliferation and neurogenesis. We are particularly interested on the regulation of the balance between proliferation and cell differentiation during the development of the nervous system since this is essential for its proper growth, shape, and function. Our goal is to identify genes and to unravel molecular mechanisms underlying these cellular processes. At this end, we are using the proliferation centers of the larval optic lobe of Drosophila as an experimental model system. The evolutionary conservation of the genes and mechanisms identified in this system are subsequently assessed in vertebrates (chick and mouse).

Following this approach, we have identified the gene Minibrain (Mnb, also called DyrkIA in vertebrates) as a major regulator of neural progenitor cell proliferation and neurogenesis in Drosophila. Mnb encodes a very well evolutionary conserved family of protein-kinases, which play several functions through brain development. We are focusing on its role in neurogenesis and neuronal differentiation. Mnb has also raised great interest because it is one of the most interesting candidate genes which has been related to the neuropathologies of Down Syndrome (DS). Since DS is originated by triplication of chromosome 21, we are using experimental models to determine how an excess of Mnb function can generate neurobiological alterations reminiscent of DS neuropathologies, particularly, neuronal deficit and dendritic atrophy.

REGULACION DE LA EXPRESION GENICA Y PLASTICIDAD SINAPTICA

Regulation of gene expression and synaptic plasticity



Investigador Principal / Principal Investigator

Angel Barco

Investigadores Doctores / PhD Investigators

Miquel L. De Armantia
José L. Atalaya

Predoctorales / PhD Students

Dragana Jancic
Petra Gromova
José Viosca

Personal Técnico / Technical Staff
Román Olivares

Administración / Administrative Staff
Marusa Arencibia

Publicaciones seleccionadas Selected Publications

Levine, AA; Guan, Z; Barco, A; Xu, S; Kandel, ER; Schwartz, JH. (2005). CREB binding protein controls response to cocaine by acetylating histones at the fosB promoter in the mouse striatum. **PNAS**, 102(52): 19186-91.

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

Lang, C; Barco, A; Zablow, L; Kandel, ER; Siegelbaum, SA; Zakharenko, S. (2004). Transient expansion of synaptically connected dendritic spines upon induction of hippocampal long-term potentiation. **PNAS**, 101(47): 16665-70.

Gao, Y; Deng, K; Ho, J; Bryson, JB; Barco, A; Nikulina, E; Spencer, T; Mellado, W; Kandel, ER; Filbin, MT. (2004). Activated CREB is sufficient to overcome inhibitors in myelin and promote spinal axon regeneration in vivo. **Neuron**, 44(4): 609-621.

Pham, TA; Graham, SJ; Suzuki, S; Barco, A; Kandel, ER; Gordon, B; Lickey, ME. (2004). A semi-persistent adult ocular dominance plasticity in visual cortex is stabilized by activated CREB. **Learning and memory**, 11(6): 738-747.

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

Barco, A; Pittenger, C; Kandel, ER. (2003). CREB, memory enhancement and the treatment of memory disorders: promises, pitfalls and prospects. **Expert Opinion on Therapeutic Targets**, 7(1): 101-14.

Barco, A; Alarcon, JM; Kandel, ER. (2002). Expression of constitutively active CREB protein facilitates the late phase of long-term potentiation by enhancing synaptic capture. **Cell**, 108(5): 689-703.

En nuestro laboratorio estamos interesados en los mecanismos moleculares que permiten el aprendizaje y la formación de nuevos recuerdos. También investigamos cómo un mal funcionamiento de estos mecanismos puede dar lugar a importantes patologías del sistema nervioso. Concretamente, nuestra investigación se centra en las siguientes dos áreas:

- Papel de la expresión génica regulada por CREB en plasticidad sináptica, memoria y neuroprotección contra enfermedades neurodegenerativas. 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 que a su vez dependen de cambios en expresión génica. Estudios en diversos organismos indican que la ruta de activación de CREB forma parte esencial del interruptor molecular que convierte las memorias a corto plazo en memorias a largo plazo. Además, alteraciones en la ruta de activación de CREB parecen jugar un papel crítico en algunas neuropatologías, tales como la neurodegeneración en la enfermedad de Huntington y el retraso mental en el síndrome de Rubinstein-Taybi. En nuestro laboratorio investigamos la participación de la familia de factores de transcripción a la que pertenece CREB en estos procesos usando una aproximación multidisciplinaria basada en la generación y caracterización de ratones manipulados genéticamente.

- Memoria y el remodelado de la cromatina. En el laboratorio, estamos interesados en explorar la contribución del remodelado de cromatina en la perpetuación de cambios sinápticos y estabilidad de las memorias, especialmente en el papel del coactivador transcripcional CBP, una acetilasa de histonas, en estos procesos. La acetilación de nucleosomas representa un mecanismo de marcaje epigenético de la cromatina que puede regular cambios a largo plazo en la transcripción de genes necesarios para modificaciones duraderas de la función sináptica.

We are interested in the molecular mechanisms underlying memory storage, the remarkable capability that allows the adaptation of animals to their ever-changing environment. We also investigate how the malfunction of these molecular cascades may lead to pathological situation in the nervous system. Our research focuses on the following two areas:

- Role of CREB-dependent gene expression in synaptic plasticity, learning and memory and neuroprotection against neurodegenerative diseases. Alterations in patterns of gene expression are thought to underlie the long-lasting changes in the strength of synaptic connections between neurons responsible for the encoding of memories in the nervous system. Studies in different organisms indicated that the CREB family of transcription factors is one of the core components in the molecular switch that stabilizes long-term forms of synaptic plasticity and converts short- to long-term memory. In addition, the disruption of CREB-dependent gene expression seems to have a critical role in the pathogenesis of some neurological disorders, such as Huntington disease and the Rubinstein-Taybi syndrome. We are investigating the details of the participation of the CREB family of transcription factors in these processes using a multidisciplinary approach based in the generation and characterization of transgenic and knockout mice.

- Chromatin remodeling and long-term synaptic plasticity and memory. We are interested in exploring the contribution of chromatin remodeling to the perpetuation of synaptic changes and memory stability and particularly in the role of the CREB co-activator, CBP in these processes. The acetylation of nucleosomes provides a mechanism for epigenetic marking of the chromatin that might well underlie the long-term transcriptional effects in specific loci required for long-term changes in gene expression underlying the stable modification of synaptic function.



**Publicaciones seleccionadas
Selected Publications**

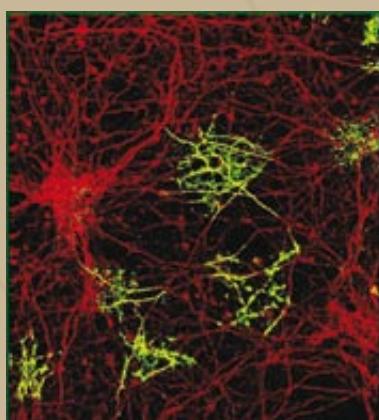
Cabedo, H; Macian, F; Villarroya, M; Escudero, JC; Martínez-Vicente, M; Knecht, E; Armengod, ME. (1999). The Escherichia coli *trmE* (*mmE*) gene, involved in tRNA modification, codes for an evolutionary conserved GTPase with unusual biochemical properties. **EMBO J.**, 18(24): 7063-7076.

Cabedo, H; Luna, C; Fernández, AM; Gallar, J; Ferrer-Montiel, A. (2002). Molecular determinants of the sensory and motor-neuron derived factor insertion into plasma membrane. **J. Biol Chem.**, 277(22): 19905- 19912.

Caprini, M; Gomis, A; Cabedo, H; Planells-Cases, R; Belmonte, C; Viana, F; Ferrer-Montiel, A. (2003). GAP43 stimulates inositol trisphosphate-mediated calcium release in response to hypotonicity. **EMBO J.**, 22(12): 3004- 3014.

Cabedo, H*; Carteron, C; Ferrer-Montiel, A. (2004). Oligomerization of the sensory and motor neuron-derived factor prevents protein O-glycosylation. **J. Biol Chem.**, 279(32): 33623- 33629 (* Co-authors).

De la Peña, E; Malkia, A; Cabedo, H; Belmonte, C; Viana, F. (2005). The contribution of TRPM8 channels to cold sensing in mammalian neurones. **J. Physiol.**, 567(Pt 2): 415-26.



**CONTROL MOLECULAR DE LA
MIELINIZACIÓN AXONAL**

**Molecular control of
axonal myelination**

Investigador Principal / Principal Investigator

Hugo Cabedo

Predctorales / PhD Students

Christelle Carteron
Maria Pertusa

Personal Técnico / Technical Staff

Consuelo M. Moratalla

Una rápida respuesta a las cambiantes condiciones físicas o biológicas del medio ambiente incrementa las posibilidades de supervivencia y reproducción de los seres vivos. En los animales esta respuesta la da el sistema nervioso, por lo que un incremento en la velocidad del impulso nervioso puede tener como consecuencia un aumento del éxito reproductivo. 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. Algunos animales, como los calamares gigantes, han disminuido la resistencia del axón aumentando enormemente su diámetro. En sistemas nerviosos más complejos, como el de los vertebrados superiores, esto supondría un incremento en más de 100 veces su volumen, lo que resulta totalmente inviable. Para incrementar 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 se ha conseguido mediante el depósito de grandes cantidades de membrana plasmática hipertrofiada de células vecinas especializadas (oligodendrocitos o células de Schwann). Recientemente se ha establecido que la decisión de si un axón será o no mielinizado y cual será el grosor de su capa de mielina depende de los niveles que este expresa de un tipo de proteína de la familia de las neuregulinas.

En nuestro grupo tratamos de esclarecer los mecanismos moleculares por los que las neuregulinas y otras proteínas controlan la mielinización axonal. Nuestra meta es poder utilizar esta información para desarrollar estrategias novedosas en el tratamiento de enfermedades desmielinizantes como la esclerosis múltiple. Nuestros objetivos concretos son: i) caracterizar el papel de las neuregulinas en la mielinización utilizando co-cultivos neurona glía y transgénesis en ratón, ii) identificar nuevas isoformas de neuregulinas y nuevos genes implicados en mielinización mediante técnicas de genómica y proteómica, y iii) validar las neuregulinas y los nuevos genes identificados como modelos moleculares para el desarrollo de fármacos promielinizantes en modelos animales de esclerosis múltiple.

A fast response to changes in environmental conditions increases the fitness and reproductive success of organisms. In animals, the response is mainly mediated by the activity of the nervous system. Consequently, an increase in the velocity of nerve impulse propagation could increase the fitness and reproductive success of a particular species. Conduction velocity is inversely proportional to both the electrical resistance encountered in the axon and the capacitance of the plasma membrane surrounding the axon. Cephalopods such as the giant squid reduced this resistance by evolving neurons with axons of very large diameter. In the more complex brains of higher vertebrates this would produce a 100 fold increase in the total volume of the nervous system, rendering an organism unviable. To improve the nerve impulse velocity without modifications in axonal diameter it is necessary to decrease the capacitance by increasing the thickness of the membranes surrounding each axon. This is accomplished by depositing large amounts of hyper-trophic plasma membranes from specialized neighbouring cells (oligodendrocytes and Schwann cells). Recently it has been shown that the decision whether or not an axon is myelinated and its thickness depends on the amount of a particular type of neuregulin expressed on its surface.

The goal of our research group is to unveil the molecular mechanisms involved in the control of myelinization by neuregulins and other signalling molecules. Our aim is to use this information to develop novel therapeutic strategies for demyelinating diseases such as multiple sclerosis. Our objectives are: i) To characterize the role of neuregulins in myelinization using neuron-glia co-cultures and mice transgenesis; ii) To identify novel isoforms of neuregulin and new genes involved in myelinization through genomic and proteomic approaches and iii) To validate the use of neuregulins and the products of the new identified genes as molecular scaffolds to develop new drugs with pro-myelinating activity in animal models of multiple sclerosis.

PROTEINAS PDZ Y REDES DE SEÑALIZACION DURANTE LA ESPECIFICACION DE IDENTIDADES NEURONALES

PDZ proteins and signaling networks during the specification on neuronal identities



Investigador Principal / Principal Investigator
Ana Carmena

Personal Técnico / Technical Staff
Stephan Speicher

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

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

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

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

During the development of the nervous system a great diversity of neuronal types is generated. Indeed, the human brain has more than 100.000 millions of neurons, most of them specified during the embryonic development. Unraveling the molecular mechanisms that underlie the acquisition of neuronal identities is the main objective of our group.

Specifically, we are interested in analyzing the mechanisms of cross-talk between the signal transduction pathways involved in the generation of cellular diversity. This will allow us to discover the functional signaling networks established within the cell and the key nodes within the networks required for their formation and regulation. In this context, PDZ domain-containing proteins (PSD-95, Dlg, ZO-1) have a special interest for us. PDZ proteins are usually associated to the cell membrane at particular submembrane locations, such as cellular junctions and synapses. It is frequent the formation of supramolecular complexes around PDZ-based scaffolds. Indeed, numerous PDZ proteins contribute to the anchoring of proteins to the membrane, to the clustering of receptor and channels, and also to increase the efficacy and fidelity of signal transduction pathways. Thus, PDZ proteins are excellent candidates as points of cross-communication between signaling pathways.

*Our group analyzes the function of PDZ proteins, including the PDZ protein Canoe/AF-6, during fundamental biological processes for the generation of cellular identities, such as asymmetric cell divisions and morphogenesis. To implement this project, we use a multidisciplinary approach that combines different techniques of Genetics, Cellular Biology, Biochemistry and Molecular Biology. The embryonic development of *Drosophila melanogaster* is our model system.*

Malfunction of PDZ-proteins has been associated to cancer and numerous neuropathologies, including schizophrenia, deafness, Parkinson and Alzheimer. Thus, the results of our analysis could contribute to clarify the failures that underlie such diseases, as well as to improve the design of therapeutic agents directed to correct those pathologies.

Publicaciones seleccionadas Selected Publications

Carmena, A; Bate, M; Jiménez, F. (1995). Lethal of scute, a proneural gene, participates in the specification of muscle progenitors during *Drosophila* embryogenesis. **Genes Dev.**, 9: 2373-2383.

Martín-Bermudo, MD*; Carmena, A*; Jiménez, F. (1995). Neurogenic genes control gene expression at the transcriptional level in early neurogenesis and in mesectoderm specification. **Development**, 121: 219- 224. (* Co-authors).

Carmena, A; Gisselbrecht, S; Harrison, J; Jiménez, F; Michelson, AM. (1998). Combinatorial Signalling Codes for the Progressive Determination of Cell Fates in the *Drosophila* Embryonic Mesoderm. **Genes Dev.**, 12: 3910- 3922.

Carmena, A; Murugasu-Oei, B; Menon, D; Jiménez, F; Chia, W. (1998). Inscuteable and numb mediate asymmetric muscle progenitor cell divisions during *Drosophila* myogenesis. **Genes Dev.**, 12: 304- 315.

Speicher, S; García-Alonso, L; Carmena, A; Martín-Bermudo, MD; de la Escalera S; Jiménez F. (1998). Neuractin Functions in Concert with Other Identified CAMs in Growth Cone Guidance in *Drosophila*. **Neuron**, 20: 221- 233.

Halfon, MS; Carmena, A; Gisselbrecht, S; Sackerson, CM; Jiménez, F; Baylies, MK; Michelson, AM. (2000). Ras pathway specificity is determined by the integration of multiple signal-activated and tissue-restricted transcription factors. **Cell**, 103: 63-74.

Carmena, A; Buff, E; Halfon, MS; Gisselbrecht, S; Jiménez, F; Baylies, MK; Michelson, AM. (2002). Reciprocal regulatory interactions between the Notch and Ras signaling pathways in the *Drosophila* embryonic mesoderm. **Dev.Biol.**, 244: 226-242.

Carmena, A; Baylies, M. (2005). The Development of the *Drosophila* Larval Somatic Musculature. In , H. Sink editor. Landes Bioscience.





COMPUTACION Y DINAMICA DE CIRCUITOS CORTICALES

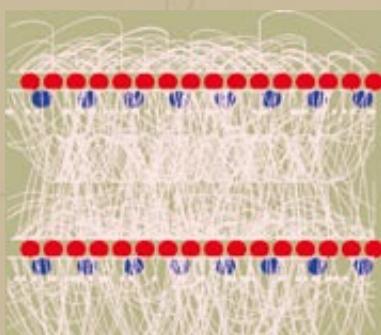
Computation and dynamics of cortical circuits

Publicaciones seleccionadas Selected Publications

Compte, A; Brunel, N; Goldman-Rakic, PS; Wang, XJ. (2000). **Cerebral Cortex**, 10: 910- 923.

Compte, A; Constantinidis, C; Tegnér, J; Raghavachari, S; Chafee, MV; Goldman-Rakic, PS; Wang, X-J. (2003). **Journal of Neurophysiology**, 90: 3441- 3454.

Compte, A; Sanchez-Vives, MV; McCormick, DA; Wang, X-J. (2003). **Journal of Neurophysiology**, 89: 2707- 2725.



Investigador Principal / Principal Investigator

Albert Compte

Investigadores Doctores / PhD Investigators

Gabriel D. Puccini

Predoctorales / PhD Students

Joan Salvador Ardid

La corteza cerebral constituye la estructura del cerebro que más se ha desarrollado en los humanos en relación a otros mamíferos. Por ello resulta fundamental entender qué mecanismos operan en la corteza cerebral y de qué forma están relacionados con aspectos dinámicos de la actividad eléctrica neuronal y con las computaciones que se llevan a cabo durante la función de este órgano.

Nuestro grupo aborda el estudio de las propiedades computacionales y dinámicas de circuitos de neuronas en la corteza cerebral por medio de técnicas de simulación computacional de redes biológicas. Nuestros modelos contienen detalle neurofisiológico explícito de los mecanismos corticales para de ese modo relacionarse de forma directa con resultados experimentales en preparaciones *in vitro* y en el animal anestesiado y en comportamiento.

En particular centramos nuestras investigaciones sobre tres líneas concretas. Por un lado estudiamos los mecanismos de la red cortical local que participan en la generación de ritmos lentos (< 1 Hz), característicos del sueño de onda lenta y que también se observan en preparaciones *in vitro*. El estudio de esta actividad emergente puede determinar las diferencias funcionales entre la red local de distintas áreas corticales y, por ejemplo, su distinto carácter epileptogénico. También estudiamos de qué modo los mecanismos sinápticos y celulares identificados en la corteza modifican la actividad eléctrica del circuito y qué ventajas computacionales ello conlleva. Se ha adelantado que este tipo de mecanismos pudieran tener un papel fundamental en aspectos perceptuales como la adaptación al contraste o la ley de Weber.

Finalmente, otro de los focos de actividad de nuestro grupo es el estudio de los mecanismos de red que participan en la atención visual selectiva. Para ello hemos construido un modelo de dos áreas corticales interconectadas basado en las hipótesis actuales sobre los mecanismos de acción de la atención selectiva, y con él estamos explorando la compatibilidad de los resultados experimentales en este campo y su base mecanística. Nuestros resultados permiten entender observaciones experimentales aparentemente contradictorias dentro de un marco conceptual consistente y explícito a nivel de mecanismos. Estos modelos ponen a prueba de forma cuantitativa nuestra comprensión conceptual de los procesos cognitivos en el cerebro.

The cerebral cortex is the structure of the brain that has evolved the most in humans as compared to other mammals. It is thus fundamental to understand what mechanisms operate in the cerebral cortex and how they are related with dynamical aspects of neuronal activity and with the computations that are hosted in this organ.

*Our group approaches the study of the computational and dynamical properties of neuronal circuits in the cerebral cortex through the usage of computational simulations of biological neuronal networks. Our models contain explicit neurophysiological detail of the cortical mechanisms in order to relate directly with experimental results from *in vitro* preparations and from anesthetized and behaviourally active animals.*

*In particular, we focus our investigations on three research lines. On the one hand, we are interested in exploring the local circuit mechanisms that participate in the generation of slow cortical rhythms (< 1 Hz), observed during slow-wave sleep as well as in *in vitro* preparations. The study of the causes of this emergent network activity can help understand the functional differences between the local network in different cortical areas and, for instance, their epileptogenous character. We are also interested in how synaptic and cellular mechanisms of the cerebral cortex modify the circuit's electrical activity and what computational advantages ensue. It has been advanced that these mechanisms could play an important role in perceptual aspects such as contrast adaptation or Weber's law.*

Finally, another focus of our research is the study of network mechanisms that participate in visual selective attention. To this end, we have built a model of two interacting cortical areas based on current mechanistic hypotheses of selective attention, and we are using it to explore the compatibility of the experimental results in this field and their mechanistic basis. Our results show how apparently contradictory experimental observations can be understood within a consistent, mechanistically explicit computational model. Such models provide quantitative tests for our conceptual understanding of cognitive processes in the brain.

PATOLOGIAS MEDULARES

Medullary Pathologies



Investigador Principal / Principal Investigator

Minerva Giménez y Ribotta

Predoctorales / PhD Students

Esther Mancheño

Marta R. de la Encarnación

Personal Técnico / Technical Staff

Vanesa Escudero

Publicaciones seleccionadas

Selected Publications

Giménez y Ribotta, M; Revah, F; Pradier, L; Loquet, I; Mallet, J; Privat, A. (1997). Prevention of motoneuron death by adenovirus-mediated neurotrophic factors. **J Neurosci Res**, 48: 281-285.

Dumoulin, A; Privat, A; Giménez y Ribotta, M. (2000). Transplantation of embryonic raphe cells regulates the modifications of the GABAergic phenotype occurring in the injured spinal cord. **Neuroscience**, 95: 173-182.

Giménez y Ribotta, M; Provencher, J; Feraboli-Lohnherr, D; Rossignol, S; Privat, A; Orsal, D. (2000). Activation of locomotion in adult chronic spinal rats is achieved by transplantation of embryonic raphe cells reinnervating a precise cord level. **J Neurosci**, 20: 5144-5152.

Menet, V; Prieto, A; Privat, A; Giménez y Ribotta, M. (2003). Axonal plasticity and functional recovery after spinal cord injury in mice deficient in both GFAP and Vimentin genes. **PNAS**, 100: 8999-9004.

Los traumatismos medulares y los procesos degenerativos de la médula espinal constituyen hoy una de las mayores causas de discapacidad que afecta a un número creciente de enfermos.

Nuestro grupo se interesa, por un lado, a los procesos secundarios a un traumatismo medular y, por otro, a aquéllos que acompañan la degeneración de motoneuronas, cuyo prototipo es la esclerosis lateral amiotrófica. Con ello pretendemos desarrollar posibles estrategias terapéuticas para ambas patologías.

Utilizamos un abordaje multidisciplinar que incluye modelos animales de estas enfermedades o lesiones medulares, donde caracterizamos la fisiopatología del proceso, desde el punto de vista anatómico y funcional, o estudios *in vitro*, donde valoramos aspectos concretos de estos procesos, y sobre los que se pueden aplicar diferentes estrategias. Utilizamos, por lo tanto, técnicas anatómicas y de inmunocitoquímica, cultivos celulares, técnicas de trasplante intramedular y pruebas de comportamiento animal en roedores.

En concreto, dado que algunos aspectos son comunes a ambas patologías, como la muerte neuronal, nuestro interés se centra en una terapia celular sustitutiva o compensatoria. Para ello, nos hemos fijado en la potencialidad de las células madre, que pretendemos dirigir u orientar su diferenciación hacia un fenotipo neuronal concreto. En este sentido utilizamos células embrionarias de roedores o también células de origen humano para aislar progenitores neurales.

Nuestra línea de trabajo pretende, por un lado, contribuir al conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos implicados en estos procesos, traumáticos o degenerativos, y por otro, estudiar la potencialidad de células pregenitoras como una estrategia de terapia y valorar su eficacia terapéutica sobre estos modelos animales.

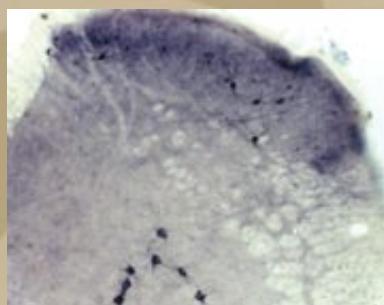
Traumatic and degenerative processes in the spinal cord are currently a major cause of disability in an increasing number of patients.

Our interest in the lab is focused, on the one hand, on the processes secondary to medullary trauma and, on the other hand, on motoneuron degeneration, whose prototype is amyotrophic lateral sclerosis. Thus, our purpose is to develop possible therapeutic strategies for these pathologies.

*We use multidisciplinary approaches including animal or lesion models of these pathologies to characterize the physiopathological processes by using anatomic and functional analyses; models *in vitro* for evaluating specific points involved in these processes in which different strategies may be applied. Anatomical and immunocytochemical techniques are used together with cellular cultures, transplantation or behaviour tests in rodents.*

In particular, since some aspects such as neuronal death are common to both pathologies, our interest is focused on a substitutive or compensatory cellular therapy. Thus, our focus of attention is the potentiality of stem cells that we intend to differentiate to specific neuronal phenotypes. In this context, we use mice or human embryonic cells for isolating neural progenitors.

On the one hand, we expect to further our knowledge of physiopathological mechanisms involved in traumatic and degenerative processes and, on the other hand, to study the potential of progenitor cells as a cell therapy strategy, and to evaluate their efficacy in these animal models.





TRANSDUCCION SENSORIAL MECANICA EN MAMIFEROS

Mechanotransduction in mammals

Publicaciones seleccionadas Selected Publications

Lagnado, L; Gomis, A; Job, C. (1996). Continuous vesicle cycling in the synaptic terminal of retinal bipolar cells. **Neuron**, 17: 957-967.

Gomis, A; Valdeolmillos, M. (1998). Regulation by tolbutamide and diazoxide of the electrical activity in mouse pancreatic B-cells recorded in vivo. **British Journal of Pharmacology**, 123: 443-448.

Gomis, A; Burrone, J; Lagnado, L. (1999). Two actions of calcium regulate the supply of releasable vesicles at the ribbon synapse of retinal bipolar cells. **Journal of Neuroscience**, 19: 6309-6317.

Neves, G*; Gomis, A*; Lagnado, L. (2001). Calcium influx selects the fast mode of endocytosis in the synaptic terminal of a retinal bipolar cell. **PNAS**, 98: 15282-15287. (* Co-authors).

García-Martínez, C; Humet, M; Planells-Cases, R; Gomis, A; Caprini, M; Viana, F; Della Peña, E; Sanchez-Baeza, F; Carbonell, T; De Felipe, C; Pérez-Payá, E; Belmonte, C; Messeguer, A; Ferrer-Montiel, A. (2002). Attenuation of chemical and thermal nociception and hyperalgesia by novel VR1 blockers. **PNAS**, 99: 2374-2379.

Caprini, M*; Gomis, A*; Cabedo, H; Planells, R; Belmonte, C; Viana, F; Ferrer-Montiel, A. (2003). GAP43 stimulates inositol-trisphosphate-mediated calcium release in response to hypotonicity. **EMBO Journal**, 22 (12): 3004-3014. (* Co-authors).

Gomis, A; Pawlak, M; Balazs, EA; Schmidt, R; Belmonte, C. (2004). Effects of different molecular weight elastoviscous hyaluronan solutions on articular nociceptive afferents. **Arthritis & Rheumatism**, 50 (1): 314-26.

Xiangdong, C; Talley, EM; Patel, N; Gomis, A; McIntire, WE; Dong, B; Viana, F; Garrison, JC; Bayliss, DA. (2006). Inhibition of a background potassium channel by Gq-protein alpha-subunits. **Proc Natl Acad Sci USA**, 103(9): 3422-3427.

Investigador Principal / Principal Investigator

Ana Gomis

Personal Técnico / Technical Staff

Ana Miralles

La primera etapa en la producción de la sensación de dolor tras un estímulo lesivo es la activación una población específica de neuronas sensoriales primarias denominadas "neuronas nociceptoras". Basándose en la modalidad de energía a la que responden preferentemente, se distinguen neuronas nociceptoras sensibles a estímulos mecánicos, químicos y térmicos. La detección de los estímulos mecánicos nocivos es muy importante en la sensación de dolor y, por otro lado, la hiperalgésia mecánica (donde estímulos inocuos son dolorosos) se considera un importante problema clínico tras procesos inflamatorios y traumáticos. Sin embargo, las moléculas y mecanismos implicados en la transducción mecánica siguen siendo poco conocidos. También se desconoce las diferencias estructurales y funcionales entre los mecanoreceptores de bajo y alto umbral responsables de las sensaciones mecánicas inocuas y dolorosas, respectivamente.

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

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

The first step in pain sensation is the activation by noxious stimuli of a subpopulation of primary sensory neurons named "nociceptive neurons". Based upon the form of energy to which they respond preferentially, nociceptive neurons have been classified as sensitive to mechanical, irritant chemicals and thermal stimuli. The detection of noxious mechanical stimuli is an important element in pain induction, and mechanical allodynia (where normal stimuli become painful) is an important clinical problem.

Mechanotransduction remains less well understood in molecular and functional terms than the detection of thermal and chemical stimuli, where many receptors have been cloned. We also ignore the reasons for threshold differences between low and high threshold mechanoreceptors that encode innocuous and noxious mechanical forces respectively.

This project will focus on the characterisation, in cultured neurons of the trigeminal and dorsal root ganglion, of cells that respond to low and to high intensity mechanical stimuli. In parallel, we will work on the identification and characterisation of the responses of the TRP channels evoked by mechanical stimulus. Several stretch activated TRP channels have been cloned recently and the TRPs channels are firm candidates to be sensory mechanotransduction channels. We use single cell electrophysiology and Ca²⁺ imaging at sensory neurones and after transfection of TRP channels in mechanically-insensitive HEK293 cells. Moreover, we use molecular biology approaches in collaboration with Dr. Hugo Cabedo's group at the INA.

Finally, the effects of drugs and blockers of the identified channels will be tested and validated in low and high threshold sensory afferents of the knee joint recorded in anesthetized rats. This last step is very important in the establishment of new therapies against pain.

ESPECIFICACION NEURONAL Y GUIA AXONAL EN EL SISTEMA VISUAL DE MAMIFEROS

Neural specification and axon guidance in the mammalian visual system



Investigador Principal / Principal Investigator

Eloisa Herrera

Postdoctoral / Postdoc
Cristina G. Frigola

Predoctorales / PhD Students

M^a Isabel Carreres
Augusto Escalante

Personal Técnico / Technical Staff
Celia Vega

Para el perfecto desarrollo y funcionamiento de un cerebro adulto es esencial que los axones de los distintos tipos neuronales que integran el sistema nervioso crezcan y se dirijan hacia los lugares en los que establecerán sinapsis con otras neuronas.

Nuestro grupo está interesado en identificar las bases moleculares que determinan la definición de la trayectorias axonales durante el desarrollo del sistema nervioso. Para ello, empleamos un abordaje multidisciplinar que incluye genética de ratón, estudios anatómicos y análisis de expresión génica diferencial en cultivos de tejidos y en el animal intacto, utilizando como modelo las trayectorias de las fibras ópticas del sistema visual del ratón.

En particular, nos centramos en la decisión binaria que han de adoptar los axones retinianos de cruzar o no la línea media cerebral al llegar al quiasma óptico y en analizar cómo, posteriormente, consiguen llegar hasta sus destinos finales en ambos lados del cerebro. La divergencia axonal en la línea media es crítica para la definición de un gran número de funciones del cerebro maduro incluyendo la interpretación sensorial o la coordinación de la locomoción ya que muchas dependen de una buena comunicación entre los dos hemisferios cerebrales.

Nuestra línea de trabajo pretende contribuir a establecer las bases bioquímicas que determinan que los axones elijan preferentemente ciertas trayectorias durante el establecimiento de sus rutas, con especial énfasis en la definición de la lateralidad del sistema nervioso. Además, los resultados que se deriven de nuestras investigaciones ayudarán a comprender algunas anomalías en las que aparece una alteración de las vías visuales, como es el caso del albinismo.

Debido a que los genes encargados de controlar la proyección retinal en la línea media son también responsables de malformaciones cerebrales graves como la holoprosencefalia o la espina bífida, nuestros estudios sobre el funcionamiento de estos genes reforzarán el conocimiento de este tipo de anomalías, abriendo también con ello la posibilidad de prevenirlas.

The proper development and connectivity of an adult brain need the extension and guide of neuronal axons to their targets where they will establish appropriate synapses.

In the lab we are interested in the molecular mechanisms underlying axon guidance during the development of the nervous system. We apply a multidisciplinary set of approaches ranging from mouse genetics, anatomic studies and gene delivery in vitro and in vivo using the mouse visual system as a model.

In particular, we focus on the binary decision of crossing or not the midline that retinal axons must take when they arrive to the optic chiasm and how later they reach their final target at both sides of the brain. The divergence of different types of axons at the midline is critical since many features of mature neural function - including the interpretation of sensory information and the coordination of locomotion - depend on coherent communication between the two halves of the nervous system.

Thus, in general, our work will contribute to determine the biochemical basis of axon navigation emphasizing on the establishment of the laterality in the nervous system. In addition, our investigations will have implications for the study of anomalies due to the disruption of visual routes by genetic perturbations found in such conditions as albinism. Finally, since regulatory genes controlling the retinal trajectory at the midline are also responsible for severe malformations as holoprosencephaly and spina bifida in humans, our work on retinal regulatory genes will increase the knowledge about these anomalies and may help to prevent them.

Publicaciones seleccionadas Selected Publications

Herrera, E; Samper, E; Blasco, MA. (1999). Telomere shortening in mTR-/ embryos is associated with failure to close the neural tube. **EMBO J.**, 18(5): 1172-81.

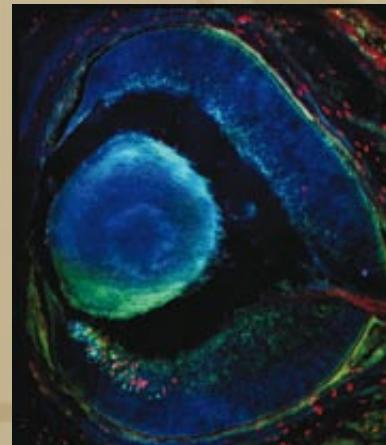
Herrera, E; Samper, E; Martín-Caballero, J; Flores, JM; Lee, HW; Blasco, MA. (1999). Disease states associated with telomerase deficiency appear earlier in mice with short telomeres. **EMBO J.**, 18(11): 2950-60.

Herrera, E; Martínez-A, C; Blasco, MA. (2000). Impaired germinal center reaction in mice with short telomeres. **EMBO J.**, 19(3): 472-81.

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

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

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





NEUROANATOMIA MOLECULAR

Molecular neuroanatomy

Publicaciones seleccionadas Selected Publications

Hartfuss, E; Forster, E; Bock, HH; Hack, MA; Leprince, P; Luque, JM; Herz, J; Frotscher, M; Gotz M. (2003). Reelin signaling directly affects radial glia morphology and biochemical maturation. **Development**, 130(19):4597-609.

Saez-Valero, J; Costell, M; Sjogren, M; Andreasen, N; Blennow, K; Luque, JM. (2003). Altered levels of cerebrospinal fluid reelin in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. **J. Neurosci Res**, 72(1): 132-6.

Luque, JM; Morante-Oria, J; Fairen, A. (2003). Localization of ApoER2, VLDLR and Dab1 in radial glia: groundwork for a new model of reelin action during cortical development. **Dev. Brain Res**, 140(2): 195-203.

Luque, JM. (2004). Integrin and the Reelin-Dab1 pathway: a sticky affair? **Dev. Brain Res**, 152(2): 269-71.

Investigador Principal / Principal Investigator

Juan Luque

Predctorales / PhD Students

Fco J. Pérez

El descubrimiento de reemplazo neuronal espontáneo en el cerebro adulto de aves y mamíferos ha acabado con uno de los dogmas más duraderos en neurociencias, ha cambiado el modo en que consideramos el aprendizaje y la memoria o la manera de explorar nuevas estrategias para reparar el tejido nervioso dañado. Nosotros estamos interesados en revelar los mecanismos que subyacen a la proliferación, especificación y migración de los precursores neurales adultos y de sus linajes celulares. Hacemos amplio uso de la microscopía combinando técnicas de cartografía de expresión (a nivel de ARNm y proteína) y comparando las regiones neurogénicas en una variedad de ratones mutantes. También empleamos técnicas de cultivo para explantes neurales y embriones in toto, así como técnicas estereotáxicas para la administración en animales vivos de reactivos farmacológicos o proteínas recombinantes producidas en el laboratorio. Actualmente concentraremos nuestra atención en la denominada vía de señalización de reelin, considerada en su conjunto como un regulador clave de la migración neuronal durante el desarrollo embrionario, pero cuya función en el cerebro adulto es, sin embargo, menos entendida. Nuestras recientes publicaciones así como observaciones aún sin publicar sugieren que el mecanismo de señalización de reelin que regula la actividad migratoria neuronal embrionaria y adulta está diferencialmente especificado en linajes neurales únicos entre los originados por la glia radial. Igualmente, nuestro trabajo implica a reelin en procesos neurodegenerativos. En realidad, consideramos plausible que los progenitores neurales en el cerebro adulto provean un recambio neural natural en respuesta a la actividad y al envejecimiento y, en determinadas circunstancias, una capacidad compensatoria reactiva al trauma o la patología. Fallos en este mecanismo natural podrían resultar críticos, por ejemplo, en el progreso de las patologías neurodegenerativas. Confiamos en que los resultados de nuestro trabajo arrojen alguna luz sobre los mecanismos reguladores básicos que acoplan la proliferación, la especificación y la migración durante la neurogénesis adulta, pero, eventualmente, también aspiramos a contribuir al desarrollo de estrategias terapéuticas contra el trauma, ciertos desórdenes neurológicos o la demencia.

The discovery of spontaneous neuronal replacement in the brain of adult birds and mammals has ended one of the more enduring dogmas in neurosciences. It has also changed the way we think about learning and memory, and the manner we go about exploring new strategies for brain repair. We are interested to unveil the mechanisms that underlie the proliferation, specification and migration of adult neural precursors and their cellular lineages. We make extensive use of gene expression brain mapping (mRNA and protein level) to compare neurogenic regions in several mutant mice. We also make use of stereotaxical administration of pharmacological reagents and recombinant proteins in living animals along with explants and whole-mount cultures. We are currently focusing on the so-called reelin signaling pathway, a key regulator of neuronal migration during embryonic development, which function in the adult brain is far less understood. Our recent publications along with unpublished observations suggests that reelin signaling mechanism regulating both embryonic and adult neuronal migratory activity is differentially specified through precise neural lineages stemming from radial glial cells. Likewise, our work involves reelin in neurodegenerative processes. As a matter of fact, we consider conceivable that the activity of neural progenitor cells in the adult brain consist of a natural neural turnover in response to activity and aging and, in specific circumstances, in a compensatory reactive capacity to trauma or pathology. Failures in this natural mechanism could be fundamental for the progress of neurodegenerative pathologies. We hope the results of our work will increase our understanding about the basic regulatory mechanism coupling cell proliferation, specification and migration during adult neurogenesis but also they can eventually contribute to the development of therapeutic strategies for trauma, neurological disorders or dementia.



DINAMICA Y PLASTICIDAD DE LAS RESPUESTAS CORTICALES

Dynamics and plasticity of cortical sensory responses



Investigador Principal / Principal Investigator

Miguel Maravall

Investigadores Doctores / PhD Investigators

Andrea Alenda

Predoctoral / PhD Student

Marta Diaz

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

El objetivo de nuestro grupo es analizar este fascinante juego mediante la identificación de operaciones o computaciones específicas cuya función podamos caracterizar en términos del comportamiento sensorial del animal intacto y cuyas bases podamos describir al nivel de interacciones celulares y sinápticas. Trabajamos en la corteza somatosensorial primaria ("en barriles") de la rata. Nos fijamos especialmente en la dinámica de las respuestas cuando un animal explora un determinado entorno. En la corteza en barriles, las respuestas se "adaptan" al contexto sensorial durante períodos de cientos de milisegundos a varios segundos, que corresponden a los períodos durante los que el animal experimenta el entorno. Ajustando sus respuestas mediante esta rápida forma de plasticidad, los circuitos neuronales de la corteza pueden mejorar velozmente su capacidad de representar o codificar la escena.

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

As an animal explores its environment, activity patterns generated by neurons in its cerebral cortex represent the outside world and play a decisive role in its perception. Beyond representing specific stimulus features, neuronal responses of sensory cortical regions change dynamically depending on sensory context, internal brain state and even aspects of stimulus significance (such as novelty or pleasant or noxious associations). The responses themselves regulate modifications in the underlying neuronal circuits, through modulation of synaptic and cellular plasticity. Our group's goal is to analyze this fascinating interplay by identifying neuronal operations or computations whose function can be characterized in terms of sensory performance in the intact animal, and describing the underlying mechanisms at the level of cellular and synaptic interactions. We work on the primary somatosensory ("barrel") cortex of the rat. We focus on the dynamics of neuronal responses that occur as an animal explores a given environment. In the barrel cortex, responses "adapt" to sensory context over periods of hundreds of milliseconds to several seconds -corresponding to the periods over which an animal experiences a novel environment. Adjusting their responses with this rapid form of plasticity, cortical neuronal circuits can quickly improve their ability to represent or encode the scene.

To analyze the functional effects of response dynamics and identify the underlying mechanisms we combine a diverse set of techniques: electrophysiology (whole-cell patch clamp and extracellular recordings) and imaging, data analysis using the mathematical tools of information theory, and computer modelling. We record responses to controlled, complex tactile stimuli in the cortex and thalamus (the sensory pathway's previous stage). Comparing responses in the thalamus and cortex, we see how neuronal representations are transformed from one stage to the next. We use models to formulate hypotheses on how specific cellular and synaptic mechanisms can generate these representations. We characterize the mechanisms in detail within a reduced preparation, the acute thalamocortical slice.

Publicaciones seleccionadas Selected Publications

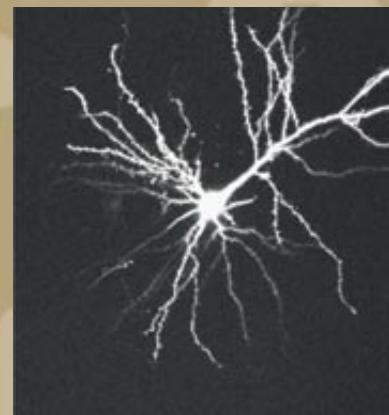
Stern, EA; Maravall, M; Svoboda, K. (2001). Rapid development and plasticity of layer 2/3 maps in barrel cortex in vivo. *Neuron*, 31: 305-315.

Sabatini, BL; Maravall, M; Svoboda, K. (2001). Calcium signaling in spines. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 11: 349-356.

Maravall, M; Stern, EA; Svoboda, K. (2004). Development of intrinsic properties and excitability of layer 2/3 pyramidal neurons during a critical period for sensory maps in rat barrel cortex.

J. Neurophysiol., 92: 144 –156.

Maravall, M; Koh, IYY; Lindquist, VVB; Svoboda, K. (2004). Experience-dependent changes in basal dendritic branching of layer 2/3 pyramidal neurons during a critical period for developmental plasticity in rat barrel cortex. *Cereb. Cortex*, 14: 655-664.



CSIC-UMH



MECANISMOS EPIGENETICOS DE REPRESION TRANSCRIPCIONAL EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Epigenetic mechanisms of transcriptional repression in the Central Nervous System

Publicaciones seleccionadas Selected Publications

Nielsen, AL; Oulad-Abdelghani, M; Ortiz, JA; Remboutsika, E; Chambon, P; Losson, R. (2001). Heterochromatin formation in mammalian cells: Interaction between histones and HPI proteins. **Molecular Cell**, 7(4): 729-739.

Beckstead, R; Ortiz, JA; Sánchez, C; Prokopenko, SN; Chambon, P; Losson, R; Bellen, HJ. (2001). Bonus, a Drosophila homolog of TIF1, interacts with nuclear receptors and can inhibit BetaFTZ-F1-dependent transcription. **Molecular Cell**, 7(4): 753-765.

Abrink, M*; Ortiz, JA*; Mark, C; Sánchez, C; Loosman, C; Chambon, P; Hellman, L; Losson, R. (2001). Conserved interaction between distinct KRAB domains and the transcriptional corepressor TIF1Beta. **PNAS**, 98(4): 1422-1426. (* Co-authors).

Ortiz, JA; Castillo, M; Domínguez del Toro E; Mulet, J; Gerber, S; Sala, S; Sala, F; Gutierrez, LM; Criado, M. (2005). The Cysteine-rich with EGF-Like Domains 2 (CRELD2) interacts with the Nicotinic receptor alpha4 and beta2 subunits. **J. Neurochem.**, 95: 1585-1596.

Investigador Principal / Principal Investigator

Jose A. Ortiz

Personal Técnico / Technical Staff

Encarnación Pujante

Nuestro principal interés se centra en los mecanismos de inhibición de la expresión génica. Las neuronas constituyen un buen modelo experimental para estudiar la represión de la transcripción, ya que su patrón de expresión génica es variado, complejo, y requiere de la activación e inhibición coordinada de un número elevado de genes. Este estudio lo estamos abordando a través de la caracterización de diferentes co-represores transcripcionales que se expresa en el SNC. En concreto nuestro interés inicial se han centrado en el co-represor MITR (MEF2-interacting transcription repressor) del cual se ignora su papel en el cerebro. Hasta el momento todos los trabajos publicados sobre MITR se limitan a células musculares en donde MITR se asocia de forma específica al factor de transcripción MEF2, inhibiendo la expresión de sus genes diana y con ello la diferenciación muscular.

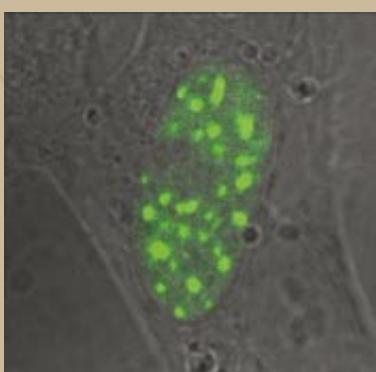
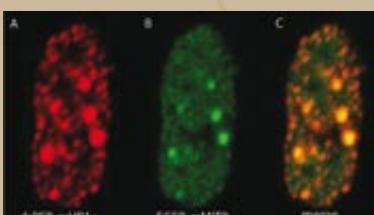
Los co-represores sirven de enlace y conexión entre los factores de transcripción y las proteínas que de forma directa conducen a la represión génica. Esta doble vertiente de los co-represores (factores de transcripción-represión) nos va a permitir por un lado estudiar los mecanismos epigenéticos de inhibición transcripcional y por otro los procesos biológicos en los que participa MITR. Para alcanzar este último objetivo, vamos a llevar a cabo el aislamiento y caracterización de las proteínas a las que se asocia MITR *in vivo*, y por otro lado también vamos a identificar a sus genes diana.

Diferentes estudios han demostrado que el origen molecular de muchas enfermedades se encuentra en la interacción que de forma aberrante se produce entre los co-represores y los factores de transcripción. Una mejor comprensión de la represión transcripcional en el SNC permitirá aplicar todos estos conocimientos a estas patologías y abrir la posibilidad de nuevas aplicaciones terapéuticas.

Neurons are a good model in order to study transcriptional repression because gene expression patterns are complex and require a co-ordinated activation and repression of a variety of genes. The present study will try to understand the epigenetic mechanisms of transcriptional repression and the activity of corepressor MITR (MEF2-interacting transcription repressor) in the brain.

MITR is a repressor of skeletal myogenesis because it inhibits activation of MEF2-dependent reporter genes. MITR plays an important role as a transcriptional regulator of muscle differentiation and intranuclear sensor of signals that govern the myogenic program. Northern blot analysis of RNA from adult tissues showed that MITR transcripts were expressed at high levels also in the brain but its biological role is unknown. The two major goals of this project is to study its molecular mechanism of repression and to characterize the function of this protein in the brain.

Transcriptional dysregulation and loss of function of transcriptional cofactors have been implicated in the pathogenesis of several diseases. Determination of the mechanism of transcriptional repression will drive advances in gene therapy and uncover novel targets for pharmaceutical intervention.



COLINESTERASAS Y OTRAS GLICOPROTEINAS EN DESORDENES NEURODEGENERATIVOS

Cholinesterases and other glycoproteins in neurodegenerative disorders



Investigador Principal / Principal Investigator

Javier Sáez

Postdoctorales / Postdocs

Mª Salud G. Ayllón
Regina Rodrigo

Predoctorales / PhD Students

Mª Arantzazu Botella
Mª Ximena Silveyra

Personal Técnico / Technical Staff

Mª Teresa Gª Hedo

Nuestro interés es el estudio de la enfermedad de Alzheimer desde una vertiente básica, pero buscando la aplicación clínico-diagnóstica más inmediata. En los últimos años, hemos estado comprometidos en el estudio de las alteraciones en la glicosilación y el patrón de formas moleculares de la enzima acetilcolinesterasa que provoca el incremento de los niveles de la proteína amiloide, componente principal de las placas proteináceas características de los cerebros con Alzheimer. Se ha propuesto que tales diferencias puedan constituir la base de un futuro test diagnóstico.

Tras ser pionero en la caracterización del proteoglicano reelin en el líquido cefalorraquídeo, hemos demostrado expresión alterada de dicho proteoglicano en el cerebro de pacientes de Alzheimer. La glicosilación de la reelin también aparece afectada en la demencia, y en lo que respecta al glicano HNK-I se ha descrito su existencia en la proteína procedente del sistema nervioso.

Nuestros intereses actuales, como se ha comentado, van desde el estudio de glicoproteínas como la acetilcolinesterasa y la reelin en la demencia de Alzheimer, hasta alteraciones de la glicosilación en encefalopatía priónica, como el estudio de la cirrosis hepática y su complicación neurológica más frecuente, la encefalopatía hepática. El enfoque translacional prima en nuestra investigación, donde perseguimos no sólo esclarecer mecanismos patológicos, sino también un potencial uso diagnóstico e implicación en terapia.

Our aim in the INA was to introduce a line of research into Alzheimer's disease that originated from a basic point of view but that was relevant to the development of clinical-diagnostic applications. In recent years, we have been involved in studying the alterations in glycosylation and in the pattern of molecular forms of the enzyme acetylcholinesterase that provoke an increase in the levels of the amyloid protein, the principal component of the protein plaques characteristic in the brains of patients with Alzheimer's disease.

In the last few years, and having pioneered the characterisation of the proteoglycan reelin in the cerebrospinal fluid, we demonstrated the altered expression of this proteoglycan in the brain of Alzheimer's patients. The glycosylation of reelin also appears to be affected in dementia and the HNK-I glycan has been shown to be associated with this protein within the nervous system.

As stated, our current interests are based on the study of glycoproteins such as acetylcholinesterase and reelin in Alzheimer's disease, on studying the alterations of glycosylation associated with prion encephalopathies, as well as our interest the study of liver cirrhosis and its most common neurological complication, hepatic encephalopathy. The translational benefits of our research lie in the fact that we not only aim to clarify the pathological mechanisms behind these diseases, but also to define potential diagnostic tools and/or processes with therapeutic relevance.

Publicaciones seleccionadas Selected Publications

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

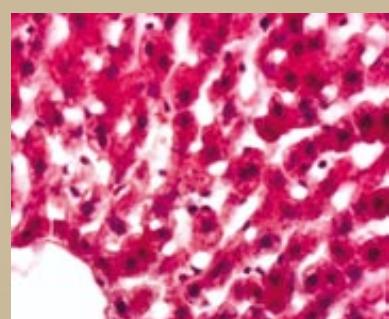
Sberna, G*; Sáez-Valero, J*; Li, QX; Czech, C; Beyreuther, K; Masters, CL; McLean, CA; Small, DH. (1998). Acetylcholinesterase is increased in the brains of transgenic mouse expressing the C-terminal fragment (CT100) of the beta-amyloid protein precursor of Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry*, 71: 723-731. (* Co-authors).

Sáez-Valero, J; Sberna, G; McLean, CA; Small, DH. (1999). Molecular isoform distribution and glycosylation of acetylcholinesterase are altered in brain and cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry*, 78: 1600-1608.

Sáez-Valero, J; Fodero, LR; Sjögren, M; Andreasen, N; Amici, S; Gallai, V; Vanderstichele, H; Vanmechelen, E; Parnetti, L; Blennnow, K; Small, DH. (2003). Glycosylation of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase changes as a function of the duration of Alzheimer's disease. *J Neurosci Res*, 72: 520-526.

Sáez-Valero, J; Costell, M; Sjögren, M; Andreasen, N; Blennnow, K; Luque, JM. (2003). Increased cerebrospinal fluid reelin in fronto-temporal dementia and Alzheimer disease. *J Neurosci Res*, 72: 132-136.

García-Ayllón, MS; Seguí, D; Perales, M; López-Hurtado, E; Prieto, J; Sáez-Valero, J. (2003). Acetylcholinesterase level and molecular isoforms are altered in brain of Reelin Orleans mutant mice. *J Neurochem*, 87: 773-779.



PROGRAMA DE DOCTORADO /PhD PROGRAM

La formación de postgrado ha sido una actividad permanente y una de las principales prioridades del Instituto de Neurociencias desde su origen. El Programa de Doctorado en Neurociencias sirve de vivero para la formación de profesionales en este campo.

El programa está dirigido a estudiantes graduados que quieren completar su tercer ciclo de estudios universitarios con la defensa de una tesis doctoral de carácter experimental en Neurociencias.

Se trata de un programa ligado íntimamente a los proyectos de investigación del Instituto, cuya plantilla (investigadores del CSIC y profesores universitarios), está vinculada a diversas áreas de conocimiento relacionadas con la Neurociencia. El programa considera que la formación de nuevos investigadores en neurociencia, aunque implica una especialización final, necesita un enfoque teórico general suficientemente amplio y debe proporcionar también un variado abanico de metodologías, que permitan al doctorando abordar en el futuro el estudio del sistema nervioso desde ángulos diferentes. Así, la formación de los estudiantes de postgrado en el INA integra conocimientos teóricos y prácticos derivados de diversas disciplinas y metodologías: neurofisiología, biología celular y molecular, genética, biología del desarrollo, estudios de comportamiento, etc.

A lo largo de los cuatro años que dura el programa, los alumnos acuden a congresos nacionales e internacionales para familiarizarse con la necesidad de exponer públicamente sus ideas y los resultados de su trabajo experimental.

La UMH pertenece a la Red Española de Programas de Doctorado en Neurociencias para el intercambio de profesores y alumnos con los demás miembros de la red y el desarrollo de los protocolos para el denominado "Sello Cajal" y el programa ha recibido la Mención de Calidad del Ministerio de Educación y Ciencia.

Estructura del programa

Durante el primer año del programa el estudiante ha de completar un total de 20 créditos, en cursos de contenidos fundamentales y avanzados del campo de las neurociencias. Según su formación previa en las distintas disciplinas, podrá elegir entre un total de 20 cursos (que en conjunto suman 40 créditos) entre los ofertados por el profesorado del Instituto. Hay cursos de formación en conceptos y temas básicos en el área de las neurociencias y cursos especializados, así como los seminarios del Instituto, que se desarrollan durante todo el curso académico y por los que pasa regularmente una buena representación de profesores e investigadores de otras instituciones españolas y europeas, que presentan sus resultados originales de investigación.

Durante el segundo año se han de completar 12 créditos en trabajos de investigación en alguno de los laboratorios del Instituto. En la actualidad se ofertan 26 cursos de trabajos de investigación, y en ellos el estudiante participa en todas las actividades de alguno de los proyectos de investigación del Instituto. La superación de estos 32 créditos capacita al estudiante para el examen de obtención del Diploma de Estudios Avanzados, que le da acceso a la presentación, desarrollo y defensa de su proyecto de tesis doctoral.

The PhD Program has been an ongoing activity at the Institute since its foundation and it has played an important role in the professional formation of scientists in the field. A high percentage of students completing the program have subsequently been incorporated into national research teams or have taken up overseas postdoctoral positions.

The program is intended for graduate students to complete a doctoral thesis based on experimental work in neuroscience. The program is currently structured such that students complete the first year taken courses imparted by researchers from the INA. Then, or simultaneously, they choose a lab at the INA, to work full time on their PhD. This is expected to take about four years.

The groups are integrated by both, University and Scientific Research Council lecturers and researchers from a wide range of disciplines, whose work focuses on neuroscience. Despite being a specialised field, the study of neuroscience requires a broad multidisciplinary approach given the wide-ranging techniques required for the study of the nervous system and neurological diseases. Postgraduate training at the INA covers such diverse fields as neurophysiology, cellular biology, molecular biology, genetics and behavioural studies.

The UMH is member of the Spanish Network for Doctorate Programmes in Neuroscience which allows for an interchange of students and lecturers between member organisations, as well as the development of protocols and procedures meeting the requirements of "Sello Cajal" validation. The program has also received "Quality Mention" for the Spanish Science and Education Ministry.

Program Structure

The first year consists of studies totalling twenty credit points on both basic and advanced aspects of neuroscience that the student must select from twenty courses on offer (forty credits in total). These courses cover not only concepts and themes related to neuroscience, but also include a very full serie of seminars throughout the entire year.

During the second year students undertake a research project in one of the Institutes laboratories that carries a value of twelve credits. At the

moment there are twenty-six courses offered by the Institute at this level.

Having obtained thirty-two credits, students qualify for the Diploma of Advanced Studies that is a prerequisite for the subsequent preparation, development and defense of a PhD project.

- Introducción a la investigación y seminarios en neurociencias (3 créditos)
Directores: María Victoria Sánchez Vives (Introducción a la Investigación), Oscar Marín (Seminarios)
- Curso de Técnicas en Neurociencias (3 créditos)
Director: Fernando Moya
Profesores: se asigna un tutor a cada sesión práctica
- Organización anatómica básica del sistema nervioso de los vertebrados (3 créditos)
Directores: Salvador Martínez, Fernando Moya
- Neurobiología celular, molecular y mecanismos de señalización intracelular (3 créditos)
Directores: Félix Viana, Luis Miguel Gutiérrez
- Neurobiología de sistemas I. Circuitos neuronales y sistemas sensoriales (3 créditos)
Directores: María Victoria Sánchez Vives, Carlos Belmonte
- Neurobiología de sistemas II. Sistema motor y funciones superiores (2 créditos)
Director: María Victoria Sánchez-Vives
- Desarrollo del sistema nervioso (3 créditos)
Directores: Juan Galcerán, Luis García Alonso
- Transducción sensorial (2 créditos)
Director: Félix Viana
- Canales iónicos y sus patologías (2 créditos)
Director: Félix Viana
- Experimentos clásicos en electrofisiología del sistema nervioso (1 crédito)
Director: Roberto Gallego Fernández
- Fisiología celular de la corteza cerebral (1 crédito)
Director: Dr. Emilio Geijo
- Curso de matemáticas y programación básicas (1 crédito)
Director: Albert Compte Braquets
- Computación en neuronas y en redes (1 crédito)
Directores: Albert Compte
- Codificación y transmisión de información en el sistema nervioso (1 crédito)
Director: Miguel Maravall
- Análisis de circuitos neuronales a través del estudio de la actividad espontánea emergente en redes talámicas y corticales (1 crédito)
Directora: María Victoria Sánchez Vives
- Neurobiología y farmacología de la nocicepción (2 créditos)
Directores: Clara C. Faura, Juan J. Ballesta
- Neurogenética (3 créditos)
Director: Luis García Alonso
- Bioinformática práctica en neurobiología (2 créditos)
Director: Juan Galcerán
- Aplicaciones dinámicas de la microscopía confocal (2 créditos)
Director: Miguel Valdeolmillos
- Deontología de la experimentación biológica (1 crédito)
Director: Juan M. Luque

CURSOS DE DOCTORADO / PhD COURSES

- *Introduction to investigative science and seminars in neuroscience (3 credits)*
Directors: *Maria Victoria Sánchez Vives (Introduction to investigative science), Oscar Marín (Seminars)*
- *Techniques in neuroscience (3 credits)*
Director: *Fernando Moya*
Lecturers: *A tutor is assigned to each practical session.*
- *Basic anatomical organization of the vertebrate nervous system (3 credits)*
Directors: *Salvador Martínez, Fernando Moya*
- *Cellular and molecular neurobiology and intracellular signalling mechanisms (3 credits)*
Directors: *Félix Viana, Luis Miguel Gutierrez*
- *Systems neurobiology I. Neural circuits and sensory systems (3 credits)*
Directors: *Maria Victoria Sánchez-Vives, Carlos Belmonte*
- *Systems neurobiology II. Motor system and higher functions (2 credits)*
Director: *Maria Victoria Sánchez-Vives*
- *Development of the nervous system (3 credits)*
Directors: *Juan Galcerán, Luis García Alonso*
- *Sensory transduction (2 credits)*
Director: *Félix Viana*
- *Ion channels and their pathologies*
Director: *Félix Viana*
- *Classic experiments in electrophysiology of the nervous system (1 credit)*
Director: *Roberto Gallego Fernández*
- *Cellular physiology of the cerebral cortex (1 credit)*
Director: *Dr. Emilio Geijo*
- *Mathematics and programming basics (1 credit)*
Director: *Albert Compte Braquets*
- *Computation in neurons and circuits(1 credit)*
Directors: *Albert Compte*
- *Coding and transmission of information in the nervous system (1 credit)*
Director: *Miguel Maravall*
- *Ananlysis of neuronal circuits through the study of spontaneous activity in circuits of the thalamus and cortex (1 credit)*
Director: *Maria Victoria Sánchez Vives*
- *Neurobiology and pharmacology of nociception (2 credits)*
Directors: *Clara C. Faura, Juan J. Ballesta*
- *Neurogenetics (3 credits)*
Director: *Luis García Alonso*
- *Practical bioinformatics in neurobiology (2 credits)*
Director: *Juan Galcerán*
- *Dynamic applications of confocal microscopy (2 credits)*
Director: *Miguel Valdeolmillos*
- *Deontology of experimental biology (1 credit)*
Director: *Juan M. Luque*

COLABORACIONES Y CONVENIOS /COLLABORATIONS AND AGREEMENTS

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

The INA has established collaborations with public and private institutions such as:

- Fundación Carolina. 2002-2004.
- Cátedra para el Estudio de la Esclerosis Lateral Amiotrófica: Ciudad de Elche y Fundación Diógenes: 2000 – 2004.
- Red CIEN.
- Fundación Duques de Soria.
- Hospital de San Juan. Actividades de formación de personal RID e intercambio de expertos. Consejería de Salud de la Comunidad Valenciana. 2002 – 2004.
- Dana Alliance for the Brain.



Network of European Neuroscience Institutes NETWORK OF EUROPEAN NEUROSCIENCE INSTITUTES

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

European Research, particularly on the Neurosciences, depends heavily on the creative contributions of young investigators. In recognition of this important need, fourteen major European Neuroscience Institutes have formed a network, dedicated to the promotion of the independent work of young investigators. From the interactions between its different nodes, we expect a major impact on the research of the individual teams, a stronger integration of research between participating institutions, and a significant structuring effect on the Neuroscience field in the future European Research Area.



CÁTEDRA DE NEUROBIOLOGÍA DEL DESARROLLO / RESEARCH PROFESSORSHIP OF DEVELOPMENTAL BIOLOGY "REMEDIOS CARO ALMELA"



PROFESORA REMEDIOS CARO ALMELA

En el año 2000, La familia Martínez Ramos, en colaboración con el INA patrocinó en el ámbito de la UMH la Cátedra de Neurobiología del Desarrollo "Profesora Remedios Caro Almela" con la intención de conservar la memoria de un ser querido y ofrecer el ejemplo de su vida, dedicada a educar a los seis hijos de su matrimonio y al ejercicio como profesora de Arte e Historia en el Colegio de las Hijas de Jesús, en el que dejó una profunda huella entre alumnos y profesores por sus cualidades académicas y humanas, antes de fallecer víctima de una afección cancerosa. contra la que luchó ejemplarmente a lo largo de 18 años.

La Cátedra ofrece un marco académico para la contratación por la UMH, de un investigador de reconocido prestigio internacional en el campo de la neurobiología del desarrollo, que lleva a cabo una labor investigadora en el INA con el apoyo económico de la Cátedra. Además, esta financia un Ciclo de Debate denominado "Cerebro y Sociedad", en el que un humanista de reconocido prestigio y un neurocientífico del INA discuten públicamente sobre un tema vinculado a las repercusiones sociales que tiene el mejor conocimiento de las bases biológicas de la conducta humana, aportado por la investigación neurocientífica. El 1er ciclo, desarrollado en 2005 se tituló: Bases neurobiológicas del libre albedrío". A partir de 2006, la Cátedra patrocinará el "Premio Remedios Caro Almela" para un investigador europeo en Neurobiología del Desarrollo.

Professor Remedios Caro Almela was born in Murcia, on May of 1937 and she died sixty years later in Alicante, victim of a cancerous infection.

She graduated in Philosophy at the University of Murcia, majoring in Art History. In 1960 she married Fernando Martínez Ramos and they moved to Elche, Alicante, where worked as a teacher. The funding that the Martínez-Ramos family provides to the Research Professorship of

Developmental Biology pretends to keep alive the memory of Professor Remedios Caro Almela.



SERVICIOS COMUNES E INSTALACIONES



ACUARIO PEZ CEBRA

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

BIOLOGIA MOLECULAR

Este servicio ofrece equipamiento para la realización de técnicas de Biología Molecular a todos los miembros del INA, incluso a aquellos que utilizan esta técnica de manera esporádica y de otro modo no podrían hacerlo. El servicio pone a disposición y mantiene los siguientes equipos: Equipos de adquisición de imagen para geles de agarosa o de acrilamida, equipo de captación de imagen de quimioluminiscencia y fluorescencia, equipo de revelado de radiografías, espectrofotómetros en placa, de cubeta o de pequeños volúmenes (Nanodrop), equipo de electroporación y equipo de electroforesis en campo pulsante.

CENTRIFUGAS Y CONGELACION

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

EMBRILOGIA EXPERIMENTAL

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

MICROBIOLOGIA

El servicio de Microbiología ha sido diseñado para ofrecer a los investigadores del INA una serie de equipos y lugares de trabajo que les permita realizar el cultivo de microorganismos en las condiciones ambientales y de seguridad biológica apropiadas. El servicio pone a disposición de los investigadores del INA incubadores y agitadores orbitales cuyo uso está especialmente reservado para microbiología. La posibilidad del uso de diferentes temperaturas asegura la capacidad de trabajar con herramientas biológicas variadas como plásmidos, vectores de expresión procariótica, BACs o levaduras.

SERVICIO DE IMAGEN

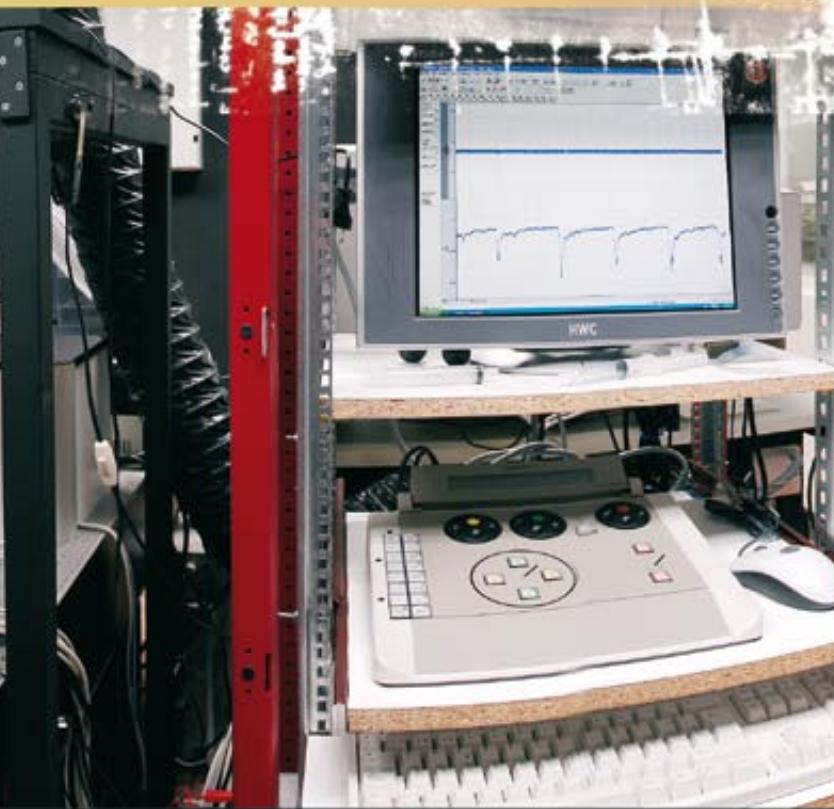
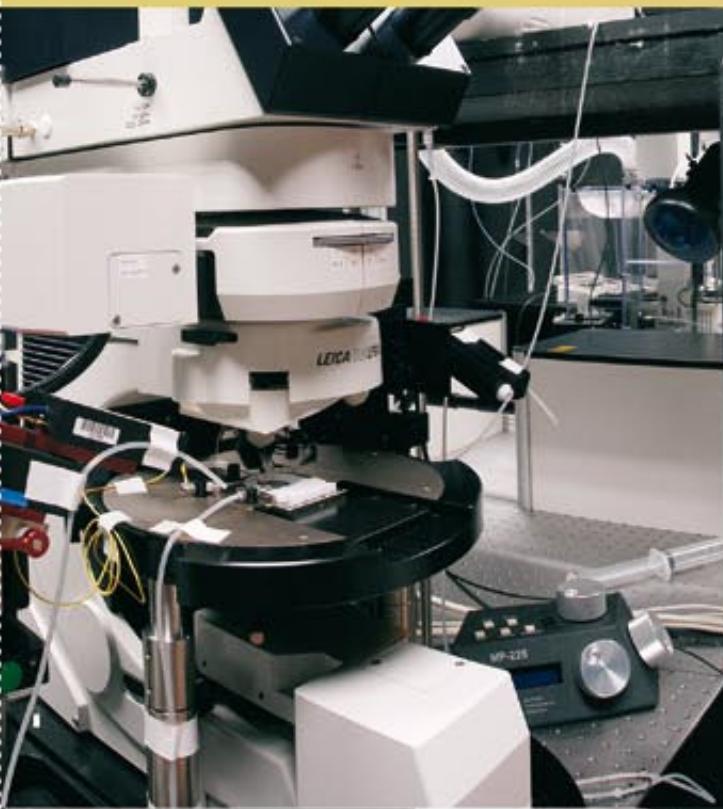
Con el fin de implementar las nuevas técnicas de imagen celular *in vivo*, el INA dispone de una plataforma de imagen que está compuesta por:

- Microscopio confocal convencional, que permite la toma de imágenes a varias longitudes de onda de preparaciones fijadas.
- Microscopio confocal invertido equipado con cámara de mantenimiento celular y múltiples láseres, incluyendo uno UV, que permite realizar experimentos de time-lapse y desenjaulado de sustancias activas.
- Microscopio multifotón, equipado con dos unidades de trabajo específicamente diseñadas. Una para realizar experimentos *in vivo* o en rodajas de cerebro que permite la adquisición rápida de imagen en concatenación con técnicas electrofisiológicas. La otra incluye un microscopio invertido donde es posible realizar experimentos de larga duración en condiciones controladas de temperatura y humedad.
- Microscopio de reflexión interna total (TIRF), para la monitorización de interacciones biomoleculares de forma rápida y no destructiva. Permite detectar cambios de orientación y movilidad lateral de moléculas protéicas.

UNIDAD DE CIRUGIA

Esta unidad permite la realización de cirugía menor y mayor incluidos experimentos de estereotaxis en roedores (ratón, rata y cobaya). Consta de un microscopio quirúrgico LEICA M400-E, un vaporizador de anestesia para isofluorano, oxígeno medicinal, una cámara pequeña de anestesia y una manta térmica eléctrica.

La sala está equipada con un sistema de recuperación de gases anestésicos.



UNIDAD DE CULTIVOS

Consta de diversas instalaciones de uso común repartidas en diferentes salas:- Líneas celulares: equipada con campanas de cultivos, incubadores de CO₂, centrífugas y microscopios de rutina y fluorescencia. Se dispone de una rutina mensual para el diagnóstico de infecciones por micoplasma.

- Cultivos primarios: dotada con el mismo equipo que la unidad de líneas celulares, está diseñada para realizar cultivos primarios de células animales de diferentes orígenes.
- Cultivos organotípicos: dispone del equipamiento necesario para realizar cultivos de explantes de tejidos animales como lupas de disección, microscopios, vibratomos y electroporadores.

TALLER DE ELECTRONICA

El Taller de Electrónica está dotado de equipamiento de prueba y medida (multímetros, generadores de pulsos, osciloscopios), así como equipos de diseño y prueba (mesa de análisis, programador PIC) que permiten el diseño, construcción y reparación de diversos equipos electrónicos. Asimismo, está dotado de equipamiento mecánico (torno, fresadora, taladro) para la construcción de piezas de laboratorio en metal y plástico. Un técnico especialista en electrónica con amplia experiencia en bioinstrumentación es responsable de este servicio común y de atender las peticiones de los distintos laboratorios del INA.

ZONA DE ESTUDIOS DE CONDUCTA

Zona común que dispone del siguiente equipamiento: cajas de Skinner, rotarod, treadmill, laberinto de 8 brazos, hot-plate y watermaze con sistema de seguimiento que permiten a los investigadores estudiar el comportamiento de ratas y ratones (función motora, memoria, aprendizaje, condicionamiento, etc). También incluye sistemas de registro electrofisiológico múltiple en animales crónicamente implantados con electrodos, lo que permite registrar EEG, potenciales de campo o neuronas individuales en animales que realizan tareas diversas, como navegación espacial o discriminación sensorial. Esta zona común incluye seis laboratorios independientes y una zona de lavado.

ILUSTRACION E IMAGEN

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



ZEBRA FISH FACILITY

Zebrafish have become an animal model of choice for the study of embryonic development, due to their transparent embryos and easy maintenance. The zebra fish facility consists of 3 independent modules housing more than a 1000 adult fish each. It is equipped with a reverse osmose water purification system, pH, temperature and salinity control, and a live food preparation setup (artemia). A daily supply of zebrafish embryos is available for experimental embryology, gene expression analysis or the generation of transgenic lines.

molecular biology

MOLECULAR BIOLOGY

This service offers the equipment necessary to carry out a wide range of molecular biology techniques including: gel documentation equipment for agarose and polyacrylamide gels; CCD-based imaging system for chemiluminescence, fluorescence and gel documentation; film developer for X-ray imaging; spectrophotometers including plate readers and small volume photometers (NanodropTM); electroporation systems; and pulse field electrophoresis.

CENTRIFUGATION FACILITY

This facility has a variety of centrifuges and ultracentrifuges, and a wide range of rotors such as fixed-angle rotors, swinging-bucket rotors, vertical-tube rotors and the innovative NVTM near-vertical-tube rotors. This equipment is suitable for preparative techniques (i.e. specific particle isolation) as well as analytical techniques, which seek to define the physical or hydrodynamic properties of a specific particle.

EXPERIMENTAL EMBRYOLOGY

This service is specifically designed to carry out experimental embryology procedures in mammals. It is equipped with a microdissection laser, biostatic system and fluorescence stereoscopic microscope with digital image capture and processing system. The Unit also has a CUY21 electroporator system, which is designed for *in utero* electroporation of DNA plasmids in embryonic brains, and an ultrasonic system that allows the electroporation of DNA or the injection of cells in precise regions of the brain.

MICROBIOLOGY

This service allows the cultivation of microorganisms in an environment controlled by Biological Safety regulations. The service provides incubators and orbital shakers specially designed and reserved to perform microbiology experiments with a wide variety of biological tools such as plasmids, prokaryotic expression vectors, BACs or yeast.

LIVE CELL IMAGING PLATFORM

In order to take advantage of the latest live cell imaging techniques, the INA has an imaging platform composed of:

- Conventional confocal microscope, which allows image acquisition of fixed material at several wavelengths.
- Inverted confocal microscope, equipped with a constant atmosphere chamber and multiple lasers, including UV. Its uses include time-lapse experiments and the precise uncaging of cage compounds.
- Multiphoton microscope, equipped with two work stations. One includes an upright microscope for rapid acquisition of images from *in vivo* preparations or brain slices, with simultaneous electrophysiological facilities. The other consists of an inverted microscope for long-term time-lapse experiments under controlled conditions.
- Total Internal Reflection microscope (TIRF), used for the measurement of real time kinetics of binding to sensor molecules. TIRF is a fast, non-destructive and sensitive technique suited to the monitoring of orientation changes and lateral mobility of proteins.

SURGERY ROOM

The surgery unit is prepared for both minor and major surgery, including stereotaxic surgery in mouse, rat and guinea pig. The Unit has a LEICA M400-E surgical microscope, an isoflurane anesthesia machine, medical oxygen, a small anesthesia chamber and a homeothermic blanket. There is an anesthetic gas elimination system installed. The protocols used at the Unit are approved by the Institute's Ethical Committee for Animal Experimentation.

CELL CULTURE FACILITY

The facilities are distributed in several areas of common use:

- Cell lines culture room: equipped with hoods, CO₂ incubators, centrifuges, normal and fluorescence microscopes. This room is used exclusively for cell lines, which are routinely tested for mycoplasma.
- Primary culture rooms: with similar equipment, this facility is devoted to animal cell primary culture from several sources.
- Organotypic culture room: is equipped to carry out animal tissue explant cultures (microscope, vibrating microtome and tissue electroporator).

ELECTRONICS WORKSHOP

This workshop carries out the routine testing and repair of laboratory instruments, as well as the design, construction and repair of different electronic devices. It is equipped with machinery for the construction of laboratory pieces in metal or plastic.

BEHAVIOURAL STUDIES AREA

In this common area there are 6 independent spaces and a common area for washing. Equipment such as Skinner box, rotarod, treadmill, 8 arms maze, hot plate and watermaze with tracking system allow researchers to study the behavior of rats and mice (motor function, memory, learning, conditioning, etc). There are also systems for multiple electrophysiological tasks in animals chronically implanted with multiple electrodes, recording EEG, field potentials or individual neurons in animals performing different tasks such as spatial navigation or sensory discrimination.

ILLUSTRATION AND PHOTOGRAPHY

The service is fully equipped to undertake all types of illustration, graphic design and photographic work.







UNIVERSIDAD MIGUEL HERNANDEZ



CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS



INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS DE ALICANTE

INSTITUTO
DE
NEUROCIENCIAS

2000-2005

INDICE / Index

PUBLICACIONES	3
Publications	3
SEMINARIOS Y CONGRESOS	15
Seminars and Meetings	16
ACTIVIDADES NO REGULARES	15
Occasional Activities	16
PREMIOS	17
Awards	17
TESIS DOCTORALES	18
PhD Thesis	18
PERSONAL	20
Personnel	20

PUBLICACIONES / Publications

AÑO 2000 / YEAR 2000

Artículos de revista / Articles

- Acosta, C; Gallar, J; Belmonte, C. (2000). Functional characteristics of normal and injured corneal sensory nerves. **Exp. Eye Res.** 71.
- Acosta, MC; Aracil, A; Belmonte, C; Gallar, J. (2000). Respuesta de los termorreceptores de frío esclerados a la desnutrición del flujo sanguíneo ocular. **Rev. Neurología.** 30 (3): 258.
- Belmonte, C; Acosta, MC; Gallar, J; Brock, JA. (2000). Electrical activity recorded from single corneal nerve terminals. Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.** 41 (4): 5772.
- Carrasco-Serrano, C; Viniegra, S; Ballesta, JJ; Criado, M. (2000). Phorbol ester activation of the neural nicotinic acetylcholine receptor alfa 7 subunit gene: involvement of transcription factor Egr-1. **J. Neurochem.** 74: 932-939.
- Correa-Lacarcel, J; Pujante, MJ; Terol, FF; Almenar-Garcia, V; Puchades-Orts, A; Ballesta, JJ; Lloret, J; Robles, JA; Sanchez-del-Campo, F. (2000). Stimulus frequency affects c-fos expression in the rat visual system. **J. Chem. Neuroanat.** 18 (3): 135-146.
- Cremades, J; Alemany, E; Sabater, E; Faura, CC. (2000). Genetic Variability in morphine actions between strain of rats. **Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.** 22: 56.
- De Felipe, C. (2000). El gen del placer: Nuevos sustratos neurobiológicos en la adicción a drogas opiáceas. **Boletín SECF.** 3(1).
- De la Peña, E; Geijo-Barrientos, E. (2000). Participation of low threshold calcium currents in excitatory synaptic transmission in guinea-pig medial frontal cortex. **Eur. J. Neurosci.** 12 (5): 1679-1686.
- De la Peña, E; Pecson, B; Schmidt, R; Belmonte, C; Viana, F. (2000). Señales de calcio activadas por estiramiento de la membrana en neuronas sensoriales primarias de ratón. **Rev. Neurología.** 30: 260.
- Fernandez, J; Valdeolmillos, M. (2000). Synchronous glucose-dependent $[Ca^{2+}]$ oscillations in mouse pancreatic islets of Langerhans recorded in vivo. **FEBS Lett.** 477 (1-2): 33-36.
- Gallar, J. (2000). Alteración de la cicatrización corneal y de la respuesta a la capsaicina en ratones knockout para el receptor NK1. **Rev. Neurología.** 30 (3): 260.
- Gallar, J; Acosta, MC; Belmonte, C. (2000). Sensations evoked by selective stimulation of corneal sensory fibers. **Exp. Eye Res.** 71 (1): 35.
- Garcia-Alonso, L; Romani, S; Jimenez, F. (2000). The heartless FGF receptor and the EGF receptor function downstream of Neurogian to control growth cone decisions during sensory axon guidance in *Drosophila*. **Neuron.** 28: 741-752.
- Geijo-Barrientos, E. (2000). Subthreshold inward membrane currents in guinea-pig frontal cortex neurons. **Neuroscience.** 95: 965-972.
- Gil, A; Rueda, J; Viniegra, S; Gutierrez, LM. (2000). The F-actin cytoskeleton modulates slow secretory components rather than readily releasable vesicle pools in bovine chromaffin cells. **Neuroscience.** 98 (3): 605-614.
- Grossman, TR; Luque, JM; Nelson, N. (2000). Identification of a ubiquitous family of membrane proteins and their expression in mouse brain. **J. Exp. Biol.** 203 (3): 447-457.
- Halfon, MS; Carmena, A; Gisselbrecht, S; Sackerson, CM; Jimenez, F; Baylies, MK; Michelson, AM. (2000). Ras Pathway Specificity Is Determined by the Integration of Multiple Signal-Activated and Tissue-Restricted Transcription Factors. **Cell.** 103 (1): 63-74.
- Javaloy, J; Aracil, A; Belmonte, J; Gallar, J. (2000). Variaciones en el trofismo y la sensibilidad corneal tras la queratoplastia penetrante. **Arch. Soc. Oftalmología.** 9.
- Juiz, JM; Lujan, R; Dominguez del Toro, E; Fuentes, V; Ballesta, JJ; Criado, M. (2000). Subcellular compartmentalization of a potassium channel (Kv1.4): Preferential distribution in dendrites and dendritic spines of neurons in the dorsal cochlear nucleus. **Eur. J. Neurosci.** 12: 4345-4356.
- Laird, JMA; Olivar, T; Roza, C; De Felipe, C; Hunt, SP; Cervero, F. (2000). Deficits in visceral pain and hyperalgesia of mice with a disruption of the tachykinin NK1 receptor gene. **Neuroscience.** 98: 345-352.
- Lopez de Armentia, M; Cabanes, C; Belmonte, C. (2000). Electrophysiological properties of identified trigeminal ganglion neurons innervating the cornea of the mouse. **Neuroscience.** 101 (4): 1109-1115.
- Martinez-Pinna, J; McLachlan, EM; Gallego, R. (2000). Distinct mechanisms for activation of Cl⁻ and K⁺ currents by Ca²⁺ from different sources in mouse sympathetic neurones. **J. Physiol.** 527: 249-264.
- Mas, M; Sabater, E; Olaso, MJ; Horga, JF; Faura, CC. (2000). Genetic variability in morphine sensitivity and tolerance between different strains of rats. **Brain Res.** 866 (1-2): 109-115.
- Meyer, G; Castro, R; Soria, JM; Fairen, A. (2000). The subpial granular layer in the developing cerebral cortex of rodents. Mouse Brain Development. **Results Prob Cell Differ.** 30: 277-291.

- Moya, F. (2000). Epistemology of Living Organisms in Aristotle's Philosophy. *Theory Biosci.* 119: 318-333.
- Murtra, P; Sheasby, AM; Hunt, SP; De Felipe, C. (2000). Rewarding effects of opiates are absent in mice lacking the receptor for Substance P. *Nature*. 405:180-183.
- Planells-Cases, R; Aracil, A; Merino, JM; Gallar, J; Pérez-Paya, E; Belmonte, C; González-Ros, JM; Ferrer-Montiel, AV. (2000). Arginine-rich peptides are blockers of VR-1 channels with analgesic activity. *FEBS Lett.* 481(2): 131-136.
- Rivera, L; Gallar, J; Pozo, MA; Belmonte, C. (2000). Responses of nerve fibres od the rat saphenous nerve neuroma to mechanical and chemical stimulation: an in vitro study. *J. Physiol.* 524(2): 305-313.
- Rupniak, NMJ; Carlson, EC; Harrison, T; Oates, B; Seward, E; Owen, S; De Felipe, C; Hunt, S; Wheeldon, A. (2000). Pharmacological blockade or genetic deletion of substance P (NK1) receptors attenuates neonatal vocalisation in guinea-pigs and mice. *Neuropharmacology*. 39: 1413-1421.
- Soria, JM; Fairén, A. (2000). Cellular mosaics in the rat marginal zone define an early neocortical territorialization. *Cereb. Cortex*. 10(4): 400-412.
- Spassky, N; Olivier, C; Pérez-Villegas, E; Goujet-Zalc, C; Martínez, S; Thomas, JL; Zalc, B. (2000). Single or multiple oligodendroglial lineages: a controversy. *Glia*. 29 (2): 143-148.
- Thomas, JL; Spassky, N; Pérez-Villegas, EM; Olivier, C; Cobos, I; Goujet-Zalc, C; Martínez, S; Zalc, B. (2000). Spatiotemporal development of oligodendrocytes in the embryonic brain. *J. Neurosci. Res.* 59 (4): 471-476.
- Vesaluoma, MH; Muller, L; Gallar, J; Lambiase, A; Moilanen, J; Hack, T; Belmonte, C; Tervo, T. (2000). Effects of oleoresin capsicum peper spary on human corneal morphology and sensitivity. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 41: 2138-2147.
- Vesaluoma, MH; Sankila, EM; Gallar, J; Muller, LJ; Petroll, WM; Moilanen, JA; Forsius, H; Tervo, TM. (2000). Autosomal recessive cornea plana: in vivo corneal morphology and corneal sensitivity. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 41: 2120-2126.
- Viana, F; De la Peña, E; Belmonte, C. (2000). Cold- sensitive responses in cultured trigeminal ganglion neurons. *Neuroscience*. 26: 0-0.
- Zigmong, MJ; Belmonte, C. (2000). Advice for a Young Investigator by Santiago Ramón y Cajal. *Trends Neurosci.* 23: 7.

Libros / Books

- Ballesta, JJ; González-Correa, JA; Pavía-Molina, J. (2000). Fármacos anticolinérgicos. **Farmacología en enfermería**. Ed: Elsevier.
- Ballesta, JJ; González-Correa, JA; Pavía-Molina J. (2000). Introducción al sistema nervioso autónomo y fármacos estimulantes colinérgicos. **Farmacología en enfermería**. Ed: Elsevier.
- Belmonte, C. (2000). El desafío del cerebro. **La ciencia en tus manos**. Ed: Espasa Calpe. Cap. 4.
- Belmonte, C; Gallar, J. (2000). The primary nociceptive neuron: a nerve cell with many functions. **Somatosensory processing: from single neuron to brain imaging**. Ed: Taylor And Francis. Cap. 3.
- Doyle, CA; De Felipe, C; O'Brien, JA; Palmer, JA; Hunt, SP. (2000). Role of Substance P in nociception, analgesia and aggression. **The Molecular Basis of Pain Induction**. Ed: J. Wiley, New York.
- Faura, CC. (2000). Tratamiento del dolor con opioides. **La farmacología Española del año 2000**. Ed: Universidad Autónoma de Madrid.
- Martínez, S; Puelles, L. (2000). Neurogenetic compartments of the mouse diencephalon and some characteristic gene expression patterns. **Mouse Brain Development. Results and problems in cell differentiation**. Ed: Springer.
- Pavía-Molina, J; González-Correa, JA; Ballesta, JJ. (2000). **Fármacos bloqueantes adrenérgicos**. Farmacología en enfermería. Ed. Elsevier.
- Pavía-Molina, J; González-Correa, JA; Ballesta, JJ. (2000). **Fármacos estimulantes adrenérgicos**. Farmacología en enfermería. Ed. Elsevier.

AÑO 2001 / YEAR 2001

Artículos de revista / Articles

- Abrink, M; Ortiz, JA; Mark, C; Sanchez, C; Loaman, C; Hellman, L; Chambon, P; Losson, R.(2001). Conserved interaction between distinct Kruppel-associated box domains and the transcriptional intermediary factor 1 beta. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 98 (4): 1422-1426.
- Acosta, MC; Belmonte, C; Gallar, J. (2001). Sensory experiences in humans and single unit activity in cats evoked by polymodal stimulation of the cornea. *J. Physiol.* 534 (2): 511-525.
- Acosta, MC; Tan, ME; Belmonte, C; Gallar, J. (2001). Sensations evoked by selective mechanical, chemical and thermal stimulation of the conjunctiva and cornea. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 42 (9): 2063-2067.
- Auso, E; Cases, O; Fouquet, C; Camacho, M; Garcia-Velasco, JV; Gaspar, P; Berbel, P. (2001). Protracted expression of serotonin transporter and altered thalamocortical projections in the barrelfield of hypothyroid rats. *Eur. J. Neurosci.* 14: 1968-1980.
- Beneyto, M; Prieto, JJ. (2001). Connections of the auditory cortex with the claustrum and the endopiriform nucleus in the cat. *Brain Res. Bull.* 54 (5): 485-498.

- Berbel, P; Auso, E; Garcia, JV; Molina, ML; Camacho, M. (2001). Role of thyroid hormones in the maturation and organisation of the rat barrel cortex. **Neuroscience**. 107: 383-394.
- Bester, H; De Felipe, C; Hunt, SP. (2001). The NK1 receptor is essential for the full expression of noxious inhibitory controls in the mouse. **J. Neurosci.** 21: 1039-1046.
- Bonilla, S; Alarcon, P; Villaverde, R; Aparicio, P; Silva, A; Martinez, S. (2001). From hematopoietic stem cells to neural stem cells? **Int. J. Dev. Biol.** 45 (S1): 67-68.
- Brand, M; Klusch, A; Kurzai, O; Valdeolmillos, M; Schmidt, RF; Petersen, M. (2001). No evidence for bradikinin B1 receptors in rat dorsal root ganglion cells. **Neuroreport**. 13: 3165-3168.
- Brock, JA; Pianova, S; Belmonte, C. (2001). Differences between nerve terminal impulses of polymodal nociceptors and cold sensory receptors of the guinea-pig cornea. **J. Physiol.** 533: 493-501.
- Cahana, A; Escamez, T; Nowakowski, RS; Hayes, NL; Giacobini, M; von Holst, A; Shmueli, O; Sapir, T; McConnell, SK; Wurst, W; Martinez, S; Reiner, O. (2001). Targeted mutagenesis of Lis1 disrupts cortical development and LIS1 homodimerization. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.** 98 (11): 6429-6434.
- Campos-Caro, A; Carrasco-Serrano, MC; Valor, LM; Ballesta, JJ; Criado, M. (2001). Activity of the nicotinic acetylcholine receptor α 5 and α 7 subunit promoters in muscle cells. **DNA Cell Biol.** 20: 657-666.
- Casas, C; Martinez, S; Pritchard, MA; Fuentes, JJ; Nadal, M; Guimera, J; Arbones, M; Florez, J; Soriano, E; Estivill, X; Alcantara, S. (2001). Dscr1, a novel endogenous inhibitor of calcineurin signaling, is expressed in the primitive ventricle of the heart and during neurogenesis. **Mech. Dev.** 101: 289-292.
- Ceron, J; Gonzalez, C; Tejedor, FJ. (2001). Patterns of cell division and expression of asymmetric cell fate determinants in the post embryonic neuroblast lineage of Drosophila. **Dev. Biol.** 230: 125-138.
- Cobos, I; Puelles, L; Martinez, S. (2001). The avian telencephalic subpallium originates inhibitory neurons that invade tangentially the pallium (dorsal ventricular ridge and cortical areas). **Dev. Biol.** 239: 30-45.
- Cobos, I; Shimamura, K; Rubenstein, JLR; Martinez, S; Puelles, L. (2001). Fate map of the avian anterior forebrain in the 4 somite stage, based on the analysis of quailchick chimeras. **Dev. Biol.** 239: 46-67.
- Cremades, J; Sabater, E; Faura, CC. (2001). Diferencias entre dos cepas de ratas en el efecto antinociceptivo de agonistas. **Neurology**. 33: 894.
- Crossley, PH; Martinez, S; Ohkubo, Y; Rubenstein, JL. (2001). Coordinate expression of FGF8, OTX2, BMP4, and shh in the rostral prosencephalon during development of the telencephalic and optic vesicles. **Neuroscience**. 108 (2): 183-206.
- De la Peña, E; Gomis, A; Sala, S; Viana, F; Schmidt, RF; Belmonte, C. (2001). Modulación de la transducción mecanonociceptiva por sustancias viscoelásticas. **Rev. Neurologia**. 33: 660.
- Descalzo, VF; Gallego, R; Sanchez-Vives, MV. (2001). Bases iónicas de la diferente adaptación al contraste en células simples y complejas de la corteza visual. **Rev. Neurologia**. 33: 185.
- Echevarria, D; Vieira, C; Martinez, S. (2001). Mammalian neural tube grafting experiments: an in vitro system for mouse experimental embryology. **Int. J. Dev. Biol.** 45 (8): 895-902.
- Edwards, JE; Meseguer, F; Faura, CC; Moore, RA; McQuay, HJ. (2001). Single-dose dipyrone for acute postoperative pain. The Cochrane Database of Systematic Reviews. Art. n°bc: CD003227. **The Cochrane Library**.
- Faura, CC; Cremades, J; Sabater, E. (2001). Hiperactividad delta como posible causa de la variabilidad genética en la sensibilidad nociceptiva entre dos cepas de ratas. **Dolor**. 16: 64.
- Faura, CC. (2001). Utilidad de los antiepilepticos en dolor neuropático. Mecanismos de Acción y criterios de selección. **Dolor**. 16: 92-96.
- Fodero, LR; Saez-Valero, J; Barquero, MS; Marcos, A; McLean, CA; Small, DH. (2001). Wheat germ agglutinin-binding glycoproteins are decreased in Alzheimer's disease cerebrospinal fluid. **J. Neurochem.** 79 (5): 1022-1026.
- Froger, N; Gardier, AM; Moratalla, R; Alberti, I; Lena, I; Boni, C; De Felipe, C; Rupniak, NM; Hunt, SP; Jacquot, C; Hamon, M; Lanfumey, L. (2001). 5-hydroxytryptamine (5-HT)1A autoreceptor adaptive changes in substance P (neurokinin 1) receptor knock-out mice mimic antidepressant-induced desensitization. **J. Neurosci.** 21: 8188-8197.
- Gallego, R; Pastore, C; Descalzo, VF; Reig, R; Sanchez-Vives, MV. (2001). Ritmicidad lenta en la corteza prefrontal y su neuromodulación por dopamina. **Rev. Neurologia**. 33: 682.
- Garda, A; Echevarria, D; Martinez, S. (2001). Neuroepithelial co-expression of Gbx2 and Otx2 precedes Fgf8 expression in the isthmic organizer. **Mech. Dev.** 101: 111-118.
- Geijo-Barrientos, E. (2001). Amplificación de potenciales sinápticos excitadores por corrientes iónicas en la corteza cerebral. **Rev. Neurologia**. 33: 664.
- Gil, A; Viniegra, S; Ñeco, P; Gutierrez, LM. (2001). Co-localization of vesicles and P/Q Ca²⁺-Channels explains the preferential distribution of exocytotic active zones in neurites emitted by bovine chromaffin cells. **Eur. J. Cell Biol.** 80: 358-365.
- Heppelmann, B; Gallar, J; Trost, B; Schmidt, RF; Belmonte, C. (2001). Three-dimensional reconstruction of scleral cold thermoreceptors of the cat eye. **J. Comp. Neurol.** 441: 148-154.

- Laird, JM; Roza, C; De Felipe, C; Hunt, SP; Cervero, F. (2001). Role of central and peripheral tachykinin NK1 receptors in capsaicin-induced pain and hyperalgesia in mice. **Pain**. 90: 97-103.
- Lopez-Bendito, G; Shigemoto, R; Lujan, R; Juiz, JM. (2001). Developmental changes in the localisation of the mGluR1k subtype of metabotropic glutamate receptors in purkinje cells. **Neuroscience**. 105 (2): 413-429.
- Luque, JM; Morante, J; Riederer, B; Fairen, A. (2001). Whole- mount confocal innunofluorescente of mammalian CNS. **Brain Res. Protoc**. 6: 129-133.
- Luque, JM; Puig, N; Martinez, JM; Gonzalez-Garcia, C; Cena, V. (2001). Glutamate N-methyl-d-aspartate receptor blockade prevents induction of GAP-43 after focal ischemia in rats. **Neurosci. Lett**. 305 (2): 87-90.
- Martinez, S. (2001). The isthmic organizer and brain regionalization?. **Int. J. Dev. Biol**. 45: 1.
- Martinez-Galan, JR; Lopez-Bendito, G; Lujan, R; Shigemoto, R; Fairen, A; Valdeolmillos, M. (2001). Cajal-Retzius cells in early postnatal mouse cortex selectively express functional metabotropic glutamate receptors. **Eur. J. Neurosci**. 13: 1147-1154.
- Martinez-Pinna, J; Lamas, JA; Gallego, R. (2001). Corrientes de Ca²⁺ de alto umbral en neuronas simpáticas intactas o disociadas. **Rev. Neurologia**. 33: 682.
- Mollereau, B; Dominguez, M; Webel, R; Colley, NJ; Keung, B; De Celis, JF; Desplan, C. (2001). Two-step process for photoreceptor formation in *Drosophila*. **Nature**. 412 (6850): 911-913.
- Nacher, V; Geijo-Barrientos, E. (2001). Propiedades de las corrientes sinápticas miniatura dependientes de GABA en neuronas piramidales de corteza frontal. **Rev. Neurologia**. 33 (7): 681.
- Olivier, C; Cobos, I; Perez-Villegas, EM; Spassky, N; Zalc, B; Martinez, S. (2001). Monofocal origin of telencephalic oligodendrocytes in the anterior entopeduncular area of the chick embryo. **Development**. 128: 1757-1769.
- Reig, R; Gallego, R; Sanchez-Vives, MV. (2001). Impacto de las oscilaciones lentas corticales sobre la transmisión sináptica. **Rev. Neurologia**. 33: 891.
- Rosenberg, ME; Tervo, TM; Gallar, J; Acosta, MC; Müller, LJ; Moilanen, JA; Tarkkanen, AH; Vesaluoma, MH. (2001). Corneal morphology and sensitivity in lattice dystrophy type II (familial amyloidosis, Finnish type). **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci**. 42 (3): 634-641.
- Rupniak, NM; Carlson, EJ; Webb, JK; Harrison, T; Porsolt, RD; Roux, S; De Felipe, C; Hunt, SP; Oates, B; Wheeldon, A. (2001). Comparison of the phenotype of NK1R-/ mice with pharmacological blockade of the substance P (NK1) receptor in assays for antidepressant and anxiolytic drugs. **Behav. Pharmacol**. 12: 497-508.
- Saez-Valero, J; De Ceballos, ML; De Felipe, C. (2001). Alteración en el patrón de formas moleculares de acetilcolinesterasa en la corteza de ratas tras administración intracerebroventricular de beta- amiloide. **Rev. Neurologia**. 33: 25-35.
- Sanchez-Vives, MV; Amigo, JM; Szczepanski, J; Waynryb, E. (2001). Medida del contenido de información en las respuestas neuronales de la corteza visual mediante el análisis de complejidad de Lempel-Ziv. **Rev. Neurologia**. 33: 186-186.
- Spassky, N; Olivier, C; Cobos, I; LeBras, B; Goujet-Zalc, C; Martinez, S; Zalc, B; Thomas, JL. (2001). The early steps of oligodendrogenesis: insights from the study of the plp lineage in the brain of chicks and rodents. **Dev. Neurosci**. 23 (4-5): 318-326.
- Szczepanski, J; Amigo, JM; Sanchez-Vives, MV; Waynryb, E. (2001). On the number of states of the sources defined as encoded neuron responses. **Neuroinformatics**.
- Valor, LM; Campos-Caro, A; Carrasco, C; Ballesta, JJ; Criado, M. (2001). Regulación basal del promotor de la subunidad beta4 humana del receptor nicotínica neuronal. **Neurology**.
- Viana, F; De la Peña, E; Pecson, B; Schmidt, RF; Belmonte, C. (2001). Swelling- activated calicum signaling in cultured mouse primary sensory neurons. **Eur. J. Neurosci**. 13: 722-734.
- Vicente-Agullo, F; Rovira, JC; Sala, S; Sala, F; Rodriguez-Ferrer, C; Campos-Caro, A; Criado, M; Ballesta, JJ. (2001). Multiple roles of the conserved residue arginine 209 in neuronal nicotinic receptors. **Biochemistry**. 40: 8300-8306.

Libros / Books

- Faura, CC. (2001). Morphine. **The Corsini Encyclopedia of Psychology and Behavioral Science**. Ed: John Wiley & Sons.
- Soria, JM; Valdeolmillos, M. (2001). Calcium signals in identified tangentially migrating cells. **Progress in Brain Research**. Vol 136: **Changing views of Cajal's Neuron**. Ed: Elsevier.

AÑO 2002 / YEAR 2002

Artículos de revista / Articles

- Avila, J; Lim, F; Moreno, F; Belmonte, C; Cuello, AC. (2002). Tau Function and dysfunction in neurons. Its role in neurodegenerative disorders. **Mol. Neurobiol**. 25(3): 213-231.

- Blanes-Mira, C; Clemente, J; Jodas, G; Gil, A; Fernandez-Ballester, G; Ponsati, B; Gutierrez, LM; Perez-Payas, E; Ferrer-Montiel, A. (2002). A synthetic hexapeptide (Argireline) with antiwrinkle activity. *Int Journ. Cosmetic Sci.* 24 (5): 303-310.
- Bonilla, S; Alarcon, P; Villaverde, R; Aparicio, P; Silva, A; Martinez, S. (2002). Haematopoietic progenitor cells from adult bone marrow differentiate into cells that express oligodendroglial antigens. *Eur. J. Neurosci.* 15 (3): 575-582.
- Cabanes, C; Lopez de Armentia, M; Viana, F; Belmonte, C. (2002). Postnatal changes in membrane properties of mice trigeminal ganglion neurons. *J. Neurophysiol.* 87 (3): 2398-2407.
- Cabedo, H; Luna, C; Fernandez, AM; Gallar, J; Ferrer-Montiel, A. (2002). Molecular Determinants of the Sensory and Motor Neuron-derived Factor Insertion into Plasma Membrane. *J. Biol. Chem.* 277 (22): 19905-19912.
- Carmena, A; Buff, E; Halfon, MS; Gisselbrecht, S; Jimenez, F; Baylies, MK; Michelson, AM. (2002). Reciprocal Regulatory Interactions between the Notch and Ras Signaling Pathways in the *Drosophila* Embryonic Mesoderm. *Dev. Biol.* 244 (2): 226-242.
- Choi, S; Jung, SY; Lee, JH; Sala, F; Criado, M; Mulet, J; Valor, LM; Sala, S; Engel, AG; Nah, SY. (2002). Effects of ginsenosides, active components of ginseng, on nicotinic acetylcholine receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *Eur. J. Pharmacol.* 442: 37-45.
- De la Peña, E; Sala, S; Rovira, JC; Schmidt, RF; Belmonte, C. (2002). Elastoviscous substances with analgesic effects on joint pain reduce stretch-activated ion channel activity "in vitro". *Pain.* 99: 501-508.
- Eduards, JE; Meseguer, F; Faura, CC; Moore, RA; McQuay, HJ. (2002). Single-dose dipyrone on renal colic pain. The Cochrane Database of Systematic Reviews. Art. n°: CD003867. **The Cochrane Library**.
- Fodero, LR; Saez-Valero, J; McLean, C; Martins, RN; Robertson, T; Beyreuther, K; Masters, CL; Small, DH. (2002). Altered glycosylation of acetylcholinesterase in APP (SW) Tg2576 transgenic mice occurs prior to amyloid plaque deposition. *J. Neurochem.* 81: 441-448.
- Fotaki, V; Dierssen, M; Alcantara, S; Martinez, S; Marti, E; Casas, C; Visa, J; Soriano, E; Estivill, X; Arbones, ML. (2002). Dyk1A Haploinsufficiency Affects Viability and Causes Development Delay and Abnormal Brain Morphology in Mice. *Mol. Cell. Biol.* 22 (18): 6636-6647.
- Garcia-Martinez, C; Humet, M; Planells-Cases, R; Gomis, A; Caprini, M; Viana, F; De la Peña, E; Sanchez-Baeza, F; Carbonell, T; De Felipe, C; Perez-Paya, E; Belmonte, C; Messeguer, A; Ferrer-Montiel, A. (2002). Attenuation of chemical and thermal nociception and hyperalgesia by novel VR1 blockers. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 99: 2374-2379.
- Gil, A; Gutierrez, LM; Carrasco-Serrano, C; Alonso, MT; Viniegra, S; Criado, M. (2002). Modifications in the C terminus of the synaptosome-associated protein of 25 kDa Snap-25 and in the complementary region of synaptobrevin affect the final steps of exocytosis. *J. Biol. Chem.* 277 (12): 9904-9910.
- Gimeno, L; Hashemi, R; Brulet, P; Martinez, S. (2002). Analysis of FGF15 expression pattern in the mouse neural tube. *Brain Res. Bull.* 57 (3-4): 297-299.
- Hä默le, B; Tejedor, FJ. (2002). A method for pulse and chase BrdU labeling of early chick embryos. *J. Neurosci. Methods.* 122: 59-64.
- Hä默le, B; Vera-Samper, E; Speicher, S; Arencibia, R; Martinez, S; Tejedor FJ. (2002). Mn²⁺/Dyk1A Is Transiently Expressed and Asymmetrically Segregated in Neural Progenitor Cells at The Transition to Neurogenic Divisions. *Dev. Biol.* 246: 259-273.
- Kristiansen, L; Romani, S; Baars, S; Berezin, V; Bock, E; Hortsch, M; Garcia-Alonso, L. (2002). Molecular analysis of the interaction between neural cell adhesion molecules and the receptor tyrosine kinases Htl and DER using a genetic approach in *Drosophila*. *J. Neurosci.*
- Liguori, G; Echevarria, D; Improtta, R; Signore, M; Adamson, E; Martinez, S. (2002). Neural plate regionalization in the absence of node and primitive streak. An experimental study on cripto knockout embryo. *Dev. Biol.* 264: 537-549.
- Lopez-Bendito, G; Shigemoto, A; Kulik, A; Paulsen, O; Fairen, A; Lujan, R. (2002). Expression and distribution of metabotropic GABA receptor subtypes GABAR1 and GABAR2 during rat neocortical development. *Eur. J. Neurosci.* 15: 1766-1778.
- Lopez-Bendito, G; Shigemoto, A; Fairen, A; Lujan, R. (2002). Differential distribution of group I metabotropic glutamate receptors during rat cortical development. *Cereb. Cortex.* 12: 625-626.
- Maneu, V; Rojo, J; Mulet, J; Valor, LM; Sala, F; Criado, M; Garcia, AG; Gandia, L. (2002). A single neuronal nicotinic receptor α3β4 is present in the bovine chromaffin cell. *Ann. NY Acad. Sci.* 971: 165-167.
- Mao, J; Maye, P; Kogerman, P; Tejedor, FJ; Toftgard, R; Xie, W; Wu, G; Wu, D. (2002). Regulation of GII Transcriptional Activity in the nucleus by Dyk1. *J. Biol. Chem.* 277: 3515-3561.
- Marin, O. (2002). Origen de las interneuronas de la corteza cerebral: conceptos básicos e implicaciones clínicas. *Rev. Neurologia.* 35 (8): 743-751.
- Martinez-Pinna, J; Lamas, JA; Gallego, R. (2002). Calcium current components in intact and dissociated adult mouse sympathetic neurons. *Brain Res.* 951 (2): 227-236.
- Murakami, M; Fleischmann, B; De Felipe, C; Freichel, M; Trost, C; Ludwig, A; Wissenbach, U; Schwegler, H; Hofmann, F; Hescheler, J; Flockerzi, V; Cavalie A. (2002). Pain perception in mice lacking the beta 3 subunit of voltage-activated calcium channels. *J. Biol. Chem.* 277: 40342-40351.
- Neco, P; Gil, A; Frances, MM; Viniegra, S; Gutierrez, LM. (2002). The role of myosin in vesicle transport during bovine chromaffin cell secretion. *Biochem. J.* 368: 405-413.

- Ptak, K; Burnet, H; Blanchi, B; Sieweke, M; De Felipe, C; Hunt, SP; Monteau, R; Hilaire, G. (2002). The murine neurokinin NK1 receptor gene contributes to the adult hypoxic facilitation of ventilation. **Eur. J. Neurosci.** 16 (12): 2245-2252.
- Reiner, O; Cahana, A; Escamez, T; Martinez, S. (2002). LIS1- no more no less. **Mol. Psychiatr.** 7(1): 12-16.
- Rigual, R; Rico, AJ; Prieto-Lloret, J; De Felipe, C; Gonzalez, C; Donnelly, DF. (2002). Chemoreceptor activity is normal in mice lacking the NK1 receptor. **Eur. J. Neurosci.** 16 (11): 2078-2084.
- Ripley, TL; Gadd, CA; De Felipe, C; Hunt, SP; Stephens, DN. (2002). Lack of self-administration and behavioural sensitisation to morphine, but not cocaine, in mice lacking NK1 receptors. **Neuropharmacology**, 43 (8):1258-1268.
- Ruiz-Cañada, C; Koh, YH; Budnik, V; Tejedor, FJ. (2002). DLG differentially localizes Shaker K⁺ channels in the central nervous system and retina of *Drosophila*. **J. Neurochem.** 82 (6): 1490-1501.
- Sabino, MA; Ghilardi, JR; Jongen, FL; Keyser, ACP; Luger, NM; Mach, DB; Peters, CM; Rogers, SD; Schwei, MJ; De Felipe, C; Mantyh, PW. (2002). Simultaneous reduction in cancer pain, bone destruction, and tumor growth by selective inhibition of cyclooxygenase-2. **Cancer Res.** 62 (24): 7343-7349.
- Saez-Valero, J; De Ceballos, ML; Small, DH; De Felipe, C. (2002). Changes in molecular isoform distribution of acetylcholinesterase in rat cortex and cerebrospinal fluid after intracerebroventricular administration of amyloid beta-peptide. **Neurosci. Lett.** 325: 199-202.
- Sala, F; Mulet, J; Choi, S; Jung, SY; Nah, SY; Rhim, H; Valor, LM; Criado, M; Sala, S. (2002). Effects of gingenoside Rg2 on human neuronal nicotinic acetylcholine receptors. **J. Pharmacol. Exp. Ther.** 301: 1052-1059.
- Sala, F; Mulet, J; Valor, LM; Criado, M; Sala, S. (2002). Effects of benzothiazepines on human neuronal nicotinic acetylcholine receptors expressed in *Xenopus* oocytes. **Br. J. Pharmacol.** 136: 183-192.
- Sanchez, D; Ganformina, MD; Martinez, S. (2002). Expression pattern of the lipocalin Apolipoprotein D during mouse embryogenesis. **Mech. Dev.** 110: 225-229.
- Sanchez, D; Martinez, S; Lindqvist, A; Akerstrom, B; Falkenberg, C. (2002). Expression of the AMBP gene transcript and its two protein products, alpha1-microglobulin and bikunin, in mouse embryogenesis. **Mech. Dev.** 117 (1-2): 293-298.
- Soria, JM; Valdeolmillos, M. (2002). Receptor-activated calcium signals in tangentially migrating cortical cells. **Cereb. Cortex.** 12 (8): 831-839.
- Tegnér, J; Compte, A; Wang, XJ. (2002). The dynamical stability of reverberatory neural circuits. **Biol. Cybern.** 87: 471-481.
- Valor, LM; Campos-Caro, A; Carrasco-Serrano, C; Ortiz, JA; Ballesta, JJ; Criado, M. (2002). Transcription factors NF-Y and Sp-1 are important determinants of the promoter activity of the bovine and human neuronal nicotinic receptor b4 subunit genes. **J. Biol. Chem.** 277: 8866-8876.
- Valor, LM; Mulet, J; Sala, F; Sala, S; Ballesta, JJ; Criado, M. (2002). Role of the large cytoplasmic loop of the a7 neuronal nicotinic acetylcholine receptor subunit in receptor expression and function. **Biochemistry**, 41: 7931-7938.
- Viana, F; De la Peña, E; Belmonte, C. (2002). Specificity of cold thermotransduction is determined by differential ionic channel expression. **Nat. Neurosci.** 5 (25): 254-260.

Libros / Books

- Almaraz, L. (2002). Arterial Chemoreceptors. **Pulmonary Biology in Health and Disease**. Ed: Springer-Verlag. Cap 7.
- De la Peña, E; Sala, S; Belmonte, C; Schmidt, RF. (2002). Effects of elastoviscous solutions of hyaluronan derivatives on mechanotransduction. **Hyaluronan Vol.2: Biomedical, Medical and Clinical Aspects**. Ed: Harwood Academic Publishers. Cap 14.
- Fairen, A; Morante-Oria, J; Frassoni, C. (2002). The surface of the developing cerebral cortex: still special cells one century later. Progress in Brain Research. Vol 136: **Changing views of Cajal's Neuron**. Ed: Elsevier Ed. Cap 22.
- Faura, CC. (2002). Farmacología de los analgésicos opioides. **Tratamiento del dolor: Teoría y práctica**. Ed: Permanyer. Barcelona.
- Faura CC.(2002). Tratamiento del dolor basado en la evidencia. **Tratamiento del dolor: Teoría y práctica**. Ed: Permanyer. Barcelona.
- Pawlak, M; Gomis, A; Just, S; Heppelmann, B; Belmonte, C; Schmidt, RF. (2002). Mechanoprotective actions of elastoviscous hyalans on articular pain receptors. **Hyaluronan Vol.2: Biomedical, Medical and Clinical Aspects**. Ed: Harwood Academic Publishers. Cap 14.

AÑO 2003 / YEAR 2003

Artículos de revista / Articles

- Amigo, JM; Szczepanski, J; Wajnryb, E; Sanchez-Vives, MV. (2003). On the number of states of the neuronal sources. **Biosystems**. 68: 57-66.
- Berbel, P. (2003). Las hormonas de la inteligencia. **Mente y Cerebro**. 2: 10-20.

- Blanes-Mira, C; Pastor, MT; Valera, E; Fernandez-Ballester, G; Merino, JM; Gutierrez, LM; Perez-Paya, E; Ferrer-Montiel, A. (2003). Identification of SNARE complex modulators that inhibit exocytosis from an alpha-helix-constrained combinatorial library. *Biochem. J.* 375: 159-166.
- Cabanes, C; Viana, F; Belmonte, C. (2003). Differential thermosensitivity of sensory neurons in the guinea pig trigeminal ganglion. *J. Neurophysiol.* 90: 2219-2231.
- Caprini, M; Gomis, A; Cabedo, H; Planells-Cases, R; Belmonte, C; Viana, F; Ferrer-Montiel, A. (2003). GAP43 stimulates inositol trisphosphate-mediated calcium release in response to hypotonicity. *Embo J.* 22: 3004-3014.
- Carr, RW; Pianova, S; Fernandez, J; Fallon, JB; Belmonte, C; Brok, JA. (2003). Effects of heating and cooling on nerve terminal impulses recorded from cold-sensitive receptors in the guinea-pig cornea. *J. Gen. Physiol.* 121 (5): 427-439.
- Chi, CL; Martinez, S; Wolfgang, W; Martin, GR. (2003). The isthmic organizer signal fgf8 is required for cell survival in the prospective midbrain and cerebellum. *Development*. 130: 2633-2644.
- Compte, A; Constantinidis, C; Tegnér, J; Raghavachari, S; Chafee, MV; Goldman-Rakic, P; Wang, XJ. (2003). Temporally Irregular Mnemonic Persistent Activity in Prefrontal Neurons of Monkeys During a Delayed Response Task. *J. Neurophysiol.* 90: 3441-3454.
- Compte, A; Sanchez-Vives, MV; McCormick, DA; Wang, XJ. (2003). Cellular and network mechanisms of slow oscillatory activity (<1 Hz) and wave propagations in a cortical network model. *J. Neurophysiol.* 89 (5): 2707-2725.
- Echevarria, D; Vieira, C; Gimeno, L; Martinez, S. (2003). Neuroepithelial secondary organizers and cell fate specification in the developing brain. *Brain Res. Rev.* 43: 179-191.
- Gadd, CA; Murtra, P; De Felipe, C; Hunt, SP. (2003). Neurokinin-1 receptor-expressing neurons in the amygdala modulate morphine reward and anxiety behaviors in the mouse. *J. Neurosci.* 23: 8271-8280.
- Galceran, J; De Graaf, K; Tejedor, FJ; Becker, W. (2003). The MNB/DYRK1A protein kinase: genetic and biochemical properties. *J. Neural Transm. Suppl.* 67: 139-148.
- Gallar, J; Acosta, MC; Belmonte, C. (2003). Activation of Scleral Cold Thermoreceptors by temperature and blood flow changes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 44: 697-705.
- Garcia-Ayllón, MS; Seguí, D; Perales, M; López-Hurtado, E; Prieto, JJ; Saez-Valero, J. (2003). Acetylcholinesterase level and molecular isoforms are altered in brain of Reelin Orleans mutant mice. *J. Neurochem.* 87: 773-779.
- Gimeno, L; Brulet, P; Martinez, S. (2003). Study of fgf15 gene expression in developing mouse brain. *Gene Expr. Patterns.* 3 (4): 473-481.
- Halevi, S; Yassin, L; Eshel, M; Sala, F; Sala, S; Criado, M; Treinin, M. (2003). Conservation within the RIC-3 Gene Family: effectors of mammalian nicotinic acetylcholine receptor expression. *J. Biol. Chem.* 278: 34411-34417.
- Hämerle, B; Carnicer, A; Elizalde, C; Ceron, J; Martinez, S; Tejedor, FJ. (2003). Expression patterns and subcellular localization of the Down syndrome candidate protein MNB / DYRK1A suggest a role in late neuronal differentiation. *Eur. J. Neurosci.* 17: 2277-2286.
- Hämerle, B; Colonques, J; Vera, E; Chulia, J; Tejedor, FJ. (2003). Bases moleculares de las neuropatologías del síndrome de Down: implicación del gen Minibrain. *MAPFRE Medicina*. 14 (3): 210-216.
- Hämerle, B; Elizalde, C; Galceran, J; Becker, W; Tejedor, FJ. (2003). The MNB / DYRK1A protein kinase: Neurobiological functions and Down Syndrome implications. *J. Neural Transm.* 67: 129-137.
- Hartfuss, E; Forster, E; Bock, HH; Hack, MA; Leprince, P; Luque, JM; Herz, J; Frotcher, M; Gotz, M. (2003). Reelin signaling directly affects radial glia morphology and biochemical maturation. *Development*. 130: 4597-4609.
- Hilaire, G; Burnet, H; Ptak, K; Sieweke, M; Blanchi, B; De Felipe, C; Hunt, SP; Monteau, R. (2003). Deletion of tachykinin NK1 receptor gene in mice does not alter respiratory network maturation but alters respiratory responses to hypoxia. *Adv. Exp. Med. Biol.* 536: 497-504.
- Kalso, E; Allan, L; Dellemijn, PL; Faura, CC; Ilias, WI; Jensen, TS; Perrot, S; Plaghki, LH; Zenz, M. (2003). Recommendations for using opioids in chronic non cancer pain. *Eur. J. Pain.* 7 (5): 381-386.
- Kennedy, PG; Rodgers, J; Bradley, B; Hunt, SP; Gettinby, G; Leeman, SE; De Felipe, C; Murray, M. (2003). Clinical and neuroinflammatory responses to meningoencephalitis in substance P receptor knockout mice. *Brain*. 126: 1683-1690.
- Kidd, BL; Inglis, JJ; Vetsika, K; Hood, VC; De Felipe, C; Bester, H; Hunt, SP; Cruwys, SC. (2003). Inhibition of inflammation and hyperalgesia in NK-1 receptor knock-out mice. *Neuroreport*. 14 (17): 2189-2192.
- Knowles, MR; Cervino, S; Skynner, HA; Hunt, SP; De Felipe, C; Salim, K; Meneses-Lorente, G; McAllister, G; Guest, PC. (2003). Multiplex proteomic analysis by two-dimensional differential in-gel electrophoresis. *Proteomics*. 3 (7): 1162-1171.
- Lavado-Autric, R; Auso, E; García-Velasco, JV; Arufe, MC; Escolar del Rey, F; Berbel, P; Morreale de Escobar, G. (2003). Early Maternal hypothyroxinemia alters histogenesis and cerebral cortex cytoarchitecture of the progeny. *J. Clin. Invest.* 111: 1073-1082.
- Liguori, G; Echevarria, D; Improta, R; Signore, M; Adamson, E; Martinez, S; Persico, MG. (2003). Anterior neural plate regionalization in cripto null mutant mouse embryos in the absence of node and primitive streak. *Dev. Biol.* 264 (2): 537-549.
- Lujan, R; De Cabo de la Vega, C; Dominguez del Toro, E; Ballesta, JJ; Criado, M; Ruiz, JM. (2003). Immunohistochemical localization of the voltage-gated potassium channel subunit Kv1.4 in the central nervous system of the adult rat. *J. Chem. Neuroanat.* 26: 209-224.

- Luque, JM; Morante-Oria, J; Fairen, A. (2003). Localization of apoER2, VLDLR and dab1 in radial glia: groundwork for a new model of reelin action during cortical development. **Dev. Brain Res.** 140: 195-203.
- Marin, O. (2003). Thalamocortical Topography Reloaded: It's not where you go but how you get there. **Neuron**. 39 (3): 388-391.
- Marin, O; Rubenstein, JLR. (2003). Cell Migration in the forebrain. **Annu. Rev. Neurosci.** 26: 441-483.
- McCormick, DA; Shu, Y; Hasenstaub, A; Sanchez-Vives, MV; Badoval, M; Bal, T. (2003). Persistent cortical activity: mechanism of generation and effects on neuronal excitability. **Cereb. Cortex**. 13: 1219-1231.
- Menet, V; Prieto, M; Privat, A; Gimenez-Ribotta, M. (2003). Axonal plasticity and functional recovery following spinal cord injury in mice deficient in both GFAP and Vimentin genes. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.** 100: 8999-9004.
- Morante-Oria, J; Carleton, A; Ortino, B; Kremer, Ej; Fairen, A; Lledo, P. (2003). Subpial origin of a population of projecting pioneer neurons of the neocortical marginal zone. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.** 100: 12468-12473.
- Morcuende, S; Gadd, CA; Peters, M; Moss, A; Harris, EA; Sheasby, A; Fisher, AS; De Felipe, C; Manthy, PW; Rupniak, NMJ; Giese, P; Hunt SP. (2003). Increased neurogenesis and brain-derived neurotrophic factor in neurokinin-1 receptor gene knockout mice. **Eur. J. Neurosci.** 18: 1828-1836.
- Nowak, LG; Azouz, R; Sanchez-Vives, MV; Gray, CG; McCormick, D. (2003). Electrophysiological Classes of cat primary Visual Cortical Neurons In vivo as Revealed by Quantitative Analyses. **J. Neurophysiol.** 89: 1541-1566.
- Neco, P; Giner, D; Frances, MM; Viniegra, S; Gutierrez, LM. (2003). Differential Participation of actin and tubulin-based vesicle transport systems during secretion in bovine chromaffin cells. **Eur. J. Neurosci.** 18: 733-742.
- Neco, P; Rossetto, O; Gil, A; Montecucco, C; Gutierrez, LM. (2003). Taipoxin induces F-actin fragmentation and enhances release of catecholamines in bovine chromaffin cells. **J. Neurochem.** 85: 329-337.
- Ortino, B; Inverardi, F; Morante-Oria, J; Fairen, A; Frassoni, C. (2003). Substrates and routes of migration of early generated neurons in the developing rat thalamus. **Eur. J. Neurosci.** 18: 323-332.
- Rico, AJ; Prieto-Lloret, J; Donnelly, DF; De Felipe, C; Gonzalez, C; Rigual, R. (2003). The use of NK-1 receptor null mice to assess the significance of substance P in the carotid body function. **Adv.Exp.Med.Biol.** 536: 327-336.
- Saez-Valero, J; Costell, M; Sjögren, M; Andreasen, N; Blennow, K; Luque, JM. (2003). Altered levels of cerebrospinal fluid reelin in frontotemporal dementia and alzheimer's disease. **J. Neurosci. Res.** 72: 132-136.
- Saez-Valero, J; Fodero, LR; Sjögren, M; Andreasen, N; Amici, S; Gallai, V; Vanderstichele, H; Vanmechelen, E; Parnetti, L; Blennow, K; Small, DH. (2003). Glycosylation of Acetylcholinesterase and Butyrylcholinesterase Changes as a Function of the Duration of Alzheimer's Disease. **J. Neurosci. Res.** 72: 520-523.
- Saez-Valero, J; Fodero, LR; White, AR; Barrow, CJ; Small, DH. (2003). Acetylcholinesterase is increased in mouse neuronal and astrocyte cultures after treatment with β 7-amyloid peptides. **Brain Res.** 965: 283-286.
- Saez-Valero, J; Gonzalez-Garcia, C; Ceña, V. (2003). Acetylcholinesterase activation in organotypic rat hippocampal slice cultures, deprived of oxygen and glucose. **Neurosci. Lett.** 348: 123-125.
- Saez-Valero, J; Gonzalez-Garcia, C; Ceña, V. (2003). Acetylcholinesterase activity and molecular isoform distribution are altered after focal cerebral ischemia. **Mol. Brain Res.** 117 (2): 240-244.
- Sotelo, C. (2003). The chemotactic hypothesis of Cajal: a century behind. **Prog. Brain Res.** 136: 11-11.
- Sotelo, C. (2003). Viewing the brain through the master hand of Ramon y Cajal. **Nat. Rev. Neurosci.** 4 (1): 71-77.
- Szczepanski, J; Amigo, JM; Wajnryb, E; Sanchez-Vives, MV. (2003). Application of Lempel-Ziv complexity to the analysis of neural discharges. **Netw. Comput. Neural Syst.** 14: 335-350.
- Valor, L; Castillo, M; Ortiz, JA; Criado, M. (2003). Transcriptional regulation by activation and repression elements located at the 5'-Noncoding of the Human alpha9 nicotinic receptor subunit gene. **J. Biol. Chem.** 278 (39): 37249-37255.
- Wang, XJ; Liu, Y; Sanchez-Vives, MV; McCormick, DA. (2003). Adaptation and temporal decorrelation by single neurons in the primary visual cortex. **J. Neurophysiol.** 89: 3279-3293.

Libros / Books

- Berbel, P; Garcia-Velasco, JV; Auso, E. (2003). Influence of thyroid hormones on the development of brain cytoarchitecture and connectivity. **The Thyroid and Brain**. Ed: Schattauer.
- Rocher, A; Geijo-Barrientos, E; Caceres, AI; Gonzalez, C; Almaraz, L. (2003). A reevaluation of the mechanisms involved in the secretion of catecholamine evoked by 2,4 dinitrophenol from chemoreceptor cells of the rabbit carotid body. **Chemoreception: From cellular Signalling to Functional Plasticity**. Ed: Pequignot, J; Gonzalez, C; Nurse, C; Prabhakar, N; Dalmaz, Y. (Eds).

Artículos de revista / Articles

- Acosta, MC; Peral, A; Luna, C; Intor, J; Belmonte, C; Gallar, J. (2004). Tear secretion induced by selective stimulation of cornela and conjunctival sensory nerve fibers. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.** 45: 2333-2336.
- Amigo, JM; Szczepanski, J; Wajnryb, E; Sanchez-Vives, MV. (2004). Estimating the entropy rate of spike trains via Lempel-Ziv complexity. **Neural Comput.** 16 (4): 717-736.
- Aracil, A; Gallar, J. (2004). Actualización en neurobiología de la sensibilidad corneal: una necesidad. (Actualization on the neurobiology of the corneal sensitivity: a need). **Arch. Soc. Oftalmología.** 79 (8): 371.
- Auso, E; Lavado-Austric, R; Cuevas, E; Del Rey, FE; Morreale de Escobar, G; Berbel, P. (2004). A moderate and transient deficiency of maternal thyroid function at the beginning of fetal neocorticogenesis alters neuronal migration. **Endocrinology.** 145 (9): 4037-4047.
- Belmonte, C; Acosta, MC; Gallar, J. (2004). Neural basis of sensation in intact and injured corneas. **Exp. Eye Res.** 78: 513-525.
- Belmonte, C; Aracil, A; Acosta, C; Luna, C; Gallar, J. (2004). Nerves and sensations from the eye surface. **The ocular surface.** 2 (4): 248-253.
- Blanes-Mira, C; Merino, J; Valera, E; Fernandez-Ballester, G; Gutierrez, LM; Viniegra, S; Perez-Paya, E; Ferrer-Montiel, A. (2004). Small peptides patterned after the N-terminus domain of SANP25 inhibit SANRE complex assembly and regulated exocytosis. **J. Neurochem.** 88: 124-135.
- Bulfone, A; Cacciopoli, C; Pardini, C; Faedo, A; Martinez, S; Banfi, S. (2004). Pcp411, a novel gene encoding a Pcp4-like polypeptide, is expressed in specific domains of the developing brain. **Gene Expr Patterns.** 4 (3): 297-301.
- Cabedo, H; Carteron, C; Ferrer-Montiel, A. (2004). Oligomerization of the sensory and motor neuron-derived factor Prevents protein O-Glycosylation. **J. Biol. Chem.** 279 (32): 33623-33629.
- Carrasco-Serrano, C; Criado, M. (2004). Glucocorticoid activation of the neuronal nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ subunit gene. Involvement of transcription factor Erg-1. **FEBS Lett.** 566: 247-250.
- Criado, M. (2004). El receptor nicotínico. **Mente y Cerebro.** 7: 10-16.
- David, DJ; Froger, N; Guiard, B; Przybyski, C; Jego, G; Boni, C; Hunt, SP; De Felipe, C; Hamon, M; Jacquiot, C; Gardier, AM; Lanfumey, L. (2004). Serotonin transporter in substance P (neurokinin 1) receptor knock-out mice. **Eur. J. Pharmacol.** 492 (1): 41-48.
- Dominguez, M; Ferres-Marco, D; Gutierrez-Aviño, FJ; Speicher, SA; Beneyto, M. (2004). The Drosophila eye: Growth and Specification of fate are controlled independently by Eyegone and Eyeless. **Nature Genet.** 36: 31-39.
- Flames, N; Long, JE; Garratt, AN; Fischer, TM; Gassmann, M; Birchmeier, C; Lai, C; Rubenstein, JLR; Marin, O. (2004). Short and long range attraction of cortical GABAergic interneurons by neuregulin-1. **Neuron.** 44 (2): 251-261.
- Fuentealba, J; Olivares, R; Ales, E; Tapia, L; Rojo, J; Arroyo, G; Aldea, M; Criado, M; Gandia, L; Garcia, AG. (2004). A choline evoked $[Ca^{2+}]$ signal causes catecholamine release and hyperpolarization of chromaffin cells. **Faseb J.** 18 (12): 1468-1470.
- Gajate, C; Canto-Jañez, E; Acuña, AU; Amat-Guerri, F; Geijo, E; Santos-Benito, AM; Veldman, RJ; Mollinedo, F. (2004). Intracellular triggering of fas aggregation and recruitment of apoptotic molecules into fas-enriched rafts in selective tumor cell apoptosis. **J. Exp. Med.** 200 (3): 353-365.
- Gallar, J; Acosta, MC; Moilanen, JA; Holopainen, JM; Belmonte, C; Tervo, T. (2004). Recovery of corneal sensitivity to mechanical and chemical stimulation after laser in situ keratomileusis. **J. Refractive Surg.** 20: 229-235.
- Garcia-Lopez, R; Vieira, C; Echevarria, D; Martinez, S. (2004). Fate map of the diencephalon and the zona limitans at the 10-somites stage in chick embryos. **Dev. Biol.** 268 (2): 514-530.
- Gates, J; Lam, G; Ortiz, JA; Losson, R; Thummerl, CS. (2004). Rigor mortis encodes a novel nuclear receptor interacting protein required for ecdysone signaling during Drosophila larval development. **Development.** 131: 25-36.
- Gimeno, L; Corradi, A; Cobos, I; Consalez, G; Martinez, S. (2004). Ezrin gene, coding for a membrane-cytoskeleton linker protein, is regionally expressed in the developing mouse neuroepithelium. **Gene Expr Patterns.** 4 (6): 749-754.
- Gomis, A; Pawlak, M; Balazs, EA; Schmidt, RF; Belmonte, A. (2004). Effects of different molecular weight viscoelastic solutions on articular nociceptive afferents. **Arthritis Rheum.** 50: 314-316.
- Gourderes, C; Faura, CC; Zajac, JM. (2004). Rodent strain differences in the NPFF1 and NPFF2 receptor distribution and density in the central nervous system. **Brain Res.** 1014 (1-2): 61-70.
- Guest, PC; Knowles, MR; Molon-Noblot, S; Salim, K; Smith, D; Murray, F; Laroque, P; Hunt, SP; De Felipe, C; Rupniak, NM; McAllister, G. (2004). Mechanism of action of the antidepressants fluoxetine and the substance P antagonist L-000760735 are associated with altered neurofilaments and synaptic remodelling. **Brain Res.** 1002 (1-2): 1-10.
- Guiard, BP; Przybyski, C; Guilloux, JP; Seif, I; Froger, N; De Felipe, C; Hunt, SP; Lanfumey, L; Gardier, AM. (2004). Blockade of substance P (neurokinin 1) receptors enhances extracellular serotonin when combined with a selective serotonin reuptake inhibitor: an in vivo microdialysis study in mice. **J. Neurochem.** 89 (1): 54-63.

- Hammerle, B; Bieri, G; Elizalde, C; Colonques, J; Chulia, J; Galceran, J; Tejedor, FJ. (2004). Una nueva hipótesis para el origen del déficit neuronal y las alteraciones de la diferenciación neuronal asociadas al síndrome de Down: Implicación del gen Minibrain. **MAPFRE Medicina.** 15 (3): 186-192.
- Luque, JM; Gimenez-Ribotta, M. (2004). Neural stem cells and the quest for restorative neurology. **Histol. Histopath.** 19: 271-280.
- Maravall, M; Koh, IYY; Lindquist, WB; Svoboda, K. (2004). Experience- dependent changes in basal dendritic branching of layer 2/3 pyramidal neurons during a critical period for developmental plasticity in rat barrel cortex. **Cereb. Cortex.** 14 (6): 655-664.
- Maravall, M; Stern, EA; Svoboda, K. (2004). Development of intrinsic properties and excitability of layer 2/3 pyramidal neurons during a critical period for sensory maps in rat barrel cortex. **J. Neurophysiol.** 92 (1): 144-156.
- Martin, DM; Skidmore, JM; Philips, ST; Vieira, C; Gage, PJ; Condie, BG; Raphael, Y; Martinez, S; Camper, SA. (2004). PIXT2 is required for normal development of neurons in the mouse subthalamic nucleus and midbrain. **Dev. Biol.** 267 (1): 93-108.
- Moya, F; Valdeolmillos, M. (2004). Polarized increase of calcium and nucleokinesis in tangentially migrating neurons. **Cereb. Cortex.** 14 (6) 610-618.
- Nicotra, A; Cicirata, F; Martinez, S. (2004). Analysis of cCx39 expression pattern during chick development. **Dev. Brain Res.** 148 (2): 179-183.
- Neco, P; Giner, D; Viniegra, S; Borges, R; Villaruel, A; Gutierrez, LM. (2004). New roles of Myosin II during Vesicle Transport and Fusion in Chromaffin cells. **J. Biol. Chem.** 279 (26): 27450-27457.
- Rico, B; Beegs, HE; Schahin-Reed, D; Kimes, N; Schmid, A; Reichardt, LF. (2004). Control of axonal branching and synapse formation by focal adhesion kinase. **Nat. Neurosci.** 7 (10): 1059-1069.
- Riederer, BM; Berbel, P; Innocenti, GM. (2004). Neurons in the corpus callosum of the cat during postnatal development. **Eur. J. Neurosci.** 19: 2039-2046.
- Robinson, M; Parsons Perez, MC; Tebar, L; Palmer, J; Patel, A; Marks, D; Sheasby, A; De Felipe, C; Coffin, R; Livesey, FJ; Hunt, SP. (2004) FLRT3 is expressed in sensory neurons after peripheral nerve injury and regulates neurite outgrowth. **Mol. Cell. Neurosci.** 27 (2): 202-214.
- Sevcik, MA; Luger, NM; Mach, DB; Sabino, MA; Peters, CM; Ghilardi, JR; Schwei, MJ; Rohrich, H; De Felipe, C; Kuskowski, MA; Mantyh PW. (2004). Bone cancer pain: the effects of the bisphosphonate alendronate on pain, skeletal remodeling, tumor growth and tumor necrosis. **Pain.** 111 (1-2): 169-180.
- Soares, S; Sotelo, C. (2004). Adult neural stem cells from the mouse subventricular zone are limited in migratory ability compared to progenitor cells of similar origin. **Neuroscience.** 128 (4): 807-817.
- Sotelo, C. (2004). Cellular and genetic regulation of the development of the cerebellar system. **Prog. Neurobiol.** 72: 295-339.
- Szczepanski, J; Amigo, JM; Wajnryb, E; Sanchez-Vives, MV. (2004). Characterizing spike trains with Lempel-Ziv complexity. **Neurocomputing** 60: 79-84.
- Szczepanski, J; Wajnryb, E; Amigo, JM; Sanchez-Vives, MV; Slater, M. (2004). Biometric Random Number Generator. **Comput. Secur.** 23: 77-84.
- Zhao, S; Maxwell, S; Jimenez-Beristain, A; Vives, J; Kuehner, E; Zhao, J; OBrien, C; De Felipe, C; Semina, E; Li M. (2004). Generation of embryonic stem cells and transgenic mice expressing green fluorescence protein in midbrain dopaminergic neurons. **Eur. J. Neurosci.** 19: 1133-1140.

AÑO 2005 / YEAR 2005

Artículos de revista / Articles

- Acosta, MC; Berenguer-Ruiz, L; Garcia-Galvez, A; Perea-Tortosa, D; Gallar, J; Belmonte, C. (2005). Changes in mechanical, chemical, and thermal sensitivity of the cornea after topical application of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.** 46 (1): 282-286.
- Armengol, JA; Martinez-Perez, S; Sotelo, C. (2005). Cuca. The person and the scientist. **Brain Res. Rev.** 49 (2): 107-108.
- Balannik, V; Menniti, F; Paternain, A; Lerma, J; Stern-Bach, Y. (2005). Molecular Mechanism of AMPA Receptor Noncompetitive Antagonism. **Neuron.** 48 (2): 279-288.
- Barco, A; Patterson, S; Alarcon, JM; Gromova, P; Mata-Roig, M; Morozov, A; Kandel, ER. (2005). Gene Expression Profiling of Facilitated L-LTP in VP16-CREB Mice Reveals that BDNF Is Critical for the Maintenance of LTP and Its Synaptic Capture. **Neuron.** 48 (1): 123-137.
- Barrallo-Gimeno, A; Nieto, MA. (2005). The Snail genes as inducers of cell movement and survival: implications in development and cancer. **Development.** 132 (14): 3151-3161.
- Castillo, M; Mulet, J; Gutierrez, LM; Ortiz, JA; Castelan, F; Gerber, S; Sala, S; Sala, F; Criado, M. (2005). Dual Role of the RIC-3 Protein in Trafficking of Serotonin and Nicotinic Acetylcholine Receptors. **J. Biol. Chem.** 280 (29): 27062-27068.

- Criado, M; Mulet, J; Bernal, JA; Gerber, S; Sala, S; Sala, F. (2005). Mutations of a conserved lysine residue in the N-terminal domain of alpha7 nicotinic receptors affect binding and gating of nicotinic agonists. **Mol. Pharmacol.** 68: 1669-1677.
- Cuevas, E; Auso, E; Telefont, M; Morreale de Escobar, G; Sotelo, C; Berbel, P. (2005). Transient maternal hypothyroxinemia at onset of corticogenesis alters tangential migration of medial ganglionic eminence-derived neurons. **Eur. J. Neurosci.** 22 (3): 541-551.
- De la Peña, E; Malkia, A; Cabedo, H; Belmonte, C; Viana, F. (2005). The contribution of TRPM8 channels to cold sensing in mammalian neurones. **J. Physiol.** 567 (2): 415-426.
- Descalzo, V; Nowak, L; Brumberg, J; McCormick, D; Sanchez-Vives, MV. (2005). Slow adaptation in fast-spiking neurons of visual cortex. **J. Neurophysiol.** 93 (2): 1111-1118.
- Dominguez, M; Casares, F. (2005). Organ specification-growth control connection: new insights from the drosophila eye-antennal disc. **Dev. Dyn.** 232 (3): 673-684.
- Echevarria, D; Belo, JA; Martinez, S. (2005). Modulation of Fgf8 activity during vertebrate brain development. **Brain Res. Rev.** 49 (2): 150-157.
- Echevarria, D; Martinez, S; Marques, S; Lucas-Teixeira, V; Belo, JA. (2005). Mkp3 is a negative feedback modulator of Fgf8 signaling in the mammalian isthmic organizer. **Dev. Biol.** 277 (1): 114-128.
- Fairén, A. (2005). Pioneering a golden age of cerebral microcircuits: The births of the combined Golgi-electron microscope methods. **Neuroscience.** 136 (3): 607-614.
- Flames, N; Marin, O. (2005). Developmental Mechanisms Underlying The Generation Of Cortical Interneuron Diversity. **Neuron.** 46 (3): 377-381.
- Gaformina, M; Sanchez, D; Pagano, A; Tonachini, L; Descalzi-Cancedda, F; Martinez, S. (2005). Molecular characterization and developmental expression pattern of the chicken apolipoprotein D Gene: Implications for the evolution of vertebrate lipocalins. **Dev. Dyn.** 232: 191-199.
- Giner, D; Neco, P; Frances, M; Lopez, I; Viniegra, S; Gutierrez, LM. (2005). Real-time dynamics of the f-actin cytoskeleton during secretion from chromaffin cells. **J. Cell Sci.** 118: 2871-2880.
- Harvey, MA; Sanchez-Vives, MV. (2005). The Binding Problem in Presence Research. **Presence.** 14 (5): 616-621.
- Kristiansen, LV; Velasquez, E; Romani, S; Baars, S; Berezin, V; Bock, E; Hortsch, M; Garcia-Alonso, L. (2005). Genetic analysis of an overlapping functional requirement for LI- and ncam-type proteins during sensory axon guidance in *Drosophila*. **Mol. Cell. Neurosci.** 28 (1): 141-152.
- Levine, AA; Guan, Z; Barco, A; Xu, S; Kandel, ER; Schwartz, JH. (2005). CREB binding protein controls response to cocaine by acetylating histones at the fosB promoter in the mouse striatum. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.** 102 (52): 19186-19191.
- Lujan, R; Shigemoto, R; Lopez-Bendito, G. (2005). Glutamate and gaba receptor signalling in the developing brain. **Neuroscience.** 130 (3): 567-580.
- Martinez, S. (2005). Células madre de la médula ósea. **Mente y Cerebro.** 12: 79-83.
- Morales, AV; Barbas, JA; Nieto, MA. (2005). How to become neural crest: From segregation to delamination. **Semin. Cell Dev. Biol.** 16 (6): 655-662.
- Nowak, LG; Sánchez-Vives, MV; McCormick, DA. (2005). Role of synaptic and intrinsic membrane properties in short-term receptive field dynamics in cat area 17. **J. Neurosci.** 25 (7): 1866-1880.
- Oliva, JM; Uriguen, L; Perez-Rial, S; Manzanares, J. (2005). Time course of opioid and cannabinoid gene transcription alterations induced by repeated administration with fluoxetine in the rat brain. **Neuropharmacology.** 49 (5): 618-626.
- Ortiz, JA; Castillo, M; Dominguez del Toro, E; Mulet, J; Gerber, S; Valor, LM; Sala, S; Sala, F; Gutierrez, LM; Criado, M. (2005). The Cysteine-rich with EGF-Like domains 2 (CRELD2) protein interacts with the large cytoplasmic domain of human neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha4 and beta2 subunits. **J. Neurochem.** 95: 1585-1596.
- Radisky, DC; Levy, DD; Littlepage, LE; Liu, H; Nelson, CM; Fata, JE; Leake, D; Godden, EL; Albertson, DG; Nieto, MA; Werb, Z; Bissell, MJ. (2005). Rac1b and reactive oxygen species mediate MMP-3-induced EMT and genomic instability. **Nature.** 436 (7047): 123-127.
- Rocher, A; Geijo-Barrientos, E; Caceres, A; Rigual, R; Gonzalez, C; Almaraz, L. (2005). Role of voltage-dependent calcium channels in stimulus-secretion coupling in rabbit carotid body chemoreceptor cells. **J. Physiol.** 562: 407-420.
- Rodrigo, R; Jover, R; Candela, A; Compan, A; Saez-Valero, J; Erceg, S; Felipo, V. (2005). Bile duct ligation plus hyperammonemia in rats reproduces the alterations in the modulation of soluble guanylate cyclase by nitric oxide in brain of cirrhotic patients. **Neuroscience.** 130 (2): 435-443.
- Saez-Valero, J; De Gracia, JA; Lockridge, O. (2005). Intraperitoneal administration of 340 KDa human plasma butyrylcholinesterase increases the level of the enzyme in the cerebrospinal fluid of rats. **Neurosci. Lett.** 383 (1-2): 93-98.
- Sala, F; Mulet, J; Reddy, KP; Bernal, J; Wikman, P; Valor, LM; Peters, L; Konig, GM; Criado, M; Sala, S. (2005). Potentiation of human alpha4beta2 neuronal nicotinic receptors by a Flustra foliacea Metabolite. **Neurosci. Lett.** 373 (2): 144-149.
- Sala, F; Mulet, J; Sala, S; Gerber, S; Criado, M. (2005). Charged Amino Acids Of The N-Terminal Domain Are Involved In Coupling Binding And Gating In Alpha7 Nicotinic Receptors. **J. Biol. Chem.** 280 (8): 6642-6647.

- Sanchez-Gonzalez, MA; Garcia-Cabezas, MA; Rico, B; Cavada, C. (2005). The primate thalamus is a key target for brain dopamine. **J. Neurosci.** 25 (26): 6076-6083.
- Sanchez-Vives, MV; Slater, M. (2005). From Presence to Consciousness through virtual reality. **Nat. Rev. Neurosci.** 6 (4): 332-339.
- Sotelo, C; Chedotal, A. (2005). Creating coordination in the cerebellum: Development of the olivocerebellar system. Migration and formation of cerebellar maps. **Prog. Brain Res.** 148: 1-20.
- Uriagu, L; Berrendero, F; Ledent, C; Maldonado, R; Manzanares, J. (2005). Kappa- and delta-opioid receptor functional activities are increased in the caudate putamen of cannabinoid CB receptor knockout mice. **Eur. J. Neurosci.** 22 (8): 2106-2110.
- Vieira, C; Garda, AL; Shimamura, K; Martinez, S. (2005). Thalamic development induced by Shh in the chick embryo. **Dev. Biol.** 284: 351-363.
- Vieira, C; Martinez, S. (2005). Experimental study of MAP kinase phosphatase-3 (Mkp3) expression in the chick neural tube in relation to Fgf8 activity. **Brain Res. Rev.** 49 (2): 158-166.
- Zou, Q; Rudolph, M; Roy, N; Sanchez-Vives, M; Contreras, D; Destexhe, A. (2005). Reconstructing synaptic background activity from conductance measurements in vivo. **Neurocomputing.** 65: 673-667.

Libros / Books

- Barco, A; Kandel, ER. (2005). Role of CREB and CBP in brain function. **Transcription factors in the nervous system: Development, brain function and disease.** Ed: Wiley-VCH publishers. Cap 1.
- Barrallo, A; Nieto, MA. (2005). Evolution of the neural crest. **Neural Crest Induction and Differentiation.** Ed: J. Pierre y S. Jeanet. Univ. Pennsylvania.
- Belmonte, C; Tervo, TT. (2005). Pain in and around the eye. **Wall and Melzack's Textbook of Pain.** 5th Edition. Ed: McMahon and Koltzenburg Eds. Elsevier Science, London. Cap 57.
- Carmena, A; Baylies, M. (2005). Development of the Larval Somatic Musculature. **Muscle Development in Drosophila.** Ed: Helen Sink Ed.
- Echevarria, D; Martinez, S. (2005). The isthmic organizer and brain regionalization in chick embryos. **Key Experiments in practical developmental Biology.** Ed: Cambridge University. Cap 3.
- Gomis, A; De la Peña, E; Balazs, EA; Schmidt, RF; Belmonte, C. (2005). Hyaluronan Derivatives and Joint Pain. **Hyaluronan: Structure, Metabolism, Biological activities, Therapeutic Applications.** Ed: A. Balazs y V. Hascall Eds. Matrix Biology Institute Publisher. Cap 7.
- Sanchez-Vives, MV. (2005). Los ritmos del cerebro. **La generación de la ley de la ciencia: 45 perfiles de científicos españoles de hoy.** Ed: CSIC- Divulga SL.
- Sanchez-Vives, MV; Compte, A. (2005). Structural statistical properties of the connectivity could underlie the difference in activity propagation velocities in visual and olfactory cortices. **Mechanisms, Symbols and Models Underlying Cognition.** Ed: Springer.

SEMINARIOS Y CONGRESOS

- Ciclo de Seminarios

Seminarios impartidos por científicos nacionales e internacionales invitados por el INA, para la presentación de sus hallazgos.

- Semana de la Ciencia

Celebrada anualmente durante el mes de noviembre bajo el patrocinio de la Universidad Miguel Hernández, el Consejo Superior de Investigaciones Científicas y otras Instituciones Autonómicas y estatales, se dedica a desarrollar actividades de divulgación científica (conferencias, visitas guiadas al INA, exhibiciones, etc) dirigidas al gran público, con objeto de aproximar la ciencia al ciudadano.

- Semana del Cerebro

Se celebra anualmente y de manera simultánea en todo el mundo, durante el mes de marzo y bajo los auspicios de la sección europea de la DANA Alliance for the Brain. En Alicante se desarrolla en colaboración con el Club Información y consiste en un Ciclo de Conferencias, impartidas en la sede del periódico Información de Alicante así como otras actividades, dirigidas a divulgar el conocimiento del cerebro y sus enfermedades.

- Jornadas Científicas del INA

Reunión anual de dos días de duración, destinada a que una parte de los investigadores del INA exponga al resto de éstos su línea de trabajo y los resultados obtenidos en los últimos dos años.

- Seminarios de Neurociencias de la Fundación Duques de Soria

Curso anual de una semana de duración sobre un tema monográfico en Neurociencias, para jóvenes investigadores europeos e impartido por especialistas. Se organiza cada verano por la Fundación Duques de Soria en la ciudad de Soria, bajo la dirección del Director del INA y con un co-director que es un neurocientífico español, experto en el tema tratado.

- Reunión Navideña de Jóvenes Investigadores en el Extranjero

Reunión de jóvenes neurocientíficos que realizan una estancia postdoctoral en algún país extranjero, en la que éstos presentan su trabajo de investigación. Desde 2005, se realiza bajo los auspicios de ENI-Net y se entrega un premio al mejor trabajo presentado.

- Escuela de Invierno en neurociencias

Curso de una semana de duración sobre un tema monográfico sobre el que existe interés y masa crítica en el INA, impartido por científicos españoles y extranjeros de alto prestigio en el campo y destinado a todos los investigadores pre- y postdoctorales del INA y de otros centros españoles y extranjeros interesados en el tema, con un máximo de 25 estudiantes. Se ha celebrado con una periodicidad aproximadamente bianual y una ubicación flexible durante los meses de invierno

ACTIVIDADES NO REGULARES

- EMBO Sectorial Meeting on Neurociencias 2005.
- Reunión de miembros españoles de EMBO 2005.

SEMINARS AND MEETINGS

- Weekly Seminars

National and international scientists are invited to the INA to present their latest work.

- Science Week

A full week of conferences, guided visits to the INA, exhibitions, etc are organised every year in November with the aim of bringing science to the general public. These activities are sponsored by the Universidad Miguel Hernández, CSIC, and other state and local institutions.

- Brain Week

With the aim of spreading greater understanding of the brain and its diseases, Brain Week is celebrated worldwide each year in the month of March and sponsored locally by the European section of the DANA Alliance for the Brain. In collaboration with the Information Club of Alicante, the INA presents a series of talks and other activities at the conference centre of the Alicante newspaper publisher "Información".

- INA Talks

Two days of internal talks in which INA scientists present their most recent work to their peers.

- Neuroscience Seminars: Duques de Soria Foundation

A weeklong course in the city of Soria, directed at young European researchers on themes related to neuroscience. It is organised each summer by the Duques de Soria Foundation under the guidance of the INA director and a Spanish neuroscientist co-director, expert in the theme chosen for that year.

- Young Investigators Overseas: Winter Meeting

An opportunity for young postdoctoral neuroscientists working outside of Spain to present their most recent work. Organised since 2005 by ENI-Net, a prize for best work is also given.

- Neuroscience Winter School

A week long course on a single theme of interest to the INA, given by both Spanish and overseas scientists of high reputation in that field, directed at pre and post doctorate investigators of the INA, and other national and international research centres, with a maximum of twenty-five course members. The course takes place every two years during the winter months.

OCCASIONAL ACTIVITIES

- EMBO Sectorial Meeting on neurosciences, 2005.
- Spanish EMBO members meeting 2005.

PREMIOS / Awards

2000

Criado Herrero , Manuel

Premio "Alberto Sols": VIII Convocatoria a la mejor labor investigadora en la Comunidad Valenciana. Generalidad Valenciana y Ayuntamiento de Sax (Alicante)

de Felipe Fernández , Carmen

Premio "Alberto Sols". VIII convocatoria al mejor trabajo de investigación en la Comunidad Valenciana. Generalidad Valenciana y Ayuntamiento de Sax (Alicante).

2001

Dominguez Castellano , María

EMBO Young Investigator Award European Molecular Biology Organization, Heidelberg (Alemania).

Echevarría Aza , Diego

Premio para jóvenes investigadores Fundación Francisco Cobos, Madrid.

2002

Belmonte , C.; de Felipe, C., de la Peña, E., Gomis, A., Viana, F.

Primer Premio Fundación Grünenthal-Universidad de Salamanca al mejor trabajo científico en el campo del dolor: García-Martínez, C., Humet, M., Planells-Cases, R., Gomis, A., Caprini, M., Viana, F., De la Peña, E., Sanchez-Baeza, F., Carbonell, T., De Felipe, C., Pérez-Payá, E., Belmonte, C., and Ferrer-Montiel, A.V.

Fundación Grünenthal-Universidad de Salamanca (Salamanca).

Cabedo Martí , Hugo

Beca Severo Ochoa de investigación científica y técnica Fundación Príncipe de Asturias Oviedo.

Martínez Pérez , Salvador

Premio "ALBERTO SOLS" IX convocatoria A LA MEJOR LABOR INVESTIGADORA. Ayuntamiento de Sax (Alicante) Sax (Alicante)

Martínez Pérez , Salvador

Premio al proyecto: "Estudio experimental del comportamiento migratorio de las células precursoras de oligodendrocitos en el cerebro adulto. Consecuencias clínicas y perspectivas terapéuticas en la Esclerosis Múltiple".

Fundación Española de Esclerosis Múltiple. Madrid.

2003

Marín Parra , Oscar

EMBO Young Investigator Award

European Molecular Biology Organization, Heidelberg (Alemania)

2004

Barco Guerrero , Angel L.

Marie Curie Excellence Grant

Herrera González de Molina , Eloisa

Career Development Award (Human Frontiers Science Programm)

Lerma Gómez , Juan

XVIII Premio CEOE a las Ciencias

Fundación CEOE, Madrid.

Marín Parra , Oscar

EURYI Young Investigator Award

EUROHORCS

Marín Parra, Oscar

Young Investigator Award.

NARSAD (National Alliance for Research in Schizophrenia and Depression)

Martínez Pérez , Salvador

Galardonado FUNDOWN por sus méritos en actividades para avanzar en la plena inserción social de las personas con discapacidad.

Fundación FUNDOWN. Murcia.

Nieto Toledano , Angela

Premio de la Fundación Carmen y Severo Ochoa.

Fundación Carmen y Severo Ochoa Madrid

2005

Barco Guerrero , Angel L.

Premio Consejo Social Universidad Miguel Hernández de Elche (I Edición).

Universidad Miguel Hernández de Elche, Alicante

Marín Parra , Oscar

Premio Josep M. Sala-Trepot

Societat Catalana de Biología, Barcelona.

Nieto Toledano, Ángela

VI Premio Francisco Cobo a la Investigación Biomédica.

TESIS DOCTORALES / PhD Thesis

AÑO Year	DOCTORANDO PhD Student	TITULO Title	DIRECTOR Director
2000	BEGOÑA MARTÍN	DISTRIBUCIÓN TISULAR Y SUBCELULAR DE LA PROTEÍNA G _{i2} EN EL CEREBRO DE RATÓN ADULTO	ALFONSO FAIREN
	MONICA BENYETO	CIRCUITOS NEURALES ENTRE LA CORTEZA CEREBRAL AUDITIVA Y DISTINTOS CENTROS SUBCORTICALES DEL SISTEMA MOTOR.	JORGE JUAN PRIETO JAIME A. MERCHAN
	GUILLERMINA LOPEZ	EXPRESIÓN DE RECEPTORES DE GLUTAMATO Y GABA DURANTE EL DESARROLLO DE LA CORTEZA CEREBRAL	ALFONSO FAIREN RAFAEL LUJÁN
	ANTONIO MONROY	HIDRÓLISIS ESTEREOESPECÍFICA DE FOSFORAMIDATOS NEUROTOXICOS	EUGENIO VILANOVA MIGUEL ÁNGEL SOGORB
	JUAN MARTÍNEZ-PINNA	ACTIVACIÓN DE CONDUCTANCIAS IÓNICAS DEPENDIENTES DE CALCIO EN NEURONAS SIMPÁTICAS	ROBERTO GALLEGOS
	JULIAN CERÓN	PATRONES DE PROLIFERACIÓN Y DIVISIÓN CELULAR EN LOS LINAJES NEURALES POSTEMBRIONARIOS DE DROSOPHILA. IMPLICACIÓN DEL GEN MINIBRAIN EN LA NEUROGENESIS POSTEMBRIONARIA	FRANCISCO TEJEDOR
	CATALINA MARÍA RUIZ	REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN Y LOCALIZACIÓN DE LOS CANALES DE K ⁺ SHAKER EN DROSOPHILA MELANOGASTER	FRANCISCO TEJEDOR
	JOSE MIGUEL SORIA	ASPECTOS DINÁMICOS DEL DESARROLLO TEMPRANO DE LA CORTEZA CEREBRAL EN LA RATA	ALFONSO FAIREN
	CARMEN CABANES	DESARROLLO POSTNATAL DE LAS PROPIEDADES ELÉCTRICAS DE LAS NEURONAS SENSORIALES PRIMARIAS DEL GANGLIO DEL TRIGEMINO	FELIX VIANA CARLOS BELMONTE
	MIGUEL ÁNGEL CAMACHO	ORGANIZACIÓN DE LAS CONEXIONES TALAMO-CORTICALES AUDITIVAS EN LA RATA	PERE BERBEL
2001	ANA ISABEL GIL	LA FUNCIÓN DE LA PROTEÍNA SNAP-25 EN LA SECRECIÓN EN CELULA CROMAFINES BOVINAS	LUIS MIGUEL GUTIERREZ
	M ^ª CARMEN CARRASCO	EL PROMOTOR BASAL DE LA SUBUNIDAD 7 DEL RECEPTOR NICOTINICO NEURONAL DE ACETILCOLINA: ELEMENTOS IMPLICADOS EN LA REGULACIÓN TRANSCRIPCIONAL	MANUEL CRIADO
	M ^ª VIRTUDES CESPEDES	PAPEL DE LOS CANALES IÓNICOS EN LA MUERTE NEURONAL ISQUÉMICA	VALENTÍN CEÑA
2002	JOSE ANTONIO POVEDA	INTERACCIONES LÍPIDO-PROTEÍNA EN EL RECEPTOR NICOTINICO DE ACETILCOLINA: SEGREGACIÓN DE UN DOMINIO LÍPIDICO INDUCIDO POR LA PROTEÍNA	JOSE MANUEL GONGALEZ C. REYES MATEO
	JAVIER MORANTE	ESTUDIO DEL PAPEL DE MOLECULAS DE LA MATRIZ EXTRA CELULAR EN EL DESARROLLO DE LA CORTEZA CEREBRAL	ALFONSO FAIREN PIERRE MARIE
	LUIS TEBAR	ESTUDIO DE LA EXPRESIÓN DE LAS PROTEÍNAS PRO-REGENERATIVAS REG IIIB y DRG 3.2 EN EL SISTEMA NERVIOSO DE RATÓN GENERACIÓN DE ANIMALES TRANSGENICOS CARENTES DEL GEN DRG 3.2	CARMEN DE FELIPE
	ROCIO MOREU	CIRCUITOS NEURALES ENTRE LA CORTEZA CEREBRAL AUDITIVA Y EL COMPLEJO AMIGDALAR EN EL GATO	JORGE JUAN PRIETO

AÑO Year	DOCTORANDO PhD Student	TITULO Title	DIRECTOR Director
2002	PATRICIA MURTRA	IMPPLICACION DEL NEUROPEPTIDO SUSTANCIA P EN LOS EFECTOS RECOMPENSANTES DE LAS DROGAS DE ABUSO.	CARMEN DE FELIPE STEPHEN P. HUNT
2003	LUIS MIGUEL VALOR	ELEMENTOS REGULADORES DE LA ACTIVIDAD TRANSCRIPCIONAL BASAL DE LAS SUBUNIDADES DEL RECEPTOR NICOTÍNICO NEURONAL ACETILCOLINA	MANUEL CRIADO
	PATRICIA ÑECO	IMPPLICACION DEL CITOQUELETO EN EL TRANSPORTE VESICULAR ASOCIADO A LA SECRECIÓN EN LA CELULA CROMAFÍN	SALVADOR VINIEGRA LUIS MIGUEL GUTIERREZ
	AMPARO BENAVIDES	EXPRESIÓN Y REGULACIÓN TRANSCRIPCIONAL DE LOS CANALES DE CALCIO EN LA CÉLULA CROMAFÍN	CARMEN GONZALEZ
2004	SONIA BONILLA	ESTUDIO DE LA POTENCIALIDAD NEURAL DE LAS CÉLULAS PROGENITORAS DE LA MÉDULA OSEA ADULTA	SALVADOR MARTINEZ
	LUISA ALFARO	VARIABILIDAD EN LA SENSIBILIDAD CORNEAL Y CINJUNTIVAL A ESTÍMULOS MECANISMOS Y QUÍMICOS EN LA EDAD	CARMEN ACOSTA JUANA GALLAR
2005	ESTELA CUEVAS	PAPEL DE LAS HORMONAS TIROÍDEAS EN LA MIGRACIÓN DE NEURONAS GABAÉRGICAS DE LA CORTEZA CEREBRAL. EFECTO DE LA HIPOTIROXINEMIA MATerna	PERE BERBEL
	JAVIER CREMADAS	PAPEL DE LA COOPERACIÓN INTERRECEPTORIAL OPIOIDE EN LA VARIABILIDAD EN LA RESPUESTAS A MORFINA	CLARA FAURA JUAN JOSE BALLESTA
	MARIO DANILO BOADA	CARACTERIZACIÓN FUNCIONAL DE LAS NEURONAS SENSORIALES DEL GANGLIO TRIGÉSIMO DE RATÓN " IN VIVO"	CARLOS BELMONTE
	NURIA FLAMES	MECANISMOS MOLECULARES IMPLICADOS EN LA MIGRACIÓN DE LAS INTERNEURONAS CORTICALES	OSCAR MARIN
	DOLORES SEGUÍ	EFEKTOS DE LA ABLACIÓN COCLEAR UNILATERAL EN EL DESARROLLO POSTNATAL DE LAS CONEXIONES AFERENTES A LA CORTEZA CEREBRAL AUDITIVA EN LA RATA	JORGE JUAN PRIETO CARMEN DE FELIPE

PERSONAL / Personnel

Investigador Principal / Principal Investigator Predoctorales / PhD Students	Laura Almaraz Emilio Geljo Victor Rovira Federica Sassi Jose Antonio Troca Lourdes Valdés	laura.almaraz@umh.es emilio.geljo@umh.es vrovira@umh.es fsassi@umh.es jatroca@umh.es lvaldes@umh.es
Investigador Principal / Principal Investigator Predoctorales / PhD Students	Juan José Ballesta Daiane Santana Alves Ana Santo (hasta 2005)	jj.ballesta@umh.es daiane.santana@umh.es
Investigador Principal / Principal Investigator Investigadores contratados / Research Associates Predoctorales / PhD Students	Angel Barco Mikel López de Armentía José Pascual López Ana Calvo Petra Gromova Dragana Janic José Viosca Roman Olivares Ignaci Sahún	abarco@umh.es mikel.lopez@umh.es jose.lopez@umh.es pgromova@umh.es djancic@umh.es jviosca@umh.es rolivares@umh.es
Investigador Principal / Principal Investigator Investigadores contratados / Research Associates Postdoctorales/ Postdocs	Carlos Belmonte Roberto Gallego Félix Viana Elvira de la Peña Ana Gomis Cruz Morenilla Carolina Roza Marco Caprini (hasta 2002) Tansy Donovan-Rodriguez Rodolfo Madrid Anika Malkia Patricio Orio Christophe Robert (hasta 2002)	carlos.belmonte@umh.es roberto.gallego@umh.es felix.viana@umh.es elvirap@umh.es agomis@umh.es cruz@umh.es croza@umh.es tdonovan@umh.es rmadrid@umh.es annika.malkia@umh.es porio@umh.es
Predoctorales / PhD Students Personal técnico / Technical Staff Científicos Visitantes / Visiting Scientists	 Danilo Boada (hasta 2004) Carmen Cabanes (hasta 2000) Otto Fajardo Andrés Parra Víctor Mesequer María Pertusa María Llanos Valero Ana Miralles Eva Quintero Alexandra Babes (U. of Bucarest 2005) Douglas Baylis (U. Of Virginia, 2002) Enrico Nasí (Boston U. 2004) Mª di Pilar Gómez (Boston U. 2004) Robert F. Schmidt (U. of Würzburg, 2000-2006)	 ofajardo@umh.es aparra@umh.es vmeseguer@umh.es mpertusa@umh.es mvalero@umh.es amiralles@umh.es eva.quintero@umh.es
Investigador Principal / Principal Investigator Investigadores contratados / Research Associates Postdoctorales/ Postdocs	Pere Berbel Jose Victor Garcia Ana Erika Rodriguez Estela Cuevas Eva Ausó	pere.berbel@umh.es rosa.garcia@umh.es eva.auso@umh.es
Predoctorales / PhD Students Personal técnico / Technical Staff Científicos Visitantes / Visiting Scientists	Hugo Cabedo Cristelle Carteron Mª Consuelo Martínez Prof. WD Richardson (2005)	hugo.cabedo@umh.es c.carteron@umh.es consuelo@umh.es
Investigador Principal / Principal Investigator Personal técnico / Technical Staff	Ana Carmena Stephan Speicher	acarmena@umh.es sspeicher@umh.es
Investigador Principal / Principal Investigator Postdoctorales/ Postdocs	Albert Compte Gabriel D. Puccini Joan Salvador Ardid Alejandro Pérez Olienza de la O (hasta 2005)	acompte@umh.es gpuccini@umh.es jsardid@umh.es alejandro.perez@umh.es
Investigador Principal / Principal Investigator Investigadores contratados / Research Associates Postdoctorales/ Postdocs	Manuel Criado Marcos Aldea José A. Ortiz (hasta 2004) Mª del Mar del Castillo Francisco Castelán Luis M. Valor (hasta 2002) María del Carmen Carrasco (hasta 2000) Susana Gerber Verónica Murcia Ralph Loring (hasta 2000)	manuel.criado@umh.es maldea@umh.es mmcastillo@umh.es fcastelan@umh.es sgerber@umh.es vmurcia@umh.es
Predoctorales / PhD Students Personal técnico / Technical Staff Científicos Visitantes / Visiting Scientists		

Investigador Principal / Principal Investigator Postdoctorales/ Postdocs Predoctorales / PhD Students Personal técnico / Technical Staff	Carmen de Felipe Fadwa El Banoua Patricia Murtra Verónica Bisagno (hasta 2006) Javier Sáez (hasta 2002) Eva del Río Antonio Jiménez Macarena Herrera Ruth Morales (hasta 2005) Alberto Pastor (hasta 2005) Ana Vicedo (hasta 2002) Luis Tébar (hasta 2002) Renaldo Arencibia (hasta 2001) Trinidad Macía José Julio Cabanes (hasta 2001)	cdf@umh.es fbanoua@umh.es pmb@umh.es erio@umh.es ajimenez@umh.es macarena@umh.es tmacia@umh.es
Investigador Principal / Principal Investigator Postdoctorales/ Postdocs Predoctorales / PhD Students Personal técnico / Technical Staff	Maria Dominguez Esther Caparrós Stephan Speicher (Hasta 2002) Monica Beneyto (hasta 2001) María Cortina Irene Gutiérrez Francisco J. Gutiérrez Diana Marcela Vallejo Miguel Yus Elke Bayha (hasta 2002) David Fairén (hasta 2002) Jose Angel Cobos (hasta 2002) Dolores Ferrés-Marco Mª Esther Ballesta	m.dominguez@umh.es ecaparros@umh.es mcortinandrade@umh.es lgutierrez@umh.es gutierrez@umh.es dmvm@umh.es myus@umh.es dferres@umh.es eballesta@umh.es
Investigador Principal / Principal Investigator Postdoctorales/ Postdocs Predoctorales / PhD Students Personal técnico / Technical Staff	Alfonso Fairén Juan Luque (hasta 2003) Javier Morante (hasta 2000) Cristina Gil Ana Espinosa Lilia Enríquez Vicenta Medrán Juan Antonio Martínez María del Carmen Martínez	fairen@umh.es cgl@umh.es abspinosa@umh.es lenriquez@umh.es jmartinez@umh.es maria.martinez@umh.es
Investigador Principal / Principal Investigator Predoctorales / PhD Students	Clara Carmen Faura Javier Cremades Silvia Gutiérrez (hasta 2003) Mª Carmen Muñoz	faura@umh.es
Investigadores contratados / Research Associates Predoctorales / PhD Students Personal técnico / Technical Staff	Juan Galcerán Eva Vela Javier Fernández Sara Carratalá (hasta 2004) Aurelia Torregrosa Mireille Tora	j.galceran@umh.es evela@umh.es jfernandez@umh.es m.torregrosa@umh.es mtora@umh.es
Investigador Principal / Principal Investigator Postdoctorales/ Postdocs Predoctorales / PhD Students	Juana Gallar Carmen Acosta Eduardo Bernabeu (hasta 2000) Sergio Botella (hasta 2001) Antonio García (hasta 2002) Francisco Mira (hasta 2003) Ignacio Meléndez (hasta 2004) Elena Caro Martínez María Luisa Alfaro (hasta 2004) Adolfo Aradí Marco Carolina Lucía Luna García	
Investigador Principal / Principal Investigator Predoctorales / PhD Students Personal técnico / Technical Staff	Luis A. García Lars V. Kristiansen (hasta 2004) Ana M. Lara (hasta 2003) Carmen Martínez Emma Velásquez Sigrid L. Baars	lgalonso@umh.es maria.martinez@umh.es em.velasquez@umh.es sbaars@umh.es
Investigador Principal / Principal Investigator Predoctorales / PhD Students Personal técnico / Technical Staff	Minerva Giménez y Ribotta Esther Manchado Maciá Clara Peñas Pérez(hasta 2004) Marta Ruiz de la Encarnación Vanesa Blanca	mgimenez@umh.es emancheno@umh.es m.ruz@umh.es
Investigador Principal / Principal Investigator Personal técnico / Technical Staff	Ana Gomis Ana Miralles	a.gomis@umh.es amiralles@umh.es
Investigador Principal / Principal Investigator Postdoctorales/ Postdocs Predoctorales / PhD Students Personal técnico / Technical Staff	Luis M. Gutierrez Salvador Viniegra José Heliodoro Villanueva Ana Isabel Gil (hasta 2001) Patricia Neco (hasta 2003) Daniel Giner Inmaculada López Eva Herrero-Herranz Mª del Mar Francés	luisguti@umh.es vinegra@umh.es jvillanueva@umh.es ilopez@umh.es eherrero@umh.es marfran@umh.es

Investigador Principal / Principal Investigator Postdoctorales/ Postdocs Predoctorales / PhD Students Personal técnico / Technical Staff	Eloisa Herrera Cristina García Maria Isabel Carreres Augusto Escalante Jaime Carbonell (hasta 2005) Celia Vega	e.herrera@umh.es c.garcia@umh.es m.carreres@umh.es a.escalante@umh.es cvegar@umh.es
Investigador Principal / Principal Investigator Investigadores contratados / Research Associates: Predoctorales / PhD Students Personal técnico / Technical Staff	Juan Lerma Lisandro Jones (hasta 2004) Kevin Jones (hasta 2003) Ana V. Paternain Ricardo J. Rodrigues Jose Luis Rozas (hasta 2005) Sanja Selak Francisco Urbano (hasta 2006) Rocio Rivera Joana M Marques Dolores Guinea (hasta 2004) Mónica Linares	jlerma@umh.es a.valero@umh.es rrodrigues@umh.es sselak@umh.es rrivera@umh.es mlinares@umh.es
Investigador Principal / Principal Investigator Predoctorales / PhD Students Científicos Visitantes / Visiting Scientists	Juan M. Luque Francisco J. Pérez-Martínez Jamilia Lakoma	luque@umh.es f.perez@umh.es
Investigador Principal / Principal Investigator Postdoctorales/ Postdocs Predoctorales / PhD Students	Jorge Manzanares Elena Sanguino Dolores Julian (hasta 2005) Cristina Apaicio Daniela Navarro Alexandra Lorente Alberto Martínez Teresa Femenia	jmanzanares@umh.es esanguino@umh.es dnavarro@umh.es alorente@umh.es tfemenia@umh.es
Investigador Principal / Principal Investigator Postdoctorales/ Postdocs Predoctorales / PhD Students	Miguel Maravall Andrea Alenda Joaquín Bacelo Marta Díaz	mmaravall@umh.es a.alenda@umh.es mdiaz@umh.es
Investigador Principal / Principal Investigator Investigadores contratados / Research Associates: Postdoctorales/ Postdocs Predoctorales / PhD Students Personal técnico / Technical Staff Científicos Visitantes / Visiting Scientists	Oscar Marín Víctor Borrell Franco Guillermina López Bendito Sandra Peregrín Pedreña Diego Matías Gelman Nuria Ríamés Sonia Lorenzo Sandrina Nóbrega Esther Picó Carayol Ramón Pla Ferriz Juan Antonio Sánchez Alcaraz Mónica Bonete Segura Trinidad Gil García Inmaculada Gospí (hasta 2004) María Pérez San Juan Marina Vidaky	o.marin@umh.es vborrell@umh.es g.bendito@umh.es speregrin@umh.es dgelman@umh.es slorenzo@umh.es snobrega@umh.es rgila@umh.es juan.sanchez@umh.es mbonete@umh.es m.gil@umh.es mperez@umh.es
Investigador Principal / Principal Investigator Investigadores contratados / Research Associates: Postdoctorales/ Postdocs Predoctorales / PhD Students Personal técnico / Technical Staff Científicos Visitantes / Visiting Scientists	Salvador Martínez Diego Echeverría Eduardo de Puelles Carmen Cabanes (hasta 2004) Teresa Escámez Ana Lía García (hasta 2001) Raquel García Lourdes Gimeno Carolina Redondo Lourdes Valdés Ana Isabel Pombero Claudia de Lima Estibaliz López (hasta 2003) Sonia Bonilla (hasta 2003) Gloria Fernández (hasta 2004) Mónica Ródenas Mónica Bonete Francisca Almagro Mª Aurelia Torregrosa Wolfgang Wurst (hasta 2001) Diego Sánchez (hasta 2002) Mª Dolores Garfina (hasta 2002) Nilima Prakash (hasta 2002) Giovanna Lugion (hasta 2003) Analisa Nicotra (hasta 2001) Gloria Arqué Fuste (hasta 2004) Orly Reiner (hasta 2002) Alfredo Varela Echeverría (hasta 2001) Esperanza Meléndez (hasta 2001) Michael Brand (hasta 2002) Laura Sagletti (hasta 2003) José Belo (hasta 2003) Duncan Davidson (hasta 2003) Augusto Silva (hasta 2003) Bernard Zalc (hasta 2004) José Angel Armengol (hasta 2004) Mara Dierssen (hasta 2004) Pastore Paolo Incisa (hasta 2004) Philip Crosley	smartinez@umh.es diegoaza@umh.es epuelles@umh.es tescamez@umh.es rgarro@umh.es lgimeno@umh.es crendon@umh.es ivaldes@umh.es apombero@umh.es claudialima@umh.es m.rodenas@umh.es mbonete@umh.es falmagro@umh.es m.torregrosa@umh.es

Investigador Principal / Principal Investigator Predoctorales / PhD Students	Fernando Moya Miguel Valdeolmillos Francisco Martini José Miguel Soria (hasta 2002) Javier Vinós (hasta 2003) Beatriz Llamusí (hasta 2003)	fmoya@umh.es miguel.valdeolmillos@umh.es
Investigador Principal / Principal Investigator Investigadores contratados / Research Associates	Angela Nieto Alejandro Barrallo Faustino Marín José Manuel Mingot Aixa V. Morales (hasta 2004)	anieto@umh.es abarrallo@umh.es jmingot@umh.es
Postdoctorales/ Postdocs	Hervé Adoque Cristina Alvarez Mª José Blanco (hasta 2002) Ángels Boutet Lorena Franco Annamaria Locascio (hasta 2002) Miguel Manzanares (hasta 2001) Sonia Vega	hadoque@umh.es calvarez@umh.es aboutet@umh.es lfranco@umh.es svega@umh.es oocana@umh.es eva.rodriguez@umh.es
Predoctorales / PhD Students	Marta G. del Barrio (hasta 2002) Verónica Gold (hasta 2005) Óscar Ocaña Russell Ray (hasta 2000) Eva Rodríguez Francisca Silva (hasta 2006)	.chulia@umh.es cristinalopez@umh.es
Personal técnico / Technical Staff	Concepción Azuara (hasta 2002) Josepa Chullá Mª Jesús Merchan (hasta 2000) Cristina López Marina Palanca (hasta 2004) Raquel Berna (hasta 2005)	
Científicos Visitantes / Visiting scientist	Manuel Aybar (U. de Chile 2002) Mª José Blanco (U. Complutense, Madrid 2003) Inma Machuca (Ecole Normale Supérieure, Lyon, 2005) Concepción Martínez (U. Complutense Madrid, 2002) Roberto Mayor (U. de Chile 2003) Stephan Nonchev (INSERM, Grenoble, 2003)	
Investigador Principal / Principal Investigator	Jose Antonio Ortiz	ja.ortiz@umh.es
Personal técnico / Technical Staff	Encarnación Pujante	e.pujante@umh.es
Investigador Principal / Principal Investigator	Beatriz Rico	brico@umh.es
Postdoctorales/ Postdocs	Roxana Bruno	rbruno@umh.es
Predoctorales / PhD Students	Sonia Lorenzo Manuela Rodríguez Carlos Sánchez	slorenzo@umh.es mrodriguez@umh.es chuertas@umh.es
Personal técnico / Technical Staff	Gloria Fernández Laura Simarro	gloria.f@umh.es
Investigador Principal / Principal Investigator	Javier Sáez	j.saez@umh.es
Postdoctorales/ Postdocs	Maria Salud García Ayllón	ms.garcia@umh.es
Predoctorales / PhD Students	Maria Ximena Silveyra Ariadna Botella López	mxsilveyra@umh.es mabotella@umh.es
Personal técnico / Technical Staff	Maria Teresa García Hedo	maria.garcia@umh.es
Investigador Principal / Principal Investigator	Francisco Sala Salvador Sala	fsala@umh.es salvador.sala@umh.es
Predoctorales / PhD Students	Jose Antonio Bernal Krishna P. Reddy (2002-2003)	jabernal@umh.es
Personal técnico / Technical Staff	José Mulet Andrés Stutzin (U. Chile 2005)	jmulet@umh.es
Investigador Principal / Principal Investigator	Maria Victoria Sánchez Vives	mavi.sanchez@umh.es
Postdoctorales/ Postdocs	Norma A. Figueroa (hasta 2004) Michael Harvey (hasta 2005) Noelia Montejo (hasta 2005) José Antonio Crespo (hasta 2004)	b.hammerle@umh.es
Predoctorales / PhD Students	Marta Arnold Milena Winograd Ramon Reig Alexandre Martinez (hasta 2004) Maria Vanessa Fernández Jorge Brotons	marta.arnold@umh.es mwilnograd@umh.es ramon.reig@umh.es vanessa.fernandez@umh.es jbrotons@umh.es
Personal técnico / Technical Staff	Carlos Quesada (hasta 2005) Merab Tsagareli (hasta 2005) Mel Slater (hasta 2005)	
Investigador Principal / Principal Investigator	Francisco Tejedor	f.tejedor@umh.es
Postdoctorales/ Postdocs	Stephane Fraichard (hasta 2004) Barbara Hämmrele	b.hammerle@umh.es
Predoctorales / PhD Students	Julian Ceron (hasta 2000) Catalina Ruiz-Cañada (hasta 2000) Eva Vera (hasta 2002) Eva Alonso (hasta 2005) Jordi Colonques Carina Elizalde (hasta 2004) Yanía Yáñez	j.colonques@umh.es yyanez@umh.es
Personal técnico / Technical Staff	Mª del Mar Beltrá Elsa Escamilla (2003-2004)	mbeltra@umh.es
Científicos Visitantes / Visiting Scientists		

