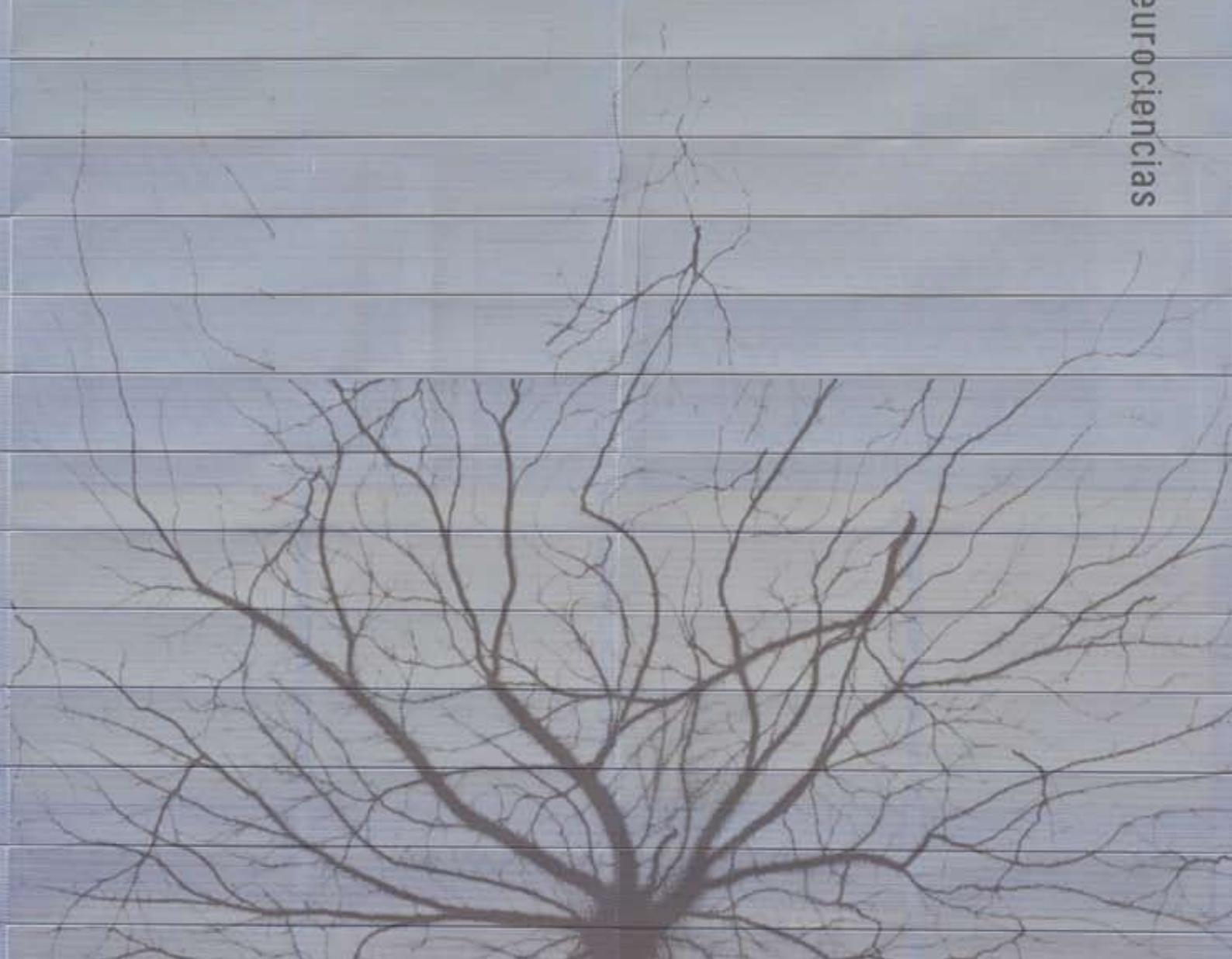


in

2006
2007

Instituto de Neurociencias



INSTITUTO I
NEUROSCIENCIAS N
UNIVERSIDAD
MIGUEL
HERNANDEZ
CONSEJO C
SUPERIOR S
INVESTIGACIONES C
CIENTIFICAS C
INSTITUTO I
NEUROSCIENCIAS N
UNIVERSIDAD
MIGUEL
HERNANDEZ
CONSEJO C
SUPERIOR S
INVESTIGACIONES C
CIENTIFICAS C
INSTITUTO I
NEUROSCIENCIAS N

INDICE / INDEX

4 SALUTACION/SALUTATION

7 INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

8 UN POCO DE HISTORIA / A BIT OF HISTORY

9 DONDE ESTAMOS / WHERE WE ARE

10 QUE HACEMOS / WHAT WE DO

11 ADONDE VAMOS / WHERE WE ARE GOING

12 EL INSTITUTO EN CIFRAS / THE INSTITUTE IN NUMBERS

INVESTIGACION / RESEARCH

14 UNIDADES DE INVESTIGACION / RESEARCH UNITS

18 LINEAS DE INVESTIGACION / RESEARCH LINES

26 GRUPOS DE INVESTIGACION / RESEARCH GROUPS

72 PROGRAMA DE DOCTORADO / PhD PROGRAM

74 COLABORACIONES Y CONVENIOS / COLLABORATIONS AND AGREEMENTS

76 SERVICIOS COMUNES E INSTALACIONES / SERVICES AND FACILITIES

UNIDADES DE INVESTIGACION / RESEARCH UNITS

LINEAS DE INVESTIGACION / RESEARCH LINES

NEUROGENESIS

NEUROGENESIS

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 NERVIOSA

PATHOLOGY OF THE NERVOUS SYSTEM

NEUROBIOLOGIA DEL DESARROLLO
DEVELOPMENTAL NEUROBIOLOGY

NEUROBIOLOGIA MOLECULAR
MOLECULAR NEUROBIOLOGY

NEUROBIOLOGIA CELULAR Y DE SISTEMAS
CELLULAR AND SYSTEMS NEUROBIOLOGY

- 34 Carmena, A.
- 42 Galcerán, J.
- 53 Luque, J.
- 71 Tejedor, F.

- 44 García-Alonso, L.
- 48 Herrera, E.
- 52 López, G.
- 56 Marín, O.
- 62 Moya, F. / Valdeolmillos, M.
- 64 Nieto, A.

- 38 Domínguez, M.
- 56 Marín, O.
- 60 Martínez, S. / Sotelo, C.
- 64 Nieto, A.

- | | | |
|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> 67 Rico, B. | <ul style="list-style-type: none"> 29 Barco, A. | <ul style="list-style-type: none"> 50 Lerma, J. |
| | <ul style="list-style-type: none"> 36 Criado, M. | |
| | <ul style="list-style-type: none"> 47 Gutiérrez, L / Viniegra, S. | |
| | <ul style="list-style-type: none"> 66 Ortiz, J.A. | |
| | <ul style="list-style-type: none"> 69 Sala, F. / Sala, S. | |

- 40 Fairen, A.
- 27 Almaraz, L. / Geijo, E.
- 32 Berbel, P.
- 35 Compte, A.
- 55 Maravall, M.
- 58 Martínez, L
- 70 Sánchez-Vives, M.

- 27 Almaraz, L. / Geijo, E.
- 30 Belmonte, C. / Gallego, R. / Viana, F.
- 43 Gallar, J. / Acosta, M. C.
- 46 Gomis, A.

- 45 Giménez y Ribotta, M.
- 28 Ballesta, J.
- 33 Cabedo, H
- 37 De Felipe, C
- 41 Faura, C.
- 54 Manzanares, J.
- 68 Sáez, J.
- 71 Tejedor, F.

- 32 Berbel, P.



JUAN LERMA

El Instituto de Neurociencias (IN) se ha convertido en el más importante centro de investigación sobre el sistema nervioso de España. Esto ha sido posible tanto a su institucionalización como Centro Mixto de la Universidad Miguel Hernández (UMH) y el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) como al esfuerzo de su personal, con Carlos Belmonte al frente, quién ha sabido cristalizar en realidad lo que era casi una quimera.

El instituto ha experimentado un espectacular crecimiento en instalaciones, equipamientos y recursos humanos. Es justo mencionar nuestro agradecimiento a la Presidencia del CSIC y al Rectorado de la UMH por su voluntad decidida de apoyar la investigación de excelencia allí donde brotare. En respuesta, tanto los investigadores del IN de diferentes generaciones como el personal de administración y servicios han puesto su trabajo y dado lo mejor de sí al servicio de esta empresa.

A medio camino en la ejecución de su Plan Estratégico, el IN confronta una etapa de consolidación. Sin embargo, el IN ha obtenido un proyecto dentro del programa CONSOLIDER-Ingenio 2010, que le va a permitir progresar en las líneas más competitivas de investigación y en su voluntad de seguir aumentando en cantidad y calidad sus contribuciones al conocimiento del sistema nervioso.

En la presente memoria se recoge lo que el IN es hoy, reflejando su evolución a lo largo del quinquenio 2002-2007, periodo en el que el Centro ha alcanzado cotas de calidad homologables a otros centros europeos. A todos los que están contribuyendo a ello, con su esfuerzo desde cada puesto, muchas gracias.

SALUTACION/SALUTATION

INSTITUTO

DE

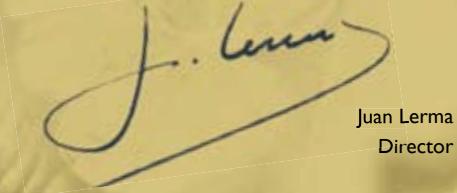
NEUROCIENCIAS

The Instituto de Neurociencias (IN) has evolved to be the most important centre of nervous system research in Spain. This has been possible because it became a Joint Centre of the Universidad Miguel Hernández (UMH) and the Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), but also thanks to the effort of its personnel, led by Carlos Belmonte, who has been able to make a dream to come true.

Indeed, the Institute has undergone spectacular growth in its installations, equipment, and personnel. This expansion came from the decisive help of UMH and CSIC presidencies to support science of excellence. In response, the different generations of IN researchers together to administrative and technical teams contribute with their enthusiasm and hard work throughout.

Midway in the execution of the Strategic Plan, the IN confronts now a period of stabilization. However, a large research grant within the CONSOLIDER-Ingenio 2010 Programme has been awarded to the IN, which is going to allow further progress in competitive programs of research as well as to increase the significance of the IN contributions to the knowledge of the nervous system.

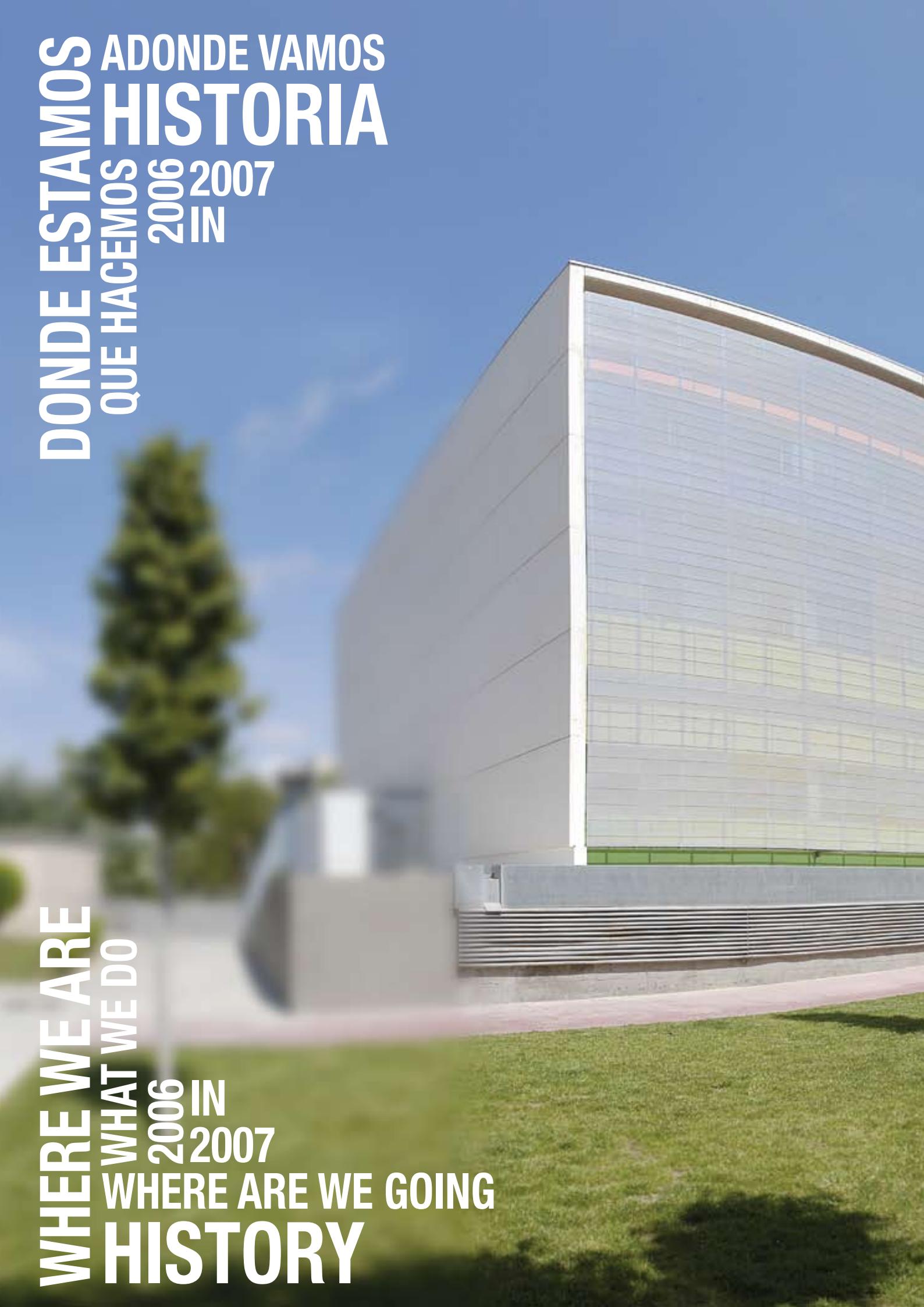
This report offers a view of what the IN is today and its development over the past five years (2002-2007), a period during which the Centre has achieved quality levels similar to other European centres. My deepest gratitude to all those who contribute to built the today's IN.



J. Lerma
Juan Lerma
Director

DONDE ESTAMOS
ADONDE VAMOS
QUE HACEMOS ~~HISTORIA~~
2006 2007
IN

WHERE WE ARE
WHAT WE DO
2006 IN
2007
WHERE ARE WE GOING
~~HISTORY~~



INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS



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 un esfuerzo investigador al estudio de la estructura y función del sistema nervioso. En paralelo, se creó un programa de doctorado en neurociencias dirigido a formar jóvenes investigadores en este área de conocimiento.

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

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



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 moved 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 IN was formally made a Joint Centre of the UMH and CSIC in 1999. Since then the IN incorporated tenured scientific staff from the CSIC and host young researchers through the Ramon y Cajal Research Programme. The UMH initiated the construction of a new building specifically planned to house the IN in 2001. The work was completed with additional funding from the Health Department of the Valencian Government. Furniture and laboratory equipment was provided by the CSIC. Researchers finally moved into the new premises in 2004, whilst building was officially inaugurated on the 26th of September 2005 by Her Royal Majesty Queen Sofia of Spain.

DONDE ESTAMOS / WHERE WE ARE

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

El nuevo edificio cuenta con un área de unos 9000 m² distribuidos en un sótano y tres plantas en las que se sitúan algo 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 y en ellos se emplazan sofisticadas instalaciones y equipos de uso común para la investigación neurocientífica. La planta sótano alberga un moderno animalario para ratones modificados genéticamente.



The IN is located on the Mediterranean coast, in the town of Sant Joan d'Alacant, seven kilometres from the city of Alicante in its province, a region favoured by an exceptional climate throughout the year. The IN 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 IN houses over fifty 60-70 m² laboratories for independent research groups in a building of approximately 9000 m² distributed over four floors including a basement. Approximately 30% of the building houses common laboratory facilities with sophisticated research equipment made available for use to all IN researchers. The basement houses a modern animal house for genetically modified mice.

QUE HACEMOS / WHAT WE DO

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, en particular las psiquiátricas y las neurodegenerativas, representan hoy un serio problema de salud en los países desarrollados y constituyen una carga social cada vez mayor. Desafortunadamente, las causas de tales enfermedades están aún lejos de ser entendidas y por este motivo muchos países desarrollados dedican cada vez más atención al estudio del sistema nervioso.

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

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

EL IN 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 senior y de reconocido prestigio internacional, se ha producido un incremento significativo en personal. El IN acoge actualmente 39 investigadores de plantilla (23 pertenecientes a la Universidad, 14 del CSIC y 2 sufragados por otras fuentes), 12 investigadores contratados, 43 investigadores posdoctorales, 75 estudiantes predoctorales y 74 personas para el soporte técnico y administrativo.

El IN ha logrado ser un centro de investigación reconocido, tanto a nivel nacional como internacional, como lo evidencia la marcada participación de sus científicos en diversos programas nacionales y europeos, obtención de subvenciones y premios, etc. El número y calidad de sus publicaciones tanto en períodos anteriores como en los años 2006-2007 y su índice de impacto medio que se recogen en la gráfica "Publicaciones e Índices de Impacto" (p.13) sitúan al IN entre los centros de investigación de excelencia del país y con una clara competitividad a nivel europeo.

One of the greatest challenges facing today's science and society is to understand the brain and the biological basis for human behaviour, including functions as wide 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 IN 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 IN undertakes an important teaching role through its PhD. Programme in Neurosciences, which 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 IN to its new building have seen an important period of expansion, resulting in the IN 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 IN currently has 39 tenured researchers (23 from the UMH and 14 from the CSIC plus 2 from other institutions), 12 non-tenure scientists, 43 postdoctoral researchers, 75 predoctoral students and 74 technical support and administrative staff.

IN 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 not only for the preceding period, but during 2006-2007 place the IN as one of the highest-ranking research centres in Spain with a competitive level in Europe.

ADONDE VAMOS / WHERE WE ARE GOING



En la actualidad el IN está desarrollando su Plan Estratégico, que a solicitud del CSIC elaboró a finales de 2005. En el quedó plasmado su proyecto de futuro para el quinquenio 2005-2009. 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 aboga por reforzar la investigación del IN en el estudio de las patologías del sistema nervioso, a través de la apertura de líneas que aborden 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.

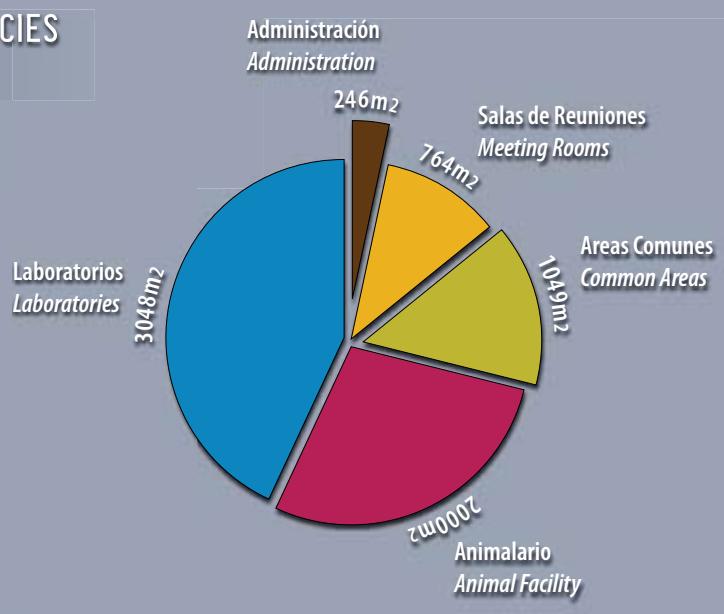
El desarrollo de plataformas tecnológicas punteras, como la de técnicas de imagen dirigidas al estudio y exploración del cerebro, es otra de las metas del IN. El instituto posee una clara vocación internacional y buscará la incorporación de científicos destacados de todos los países y la colaboración intensa con otros centros de investigación, particularmente los europeos.

The IN is currently executing its Strategic Plan, which was requested by the CSIC in 2005. In this Strategic Plan the projects of the IN over the 2005-2009 period are outlined. The Plan reaffirmed the IN'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 underlie human nervous system diseases. This work is to be carried out in collaboration with hospitals and health care centres.

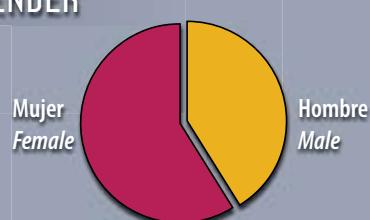
Other goals of the IN include the development of state of the art facilities in imaging technology to study and explore the brain. The Institute is committed to incorporating outstanding international scientists and fully collaborating with other research centres, particularly those of European origin.

EL INSTITUTO EN CIFRAS / THE INSTITUTE IN NUMBERS

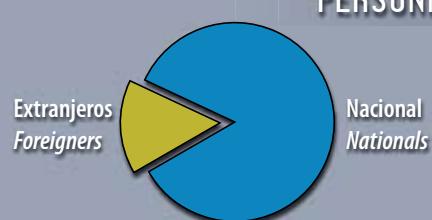
DISTRIBUCION DE SUPERFICIES / SURFACE DISTRIBUTION



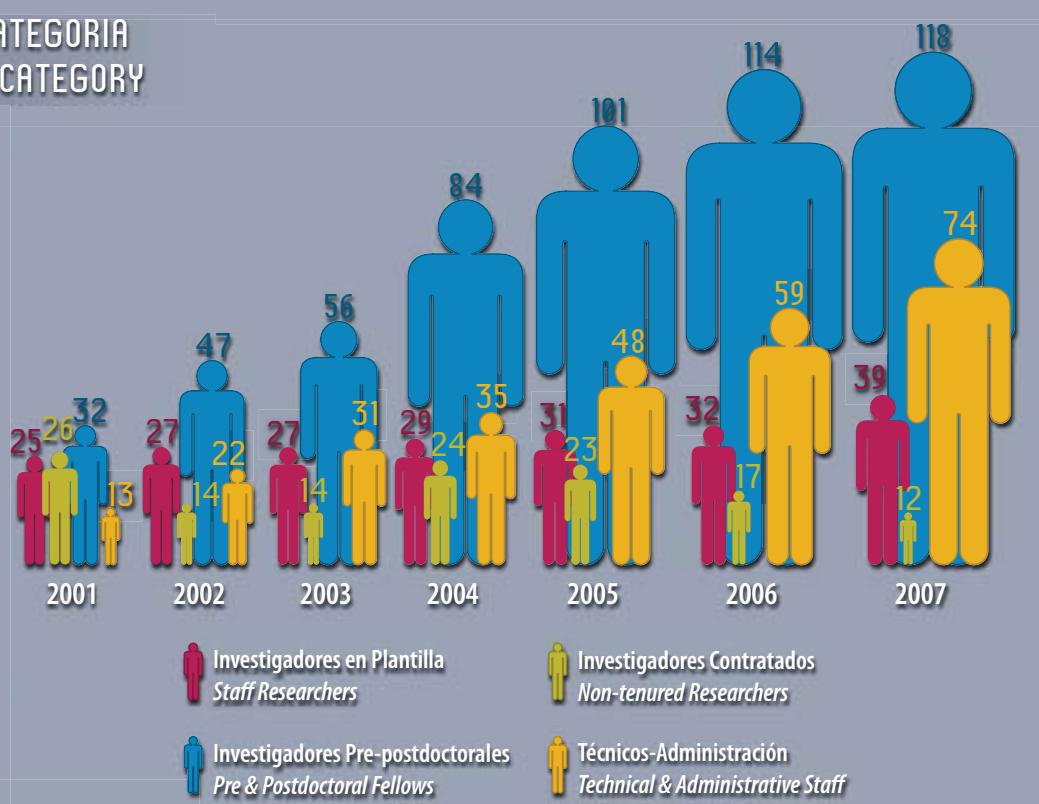
PERSONAL POR GENERO / PERSONNEL BY GENDER



PERSONAL POR NACIONALIDAD/ PERSONNEL BY NATIONALITY



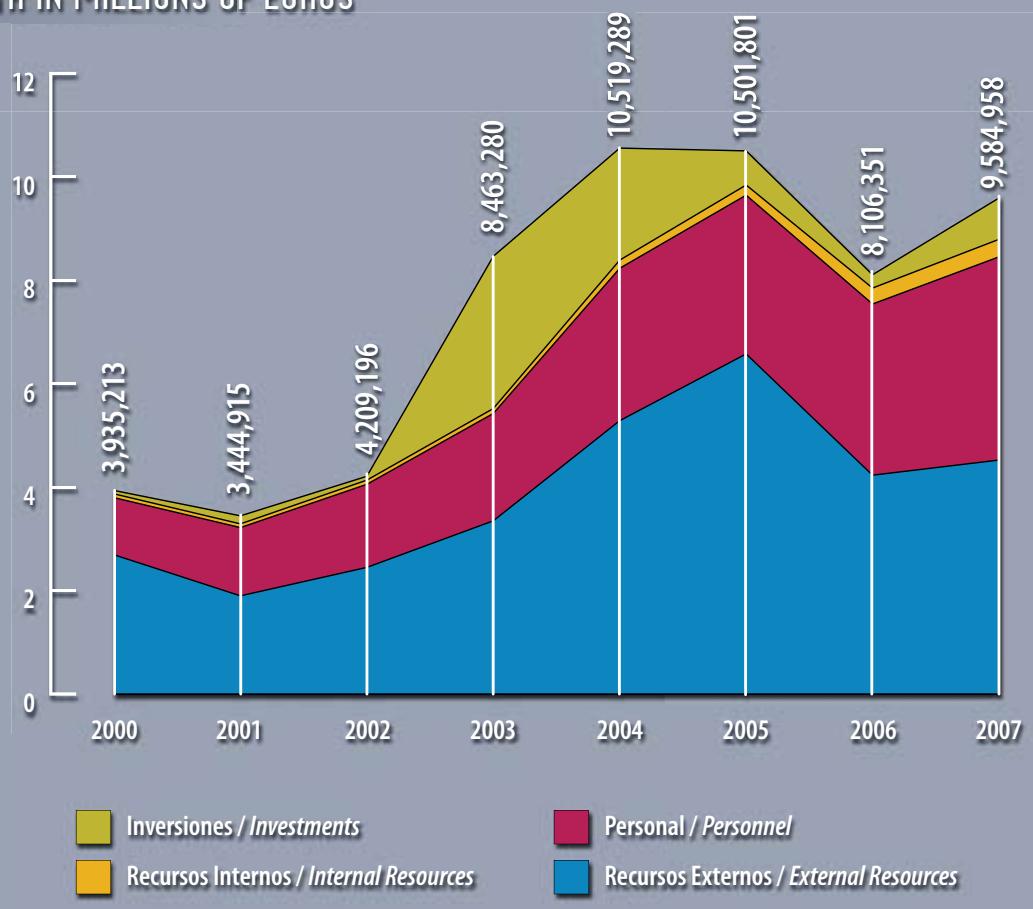
PERSONAL POR CATEGORIA / PERSONNEL BY CATEGORY



PUBLICACIONES Y FACTORES DE IMPACTO / PUBLICATIONS AND IMPACT FACTORS



EVOLUCION DE LOS PRESUPUESTOS EN MILLONES DE EUROS / BUDGET GROWTH IN MILLIONS OF EUROS



UNIDADES DE INVESTIGACION / RESEARCH UNITS





NEUROBIOLOGIA DEL DESARROLLO / DEVELOPMENTAL NEUROBIOLOGY

Director: Angela Nieto

La Unidad de Neurobiología del Desarrollo está compuesta por quince grupos de investigación dedicados a estudiar el desarrollo normal y patológico del sistema nervioso tanto en vertebrados (pez, pollo, rata, ratón) como en invertebrados (*Drosophila* y *C. elegans*). Las líneas de trabajo incluyen los procesos de morfogénesis, el control de crecimiento, migraciones celulares, neurogénesis, guía axonal y sinaptogénesis. Utilizamos técnicas genéticas, celulares, moleculares y de embriología experimental.

*The Developmental Neurobiology Unit consists of fifteen research groups devoted to study the development of the nervous system both in vertebrate (mouse, chicken and fish) and invertebrate (*Drosophila* and *C. elegans*) embryos. Our main research lines include pattern formation, growth control, cell migration, neurogenesis, axonal guidance and synaptogenesis. We undertake genetic, cellular, molecular and experimental embryology approaches.*

NEUROBIOLOGIA MOLECULAR / MOLECULAR NEUROBIOLOGY

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.

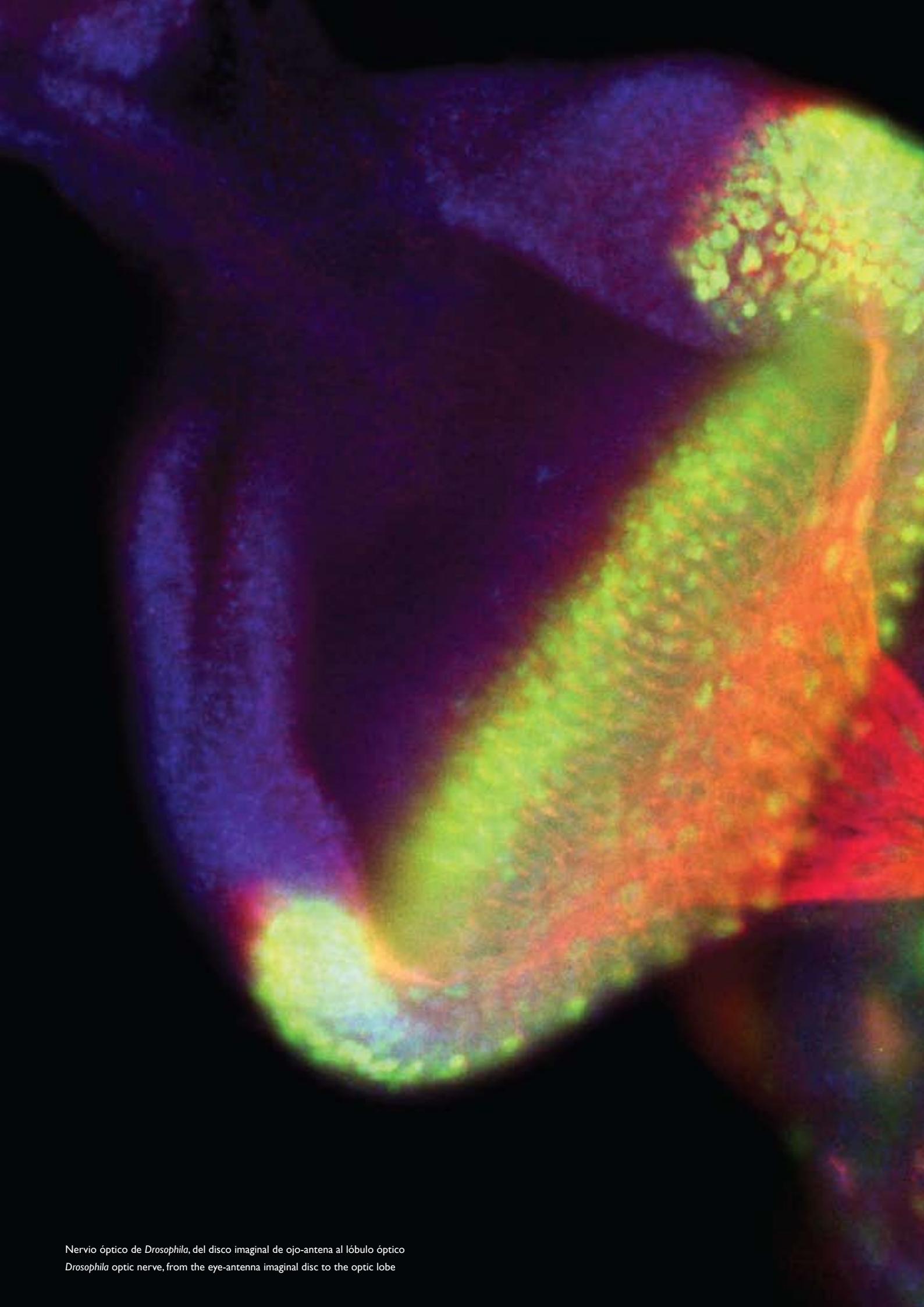
NEUROBIOLOGIA CELULAR Y DE SISTEMAS

/ CELLULAR AND SYSTEMS NEUROBIOLOGY

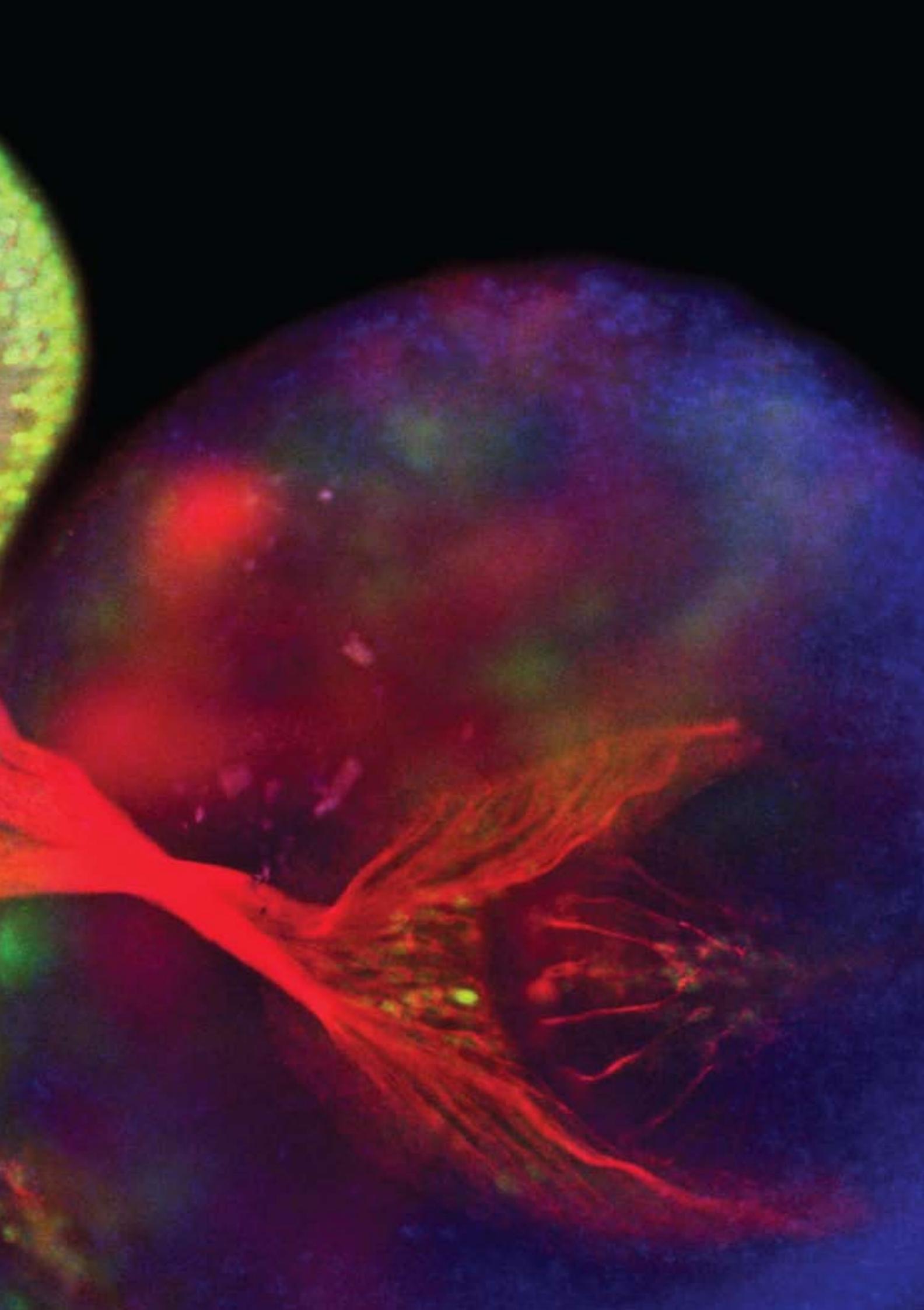
Director: Roberto Gallego

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.

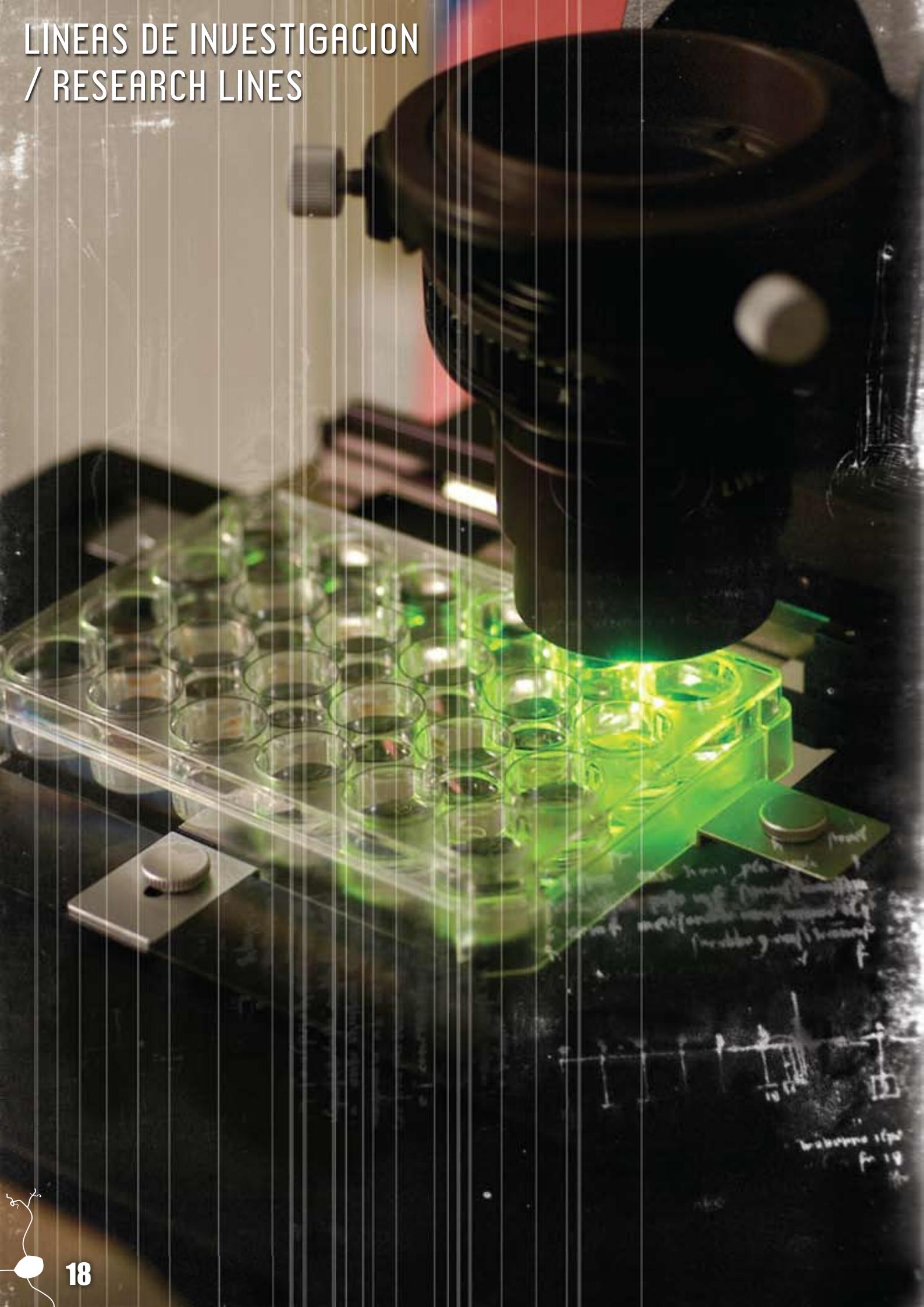
The Neurophysiology Unit consists of nine groups whose research focuses on how the cerebral cortex and various sensory systems function, primarily through the use of electrophysiological, computational and imaging techniques.



Nervio óptico de *Drosophila*, del disco imaginal de ojo-antena al lóbulo óptico
Drosophila optic nerve, from the eye-antenna imaginal disc to the optic lobe



LINEAS DE INVESTIGACION / RESEARCH LINES





El sistema nervioso está formado por una enorme diversidad de tipos celulares interconectados dentro de complejos circuitos neuronales. La actividad de estas células y circuitos permite al individuo responder y adecuarse al entorno. La variedad celular y funcional que presenta el sistema nervioso se genera mayoritariamente durante el desarrollo embrionario, excepto en el caso de algunas células generadas durante el periodo postnatal y adulto.

Los grupos que componen la línea de investigación de “Neurogénesis” tienen como objetivo común dilucidar las bases celulares y moleculares de los procesos subyacentes a la generación de diversidad neural.

Mediante el uso de *Drosophila* como organismo modelo, algunos grupos de esta línea tratan de entender las bases genéticas que regulan la proliferación de células progenitoras o las redes de señalización funcionales que modulan la generación de identidades neuronales durante procesos tales como divisiones asimétricas y morfogénesis 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 utilizadas por todos los grupos para abordar y comprender los mecanismos que generan los diferentes tipos celulares que componen el sistema nervioso.

The nervous system is composed by a great diversity of cellular types interconnected within complex neural circuits. This neuronal activity allows the individual to respond and to adapt itself to its environment. The broad functional and cellular diversity of the nervous system is established mostly during the embryonic development, with the exception of some cells that are generated during the postnatal and adult period.

The groups included in the “Neurogenesis” line of research have as a common aim to characterize the cellular and molecular mechanisms that underlie the generation of neural cell diversity.

*Using *Drosophila* as a model organism, some groups are studying the genetic bases that regulate the proliferation of neural precursors or the functional signaling networks that modulate the generation of neuronal identities during processes such as asymmetric cell division and neuronal morphogenesis. Other groups use the chick and the mouse as model organisms to study how proliferation and differentiation of neural precursors is regulated. Experimental embryology, cellular biology, biochemistry and molecular biology techniques are widely used by all groups of this research line to comprehend the mechanisms that generate the different cellular types that build the nervous system.*

MIGRACION CELULAR Y GUIA AXONAL / CELL MIGRATION AND AXONAL 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 IN 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 IN 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 zebra. 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 IN 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.*

TRANSMISIÓN SINÁPTICA Y PLASTICIDAD / SYNAPTIC TRANSMISSION AND PLASTICITY

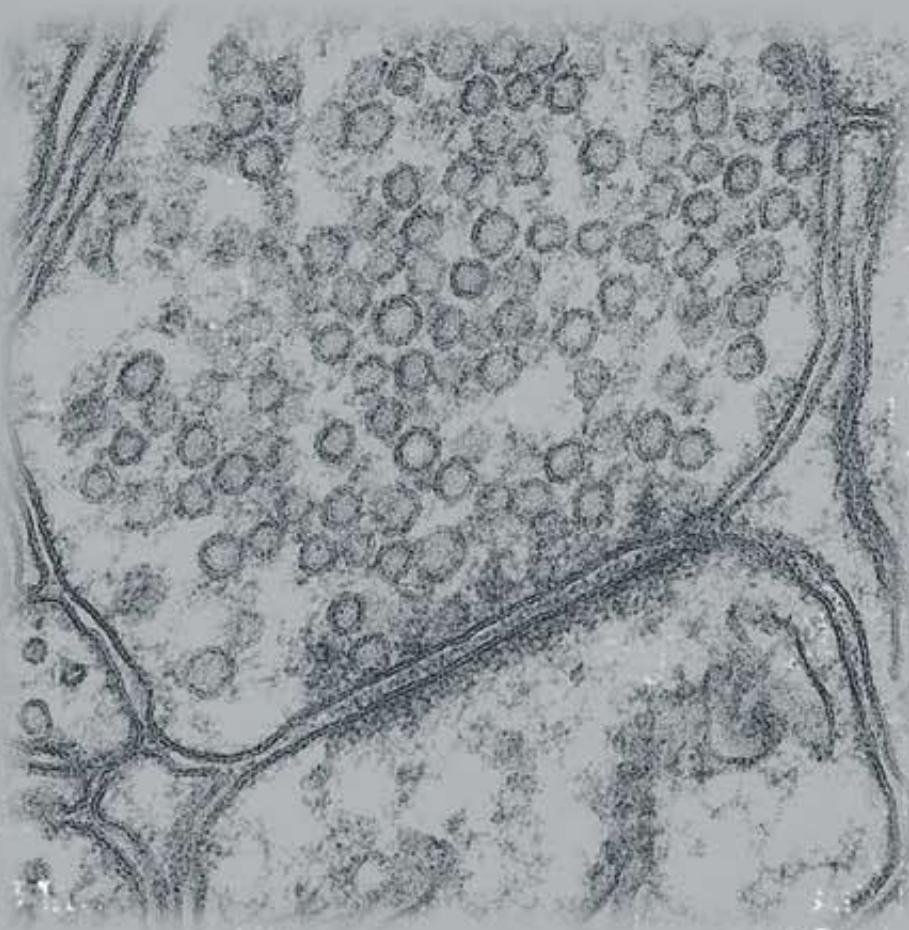


El estudio de los mecanismos moleculares y celulares que controlan los procesos de transmisión y plasticidad sináptica resulta esencial para comprender el funcionamiento del sistema nervioso.

Los objetivos de esta línea de investigación se centran en la comprensión 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 underlie 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 NEURONAL CIRCUITS



Esta línea de investigación estudia cómo se constituyen e interactúan los circuitos de neuronas para desempeñar colectivamente las funciones 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 de los sistemas neuronales intactos.

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 research line concerns the study of how neuronal circuits are constituted and interact to perform the brain's characteristic functions. Most of our work is carried out in the cerebral cortex, studying developmental as well as adult stages. Our studies involve characterization of the anatomical properties, electrophysiology, biophysics and structure of neuronal networks, with the general aim of identifying relationships between these properties and the cerebral functions they give rise to. This area brings together researchers from various disciplines (medicine, biology, physics, and psychology) who study the brain at different levels ranging from synaptic and cellular biophysics and morphology to intact neuronal systems.

These studies are performed using diverse techniques: electrophysiological recording of neuronal and synaptic activity in brain slices and in the whole animal (anesthetized or awake with chronically implanted recording electrodes), immunohistochemistry, pathway tracing, imaging (including conventional, electron and fluorescence microscopy), genetically modified animals, computational models and virtual reality. All these methods are combined within intramural and extramural collaborations. These cover issues ranging from the epidemiology of hypothyroxinemia and its effects on cortical development during human gestation to the formulation of computer models that describe how activity in cortical neuronal networks emerges and propagates during complex tasks, or the measurement of electrical activity in the human cortex in the presence of virtual stimuli.

TRANSDUCCION SENSORIAL Y NOCICEPCION / SENSORIAL TRANSDUCTION AND NOCICEPTION

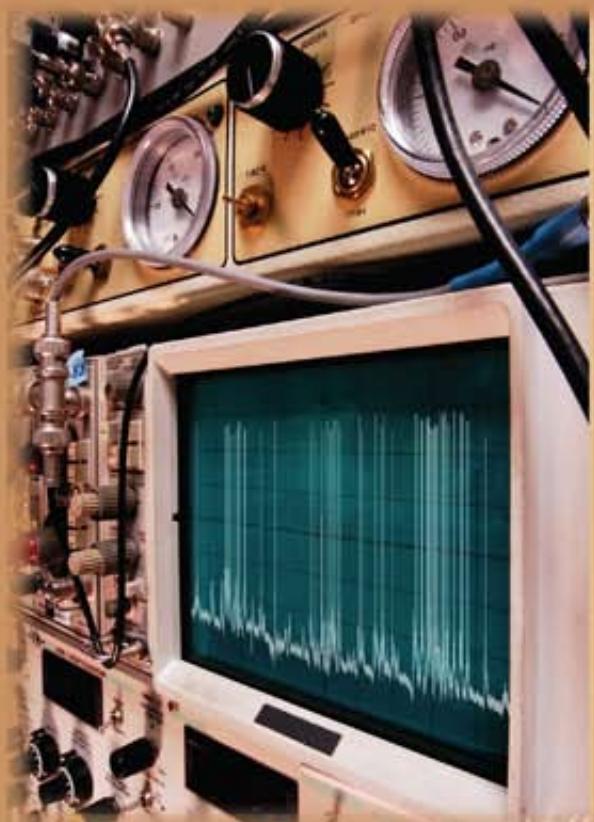


Nuestro organismo está sometido al bombardeo constante de señales del mundo externo que los distintos sistemas sensoriales (vista, oído, olfato, gusto, tacto, nociceptivo) se encargan de detectar y traducir a un lenguaje común que permite su transmisión desde la periferia hasta el sistema nervioso central. 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 O_2 , de CO_2 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 IN 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 O_2 and CO_2 , and in pH of the blood, as well as participating in control of respiration. This line of work is sustained by distinct groups at IN 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.



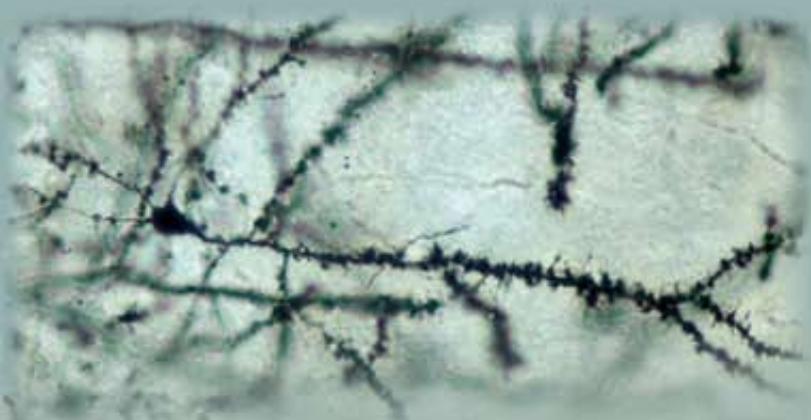
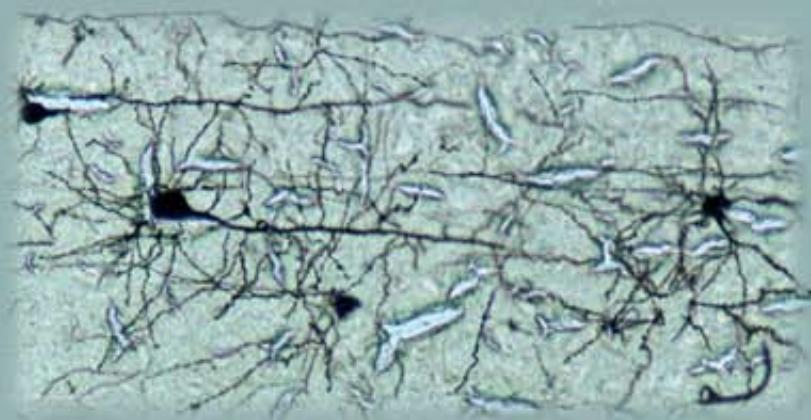


Debido a su enorme complejidad el sistema nervioso puede desarrollar un variado número de patologías capaces de alterar su función. Diversos grupos de investigadores del Instituto de Neurociencias tratan de explorar, mediante distintas aproximaciones (genéticas, moleculares, electrofisiológicas y farmacológicas), la fisiopatología de las principales enfermedades neurológicas y psiquiátricas, como son la enfermedad de Parkinson, la demencia de Alzheimer, el síndrome de Down, las enfermedades desmielinizantes, las lesiones medulares, el dolor crónico e inflamatorio o la adicción a drogas.

Partiendo de un enfoque básico pero con una clara vocación translacional, los distintos grupos colaboran con investigadores y equipos clínicos de distintos centros hospitalarios, tanto nacionales como internacionales. El objetivo es no solo descifrar las bases genéticas, moleculares y celulares de estas patologías, sino también desarrollar estrategias terapéuticas novedosas para ellas, desentrañar los mecanismos de acción de los fármacos empleados en los tratamientos médicos actuales e identificar nuevos marcadores diagnósticos y pronósticos para las enfermedades del sistema nervioso.

Due to its high complexity, the nervous system may develop several disabling pathologies. A diversity of researchers from the Instituto de Neurociencias is trying to understand (using molecular, genetic, electrophysiological and pharmacological approaches) the pathophysiology of the main human nervous system diseases, like Parkinson disease, Alzheimer's disease, Down syndrome, pain, demyelinating diseases, spinal cord injury and drug abuse.

With a focus on basic science, but also a strong interest in translational research, these groups collaborate with other hospital researchers and clinical departments within the country and abroad. Their aim is not only to unveil the genetic, molecular and cellular bases of neurological diseases but also to develop novel therapeutic approaches, to understand the mechanisms of action of the drugs currently used in clinics and to identify new molecular markers to improve the diagnosis and prognosis of nervous system diseases.



GRUPOS DE INVESTIGACION / RESEARCH GROUPS



FISIOLOGIA DEL CORTEX PREFRONTAL FISIOLOGIA DEL CUERPO CAROTIDEO

Physiology of the prefrontal cortex Physiology of the carotid body



Investigadores Principales / Principal Investigators

Laura Almaraz
Emilio Geijo

Colaboradores Científicos / Scientist Collaborators

Carlos Pastore
Ofelia González

Predoctorales / PhD Students

Lourdes Valdés
Jose Antonio Troca

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 lisencefalía). 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.



Publicaciones seleccionadas Selected Publications

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, A, González, C, Almaraz, L. (2003). A reevaluation of the mechanisms involved in the secretion of catecholamine evoked by 2,4-dinitrophenol from chemoreceptor cellsof the rabbit carotid body. **Advances in Experimental Biology and Medicine**, 536: 85-93.

Rocher, A, Geijo-Barrientos, E, Cáceres, A, 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.

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

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

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 quimiorreceptores 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 ADICCION

Mechanisms and receptors involved in analgesia and addiction

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 immunisolated from chick retina: contrasting properties of a₇ and a₈ subunit-containing subtypes. **Molecular Pharmacology**, 44: 1046-1050.

Críado, 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., Críado, M., Sala, F., Sala, S., Ballesta, JJ. (1999). Gating of a₃b₄ neuronal nicotinic receptor can be controlled by the loop M2-M3 of both a₃ and b₄ subunits. **Pflügers Archives. European Journal of Physiology**, 439: 86-92.

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.

Investigador Principal / Principal Investigator

Juan J. Ballesta

Predoctorales / PhD Students

Daiane S. Alves

Colaboradores Clínicos / Clinical Collaborators

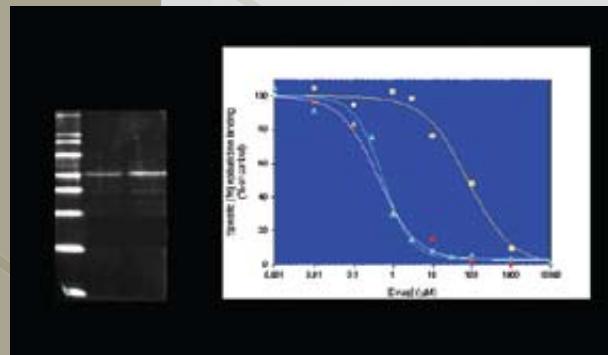
Carlos del Pozo

En la actualidad, los analgésicos más potentes de uso clínico son los opioides, aunque su utilización está limitada por sus problemas, entre los que se encuentran la tolerancia, dependencia y adicción. Los receptores nicotínicos neuronales también se hallan implicados en los mecanismos de antinocicepción, siendo algunos agonistas nicotínicos analgésicos más potentes que la morfina. El uso de agonistas nicotínicos como analgésicos se ve limitado, como en el caso de los opioides, por la tolerancia, la dependencia y la adicción, además de otros efectos no deseados. Por otra parte, en España, el tabaco es la causa más frecuente de adicción, siendo la prevalencia de la adicción al tabaco de un 30% aproximadamente en personas mayores de 15 años. El dramatismo de esta adicción radica en el hecho de que la mitad de los adictos mueren de enfermedades relacionadas con fumar tabaco. La nicotina constituye la principal sustancia adictiva del tabaco, ya que están implicados en los fenómenos de tolerancia, dependencia y adicción diversos subtipos de receptor nicotínico, así como otros receptores, como dopaminérgicos, glutamatérgicos, gabaérgicos, serotoninérgicos, opioides y cannabinoides.

En dicho contexto, mediante métodos bioquímicos y tests de comportamiento pretendemos estudiar el papel de los diferentes receptores y mecanismos post-transducciónales en la tolerancia a los efectos analgésicos de agonistas nicotínicos, así como en la dependencia y adicción a la misma.

Nowadays, the most potent clinically used analgesics are the opioids. However, their clinical use is limited by their problems, such as tolerance, dependence and addiction. Neuronal nicotinic receptors are also involved in antinociceptive mechanisms, being some nicotinic agonists more potent analgesics than morphine. The clinical use of nicotinic agonists as analgesics is limited, as is the case of opioids, for the development of tolerance, dependence and addiction. On the other hand, in Spain tobacco smoking is the most common addiction, being its prevalence about a 30% in people older than 15. The dramatism of this addiction is emphasized by the fact that half of the smokers will die from smoking-related diseases. Nicotine is the main addictive substance of tobacco, and in the tolerance, dependence and addiction to tobacco several subtypes of neuronal nicotinic receptors, as well as other receptors, such as dopaminergic, glutamatergic, opioid and cannabinoid receptors are implicated.

In this context we are involved in the study of the role of different receptors and post-transductional mechanisms in: (1) the tolerance to the analgesic effects of nicotinic agonists, and (2) the dependence and addiction to nicotine. To assess these issues we use a variety of biochemical approaches and behavioural tests.



REGULACION DE LA EXPRESION GENICA Y MEMORIA

Regulation of gene expression and memory



Investigador Principal / Principal Investigator

Angel Barco

Investigadores Doctores / PhD Investigators

José P. López-Atalaya

Mikel López de Armantia

Luis M. Valor

Predoctorales / PhD Students

Mikel Andrés

Eva Benito

Dragana Jancic

Petra Gromova

Valentin Moscato

José Viosca

Personal Técnico / Technical Staff

Román Olivares

Administración / Administrative Staff

Marusa Arencibia

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 indicate 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

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.

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, Hou, 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.

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.

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.

Barco A, Bailey CH and Kandel ER (2006). Common molecular mechanisms in explicit and implicit memory. *J. Neurochem*. 97(6):1520-33.

Alarcon JM, Barco A and Kandel ER (2006). Capture of L-LTP within and across the apical and basilar dendritic compartments of CA1 pyramidal neurons: synaptic tagging is restricted to specific dendritic compartments. *J. Neurosci*. 26(1):256-264.

Lopez de Armentia M, Jancic D, Olivares R, Alarcon ER, Kandel ER and Barco A (2007). CREB-mediated gene expression increases the intrinsic excitability of CA1 pyramidal neurons. *J. Neurosci*. 27(50): 13909-13918.

Barco A (2007). The Rubinstein-Taybi syndrome: Modeling mental impairment in the mouse. *Genes, Brain & Behavior* 6(S1):32-39.



Publicaciones seleccionadas Selected Publications

García-Sanz, N., Valente, P., Gomis, A., Fernández-Carvajal, A., Fernández-Ballester, G., Viana, F., Belmonte, C., Ferrer-Montiel, A. (2007) A Role of the Transient Receptor Potential Domain of Vanilloid Receptor 1 in Channel Gating. *J. Neurosci.* 27(43):11641–11650.

Belmonte, C. (2007) Eye dryness sensations after refractive surgery: Impaired tear secretion or 'phantom' cornea? *J. Refractive Surg.* 23:598-602.

Mälkiä, A., Madrid, R., Meseguer, V., de la Peña, E., Valero, M., Belmonte, C., Viana, F. (2007) Bidirectional shifts of TRPM8 channel gating by temperature and chemical agents modulate the cold sensitivity of mammalian thermoreceptors. *J. Physiol.* 581:155-174.

Gomis, A., Miralles, A., Balazs, E.A., Schmidt, R.F., Belmonte, C. (2007) Nociceptive nerve activity in an experimental model of knee joint osteoarthritis of the guinea pig: Effect of intra-articular hyaluronan application. *Pain* 130:126-136.

Transduction and encoding of noxious stimuli. C. Belmonte and Felix Viana. In: **Encyclopedia of Pain**. R.F. Schmidt & W. Willis, Eds. Springer-Verlag, Berlin, Alemania. 2515-2528, Vol. 3, (2007).

Chen X, Talley EM, Patel N, Gomis A, McIntire VE, Dong B, Viana F, Garrison JC, Bayliss DA. Inhibition of a background potassium channel by Gq protein alpha-subunits. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 103 (2006) 3422-3427

Madrid, R., Donovan-Rodríguez, T., Meseguer, V., Acosta, M.C., Belmonte, C., Viana, F. (2006) Contribution of TRPM8 channels to cold transduction in primary sensory neurons and peripheral nerve terminals. *J. Neurosci.* 26:12512-12525.

Brock, J.M., Acosta, M.C., Abed, A.A., Pianova, S., Belmonte, C. (2006) Barium ions inhibit the dynamic response of guinea-pig corneal cold receptors to heating but not to cooling. *J. Physiol.* 575:573-581.

Reig, R., Gallego, R., Nowak, L.G., & Sánchez-Vives, M.V. (2006). Impact of cortical network activity on short-term synaptic depression. *Cerebral Cortex*, 16, 688-695.

Sánchez-Vives, M.V., Nowak, L.G., Descalzo, V.F., García-Velasco, J.V., Gallego, R., & Berbel, P. (2006). Crossmodal audio-visual interactions in the primary visual cortex of the visually deprived cat: a physiological and anatomical study. *Progress in Brain Research* 155, 287-311.

Investigadores Principales / Principal Investigators

Carlos Belmonte
Roberto Gallego
Félix Viana

Investigadores Doctores / PhD Investigators

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

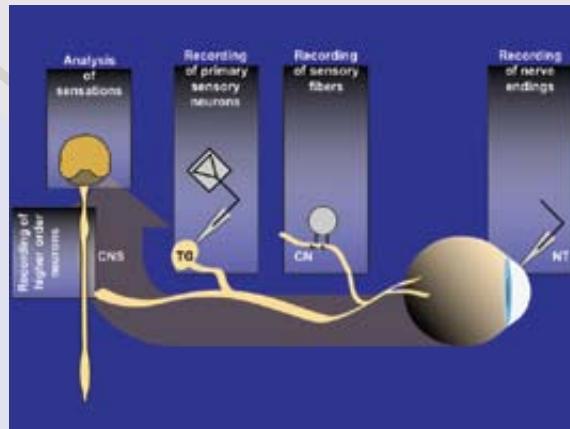
Predctorales / PhD Students

Bristol Denlinger
Otto Fajardo
Victor Meseguer
Andrés Parra
María Pertusa
Susana Quirce
María Llanos Valero

Personal Técnico / Technical Staff

Eva Quintero
Sophie Sarret

sensory neurons





TRANSDUCCION SENSORIAL Y NOCICEPCION

Sensory transduction and nociception

fibers

cording
f nerve
endings

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 en forma de descargas de impulsos nerviosos, evocando sensaciones diferentes.

Nuestro grupo está interesado en descifrar los mecanismos celulares y moleculares que determinan la activación de los termorreceptores, los mecanorreceptores de alto y bajo umbral, así como los nociceptores polimodales y silentes de los mamíferos. Estamos especialmente interesados en identificar los determinantes de la especificidad así como los mecanismos que establecen los distintos umbrales de respuesta y los cambios que se producen como consecuencia de la lesión de los axones periféricos. Para ello 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 environment. Activation of these receptors by specific stimuli gives rise to an electrical signal proportional to the intensity and duration of the stimulus. The neural information travels 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 into 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 national and international research groups interested in the functional study of ionic channels.



HORMONAS TIROIDEAS Y ORGANIZACION DE LA CORTEZA CEREBRAL

Thyroid hormones and organization of the cerebral cortex

Publicaciones seleccionadas

Selected Publications

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 neocorticogenesis 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.

Berbel, P, Obregón, M.J., Bernal, J, Escobar del Rey, F, and Morreale de Escobar, G. Iodine Supplementation during Pregnancy: A Public Health Challenge. **Trends Endocrinol. Metabol.** (2007) 18:338-343.

Investigador Principal / Principal Investigator

Pere Berbel

Predoctorales / PhD Students

Daniela Navarro

Investigadores Doctores / PhD Investigators

Jose Víctor G. Velasco

Personal Técnico / Technical Staff

Eva Ausó

Thomas Starke

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.

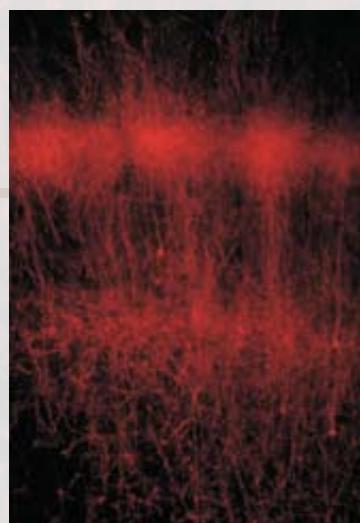
En países desarrollados como Italia, Holanda, los EEUU o Canadá, la hipotiroxinemia materna afecta a 1 de cada 10-20 niños, al menos la mitad de ellos tendrá un IQ de 15 puntos menor de la media y 7 de cada 10 presentarán alteraciones neurológicas graves como SHDA. Nuestros datos epidemiológicos indican 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 hypothyroxemic mothers will have impaired intellectual skills because maternal thyroid hormone levels were not assessed during pregnancy. In almost all the cases, low thyroid hormone levels can be corrected by an adequate iodine intake. An abnormal hormonal condition similar to the one found in foetuses from severe hypothyroxemic mothers occurs in prematurely born children that in our country accounts for 10% of all births.



CONTROL MOLECULAR DE LA MIELINIZACIÓN AXONAL

Molecular control of axonal myelination



Personal Técnico / Technical Staff
Consuelo Martínez- Moratalla

Investigador Principal / Principal Investigator
Hugo Cabedo

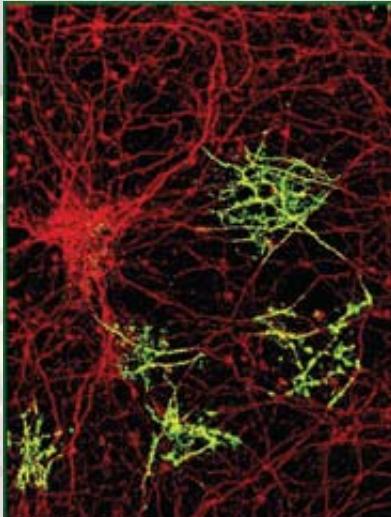
Predoctorales / PhD Students
Christelle Carteron
Jose Antonio Gómez
Maria Pertusa
Sandra Sánchez

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. 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 lípida que rodea al axón. Esto lo han conseguido los vertebrados mediante el depósito de grandes cantidades de membrana plasmática hipertrofiada de células vecinas especializadas (oligodendrocitos o células de Schwann). 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. Nerve 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 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 hypertrophic 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 myelination 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 myelination using neuron-glia co-cultures and mice transgenesis; ii) To identify novel isoforms of neuregulin and new genes involved in myelination 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.



Publicaciones seleccionadas
Selected Publications

Cabedo, H., Macian, F., Villarroya, M., Escudero, JC., Martínez-Vicente, M., Knecht, E., Armengol, ME. (1999). The Escherichia coli *trmE* (mnmE) 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.

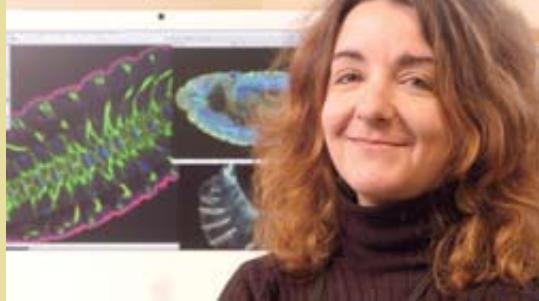
Caprini, M., Gomis, A., Cabedo, H., Planells-Cases, R., Belmonte, C., Viana, F., Ferrer-Montiel, A. (2003). GAP43 stimulates inositol trisphosphate-mediated calcium release in response to hypotonicity. **EMBO J.** 22(12): 3004- 3014.

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 (* corresponding author).

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.

Carteron C, Ferrer-Montiel A, Cabedo H.(2006) Characterization of a neural-specific splicing form of the human neuregulin 3 gene involved in oligodendrocyte survival. **J Cell Sci.** 119(Pt 5):898-909.

Pertusa M*, Morenilla-Palao C*, Carteron C, Viana F, Cabedo H. (2007) Transcriptional control of cholesterol biosynthesis in Schwann cells by axonal neuregulin 1. **J. Biol. Chem.** 282(39):28768-78 (* co-authors.



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

PDZ proteins and signaling networks during the specification of neuronal identities

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.

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). Neurotactin Functions in Concert with Other Identified CAMs in Growth Cone Guidance in Drosophila. **Neuron.** 20: 221- 233.

Buff, E., Carmena, A., Gisselbrecht, S., Jiménez, F. and Michelson, A.M. (1998). "Signaling by the Drosophila Epidermal Growth Factor Receptor is Required for the Specification and Diversification of Embryonic Muscle Progenitors". **Development** 125:2075-2078.

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 **"Drosophila Muscle Development"**, H. Sink editor. Landes Bioscience.

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

Investigador Principal / Principal Investigator

Ana Carmena

Personal Técnico / Technical Staff

Stephan Speicher

Predoctorales / PhD Students

Janka Slováková

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.

Específicamente, estamos interesados en analizar *in vivo* 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 multiproteicos 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.

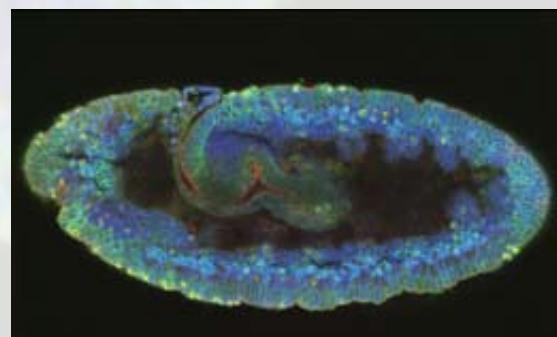
Disfunciones de proteínas PDZ se han asociado con cáncer y numerosas neuropatologías, incluidas esquizofrenia, sordera, Parkinson y Alzheimer. Por tanto, los resultados de nuestro análisis podrían contribuir al esclarecimiento de los fallos subyacentes a dichas enfermedades, así como a la mejora de su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



COMPUTACION Y DINAMICA DE CIRCUITOS CORTICALES

Computation and dynamics of cortical circuits



Investigador Principal / Principal Investigator

Albert Compte

Investigadores Doctores / PhD Investigators

Gabriel D. Puccini

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.

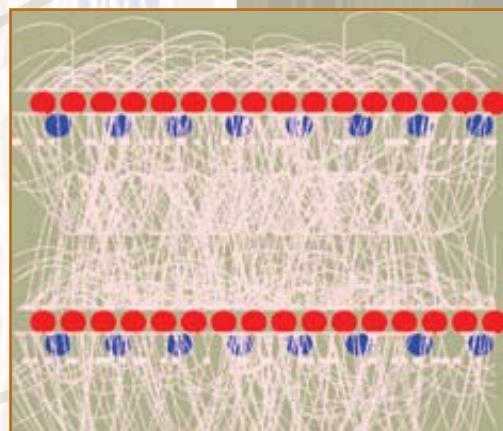
Publicaciones seleccionadas

Selected Publications

Compte, A., Brunel, N., Goldman-Rakic, P.S., Wang, X.-J. (2000). *Cerebral Cortex*, 10: 910- 923.

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

Compte, A., Sanchez-Vives, M.V., McCormick, D.A., Wang, X.-J. (2003). *Journal of Neurophysiology*, 89: 2707- 2725.





NEUROBIOLOGIA MOLECULAR DE RECEPTORES NICOTINICOS NEURONALES

Molecular neurobiology of neuronal nicotinic receptors

Publicaciones seleccionadas Selected Publications

Criado, 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 $\alpha 7$ nicotinic receptors affect binding and gating of nicotinic agonists. **Mol. Pharmacol.** 68, 1669-1677.

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 $\alpha 7$ nicotinic receptors. **J. Biol. Chem.** 280, 6642-6647.

Castillo, M., Mulet, J., Bernal, JA., Criado M., Sala, F., Sala, S. (2006). Improved gating of a chimeric $\alpha 7$ -5HT3A receptor upon mutations at the M2-M3 extracellular loop. **FEBS Lett.** 580, 256-260.

Castelán, F., Mulet, J., Aldea, M., Sala, S., Sala, F., Criado, M. (2007). Cytoplasmic regions adjacent to the M3 and M4 transmembrane segments influence expression and function of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors. A study with single amino acid mutants. **J. Neurochem.** 100, 406-415.

Aldea, M., Mulet, J., Sala, S., Sala, F., Criado, M. (2007). Non-charged amino acids from three different domains contribute to link agonist binding to channel gating in alpha7 nicotinic acetylcholine receptors. **J. Neurochem.** 103, 725-735.

Criado, M., Mulet, J., Castillo, M., Aldea, M., Sala, S., Sala, F., (2007). Interactions between loop 5 and beta-strand beta6' are involved in alpha7 nicotinic acetylcholine receptors channel gating. **J. Neurochem.** Epub ahead of print (in press)

Investigador Principal / Principal Investigator

Manuel Criado

Postdoctorales / Postdocs

Marcos Aldea

M del Mar Castillo

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

- 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.

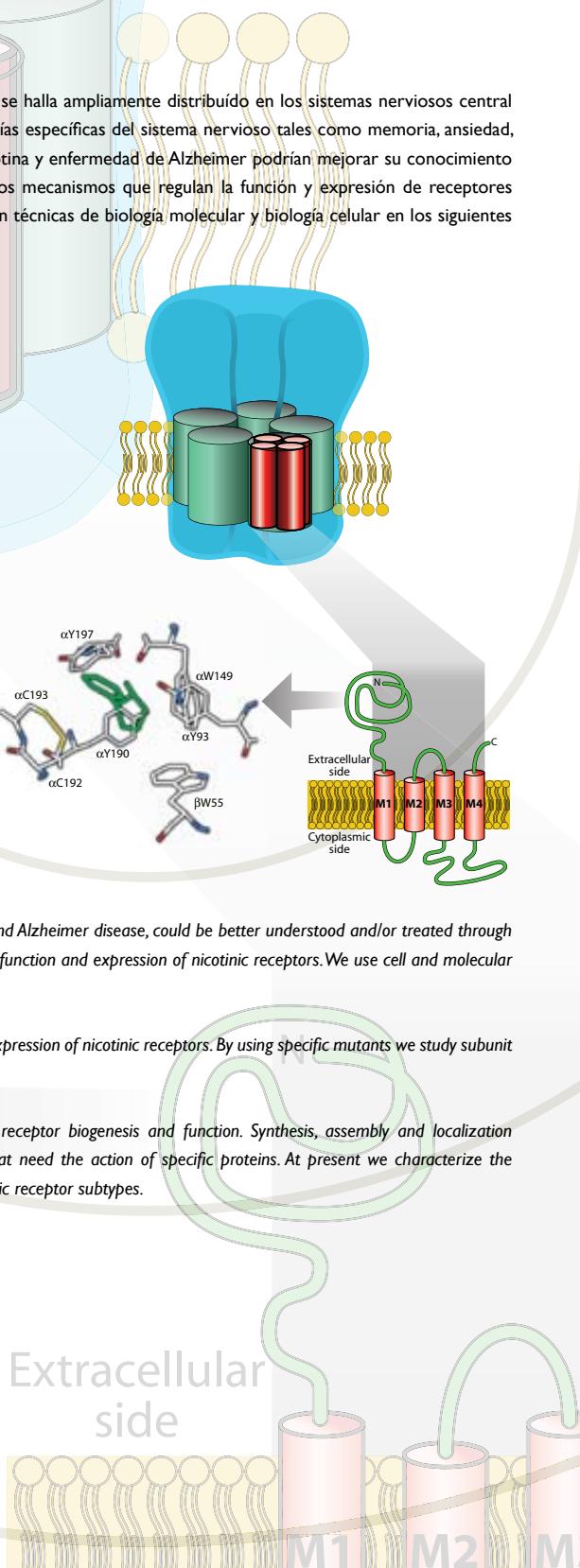
Predoctorales / PhD Students

Francisco Castelán

Personal Técnico / Technical Staff

Susana Gerber

Verónica Murcia



NEUROCIENCIA CELULAR Y CONDUCTUAL

Cellular and conductual neuroscience



Personal Técnico / Technical Staff

Trinidad Maciá

Predoctorales / PhD Students

Eva del Río

Macarena Herrera

Luis Navarro

Investigador Principal / Principal Investigator

Carmen de Felipe

Investigadores Doctores / PhD Investigators

Fadwa El Banoua

Patricia Murtra

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

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

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 transplante, 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 spinal, 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.*

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.

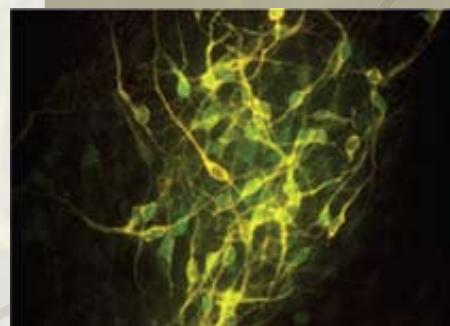
Doyle, CA; De Felipe, C; O'Brien, JA; Palmer, JA; Hunt, SP. (2000). The role of substance P in nociception, analgesia and aggression: *The molecular Basis of Pain*. Ed J.Wiley, New York, 1:1-1

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.





BASES MOLECULARES DEL DESARROLLO, CONTROL DEL CRECIMIENTO Y CÁNCER EN DE DROSOPHILA

Mechanisms of growth control and cancer in *Drosophila*

Publicaciones seleccionadas Selected Publications

Mollereau, B*, Dominguez, 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. (* Equally contributing authors).

de Celis, JF., Dominguez, 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., Dominguez, 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.

Dominguez, M*, Ferrés-Marcó, D., Gutiérrez-Aviño, 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. (* Author for correspondence).

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

Ferrés-Marco, D., Gutiérrez-García I., Vallejo, DM., Bolívar, J., Gutiérrez-Aviño, FJ., and Dominguez, M. (2006). Epigenetic silencers and Notch collaborate to promote malignant tumours by Rb silencing. **Nature** 439/7075, 430-436.

Dominguez, M. (2006). Interplay between Notch and epigenetic silencers in cancer. **Cancer Res**. 66 (18) Sep 15;66(18):8931-4

Palomero T., Sulis, ML*, Cortina M*, Real PJ., Barnes K., Ciofani M., Caparros E., Buteau J., Brown K., Perkins SL., Bhagat G., Mishra A., Basso G., Parsons R., Zúñiga-Pflücker JC., Dominguez M# and Ferrando AA#. (2007). Mutational loss of PTEN induces resistance to NOTCH1 inhibition in T-cell leukemia. **Nature Medicine** 13(10):1203-10. (*, # Equally contributing authors).

Investigador Principal / Principal Investigator

Maria Domínguez

Investigadores Doctores / PhD Investigators

Esther Caparrós

Francisco José Gutiérrez Aviño

Alisson Marques Gontijo

Andrés Garelli

Predoctorales / PhD Students

Diana M. Vallejo Martínez

Irene Gutiérrez García

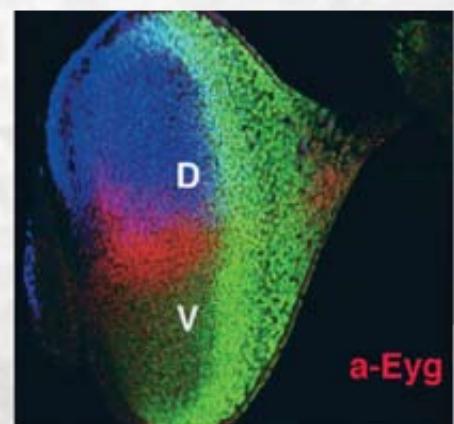
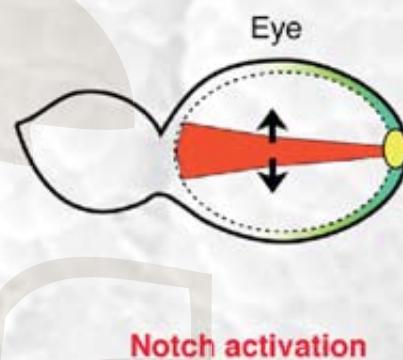
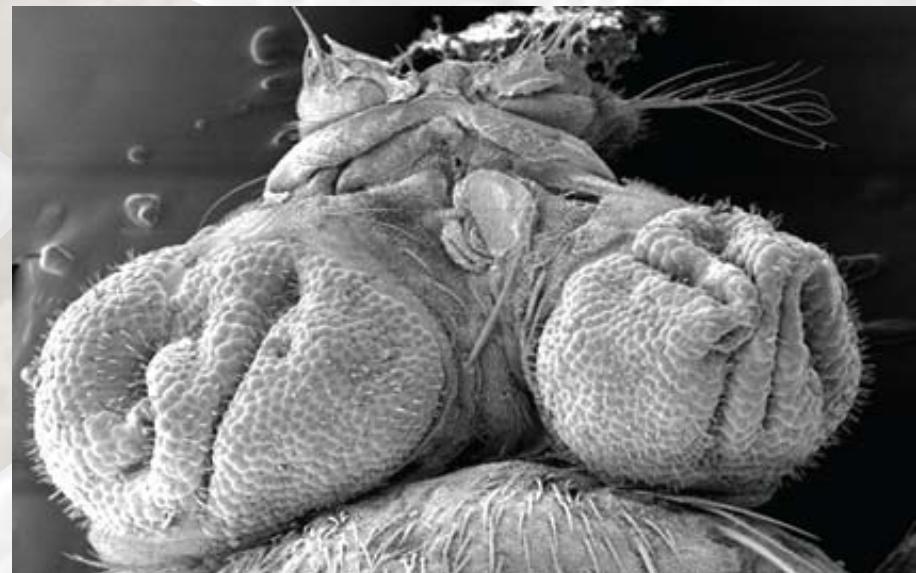
María Cortina Andrade

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 seis años iniciamos dos búsquedas genéticas de alto rendimiento para identificar nuevos genes y redes que cooperan 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). Recientemente, nuestro trabajo y el del Dr. Ferrando y Dr. Palomero en el Institute for Cancer Genetics, en la Universidad de Columbia (EEUU) han desvelado la conexión entre Notch y la vía de Pten/PI3K/AKT en formación de tumores epiteliales invasivos y leucemias. Estos hallazgos 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 six 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 (see recent publications). These included two novel epigenetic repressors, Pipsqueak and Lola, that when coupled with Notch hyperactivation, act as decisive factors in promoting tumour growth and metastases through silencing of the Retinoblastoma-family-protein (Rbf) gene. More recently, we have shown that Notch cooperates with the Pten/PI3K/AKT pathway in promoting tumour invasion. Interestingly, the Notch/Pten/Akt axis is conserved during human leukemogenesis. Our collaborators in the Institute for Cancer Genetics in Columbia (USA), Dr Ferrando and Dr. Palomero, have shown that loss of Pten is responsible for resistance of T-cell acute lymphoblastic leukemic cells to inhibitors of the Notch pathway. All together, these data linked, for the first time, the Notch signal transduction pathway to the epigenetic silencing pathways, the Pten/PI3K/AKT pathway and the cell-cycle control during the process of tumorigenesis.
- *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.



DESARROLLO CORTICAL

Cortical Development

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.

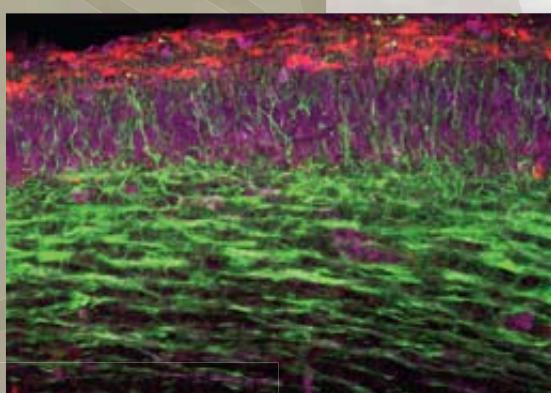
DeDiego, A., Smith-Fernández, A., Fairén, A. (1994). Cortical cells that migrate beyond area boundaries: Characterization of an early neuronal population in the lower intermediate zone. **Eur. J. Neurosci.**, 6: 983-997.

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.

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.

Girós, A., Morante, J., Gil-Sanz, C., Fairén, A., Costell, M. (2007). Perlecan controls neurogenesis in the developing telencephalon. **BMC Developmental Biology**, 7:29. <http://www.biomedcentral.com/1471-213X/7/29>

Gil-Sanz, C., Delgado-García, A., Fairén, A., Gruart (2007) Involvement of the mGluR1 receptor in hippocampal synaptic plasticity and associative learning in behaving mice. **Cerebral Cortex**, doi: 10.1093/cercor/bhm193.



Investigador Principal / Principal Investigator

Alfonso Fairén

Investigadora Visitante / Visiting Scientist

Guillermina Almazán

Predoctorales / PhD Students

Lilian Enríquez Barreto

Ana Espinosa Martínez

Cristina Gil Sanz

Martín Cortés Pardo

Personal Técnico / Technical Staff

Juan Antonio Martínez Corbalán

Mª del Carmen Martínez Vidal

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. Se trata de una perspectiva de neurobiología de sistemas para el estudio del desarrollo neural.

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 subpallio, 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. Hemos mostrado que perlecan, un proteoglicano que se expresa en las membranas basales del neuroepitelio interviene en la regulación de la neurogénesis en subpallio y en el neuroepitelio del palio. 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 polisialilizada PSA-NCAM se expresan en interneuronas migratorias y en axones tálamocorticales. 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 intratables 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. This is a systems neurobiology approach to cortical development.

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 have shown that perlecan, a proteoglycan expressed in the basement membranes of the neuroepithelium, intervenes in the regulation of neurogenesis in the subpallium and in the pallial neuroepithelium. 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 polysialilated form PSA-NCAM, expressed in migrating cortical interneurons and in thalamocortical axons, are being scrutinized using a similar strategy.

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

NEUROBIOLOGIA Y NEUROMODULACION DE LAS ACCIONES OPIOIDES

Neurobiology and neuromodulation of the opioid actions



Investigador Principal / Principal Investigator

Clara C. Faura Giner

Investigadores Doctores / PhD Investigators

Javier Cremades Alcaraz

Predoctorales / PhD Students

Carlos del Pozo

Luis Gómez Salinas

Yolanda Sastre Peris

Personal Técnico / Technical Staff

Eva Sabater

Publicaciones seleccionadas

Selected Publications

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.

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

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. 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.

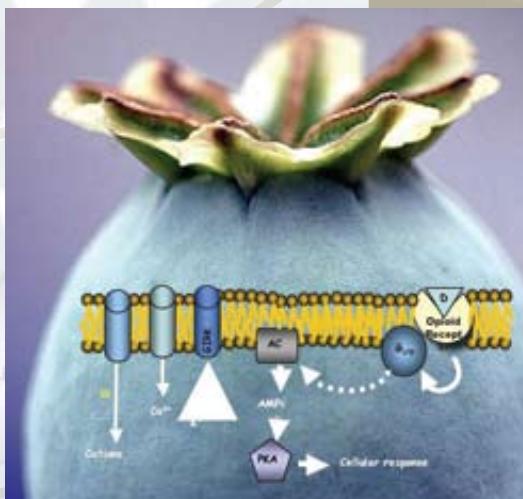
Las potenciales contribuciones y aplicaciones de esta línea son relevantes. La problemática asociada a la falta de respuesta analgésica, adicción, dependencia, tolerancia, alteraciones psicomotoras e, incluso, en la memoria y aprendizaje, disminuiría la calidad de vida de los pacientes en tratamiento 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.



**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 LEF-1: Regulation of maintenance but not initiation of Brachyury expression. **PNAS**, 98(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.

**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

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 / DYRKIA. 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 alza 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.

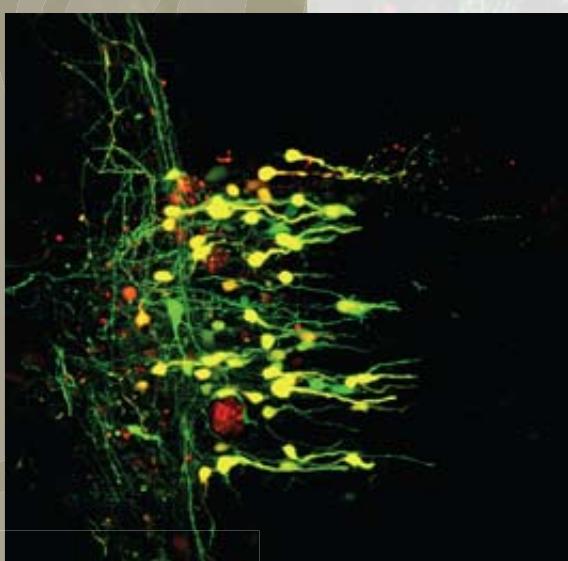
The functionality of the nervous system depends on the correct interplay between a large variety of cell types that are generated during embryogenesis. The identity and number of each one of these cell types is exquisitely regulated during development in such a way that the cells are placed at the proper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



Investigadores Principales / Principal Investigators

Juana Gallar
M^a Carmen Acosta



Investigadores Doctores / PhD Investigators

Adolfo Aracil

Predoctorales / PhD Students

Carolina L. Luna
Susana Quirce

Personal Técnico / Technical Staff

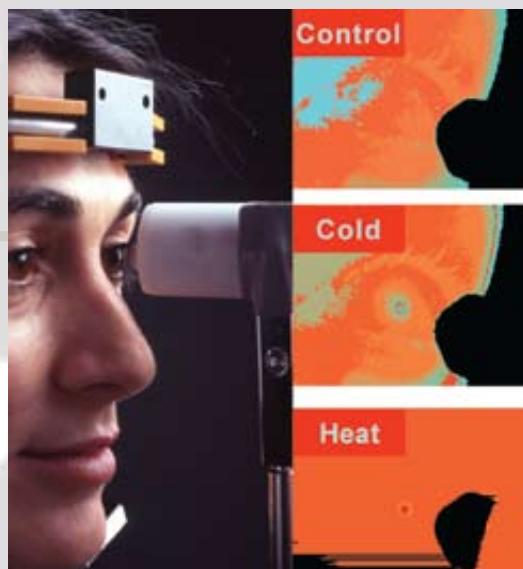
Manuel Bayonas

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 corneal.

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 the 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 .

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.



Publicaciones seleccionadas

Selected Publications

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. Refract. Surg.* 20 (3): 229-35.

Belmonte, C., Acosta, MC., Gallar, J. (2004). Neural basis of sensation in intact and injured corneas. *Exp. 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.

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

Acosta, MC., Luna, CL., Graff, G., Meseguer, V., Viana, F., Gallar, J., Belmonte, C. (2007) Comparative effects of the nonsteroidal antiinflammatory drug nepafenac on corneal sensory nerve fibers responding to chemical irritation. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 48: 182-188.

Gallar, J., Acosta, MC., Gutierrez, AR., Belmonte, C. (2007) Impulse activity in corneal sensory nerve fibers after photorefractive keratectomy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 48:4033-4037.



NEUROGENETICA DEL DESARROLLO

Developmental Neurogenetics

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., 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: 141-152.

Investigador Principal / Principal Investigator

Luis García-Alonso

Predoctorales / PhD Students

Emma M^a Velásquez

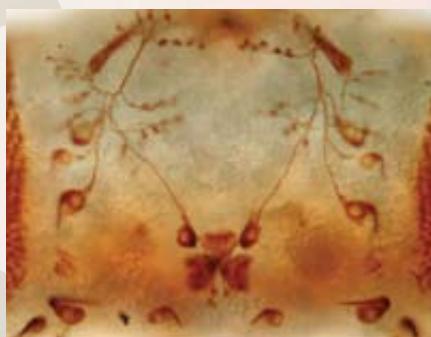
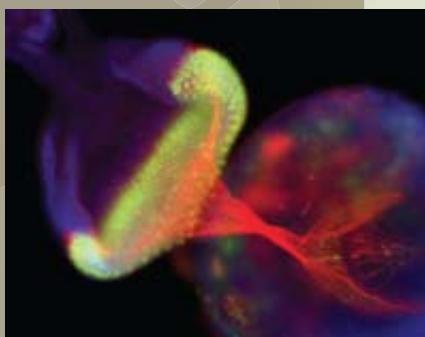
Personal Técnico / Technical Staff

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*.

PATOLOGIAS MEDULARES

Medullary Pathologies



Investigador Principal / Principal Investigator
Minerva Giménez y Ribotta

Predoctorales / PhD Students

Esther Mancheño
Ana Fé Martínez
Marta R. de la Encarnación

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.

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.



**Publicaciones seleccionadas
Selected Publications**

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

Guilherme Neves*, Ana Gomis* and Leon Lagnado. Calcium influx selects the fast mode of endocytosis in the synaptic terminal of a retinal bipolar cell. **Proc Natl Acad Sci USA**, 98: 15282-15287. (2001) (*CO-AUTORES).

*Caprini M, *Gomis A, Cabedo H, Planells R, Belmonte C, Viana F and Ferrer-Montiel A. GAP43 stimulates inositol-trisphosphate-mediated calcium release in response to hypotonicity. **The EMBO Journal** 22 :3004-14 (2003) (*CO-AUTORES)

Ana Gomis, Matthias Pawlak, Endre A. Balazs, Robert F. Schmidt and Carlos Belmonte Effects of different molecular weight elastoviscous hyaluronan solutions on articular nociceptive afferents. **Arthritis & Rheumatism** 50:314-26 (2004)

Xiangdong Chen, Edmund M. Talley, Nitin Patel, Ana Gomis, William E. McIntire, Biwei Dong, Félix Viana, James C. Garrison and Douglas A. Bayliss. Inhibition of a background potassium channel by Gq-protein alpha-subunits **Proc Natl Acad Sci USA**, 103:3422-3427 (2006)

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

Ana Gomis, Ana Miralles, Robert F. Schmidt and Carlos Belmonte. Nociceptive nerve activity in an experimental model of knee joint osteoarthritis of the guinea pig. Effect of intra-articular hyaluronan application. **Pain** 130:126-136 (2007)

**TRANSDUCCION SENSORIAL MECANICA
EN MAMIFEROS****Mechanotransduction
in mammals**

Investigador Principal / Principal Investigator

Ana Gomis

Investigadores Doctores/ PhD Investigators

Sergio Soriano

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 electrotisiológico (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 (IN).

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 Ca^{2+} 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 IN.

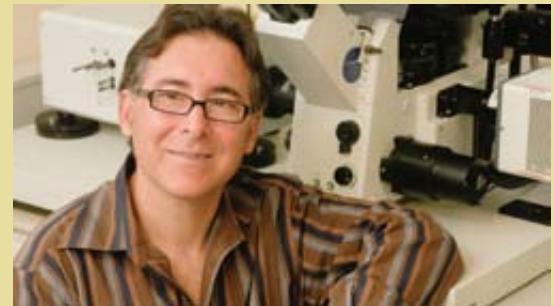
Finally, the effects of drugs and blockers of the identified channels will be tested and validated in low and high threshold sensory afferents of the knee joint recorded in anaesthetized rats. This last step is very important in the establishment of new therapies against pain.

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

Inmaculada López
Vanesa Torres
Cristina Juana Torregrosa

Personal Técnico / Technical Staff

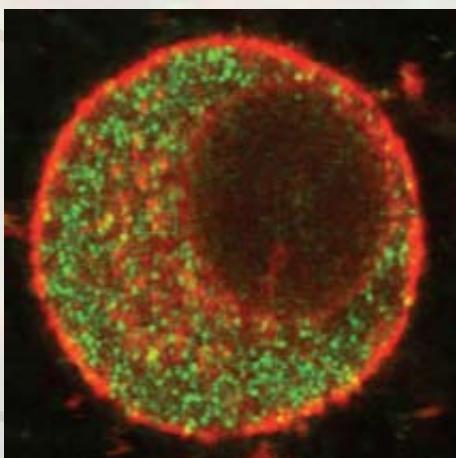
María del Mar Francés

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 exocítico 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.



Publicaciones seleccionadas

Selected Publications

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.* 299:4904-4910.

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

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.

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

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



Publicaciones seleccionadas Selected Publications

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).

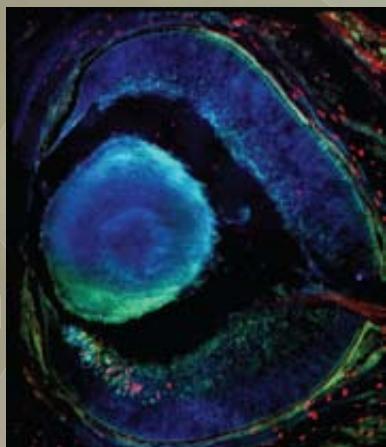
Williams, S., Mason, CA., Herrera, E. (2004). The optic chiasm as a midline choice point. **Current Opinion in Neurobiology**, 14: 1:51-60.

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.

Erskine, L and E. Herrera. (2007). The retinal ganglion cell axon's journey: Insights into molecular mechanisms of axon guidance. **Developmental Biology**, 308:(1)1-14

García-Frigola, C., Carreres MI., Vega C and Herrera, E. (2007). Gene delivery in retinal ganglion cells by in utero electroporation. **BMC Developmental Biology**, 7:103

E. Herrera and C. García-Frigola (2008). Genetics and development of the optic chiasm. **Frontiers in Bioscience**, 13:1646-1653



ESPECIFICACION NEURONAL Y GUIA AXONAL EN EL SISTEMA NERVIOSO DE MAMIFEROS

Neural specification and axon guidance in the mammalian nervous system

Investigador Principal / Principal Investigator

Eloísa Herrera

Investigadores Doctores/ PhD Investigators

Cristina G. Frigola

Predoctorales / PhD Students

Mª Isabel Carreres

Augusto Escalante

Personal Técnico / Technical Staff

Celia Végar

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.

Así, 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.

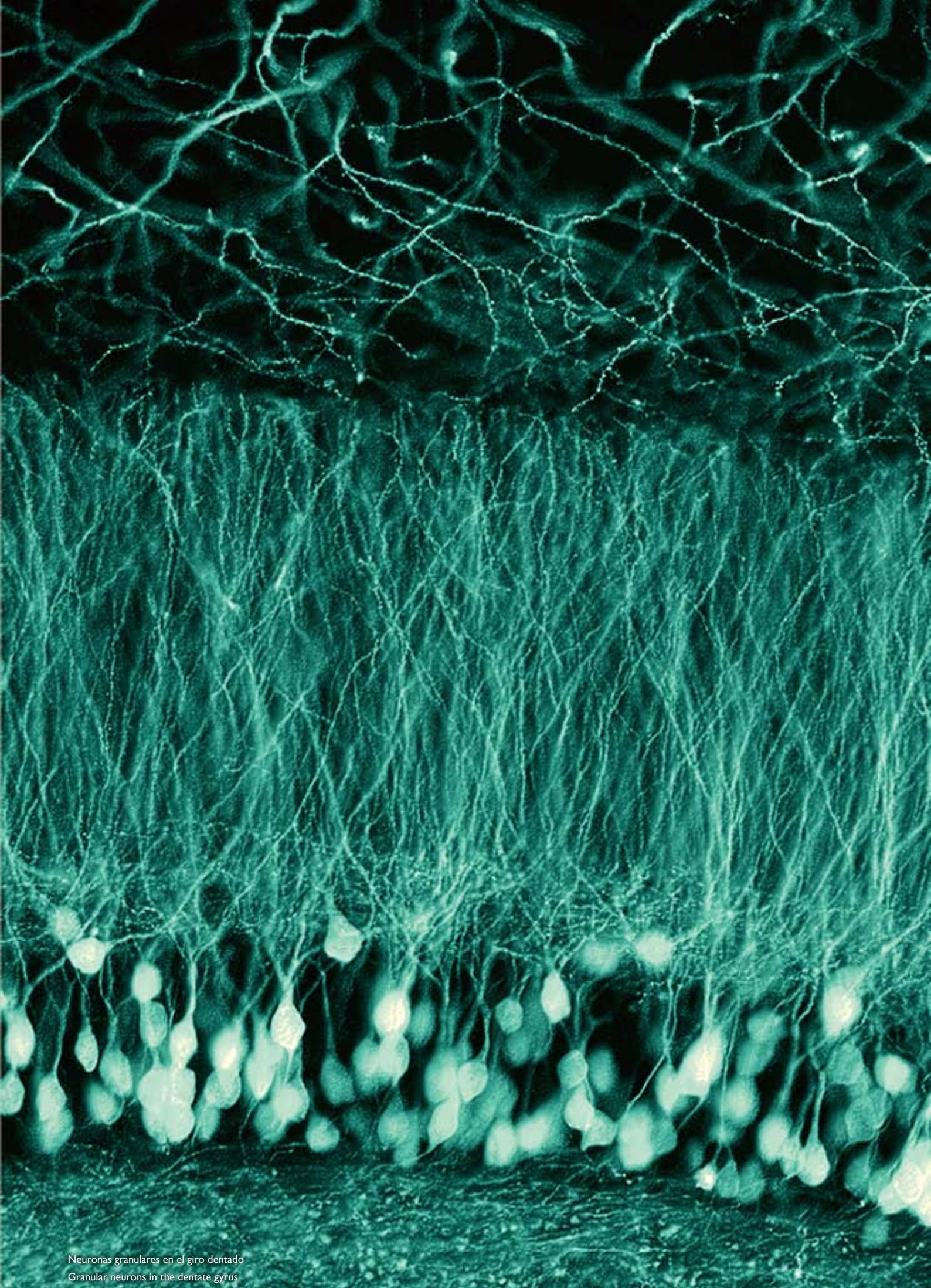
Debido a que los genes encargados de controlar la proyección retinal en la línea media son también responsables de malformaciones cerebrales graves como la holoprosencefalía o la espina bífida, nuestros estudios sobre el funcionamiento de estos genes reforzarán el conocimiento de este tipo de anomalías,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

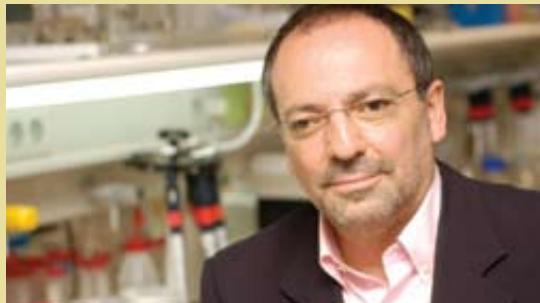
In the lab we are interested in the molecular mechanisms underlying axon guidance during the development of the nervous system. We apply a multidisciplinary set of approaches ranging from mouse genetics, anatomic studies and gene delivery in vitro and in vivo using the mouse visual system as a model.

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.



Neuronas granulares en el giro dentado
Granular neurons in the dentate gyrus



FISIOLOGIA SINAPTICA

Synaptic physiology

Publicaciones Seleccionadas Selected Publications

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

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

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

Regalado, M. P., Villarroel, A. and Lerma, J. (2001) Inter-subunit cooperativity in the NMDA receptor. **Neuron**, 32, 1085-1096.

Rozas, J.L., Paternain A.V. and 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 and Lerma, J. (2004) A mosaic of functional kainate receptors in hippocampal interneurons. **J. Neuroscience** 24: 8986-93.

Lerma J. (2006) Kainate Receptor Physiology. **Curr. Op. Pharmacol.** 6, 89-97

Priel A, Selak S, Lerma J, and Stern-Bach Y (2006) Block of kainate receptor desensitization uncovers a key trafficking checkpoint. **Neuron** 52, 1037-1046

Rivera R, Rozas JL and Lerma J (2007) PKC-dependent Autoregulation of Membrane Kainate Receptors. **EMBO Journal** 26, 4359-67

Investigador Principal / Principal Investigator

Juan Lerma

Investigadores Doctores / PhD Investigators

Isabel Aller

Ignacio Delgado

Ana V. Paternain

Ricardo J. Rodrigues

Predoctorales / PhD Students

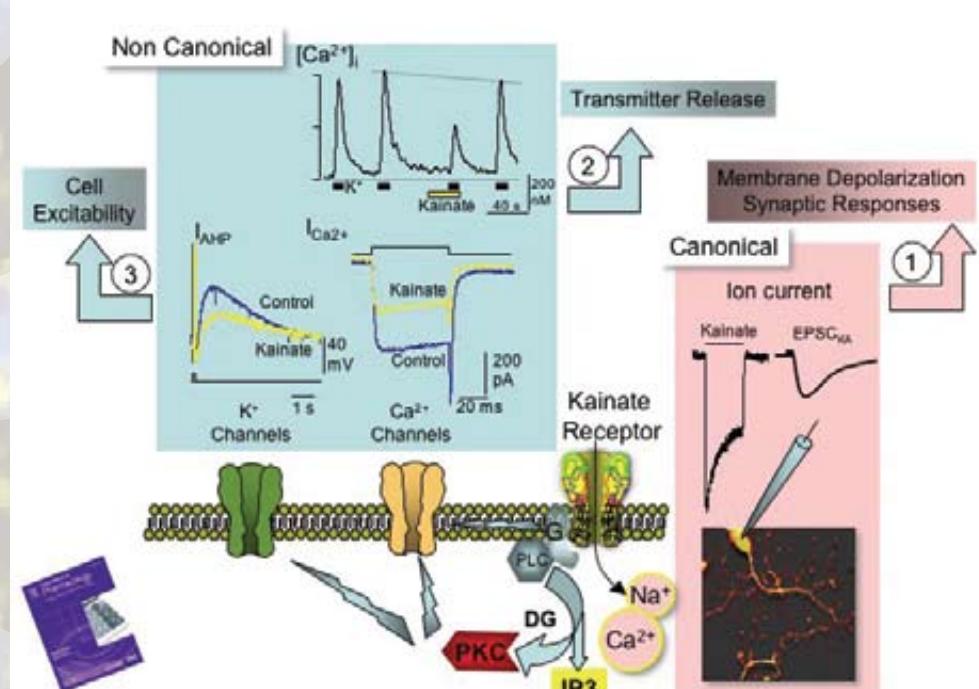
Joana M. Marques

Rocío Rivera

Personal Técnico / Technical Staff

Mónica Llinares

Esther Picó



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

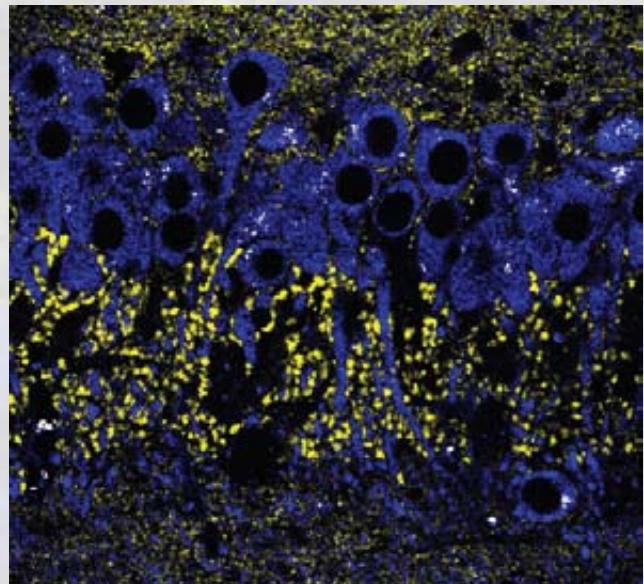
En el marco de la identificación de las estructuras moleculares que median la neurotransmisión, hemos sido los primeros en describir la existencia de los receptores de tipo kainato en el cerebro (KARs), demostrando que las subunidades de estos receptores forman canales funcionales en neuronas hipocámicas. 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 abren nuevas expectativas en el funcionamiento de los receptores de tipo ionotrópico. En conjunto, nuestros datos ayudan a entender porqué la activación de los receptores de kainato es convulsivante, identificando estos receptores como dianas para el desarrollo de nuevos fármacos contra la epilepsia.

La idea de que los KARs activan una proteína G nos ha llevado a buscar proteínas interactuantes que puedan influenciar tanto su correcta localización como las capacidades de señalización. Por ello, el principal objetivo de nuestro laboratorio en los 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.

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



**Publicaciones seleccionadas
Selected Publications**

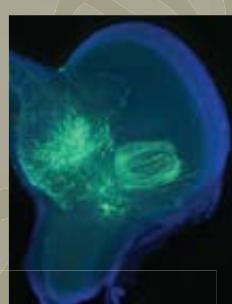
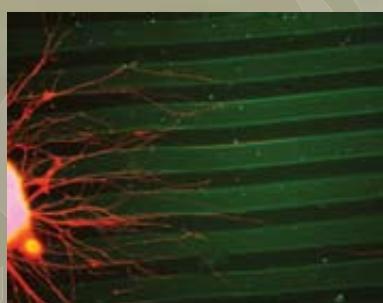
Molnar Z*, Lopez-Bendito G*, Small J, Partridge LD, Blakemore C, Wilson MC (2002) Normal development of embryonic thalamocortical connectivity in the absence of evoked synaptic activity. **J Neurosci.** 22:10313-10323.

Jones L*, Lopez-Bendito G*, Gruss P, Stoykova A, Molnar Z (2002) Pax6 is required for the normal development of the forebrain axonal connections. **Development** 129:5041-5052.

López-Bendito G, Molnar Z (2003) Thalamocortical development: how are we going to get there? **Nat Rev Neurosci.** 4:276-289.

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

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

**DESARROLLO DE CONEXIONES AXONALES
EN MAMIFEROS****Development of axonal connections
in mammals**

Investigador Principal / Principal Investigator

Guillermina López-Bendito

Predoctorales / PhD Students

Paula Marcos Mondéjar

Personal Técnico / Technical Staff

Noelia García Lillo

El objetivo general de nuestro laboratorio es el de comprender los mecanismos celulares y moleculares implicados en la guía axonal de los principales tractos axonales del SNC de mamíferos. En particular, nuestro interés se centra en estudiar cómo se forma uno de los sistemas de guía axonal más complejos en el SNC de mamíferos: el sistema talamocortical. El desarrollo de la proyección talamocortical requiere el establecimiento preciso de la especificidad topográfica de sus conexiones. Cada núcleo principal del tálamo dorsal recibe información sensorial específica, y proyecta de forma topográfica a un área cortical primaria a la que confiere modalidad sensorial única. Dentro de cada área cortical se produce un segundo nivel de organización topográfica en la que las proyecciones talámicas adquieren una organización interlaminar precisa, permitiendo la generación de representaciones espaciales específicas a cada área cortical. Sorprendentemente, estas conexiones topográficas y recíprocas se establecen en períodos embrionarios tempranos, antes de que la información sensorial llegue al tálamo dorsal. Asimismo, el desarrollo anormal del sistema talamocortical podría estar implicado en algunas enfermedades neurológicas, tales como el autismo o la epilepsia. Por lo tanto, problemas en el desarrollo de esta proyección puede tener graves consecuencias en la organización normal de la corteza y, por lo tanto, en su función.

En nuestro laboratorio estamos interesados en el análisis de dos mecanismos básicos del desarrollo de la proyección talamocortical: (1) la especificación celular, es decir, el proceso por el cual se generan los distintos tipos de neuronas del tálamo dorsal (visuales, auditivas, etc.), y (2) cómo se produce la guía axonal e integración de cada una de estas proyecciones topográficas en el circuito cortical. Para estudiar estos mecanismos usamos el ratón como modelo experimental y empleamos una aproximación multidisciplinar que incluye métodos de embriología experimental, técnicas avanzadas de imagen en tiempo real y métodos estándar de histología, biología celular y molecular.

Our research focuses on understanding the cellular and molecular mechanisms involved in the guidance of the main axonal tracts of the CNS in mammals. In particular, we are interested in elucidating how one of the most complex axon guidance systems in the mammalian forebrain, the thalamocortical projection, develops. The development of this projection requires a precise topographical sorting of its connections. Each thalamic nucleus receives specific sensory information from the environment and projects topographically to its corresponding cortical area. A second level of organization is achieved within each area, where thalamo-cortical connections display an intra-areal topographical organization, allowing the generation of accurate spatial representations within each cortical area. Therefore, the level of organization and specificity of the thalamocortical projections is much more complex than other projection systems in the CNS. Surprisingly, this reciprocal and topographical connection is established during embryonic development way before any sensory input arrives to the dorsal thalamus. Furthermore, recent studies have suggested that an abnormal development of this projection might be involved in some neurological diseases such as autism or epilepsy. Thus, problems in the development of this projection can have fatal consequences in the normal organization of the cerebral cortex, and thus in its function.

We are interested in the study of two basic mechanisms required for normal development of the thalamocortical projection: (1) neuronal specification of thalamic neurons, the process by which different types of dorsal thalamic cells (visual, auditory, etc) are generated, and (2) topographical axon guidance and targeting

to the cortex, which allows the integration of these thalamocortical projections into the cortical circuit. To study these mechanisms, we combine experimental embryology, imaging techniques and standard histology, cellular and molecular biology methods, using the mouse as experimental model.

NEUROANATOMIA MOLECULAR

Molecular neuroanatomy



Investigador Principal / Principal Investigator

Juan Luque

Predoctorales / PhD Students

Fco J. Pérez

J. Lakoma

Publicaciones seleccionadas

Selected Publications

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.

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.

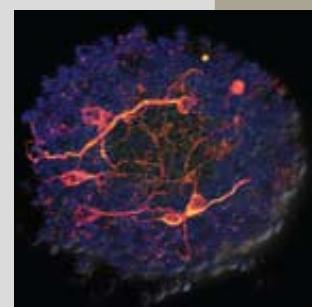
Luque, JM. (2004). Integrin and the Reelin-Dab1 pathway: a sticky affair? *Dev. Brain Res.*, 152(2): 269-71.

Luque JM, Giménez y Ribotta M (2004). Neural stem cells and the quest for restorative neurology. *Histol. Histopathol.*, 19, 271-280.

Luque JM (2007). Puzzling out the reeler brainteaser: Does reelin signals to unique neural lineages? *Brain Res.*, 1140: 41-50 (Epub 2006 Mar 29)

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 estereotácticas para la administración en animales vivos de reactivos farmacológicos o proteínas recombinantes producidas en el laboratorio. Actualmente concentrarnos 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.





NEUROPSICOFARMACOLOGIA TRANSLACIONAL DE LAS PATOLOGIAS NEUROLOGICAS Y PSIQUIATRICAS

**Translational neuropsychopharmacology of
neurological and psychiatric diseases**

Publicaciones seleccionadas Selected Publications

Rubio, G., Ponce, G., Manzanares, J. Naltrexone for alcohol dependence. (*Letter*) **The New England Journal of Medicine** 346 April 25(17): 1329-1331 (2002).

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

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

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

Rubio, G., Jiménez-Arriero, M.A., Martínez-Gras, I., Manzanares, J., Palomo, T. The effects of topiramate adjunctive treatment added to antidepressants in patients with resistant obsessive-compulsive disorder. **Journal of Clinical Psychopharmacology** 26(3):341-344 (2006).

Oliva, J.M., Manzanares, J. Gene transcription alterations associated to decrease of ethanol intake induced by naltrexone in brain regions of Wistar rats. **Neuropsychopharmacology** 32(6): 1358-1369 (2007).

Vinod, Y., Sanguino, E., Yalamanchili, R., Manzanares, J., Hungund, B.L. Manipulation of fatty acid amide hydrolase functional activity alters sensitivity and dependence to ethanol. **Journal of Neurochemistry**, PMID: 17944864 (en prensa).

Oliva, J.M., Ortiz, S., Pérez-Rial, S., Manzanares, J. Time course effects of acute ethanol administration on opioid and cannabinoid function in selected regions of the rat brain. **European Neuropsychopharmacology**. PMID: 17964122 (en prensa).

Rubio, G., Manzanares, J., Jiménez, M., Rodríguez-Jiménez, R., Martínez, I., Martín Iribarren, M., Jiménez-Arriero, M.A., Ponce, G., Palomo, T. The use of cocaine in heavy drinkers increases the vulnerability for alcohol dependence: A four-year-follow-up study. **Journal of Clinical Psychiatry** (en prensa).

Investigador Principal / Principal Investigator

Jorge Manzanares

Investigadores Doctores / PhD Investigators

Carlos Leiva Santana

Estudiantes / Students

Maria Elena García Payá

Predoctorales / PhD Students

Teresa Femenia Cantó

Maria Salud García Gutiérrez

Francisco Navarrete Rueda

Personal Técnico / Technical Staff

Patricia Rodríguez García

Analía Rico Rodríguez

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.

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

Gabriel Puccini

Predoctoral / PhD Student

Marta Díaz-Quesada

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 los roedores. 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 la escena.

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

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 rodents. 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 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). 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

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, 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: 655-664.

Puccini, GD; Compte, A; Maravall, M. (2006). Stimulus dependence of barrel cortex directional selectivity. *PLoS ONE* 1: e137. doi: 10.1371/journal.pone.0000137.

Maravall, M; Petersen, RS; Fairhall, AL; Arabzadeh, E; Diamond, ME. (2007). Shifts in coding properties and maintenance of information transmission during adaptation in barrel cortex. *PLoS Biol.* 5: e19. doi: 10.1371/journal.pbio.0050019.





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.

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

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.

Borrell, V; Marín, O. (2006). Meninges control tangential migration of hem-derived Cajal-Retzius cells via CXCL12/CXCR4 signaling. **Nature Neuroscience**, 9: 1284-1293.

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

Flames N, Pla R, Gelman DM, Rubenstein JL, Puelles L, Marín O (2007) Delineation of multiple subpallial progenitor domains by the combinatorial expression of transcriptional codes. **Journal of Neuroscience** 27:9682-9695

Investigador Principal / Principal Investigator

Oscar Marín

Investigadores Doctores / PhD Investigators

Víctor Borrell

Pietro Fazzari (joined with Dr. Rico's lab)

Diego M. Gelman

Guillermina López-Bendito

Sandra Peregrín

Predoctorales / PhD Students

Sandrina Nóbrega

Ramón Pla

Juan A. Sánchez

Manuel Valiente

Personal Técnico / Technical Staff

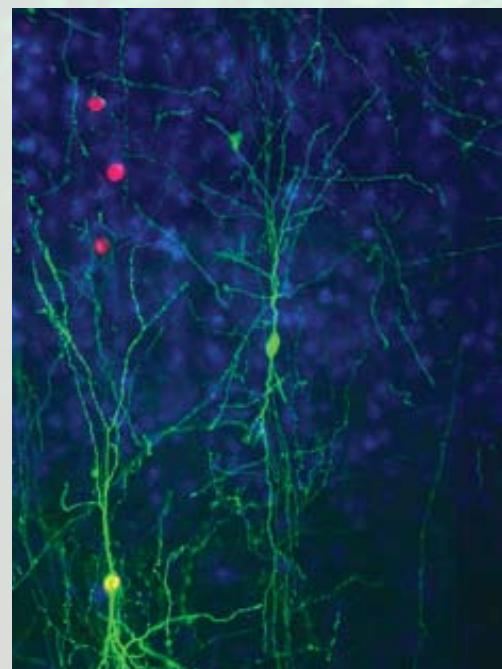
Mónica Bonete

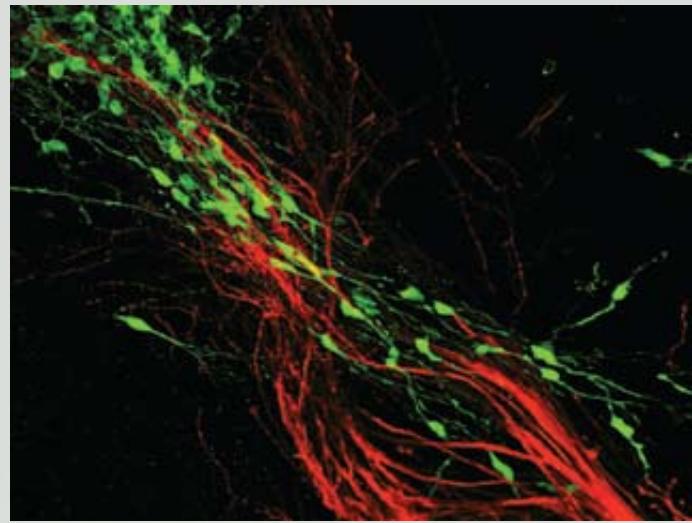
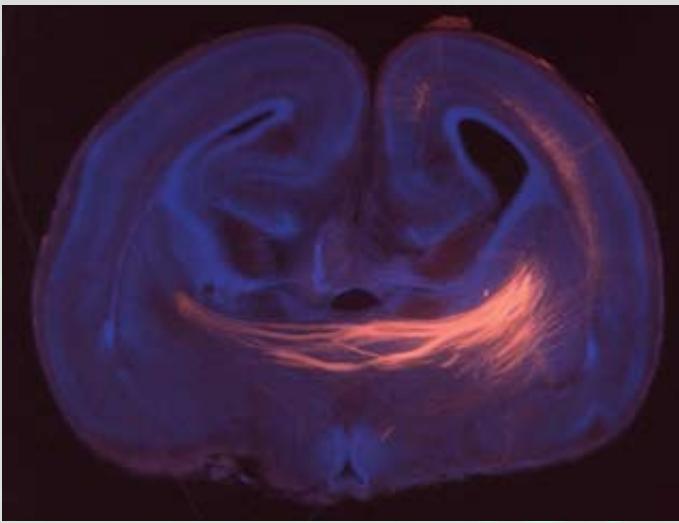
Trinidad Gil

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 neuronal en el telencéfalo.

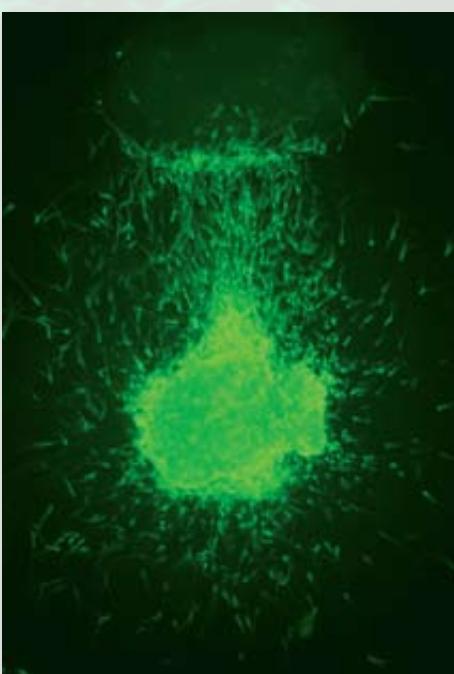
En humanos, mutaciones en genes que controlan la especificación o la migración de neuronas en la corteza cerebral causan retraso mental o epilepsia, lo cual pone de manifiesto la relevancia sanitaria y social que tiene la búsqueda de nuevos genes implicados en estos procesos. En este contexto, nuestro 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.





Laboratorio de Neurociencia Visual

Visual neuroscience laboratory

Publicaciones seleccionadas Selected Publications

Alonso JM* & Martínez LM* (1998) "Functional connectivity between simple cells and complex cells in cat striate cortex." **Nature Neuroscience**. 1:395-403. * Co-author

Martínez LM* & Alonso JM* (2001) "Construction of complex receptive fields in primary visual cortex." **Neuron**. 32:515-525. * Co-author

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

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

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

Martínez LM (2006) "The generation of visual cortical receptive fields." **Progress in Brain Research**. 154:73-92.

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

Investigador Principal / Principal Investigator

Luis M. Martínez.

Predoctorales / PhD Students

Diego Alonso Pablos

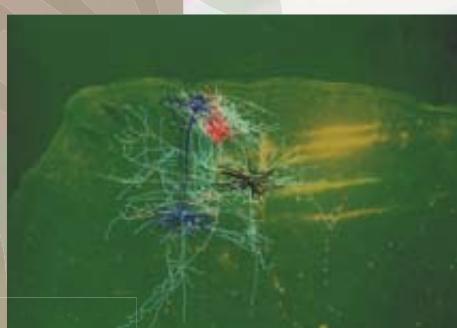
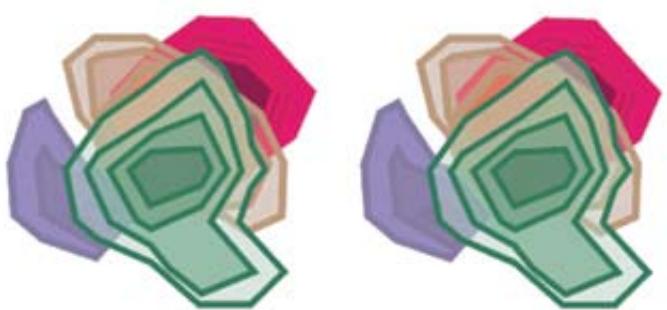
Los humanos, como muchos otros mamíferos, somos animales fundamentalmente visuales. El sistema visual de nuestro cerebro, por lo tanto, realiza una tarea con una gran relevancia y no exenta de complicaciones: crea, en tiempo real, una representación interna del mundo exterior que es utilizada por otras partes del cerebro para guiar nuestro comportamiento. Pero, realmente, ¿cómo vemos? ¿Cómo realiza este sistema neuronal su trabajo? La explicación más sencilla es la que propone que la información visual se analiza en una serie de pasos sucesivos que comienzan en la retina y continúan en distintas áreas corticales. Como resultado, la información captada por los aproximadamente 105 millones de fotorreceptores que tapizan el fondo de cada ojo se moldea continuamente en una combinación compleja de puntos y líneas de diferentes orientaciones y curvaturas definidas, a su vez, por diferencias en contraste local, color, curso temporal, profundidad, movimiento, etc. Al final, y mediante procesos en su mayor parte desconocidos, estos elementos básicos de la imagen se combinan originando nuestra experiencia perceptiva (nuestra "visión") de cada objeto individual de la escena visual.

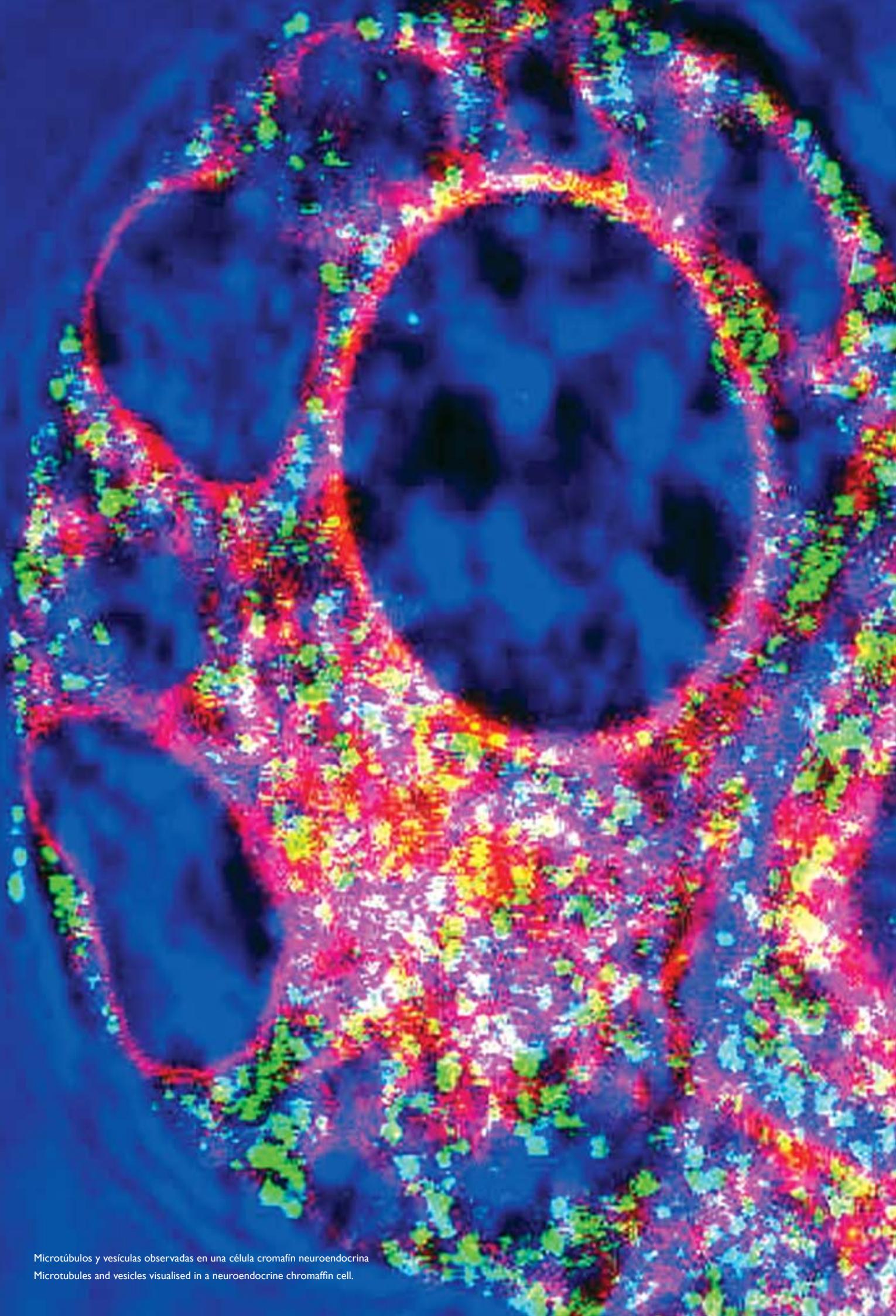
En nuestro laboratorio queremos descubrir cuáles son los mecanismos sinápticos y los circuitos neuronales responsables de las primeras etapas de percepción y procesamiento visual. En concreto, nuestro trabajo tiene un objetivo principal: determinar la estructura sináptica del circuito tálamo-cortical a nivel funcional que, por su relevancia, representa uno de los desafíos más atractivos de la neurociencia de sistemas en la actualidad. Además, como la visión es el más accesible y estudiado de nuestros sentidos, utilizamos nuestros resultados sobre el tálamo y la corteza visual primaria para proponer modelos teóricos (conceptuales y computacionales) de la organización funcional del tálamo y la corteza cerebral en general. Por último, una mejor comprensión del sistema visual nos ayudará en un futuro a desarrollar prótesis para guiar "visualmente" a personas ciegas y, a más corto plazo, a mejorar los instrumentos informáticos empleados actualmente en tareas de reconocimiento de objetos, como caras u otros patrones.

We, like many other mammals, are essentially visual animals. Thus the visual system of our brains must achieve a daunting task: it creates, in real time, an internal representation of the external world that it is used by other parts of the brain to guide our behavior. But, how do we actually see? How does this neural system accomplish the job? A parsimonious explanation proposes that visual information is analyzed in a series of sequential steps starting in the retina and continuing along the multiple visual cortical areas. As a result, the information captured

by the approximately 105 millions of photoreceptors in the back of each eye is continuously rearranged in a complex combination of points and lines of different orientations and curvatures that are defined by differences in local contrast, color, relative timing, depth, movement, etc. Ultimately, by mechanisms that remain largely unknown, these elementary features of the image are integrated into the perception (our "vision") of each individual object in the visual scene.

In our lab, we want to understand the synaptic mechanisms and neural circuits that underlie the earliest stages of visual processing and perception. Our main goal is to determine the synaptic structure of the thalamocortical microcircuit at a functional level, which currently represents one of the most fascinating challenges of systems neuroscience. In addition, since vision is the most accessible and best understood of our senses, our results directly inform theoretical models (both conceptual and computational) that are proposed to explain the functional organization of the cerebral cortex and thalamus in general. Finally, a better understanding of the visual system is essential to develop prostheses that will eventually restore vision to the blind and, on a shorter time scale, to design more efficient tools for the rapidly growing field of object recognition.





Microtúbulos y vesículas observadas en una célula cromafín neuroendocrina
Microtubules and vesicles visualised in a neuroendocrine chromaffin cell.



Publicaciones seleccionadas

Selected Publications

Miyashita-Lin, EM., Hevner R., Wassarman, KM., Martínez S., Gail R. Martin, Rubenstein, JL. (1999) Early neocortical regionalization in the absence of thalamic innervation. **Science** 285. 906-909.

Cobos, I., Puelles, L. and Martínez, S. (2001) The avian telencephalic subpallium originates inhibitory neurons that invade tangentially the pallium (dorsal ventricular ridge and cortical areas). **Developmental Biology**. 239, 30-45

Reiner, O., Cahana, A., Escámez T. And Martínez, S. (2002) LIS1- no more no less. **Mol Psychiatry**. Jan. 7 (1):12-6.

Garcia-Lopez, R., Vieira, C., Echevarria, D. and Martinez, S. (2004) Fate map of the diencephalon and the zona limitans at the 10-somites stage in chick embryos. **Developmental Biology**. 268 514-530

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

Vieira C., Garda A.L., Shimamura K., Martinez S. (2005) Thalamic development induced by Shh in the chick embryo. **Developmental Biology**. 284 351-363

Vieira, C. and Martínez, S. (2006) Sonic hedgehog signal from the basal plate and the zona limitans shows differential activity on the diencephalic molecular regionalization and nuclear structure. **Neuroscience**, 143 129-140

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

Cabanes, C., Bonilla, S., Tabares, L. and Martinez, S. (2007) Neuroprotective effect of adult bone marrow stem cells in a mouse model of motoneuron degeneration. **Neurobiology of Disease**. 26(2):408-418

Pombero, A., Valdes, L., Vieira, C. and Martinez, S. (2007) Developmental mechanisms and experimental models to understand forebrain malformative diseases **Genes Brain and Behavior**. 6(1):45-52

Investigadores Principales / Principal Investigators

Salvador Martínez Constantino Sotelo

Investigadores Doctores / PhD Investigators

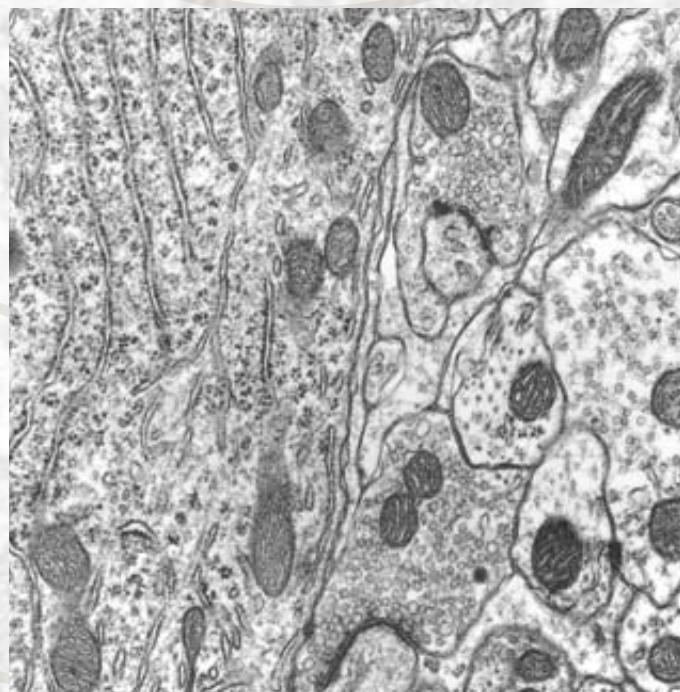
Carlos Bueno
Elisabetta Caspani
Philip Crossley
Eduardo de Puelles
Diego Echevarria
Teresa Escamez
Raquel Garcia
Elena Garcia
Jonathan Jones
Ana Isabel Pombero
Carolina Redondo
Mari Carmen Viso

Predoctorales / PhD Students

Patricia Bleda
Ivan Crespo
Almudena Martinez
Diego Pastor
Ariadna Pérez
Jesús Quintanilla
Carmina Ramirez

Personal Técnico / Technical Staff

Olga Bahamonte
Almudena Ortíz
Mónica Ródenas
Aurelia Torregrosa



EMBRIOLOGIA EXPERIMENTAL

Experimental embryology

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, compartmentalización, 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 morfogenética de los organizadores secundarios en el encéfalo. Nuestros trabajos exploran los mecanismos de acción de moléculas señalizadoras como Shh, Wnts y Fgf's 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 (esquizofrenia y trastorno bipolar), 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 (diagnóstico psiquiátrico) o anomalías cerebrales del desarrollo (diagnóstico neuropediatrico).

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 y estromal de la médula ósea y del cordón umbilical. 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 regionalization, segmentation, proliferation, differentiation and cellular migration processes of the Central Nervous System. We concentrate our research work in the understanding of the molecular factors that control the development and morphogenetic activity of the secondary 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.

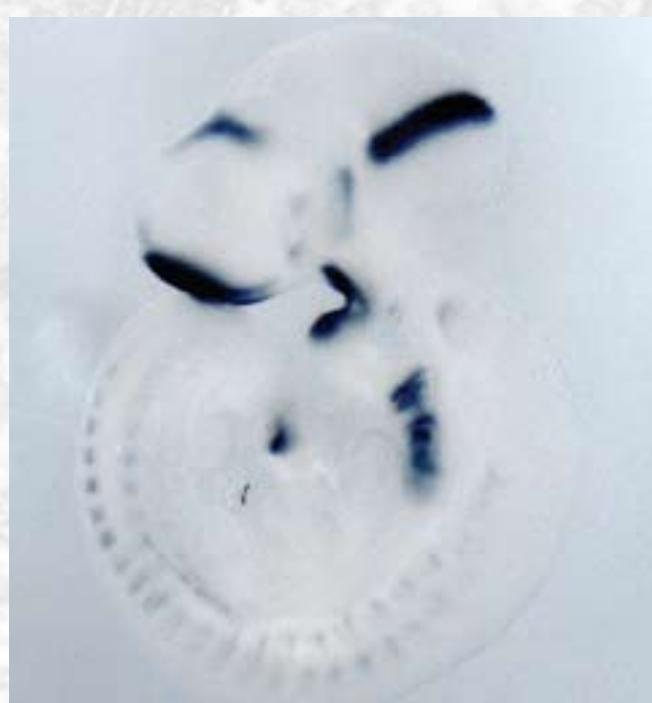
Neurogenetics: We are studying expression patterns of important genes related to the structural organization of the brain through its development. This research line is part of an EU Grant in which we pretend in a large scale manner to analyze the expression pattern of 16.000 genes at several embryonic stages 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 heterotopies, multiple sclerosis and peripheral senso-motoral neuropathologies as well as Down syndrome. Related to this research line we are analyzing the genetic alteration associated to functional psychosis (schizophrenia and bipolar disorder), particularly genes related to alteration in cortical arquitectural 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 and structural anomalies of the cortex and psychosis.

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.





SEÑALIZACION CELULAR DURANTE LA MIGRACION NEURONAL

Cell signalling during neuronal migration

Investigador Principal / Principal Investigator

Fernando Moya
Miguel Valdeolmillos

Predoctorales / PhD Students

Francisco Martini

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 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.

Marín O., Valdeolmillos M. & Moya F. (2006). Neurons in motion: signaling mechanisms in neuronal migration. **Trends in Neuroscience** 29:655-661

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.

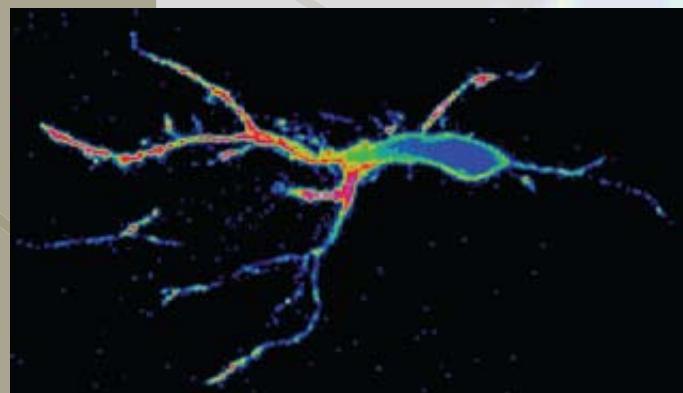
El objetivo de nuestro trabajo se centra en determinar las vías de señalización que, en respuesta a las señales externas que guían el movimiento de las neuronas, actúan durante la migración neuronal. Algunas de estas señales están ligadas a la regulación temporal y espacial de los niveles de calcio intracelular, 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.

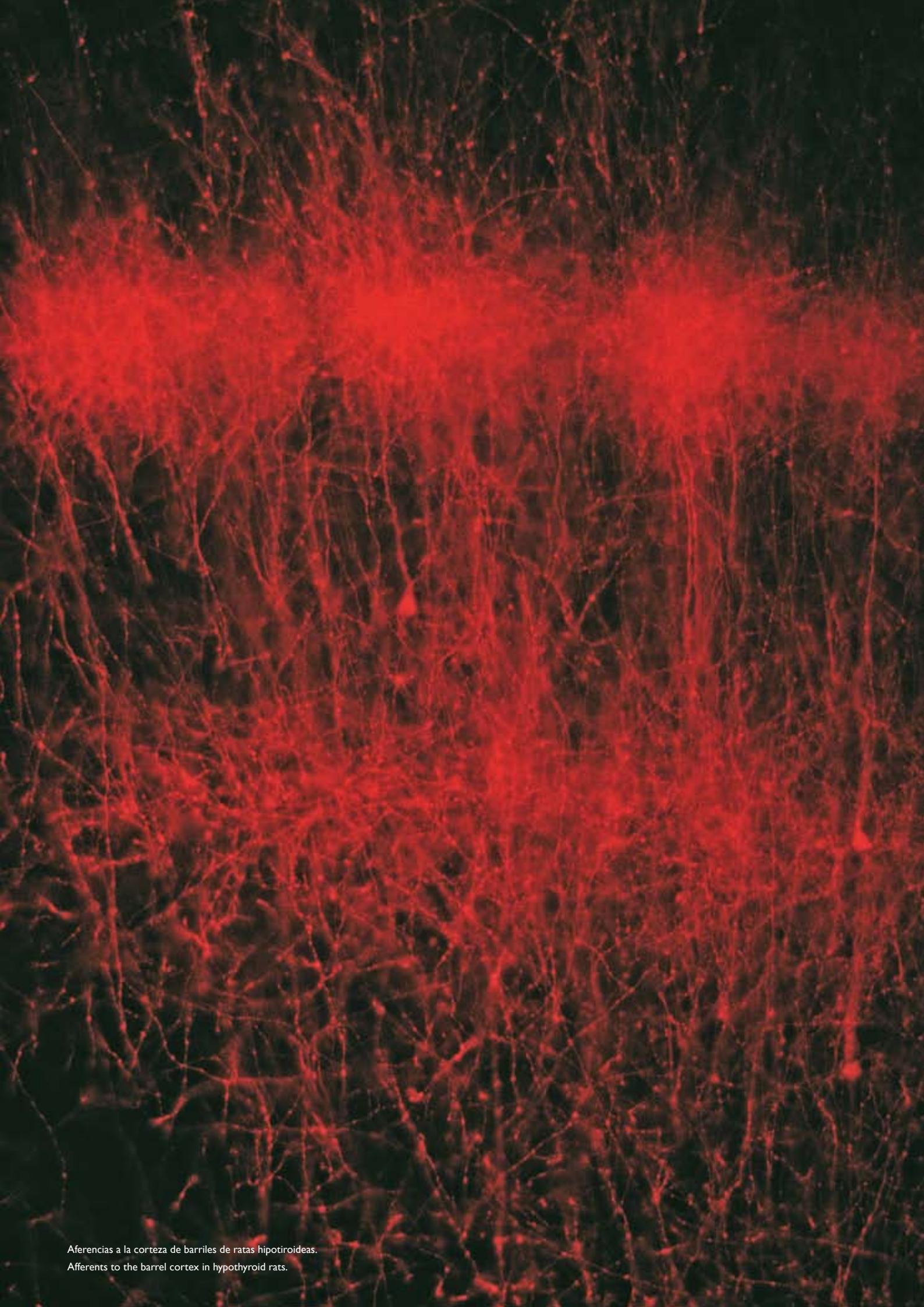
En rodajas de cerebro de ratón de edades embrionarias y en cultivos primarios de células corticales disociadas, analizamos mediante microscopía de fluorescencia convencional y multifotón los cambios de calcio y la dinámica de diversos componentes del citoesqueleto durante el proceso de migración neuronal. 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.



A high-magnification micrograph showing a dense network of red-stained fibers and cell bodies against a black background. The fibers form a complex, branching pattern, while the cell bodies appear as small, bright red dots.

Aferencias a la corteza de barriles de ratas hipotiroideas.

Afferents to the barrel cortex in hypothyroid rats.



FISIOPATOLOGIA DE LOS MOVIMIENTOS CELULARES EN VERTEBRADOS

Cell movements in development and disease

Publicaciones seleccionadas Selected Publications

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

Del Barrio, M.G. and Nieto, M.A. (2002). Overexpression of Snail family members highlights their ability to promote chick neural crest formation. **Development** 129, 1583-1593.

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

Locascio, A., Manzanares, M., Blanco, M.J. and Nieto, M.A. (2002). Modularity and reshuffling of Snail and Slug expression during vertebrate evolution. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 99, 16841-16846.

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

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

Barrallo-Gimeno, A. and Nieto, M.A. (2005). The Snail genes as inducers of cell movement and survival: implications in development and cancer. **Development** 132, 3151-3161.

Boutet, A., De Frutos, C.A., Maxwell, P.H., Mayol, M.J., Romero, J. and Nieto, M.A. (2006). Snail activation disrupts tissue homeostasis and induces fibrosis in the adult kidney. **EMBO J.** 25, 5603-5613

Blanco, M.J., Barrallo-Gimeno, A., Acloque, H., Reyes, A.E., Tada, M., Allende, M.L., Mayor, R. and Nieto, M.A. (2007). Snail Ia and Ib cooperate in the anterior migration of the axial mesendoderm in the zebrafish embryo. **Development** 134, 4073-4081.

De Frutos, C.A., Vega, S., Manzanares, M., Flores, J.M., Huertas, H., Martínez-Frías, M.L. and Nieto, M.A. (2007). Snail I is a transcriptional effector of FGFR3 signaling during chondrogenesis and achondroplasias. **Dev. Cell** 13, 872-883.

Investigador Principal / Principal Investigator

M. Angela Nieto

Investigadores Doctores / PhD Investigators

Alejandro Barrallo

Jose Manuel Mingot

Hervé Acloque

Cristina Alvarez

Agnès Boutet

Lorena Franco

Sonia Vega

Predctorales / PhD Students

Juan Manuel Fons

Oscar Ocaña

Eva Rodriguez

Francisca Silva

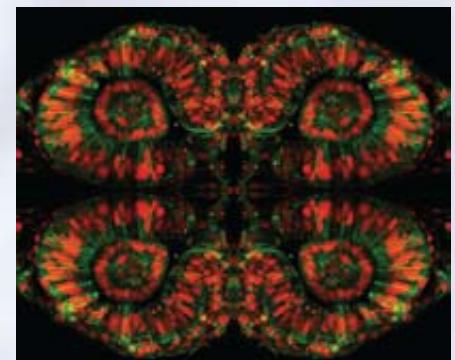
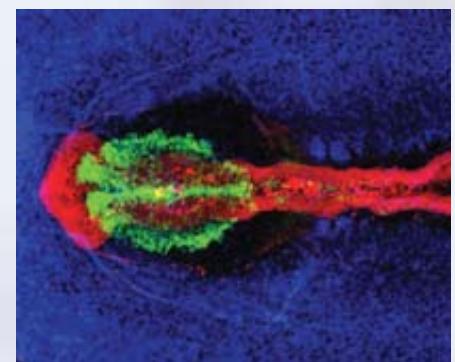
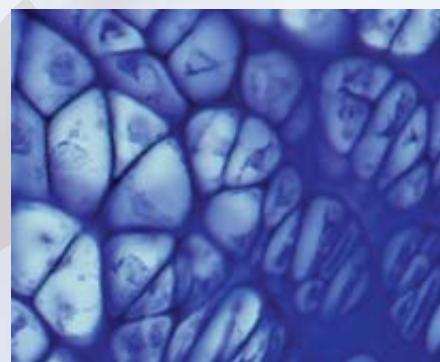
Personal Técnico / Technical Staff

Diana Abad

Josepa Chuliá

Cristina López

Sonia Martin



En los últimos 15 años hemos estado trabajando en el análisis funcional y evolutivo de la familia génica *Snail* que codifica por factores de transcripción del tipo dedos de zinc. Nuestros trabajos han mostrado su participación en distintos procesos durante el desarrollo embrionario en vertebrados donde se producen movimientos celulares, incluyendo la formación del mesodermo y la cresta neural. Sin embargo los genes *Snail* deben estar reprimidos en el adulto, pues su activación patológica da lugar a distintas patologías. Así, su activación aberrante en tumores sólidos da lugar a la adquisición de propiedades invasivas y metastásicas, mientras que su activación en el riñón adulto da lugar a fibrosis que desencadena fallo renal. Ambos efectos están relacionados a nivel celular, ya que implican la transformación de células epiteliales a células mesenquimáticas (TEM) mediada por *Snail*. De hecho, la inducción de la TEM es la función más conocida asociada a la familia *Snail*.

Adicionalmente, hemos mostrado que los factores *Snail* promueven supervivencia y atenúan la proliferación celular. 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. Paralelamente, *Snail* también tiene funciones asociadas a células no epiteliales como los condrocitos, donde no induce TEM pero sigue regulando la proliferación celular. Esto hace que tenga un papel fundamental en el crecimiento longitudinal de los huesos y que un aumento patológico de su expresión induzca acondroplasia, la forma más común de enanismo en humanos.

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 ha abierto 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. Nuestras aproximaciones experimentales incluyen exceso y falta de función en mamíferos, aves y peces (ratones transgénicos condicionales, electroporaciones de embriones y cultivos organotípicos, inyecciones de mRNA, "morpholinos", etc.). También utilizamos líneas y cultivos celulares primarios para avanzar en el conocimiento de su mecanismo de acción, de las señales que los inducen y de los genes a los que regulan

For the last 15 years we have been working on the functional analysis of the Snail gene family. We have shown its implication in different processes during embryonic development in different vertebrates. We have also found that its pathological activation either during development or, in particular, in the adult leads to several prominent pathologies. As such, its aberrant activation in tumours leads to the acquisition of invasive properties while its activation in the adult kidney leads to renal fibrosis. Both are related at the cellular level, since they involve the induction of the epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) by Snail. Indeed, the triggering of the EMT is the best known role associated to Snail family members and endows cells with migratory and invasive properties.

In addition, we have found that Snail factors also attenuate cell proliferation and induce resistance to cell death. Both properties are necessary for normal embryonic cells and for malignant tumor cells to reach their final destination and form organs or metastasis, respectively. Interestingly, Snail also functions in non-epithelial cells, such as chondrocytes, where it is unable to induce EMT but still controls proliferation. Indeed, its deregulated expression leads to another disease, achondroplasia, the most common form of dwarfism in humans.

We have also 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 has opened 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 family members and those that control their subcellular localization. Our experimental approaches includes loss and gain of function in mouse, chick and zebrafish (conditional transgenics, electroporation in ovo and in organotypic cultures, mRNA, "morpholino" and antibody injections). We also use cell lines and primary cultures to get further insight into the mechanisms of action of Snail proteins as well as their inductive signals and the targets they regulate.



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 HPII 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., Looman, C., Chambon, P., Hellman, L., Losson, R. (2001). Conserved interaction between distinct KRAB domains and the transcriptional corepressor TIF1 Beta. **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.

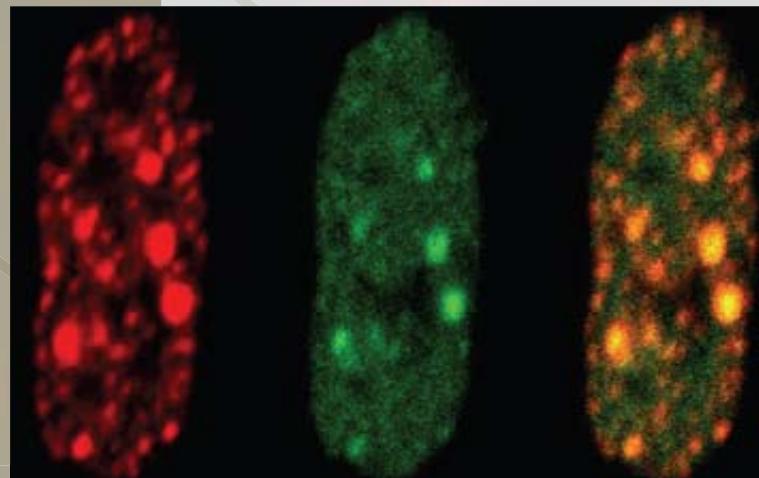
Los co-represores sirven de enlace y conexión entre los factores de transcripción y las proteínas que de forma directa conducen a la represión génica. Esta doble vertiente de los co-represores (factores de transcripción-represión) nos va a permitir por un lado estudiar los mecanismos epigenéticos de 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 compresión 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.



PLASTICIDAD NEURONAL Y SINAPTOGENESIS

Neural plasticity and synaptogenesis



Investigador Principal / Principal Investigator

Beatriz Rico

Investigadores Doctores / PhD Investigators

Roxana Bruno

Pietro Fazzari

Predoctorales / PhD Students

Mariola R. Chacón

Carlos Sánchez

Personal Técnico / Technical Staff

Gloria Fernández

Publicaciones seleccionadas

Selected Publications

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.

García-Cabezas, MA., Rico, B., Sánchez-González, M., Cavada, C. (2007). Distribution of the dopamine innervation in the macaque and human thalamus. **NeuroImage**, 34(3):965.

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.





COLINESTERASAS Y OTRAS GLICOPROTEINAS EN DESORDENES NEURODEGENERATIVOS

Cholinesterases and other glycoproteins in neurodegenerative disorders

Publicaciones seleccionadas Selected Publications

Silveyra, MX., Cuadrado-Corrales, N., Barquiero, MS., Marcos, A., Rábano, A., Calero, M., Sáez-Valero, J. (2006). Altered glycosylation of acetylcholinesterase in Creutzfeldt-Jakob disease. **J Neurochem.**, 96: 97-104.

Botella-López, A., Burgaya, F., Gavín, R., García-Ayllón, MS., Gómez-Tortosa, E., Peña-Casanova, J., Ureña, JM., Del Río, JA., Blesa, R., Soriano, E., Sáez-Valero, J. (2006). Reelin expression and glycosylation patterns are altered in Alzheimer's disease. **Proc Natl Acad Sci USA**, 103:5573-5578.

García-Ayllón, MS., Silveyra, MX., Candela, A., Compañ, A., Clària, J., Jover, R., Pérez-Mateo, M., Felipo, V., Martínez, S., Galcerán, J., Sáez-Valero, J. (2006). Changes in liver and plasma acetylcholinesterase of rats with bile duct ligation. **Hepatology**, 43:444-453.

García-Ayllón, MS., Silveyra, MX., Andreasen, N., Brimijoin, S., Blennow, K., Sáez-Valero, J. (2007). Cerebrospinal fluid acetylcholinesterase changes after treatment with donepezil in patients with Alzheimer's disease. **J Neurochem.**, 101:1701-1711.

Investigador Principal / Principal Investigator

Javier Sáez Valero

Investigadores Doctores / PhD Investigators

Mª Salud García

Regina Rodrigo

Predctorales / PhD Students

María Arantzazu Botella

María Ximena Silveyra

Personal Técnico / Technical Staff

Mª Teresa García

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 proteoglycana reolina en el líquido cefalorraquídeo, hemos demostrado expresión alterada de dicho proteoglycana en el cerebro de pacientes de Alzheimer. La glicosilación de la reolina también aparece afectada en la demencia, y en lo que respecta al glicano HNK-1 se ha descrito su existencia en la proteína procedente del sistema nervioso.

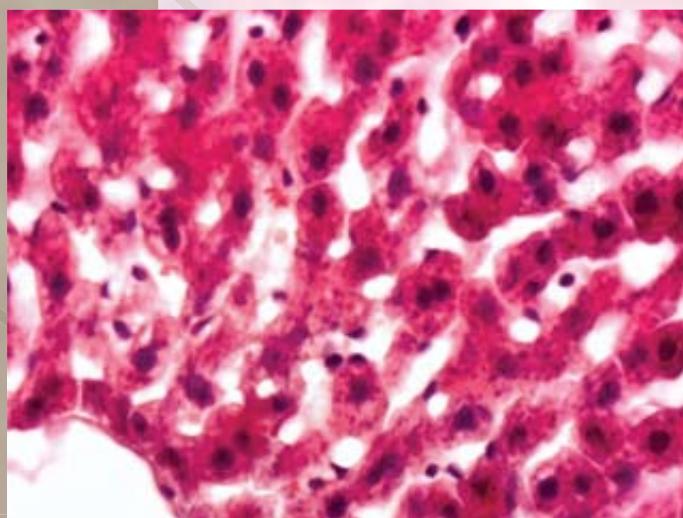
Nuestros intereses actuales, como se ha comentado, van desde el estudio de glicoproteínas como la acetilcolinesterasa y la reolina en la demencia de Alzheimer, hasta alteraciones de la glicosilación en encefalopatía priónica, como el estudio de la cirrosis hepática y su complicación neurológica más frecuente, 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 IN 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-1 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.



BIOFISICA Y FARMACOLOGIA DE CANALES IONICOS

Biophysics and pharmacology of ionic channels

Investigadores Principales / Principal Investigators

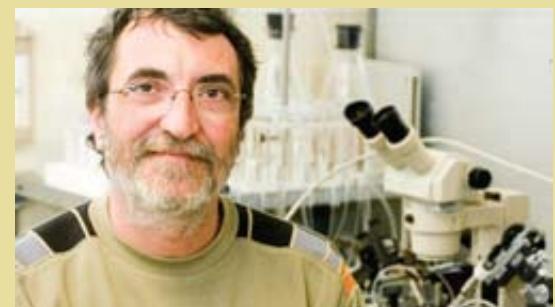
Francisco Sala
Salvador Sala

Predoctorales / PhD Students

Jose A. Bernal
Philip Wikman

Personal Técnico / Technical Staff

José Mulet



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:

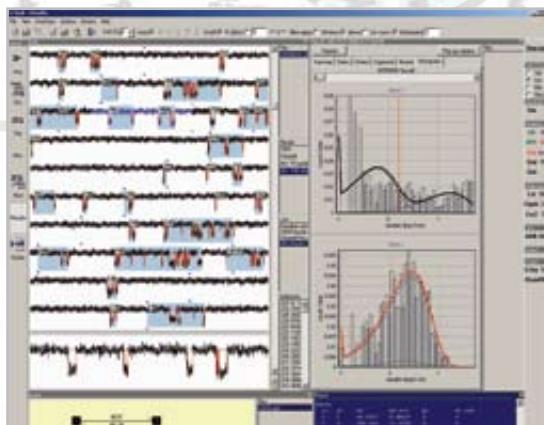
- Las relaciones entre estructura molecular y función. Mediante el uso combinado de expresión heteróloga de subunidades del receptor, mutadas o químicas, y de técnicas electrofisiológicas (registro de corrientes macroscópicas y unitarias) estudiamos los componentes estructurales implicados en los distintos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

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

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 socio-pathological 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.



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., Sala, S., Gerber, S., Criado, M. (2005). Charged Amino Acids of the N-terminal Domain Are Involved in Coupling Binding and Gating in alpha7 Nicotinic Receptors. **Journal of Biological Chemistry** 280: 6642-6647.

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

Castillo, M., Mulet, J., Bernal, J.A., Criado, M., Sala, F., Sala, S. (2006). Improved gating of a chimeric alpha γ 7-5HT(3A) receptor upon mutations at the M2-M3 extracellular loop. **FEBS Letters** 580, 256-260

Aldea, M., Mulet, J., Sala, S., Sala, F., Criado, M. (2007). Non charged amino acids from three different domains contribute to link agonist binding to channel gating in alpha7 nicotinic acetylcholine receptors. **Journal of Neurochemistry** (in press)



FISIOLOGIA DE LA CORTEZA CEREBRAL

Physiology of the cerebral cortex

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.

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

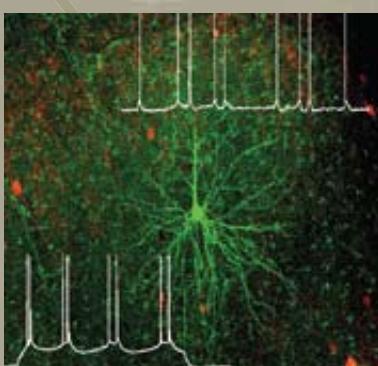
Descalzo, VF., Nowak, LG., Brumberg, JC., McCormick, DA., Sanchez-Vives, MV. (2005). Slow adaptation in fast-spiking neurons of visual cortex. **J Neurophysiol**, 93: 1111-1118.

Reig R, Gallego R, Nowak LG & Sanchez-Vives MV. (2006). Impact of cortical network activity on short term synaptic depression. **Cerebral Cortex** 16: 688-695.

Ramon Reig & Maria V. Sanchez-Vives. (2007). Synaptic Transmission and Plasticity in an Active Cortical Network. **PLoS ONE** Aug 1;e670.

Yamina Seamarí, José A. Narváez, Francisco J. Vico, Daniel Lobo & María V. Sanchez-Vives. (2007). Robust Off- and Online Separation of Intracellularly Recorded Up and Down Cortical States. **PLoS ONE** 2(9):e888.

Sanchez-Vives MV, Descalzo VF*, Reig R*, Figueroa NA, Compte A & Gallego, R. (2007). Rhythmic Spontaneous Activity in the Piriform Cortex. **Cereb Cortex**. Oct 8., [Epub ahead of print].



Investigador Principal / Principal Investigator

María Victoria Sánchez-Vives

Investigadores Doctores / PhD Investigators

Jorge Brotons

María Marta Arnold

María Vanesa F. Descalzo

Ramiro O. Vergara

Daniel Pérez

Ramón Reig

Milena Winograd

Predoctorales / PhD Students

Juan Manuel Abolafia

Thomas Gener

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.

NEUROGENETICA MOLECULAR Molecular neurogenetics



Investigador Principal / Principal Investigator

Francisco Tejedor

Investigadores Doctores / PhD Investigators

Bárbara Hämerle

Predoctorales / PhD Students

Jordi Colonques

Yania Yañez

Personal Técnico / Technical Staff

M^a del Mar Beltrá

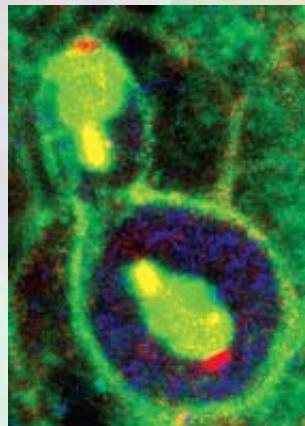
Esther Llorens

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 el estudio de las bases moleculares de la regulación de la proliferación de las células progenitoras neurales y la neurogénesis. Estamos particularmente interesados en entender cómo se regula el balance entre proliferación y diferenciación durante el desarrollo del sistema nervioso dado lo esencial que es este proceso 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 Dyrk1A 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 reminiscentes 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 Dyrk1A 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.*



Publicaciones seleccionadas

Selected Publications

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

W. Becker; Y. Weber; K. Wetzel, K. Erimbter, F.J. Tejedor, and H-G. Joost (1998) Sequence characteristics, subcellular localization, and substrate specificity of DYRK-related kinases, a novel family of dual specificity kinases. *J. Biol. Chem.* 273, 25893-902

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

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

B. Hämerle., Carnicer, A., Elizalde, C., Cerón, J., Martínez, S., Tejedor, F.J. (2003). Expression patterns and subcellular localization of the Down Syndrome candidate protein MNB / Dyrk1A suggest a role in late neuronal differentiation. *Eur J Neurosci*, 17: 2277-86.

B. Hammerle, C. Elizalde, J. Galceran, W. Becker, and F.J. Tejedor (2003) The MNB/DYRK1A protein kinase: Neurobiological functions and Down Syndrome implications. In "Advances in Down Syndrome Research" *J. Neural Trans, Suppl.* 67: 129-137

J. Galceran, K. De Graaf, F.J. Tejedor, and W. Becker (2003) The MNB/DYRK1A protein kinase: Genetic and Biochemical Properties. In "Advances in Down Syndrome Research" (Ed by G. Lubec) *J. Neural Trans, Suppl.* 67: 139-148

Ceron J, Tejedor FJ, Moya F. (2006) A primary cell culture of *Drosophila* postembryonic larval neuroblasts to study cell cycle and asymmetric division. *Eur J. Cell Biol.* 85(6):567-75

Colonques J, Ceron J, Tejedor FJ. (2007) Segregation of postembryonic neuronal and glial lineages inferred from a mosaic analysis of the *Drosophila* larval brain. *Mech Dev.* 124(5):327-40

Hammerle B and Tejedor FJ (2007) A novel function of DELTA-NOTCH signalling mediates the transition from proliferation to neurogenesis in neural progenitor cells. *PLoS ONE*, Nov 14

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 IN 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 17 cursos (que en conjunto suman 41 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 29 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 IN. Then, or simultaneously, they choose a lab at the IN, 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 IN 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 seventeen courses on offer (forty-one credits in total). These courses cover not only concepts and themes related to neuroscience, but also include a very full series 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-nine 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.



CURSOS DE DOCTORADO / PhD COURSES

Cursos del Primer Año (Curso 2007-2009) First Year Courses (Course 2007-2009)

Introducción a la investigación y seminarios en neurociencias (3 créditos)
Introduction and Seminars on Neurosciences

Director: Fernando Moya Rodriguez

Técnicas en Neurociencias (3 créditos)

Experimental Methods in Neurosciences

Director: Javier Sáez Valero

Organización anatómica del sistema nervioso de los vertebrados (2 créditos)

Anatomy of the Vertebrate Nervous System

Director: Salvador Martínez Pérez

Neurobiología celular y molecular (3 créditos)

Cellular and Molecular Neurobiology

Director: Ángel Barco Guerrero

Desarrollo del sistema nervioso (3 créditos)

Developmental Neurobiology

Director: Guillermina López Bendito

Bioinformática práctica en neurología (2 créditos)

Practical Bioinformatics in Neurobiology

Director: Juan Galcerán Saez

Transducción sensorial (2 créditos)

Sensory Transduction

Director: Carlos Belmonte Martínez

Canales iónicos y sus patologías (2 créditos)

Ionic Channels and Channelopathies

Director: Félix Viana de la Iglesia

Aplicaciones dinámicas de la microscopía confocal (2 créditos)

Dynamic Applications of Confocal Microscopy

Director: Miguel Ángel Valdeolmillos López

Fisiología celular de la corteza cerebral (1 créditos)

Cell Physiology of Cortical Neurons

Director: Emilio Geijo Barrientos

Neurobiología y farmacología de la nocicepción (2 créditos)

Neurobiology and Pharmacology of Nociception

Director: Clara Carmen Faura Giner

Neurogenética (3 créditos)

Neurogenetics

Director: Luis Andrés García Alonso

Fisiopatología y terapéutica de las enfermedades neurológicas y psiquiátricas (3 créditos)

Physiopathology and Therapy of Neurological and Psychiatric Diseases

Director: Jorge Manzanares Robles

Técnicas de análisis de experimentos y modelos en neurociencias (2 créditos)

Models and Analytical Techniques in Neurosciences

Director: Miguel Maravall Rodríguez

Neurobiología de sistemas (3 créditos)

Systems Neurobiology

Director: Luis Miguel Martínez Otero

Bases teóricas de la interacción fármaco-receptor (1 créditos)

Theoretical Basis of Drug-Receptor Interactions

Director: Francisco Sala Merchán

Experimentador con animales de laboratorio (B) (4 créditos)

Use and Handling of Laboratory Animals

Director: Salvador Viniegra Bover

Trabajos de Investigación Tutelados del Segundo Año Second Year Guided Research Project

Prevención de minusvalías neurológicas en niños de madres hipotiroxinémicas.

Tutor: Pere Berbel Navarro

Ánalisis Funcional de los genes Snail y Scratch durante el desarrollo del sistema nervioso.

Tutor: María Ángela Nieto Toledo

Proteínas que interactúan con los receptores nicotínicos neuronales.

Tutor: Manuel Criado Herrero

Síntesis y estudio farmacológico de agonistas nicotínicos con potenciales propiedades terapéuticas.

Tutor: Juan José Ballesta Payá

Sustratos neuronales implicados en la recaída y la búsqueda compulsiva.

Tutor: María del Carmen De Felipe Fernández

Especificación y migración neuronal.

Tutor: Oscar Marín Parra

Mecanismos de regulación de genes implicados en neurogénesis.

Tutor: Juan Galcerán Saez

Bases celulares y moleculares de la transducción sensorial.

Tutor: Félix Viana de la Iglesia

Embriología experimental.

Tutor: Salvador Martínez Pérez

Propagación espacio-temporal de la actividad neuronal espontánea e inducida.

Tutor: María Victoria Sánchez Vives

Modelos de redes neuronales corticales: act.sostenida por conexiones.

Tutor: Albert Compte

Proliferación, especificación y neurogénesis en el SNC.

Tutor: Francisco Tejedor Rescalvo

Ánalisis genético de la guía axonal y neurogénesis en Drosophila.

Tutor: Luis Andrés García Alonso

Fisiología sináptica de la corteza cerebral.

Tutor: Emilio Carlos Geijo Barrientos

Disección genética del desarrollo temprano del sistema visual.

Tutor: María Domínguez Castellano

Transducción sensorial y mecanismos periféricos del dolor.

Tutor: Carlos Belmonte Martínez

Estudio de los mecanismos moleculares de la exocitosis en un modelo neurodegenerativo.

Tutor: Luis Miguel Gutiérrez Pérez

Mecanismos celulares de la dinámica de las respuestas táctiles en la corteza cerebral.

Tutor: Miguel Maravall Rodríguez

Mecanismos y receptores implicados en la analgesia y adicción.

Tutor: Clara Carmen Faura Giner

Estrategias terapéuticas para la reparación de la médula espinal.

Tutor: María Minerva del Pila Giménez Ribotta

Contribución de la inervación sensorial corneal y conjuntival a los procesos.

Tutor: María Carmen Acosta Boj

Papel del sistema opioide y cannabinoide en modelos animales de patologías.

Tutor: Jorge Manzanares Robles

Ánalisis histológico de poblaciones neuronales en la corteza cerebral adulta.

Tutor: Alfonso Fairén Carrión

Control molecular de la mielinización axonal.

Tutor: Hugo Cabedo Martí

Biofísica y farmacología de canales iónicos.

Tutor: Francisco Sala Merchán

Neuroanatomía molecular.

Tutor: Juan Luque Gálvez

El interactoma de los receptores de Kainato en la función cerebral.

Tutor: Juan Lerma Gómez

Regulación de la expresión génica y plasticidad sináptica.

Tutor: Ángel Barco Guerrero

Alteraciones en la glicosilación de colinesterasa en enfermedad de Alzheimer.

Tutor: Javier Sáez Valero

COLABORACIONES Y CONVENIOS / COLLABORATIONS AND AGREEMENTS

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

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

- Cátedra para el Estudio de la Esclerosis Lateral Amiotrófica: Ciudad de Elche y Fundación Diógenes.
- Fundación Duques de Soria.
- Hospital de San Juan. Actividades de formación de personal RID e intercambio de expertos. Consejería de Salud de la Comunidad Valenciana.
- European Dana Alliance for the Brain.
- Fundación Marcelino Botín
- Cátedra de Neurobiología de Desarrollo, Prof. Remedios Caro Almela
- Asociación Española Contra el Cáncer



Nervous System Development and Plasticity
Programa Consolider-Ingenio 2007-2011



MINISTERIO
DE EDUCACIÓN
Y CIENCIA

PLAN NACIONAL
DE I+D+i



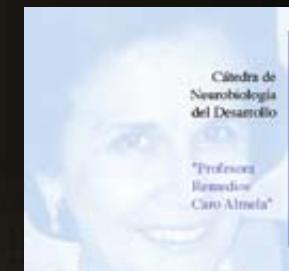
Red de Investigación en
Enfermedades Neurológicas



Unidad Asociada del
Hospital de Sant Joan



European Network of
Neuroscience Institutes



Cátedra de
Neurobiología
del Desarrollo

"Profesora
Remedios
Caro Almela"





La investigación europea, en particular en el campo de las Neurociencias, depende en gran medida de la creatividad y productividad de los jóvenes investigadores. En reconocimiento a esta importante necesidad de jóvenes científicos, catorce grandes institutos de Neurociencias Europeos, entre ellos el IN, 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 Neuroscience, 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.



CATEDRA DE NEUROBIOLOGIA DEL DESARROLLO / RESEARCH PROFESSORSHIP OF DEVELOPMENTAL BIOLOGY "REMEDIOS CARO ALMELA"



PROFESORA REMEDIOS CARO ALMELA

En el año 2000, la familia Martínez-Caro, en colaboración con el IN patrocinó en el ámbito de la UMH la Cátedra de Neurobiología del Desarrollo "Profesora Remedios Caro Almela" con la intención de conservar la memoria de un ser querido y ofrecer el ejemplo de su vida, dedicada a educar a sus hijos y al ejercicio como profesora de Arte e Historia en el Colegio de las Hijas de Jesús, en el que dejó una profunda huella entre alumnos y profesores por sus cualidades académicas y humanas, 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 lleve a cabo una labor investigadora en el IN con el apoyo económico de la Cátedra. Además, ésta financia un Ciclo de Debate denominado "Cerebro y Sociedad", en el que un humanista de reconocido prestigio y un neurocientífico del IN discuten públicamente sobre un tema vinculado a las repercusiones sociales que tiene el mejor conocimiento de las bases biológicas de la conducta humana, aportado por la investigación neurocientífica. En 2006 se tituló: "La Manipulación del Cerebro: Cuestiones Éticas" y en 2007 el debate se centró en las bases neurobiológicas del tribalismo, con Arcadi Espada y el Prof. Roberto Gallego. A partir de 2006, la Cátedra patrocina el "Premio Remedios Caro Almela" para un investigador europeo en Neurobiología del Desarrollo. Los ganadores han sido Barry Dickson (2006) y François Guillemot (2007).

In 2000, in collaboration with the Instituto of Neurociencias the Martínez-Caro family started to sponsor the "Remedios Caro Almela" Developmental Neurobiology Chair. Professor Remedios Caro Almela was born in Murcia, on May of 1937 and she died sixty years later in Alicante, victim of a cancerous process. She graduated in Philosophy at the University of Murcia, majoring in Art History. The funding that the Martínez-Caro family provides to this Chair seeks to keep alive the memory of their beloved mother and wife Professor Remedios Caro Almela. Since 2006, the Remedios Caro Almela Chair has sponsored an international prize in Developmental Neurobiology. This has been so far awarded to Barry Dickson (2006) and François Guillemot (2007).



SERVICIOS COMUNES E INSTALACIONES



ACUARIO PEZ CEBRA

El IN cuenta con una instalación para el mantenimiento, reproducción y cría del pez cebra consistente en tres módulos independientes, capaces cada uno de ellos de albergar más de 1000 peces adultos. La instalación incluye un sistema de purificación de agua por ósmosis 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 IN, incluso a aquellos que utilizan esta técnica de manera esporádica y de otro modo no podrían hacerlo. El servicio pone a disposición y mantiene los siguientes equipos: Equipos de adquisición de imagen para geles de agarosa o de acrilamida, equipo de captación de imagen de quimioluminiscencia y fluorescencia, equipo de revelado de radiografías, espectrofotómetros en placa, de cubeta o de pequeños volúmenes (Nanodrop), equipo de electroporación y equipo de electroforesis en campo pulsante.

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.

EMBRIOLOGIA 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 microdissector láser, electroporador, sistema Biolistic y microscopio estereoscópico de fluorescencia con sistema de captura digital de imágenes. Además, el servicio cuenta con sistemas de electroporación CUY21 fundamentalmente diseñado para la electroporación in 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 IN una serie de equipos y lugares de trabajo que les permita realizar el cultivo de microorganismos en las condiciones

ambientales y de seguridad biológica apropiadas. El servicio pone a disposición de los investigadores del IN incubadores y agitadores orbitales cuyo uso está especialmente reservado para microbiología. La posibilidad del uso de diferentes temperaturas asegura la capacidad de trabajar con herramientas biológicas variadas como plásmidos, vectores de expresión procariótica, BACs o levaduras.

ANIMALARIO

El IN cuenta con una instalación especialmente diseñada para el mantenimiento, cría y experimentación con ratones modificados genéticamente. El Animalario de Ratones Transgénicos (ART) forma parte del Servicio de Experimentación Animal de la UMH. El ART ocupa una superficie de 2000 m² de los cuales una cuarta parte está dedicada exclusivamente a albergar los animales y el resto está ocupado por laboratorios, servicios comunes y maquinaria.

El ART está diseñado siguiendo los máximos estándares para la investigación con ratones. El animalario se considera libre de patógenos (SPF) y posee todos los mecanismos de barrera necesarios para mantenerlos en este estado sanitario (FELASA 0/0).

Existen áreas designadas para la experimentación sobre las capacidades cognitivas y de comportamiento, así como áreas de cirugía pre- y postnatal y un área para la generación de animales transgénicos. El ART dispone del equipamiento necesario para diversas técnicas: criopreservación de embriones, inyección dirigida por ultrasonidos (UJB), electroporación intrauterina o estereotaxia de ratón, además cuenta con una estación de generación de ratones transgénicos y diversos equipos para determinar las capacidades sensoriales y cognitivas de los ratones, entre ellos están laberintos elevados y acuáticos o jaulas de observación continua. Todas estas técnicas pueden realizarse en el interior del animalario garantizando las condiciones ambientales y sanitarias idóneas para los animales de experimentación.

SERVICIO DE IMAGEN

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

- Microscopio confocal convencional, que permite la toma de imágenes a varias longitudes de onda de preparaciones fijadas.
- Microscopio confocal invertido equipado con cámara de matenimiento celular y múltiples láseres, incluyendo uno UV, que permite realizar experimentos de time-laps 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.
- Sistema neurolucida, que permite el análisis cuantitativo multiparamétrico de preparaciones microscópicas fijadas, incluyendo mapeado, análisis estereológico, y reconstrucción tridimensional y análisis morfológico de neuronas.

COMPRAS Y ALMACÉN

Creado en 2007, el Servicio de Compras gestiona todas las compras institucionales y asesora y apoya a los grupos de investigación en la adquisición de material y equipos. El Servicio de Almacén proporciona material de uso común a todos los laboratorios y Servicios Comunes del IN. El Servicio de Compras y Almacén, con el apoyo de la Secretaría del IN, gestiona los pedidos internos, previendo gestionar todas las compras externas en breve.

UNIDAD DE CULTIVOS

Consta de diversas instalaciones de uso común repartidas en diferentes salas:

- Líneas celulares: equipada con campanas de cultivos, incubadores de CO₂, centrífugos 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 ELECTRÓNICA

El Taller de Electrónica está dotado de equipamiento de prueba y medida (multímetros, generadores de pulsos, oscilloscopios), 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 IN.



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.

Una zona similar para estudios de conducta se ha implementado en el nuevo animalario de ratones transgénicos

UNIDAD DE CIRUGÍA

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

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

ILUSTRACIÓN 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.

ZEBRAFISH FACILITY

The zebrafish has become an animal model of choice for the study of embryonic development, due to their transparent embryos and easy maintenance. The zebrafish facility consists of 3 independent modules housing more than a 1000 adult fish each. It is equipped with a reverse osmosis 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

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 NVT™ 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, biolistic 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 growing 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.

ANIMAL FACILITY

The IN has an installation designed to the highest standards (SPF, FELASA 0/0) for the experimentation, maintenance, and rearing of genetically modified mice, known as the "Animalario de Ratones Transgénicos" (ART) which forms part of the UMH Experimental Animal Services. The ART installation covers 2000 m² of which a quarter is dedicated exclusively to the housing of mice, the remaining space being occupied by behavioural laboratories, surgery rooms, etc.

Specific areas within the ART are designed for cognitive and behavioral studies; pre- and post-natal surgery; and the generation of transgenic animals. Other equipment allows ultrasound directed injection, intrauterine electroporation,

cryoprotection and storage of embryos, and mouse stereotaxis. In addition, work stations for the generation of transgenic mice are also available. All this equipment is located within a controlled environment ideal for animal well being and research.

LIVE CELL IMAGING PLATFORM

In order to take advantage of the latest live cell imaging techniques, the IN 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.
- NeuroLucida system, designed for quantitative multiparametric analyses of fixed microscopic slides, including mapping, stereological analysis, and three-dimensional reconstruction and morphological analysis of neurons.

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 anaesthesia 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).

PURCHASING AND STORES

This service manages all the institutional purchasing requirements, giving support and advice to research groups when acquiring material and equipment. A stock of frequently used material for research groups and other services is maintained. Internal orders are processed in conjunction with the Institute's administration. All external orders will be placed and processed by this department in the near future.

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 behaviour 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. A similar area has been implemented in the animal house for transgenic mice.

ILLUSTRATION AND PHOTOGRAPHY

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







Pez Cebra.
Zebrafish.



INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

2006-2007

CONTENIDO / CONTENTS

Publicaciones / Publications

Libros / Books

Seminarios / Seminars

Premios / Prizes

Tesis Doctorales / PhD Thesis

Actividades / Activities

PUBLICACIONES 2006

Acosta MC., Alfaro ML., Borras F., Belmonte C., Gallar J. 2006 Influence of age, gender and iris color on mechanical and chemical sensitivity of the cornea and conjunctiva. **Exp. Eye Res.** 83:932-938 2,776

Alarcon JM., Barco A., Kandel ER. 2006 Capture of L-LTP within and across the apical and basilar dendritic compartments of CA1 pyramidal neurons: synaptic tagging is restricted to specific dendritic compartments. **J. Neurosci.** 26(1):256-264 7,453

Bamji SX., Rico B., Kimes N., Reichardt LF. 2006 BDNF mobilizes synaptic vesicles and enhances synapse formation by disrupting cadherin-beta-catenin interactions. **J. Cell Biol.** 174(2):289-299 10,152

Barco A., Bailey CH., Kandel ER. 2006 Common molecular mechanisms in explicit and implicit memory. **J. Neurochem.** 97(6):1520-1533 4,260

Bardet SM., Cobos I., Puelles E., Martinez-De-La-Torre M., Puelles L. 2006 Chicken lateral septal organ and other circumventricular organs form in a striatal subdomain abutting the molecular striatopallidal border. **J. Comp. Neurol.** 499(5):745-767 3,831

Barrallo-Gimeno A., Nieto MA. 2006 Evolution of the neural crest. **Adv.Exp.Med. Biol.** 589:235-244 0,646

Belmonte C. 2006 En la vanguardia de la investigación y el progreso científico. **SE-BBM** 148:8-10

Borgkvist A., Puelles E., Carta M., Acampora D., Ang SL., Wurst W., Goiny M., Fisone G., Simeone A., Usiello A. 2006 Altered dopaminergic innervation and amphetamine response in adult Otx2 conditional mutant mice. **Mol. Cell. Neurosci.** 31(2):293-302 4,607

Borrell V., Marin O. 2006 Meninges control tangential migration of hem-derived Cajal-Retzius cells via CXCL12/CXCR4 signaling. **Nat. Neurosci.** 9(10):1284-1293 14,805

Borrell V., Kaspar BK., Gage FH., Callaway EM. 2006 In vivo Evidence for Radial Migration of Neurons by Long-Distance Somal Translocation in the Developing Ferret Visual Cortex. **Cereb. Cortex** 16(11):1571-1583 6,368

Botella-Lopez A., Burgaya F., Gavin R., Garcia-Ayllon MS., Gomez-Tortosa E., Peña-Casanova J., Ureña JM., Del Rio JA., Blesa R., Soriano E., Saez-Valero J. 2006 Reelin expression and glycosylation patterns are altered in Alzheimer's disease. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.** 103:5573-5578 9,643

Boutet A., De Frutos CA., Maxwell PH., Mayol MJ., Romero J., Nieto MA. 2006 Snail activation disrupts tissue homeostasis and induces fibrosis in the adult kidney. **Embo J.** 25(23):5603-5613 10,086

Brock JA., Acosta MC., Abed A., Pianova S., Belmonte C. 2006 Barium ions inhibit the dynamic response of guinea-pig corneal cold receptors to heating but not to cooling. **J. Physiol.-London** 575(2):573-581 4,407

Brotos J., O'Mara S., Sanchez-Vives MV. 2006 Neural processing of spatial information: What we know about place cells and what they can tell us about presence. **Presence-Teleoper. Virtual Env.** 15(5):485-499 1,000

Camacho M., Machado JD., Montesinos MS., Criado M., Borges R. 2006 Intragranular pH rapidly modulates exocytosis in adrenal chromaffin cells. **J. Neurochem.** 96:324-334 4,260

Carmena A., Speicher S., Baylies M. 2006 The PDZ Protein Canoe/AF-6 Links Ras-MAPK, Notch and Wingless/Wnt Signaling Pathways by Directly Interacting with Ras, Notch and Dishevelled. **PLoS ONE** 1(1) e66:doi:101371/0000066

Carteron C., Ferrer-Montiel A., Cabedo H. 2006 Characterization of a neural-specific splicing form of the human neuregulin 3 gene involved in oligodendrocyte survival. **J. Cell Sci.** 119(5):898-909 6,427

Caspani E., Echevarria D., Rottner K., Small V. 2006 Live imaging of glioblastoma cells in brain tissue shows requirement of actin stress fibers for migration. **Neuron Glia biology** 2:105-114

Castillo M., Mulet J., Bernal JA., Criado M., Sala F., Sala S. 2006 Improved gating of a chimeric alpha7-5HT3A receptor upon mutations at the M2-M3 extracellular loop. **FEBS Lett.** 580:256-260 3,372

Castillo M., Mulet J., Gutierrez LM., Ortiz JA., Castelan F., Gerber S., Sala S., Sala F., Criado M. 2006 Role of the RIC-3 protein in trafficking of serotonin and nicotinic acetylcholine receptors. **J. Mol. Neurosci.** 30(1-2):153-156 2,965

Ceron J., Tejedor FJ., Moya F. 2006 A primary cell culture of Drosophila postembryonic larval neuroblasts to study cell cycle and asymmetric division. **Eur. J. Cell Biol.** 85(6):567-575 3,039

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. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.** 103(9):3422-3427 9,643

Civan M., Belmonte C., Fischbarg J. 2006 In memoriam: Jose A. Zadunaisky (1932-2005). **Exp. Eye Res.** 82:1-2 2,776

Compte A. 2006 Computational and in vitro studies of persistent activity: edging towards cellular and synaptic mechanisms of working memory. **Neuroscience** 139(1):135-151 3,427

Compte A., Wang XJ. 2006 Tuning Curve Shift by Attention Modulation in Cortical Neurons: a Computational Study of its Mechanisms. **Cereb. Cortex** 16(6):761-778 6,368

Conti V., Aghaie A., Cilli M., Martin N., Caridi G., Musante L., Candiano G., Castagna M., Fainer A., Ravazzolo R., Guenet JL., Pultit A. 2006 crv4, a mouse model for human ataxia associated with kyphoscoliosis caused by an mRNA splicing mutation of the metabotropic glutamate receptor 1 (Grm1). **Int. J. Mol. Med.** 18(4):593-600 1,854

Creuzet S., Martinez S., Le Dourain N. 2006 The cephalic neural crest exerts a critical effect on forebrain and midbrain development. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.** 103(38):14033-14038 9,643

Dominguez M. 2006 Interplay between Notch and epigenetic silencers in cancer. **Cancer Res.** 66(18):8931-8934 7,656

Donovan-Rodriguez T., Urch CE., Dickenson AH. 2006 Evidence of a role for descending serotonergic facilitation in a rat model of cancer-induced bone pain. **Neurosci. Lett.** 393 (2-3):237-242 2,092

Dusart I., Guenet JL., Sotelo C. 2006 Purkinje cell death: Differences between developmental cell death and neurodegenerative death in mutant mice. **Cerebellum** 5:163-173 2,123

Ferres-Marco D., Gutierrez-Garcia I., Vallejo DM., Bolivar J., Gutierrez-Avino FJ., Dominguez M. 2006 Epigenetic silencers and Notch collaborate to promote malignant tumours by Rb silencing. **Nature** 439(7075):430-436 26,681

Garcia-Ayllon MS., Silveyra MX., Candela A., Compañ A., Claria J., Jover R., Perez-Mateo M., Felipo V., Martinez S., Galceran J., Saez-Valero J. 2006 Changes in liver and plasma acetylcholinesterase in rats with cirrhosis induced by bile duct ligation. **Hepatology** 43(3):443-453 10,446

Garcia-Calero E., Puelles E., Puelles L. 2006 EphA7 receptor is expressed differentially at chicken prosomeric boundaries. **Neuroscience** 141(4):1887-1897 3,427

Garcia-Martinez C., Fernandez-Carvajal A., Valenzuela B., Gomis A., Den Nest W., Ferroni S., Carreño C., Belmonte C., Ferrer-Montiel A. 2006 Design and characterization of a non-competitive antagonist of the TRPV1 channel with in vivo analgesic and anti-inflammatory activity. **J. Pain** 7(10):735-746 3,120

Gasic GP., Barco A., Avila J., Lerma J. 2006 A meeting to remember: Meeting on Memory and Related Disorders. **EMBO Rep.** 7(8):768-773 8,175

Gil V., Nicolas O., Mingorance A., Ureña JM., Tang BL., Hirata T., Saez-Valero J., Ferrer I., Soriano E., Del Rio JA. 2006 Nogo-A and Nogo receptor expression in the human hippocampus in normal aging and Alzheimer's disease. **J. Neuropathol. Exp. Neurol.** 65:433-444 4,371

Gonzalez-Rubio JM., Rojo J., Tapia L., Maneu V., Mulet J., Valor LM., Criado M., Sala F., Garcia AG., Gandia L. 2006 Activation and blockade by choline of bovine alpha7 and alpha3beta4 nicotinic receptors expressed in oocyte. **Eur. J. Pharmacol.** 535:53-60 2,522

Guimera J., Vogt-Weisenhorn D., Echevarria D., Martinez S., Wurst W. 2006 Molecular characterization, structure and developmental expression of Megane bHLH factor. **Gene** 377:65-76 2,721

Jover R., Rodrigo R., Felipo V., Insua R., Saez-Valero J., Garcia-Ayllon MS., Suarez I., Candela A., Compañ A., Esteban A., Cauli O., Auso E., Rodriguez E., Gutierrez A., Girona E., Erceg S., Berbel P., Perez-Mateo M. 2006 Brain edema and inflammatory activation in bile duct ligated rats with diet-induced hyperammonemia: a model of hepatic encephalopathy in cirrhosis. **Hepatology** 43:1257-1266 10,446

- Leirma J. 2006 Kainate receptor physiology. **Curr. Opin. Pharmacol.** 6(1):89-97 6,916
- Lopez-Bendito G., Cautinat A., Sanchez JA., Bielle F., Flames N., Garratt AN., Talmage DA., Role LW., Charnay P., Marin O., Garel S. 2006 Tangential neuronal migration controls axon guidance: a role for neuregulin-1 in thalamocortical axon navigation. **Cell** 125(1):127-142 29,194
- Madrid R., Donovan-Rodriguez T., Meseguer V., Acosta MC., Belmonte C., Viana F. 2006 Contribution of TRPM8 Channels to Cold Transduction in Primary Sensory Neurons and Peripheral Nerve Terminals. **J. Neurosci.** 26(48):12512-12525 7,453
- Manzanares J., Julian MD., Carrascosa A. 2006 Role of the Cannabinoid System in Pain Control and Therapeutic Implications for the Management of Acute and Chronic Pain Episodes. **Current Neuropharmacology** 4(3):239-257 0,981
- Marin F., Nieto MA. 2006 The expression of Scratch genes in the developing and adult brain. **Dev. Dyn.** 235(9):2586-2591 3,169
- Marin O., Valdeolmillos M., Moya F. 2006 Neurons in motion: same principles for different shapes?. **Trends Neurosci.** 29(12):655-661 13,494
- Moraleda JM., Blanquer M., Bleda P., Iniesta P., Ruiz F., Bonilla S., Cabanes C., Tabares L., Martinez S. 2006 Adult stem cell therapy: Dream or Reality? **Transpl. Immunol.** 17(1):74-77 2,297
- Pencalet P., Serguera C., Corti O., Privat A., Mallet J., Ribotta MGY. 2006 Integration of genetically modified adult astrocytes into the lesioned rat spinal cord. **J. Neurosci. Res.** 83(1):61-67 3,476
- Peral A., Carracedo G., Acosta MC., Gallar J., Pintor J. 2006 Increased Levels of Diadenosine Polyphosphates in Dry Eye. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.** 47(9):4053-4058 3,766
- Pla R., Borrell V., Flames N., Marin O. 2006 Layer acquisition by cortical GABAergic interneurons is independent of Reelin signaling. **J. Neurosci.** 26(26):6924-6934 7,453
- Planells-Cases R., Leirma J., Ferrer-Montiel A. 2006 Pharmacological intervention at ionotropic glutamate receptor complexes. **Curr. Pharm. Design** 12(28):3583-3596 5,270
- Prakash N., Brodski C., Naserke T., Puelles E., Gogoi R., Hall A., Panhuysen M., Echevarria D., Sussel L., Weisenhorn DM., Martinez S., Arenas E., Simeone A., Wurst W. 2006 A Wnt1-regulated genetic network controls the identity and fate of midbrain-dopaminergic progenitors in vivo. **Development** 133:89-98 7,766
- Prieto A., Selak S., Leirma J., Stern-Bach Y. 2006 Block of kainate receptor desensitization uncovers a key trafficking checkpoint. **Neuron** 52:1037-1046 13,894
- Puccini GD., Compte A., Maravall M. 2006 Stimulus Dependence of Barrel Cortex Directional Selectivity. **PLoS ONE** 1(1):e137:doi10.1371/0000137
- Puccini GD., Sanchez-Vives MV., Compte A. 2006 Selective detection of abrupt input changes by integration of spike-frequency adaptation and synaptic depression in a computational network model. **J. Physiol.-Paris** 100(1-3):1-15 1,575
- Puelles E., Acampora D., Gogoi R., Tuorto F., Papalia A., Guillemot F., Ang SL., Simeone A. 2006 Otx2 controls identity and fate of glutamatergic progenitors of the thalamus by repressing GABAergic differentiation. **J. Neurosci.** 26(22):5955-5964 7,453
- Reig R., Gallego R., Nowak LG., Sanchez-Vives MV. 2006 Impact of cortical network activity of short-term synaptic depression. **Cereb. Cortex** 16(5):688-695 6,368
- Roza C., Belmonte C., Viana F. 2006 Cold sensitivity in axotomized fibers of experimental neuromas in mice. **Pain** 120(1-2):24-35 4,836
- Rubio G., Jimenez-Arriero MA., Martinez-Gras I., Manzanares J., Palomo T. 2006 The effects of topiramate adjunctive treatment added to antidepressants in patients with resistant obsessive-compulsive disorder. (Letter) **J. Clin. Psychopharmacol.** 26(13):341-344 4,561
- Sanchez-Vives MV., Nowak LG., Descalzo VF., Garcia-Velasco JV., Gallego R., Berbel P. 2006 Crossmodal audio-visual interactions in the primary visual cortex of the visually deprived cat: a physiological and anatomical study. **Prog. Brain Res.** 155(2):287-311 2,872
- Sawamoto K., Wichterle H., Gonzalez-Perez O., Cholfin JA., Yamada M., Spassky N., Murcia NS., Garcia-Verdugo JM., Marin O., Rubenstein JL., Tessier-Lavigne M., Okano H., Alvarez-Buylla A. 2006 New Neurons Follow the Flow of Cerebrospinal Fluid in the Adult Brain. **Science** 311:629-632 30,028
- Selak S., Paternain AV., Fritzler MJ., Leirma J. 2006 Human autoantibodies against early endosome antigen-1 enhance excitatory synaptic transmission. **Neuroscience** 143(4):953-964 3,427
- Silveyra MX., Cuadrado-Corrales N., Marcos A., Barquero MS., Rabano A., Calero M., Saez-Valero J. 2006 Altered glycosylation of acetylcholinesterase in Creutzfeldt-Jakob disease. **J. Neurochem.** 96:97-104 4,260
- Silveyra MX., Garcia-Ayllon MS., Calero M., Saez-Valero J. 2006 Altered Glycosylation of Acetylcholinesterase in the Creutzfeldt-Jakob cerebrospinal Fluid. **J. Mol. Neurosci.** 30(1-2):65-66 2,965
- Slater M., Antley A., Davison A., Swapp D., Guger C., Barker C., Pistrang N., Sanchez-Vives MV. 2006 A Virtual Reprise of the Stanley Milgram Obedience Experiments. **PLoS ONE** 1(1):e39:doi10.1371/0000039
- Storm EE., Garel S., Borello U., Hebert JM., Martinez S., McConnell SK., Martin GR., Rubenstein JL. 2006 Dose-dependent functions of Fgf8 in regulating telencephalic patterning centers. **Development** 133(9):1831-1844 7,764
- Tabares-Seisdedos R., Escamez T., Martinez-Gimenez JA., Balanza V., Salazar J., Selva G., Rubio C., Vieta E., Geijo-Barrientos E., Martínez-Aran A., Reiner O., Martinez S. 2006 Variations in genes regulating neuronal migration predict reduced prefrontal cognition in schizophrenia and bipolar subjects from mediterranean spain: a preliminary study. **Neuroscience** 139(4):1289-1300 3,427
- Vieira C., Garcia-Lopez R., Martinez S. 2006 Positional regulation of Pax2 expression pattern in mesencephalic and diencephalic alar plate. **Neuroscience** 137:7-11 3,427
- Vieira C., Martinez S. 2006 Sonic hedgehog from the basal plate and the zona limitans intrathalamica exhibits differential activity on diencephalic molecular regionalization and nuclear structure. **Neuroscience** 143(1):129-140 3,427

PUBLICACIONES 2007

- Acosta MC., Luna C., Graff G., Meseguer VM., Viana F., Gallar J., Belmonte C. 2007 Comparative Effects of the Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Nepafenac on Corneal Sensory Nerve Fibers Responding to Chemical Irritation. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.** 48(1):182-188 3,766
- Aldea M., Mulet J., Sala S., Sala F., Criado M. 2007 Non-charged amino acids from three different domains contribute to link agonist binding to channel gating in a7 nicotinic acetylcholine receptors. **J. Neurochem.** 103(2):725-735 4,260
- Arellano JL., Espinosa A., Fairén A., Yuste R., DeFelipe J. 2007 Non-synaptic dendritic spines in neocortex. **Neuroscience** 145:464-469 3,427
- Barco A. 2007 The Rubinstein-Taybi syndrome: modeling mental impairment in the mouse. **Genes Brain Behav.** 6 (s1):32-39 4,385
- Basson MA., Echevarria D., Petersen C., Sudarov AM., Joyner AL., Mason IJ., Martinez S., Martin GR. 2007 Specific regions within the embryonic midbrain and cerebellum require different levels of FGF signaling during development. **Development** In press:- 7,764
- Belmonte C. 2007 Eye Dryness Sensations After Refractive Surgery: Impaired Tear Secretion or Phantom Cornea?. **J. Refractive Surg.** 23:598-602 2,097
- Benitez-del-Castillo JM., Acosta MC., Wassif MA., Diaz-Valle D., Gegundez JA., Fernandez C., Garcia-Sanchez J. 2007 Relation between Corneal Innervation with Confocal Microscopy and Corneal Sensitivity with Noncontact Esthesiometry in Patients with Dry Eye. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.** 48(1):173-181 3,766
- Berbel P., Obregon MJ., Bernal J., Escobar del Rey F., Morreale de Escobar G. 2007 Iodine supplementation during pregnancy: a public health challenge. **Trends Endocrinol. Metab.** 18(9):338-343 7,066
- Blanco MJ., Barrallo-Gimeno A., Aclote H., Reyes AE., Tada M., Allende ML., Mayor R., Nieto MA. 2007 Snail1a and Snail1b cooperate in the anterior migration of the axial mesoderm in the zebrafish embryo. **Development** 134(22):4073-4081 7,764
- Borrell V., Pujadas L., Simo S., Dura D., Sole M., Cooper JA., Del Rio JA., Soriano E. 2007 Reelin and mDab1 regulate the development of hippocampal connections. **Mol. Cell. Neurosci.** 36(2):158-173 4,607
- Botella-Lopez A., Madaria E., Candela A., Compañ A., Jover R., Perez-Mateo M., Felip V., Saez-Valero J. 2007 Reelin is overexpressed in the liver and plasma of bile duct ligated rats and its levels and glycosylation are altered in plasma of human with cirrhosis. **Int. J. Biochem. Cell Biol.** In press:- 4,804
- Boutet A., Esteban MA., Maxwell PH., Nieto MA. 2007 Reactivation of Snail genes in renal fibrosis and carcinomas: a process of reversed embryogenesis? **Cell Cycle** 6(6):638-642 3,214
- Bright DP., Aller MI., Brickley SG. 2007 Synaptic release generates a tonic GABA(A) receptor-mediated conductance that modulates burst precision in thalamic relay neurons. **J. Neurosci.** 27(10):2560-2569 7,453
- Cabanes C., Bonilla S., Tabares L., Martinez S. 2007 Neuroprotective effect of adult hematopoietic marrow stem cells in a mouse model of motoneuron degeneration. **Neurobiol. Dis.** 26(2):408-418 4,128
- Carney RS., Bystron I., Lopez-Bendito G., Molnar Z. 2007 Comparative analysis of extra-ventricular mitoses at early stages of cortical development in rat and human. **Brain Struct Funct** 212:37-54
- Castelan F., Mulet J., Aldea M., Sala S., Sala F., Criado M. 2007 Cytoplasmic regions adjacent to the M3 and M4 transmembrane segments influence expression and function of alpha7 nicotinic acetylcholine receptors. A study with single amino acid mutants. **J. Neurochem.** 100:406-415 4,260
- Colonques J., Ceron J., Tejedor FJ. 2007 Segregation of postembryonic neuronal and glial lineages inferred from a mosaic analysis of the Drosophila larval brain. **Mech. Dev.** 124:327-340 3,836
- Criado M., Mulet J., Castillo M., Aldea M., Sala S., Sala F. 2007 Interactions between loop 5 and beta-strand beta6' are involved in alpha7 nicotinic acetylcholine receptors channel gating. **J. Neurochem.** In press:- 4,260
- De Frutos CA., Vega S., Manzanares M., Flores JM., Huertas H., Martinez-Frias ML., Nieto MA. 2007 Snail1 is a transcriptional effector of FGFR3 signaling during chondrogenesis and achondroplasias. **Dev. Cell.** In press:- 13,523
- Erskine L., Herrera E. 2007 The retinal ganglion cell axon's journey: Insights into molecular mechanisms of axon guidance. **Dev. Biol.** 308(1):1-14 4,893
- Fairén A. 2007 Cajal and Lorente de Nò on cortical interneurons: coincidences and progress. **Brain Res. Rev.** 55:430-444 5,595

- Flames N., Pla R., Gelman DM., Rubenstein JL., Puelles L., Marin O. 2007 Delineation of Multiple Subpallial Progenitor Domains by the Combinatorial Expression of Transcriptional Codes. *J. Neurosci.* 27(36):9682-9695 7,453
- Fogarty M., Grist M., Gelman D., Marin O., Pachnis V., Kessaris N. 2007 Spatial Genetic Patterning of the Embryonic Neuroepithelium Generates GABAergic Interneuron Diversity in the Adult Cortex. *J. Neurosci.* 27(41):10935-10946 7,453
- Friedel RH., Kerjan G., Rayburn H., Schuller U., Sotelo C., Tessier-Lavigne M., Chedotal A. 2007 Plexin-B2 Controls the Development of Cerebellar Granule Cells. *J. Neurosci.* 27(14):3921-3932 7,453
- Gallar J., Acosta MC., Gutierrez AR., Belmonte C. 2007 Impulse Activity in Corneal Sensory Nerve Fibers after Photorefractive Keratectomy *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 48(9):4033-4037 3,766
- Garcia-Ayllon MS., Silveyra MX., Andreasen N., Brimijoin S., Blennow K., Saez-Valero J. 2007 Cerebrospinal fluid acetylcholinesterase changes after treatment with donepezil in patients with Alzheimer's disease. *J. Neurochem.* 101(6):1701-1711 4,260
- Garcia-Ayllon MS., Silveyra MX., Saez-Valero J. 2007 Association between acetylcholinesterase and β -amyloid peptide in Alzheimer's cerebrospinal fluid. *Chem.-Biol. Interact.* In press:- 1,800
- Garcia-Cabezas MA., Rico B., Sanchez-Gonzalez M., Cavada C. 2007 Distribution of the dopamine innervation in the macaque and human thalamus. *NeuroImage* 34(3):965-984 5,559
- Garcia-Frigola C., Carreres MI., Vega C., Herrera E. 2007 Gene delivery into mouse retinal ganglion cells by *in utero* electroporation. *BMC Dev. Biol.* 7(1):103-doi10.1186 3,512
- Garcia-Sanz N., Valente P., Gomis A., Fernández-Carvajal A., Fernández-Ballester G., Viana F., Belmonte C., Ferrer-Montiel A. 2007 A Role of the Transient Receptor Potential Domain of Vanilloid Receptor 1 in Channel Gating. *J. Neurosci.* 27(43):11641-11650 7,453
- Gil-Sanz C., Delgado-Garcia JM., Fairen A., Gruart A. 2007 Involvement of the mGluR1 receptor in hippocampal synaptic plasticity and associative learning in behaving mice. *Cereb. Cortex* doi:10.1093/10.1093 6,368
- Gimeno L., Martinez S. 2007 Expression of chick Fgf19 and mouse Fgf15 orthologs is regulated in the developing brain by Fgf8 and Shh. *Dev. Dyn.* 236(8):2285-2297 3,169
- Giner D., Lopez I., Villanueva J., Torres V., Viniegra S., Gutierrez LM. 2007 Vesicle movements are governed by the size and dynamics of F-actin cytoskeletal structures in bovine chromaffin cells. *Neuroscience* 146(2):659-669 3,427
- Giros A., Morante J., Gil-Sanz C., Fairen A., Costell M. 2007 Perlecan controls neurogenesis in the developing telencephalon. *BMC Dev. Biol.* 7(29):doi-10.1186 3,512
- Gomis A., Miralles A., Schmidt RF., Belmonte C. 2007 Nociceptive nerve activity in an experimental model of knee joint osteoarthritis of the guinea pig: Effect of intra-articular hyaluronan application. *Pain* 130(1-2):126-136 4,836
- Hammerle B., Tejedor FJ. 2007 A Novel Function of DELTA-NOTCH Signalling Mediates the Transition from Proliferation to Neurogenesis in Neural Progenitor Cells. *PLoS ONE* 2(11):e1169-doi10.1371
- Heitzmann D., Derand R., Jungbauer S., Bandulik S., Sterner C., Schweda F., Elwakil A., Lalli E., Guy N., Mengual R., Reichold M., Tegtmeyer I., Bendahhou S., Gomez-Sanchez CE., Aller MI., Wisden W., Weber A., Lesage F., Warth R., Barhanin J. 2007 Invalidation of TASK1 potassium channels disrupts adrenal gland zonation and mineralocorticoid homeostasis. *Embo J.* In press:- 10,086
- Hoareau C., Borrell V., Soriano E., Krebs MO., Prochiantz A., Allinquant B. 2007 APP cytoplasmic domain antagonizes reelin neurite outgrowth inhibition of hippocampal neurons. *Neurobiol. Aging* In press:- 5,599
- Korpi ER., Debus F., Linden AM., Malecot C., Leppa E., Vekovisheva O., Rabe H., Bohme I., Aller MI., Wisden W., Luddens H. 2007 Does ethanol act preferentially via selected brain GABA_A receptor subtypes? the current evidence is ambiguous. *Alcohol* 41(3):163-176 2,020
- Leal-Campanario R., Fairen A., Delgado-Garcia JM., Gruart A. 2007 Electrical stimulation of the rostral medial prefrontal cortex in rabbits inhibits the expression of conditioned eyelid responses but not their acquisition. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 104(27):11459-11464 9,643
- Lindemann O., Abolafia JM., Pratt J., Bekkering H. 2007 Coding Strategies in Number Space: Memory Requirements Inhibit Spatial-Numerical Associations. *Q. J. Exp. Psychol.* In press:-
- Lopez de Armentia M., Jancic D., Olivares R., Alarcon ER., Kandel ER., Barco A. 2007 CREB-mediated gene expression increases the intrinsic excitability of CA1 pyramidal neurons. *J. Neurosci.* In press:- 7,453
- Lopez de Armentia M., Sah P. 2007 Bidirectional synaptic plasticity at nociceptive afferents in the rat central amygdala. *J. Physiol.-London* 581(3):961-970 4,407
- Lopez I., Giner D., Ruiz-Nuno A., Fuentealba J., Viniegra S., Garcia AG., Davletov B., Gutierrez LM. 2007 Tight coupling of the t-SNARE and calcium channel microdomains in adrenomedullary slices and not in cultured chromaffin cells. *Cell Calcium* 41(6):547-558 4,118
- Lopez-Bendito G., Flames N., Ma L., Fouquet C., Di Meglio T., Chedotal A., Tessier-Lavigne M., Marin O. 2007 Robo1 and Robo2 Cooperate to Control the Guidance of Major Axonal Tracts in the Mammalian Forebrain. *J. Neurosci.* 27(13):3395-3407 7,453
- Luque JM. 2007 Puzzling out the reeler brainteaser: Does reelin signal to unique neural lineages? *Brain Res.* 1140:41-50 2,341
- Malkia A., Madrid R., Meseguer V., De la Peña E., Valero M., Belmonte C., Viana F. 2007 Bidirectional shifts of TRPM8 channel gating by temperature and chemical agents modulate the cold sensitivity of mammalian thermoreceptors. *J. Physiol.-London* 581(1):155-174 4,407
- Maravall M., Petersen RS., Fairhall AL., Arabzadeh E., Diamond ME. 2007 Shifts in Coding Properties and Maintenance of Information Transmission during Adaptation in Barrel Cortex. *PLoS. Biol.* 5(2):e19-doi10.1371/14.101
- Martinez S., Escamez T., Vieta E., Tabares-Seisdedos R. 2007 95. Martinez S., Escámez T., Vieta E. and Tabarés-Seisdedos, R. Neurodevelopmental mechanisms underlying psychosis. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 22:S1-S7 3,080
- Montemurro MA., Panzeri S., Maravall M., Alenda A., Bale MR., Brambilla M., Petersen RS. 2007 Role of precise spike timing in coding of dynamic vibrissa stimuli in somatosensory thalamus. *J. Neurophysiol.* 98(4):1871-1882 3,652
- Morales AV., Acloque H., Ocana OH., de Frutos CA., Gold V., Nieto MA. 2007 Snail genes at the crossroads of symmetric and asymmetric processes in the developing mesoderm. *EMBO Rep.* 8(1):104-109 8,175
- Nieto MA. 2007 The Epithelial- Mesenchymal Transitions in development and disease: old views and new perspectives. *Int. J. Dev. Biol.* In press:- 3,577
- Nowak LG., Sanchez-Vives MV., McCormick DA. 2007 Lack of orientation and direction selectivity in a subgroup of fast spiking inhibitory interneurons: cellular and synaptic mechanisms and comparison with other electrophysiological cell types. *Cereb. Cortex* doi:10.1093/10.1093 6,368
- Oliva JM., Manzanares J. 2007 Gene transcription alterations associated with decrease of ethanol intake induced by naltrexone in the brain of wistar rats. *Neuropsychopharmacology* 32(6):1358-1369 5,889
- O'Mara SM., Sanchez-Vives MV., Brotons-Mas JR., O'Hare E. 2007 Roles for the Subculum in Spatial Information Processing, Memory, Motivation and the Temporal Control Of Behaviour. *Prog. Neuropyschopharmacol. Biol. Psychiatry* In Press:- 2,584
- Palomero T., Sulis ML., Cortina M., Real PJ., Barnes K., Ciofani M., Caparros E., Bateau J., Brown K., Perkins SL., Bhagat G., Agarwal AM., Basso G., Castillo M., Nagase S., Cordon-Cardo C., Parsons R., Zúñiga-Pflucker JC., Dominguez M., Ferrando A. 2007 Mutational loss of PTEN induces resistance to NOTCH1 inhibition in T-cell leukemia. *Nat. Med.* 13(10):1203-1210 28,588
- Pertusa M., Morenilla-Palao C., Carteron C., Viana F., Cabedo H. 2007 Transcriptional control of cholesterol of biosynthesis in Schwann cells by axonal neuregulin 1. *J. Biol. Chem.* 282(39):28768-28778 5,808
- Pombero A., Valdes L., Vieira C., Martinez S. 2007 Developmental mechanisms and experimental models to understand forebrain malformative diseases. *Genes Brain Behav.* 6(1):45-52 4,385
- Puccini GD., Sanchez-Vives MV., Compte A. 2007 Integrated Mechanisms of Anticipation and Rate-of-Change Computations in Cortical Circuits. *PLoS Comput. Biol.* 3(5):e82-doi10.1371 4,914
- Puelles E. 2007 Genetic control of basal midbrain development. *J. Neurosci. Res.* En prensa:- 3,476
- Reig R., Sanchez-Vives MV. 2007 Synaptic Transmission and Plasticity in an Active Cortical Network. *PLoS ONE* 2(8):e670-doi10.1371
- Rivera R., Rozas JL., Lerma J. 2007 PKC-dependent autoregulation of membrane kainate receptors. *Embo J.* 26:4359-4367 10,086
- Rodrigo R., Erceg S., Rodriguez-Diaz J., Saez-Valero J., Suarez I., Felipe V. 2007 Glutamate-induced activation of nitric oxide synthase is impaired in cerebral cortex *in vivo* rats with chronic liver failure. *J. Neurochem.* 102(1):51-64 4,260
- Sala F., Nistri A., Criado M. 2007 Nicotinic Acetylcholine Receptors of Adrenal Chromaffin Cells. *Acta Physiol.* In press:-
- Sanchez-Vives MV., Descalzo VF., Reig R., Figueroa NA., Compte A., Gallego R. 2007 Rhythmic Spontaneous Activity in the Piriform Cortex. *Cereb. Cortex* In press:-
- Sanchez-Vives MV., Slater M., Moya F. 2007 Representación del esquema corporal e-boletín SENCI 1:14-19
- Seamari Y., Narvaez JA., Vico FJ., Lobo D., Sanchez-Vives MV. 2007 Robust Off- and Online Separation of Intracellularly Recorded Up and Down Cortical States. *PLoS ONE* 2(9):e888-doi10.1371
- Slater M., Frisoli A., Tecchia F., Guger C., Lotto B., Steed A., Pfurtscheller G., Leeb R., Reiner M., Sanchez-Vives MV., Verschure P. 2007 Understanding and Realizing Presence in the Presencia Project. *IEEE Comput. Graph. Appl.* 07-08:90-93 1,429
- Slater M., Sanchez-Vives MV. 2007 Observaciones extraídas de un estudio con realidad virtual utilizando el paradigma de obediencia de stanley Milgram. *Rev. Psicología* 1:1-4
- Sotelo C. 2007 Development of "Pinceaux" Formations and Dendritic Translocation of Climbing Fibers During the Acquisition of the Balance Between Glutamatergic and gamma-Aminobutyric Acidergic Inputs in Developing Purkinje Cells. *J. Comp. Neurol.* 506(2):240-262 3,831
- Stepanyants A., Hirsch JA., Martinez LM., Kisvarday ZF., Ferecsko AC., Chklovskii DB. 2007 Local Potential Connectivity in Cat Primary Visual Cortex. *Cereb. Cortex* En prensa:- 6,368
- Valdes-Sanchez L., Escamez T., Echevarria D., Ballesta JJ., Tabares-Seisdedos R., Reiner O., Martinez S., Geijo-Barrientos E. 2007 Postnatal alterations of the inhibitory sys-

naptic responses recorded from cortical pyramidal neurons in the Lis1/sLis1 mutant mouse. **Mol. Cell. Neurosci.** 35(2):220-229 4,607

Viosca J., Jancic D., Lopez-Atalaya JP., Benito E. 2007 Hunting for synaptic tagging and capture in memory formation. **J. Neurosci.** In press.: 7,453

Yabut O., Renfro A., Niu S., Swann JW., Marin O., D'Arcangelo G. 2007 Abnormal

laminar position and dendrite development of interneurons in the reeler forebrain. **Brain Res.** 1140:75-83 2,341

LIBROS

Libros 2006

Gomis A. Nociceptor, perireceptor element. **Encyclopedia of Pain.** Ed.: R.F.Schmidt & W.Willis. Springer-Verlag, Berlin. Cap

Herrera E., Mason CA. Evolution of crossed and uncrossed retinal pathways in mammals. **Evolution of Nervous System.** Ed.: Ed.JH Kaas. Academic Press. Oxford. Cap 3

Marin O., Lopez-Bendito G. Neuronal Migration. **Evolution of Nervous Systems. Volumen: History of Ideas, Basic Concepts and Developmental Mechanisms.** Ed.: Striedter and Rubenstein eds. Elsevier. Cap

Molnar Z., Lopez-Bendito G., Blakey D., Thompson A., Higashi S. The earliest thalamocortical interactions. **Development and Plasticity in Sensory Thalamus and Cortex.** Ed.: Springer, NY. Cap 4

Pawlak M., Belmonte C., Schmidt RF. The modulatory effect of hyaluronan derivatives on activity of fine afferent fibres in knee joint of the rat. **Actual progress in clinical rehabilitation (original in polish)** Ed.: Monographs of AWF Poznan. Ed. Barinow-Wojewodzki. Cap 370

Sotelo C., Belmonte C. La obra Científica de Cajal. **Santiago Ramón y Cajal. Premio Nobel, 1906.** Ed.: Sociedad Estatal de Conmemoraciones Culturales. Ed.Juan Fernandez Santaren. Cap I

Urbano FJ., Lerma J. The glutamate-gated ion channel receptor superfamily: the kainate type. **Biophysical aspects of ligand gated ion channel superfamilies.** Ed.: H.Arias Ed.Research Signpost.India. Cap 17

Libros 2007

Barco A., Jancic D., Kandel ER. CREB-dependent transcription and synaptic plasticity **Transcriptional Regulation by Neuronal Activity.** Ed.: Dudek, Sezena (Ed); Springer Cap I"

Barco A., Lopez de Armentia M. El Cerebro Plástico. **Viaje al Universo Neuronal.** Ed.: FECYT - Fundación Española para la Ciencia y Tecnología. Año Ciencia 2007. Cap 4

SEMINARIOS:

Seminarios Científicos

Transporte intracelular de los receptores AMPA. Un mecanismo de plasticidad sináptica. **José Esteban** Dept.Pharmacology - University of Michigan - USA 1/9/2006

What can synaptic noise tell us about cortical activity? **Alain Destexhe** Unité de Neurosciences Intégratives et Computationalles, CNRS, Gif-sur-Yvette, France 1/24/2006

Consequences of AMPA receptor subunit composition for drug-induced reinforcement and addictive behaviour: A focus on Dopamine-synthesizing neurons **Dr. Carles Sanchis-Segura** Laboratorio de psicofarmacología del etanol. Universitat Jaume I. Castellón. 1/26/2006

Deciphering the roadmap to the cortex **Dr. Orly Reiner** Department of Molecular Genetics. The Weizmann Institute of Science. Rehovot, Israel 2/16/2006

Role of neurotrophins in inflammatory pain **Dr. Lorne Mendell** Department of Neurobiology and Behavior. State University of New York at Stony Brook. USA. 3/15/2006

Localización dendrítica y traducción local de engrailed-I **Dra. Mari Luz Montesinos** Depto Fisiología Médica y Biofísica. Universidad de Sevilla 3/30/2006

Multiphoton optical approaches to neuronal function in vitro and in vivo **Dr. Samuel S.-H. Wang** Dept Molecular Biology. Princeton University. Princeton, NJ. USA 4/3/2006

Conceptos básicos en regeneración cardiaca **Dra. Ana Sánchez** Instituto de Biología y Genética Molecular. Universidad de Valladolid - CSIC.Valladolid 5/25/2006

Rubber hands, Pinocchio noses, and illusory limb movement : Imaging the neural substrate of one's own body **Dr. H.Henrik Ehrsson** Wellcome Department of Imaging Neuroscience, Institute of Neurology, University College London, London, Reino Unido 5/29/2006

New mechanisms of head formation and ventral cleft closure: Two hearts, believing in just one mind. **Joaquim Egea** Department of Molecular Neurobiology; Max-Planck Institute of Neurobiology; Am Klopferspitz, 18A; 82152, Martinsried (Munich), Germany 6/22/2006

Cannabinoids disrupt synchrony and spatial representation in the Hippocampus **Dr. David Robbe** Center for Molecular and Behavioral Neuroscience. Rutgers University. New Jersey, USA 6/28/2006

Belmonte C. La obra de Cajal, cien años después. **Santiago Ramón y Cajal. (MEC)** Ed:Ed.Amador Schüller Perez. Instituto de España. MEC. Cap I

Belmonte C. "Eye Pain Receptors; Ocular Pain Receptors; Eye Nociceptors." **Encyclopedia of Pain.** Ed:R.F.Schmidt & W.Willis. Springer-Verlag, Berlin. Cap 2

Belmonte C. La creación de la Facultad de Medicina y Los inicios de la investigación en la Facultad de Medicina de la Universidad Miguel Hernández de Elche. **25º aniversario de la creación de la Facultad de Medicina.** Ed.:Universidad Miguel Hernández, Elche. Cap 2

Belmonte C.,Viana F. "Section Editor "Transduction and Encoding of Noxious Stimuli." **Encyclopedia of Pain.** Ed: R.F.Schmidt & W.Willis. Springer-Verlag, Berlin. Cap 3

Belmonte C.,Viana F. Nociceptor Responses. **New Encyclopedia of Neuroscience.** Ed.: Ed.Larry R.Squire. Elsevier, Oxford UK. Cap I

Botella-Lopez A., Saez-Valero J. Alzheimer's and Reelin. **"Reelin Glycoprotein; Structure, Biology and Roles in Health Disease."** Ed.: Fatemi, S.H. (Ed.) ,Springer. Cap I

Cano A.,Nieto MA. Snail transcription factors. **Cancer Encyclopedia.** Ed.:Abbe Pub Asn of Washington Dc Cap *

Gomis A. Perireceptor elements. **Encyclopedia of Pain.** Ed: R.F.Schmidt & W.Willis. Springer-Verlag, Berlin. Cap I Martínez S. La Corteza Cerebral y las funciones mentales superiores. **Viaje al Universo Neuronal.** Ed.: FECYT - Fundación Española para la Ciencia y Tecnología.Año Ciencia 2007. Cap 7

Sanchez-Vives MV., Reig R.,Winograd M., Descalzo VF. An active cortical network in vitro. **Mechanisms of Spontaneous Active States in the Neocortex.** Ed.: Igor Timofeev. Cap *

NMDA receptors located extra synaptically mediate excitotoxic neuronal death. **Dr. Alain Buisson** CNRS: Centre Ciceron. Caen, France 6/28/2006

Temporal Coding via Synaptic Facilitation **Dr. Dietmar Schmitz** Neuroscience Research Center. Charité - Universitätsmedizin Berlin. Alemania 9/27/2006

What fMRI can tell us about neural mechanisms of visual attention **Dr. Jens Schwarzbach** Functional NeuroImaging Laboratory. Center for Mind Brain Sciences University of Trento. Italia 9/29/2006

Consequences of AMPA receptor subunit composition for drug-induced reinforcement and addictive behaviour: A focus on Dopamine-synthesizing neurons **Dr. Carles Sanchis-Segura** Laboratorio de psicofarmacología del etanol. Universitat Jaume I. Castellón. 10/26/2006

Conditional transgenic approaches to study the role of the cAMP/PKA signaling pathway in learning and memory processes **Dra. Carolina Isoegas** Department of Pharmacology .University of Pennsylvania, USA 12/20/2006

Functional Characteristics of Regenerating Afferent Nerve Fibers Under Chronic Conditions **Dr. Wilfrid Jähnig** Physiologisches Institut. Christian-Albrechts-Universität. Kiel. Alemania. 1/15/2007

Symposium SENC-INA **Varios** SENC-INA 2/2/2007

La correlación entre neuronas aumenta con la frecuencia de disparo **Dr. Jaime de la Rocha** Center for Neural Science. New York University.USA 4/17/2007

Cell migration controlled by Notch during vascular formation. **Yoshiko Takahashi** Nara Institute of Science and Technology (NAIST) NARA, Japan 4/17/2007

Functional roles of cation-chloride cotransporters in primary sensory neurons **Dr. Francisco Javier Alvarez-Leefmans** Department of Pharmacology and Toxicology.Wright State University. Dayton, Ohio.USA 5/21/2007

The 5-HT3 receptor, a model Cys-loop neurotransmitter receptor **Dr. Sarah Lummis** Department of Biochemistry. University of Cambridge. Reino Unido 5/25/2007

Molecular control of visual system development **Dr. Robert Hindges** MRC Centre for Developmental Neurobiology. Kings College London. United Kingdom 6/22/2007

Mecanismos Inductores de Déficits Cognitivos en Modelos de Alzheimer **Jorge J. Palop** Gladstone Institute of Neurological Disease. University of California San Francisco 9/21/2007

Dynamical properties of cortical excitation and inhibition during ongoing and sensory evoked activities **Ilan Lampi** Dept. Of Neurobiology. Weizmann Inst. Of Science Rehovot, Israel 10/22/2007

La actividad de la p38 MAP Kinasa es necesaria para la mielinización **Guillermo Almaran** Departamento de Farmacología. Universidad de McGill. Montreal 10/30/2007

Seminarios Programa Doctorado

Modulación de vías espinales por la corriente de potasio tipo "M" **José Antonio López García** Departamento de Fisiología, Universidad Alcalá de Henares, Madrid 1/20/2006

Genetic control of dopaminergic neurons **Wolfgang Wurst** Institute of Developmental Genetics, GSF Research Center, München-Neuherberg, Alemania 2/3/2006

Electrofisiología y cáncer: Eag1 **Dr. Luis Pardo** Max-Planck-Institute for Experimental Medicine. Molecular Biology of Neuronal Signals. Göttingen. Alemania 2/10/2006

Neuronal encoding of texture in the rat whisker system **Dr. Mathew Diamond** Scuola Internazionale Superiore di Studi Avanzati, Trieste, Italia 2/17/2006

Neurofisiología de la atención selectiva: un modelo computacional **Dr. Albert Compte** Instituto de Neurociencias de Alicante 2/24/2006

Patogénesis y reversibilidad de la enfermedad de Huntington **Dr. José J. Lucas** Centro de Biología Molecular Severo Ochoa - UAM-CSIC - Madrid 3/3/2006

Toward a Stem Cell Therapy for Parkinson's Disease **Dr. Anders Björklund** Wallenberg Neuroscience Center, Division of Neurobiology, Lund University, Suecia 3/10/2006

Axon guidance in the vertebrate visual pathway **Dr. Christine Holt** Department of Anatomy, University of Cambridge, Reino Unido 3/17/2006

Signalling and the biology of rhomboids **Dr. Matthew Freeman** MRC Laboratory of Molecular Biology, Cambridge, Reino Unido 3/31/2006

Bayesian Inference with spiking neurons **Sophie Deneve** Institut des Sciences Cognitives, Lyon, Francia 4/7/2006

Drosophila glial cells: from development to cytoskeleton **Dr. Christian Klämbt** Institut fuer Neurobiologie, Universität Münster, Alemania 4/21/2006

Loss of axon regeneration capacity during Purkinje cell development **Dr. Isabelle Dusart** Université Pierre et Marie Curie, CNRS UMR 7012, Paris (Francia) 5/12/2006

Participación de la sinapsis CA3-CA1 en el aprendizaje asociativo del ratón **Dra Agnès Gruart** Depto de Fisiología, Anatomía y Biología Celular. Univ Pablo de Olavide, Sevilla 5/19/2006

Regulación del calcio por las organelas intracelulares **Dr. Javier García Sancho** Instituto de Biología y Genética Molecular. Universidad de Valladolid - CSIC. Valladolid 5/26/2006

Regulación transcripcional, plasticidad sináptica y memoria: CBP y la ruta de CREB **Dr. Angel Barco** Instituto de Neurociencias de Alicante 6/2/2006

Boundary formation and neurogenesis in the zebrafish hindbrain **Dr. David Wilkinson** The National Institute for Medical Research. Mill Hill, London. Reino Unido 6/9/2006

Un umbral es un umbral: mecanismos de disparo en neuronas y circuitos **Dra. Liset Menéndez de la Prida** Departamento de Investigación. Hospital Ramón y Cajal. Madrid 6/16/2006

Apoptosis y transformaciones tumorales en Drosophila **Dr. Ginés Morata** Centro de Biología Molecular Severo Ochoa. UAM-CSIC. Madrid 6/30/2006

Desórdenes de la alimentación: entendiendo las bases moleculares de una enfermedad de princesas **Dr. Xavier Estivill** Centro de Regulación Genómica. Universidad Pompeu Fabra. Barcelona. 7/14/2006

Nuevos modelos animales para el estudio de las anomalías visuales asociadas al albinismo **Dr. Lluís Montoliu** Depto Biología Molecular y Celular. Centro Nacional de Biotecnología. CSIC. Madrid 10/19/2006

Bases fisiológicas del aprendizaje motor y cognitivo **Dr. José María Delgado** División de Neurociencias. Universidad Pablo de Olavide. Sevilla 10/27/2006

Papel de los factores de transcripción hth/Meis durante el crecimiento y especificación de los ojos de Drosophila y el pez cebra **Dr. Fernando Casares** Centro Andaluz de Biología del Desarrollo. Universidad Pablo de Olavide – CSIC. Sevilla 11/10/2006

Laminating the hippocampus **Dr. Michael Frotscher** Anatomisches Institut, Albert-Ludwigs Universität, Freiburg. Alemania 11/17/2006

Neuronal nicotinic acetylcholine receptors: molecular and pharmacological characterization **Dr. Neil Millar** Department of Pharmacology. University College London. Reino Unido 11/24/2006

Nuevas dianas para la dopamina cerebral en el tálamo de primates **Dra. Carmen Cavada** Departamento de Morfología. Universidad Autónoma de Madrid. 12/15/2006

Los genes Snail en la morfogénesis y la homeostasis tisular **Dra. Angela Niet** Instituto de Neurociencias de Alicante. CSIC-UMH 1/12/2007

Papel de los sistemas opioide y cannabinoides en la vulnerabilidad por el consumo de alcohol y en el tratamiento de la deshabituación en modelos animales **Dr. Jorge Manzanares** Instituto de Neurociencias de Alicante 1/19/2007

Elements of a neurobiological theory of hippocampal function in memory **Dr. Richard G. Morris** Division of Neuroscience. School of Biomedical Sciences. University of Edinburgh. Escocia 1/26/2007

Genetic analysis of the endocannabinoid system in mice: From synaptic plasticity to behaviour **Dr. Beat Lutz** Institute of Physiological Chemistry and Pathobiochemistry. Johannes Gutenberg-University Mainz. Mainz. Alemania 2/9/2007

Why pain gets worse: molecular mechanisms of sensitization **Dr. Peter McNaughton** Department of Pharmacology. University of Cambridge. Reino Unido 2/16/2007

Estrés y mecanismos de formación de memorias **Dra. Carmen Sandi** Brain Mind Institute. Lausanne. Suiza 2/23/2007

From muscles to neurons: getting to grips with developing behaviour in the Drosophila embryo **Dr. Michael Bate** Department of Zoology. University of Cambridge. United Kingdom 3/2/2007

E(Spl) transcription factors and neurogenesis control in the zebrafish embryonic and adult brain **Dra. Laure Bally-Cuif** Institute of Developmental Genetics GSF. National Research Center for Environment and Health. Neuherberg, Alemania 3/9/2007

Pain processing - what the brain tells the spinal cord **Dr. Anthony Dickenson** Dept Pharmacology. University College. London. Reino Unido. 3/16/2007

How vertebrate nerves switch to saltatory conduction **Dr. Peter Brophy** Centre for Neuroscience Research, University of Edinburgh, Escocia, Reino Unido 3/30/2007

Imaging the developmental mechanics of the vertebrate embryo **Dr. Scott Fraser** Biological Imaging Center. California Institute of Technology. Pasadena. California. USA 4/10/2007

Bi-directional cell-cell communication in axon guidance and synaptic plasticity **Dr. Rüdiger Klein** Max-Planck-Institute für Neurobiologie. Martinsried. Alemania 4/13/2007

Possible role of pannexin 2 in neuroprotection after cerebral ischemia **Dr. Federico Cicirici** Dipartimento di Scienze Fisiologiche, Facoltà di Farmacia, Università degli Studi di Catania. Sicilia. Italia 4/27/2007

Mechanisms of development and evolution of the cerebral cortex **Dr. Pierre Vanderhaeghen** Institute of Interdisciplinary Research (IRIBHM). University of Brussels. Bélgica 5/4/2007

New tricks at old structures: novel forms of plasticity in hippocampus **Dr. Pablo Castillo** Department of Neuroscience. Albert Einstein College of Medicine. NY. USA 5/11/2007

CLC chloride channels and transporters - roles in endosomes and lysosomes as revealed by disease and biophysics **Dr. Thomas Jenisch** Laboratory of physiology and pathology of ion transport. Charité - Universitätsmedizin Berlin. Berlin. Alemania 5/18/2007

The earliest cortical circuits **Dr. Zoltán Molnár** Department of Physiology, Anatomy and Genetic. University of Oxford. Reino Unido. 6/11/2007

"Firing" and "Waving" in the Neocortex **Dr. Maxim Volgushev** Dept. Neurophysiology. Ruhr-University Bochum. Alemania 6/8/2007

TrkB as a possible interface for the co-occurrence of panic disorder and substance abuse as revealed by a mouse model of panic disorder **Dra. Mara Dierssen** Centro de Regulación Genómica. Barcelona 6/15/2007

Genetics of Neuronal Connectivity in the Drosophila Visual System **Dr. Bassem Hassan** Department of Molecular and Developmental Genetics. University of Leuven. Lovaina, Bélgica 6/29/2007

Synaptic transmission and plasticity in the basolateral amygdala. **Pankaj Sah** The Queensland Brain Institute, University of Queensland, Santa Lucia, Australia 9/28/2007

Molecular mechanisms of repression; from animal patterning to molecular structures. **David Ish-Horowicz** London Research Institute, Cancer Research UK 10/2/2007

Impacto de la acumulación intracelular del peptido Abeta amyloid en neuronas. Relevancia para la terapéutica de la enfermedad de Alzheimer. **Claudio Cuello** Dept. of Pharmacology and Therapeutics. McGill University. Montreal, Quebec. Canadá 10/4/2007

Cellular and molecular mechanisms of memory consolidation and reconsolidation **Sergey Laroche** Universidad de París-Sud, France 10/26/2007

The role of the nuclear receptor talless in neurogenesis and brain tumor formation **Gunter Shutz** Dept. Molecular Biology of the Cell I. German Cancer Research Center. Heidelberg, Germany 11/9/2007

Processing of activity patterns by neuronal circuits in the olfactory system **Rainer Friedrich** Friedrich-Miescher-Institute Basel, Switzerland 11/16/2007

From synapse to behaviour: rapid modulation of defined neuronal populations through engineered GABA_A receptors **Williams Wisden** Institute of Medical Sciences, University of Aberdeen, Aberdeen, Scotland, United Kingdom 11/23/2007

New imaging and computational tools for developmental biology **James Sharp** Centro de Regulación Genómica. Barcelona. España 11/30/2007

Comparative genomics for the study of development, evolution and genetic diseases **Jose Luis Gómez-Skarmeta** Centro Andaluz de Biología del Desarrollo, UPO-CSIC, Sevilla 12/14/2007

Seminarios Científico-Técnicos

Presente y futuro de la medicina molecular **Juan Carlos López** NATURE MEDICINE 5/17/2006

siRNA – Una herramienta poderosa para elucidar las funciones de los genes **Samina Ansari** Pharmacon RNA Technologies 11/16/2006

3D reconstruction of Neurons and serial sections **Dr. Reinhard Braul** Micro-BrightField 11/22/2007

Seminarios

The Adapting Auditory System **Dr. David McAlpine** Ear Institute. University College London. U.K. 6/26/2007

Modifying Postnatal Brain Inhibitory Synapses **Elisa Calcagnotto** Universidade Federal de São Paulo-UNIFESP 10/10/2007

PREMIOS

Dra M. Dominguez Castellano: "Profesional 5 Estrellas", Alicante

Dra M. Dominguez Castellano: "Premio ALBERTO SOLS" en su XI convocatoria al mejor trabajo de investigación: ""Growth and specification on the eye are controlled independently by eyegone and eyeless in drosophila melanogaster"" publicado en Nature Genetics 1(36), enero 2004, páginas 31 a 39. Ayuntamiento de Sax (Alicante)

Dr J. Lerma Gómez: "Premio ALBERTO SOLS" en su XI Convocatoria a la mejor labor investigadora. Ayuntamiento de Sax (Alicante)

Dr. S. Martínez Pérez: "Socio de honor de ADEMA" ADEMA (Asociación de Esclerosis Múltiple de Alicante). Alicante

Dra A. Nieto Toledano: "Premio ALBERTO SOLS" en su XI Convocatoria a la mejor labor investigadora. Ayuntamiento de Sax (Alicante)

TESIS DOCTORALES

Raquel García López Estudio experimental de las regiones prospectivas y la migración celular en diencéfalo de aves *Salvador Martínez Pérez*

Vanessa Fernández Descalzo Papel de las corrientes iónicas neuronales lentes en el procedimiento sensorial y en la actividad de la red cortical *Maria Victoria Sanchez Vives, Roberto Gallego Fernandez*

Daniel Giner Sánchez Dinámica del citoesqueleto durante la secreción por microscopía de luz transmitida en células cromafines bovinas *Luis Miguel Gutierrez Perez*

Francisco Castelán Mecanismos moleculares que modulan la expresión funcional de receptores nicotínicos neuronales: importancia de dominios citoplasmáticos y efectos de la proteína RIC-3 *Manuel Criado Herrero*

Maria Lourdes Valdés Estudio experimental de la estructura y función de la corteza *Salvador Martínez Pérez*

Chistelle Carteron Señales axonales y mielinización: explorando la familia de las neurregulinas *Hugo Cabedo Martí, Antonio Ferrer Montiel*

Antonio Jiménez Beristain Induction of midbrain dopaminergic neurons from embryonic stem cells for application in cell therapy *Carmen de Felipe Fernandez*

Eva Herrero Herranz Papel del canal de potasio operado por voltaje KV1.4 En desarrollo de neuronas y oligo dendrogía y su implicación en la remielinización en la encefalomielitis autoinmune experimental *Walter Stühmer*

Francisco José Gutiérrez Aviño Interacción entre las vías de Notch y JAK/STAT, y caracterización de nuevos genes en el control de crecimiento y canceren drosophila melanogaster *Maria Dominguez Castellano*

Maria Marta Arnold Procesamiento de la información sensorial en la corteza cerebral de animales cronicamente implantados *Maria Victoria Sanchez Vives*

Maria Beatriz Llamusi Troisi Análisis cuantitativo de la capacidad reparadora medular de la glía olfativa y modificación genética para evitar senescencia *Almudena Ramón Cueto*

Ramón Reig García Impacto de la actividad espontánea en la transmisión y plasticidad sináptica a corto plazo en la corteza cerebral *Maria Victoria Sanchez Vives*

Ana Isabel Pombero García Estudio experimental de los territorios prospectivos del telencéfalo y las migraciones neuronales en el tubo del embrión de pollo *Salvador Martínez Pérez*

Milena Winograd Actividad persistente en la corteza profrontal *Maria Victoria Sanchez Vives*

ACTIVIDADES

- **Reunión Navideña de Jóvenes Investigadores en el Extranjero.**
- **Semana de la Ciencia**, visita de estudiantes.
- **Semana del Cerebro.**
- **Jornadas de Aproximación Entre la Investigación Básica y Clínica**, con el Hospital Universitario de Sant Joan.
- **Asociación de Esclerosis Múltiple de Alicante (adEMa)**, Jornadas técnicas.
- **Jornadas Científicas del Instituto.**
- **Premio Europeo de Neurobiología del Desarrollo: Premio "Remedios Caro Almela"** del Instituto de Neurociencias de Alicante.
Dr. Barry Dickson (2006) y Dr. François Guillemot (2007)
- **"La televisión que viene. ¿Cómo funciona el otro lado de la pequeña pantalla?"**, conferencia.
- **Developmental Anatomy of the Mouse Embryo**, curso internacional.
- **VII Programa Marco de la Comisión Europea**, jornada de información.
- **Reunión de la Junta SENC**, minisimposio.
- **Reunión Española de Canales Iónicos (RECI)**, workshop.
- **X Aniversario de la European Dana Alliance**, conferencia.
- **Medalla de Oro del Instituto de Neurociencias a Dr. Carlos Belmonte**

<http://in.umh.es>
Tel.: +34 965 913 700
Fax: +34 965 919 561

Av. Santiago Ramón y Cajal, s/n.
03550, Sant Joan d'Alacant.
Alicante, España.



UNIVERSIDAD MIGUEL HERNANDEZ



CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS



INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS