



CSIC
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS



UNIVERSITAS
Miguel
Hernández



INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

MEMORIA 2008-2009





INDICE

4	SALUTACION
7	INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

8	UN POCO DE HISTORIA
9	DONDE ESTAMOS
10	QUE HACEMOS
11	ADONDE VAMOS
12	HITOS CIENTIFICOS
14	EL INSTITUTO EN CIFRAS

INVESTIGACION

16	UNIDADES DE INVESTIGACION
18	LINEAS DE INVESTIGACION
26	GRUPOS DE INVESTIGACION
72	PROGRAMA DE DOCTORADO
76	COLABORACIONES Y CONVENIOS
78	SERVICIOS COMUNES E INSTALACIONES
82	PUBLICACIONES
93	SEMINARIOS



Lineas de Investigación	Unidades de Investigación		
	NEUROBIOLOGIA DEL DESAROLLO	NEUROBIOLOGIA MOLECULAR	NEUROBIOLOGIA CELULAR Y DE SISTEMAS
NEUROGENESIS	36 Carmena, A. 44 Galcerán, J. 69 Tejedor, F.		
MIGRACION CELULAR Y GUIA AXONAL	33 Borrell, V. 46 García-Alonso, L. 50 Herrera, E. 54 López-Bendito, G. 58 Marín, O. 70 Moya, F. / Valdeolmillos, M. 64 Nieto, A.		
MORFOGENESIS	40 Domínguez, M. 58 Marín, O. 62 Martínez, S. / Sotelo, C. 64 Nieto, A.		
TRANSMISION SINAPTICA Y PLASTICIDAD	66 Rico, B.	29 Barco, A. 38 Criado, M. 49 Gutiérrez, L / Viniegra, S. 68 Sala, F. / Sala, S.	52 Lerma, J.
ESTRUCTURA Y FUNCION DE LOS CIRCUITOS NEURONALES	42 Fairen, A.		27 Almaraz, L. / Geijo, E. 32 Berbel, P. 35 Canals, S. 57 Maravall, M. 60 Martínez, L
TRANSDUCCION SENSORIAL Y NOCICEPCION			27 Almaraz, L. / Geijo, E. 30 Belmonte, C. / Gallego, R. / Viana, F. 45 Gallar, J. / Acosta, M. C. 48 Gomis, A.
PATOLOGIA DEL SISTEMA NERVIOSO		28 Ballesta, J. 34 Cabedo, H 39 De Felipe, C 43 Faura, C. 56 Manzanares, J. 67 Sáez, J. 69 Tejedor, F.	32 Berbel, P.



JUAN LERMA

Desde la elaboración de la memoria 2006-2007, el Instituto de Neurociencias (IN) se ha consolidado definitivamente como el más importante centro de investigación en Neurociencias de España. Como en años anteriores, el IN ha seguido aumentando el número de personas que trabajan en él, alcanzando una estabilización en este último año. Más importante, el examen de la productividad científica revela que ésta ha seguido en alza, llegándose a alcanzar valores de calidad llamativos, muy por encima de la media nacional y superando a centros equiparables de toda Europa.

En estos dos años y aunque algunos de nuestros investigadores contratados han abandonado el IN para seguir su carrera en otros centros o por otros derroteros (Alejandro Barrallo, Albert Compte, Minerva Giménez-Ribotta, Juan Luque, José A Ortiz), estamos contentos con las incorporaciones que han tenido lugar. Ello indica la existencia de un cierto recambio en el IN, tan necesario en la actividad científica. Por una parte, Víctor Borrell, Ana Carmena, Ana Gomis, Guillermina López-Bendito, Miguel Maravall y Javier Sáez han alcanzado el estatus de Científicos o Profesor Titulares desde su posición de contratados Ramón y Cajal. Por otra, Santiago Canals se ha incorporado al IN más recientemente como Científico Titular, alcanzándose la cuarentena de científicos de plantilla. Igualmente en estos dos años, Oscar Marin ha sido promovido a Profesor de Investigación; Carmen de Felipe y Luis Miguel Gutiérrez a Catedrático de Universidad; Félix Viana, Francisco Tejedor y Angel Barco a la categoría de Investigador Científico. Por otra, Mavi Sánchez-Vives, Profesora Titular, optó por el IDIBAPS para seguir sus estudios neurocomputacionales en Barcelona.

En el terreno de la clasificación del personal,

tenemos una proporción estable de 60% de mujeres y 40% de hombres, y el 20% de nuestro personal viene de otros países.

En el ámbito científico, el IN continúa progresando tanto en la captación de recursos como en su productividad, siguiendo la senda que nos habíamos marcado. Notable es que más de las $\frac{3}{4}$ partes del personal corresponde a contratos sufragados con fondos externos conseguidos por los investigadores de este centro de forma competitiva. Ello determina que la producción científica y el impacto internacional del IN sigan incrementándose, reflejando la alta dedicación de su personal a las tareas que tiene encomendadas. Y estos dos años han estado plagados de hallazgos relevantes, cumpliéndose la misión del IN de generar conocimiento en torno al cerebro y sus mecanismos. Estamos seguros que al lector le será interesante repasar la selección de estos hitos recogidos en una sección específica.

La comparativa de los cuatrienios 2000-03 y 2006-09, muestra la evolución del impacto científico del IN en el panorama científico internacional. En tanto que hemos incrementado el número de artículos en más del 60%, el impacto de los mismos, medido como citas recibidas en el periodo, se ha más que duplicado.

Estamos orgullosos de declarar que en estos dos años transcurridos, varios miembros del IN han conseguido reconocimientos significativos a su labor investigadora. Por una parte, Carlos Belmonte recibió el Premio Nacional de Medicina "Gregorio Marañón" 2008; María Domínguez obtuvo el Premio de la Fundación Cobos 2008 y Oscar Marín el III Premio Banco Sabadell a la Investigación Biomédica 2008. Por otra, ya en 2009, Angela Nieto fue galardonada con el Premio Rey Jaime

SALUTACION

INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

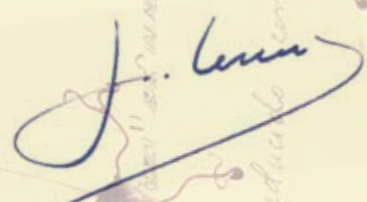
I de Investigación Básica y nombrada Miembro de la Academia Europaea; El diario Información nombró a Salvador Martínez "Importante del mes" y Onda Cero lo declaró "Illicitano en la Onda"; el que suscribe fue nombrado Presidente-electo de la Sociedad Española de Neurociencias (SENC), coincidiendo con el cumplimiento de mandato como Presidente de otro miembro del IN, Roberto Gallego. Además Oscar Marin ha sido elegido miembro de la European Molecular Biology Organization (EMBO), con lo que el IN suma ya 4 miembros de esta prestigiosa organización entre sus científicos. Por último hemos de mostrar nuestra alegría y orgullo con la obtención por parte de Guillermina López-Bendito de uno de los prestigiosos Starting Grants del European Research Council (ERC), que le permitirá desarrollar con plenas garantías sus trabajos sobre la plasticidad de la conexión tálamo-cortical. Ello recompensa la apuesta del IN por los jóvenes científicos y reafirma nuestra confianza en su futuro.

En 2009 se ha elaborado nuestro plan de actuación para el cuatrienio 2010-2013, que ahora comienza. El mismo ha sido evaluado por un panel internacional de expertos y aprobado con nota extraordinaria. En él se define lo que queremos ser, lo que tenemos, el diseño de nuestra estrategia y las necesidades para conseguir nuestros objetivos. En este camino que pretendemos decididamente seguir, se encuentra la de incorporar al Centro las técnicas más modernas que permitan a nuestros investigadores realizar los experimentos más punteros y avanzar en el conocimiento del cerebro en igualdad con nuestros colegas europeos o americanos. En este sentido, el IN está en el proceso de incorporar técnicas de última generación, como la imagen por Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de alto campo y la de selección de células asistida por fluorescencia (FACS). Esto va a significar una inversión en equipamiento científico de 2.2

millones de € en 2010, que se ha conseguido gracias al apoyo recibido del MICINN, la Generalitat Valenciana, el CSIC y la UMH. Estas tecnologías permitirán por un lado, obtener imágenes del cerebro en funcionamiento con una resolución espacial de décimas de milímetro; por otro, seleccionar y aislar células de acuerdo a la expresión de marcadores específicos, y que será determinante en la búsqueda de moléculas implicadas en el desarrollo de tumores, de enfermedades neuropsiquiátricas y degenerativas así como en el diseño de terapias celulares.

Un desarrollo importante durante este bienio ha sido el lanzamiento de un programa internacional de doctorado en el curso 2008-09, y que ahora está en el comienzo de su segunda edición. Hasta 31 estudiantes han sido admitidos al mismo, 10 de ellos financiados con cargo a nuestro programa CONSOLIDER.

La ciencia y concretamente la neurociencia está llamada a cambiar el modo de pensar y actuar de la sociedad del futuro y está llamada a modificar las actitudes y costumbres humanas de forma radical. Quiero agradecer a todos los que mediante su esfuerzo, en uno u otro puesto a lo largo de estos dos años, han contribuido a la misión del IN situándolo en el nivel científico en el que se encuentra, y a las instituciones a las que pertenecemos, CSIC y UMH, por el continuo apoyo a nuestra actividad investigadora.



Juan Lerma
Director

**DONDE ESTAMOS
QUE HACEMOS
ADONDE VAMOS
HISTORIA
2008 2009
IN**



INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS



UN POCO DE HISTORIA

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

En 1995, el Instituto de Neurociencias pasó a ser Unidad Asociada al Instituto Cajal del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), que desplazó a Alicante a sus dos primeros grupos de investigación. Un año después, el Instituto fué transferido, junto con la Facultad de Medicina, a la recién creada Universidad Miguel Hernández de Elche (UMH). Durante ese periodo, laboratorios y servicios del IN se estuvieron ubicados en el edificio de Departamentos de la Facultad de Medicina del Campus Universitario de San Juan. En 2000 el IN se convierte en un Centro Mixto de la UMH y el CSIC, mediante la firma de un convenio entre ambas instituciones. A partir de ese momento, se empieza a incorporar personal científico de plantilla del CSIC así como jóvenes investigadores reclutados a través del Programa Ramón y Cajal.



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

El IN se localiza en Sant Joan d'Alacant, un pueblo situado a 7 Km de la ciudad de Alicante, y a menos de 3Km de la línea de costa. La región disfruta de un agradable clima a lo largo de todo año. La ubicación del 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 más de 50 laboratorios de 60-70 m² asignados a los distintos grupos de investigación. Aproximadamente el 30% del espacio total se dedica a servicios comunes (ver gráfica Distribución de Superficies) y en ellos se emplazan sofisticadas instalaciones y equipos de uso común para la investigación neurocientífica. La planta sótano alberga un moderno animalario para ratones modificados genéticamente.

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

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 internacional de Doctorado en Neurociencias, declarado de excelencia por el Ministerio de Educación y pretende ser también un centro de referencia en el que colaboren científicos clínicos y básicos de las más variadas disciplinas y adscripción nacional e internacional.

Con la incorporación tanto de jóvenes investigadores como de investigadores seniors y de reconocido prestigio internacional, en los últimos años se ha producido un incremento significativo en personal. El IN acoge actualmente 40 investigadores de plantilla (21 pertenecientes a la Universidad, 19 del CSIC), 8 investigadores contratados, 142 investigadores pre y posdoctorales y 92 personas para el soporte técnico y administrativo (ver gráfica IN en Cifras: Personal).

El IN ha logrado ser un centro de investigación reconocido, tanto a nivel nacional como internacional, como lo evidencia la marcada participación de sus científicos en diversos programas nacionales y europeos, obtención de subvenciones y premios, etc. (ver gráfica Evolución de los Presupuestos). El número y calidad de sus publicaciones tanto en periodos anteriores como en los años 2008-2009 y su índice de impacto medio que se recogen en la gráfica Factores de Impacto sitúan al IN entre los centros de investigación biomédica de excelencia del país y con una clara competitividad a nivel europeo.

En 2009 el IN ha completado su primer Plan Estratégico, que a solicitud del CSIC elaboró a finales de 2005, y elaborado el II Plan Estratégico 2010-2013. En aquel quedó plasmado su proyecto de futuro para el quinquenio 2005-2009, En éste se han esbozado las líneas maestras para su consolidación, con el objetivo de convertirse en un centro de excelencia en el Area Europea de Investigación. Igualmente se reafirma la vocación de excelencia del Centro y su intención de reforzar y concretar algunas de las actuales líneas de investigación experimental dirigidas al estudio del sistema nervioso. Se aboga por avanzar hacia abordajes multidisciplinares y de sistemas y fortalecer la investigación del IN en torno a las patologías del sistema nervioso. Ello se llevará a cabo mediante la incorporación al IN de tecnología adecuada y la búsqueda de colaboraciones con hospitales y centros del sistema de salud. El desarrollo de plataformas tecnológicas punteras, como la de técnicas de imagen dirigidas al estudio y exploración del cerebro, es otra de las metas del IN. El instituto posee una clara vocación internacional y buscará la incorporación de científicos destacados de todos los países y la colaboración intensa con otros centros de investigación, particularmente los europeos.



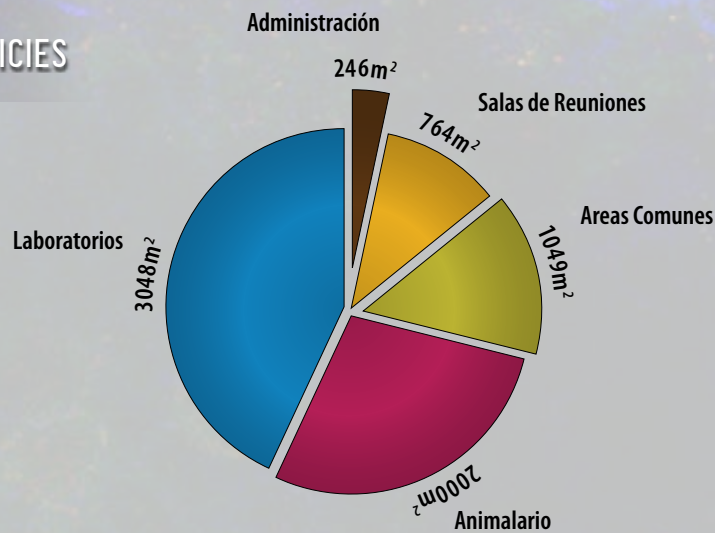
SELECCION DE LOS HITOS CIENTIFICOS MAS RELEVANTES DE

1. Se ha demostrado que el transductor de frío es el canal TRPA1 en neuronas viscerales (Fajardo et al., J. Neuroscience 2008). Se ha identificado este canal iónico como nueva diana molecular de la acción de las 1,4 dihidropiridinas, una extensa familia de fármacos ampliamente utilizados en el tratamiento de la hipertensión arterial y otras cardiopatías (Fajardo et al., Channels 2008) e identificado el canal TRPC5 como un transductor de estímulos osmo-mecánicos (Gomis et al., J Physiol 2008). Igualmente, se ha puesto de manifiesto que el balance en la expresión de los canales iónicos TRPA1 y Kv1 determina el umbral de frío en las neuronas viscerales (Fajardo et al., J. Neuroscience 2009).
2. Se ha demostrado por primera vez la implicación de mecanismos transcripcionales directos en el control de la migración neuronal. En este trabajo que ha merecido la portada de la revista Neuron, se identifica una nueva función postmitótica para un factor de transcripción clásicamente relacionado con la especificación de progenitores neurales (Nobrega-Pereira et al., 2008 Neuron 59:733-745).
3. Se ha puesto de manifiesto la función de la quimioquina CXCL12 y de su receptor CXCR4 para mediar la integración y distribución regional de las interneuronas corticales en la corteza cerebral (López-Bendito et al. 2008, J. Neurosci. 28:1613-24.).
4. Se ha descubierto una nueva función de la proteína PDZ Canoe/AF-6 como un regulador clave del proceso de división celular asimétrica (Speicher et al., 2008, Current Biology).
5. En la vía visual, las moléculas de guía axonal que contribuyen a la decisión de las fibras de cruzar o no la línea media para formar el quiasma óptico han sido previamente descritas, pero los mecanismos transcripcionales que controlan este proceso, no. En este sentido, se han identificado el programa genético –el factor de transcripción Zic2 y la molécula de guía axonal que éste regula, EphB1– que determina la decisión de las fibras visuales de no cruzar la línea media a su llegada al quiasma óptico (García-Frigola et al., Development 2008).
6. Se han alcanzado dos hitos importantes al esclarecer las bases neuronales de las respuestas táctiles del cerebro. Por una parte, se ha demostrado que las neuronas de la corteza cerebral son capaces de ajustar su sensibilidad para compensar en proporción exacta las variaciones en los estímulos sensoriales (Díaz-Quesada y Maravall, J. Neurosci. 2008). Por otra parte, se ha determinado la naturaleza de los mensajes codificados por las neuronas del principal núcleo talámico de relevo, que envía información táctil a la corteza. Las diferentes neuronas participan por igual en la codificación del estímulo, pero cada una transmite un tipo diferente de información, un mensaje diferente (Petersen et al., Neuron 2008).
7. En relación con la enfermedad de Alzheimer, se ha hallado una relación directa entre dos proteínas claves para el desarrollo de esta enfermedad, la presenilina 1, enzima implicada en la formación del β -amiloide, y la enzima colinérgica, acetilcolinesterasa (Silveyra et al., Mol Cell Biol 2008). Esta interrelación puede ser relevante para el desarrollo de terapias, ya que ambas son moléculas dianas para fármacos base de tratamiento del Alzheimer
8. Se ha demostrado por primera vez un desequilibrio colinérgico cerebral como consecuencia de un fallo hepático, hecho observado tanto en los cerebros de pacientes cirróticos como en los de rata con ligadura del conducto biliar, sugiriéndose que los inhibidores de la colinesterasa pueden ser usados para el tratamiento de las manifestaciones neurológicas asociadas al fallo hepático (García-Ayllón et al., Brain 2008).
9. Se ha demostrado que el receptor metabotrópico de glutamato mGlu1 regula la eficacia de las sinapsis excitadoras sobre células piramidales del hipocampo en ratones despiertos durante el aprendizaje asociativo (Gil-Sanz et al., Cerebral Cortex 2008).
10. Un estudio pionero ha mostrado la extraordinaria capacidad que posee el cerebro para restablecer conexiones axonales fundamentales como la proyección talamocortical, demostrando que la conexión de los axones talamocorticales visuales con su la corteza diana requiere de la expresión de una molécula implicada en procesos de guía axonal (Semaforina 6) (Little et al., Plos Biol 2009)

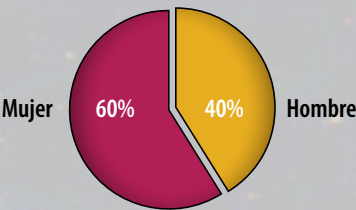
11. Se ha desvelado un factor fundamental para el control de la masa ósea en el adulto, ayudando a entender el origen de procesos patológicos de desmineralización. La actividad del gen *Snail* es necesaria para iniciar la diferenciación de los osteoblastos pero también deletérea para su diferenciación final. Así la activación continuada de *Snail* genera osteoblastos inmaduros, incapaces de calcificar la matriz ósea, produciendo defectos de la mineralización, enfermedad conocida como osteomalacia (De Frutos et al. EMBO J. 2009)
12. En un estudio interdisciplinar, se ha demostrado que los niveles de CREB modulan la plasticidad sináptica y excitabilidad neuronal en el hipocampo, así como las capacidades cognitivas y el comportamiento adictivo del animal. Además, el mal funcionamiento de esta ruta da lugar a neurodegeneración (Viosca et al., Learning and Memory 2009a; 2009b; Jançic et al. Cerebral Cortex 2009).
13. En colaboración con científicos de la Universidad Católica de Lovaina, se ha podido explicar los efectos irritantes de la nicotina en pacientes que utilizan parches de nicotina en terapias para dejar el hábito de fumar. El descubrimiento revela que la nicotina es un potente activador del canal iónico TRPA1 en las terminales nociceptivas (Talavera et al., Nat Neurosci, 2009).
14. Se ha encontrado que la proteína SNAP25 interacciona con los receptores sinápticos glutamatérgicos y juega un papel fundamental en el ajuste de la fuerza de la comunicación neuronal de manera prolongada, mostrándose que este proceso está finamente regulado por la propia actividad sináptica (Selak et al., Neuron 2009).
15. Se ha desarrollado un método para el estudio de la estructura de los circuitos neuronales que componen la corteza cerebral que permite describir la estructura sináptica completa de cualquier circuito cortical sin tener que recurrir a la reconstrucción microscópica de ese circuito. El nuevo método se basa en el concepto de “sinapsis potencial” y combina la reconstrucción tridimensional con métodos computacionales basados en análisis estadísticos sofisticados (Stepanyats et al, PNAS 2009).
16. Se ha establecido que una variante génica de neuregulina-I controla el número y la proliferación de células de Schwann en los nervios periféricos, y que la alteración en la señalización mediada por esta proteína puede estar implicada en el desarrollo de tumores en el sistema nervioso periférico, como neurofibromas o los Schwannomas (Gomez-Sanchez et al. J. Neurosci. 2009)
17. Demostración de que en madres ligeramente hipotiroxinémicas la falta de suplemento con yodo puede producir un retraso neurocognitivo significativo y que el suplemento con yoduro potásico desde el inicio de la gestación hasta el fin de la lactancia es fundamental para el normal desarrollo neurocognitivo de los niños (Berbel et al., Thyroid 2009).
18. Demostración de la función específica de la modulación epigenética de la transcripción en un número reducido de loci biológicamente relevantes sobre la plasticidad comportamental de larga duración inducida por drogas (Sanchis-Segura et al. Neuropsychopharmacology 2009).
19. Propuesta de un nuevo modelo de quimiotaxis en la guía direccional de interneuronas durante su migración, basado en la existencia de un proceso de guía que está bifurcado en su extremo. El análisis dinámico de la bifurcación muestra que las interneuronas responden a señales quimiotácticas mediante la estabilización de la rama mejor orientada con el gradiente, y no cambiando el ángulo del cono de crecimiento de las ramas (Martini et al. Development 2009).
20. Redefinición del proceso de la formación y función de un organizador morfogenético paradigmático, demostrando que los organizadores actúan como un nodo que integra la actividad de múltiples vías de crecimiento y de supresión tumoral (Gutierrez et al. EMBO Reports, 2009).

EL INSTITUTO EN CIFRAS

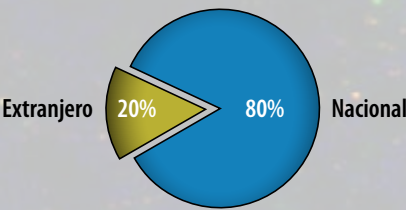
DISTRIBUCION DE SUPERFICIES



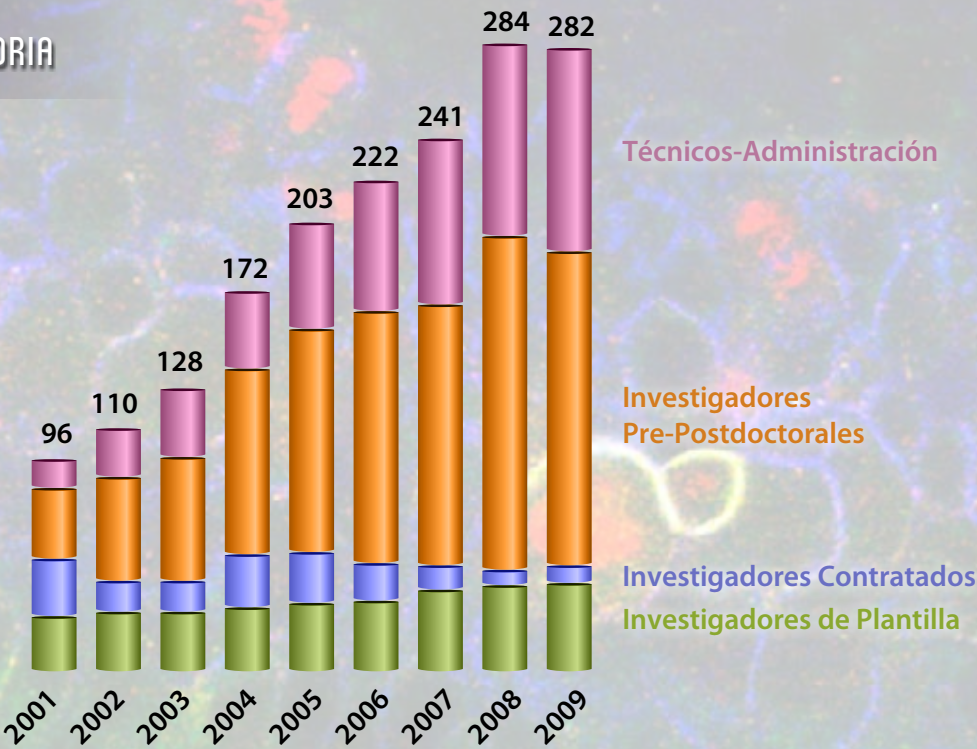
PERSONAL POR GENERO



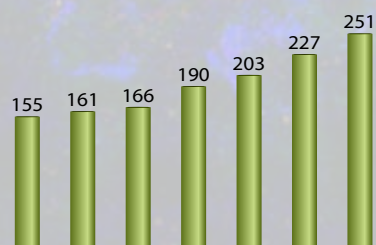
PERSONAL POR ORIGEN



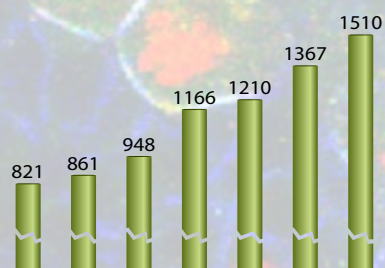
PERSONAL POR CATEGORIA



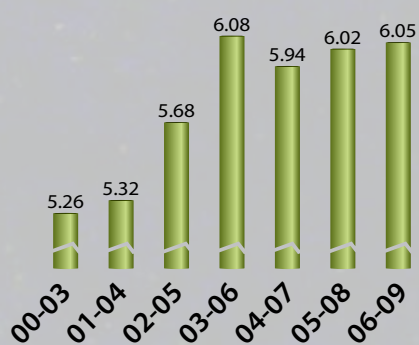
Número de Artículos Publicados



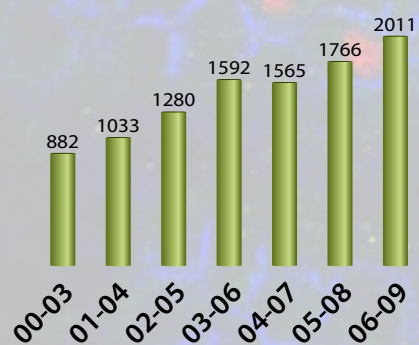
Factor de Impacto Acumulado



Factor de Impacto Medio

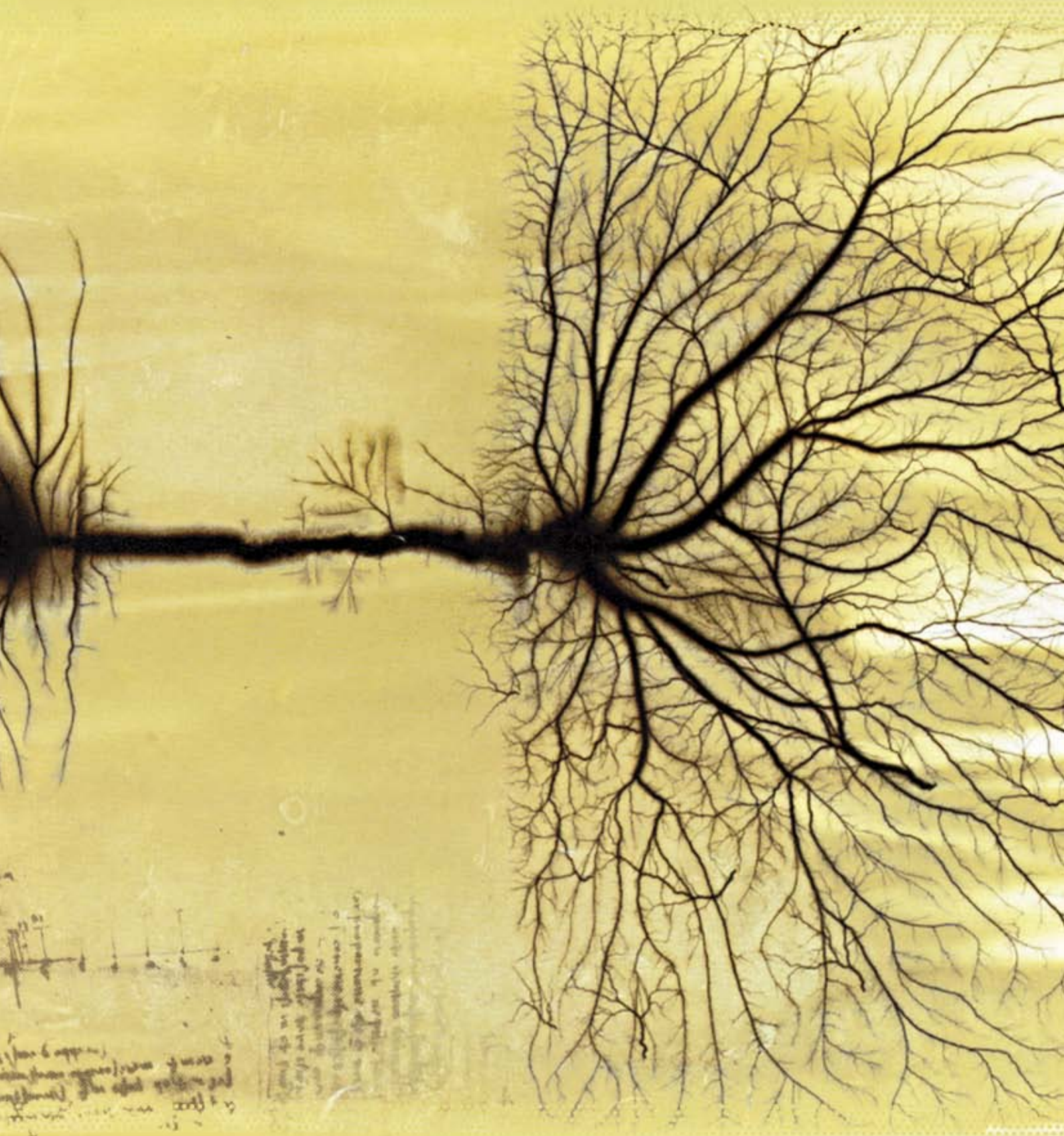


Citaciones



EVOLUCION DE LOS PRESUPUESTOS EN MILES DE EUROS







NEUROBIOLOGIA DEL DESARROLLO

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.

NEUROBIOLOGIA MOLECULAR

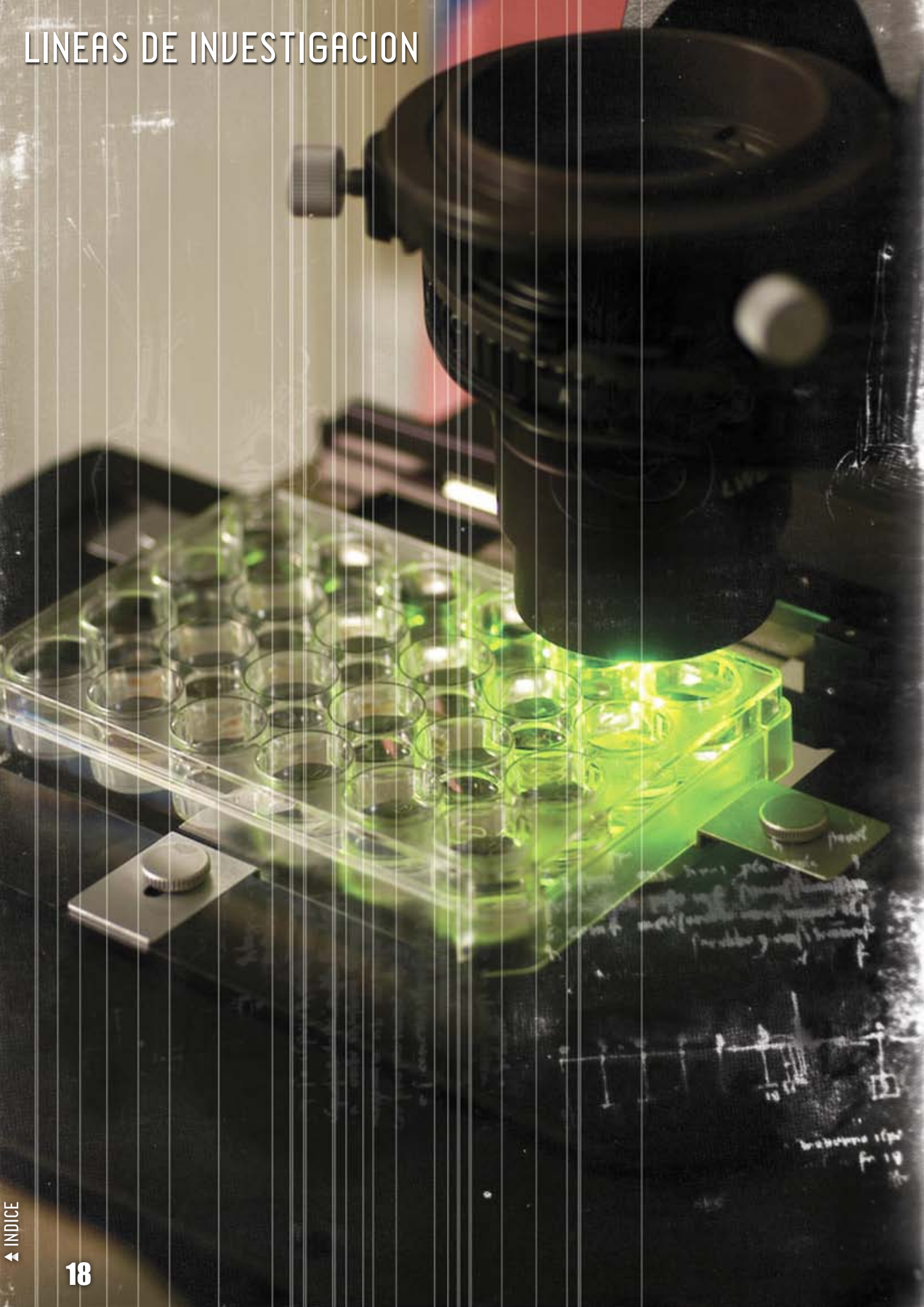
Director: Manuel Criado

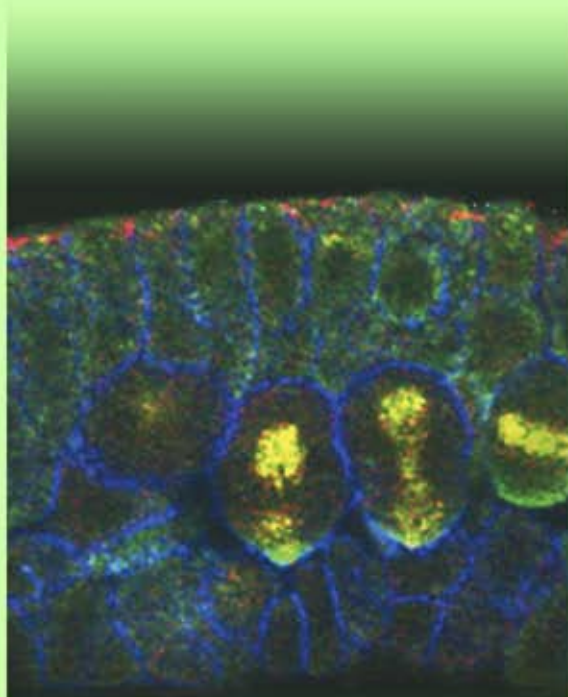
La Unidad de Neurobiología Molecular se dedica a la investigación de procesos esenciales para el funcionamiento del sistema nervioso desde una perspectiva molecular. Para ello utilizamos técnicas bioquímicas, biofísicas, farmacológicas y de genética y biología molecular, que son frecuentemente combinadas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

NEUROBIOLOGIA CELULAR Y DE SISTEMAS

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.





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.

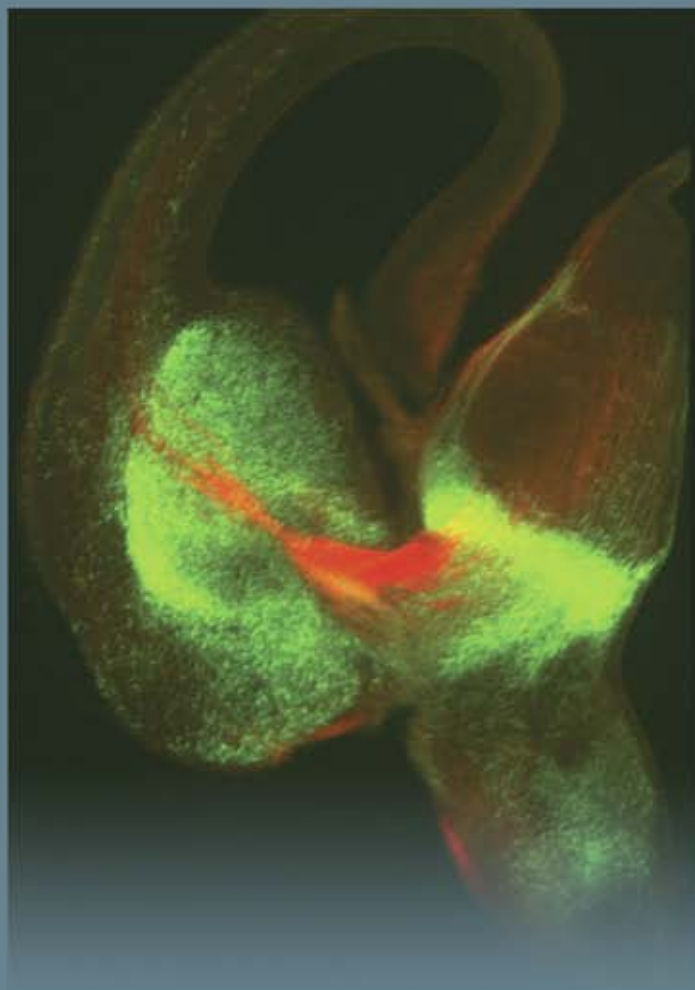
Los grupos que componen la línea de investigación de “Neurogénesis” tienen como objetivo común dilucidar las bases celulares y moleculares de los procesos subyacentes a la generación de diversidad neural.

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.



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.



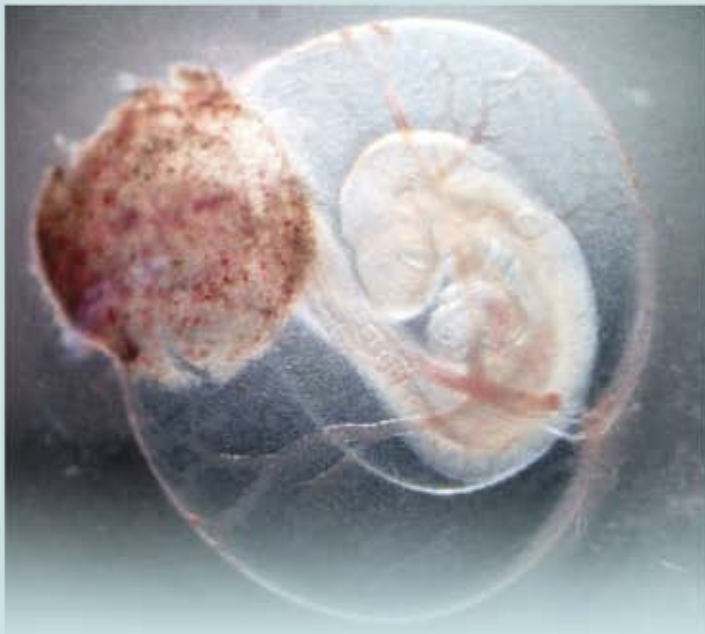


El término “morfogénesis” se refiere al origen y desarrollo de las distintas partes que integran un organismo y en el caso particular del sistema nervioso a la formación de las distintas áreas que integrarán el cerebro adulto. Durante la morfogénesis se requiere que las células progenitoras tomen las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

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

contribuye al conocimiento de las bases celulares y moleculares que rigen específicamente la morfogénesis del telencéfalo.

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



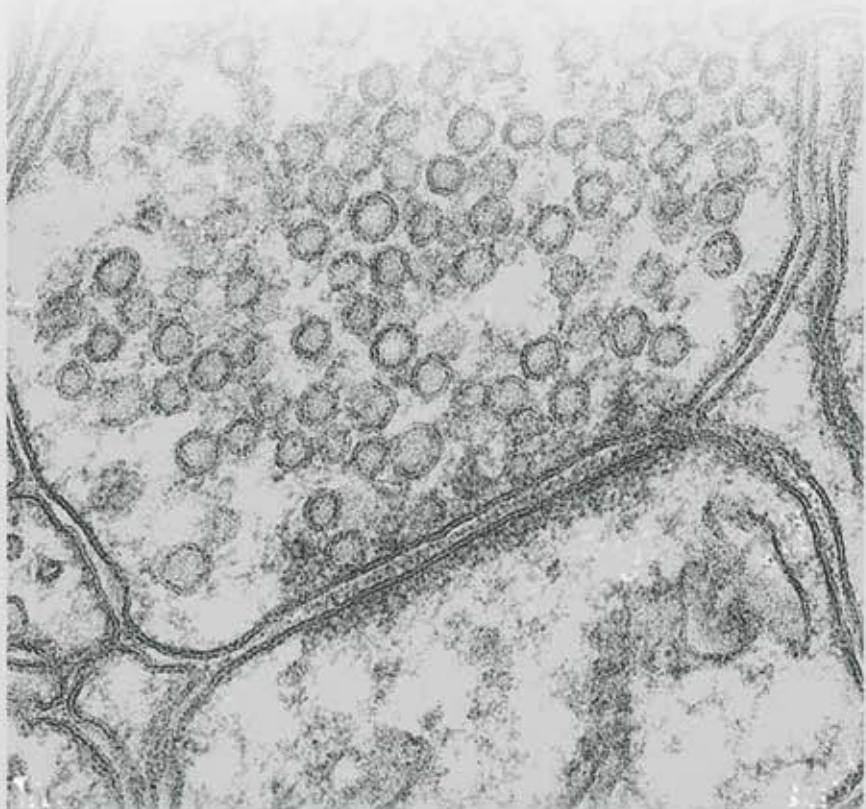


El estudio de los mecanismos moleculares y celulares que controlan los procesos de transmisión y plasticidad sináptica resulta esencial para comprender el funcionamiento del sistema nervioso.

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 multidisciplinarios y se utilizan técnicas muy diversas: estudios bioquímicos y estructurales detallados de diversos receptores y canales, estudios morfológicos basados en técnicas avanzadas de microscopia 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.





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.

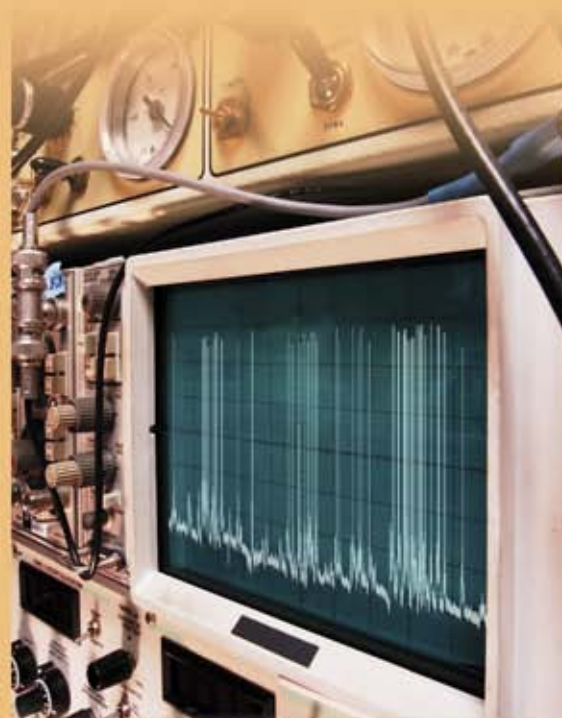


Nuestro organismo está sometido al bombardeo constante de señales del mundo externo que los distintos sistemas sensoriales (vista, oído, olfato, gusto, tacto, nociceptivo) se encargan de detectar y traducir a un lenguaje común que permite su transmisión desde la periferia hasta el sistema nervioso central. 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.

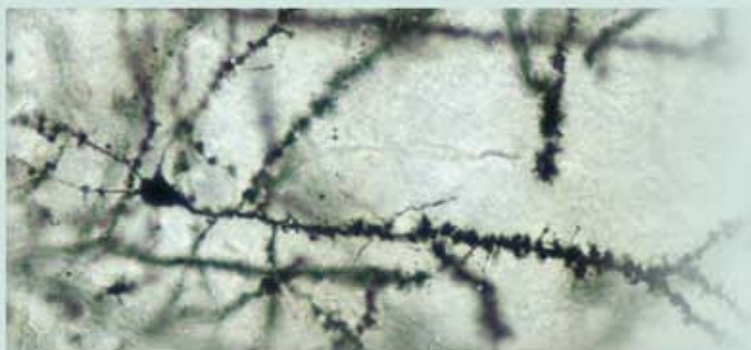
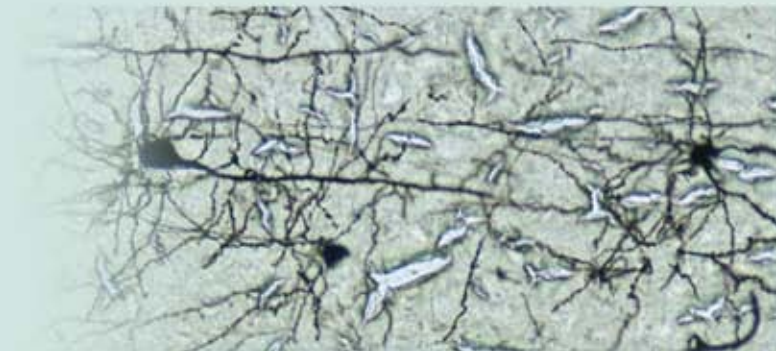
Esta línea de trabajo está sostenida por distintos grupos de investigación del IN con enfoques muy diversos que incluyen estudios psicofísicos en humanos, electrofisiología de neuronas, receptores y nervios sensoriales, estudios de imagen, estudios farmacológicos y análisis bioquímicos y moleculares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





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.



FISIOLOGIA DEL CORTEX PREFRONTAL FISIOLOGIA DEL CUERPO CAROTIDEO



Investigadores Principales

Laura Almaraz

Emilio Geijo

Predotorales

Víctor Rovira

Colaboradores Científicos

Carlos Pastore

Ofelia González



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

- Estudio 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 innervada por fibras dopaminérgicas y serotoninérgicas procedentes del diencefalo y del tronco del encéfalo que contribuyen a la modulación de las funciones corticales. Utilizamos técnicas de registro intracelular con electrodos de "patch" y con 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. Los objetivos de esta línea son el estudio de: i) la propiedades electrofisiológicas intrínsecas de las neuronas piramidales y no piramidales corticales y su modulación por dopamina y serotonina. ii) los mecanismos de transmisión sináptica excitadora e inhibidora en los circuitos locales, su modulación por dopamina y serotonina y el papel de las propiedades electrofisiológicas intrínsecas de las neuronas corticales en los procesos de integración sináptica. iii) La electrofisiología de la corteza cerebral en un ratón modificado genéticamente que constituye un modelo de una enfermedad cerebral humana (el ratón mutante del gen *Lis1*; las mutaciones del gen *LIS1* en el hombre producen lisencefalia). Esta línea de trabajo se está llevando a cabo en colaboración con el Dr. Salvador Martínez, de la Unidad de Desarrollo del IN.

- Fisiología de las células tipo I del cuerpo carotídeo. Estas células son quimiorreceptoras sensibles a la presión parcial de O_2 y CO_2 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.

- 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

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.

Rocher, A, Geijo-Barrientos, E, Caceres, AI, Rigual, R, Gonzalez, C, Almaraz, L. (2005). Role of voltage dependent calcium channels in stimulus-secretion coupling in rabbit carotid body chemoreceptor cells. **J Physiol**, 562(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-Arán A, Reiner O, Martínez S. (2006) Variations in genes regulating neuronal migration predict reduced prefrontal cognition in schizophrenia and bipolar subjects from mediterranean Spain: a preliminary study. **Neuroscience**, 139(4):1289-300.

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

Rocher A, Caceres AI, Almaraz L, Gonzalez C. (2009). EPAC signalling pathways are involved in low PO_2 chemoreception in carotid body chemoreceptor cells. **J Physiol**, 587:4015-27.

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



RECEPTORES Y MECANISMOS IMPLICADOS EN LA ANALGESIA Y LA ADICCION

Publicaciones seleccionadas

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 α -bungarotoxin-sensitive acetylcholine receptors immunisolated from chick retina: contrasting properties of $\alpha 7$ and $\alpha 8$ subunit-containing subtypes. **Molecular Pharmacology**, 44: 1046-1050.

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

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

Vicente-Agullo, F, Rovira, JC, Sala, S, Sala, F, Rodríguez-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

Juan J. Ballesta

Predotorales

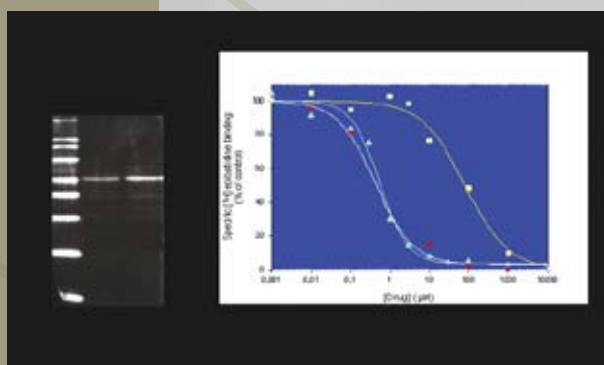
Daiane S. Alves

Colaboradores Clínicos

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, opiodes y cannabinoides.

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



REGULACION TRANSCRIPCIONAL DE LA PLASTICIDAD NEURAL



Investigador Principal

Angel Barco

Investigadores Doctores

Satomi Ito

José P. López-Atalaya

Mikel López de Armentia

Luis M. Valor

Predoctorales

Mikel Andrés (-2008)

Eva Benito

Alessandro Ciccarelli

Deisy Guiretti

Dragana Jancic (-2008)

Valentina Moscato (-2008)

José Viosca

Personal Técnico

Román Olivares

María Jiménez Minchan

Administración

Marusa Arencibia

Estamos interesados en los mecanismos moleculares que permiten el aprendizaje y la formación de nuevos recuerdos, más concretamente en el papel de la regulación transcripcional. También investigamos cómo el mal funcionamiento de estos mecanismos puede dar lugar a patologías del sistema nervioso. Nuestra investigación se centra en las siguientes dos áreas:

- Papel de la expresión génica dependiente de actividad sináptica en plasticidad neural. Los modelos celulares actuales para explicar cómo se forman las memorias proponen que los recuerdos están codificados en forma de cambios en la fuerza de conexiones sinápticas específicas. Estos cambios requieren a su vez de cambios en expresión génica en el núcleo de las neuronas. Diversos factores de transcripción han sido implicados en este proceso. En nuestro laboratorio investigamos el papel de CREB y otros factores de transcripción regulados por actividad en el cerebro adulto usando una aproximación multidisciplinar que combina estudios de genética, biología molecular y celular, electrofisiología y estudios de conducta. También utilizamos las nuevas tecnologías postgenómicas para el análisis de la expresión génica, tales como las micromatrices de ADN de *Affymetrix* y la secuenciación masiva de cromatina inmunoprecipitada (ChIPseq), para identificar nuevos genes candidatos implicados en plasticidad, aprendizaje y memoria.

- Plasticidad neural y remodelado de la cromatina. La acetilación y la metilación de los nucleosomas son mecanismo de marcaje epigenético de la cromatina que pueden contribuir a controlar la actividad de *loci* importantes en plasticidad neural y en cambios persistentes del comportamiento. En el laboratorio, estamos interesados en explorar la contribución del remodelado de cromatina en la perpetuación de cambios sinápticos y estabilidad de la memorias, tanto en el cerebro de animales control como en diversos modelos de trastornos neurológicos, especialmente en el corea de Huntington y en algunos síndromes de retraso mental asociados a enzimas que regulan la estructura de la cromatina.

Publicaciones seleccionadas

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.

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

Barco, A, Patterson, S, Alarcon, JM, Gromova, P, Mata-Roig, M, Morozov, A, Kandel, ER. (2005). Gene expression profiling of facilitated L-LTP in VPI6-CREB mice reveals that BDNF is critical for both the maintenance of LTP and for synaptic capture. **Neuron**, 48(1): 123-137.

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.

Jancic D, Lopez de Armentia M, Valor LM, Olivares R and Barco A (2009). Inhibition of cAMP-response element binding protein reduces neuronal excitability and plasticity, and triggers neurodegeneration. **Cerebral Cortex** 19(11): 2535-47.

Viosca J, Lopez de Armentia M, Jancic D and Barco A (2009). Enhanced CREB-dependent gene expression increases the excitability of neurons in the basal amygdala and primes the consolidation of contextual and cued fear memory. **Learn Mem** 16(3): 193-197.

Viosca J, Malleret G, Bourtochouladze R, Benito E, Vronskaya S, Kandel ER and Barco A (2009). Chronic enhancement of CREB activity in the hippocampus interferes with the retrieval of spatial information. **Learn Mem** 16(3): 198-209 (issue cover).

Sanchis-Segura C, Lopez-Atalaya JP and Barco A (2009). Selective boosting of transcriptional and behavioral responses to drugs of abuse by histone deacetylase inhibition. **Neuropsychopharmacology**. 34(13): 2642-54 (featured article)

Sanchis-Segura C, Jancic D, Jimenez-Minchan M and Barco A (2009). Inhibition of cAMP responsive element binding protein in striatal neurons enhances approach and avoidance responses towards morphine- and morphine withdrawal-related cues. **Front Behav Neurosci** 3:30. Sep 8 [Epub ahead of print].



Publicaciones seleccionadas

Madrid R, de la Peña E, Donovan-Rodriguez T, Belmonte C, Viana F. Variable threshold of cold-sensitive neurons is determined by a balance between TRPM8 and Kv1 potassium channels. **Journal of Neuroscience** (2009) 29:3120-3131.

Morenilla-Palao C, Pertusa M, Meseguer V, Viana F. Lipid raft segregation modulates TRPM8 channel activity. **Journal of Biological Chemistry** (2009) 284:9215-9224.

Talavera K, Karashima Y, Vanoirbeek JAJ, Damann N, Meseguer V, Everaerts W, Benoir M, Vennekens R, Viana F, Nemery B, Voets T, Nilius B. Nicotine activates the chemosensory cation channel TRPA1. **Nature Neuroscience** (2009) 12:1293-1299.

Malkia A, Pertusa M, Fernández-Ballester G, Ferrer-Montiel A, Viana F. Differential role of the menthol-binding residue Y745 in the antagonism of TRPM8 channels. **Molecular Pain** (2009) 5:62.

Orio P, Madrid R, de la Peña E, Parra A, Meseguer V, Bayliss D, Belmonte C, Viana F. Characteristics and physiological role of hyperpolarization activated currents in mouse cold thermoreceptors. **Journal of Physiology** (2009) 587:1961-1976.

Sánchez-Vives M.V., Descalzo V.F., Reig R., Figueroa N.A., Compte A. & Gallego R. Rhythmic spontaneous activity in the piriform cortex. **Cerebral Cortex** (2008) 18:1179-1192.

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

Fajardo O, Meseguer V, Belmonte C, Viana F. TRPA1 channels mediate cold temperature sensing in mammalian vagal sensory neurons: pharmacological and genetic evidence. **Journal of Neuroscience** (2008) 28:7863-7875.

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

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

Investigadores Principales

Carlos Belmonte
Roberto Gallego
Félix Viana

Investigadores Doctores

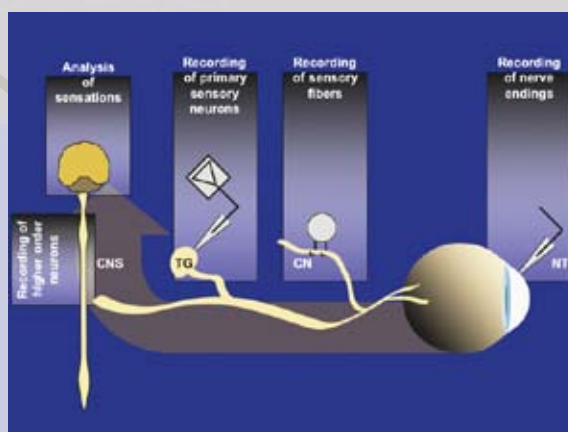
Elvira de la Peña
Rodolfo Madrid
Annika Mälkiä
Cruz Morenilla
Hugo Vara

Predoctorales

Bristol Denlinger
Otto Fajardo
Carlos Fernández-Peña
Maria José López
Enoch Luis
Jan-Albert Manenschijn
Victor Meseguer
Andrés Parra
María Pertusa
Susana Quirce
María Llanos Valero

Personal Técnico

Eva Quintero



sensory
neurons

TG



TRANSDUCCION SENSORIAL Y NOCICEPCION

tibers

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.



HORMONAS TIROIDEAS Y ORGANIZACION DE LA CORTEZA CEREBRAL

Publicaciones seleccionadas

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

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

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

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

Morreale de Escobar, G., Ares, S., Berbel, P., Obregón, M.J., and Escobar del Rey, F. The changing role of maternal thyroid hormone in fetal brain development. **Semin. Perinatol.** (2008) 32: 380-386.

Berbel, P., et al Delayed neurobehavioral development in children born to pregnant women with mild hypothyroxinemia during the first month of gestation. **Thyroid** (2009) 19:511-519.

Berbel, P., et al Effect of late maternal thyroidism in offspring's neurodevelopment: A model for human preterm neonates **Cereb. Cortex** (2009) doi: 10.1093. bhp212.

Morte B, Díez D, Ausó E, Belinchón MM, Gil-Ibáñez P, Grijota-Martínez C, Navarro D, de Escobar GM, Berbel P, Bernal J. Thyroid hormone regulation of gene expression in the developing rat fetal cerebral cortex: prominent role of the Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase IV pathway. **Endocrinology** (In Press)

Berbel P, Navarro D, Ausó E, Varea E, Rodríguez AE, Ballesta JJ, Salinas M, Flores E, Faura CC, Morreale de Escobar G. Role of late maternal thyroid hormones in cerebral cortex development: an experimental model for human prematurity. **Cereb. Cortex** (In Press)

Investigador Principal

Pere Berbel

Investigadores Doctores

Jose Víctor G. Velasco

Thomas Starke

Predotorales

Daniela Navarro

Personal Técnico

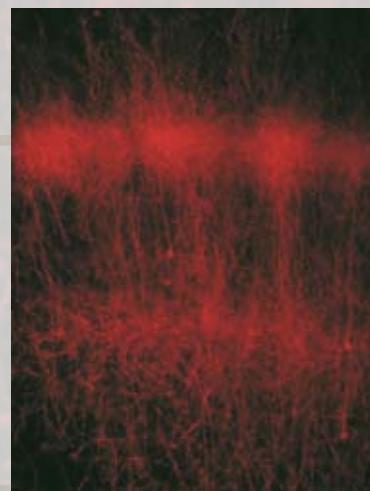
Eva Ausó

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, periodos 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 presentará 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.



NEUROGENESIS Y EXPANSION CORTICAL



Investigador Principal

Víctor Borrell

Investigadores Doctores

Camino de Juan

Predotorales

Isabel Reillo

Jesús Gomis

Personal Técnico

Maria Dolores Luna

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

En los últimos años se han identificado múltiples genes cuya mutación en humanos da lugar a retraso mental o discapacidad intelectual. Estas mutaciones aparecen siempre ligadas a defectos de desarrollo cortical durante la embriogenesis, y estudios funcionales en roedores muestran que dichos genes desempeñan funciones esenciales en distintos aspectos de migración neuronal o plegamiento de la corteza cerebral.

Nosotros estamos interesados en la identificación y análisis de los mecanismos básicos implicados en la expansión y el plegamiento normales de la corteza cerebral en mamíferos superiores. Para ello utilizamos una combinación de herramientas genéticas (electroporación in vitro e in vivo, vectores virales, ratones transgénicos y knock-out), técnicas de embriología experimental, técnicas de imagen de última generación y métodos estándar de histología y biología celular y molecular, haciendo uso de varias especies animales como modelos experimentales. Actualmente, nuestros esfuerzos se centran en comprender la función de las células de Cajal-Retzius y los progenitores intermedios en la expansión tangencial y radial de la corteza cerebral, y en la formación de patrones estereotipados de pliegues y fisuras en la corteza cerebral durante su desarrollo.

Publicaciones seleccionadas

Borrell V, Yoshimura Y, Callaway EM (2005) "Targeted gene delivery to cortical interneurons by directional in utero electroporation". **Journal of Neuroscience Methods** 143:151-158.

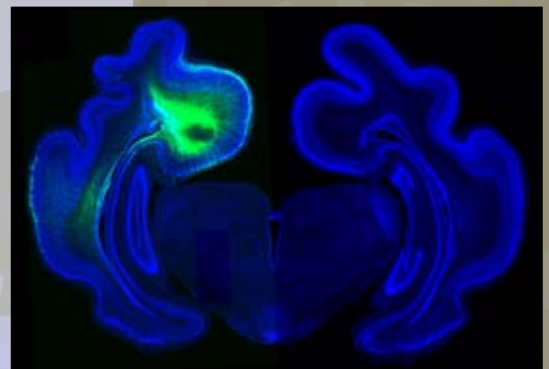
Borrell V, Kaspar BK, Gage FH, Callaway EM (2006) "In vivo evidence for radial migration of neurons by long-distance somal translocation in the developing ferret visual cortex". **Cerebral Cortex** 16:1571-1583.

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

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

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". **Molecular and Cellular Neuroscience** 36:158-173

Borrell V (2009) "In vivo gene delivery to the postnatal ferret cerebral cortex by DNA electroporation". **Journal of Neuroscience Methods** (10.1016/j.jneumeth.2009.11.016)





CONTROL MOLECULAR DE LA MIELINIZACION AXONAL

Publicaciones seleccionadas

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).

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 of biosynthesis in Schwann cells by axonal neuregulin 1. **J. Biol. Chem.** 282(39):28768-78 (* co-authors.

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

Gomez-Sanchez JA, Lopez de Armentia M, Lujan R, Kessaris N, Richardson WD, Cabedo H. (2009) Sustained axon-glia signaling induces Schwann cell hyperproliferation, Remak bundle myelination, and tumorigenesis. **J Neurosci.** 29(36) , 11304 – 11315.

Investigador Principal

Hugo Cabedo

Investigadores Doctores

Emanuelle Donier

Predoctorales

José Antonio Gómez

Clara Gomis Coloma

Personal Técnico

Consuelo Martínez- Moratalla

La mielinización del sistema nervioso periférico depende enteramente de una adecuada señalización entre los axones neuronales y las células de Schwann. Mediante la exposición de diversas proteínas de señalización en la superficie axonal, las neuronas controlan la proliferación, supervivencia y capacidad de mielinización de las células de Schwann que pueblan los nervios periféricos. La más importante de estas proteínas de señalización pertenece a la familia de las neuregulinas, codificadas por el gen *NRG1*. La neuregulina expuesta en la superficie del axon se une a los receptores *erbB2* y *erbB3* de las células de Schwann, activando vías de señalización intracelulares. Existen más de quince formas de procesamiento alternativo de *NRG1*. Sin embargo solo las neuregulinas con una región rica en cisteínas (tipo III) parecen tener un efecto pro-mielinizante. Se cree que esto es debido a que (a diferencia del resto) son retenidas en la membrana axonal y ejercen su efecto mediante un mecanismo yuxtacrino sobre las células gliales. Para conocer mejor cual es “in vivo” el papel de las diversas isoformas de *NRG1* en el desarrollo de las células de Schwann y la mielinización, hemos generado recientemente ratones transgénicos que expresan, bajo el promotor de la enolasa neuronal, el “factor derivado de las neuronas sensoriales y motoras” (SMDF), una de las dos neuregulinas de tipo III descritas hasta el momento (ratón NSE-SMDF). Un análisis fenotípico del ratón muestra que la expresión del transgen tiene profundas consecuencias sobre el SNP de estos animales. Una simple inspección evidencia que el grosor de los nervios periféricos de estos ratones está sensiblemente aumentado, reproduciendo el aspecto de los nervios de los humanos aquejados de neurofibromatosis (una enfermedad genética de alta prevalencia). Además el aspecto microscópico de los nervios de los animales transgénicos es también sorprendentemente semejante al de los neurofibromas. Curiosamente, y de nuevo reproduciendo lo que ocurre en la neurofibromatosis, parte de estos ratones (aproximadamente un 10%) desarrolla tumores muy agresivos en ganglios y nervios periféricos que provocan profundas alteraciones funcionales.

Actualmente nuestros intereses se centran en explorar las consecuencias de la sobre-activación “in vivo” de la vía *NRG1-erbB* sobre el desarrollo, diferenciación y capacidad de mielinización de las células de Schwann. También pretendemos conocer el posible papel de la activación de esta vía en la fisiopatología de la neurofibromatosis y en el desarrollo de los tumores malignos del SNP que se asocian con frecuencia a esta enfermedad. Por último, exploramos a su vez la posibilidad de utilizar el bloqueo de esta vía para el tratamiento de la neurofibromatosis y de los tumores malignos asociados. Puesto que la inhibición de la vía *NRG1-erbB* es actualmente utilizada en tratamiento de otros tipos de tumores (como el cáncer de mama), podría resultar relativamente sencillo, en un futuro próximo, utilizar esta misma estrategia para el tratamiento de los tumores del sistema nervioso periférico.

PLASTICIDAD DE LOS CIRCUITOS CEREBRALES



Investigador Principal
Santiago Canals Gamoneda

Predotorales
Efrén Álvarez Salvado

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

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

Las experiencias modulan la actividad sináptica en el cerebro y determinan su estructura funcional. De esta forma, las redes neuronales relevantes en un determinado contexto son reclutadas y garantizan la adaptación comportamental. No obstante y a pesar de su importancia, conocemos muy poco sobre las reglas que rigen la transformación de la dinámica sináptica en dinámica de la red neuronal. Recientemente, nuestro grupo ha demostrado que los circuitos neuronales que soportan el aprendizaje y la memoria son funcionalmente reorganizados como consecuencia de la potenciación sináptica en el hipocampo. En el presente proyecto de investigación nos interesamos por los mecanismos que subyacen a dicha reorganización funcional, centrándonos en fenómenos de plasticidad sináptica a corto y largo plazo, así como en la neuromodulación. Con este fin, combinamos la imagen por resonancia magnética funcional (RMNf) con técnicas de electrofisiología y estimulación cerebral profunda, en modelos murinos de aprendizaje y memoria.

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

En la segunda línea de investigación pretendemos estudiar los mecanismos del acoplamiento neurometabólico y neurovascular que mantienen la función cerebral. Nuestro objetivo aquí es doble; por un lado pretendemos entender los requerimientos energéticos de la señalización neuronal así como su repercusión en la fisiología (estrategias eficientes de codificación) y patología (ictus, anoxia, concusión) del sistema nervioso. Por otro lado, queremos conocer de forma precisa y cuantitativa las bases neurofisiológicas de la señal BOLD (blood-oxygen-level-dependent signal), con el fin de mejorar la interpretación de los datos de RMNf.

Publicaciones seleccionadas

Canals, S., Casarejos, M.J., de Bernardo, S., Rodríguez-Martín, E. and Mena, M.A. (2003). Nitric oxide triggers the toxicity due to glutathione depletion in midbrain cultures through 12-lipoxygenase. **J. Biol. Chem.** 278(24): 21542-9.

Canals, S., López-Aguado, L., Herreras, O. Synaptically recruited apical currents are required to initiate axonal and apical spikes in hippocampal pyramidal cells: modulation by inhibition. **J. Neurophysiol.** 93(2):909-18. (2005)

Canals, S., Makarova, I., Lopez-Aguado, L., Largo, C., Ibarz, J.M., Herreras, O. Longitudinal depolarization gradients along the somatodendritic axis of CA1 pyramidal cells: a novel feature of spreading depression. **J. Neurophysiol.** 94(2):943-51. (2005)

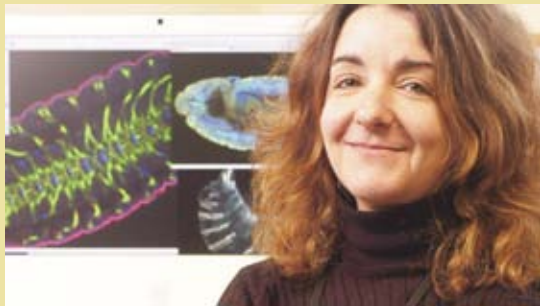
Canals, S.*, Larrosa, B., Pintor, J., Mena, M.A. and Herreras O. Metabolic challenge to glia activates an adenosine-mediated safety mechanism that promotes neuronal survival by delaying the onset of spreading depression waves. **J. Cereb. Blood Flow Metab.** 28(11):1835-44. (2008) (* Corresponding author)

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

Angelovski, G., Fouskova, P., Mamedov, I., Canals, S., Toth, E., Logothetis, N.K. Smart MRI agents sensing extracellular calcium fluctuations. **Chem. Bio. Chem.** 9(11):1729-1734. (2008)

Canals, S.*, Beyerlein, M., Murayama Y. and Logothetis, N.K. Electric stimulation fMRI of the perforant pathway to the rat hippocampus. **Magn. Reson. Imaging.** 26(7):978-86. (2008) (*Corresponding author)

Canals, S.*, Beyerlein, M. and Logothetis, N.K. Functional MRI evidence for LTP-induced neural network reorganization. **Curr. Biol.** 19(5):398-403. (2009). (Highlighted in Faculty of 1000, Nat. Rev. Neurosci. and Curr. Biol.) (* Corresponding author)



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

Publicaciones seleccionadas

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

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

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

Carmena, A., Baylies, M. (2005). The Development of the *Drosophila* Larval Somatic Musculature. In "**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 Wntless/Wnt Signaling Pathways by Directly Interacting with Ras, Notch and Dishevelled. **PLoS ONE** 1(1): e66. doi:10.1371/journal.pone.0000066 (*senior author)

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

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

Investigador Principal

Ana Carmena

Investigadores Doctores

Raquel Pérez Gómez

Predotorales

Jana Slovákova

Aljona Makarova

Personal Técnico

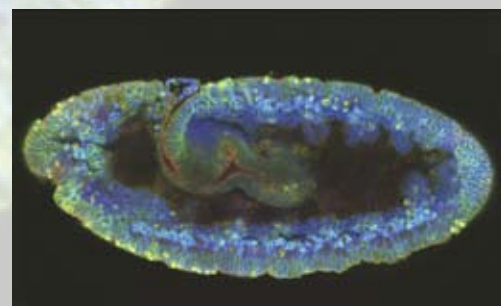
Stephan Speicher

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

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.







NEUROBIOLOGIA MOLECULAR DE RECEPTORES NICOTINICOS NEURONALES

Publicaciones seleccionadas

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 alpha7 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., (2008). Interactions between loop 5 and beta-strand beta' are involved in alpha7 nicotinic acetylcholine receptors channel gating. **J. Neurochem.** 104, 719-730.

Castelán, F., Castillo, M., Mulet, J., Sala, S., Sala, F., Criado, M. (2008). Molecular characterization and localization of the RIC-3 protein, an effector of nicotinic acetylcholine receptor expression. **J. Neurochem.** 105, 617-627.

Bernal, J.A., Mulet, J., Castillo, M., Criado, M., Sala, S., Sala, F. (2009) Binding-gating coupling in a nondesensitizing alpha7 nicotinic receptor. **Biochim. Biophys. Acta Biomembranes** 1788, 410-416.

Castillo, M., Mulet, J., Aldea, M., Gerber, S., Sala, S., Sala, F., Criado, M. (2009) Role of the N-terminal alpha-helix in biogenesis of alpha7 nicotinic receptors. **J. Neurochem.** 108, 1399-1409.

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

Investigador Principal

Manuel Criado

Postdoctorales

Lucie Svobodová

Personal Técnico

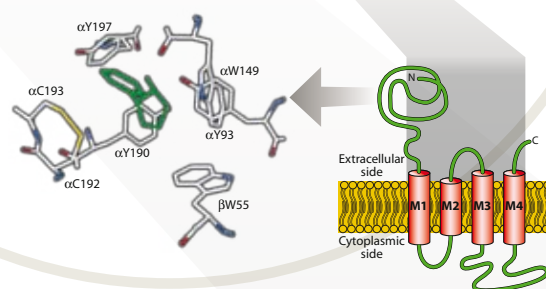
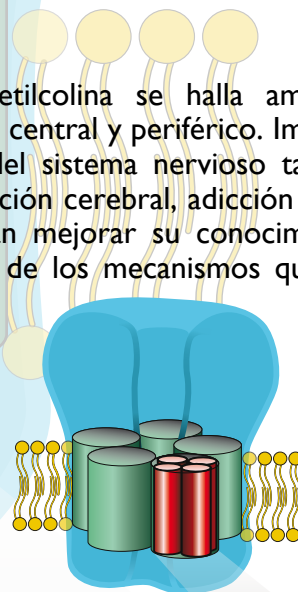
Susana Gerber

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.

- Búsqueda y caracterización de sustancias que modifiquen la actividad de receptores nicotínicos neuronales, tanto antagonistas como moduladores alostéricos potenciadores de la actividad.



Extracellular
side





Investigador Principal
Carmen de Felipe

Publicaciones seleccionadas

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.

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

Morcuende, S; Gadd, C.A.; Peters, M.; Moss, A.; Harris, E.A.; Sheasby, A.; Fisher, A.S.; De Felipe, C.; Mantyh, P.W.; Rupniak, N.M.J.; Giese, K.P.; Hunt, S.P. Increased neurogenesis and brain-derived neurotrophic factor in neurokinin-1 receptor gene knockout mice. **Eur. J. Neurosci**, 18 (7): 1828-1836, OCT 2003.

Zhao, S.L.; Maxwell, S.; Jiménez-Beristain, A.; Vives, J.; Kuehner, E.; Zhao, J.X.; O'Brien, C.; De Felipe, C.; Semina, E.; Li, M. Generation of embryonic stem cells and transgenic mice expressing green fluorescence protein in midbrain dopaminergic neurons. **Eur. J. Neurosci**, 19 (5): 1133-1140, MAR 2004

Tebar, LA et al Deletion of the mouse RegIIIbeta (Reg2) gene disrupts ciliary neurotrophic factor signaling and delays myelination of mouse cranial motor neurons. **PNAS**, 105(32):11400-5, AUG 12 2008.

Predotorales

Eva del Rio

Macarena Herrera

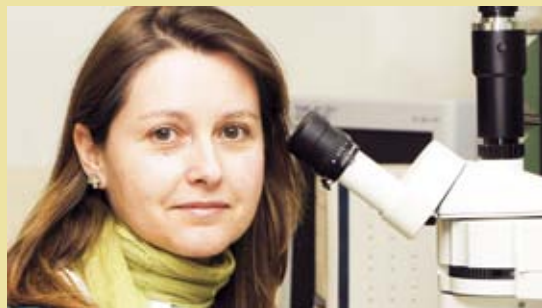
Luis Navarro

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 disociación de los sustratos neurales que median los muy variados efectos de la morfina: analgesia, recompensa, tolerancia, dependencia, activación motora, síndrome de abstinencia. Además, estudiamos los mecanismos neurales implicados en la recaída y la conducta de búsqueda compulsiva de las drogas.

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

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



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

Publicaciones seleccionadas

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

Villa-Cuesta, E., Navascués, J., Díez 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 in-sights from the eye-antennal disc. **Developmental Dynamics**, 232 (3):673-84.

Ferres-Marco, D., Gutierrez-Garcia I., Vallejo, DM., Bolivar, J., Gutierrez-Avino, 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; # Authors for correspondence).

Dominguez M and F Berger. (2008). Chromatin and Cell Cycle meet in Madrid. **Development**. 135(21):3475-80.

Palomero T., Dominguez M. and A.A. Ferrando. (2008). The role of the PTEN/ AKT Pathway in NOTCH1-induced leukemia. **Cell Cycle** 7(8):965-70.

Gutiérrez-Aviño, FJ, Ferrés-Marco, D and Dominguez, M. (2009). The position and function of the Notch-mediated eye growth organizer: The roles of JAK/STAT and Four-jointed. **EMBO Reports** 10(9):1051-8.

Investigador Principal

Maria Domínguez

Investigadores Doctores

Esther Caparrós

Alisson Marques Gontijo

Andres Garelli

Vanina da Ros

Jesús García Castillo

Diana M. Vallejo Martínez

Javier Morante Oria

Predotorales

María Cortina Andrada

Miguel Yus Najera

Dolors Ferres-Marco

Veronica Miguela Fernández

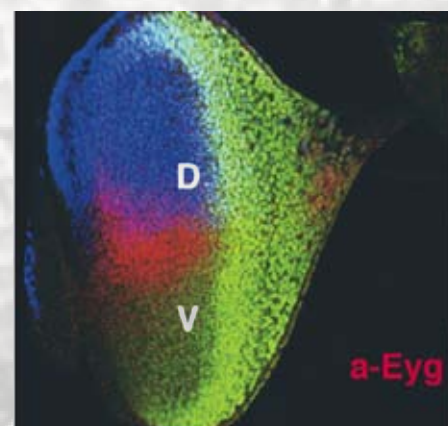
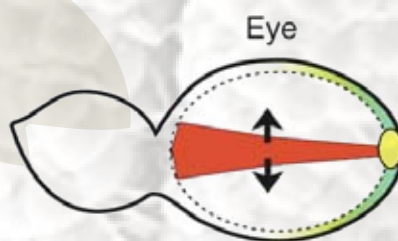
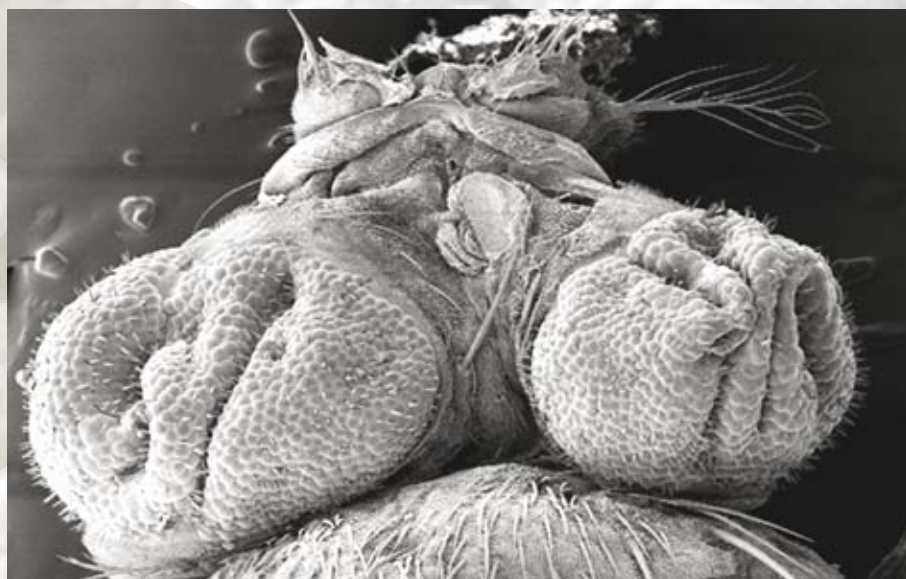
Zeus Andrea Antonello Biasotti

Personal Técnico

Irene Gutiérrez García

Esther Ballesta

Irene Oliveira Avalos



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 cooperasen con la vía de Notch en crecimiento y en formación de tumores, respectivamente. A través de estas búsquedas genéticas complementarias, hemos identificado un gran número de genes de crecimiento tisular y cáncer. Destacamos dos represores epigenéticos, Pipsqueak y Lola, que cuando se co-expresan con Delta, un ligando del receptor Notch, actúan como potentes inductores de crecimiento tumoral y metástasis a través del silenciamiento del gen Retinoblastoma-family-protein (Rbf). 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 tumorigénesis.

- Modelos en *Drosophila* de tumores metastáticos: *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.



DESARROLLO CORTICAL

Publicaciones seleccionadas

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.

A. Girós, J. Morante, C. Gil-Sanz, A. Fairén, M. Costell (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 (2008). Involvement of the mGluR1 receptor in hippocampal synaptic plasticity and associative learning in behaving mice. **Cerebral Cortex**, 18:1653-1663.

Espinosa A., Gil-Sanz C., Yanagawa Y, and Fairén A (2009). Two separate subtypes of early non-subplate projection neurons in the developing cerebral cortex of rodents. **Frontiers in Neuroanatomy**, 3:27. doi:10.3389/neuro.05.027.2009. Special Topic issue: Cortical GABAergic neurons: stretching it.

Investigador Principal

Alfonso Fairén

Investigadora Visitante

Guillermina Almazán

Investigadora Asociada

M^a del Mar Arroyo Jiménez

(Universidad de Castilla-La Mancha)

Predoctorales

Martín Cortés Pardo

Lilian Enríquez Barreto

Ana Espinosa Martínez

Cristina Gil Sanz

Cecilia Palazzetti

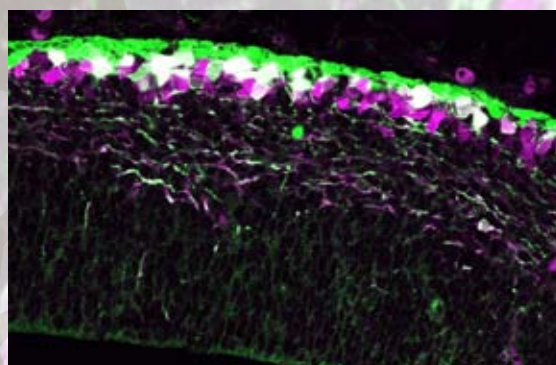
Nuria Ruiz Roig

Personal Técnico

Belén Andrés Bayón

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 cómo 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 subpalio, 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 subpalio y en el palio. Estamos analizando en mutantes nulos el papel que juegan en la corticogénesis ciertos receptores para neurotransmisores como el receptor metabotrópico de glutamato mGlu1.



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.

NEUROBIOLOGIA Y NEUROMODULACION DE LAS ACCIONES OPIOIDES



Investigador Principal
Clara C. Faura Giner

Investigadores Doctores
Javier Cremades Alcaraz

Predoctorales
Carlos del Pozo
Luis Gómez Salinas
Yolanda Sastre Peris

Personal Técnico
Juan Castelló

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 opiodes 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.

Publicaciones seleccionadas

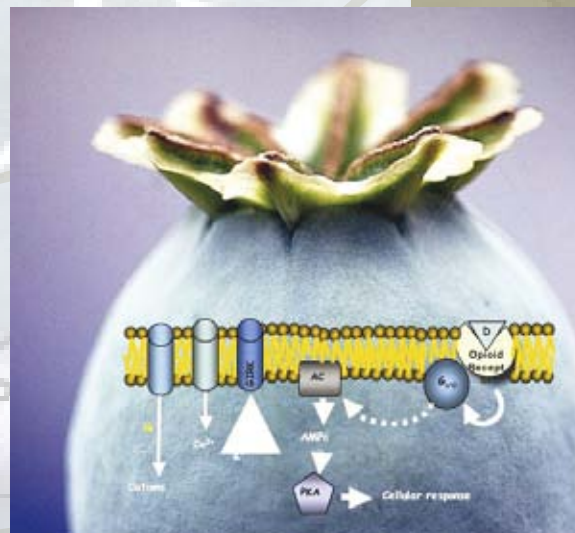
McQuay, HJ., Carroll, D., Faura, CC., Gavaghan, DJ., Hand, CW., Moore, RA. (1990). Oral morphine in cancer pain: Influences on morphine and metabolite concentration. **Clin Pharmacol Ther**, 48: 236-244.

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





REGULACION TRANSCRIPCIONAL DURANTE LA NEUROGENESIS

Publicaciones seleccionadas

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**, (15): 8668-8673.

Kratowwil, 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/DYRK1A 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 / DYRK1A 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.

Investigador Principal

Juan Galcerán

Predoctorales

Javier Fernández

Eva Vela

Personal Técnico

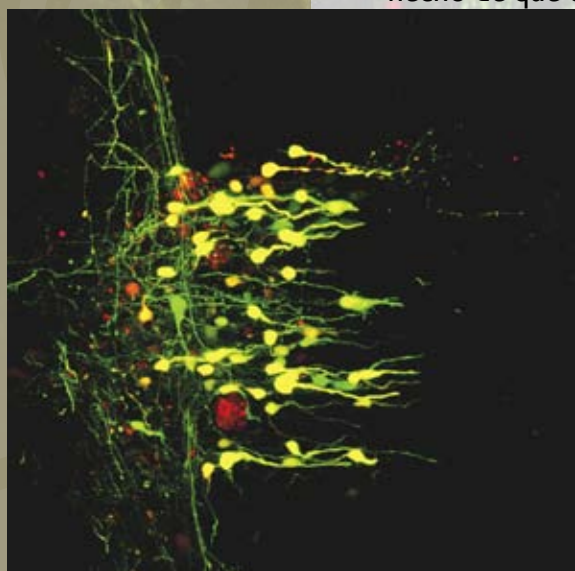
Mireille Tora

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 / DYRK1A. La expresión de este gen es transitoria durante el desarrollo, expresándose justo al inicio de la neurogénesis para desaparecer en cuanto las células se convierten en neuronas. Por ello es de especial interés conocer los mecanismos que regulan la expresión de este gen, ya que nos proporcionarían 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.



NEUROBIOLOGIA OCULAR



Predoctorales

Adolfo Aracil
Javier Belmonte
Carolina L. Luna
Fernando Miñana
Waldir Neira
Susana Quirce

Investigadores Principales

Juana Gallar
M^a Carmen Acosta

Investigadores Doctores

Illés Kovács

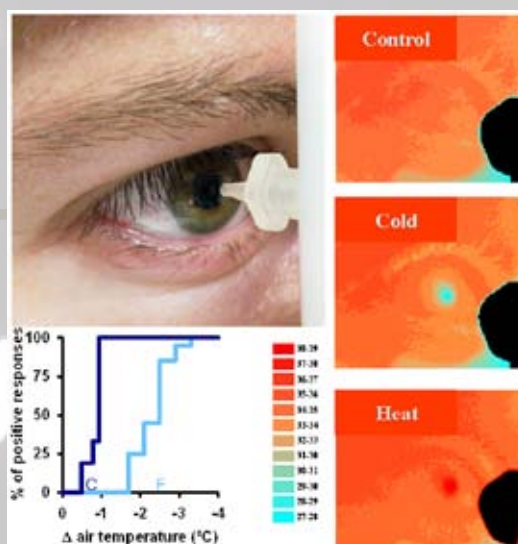
Personal Técnico

Manuel Bayonas

El interés principal del grupo de investigación en Neurobiología Ocular (ONG) es estudiar la actividad funcional de la innervación sensorial de la superficie del ojo, responsable tanto de la génesis de las sensaciones evocadas desde los tejidos oculares, como del mantenimiento trófico de dichas estructuras. Para ello investiga, mediante técnicas electrofisiológicas (registrando la actividad de los receptores sensoriales en terminaciones nerviosas y en axones) y estudios psicofísicos (analizando las sensaciones evocadas), las características funcionales de las neuronas sensoriales primarias que dotan de sensibilidad a la superficie anterior del globo ocular, centrándose principalmente en las neuronas responsables de las sensaciones de molestia y dolor.

El ONG ha descrito, además de las características de la sensibilidad de la córnea y la conjuntiva en personas sanas como respuesta a la estimulación selectiva, la correlación existente entre la actividad eléctrica de la innervación sensorial y las sensaciones evocadas en humanos, las modificaciones de la sensibilidad de la superficie ocular en diferentes patologías oculares, a diferentes tiempos tras cirugía fotorrefractiva o durante el uso de fármacos antiinflamatorios, y la contribución de la innervación de la superficie ocular en la regulación de la lagrimación y el parpadeo.

En la actualidad el ONG centra su trabajo en la caracterización del curso temporal de las modificaciones de la actividad electrofisiológica de la innervación sensorial corneal tras la lesión y en diferentes procesos inflamatorios, incluyendo el síndrome de ojo seco, con especial atención al estudio de las bases fisiopatológicas de las sensaciones neuropáticas de molestia y dolor ocular consecutivas a la lesión nerviosa.



Publicaciones seleccionadas

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

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

Acosta, MC., 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.

Gallar, J., Morales, C., Freire, V., Acosta, MC., Belmonte, C., Durán, JA. (2009). Decreased corneal sensitivity and tear production in fibromyalgia. **Invest. Ophthalmol Vis Sci.** 50:4129-4134.



NEUROGENETICA DEL DESARROLLO

Publicaciones seleccionadas

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 Ocular Axon Pathfinding. **Development**, 122: 2611-2621.

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

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

Investigador Principal

Luis García-Alonso

Predoctorales

Emma M^a Velásquez

Personal Técnico

Sigrid Baars

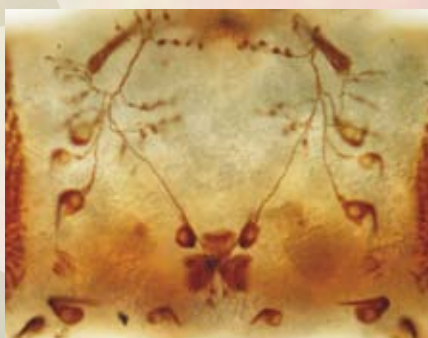
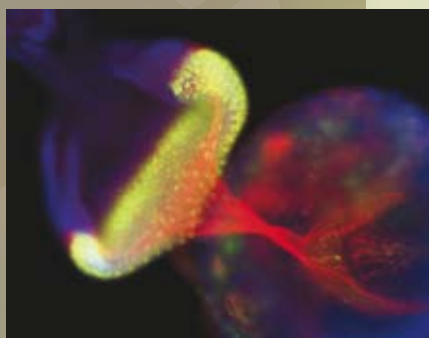
La funcionalidad del sistema nervioso está determinada por la arquitectura de su red de conexiones, entre las neuronas y entre éstas con otros tipos celulares. Durante el desarrollo embrionario miles de millones de tales conexiones deben formarse con un exquisito grado de precisión y fidelidad. Este 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*.

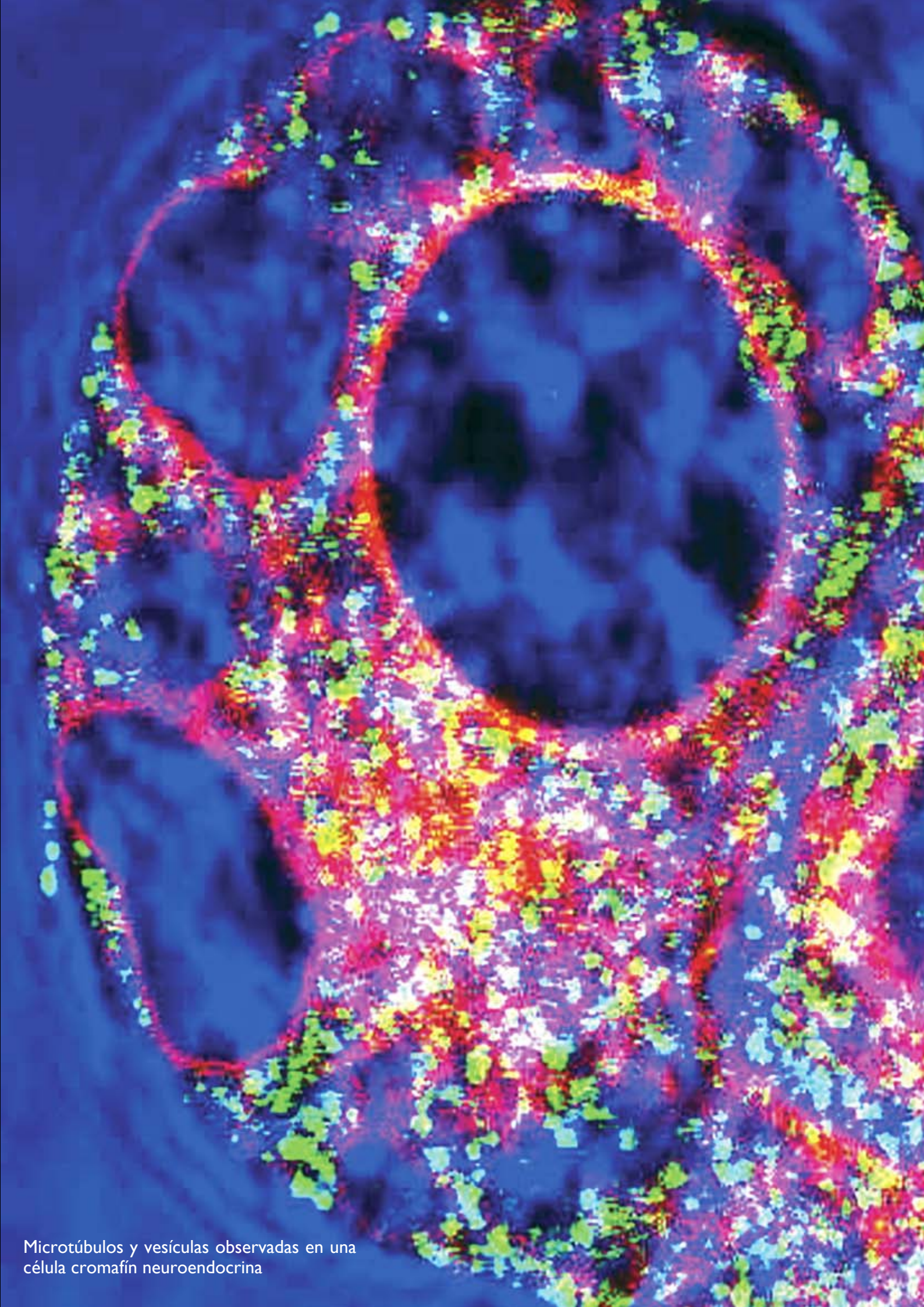
Nuestro trabajo se centra en el análisis de los mecanismos funcionales dependientes de proteínas tipo LI y NCAM, dos moléculas de adhesión que pertenecen a dos familias diferentes de la superfamilia de las inmunoglobulinas. Estas proteínas existen en artrópodos y cordados, desde moscas hasta humanos, 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*.





Microtúbulos y vesículas observadas en una célula cromafín neuroendocrina



TRANSDUCCION SENSORIAL MECANICA EN MAMIFEROS

Publicaciones seleccionadas

*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. **EMBO Journal** 22 :3004-14 (2003) (*co-authors)

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 Fernández-Ballester, Félix Viana, Carlos Belmonte and Antonio Ferrer-Montiel The TRP domain of the vanilloid receptor 1 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)

Pierluigi Valente, Nuria García-Sanz, Ana Gomis, Asia Fernández-Carvajal, Gregorio Fernández-Ballester, Félix Viana, Carlos Belmonte and Antonio Ferrer-Montiel. Identification of molecular determinants of channel gating in transient receptor potential box of vanilloid receptor. **FASEB Journal** 22: 3298-3309. (2008)

Ana Gomis*, Sergio Soriano, Carlos Belmonte and Félix Viana. Hypoosmotic and pressure-induced membrane stretch activate TRPC5 channels. **J. Physiology** 586: 5633-5649. (2008) (*corresponding author)

Ana Gomis*, Ana Miralles, Robert F. Schmidt and Carlos Belmonte. Intra-articular injections of hyaluronan solutions of different elastoviscosity reduce nociceptive nerve activity in a model of osteoarthritic knee joint of the guinea pig. **Osteoarthr. Cartilage** 17: 798-804. (2009) (*corresponding author)

Investigador Principal

Ana Gomis

Investigadores Doctores

Sergio Soriano

Predotorales

Anna Lucia Conte

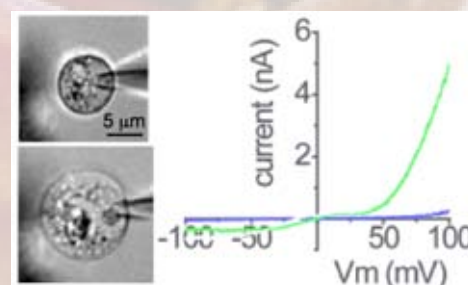
Personal Técnico

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 hiperlagesia 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 mecanorreceptores de bajo y alto umbral responsables de las sensaciones mecánicas inocuas y dolorosas, respectivamente.

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



MECANISMOS MOLECULARES DE LA NEUROSECRECION



Predoctorales

Cristina Juana Torregrosa
Virginia Garcia

Personal Técnico

María del Mar Francés

Investigadores Principales

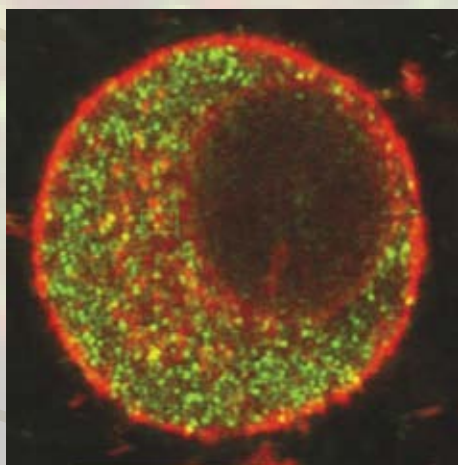
Luis M. Gutiérrez
Salvador Viniegra

Investigadores Doctores

José Heliodoro Villanueva
Inmaculada López

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 de los modelos experimentales que más ha contribuido al entendimiento del proceso exocitótico y, por ello, al esclarecimiento de los mecanismos moleculares de la neurotransmisión, especialmente desde que se ha demostrado la universalidad de los mecanismos y proteínas participantes en los procesos de atraque vesicular, fusión de membranas y liberación de sustancias activas (hipótesis SNARE).

Nuestro grupo ha venido trabajando en dos aspectos diferenciados del estudio de los mecanismos moleculares de la neurotransmisión: la implicación del 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.



Publicaciones seleccionadas

Ñeco, P., Giner, D., Viniegra, S., Borges, R., Villarroel, A., Gutiérrez, L.M. (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, M.M., López, I., Viniegra, S., Gutiérrez, L.M. (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, L.M. (2007). Tight coupling of the t-SNARE and calcium channel microdomains in adrenomedullary slices and not in cultured chromaffin cell. **Cell Calcium**, 41: 547-558.

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

López, I., Ortiz, J.A., Villanueva, J., Torres, V., Torregrosa-Hetland, C.J., Francés, M.M., Viniegra, S. and Gutiérrez, L. M. (2009). Vesicle motion and fusion is altered in chromaffin cells with increased SNARE cluster dynamics. **Traffic**, 10: 172-185.

Darios, F., Wasser, C., Shakirzyanova, A., Giniatullin, A., Goodman, K., Muñoz-Bravo, J.L., Raingo, J., Jorgacevsk, J., Kreft, M., Zorec, R., Rosa JM, Gandia, L., Gutiérrez, L.M., Binz, T., Giniatullin, R., Kavalali, E., Davletov, B. (2009). Sphingosine facilitates SNARE complex assembly and activates synaptic vesicle exocytosis. **Neuron**, 62, 683-694.





DESARROLLO Y ENSAMBLAJE DE LOS CIRCUITOS BILATERALES EN EL SISTEMA NERVIOSO DE MAMÍFEROS

Publicaciones seleccionadas

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., Vegar, 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

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

Investigador Principal

Eloísa Herrera

Investigadores Doctores

Cristina G. Frigola

Predoctorales

M^a Isabel Carreres

Augusto Escalante

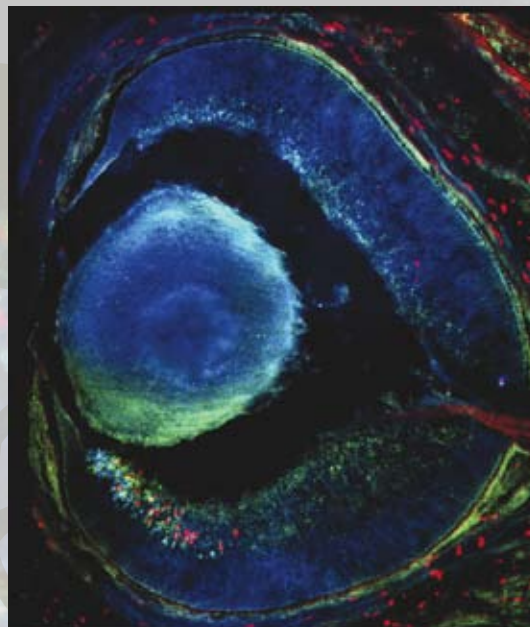
Blanca Murillo

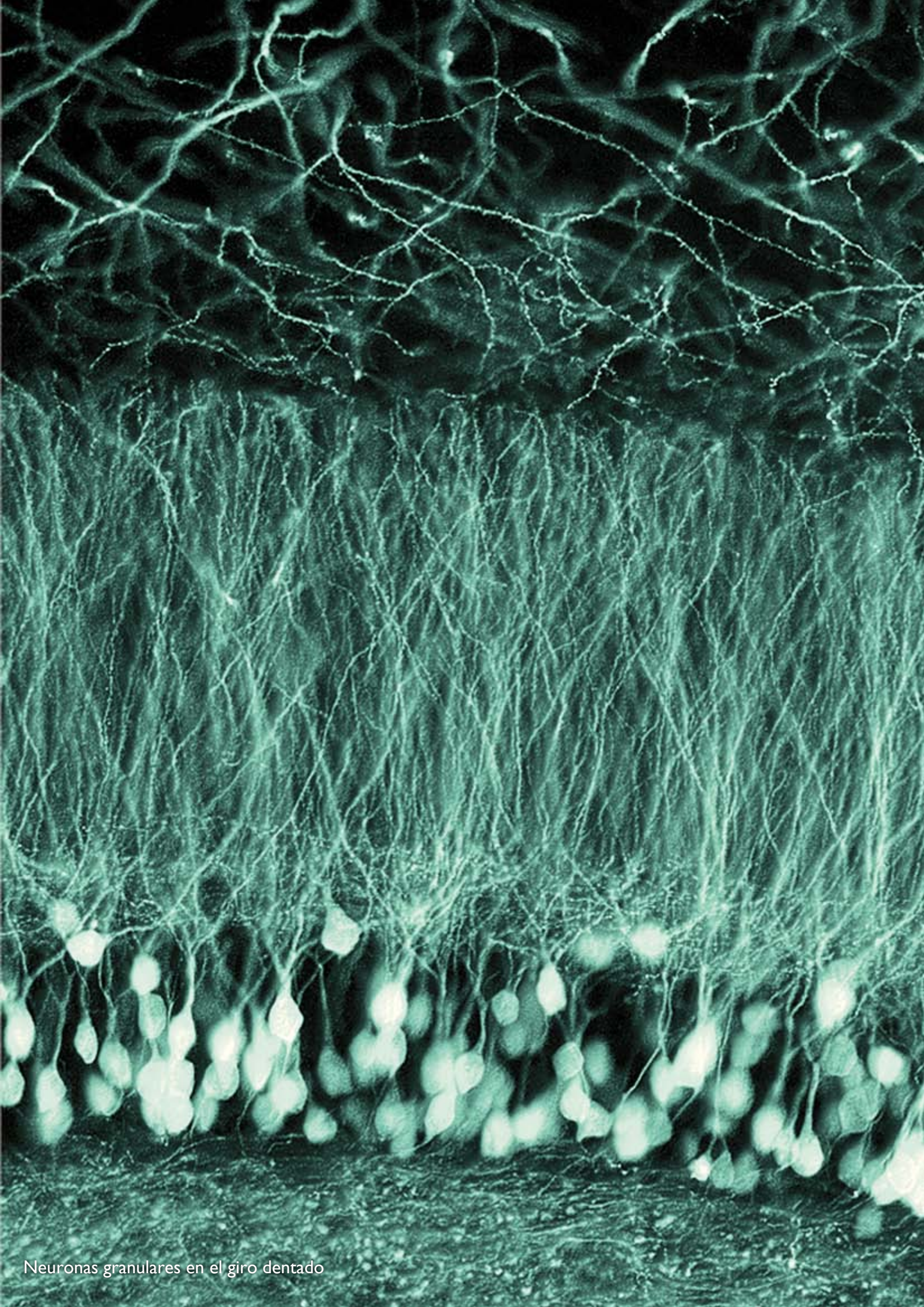
Personal Técnico

Celia Vegar

La mayoría de los metazoos son bilateralmente simétricos y muchas de las funciones neuronales en el adulto, incluyendo la interpretación de la información sensorial y la coordinación de la locomoción, dependen de la coherente comunicación entre los dos hemisferios cerebrales. Para integrar la información sensorial procedente de ambos lados del cuerpo y elaborar una respuesta coordinada, el sistema nervioso requiere de axones que cruzan la línea media (fibras contralaterales) y de axones que proyectan en el mismo lado (fibras ipsilaterales). Alteraciones en la decisión de cruzar o no la línea media durante el desarrollo embrionario o en el ensamblaje o la función de los circuitos bilaterales en el cerebro pueden perturbar el establecimiento de la lateralidad axonal dando lugar a consecuencias patológicas por ejemplo en la función visual o en la coordinación motora.

En nuestro laboratorio utilizamos el sistema visual de mamíferos para identificar los mecanismos moleculares que generan la divergencia de los axones neuronales en la línea media cerebral durante el desarrollo y el ensamblaje de los circuitos bilaterales y posteriormente investigamos si estos nuevos mecanismos tienen funciones similares en otros sistemas bilaterales del CNS tales como la médula espinal.





Neuronas granulares en el giro dentado



FISIOLOGIA SINAPTICA

Publicaciones Seleccionadas

Selak S, Paternain AV, Aller MI, Picó E, Rivera R, Lerma J. (2009) A role for SNAP25 in internalization of kainate receptors and synaptic plasticity. **Neuron** 63, 357-71.

Gomes AR, Ferreira J, Paternain AV, Lerma J, Duarte CB, Carvalho AL (2008) Characterization of alternatively spliced isoform of AMPA receptor subunits encoding truncated receptors. **Mol Cell Neurosci.** 37:323-34.

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

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

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

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

Rozas, J.L., Paternain A.V. and Lerma J. (2003) Non-canonical signaling by ionotropic kainate receptors. **Neuron** 39:543-553.

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.

Investigador Principal

Juan Lerma

Investigador en año sabático

Arturo Hernández-Cruz

(Instituto de Fisiología Celular, UNAM, Mexico DF)

Investigadores Doctores

M. Isabel Aller

Ignacio Delgado

Ana V. Paternain

Ricardo J. Rodrigues

Izabela Rutkowska

Predoctorales

José Antonio Campos

Joana M. Marques

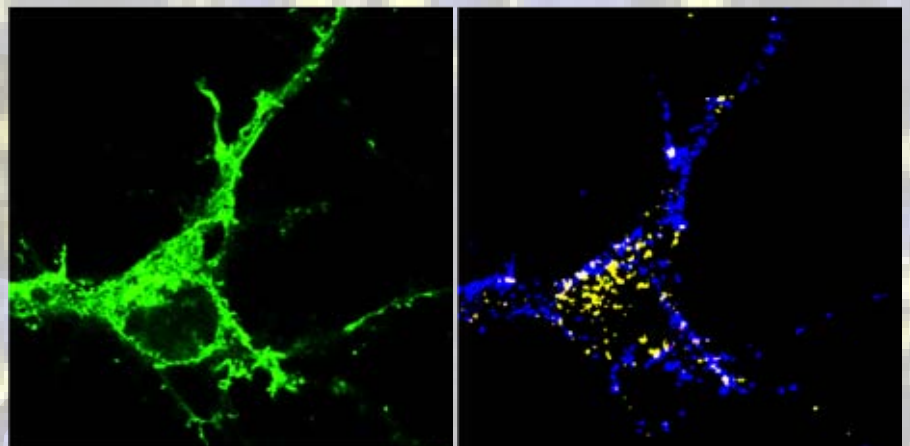
Jon Palacios

Rocío Rivera (-2008)

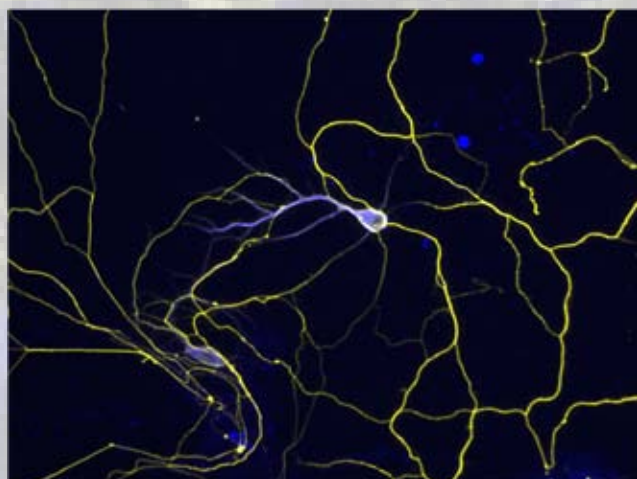
Personal Técnico

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

La idea de que los KARs activan una proteína G nos ha llevado a buscar proteínas interactuantes que puedan influenciar tanto su correcta localización como las capacidades de señalización. Por ello, el principal objetivo de nuestro laboratorio en los 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. En la actualidad ya hemos identificado proteínas que cumplen esta función; entre ellas, SNAP25. Esta ha sido una sorpresa, por cuanto SNAP25 una proteína clásicamente involucrada en la liberación de neurotransmisor. La regulación de los receptores por estas proteínas provee de estrategias novedosas para influenciar su función finamente y puede constituir una vía de desarrollo de nuevos fármacos activos en problemas de excitabilidad, como la epilepsia.



MECANISMOS CELULARES Y MOLECULARES DE LAS CONEXIONES CEREBRALES

Publicaciones seleccionadas

Little GE*, López-Bendito G*, Rünker AE, García N, Piñón MC, Chédotal A, Molnár Z, Mitchell KJ (2009) Specificity and plasticity of thalamocortical connections in Sema6A mutant mice. **PLoS Biol.** 28:e98.

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

López-Bendito G*, Cautinat A*, Sanchez JA, Bielle F, Flames N, Garrat AN, Tagmale D, Role LV, 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, Molnár Z (2003) Thalamocortical development: how are we going to get there? **Nat Rev Neurosci.** 4:276-289.

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

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

Investigador Principal

Guillermina López-Bendito

Investigadores Doctores

Mª del Mar Castillo Paterna

Erik Mire

Predoctorales

Eduardo Leyva Díaz

Paula Marcos Mondéjar

Cecilia Mezzera

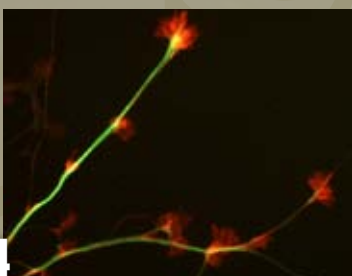
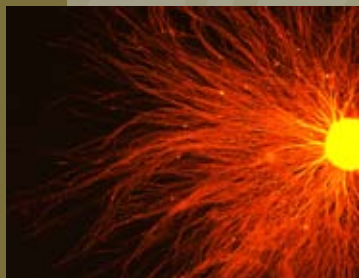
Personal Técnico

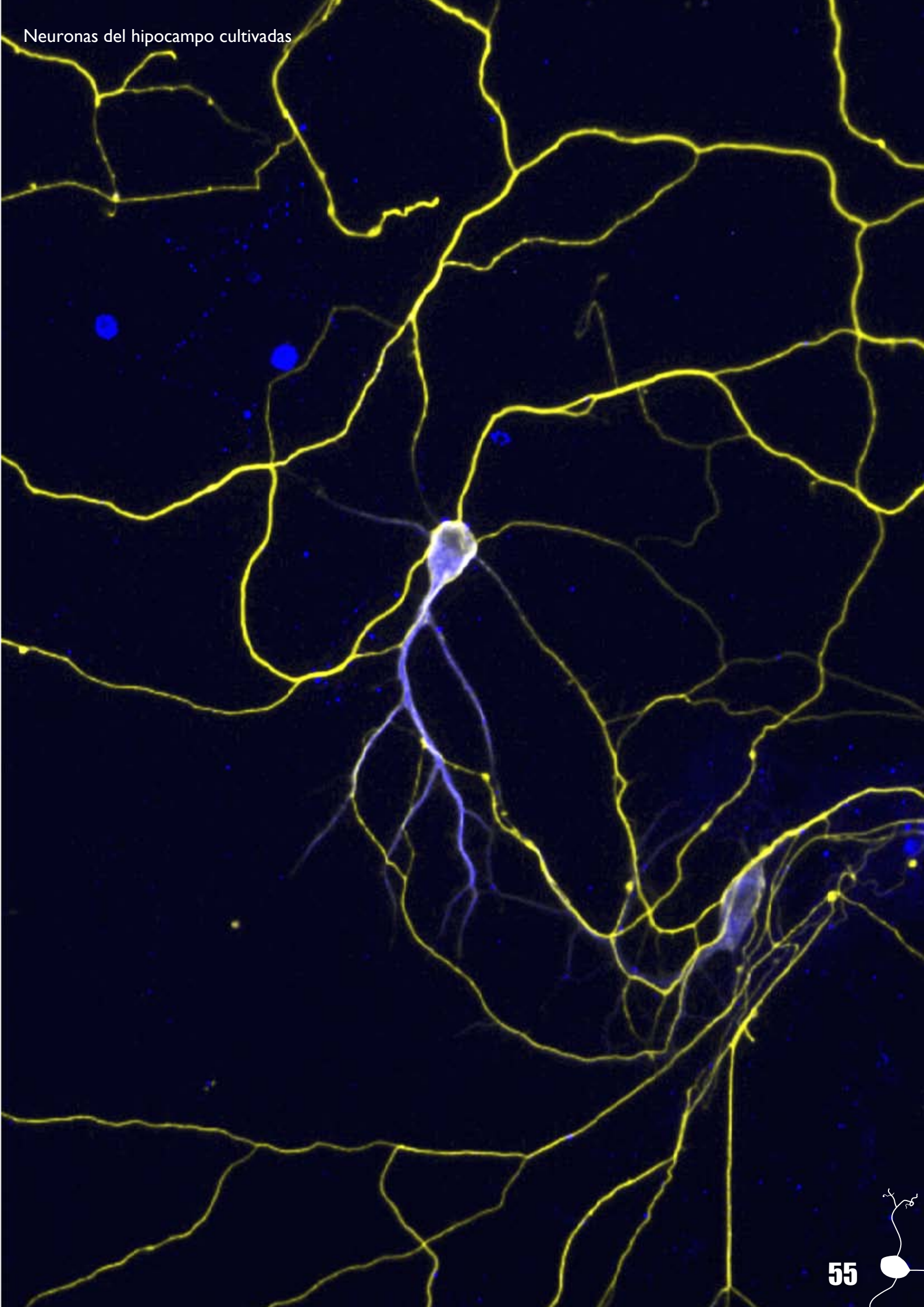
Noelia García Lillo

El objetivo general de nuestro laboratorio es comprender los mecanismos celulares y moleculares implicados en la guía axonal de los principales tractos axonales del cerebro de mamíferos. En particular, nuestro interés se centra en estudiar cómo se forma uno de los sistemas axonales más complejos: el sistema talamocortical. El desarrollo de la proyección talamocortical requiere del establecimiento preciso de la especificidad topográfica de sus conexiones. Cada núcleo principal del tálamo dorsal recibe información sensorial específica, y proyecta de forma topográfica a un área cortical primaria a la que confiere una modalidad sensorial única. Dentro de cada área cortical se produce un segundo nivel de organización topográfica en la que las proyecciones talámicas adquieren una organización interlaminar precisa, permitiendo la generación de representaciones espaciales específicas a cada área cortical. Por lo tanto, el nivel de organización y especificidad de la proyección talamocortical resulta ser mucho más complejo que el de otros sistemas de proyección del sistema nervioso central. La hipótesis de trabajo de nuestro laboratorio es que la proyección talamocortical influye y mantiene la estructura funcional del cerebro. Así pues, creemos que procesos de re-establecimiento y plasticidad de las conexiones de la corteza cerebral pueden ser iniciados mediante mecanismos dependientes de actividad neuronal en el tálamo.

En el laboratorio estamos abordando tres preguntas principales: i) cómo se produce el control transcripcional de la topografía talamocortical; ii) cómo los axones talamocorticales integran distintas vías de señalización para dar una respuesta de comportamiento única, y iii) cuáles son los mecanismos dependientes de actividad neuronal implicados en la guía axonal, formación y plasticidad de las conexiones talamocorticales. En el contexto de dichos proyectos utilizamos varios programas experimentales, que incluyen: imagen en tiempo real, manipulación de la expresión de genes *in vivo*, biología celular y molecular, bioquímica, cultivos celulares y electrofisiología. Además, nuestro grupo ha establecido con éxito la técnica de electroporación *in utero* sobre neuronas del tálamo dorsal *in vivo*. Así, hemos realizado experimentos de ganancia y pérdida de función para poner de manifiesto nuevos mecanismos implicados en la guía de esta proyección axonal (ver PLoS Biology 7, e98 (2009), J Neurosci 27, 3395-407 (2007), Cell 125, 127-42 (2006), Nat Rev Neurosci 4, 276-8 (2003)).

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







NEUROPSICOFARMACOLOGIA TRASLACIONAL DE LAS PATOLOGIAS NEUROLÓGICAS Y PSIQUIÁTRICAS

Publicaciones seleccionadas

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., 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).

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** 69 (4): 563-570 (2008).

Ildiko Racz, Xavier Nadal, Judith Alferink, Josep-Eladi Baños, Jennifer Rehne, Miquel Martin, Belén Pintado, Alfonso Gutierrez-Adan, Elena Sanguino, Jorge Manzanares, Anne Zimmer, and Rafael Maldonado "Crucial role of CB2 cannabinoid receptor in the regulation of central immune responses during neuropathic pain. **Journal of Neuroscience** 28(46): 12125-12136 (2008).

Rubio, G., Martinez-Gras, I., Manzanares J. Modulation of impulsivity by topiramate: Implications for the treatment of alcohol dependence **Journal of Clinical Psychopharmacology** 29(6): 584-589 (2009).

Pérez-Rial, S., Molina, J.A., García-Gutiérrez, M.S., Gómez Pérez-Nievas, Ledent, C., B., Leiva, C., Leza, J.C., Manzanares, J., Increased vulnerability to 6-hydroxydopamine lesion and reduced development of dyskinesias in mice lacking CB1 cannabinoid receptors. **Neurobiology of Aging** (2009), doi:10.1016/j.neurobiolaging.2009.03.017

Investigador Principal

Jorge Manzanares

Investigadores Doctores

Carlos Leiva Santana

José Manuel Pérez Ortiz

Predoctorales

Teresa Femenía Cantó

Maria Salud García Gutiérrez

Francisco Navarrete Rueda

María Auxiliadora Aracil Fernández

Estudiantes

Elena García Payá

Personal Técnico

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 éstos cambios conductuales se asocian con alteraciones específicas en proteínas clave en el cerebro.

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

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

DINAMICA Y PLASTICIDAD DE LAS RESPUESTAS CORTICALES



Predoctorales

Marta Díaz-Quesada

Manuel Molano

José Miguel Sorando

Investigador Principal

Miguel Maravall

Investigadores Doctores

Ana Lía Albarracín

Andrea Alenda

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 el sistema somatosensorial de vibras de los roedores. Nos fijamos especialmente en la dinámica de las respuestas cuando un animal explora un determinado entorno. Adaptando sus respuestas mediante formas rápidas de plasticidad, el sistema de vibras puede ajustar 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 (sucesivas etapas 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.

Publicaciones seleccionadas

Petersen, RS; Panzeri, S; Maravall, M. (2009). Neural coding and contextual influences in the whisker system. **Biol. Cybern.** 100: 427-446.

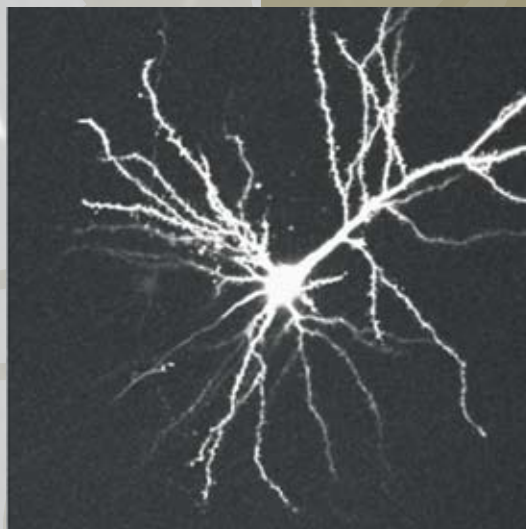
Petersen, RS; Brambilla, M; Bale, MR; Alenda, A; Panzeri, S; Montemurro, MA; Maravall, M. (2008). Diverse and temporally precise kinetic feature selectivity in the VPM thalamic nucleus. **Neuron**, 60: 890-903.

Díaz-Quesada, M; Maravall, M. (2008). Intrinsic mechanisms for adaptive gain rescaling in barrel cortex. **J. Neurosci.** 28: 696-710.

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.

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; 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.





ESPECIFICACION Y MIGRACION NEURONAL

Publicaciones seleccionadas

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.

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: 127-42.

Pla, R; Borrell, V; Flames, N; Marín, O. (2006). Layer acquisition by cortical GABAergic interneurons is independent of Reelin signaling. **Journal of Neuroscience**, 26: 6924-34.

Borrell, V; Marín, O (2006) Meninges control tangential migration of hem-derived Cajal-Retzius cells via CXCL12/CXCR4 signaling. **Nature Neuroscience**, 9: 1284-93.

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** 27:9682-95.

López-Bendito G, Sánchez-Alcaniz JA, Pla R, Borrell V, Pico E, Valdeolmillos M, Marín O (2008). Chemokine signaling controls intracortical migration and final distribution of GABAergic interneurons. **Journal of Neuroscience** 28:1613-24.

Nóbrega-Pereira S, Kessaris N, Du T, Kimura S, Anderson S.A, Marín O (2008) Postmitotic Nkx2-1 controls the migration of telencephalic interneurons by direct repression of guidance receptors. **Neuron** 59:733-45.

Martini FJ, Valiente M, López-Bendito G, Szabó G, Moya F, Valdeolmillos M, Marín O (2009) Biased selection of leading process branches mediates chemotaxis during tangential neuronal migration. **Development** 136:41-50.

Gelman DM, Martini FJ, Nóbrega-Pereira S, Pierani A, Kessaris N, Marín O (2009) The embryonic preoptic area is a novel source of cortical GABAergic interneurons. **Journal of Neuroscience** 29:9380-89.

Investigador Principal

Oscar Marín

Investigadores Doctores

Diego M. Gelman

Sandra Peregrín

Ramón Pla

Carolina Varela

Caroline Kappeler

Cécile Jacques

Verona Villar

Predotorales

Juan A. Sánchez

Manuel Valiente

Gabriele Ciceri

Giorgia Bartolini

Personal Técnico

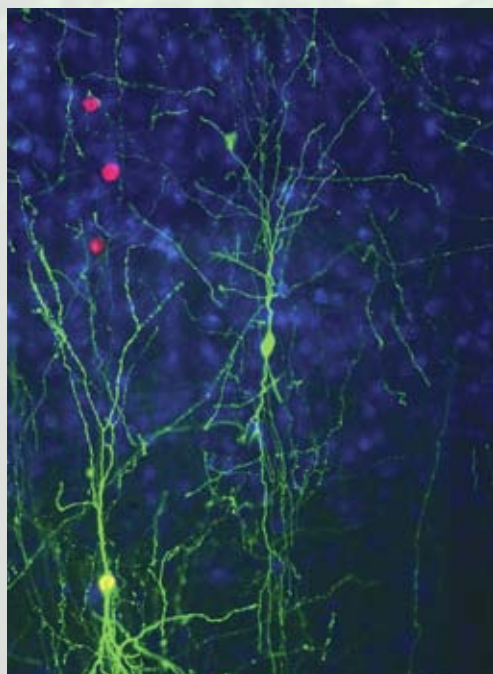
Trinidad Gil

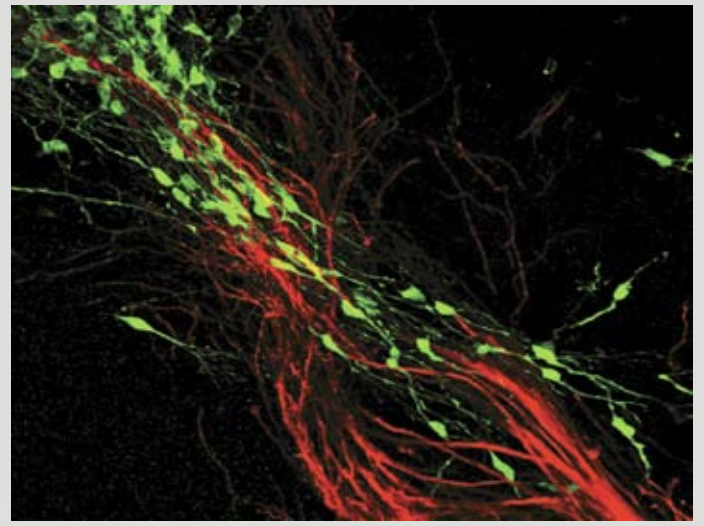
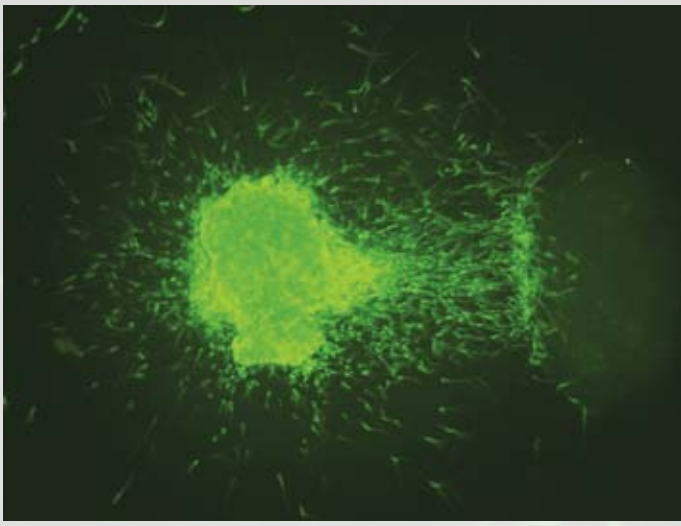
María Pérez

Ángeles Casillas

Administración

Virtudes García

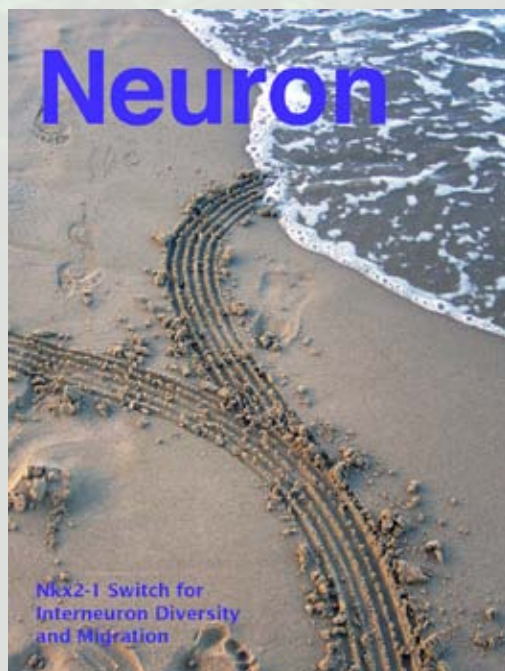




El objetivo general de nuestro laboratorio es elucidar los mecanismos celulares y moleculares que controlan el desarrollo de la región más anterior del cerebro, el telencéfalo. El telencéfalo contiene estructuras fundamentales para la función del cerebro de los mamíferos, como los ganglios basales y 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.



Laboratorio de Neurociencia Visual

Publicaciones seleccionadas

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.

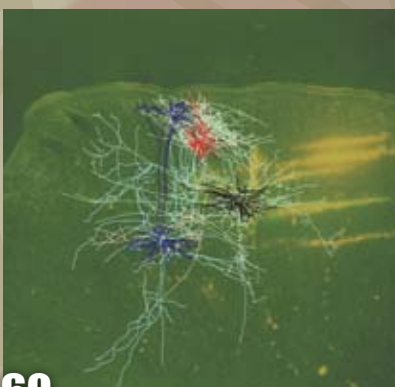
Hirsch JA & Martínez LM (2006) "Laminar processing in the cortical column" **Current Opinion in Neurobiology** 16:377-384.

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.

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

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



Investigador Principal

Luis M. Martínez.

Predoctorales

Diego Alonso Pablos

Isabel Benjumeda Wijnhoven

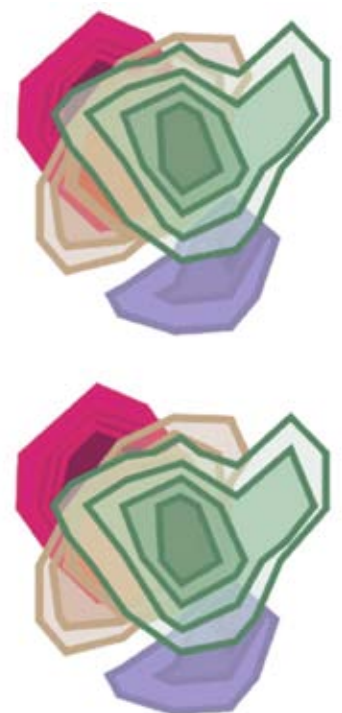
Manuel Molano Mazón

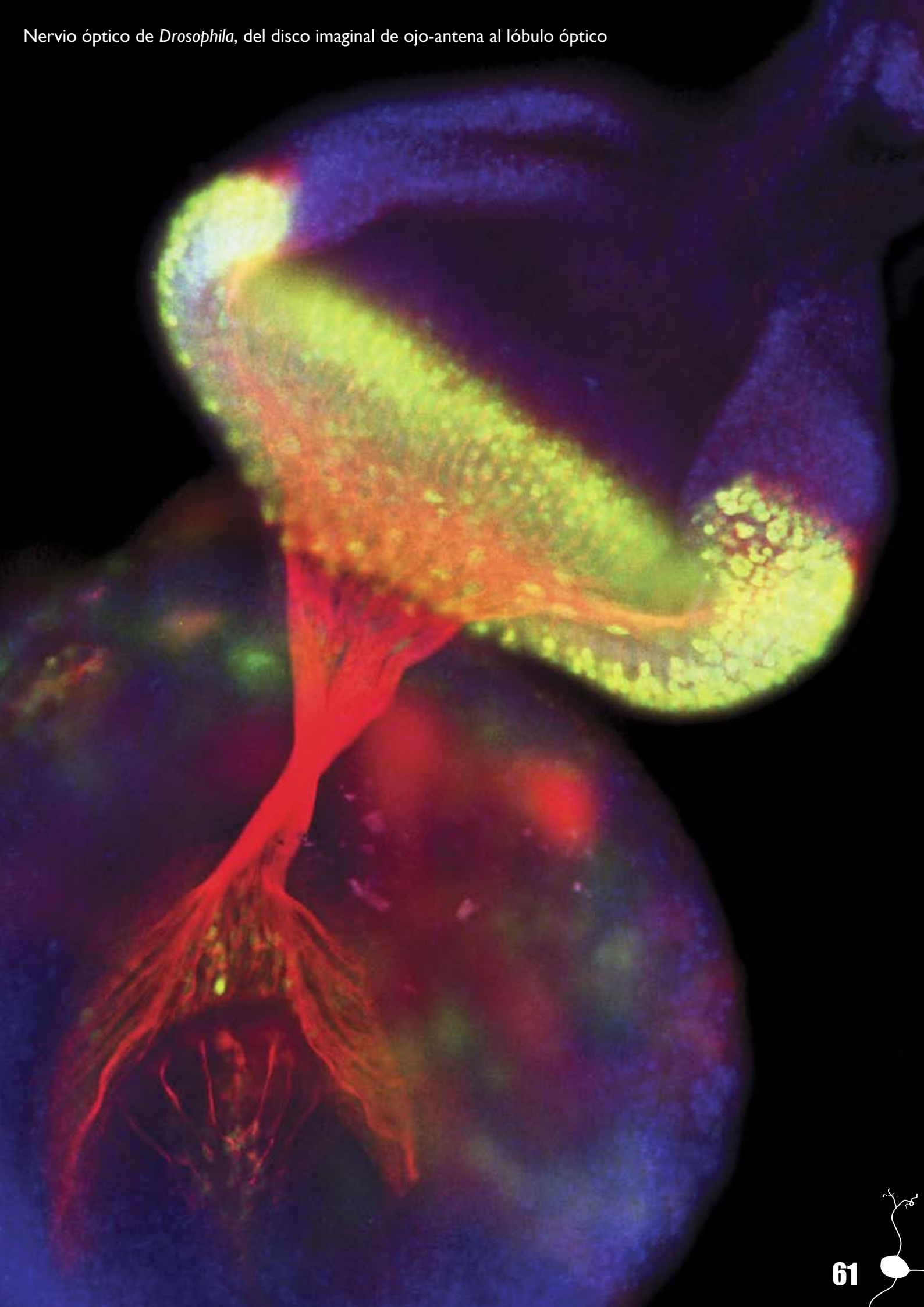
Técnicos de Laboratorio

Joaquín Márquez Bugella

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.







Publicaciones seleccionadas

Martínez, S. ; Wassef, M. and Alvarado-Mallart, R.M. (1991) "Induction of a mesencephalic phenotype in the 2-day-old chick prosencephalon is preceded by the early expression of the homeobox gene. **Neuron**, 6, 971-981

Crossley PH, Martínez S, Martin GR. (1996) Midbrain development induced by FGF8 in the chick embryo. **Nature**. Mar 7;380(6569):66-8.

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

Raquel Garcia-Lopez, Claudia Vieira, Diego Echevarria and Salvador Martínez (2004) "Fate map of the diencephalon and the zona limitans at the 10-somites stage in chick embryos". **Developmental Biology** 268 514-530

C. Sotelo (2004) Cellular and genetic regulation of the development of the cerebellar system. **Progress in Neurobiology**. 72:295-339,

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

Dusart I, Guenet JL, Sotelo C. (2006) Purkinje cell death: differences between developmental cell death and neurodegenerative death in mutant mice. **Cerebellum**. 5(2):163-73. Review.

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

Martínez-Ferre A & Martínez S (2009) "The development of the thalamic motor learning area is regulated by Fgf8 expression". **J. Neurosci.** 29(42): 13389-13400 (2009)

Bi W, Sapir T, Shchelochkov OA, Zhang F, Withers MA, Hunter JV, Levy T, Shinder V, Peiffer DA, Gunderson KL, Nezarati MM, Ann Shotts V, Amato SS, Savage SK, Harris DJ, Day-Salvatore DL, Horner M, Lu XY, Sahoo T, Yanagawa Y, Beaudet AL, Cheung SW, Martínez S, Lupski JR, Reiner O. (2009) "Increased LIS1 expression affects human and mouse brain development" **Nat. Genet.** 41:168-77.

Investigadores Principales

Salvador Martínez
Constantino Sotelo

Investigadores Doctores

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

Predoctorales

Ivan Crespo
Almudena Martinez
Maria Navarro
Nora Mecklenburg
Alicia Estirado
Juan Antonio Moreno
Ariadna Perez
Jesus Jaramillo
Carmina Ramirez
Valentina Cuccioli

Personal Técnico

Olga Bahamonde
Maria Jesús Arencibia
Mónica Rodenas
Aurelia Torregrosa



Nuestros estudios se centran en cuatro líneas de investigación:

Embriología Experimental: mediante manipulaciones en embriones de ratón y pollo intentamos estudiar los factores celulares y moleculares que dirigen los procesos de regionalización, compartimentalización, proliferación, diferenciación y migración celular en el Sistema Nervioso Central. Nos centramos en el análisis de los factores moleculares que controlan el desarrollo y la actividad morfogenética de los organizadores secundarios en el encéfalo. Nuestros trabajos exploran los mecanismos de acción de moléculas señalizadoras como Shh, Wnts y Fgfs en el organizador ístmico (IsO), en la zona limitans intratálámica (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: lisencefalia, 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 neuropediátrico).



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.



FISIOPATOLOGIA DE LOS MOVIMIENTOS CELULARES EN VERTEBRADOS

Publicaciones seleccionadas

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.** 118, 1131-1143.

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 1a and 1b 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 1 is a transcriptional effector of FGFR3 signaling during chondrogenesis and achondroplasias. **Dev. Cell** 13, 872-883.

Morales, A.V., Acloque, H., Ocaña, O.H., De Frutos, C.A. and Nieto, M.A. (2007). Snail at the crossroads of symmetric and asymmetric processes in the developing mesoderm. **EMBO reports** 8, 104-109.

Barrallo-Gimeno, A. and Nieto, M.A. (2009). The evolutionary history of the Snail/Scratch superfamily. **Trends Genet.** 25, 248-252.

Mingot, J.M., Vega, S., Maestro, B., Sanz, J.M. and Nieto, M.A. (2009) Characterization of Snail nuclear import pathways as representatives of C2H2 zinc finger transcription factors. **J. Cell Sci.** 122, 1452-1460.

Acloque, H., Adams, M., Fishwick, K., Bronner-Fraser, M. and Nieto, M.A. (2009). Epithelial-mesenchymal transitions: The importance of changing cells' state in development and disease **J. Clin. Invest.** 119, 1438-1449.

De Frutos, C.A., Dacquin, R., Vega, S., Jurdic, P., Machuca-Gayet, I. and Nieto, M.A. (2009). Snail controls bone mass by regulating Runx2 and VDR expression during osteoblast differentiation. **EMBO J.** 28, 686-696.

Thiery, J.P., Acloque, H., Huang, R.Y. and Nieto, M.A. (2009). Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease: the remarkable plasticity of the mesenchymal state. **Cell** 139, 871-890.

Investigador Principal

M. Angela Nieto

Investigador Asociado

Joan Galcerán

(desde 2009)

Investigadores Doctores

Alejandro Barrallo-Gimeno

Jose Manuel Mingot

Hervé Acloque

Cristina Alvarez

Fabiana Heredia de Oliveira

Elisa Guida

Oscar Ocaña

Sonia Vega

Predotorales

Juan Manuel Fons

Eva Rodriguez

(PhD Diciembre 2009)

Rebeca Córcoles

Personal Técnico

Diana Abad

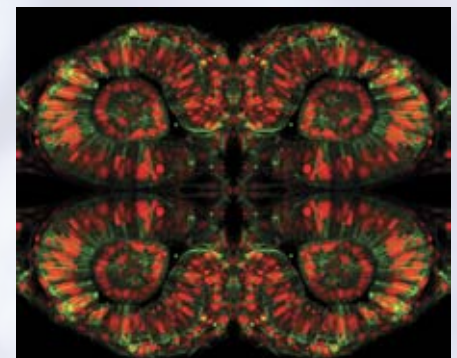
Josepa Chuliá

Cristina López

Mireille Tora

Administración

Sonia Martín

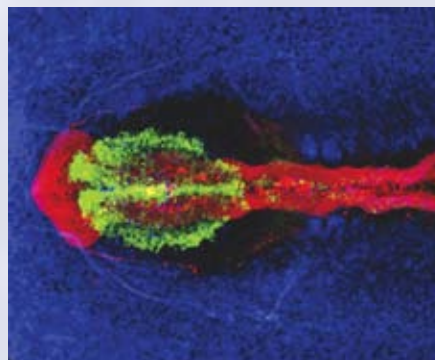
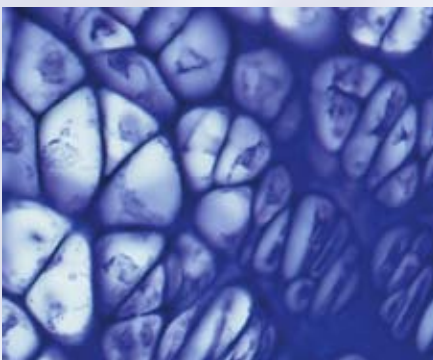


Durante más de 15 años hemos estudiado comportamientos celulares tanto durante el desarrollo embrionario normal como en situaciones patológicas. Hemos identificado y caracterizado la familia génica Snail de factores de transcripción y mostrado su función en el desarrollo embrionario, incluyendo la formación del mesodermo y la cresta neural. A pesar de su importancia en el embrión, los genes Snail deben permanecer silentes en el adulto, pues su activación aberrante da lugar a varias patologías. Así, hemos mostrado que Snail es un factor clave en la progresión tumoral (2000-2002), mientras que en el riñón origina fibrosis y fallo renal (2006). Snail dota a las células de capacidad de movimiento, atenúa la proliferación celular y confiere resistencia a la muerte (2004). Estas funciones tienen un gran impacto tanto en células embrionarias como en células tumorales. Las propiedades invasivas y la resistencia a la muerte de las células que expresan Snail les permite colonizar territorios distantes tanto para la formación de distintos tejidos durante el desarrollo embrionario como en la formación de metástasis.

Paralelamente, hemos encontrado que Snail tiene funciones inesperadas en el sistema cartílago-hueso tanto en su fisiología normal como en condiciones patológicas. Por una parte, hemos encontrado que la cantidad de Snail determina la longitud de los huesos largos en las etapas de crecimiento (2007) y por otra, controla la masa ósea del adulto (2009). La vertiente patológica de Snail está también presente en el sistema óseo, pues una expresión desregulada durante el crecimiento da lugar a acondroplasia, la forma más común de enanismo en humanos, mientras que en el hueso adulto genera osteomalacia o falta de mineralización.

Nuestro análisis filogenético de la familia Snail nos ha permitido describir a otros genes muy relacionados, los genes Scratch, que juntos constituyen un subgrupo independiente dentro de los factores de transcripción del tipo C2H2. Por una parte, hemos trazado el origen de la superfamilia Snail/Scratch a un gen protoSnail que sufrió una duplicación en tándem en el último ancestro común de los diploblastos (esponjas, medusas y corales) y los Bilateria (protóstomos y deuteróstomos) (2009). Por otra parte, hemos caracterizado las rutas de importación nuclear que regulan la actividad de las proteínas Snail como ejemplo de todos los factores de transcripción de tipo C2H2 (2009). Estos estudios favorecerán el análisis de funciones ancestrales y adquiridas, y de la competencia de distintos contextos celulares para responder a Snail y/o Scratch, de interés para el entendimiento de la reactivación de programas embrionarios en las patologías del adulto y su regulación por su localización subcelular.

Como modelos experimentales utilizamos el ratón, el pollo y el pez cebra para análisis de defecto y exceso de función, junto con estudios de células en cultivo y análisis de muestras de pacientes con las patologías asociadas.





PLASTICIDAD NEURONAL Y SINAPTOGENESIS

Publicaciones seleccionadas

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

Braz, J.M., Rico, B., Basbaum, A.I. (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, L.F*. (2004). Control of axonal branching and synapse formation by focal adhesion kinase. **Nature Neuroscience**, 7(10): 1059-1069. (* corresponding authors).

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

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

Investigador Principal

Beatriz Rico

Investigadores Doctores

Ana Santos

Pietro Fazzari

Olga Alda

Predotorales

Mariola R. Chacón

Carlos Sánchez

Personal Técnico

Gloria Fernández

Nuestro principal interés se centra en el estudio de los mecanismos celulares y moleculares implicados en la formación de circuitos neurales. Este proceso requiere una serie de fases estrechamente reguladas. En primer lugar, una vez que las neuronas llegan a sus tejidos diana, extienden sus axones a diferentes regiones. A continuación, estos axones arborizan de nuevo para formar un campo terminal. Finalmente, los contactos indiferenciados terminan desarrollándose para formar sinapsis maduras. Para investigar el papel que determinados genes juegan en el control de estos procesos utilizamos ratones mutantes condicionales, tanto de tejido como celulares, y combinamos técnicas histológicas, bioquímicas, biología molecular y celular. En la actualidad, nuestro grupo está enfocado en el estudio de diferentes proteínas candidatas a controlar el desarrollo axonal y la formación de sinapsis. En particular, nuestro laboratorio investiga el papel de la quinasa de adhesión focal, FAK, en la formación del árbol axonal. Además, estudiamos el papel de las neurotrofinas y las neuroregulinas 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.



MECANISMOS MOLECULARES ALTERADOS EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y OTRAS DEMENCIAS



Personal Técnico

Carol Serra Basante

Investigador Principal

Javier Sáez Valero

Investigadores Doctores

M^a Salud García

Inmaculada Cuchillo Ibañez

Predotorales

María Arantzazu Botella

María Ximena Silveyra

Iolanda Riba Llena

Nuestro interés es el estudio de la enfermedad de Alzheimer (EA) y otros procesos desencadenantes de demencia desde una vertiente básica, pero buscando la aplicación clínico-diagnóstica más inmediata. En los últimos años, hemos estado comprometidos en el estudio de parte de los principales mecanismos alterados en la patología de la EA y la interrelación entre ellos.

Hemos centrado nuestros esfuerzos en la relación del metabolismo β -amiloide con la glicoproteína acetilcolinesterasa (AChE, enzima clave del sistema colinérgico). Más recientemente hemos establecido una relación entre la maduración y glicosilación de AChE y la expresión alterada de presenilina I (PS I), enzima clave en el procesamiento amiloidogénico del precursor amiloide. Estas evidencias apuntan a una estrecha relación entre el metabolismo amiloide y el sistema colinérgico con implicaciones que van desde la patología a la terapia.

También prestamos especial atención a la glicoproteína Reelina, un proteoglicano de matriz extracelular con funciones en la modulación de función sináptica y plasticidad en cerebro adulto, influenciando de este modo en la formación de la memoria. Hemos sido pioneros en demostrar una expresión alterada en la EA. Centramos nuestros esfuerzos en demostrar una relación de Reelina con el metabolismo amiloide, lo que constituiría un "puente" entre el amiloide y la fosforilación anómala de tau, proceso activado por la cascada de señalización de la Reelina.

Mantenemos colaboraciones con otros grupos básicos y clínicos en 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, si no también un potencial uso diagnóstico e implicación en terapia.

Publicaciones seleccionadas

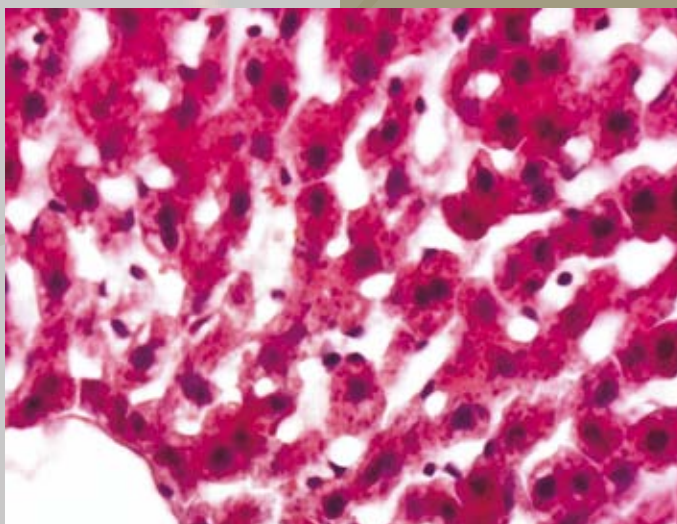
Silveyra MX, Evin, G; Montenegro, MF; Vidal, CJ; Martínez, S; Culvenor, J; Sáez-Valero, J. "Presenilin-1 interacts with acetylcholinesterase and alters its enzymatic activity and glycosylation." **Mol Cell Biol.** 28, 2908-2919 (2008)

García-Ayllón MS, Cauli O, Silveyra MX, Rodrigo R, Candela A, Compañ A, Jover R, Pérez-Mateo M, Martínez S, Felipe V, Sáez-Valero J. "Brain cholinergic impairment in liver failure." **Brain.** 131:2946-2956 (2008).

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

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

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





BIOFISICA Y FARMACOLOGIA DE CANALES IONICOS



Investigadores Principales

Francisco Sala
Salvador Sala

Predoctorales

Jose A. Bernal
Philip Wikman

Personal Técnico

José Mulet

Publicaciones seleccionadas

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 gingerside 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 alpha7 nicotinic receptors affect gating and binding of nicotinic agonists. **Molecular Pharmacology** 68: 1669-1677.

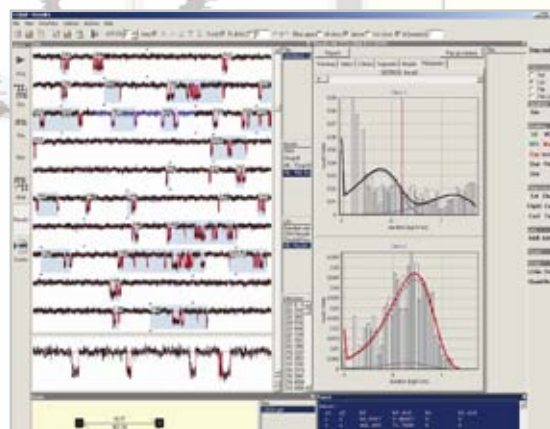
Castillo, M., Mulet, J., Bernal, J.A., Criado, M., Sala, F., Sala, S. (2006). Improved gating of a chimeric alpha7-5HT(3A) receptor upon mutations at the M2-M3 extracellular loop. **FEBS Letters** 580, 256-260

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)

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 quiméricas, 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.





Personal Técnico
Esther Llorens

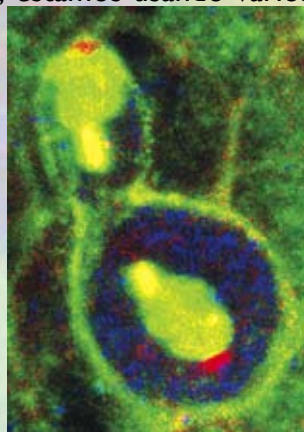
Investigador Principal
Francisco Tejedor

Investigadores Doctores
Bárbara Hämmerle

Predotorales
Rodrigo Barriuso Porras
David Fenosa
Guillermo Jofre
Edgar Ulin Avila

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 estructura y función. Nuestro objetivo es identificar los genes y desvelar los mecanismos moleculares que subyacen a los mencionados procesos celulares. Con este fin estamos desarrollando el uso de los centros proliferativos del cerebro larvario de *Drosophila* como sistema experimental de forma que los genes y mecanismos en él identificados son posteriormente ensayados en vertebrados (pollo y ratón) usando herramientas de embriología y Genética reversa.

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, neurogénesis, y diferenciación neuronal, nos estamos centrando. El gen *Mnb* ha despertado también mucho interés por ser uno de los candidatos mas interesantes que se ha relacionado con alguna neuropatologías del Síndrome de Down (SD) y por su posible relación con neurodegeneración. Dado que el SD se genera por triplicación del cromosoma 21, estamos usando varios modelos experimentales para determinar en que 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.



Publicaciones seleccionadas

W. Becker, Y. Weber, K. Wetzel, K. Eimbert, 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.

Hämmerle, 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. Hämmerle, A. Carnicero, 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

Ceron J. Tejedor F.J. 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** 2(11): e1169. doi:10.1371/journal.pone.0001169

Hammerle B, Elizalde C., Tejedor F.J. (2008). The Spatio-Temporal and Subcellular Expression of the Candidate Down Syndrome Gene *Mnb/Dyrk1A* in the Developing Mouse Brain Suggests Distinct Sequential Roles in Neuronal Development. **Eur. J. Neurosci.** 27, 1061-1074



SEÑALIZACION CELULAR DURANTE LA MIGRACION NEURONAL



Investigadores Principales

Miguel Valdeolmillos

Fernando Moya

Predotorales

Francisco Martini

Sarah Mertens

Publicaciones seleccionadas

F. Martini, M. Valiente, G. López Bendito, G. Szabó, F. Moya, M. Valdeolmillos I. & O. Marín I. (2009). Biased selection of leading process branches mediates chemotaxis during tangential neuronal migration. (I corresponding authors). **Development** 136, 41-50.

López-Bendito G., Sánchez-Alcañiz J. A., Pla R., Borrell V., Picó E., Valdeolmillos M. & Marín O. (2008). Chemokine signaling controls intracortical migration and final distribution of GABAergic interneurons. **The Journal of Neuroscience** 28:1613-1624.

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

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

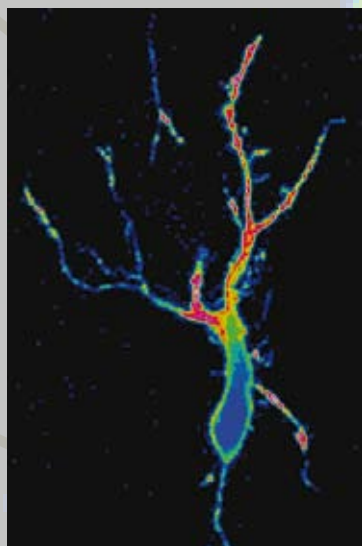
Soria, JM., Valdeolmillos, M. (2002). Receptor-activated calcium signals in tangentially migrating cortical cells. **Cerebral Cortex**, 12: 831-9.

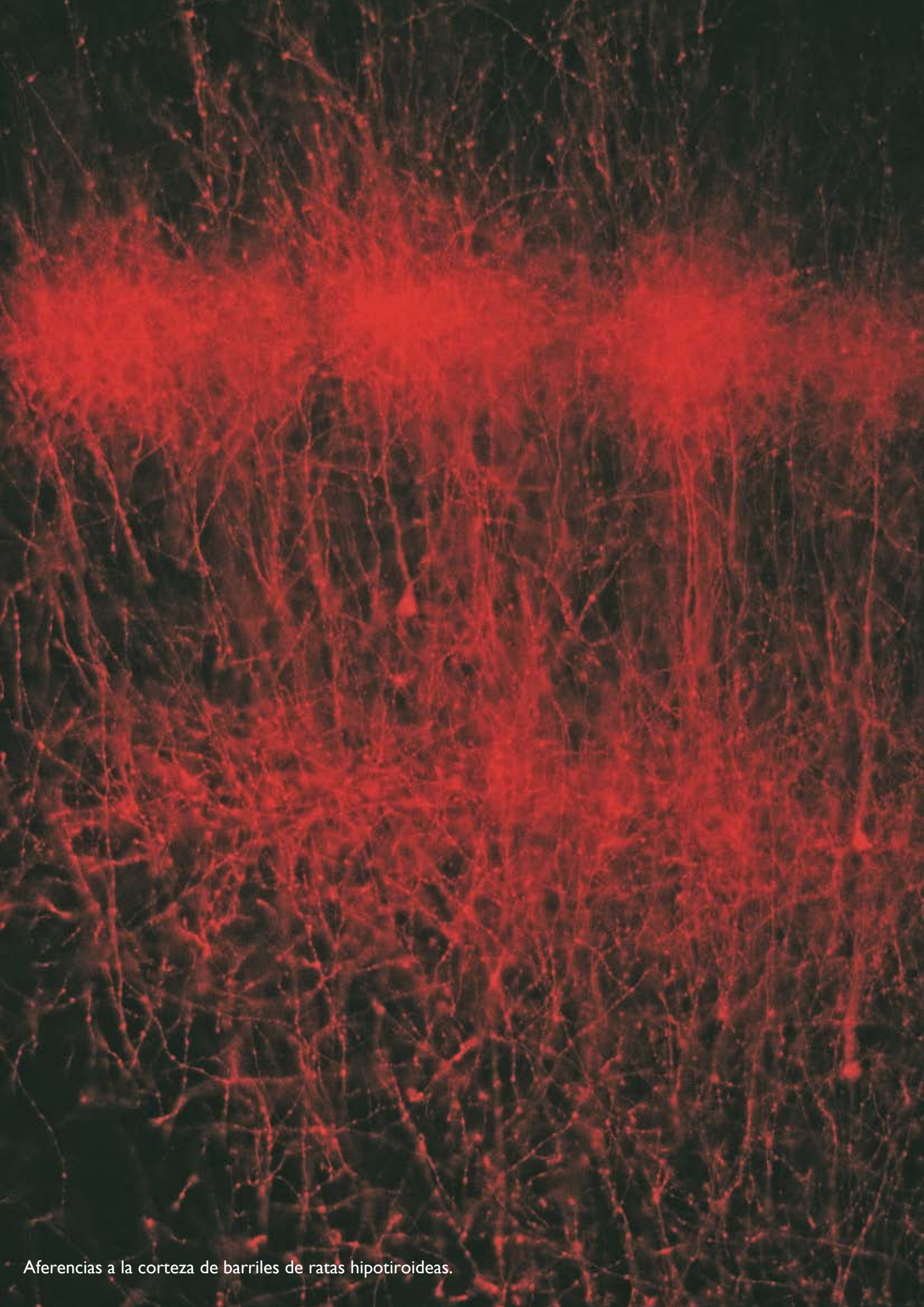
Martínez-Galán, JR., López Bendito, G., Luján, R., Shigemoto, R., Fairén, A., Valdeolmillos, M. (2001). Cajal-Retzius cells in early early postnatal mouse cortex selectively express functional metabotropic glutamate receptors. **Eur. J. Neurosci.**, 13: 1147-1154.

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.





Aferencias a la corteza de barriles de ratas hipotiroideas.

PROGRAMA DE DOCTORADO

La formación de postgrado ha sido una actividad permanente y una de las prioridades del Instituto de Neurociencias desde su origen. El Programa de Doctorado en Neurociencias ha servido y sirve de vivero para la formación de profesionales en este campo de la ciencia. Está dirigido a estudiantes graduados que quieren completar su tercer ciclo de estudios universitarios con la defensa de una tesis doctoral de carácter experimental. El programa proporciona el título oficial de Doctor en Neurociencias acreditado conforme al Real Decreto 1393/2007 y cuenta con la Mención de Calidad del Ministerio de Educación.

Se trata de un programa ligado íntimamente a los proyectos de investigación del Instituto, cuya plantilla (investigadores del CSIC y profesores universitarios), está vinculada a diversas áreas de conocimiento relacionadas con la Neurociencia. La formación de nuevos investigadores en Neurociencia requiere un enfoque amplio y un variado abanico de metodologías, que permitan al doctorando abordar en el futuro el estudio del sistema nervioso desde ángulos diferentes. La formación de los estudiantes de postgrado en el IN integra conocimientos teóricos y prácticos derivados de diversas disciplinas y metodologías: neurofisiología, biología celular y molecular, genética, biología del desarrollo y estudios de comportamiento.

Durante el primer año del programa el estudiante ha de completar un total de 60 créditos ECTS distribuidos en diversos cursos (ver programa para 2009-2010). Los cursos incluyen

contenidos fundamentales y avanzados del campo de las neurociencias, rotaciones por los laboratorios del IN y los seminarios de investigación del Instituto. Estos últimos se desarrollan durante todo el curso académico y en ellos participan profesores e investigadores de otras instituciones españolas y europeas, que presentan sus resultados originales de investigación. Completados esos créditos en el primer semestre del curso académico, cada estudiante se integra en un grupo de investigación del IN en el que desarrollará su proyecto de tesis doctoral (ver <http://in.umh.es/unidades.aspx>).

Además de los programas generales de becas predoctorales de organismos oficiales y fundaciones privadas, los estudiantes del programa pueden tener acceso a becas asociadas a los proyectos de investigación del IN y a los programas JAE y Consolider del CSIC.

El Programa de Doctorado en Neurociencias pertenece a la Network of European Neuroscience Schools (NENS) organización que se integra en la Federation of European Neuroscience Societies (FENS).



Course A Basic Concepts in Neuroscience (24ECTS)

Coordinated by Fernando Moya

MODULE 1 EMBRYOLOGY (Nov 2-10)

- Introduction. Angela Nieto
- Early Development: Gastrulation and Neural Induction - Herve Acloque
- Embryonic axis - Alejandro Barrallo
- Nervous System Morphogenesis - Salvador Martínez/Eduardo de Puelles
- Early brain development - Diego Echevarría/Eduardo de Puelles
- The Neural Crest - Alejandro Barrallo
- Practicum.
 - Chick embryo development - Herve Acloque/Diego Echevarría/ Eduardo de Puelles.
 - Zebrafish embryo development - Alejandro Barrallo
 - Transposable elements and their artificial derivatives: powerful tools in molecular genetics -Ana Carmena
 - The nematode *Caenorhabditis elegans* as a model organism in developmental genetics -Alisson Gontijo
 - Mouse genetics: Transgenesis, Gene Targeting, Genetic Mosaics, loxP-Cre and FRT-FLP -Beatriz Rico
 - Tools for Bioinformatic analysis of gene expression and evolution - Juan Galcerán

Discussions on research papers

MODULE 2: GENETIC ANALYSIS (November 11- 18)

- Fundamental concepts in Developmental Genetics (L. García Alonso)
- Evolutive conservation of the genetic basis of nervous system development (F. Tejedor)
- Methods and Logic in High throughput Genetic Screens (María Domínguez)
- Experimental techniques in *Drosophila*. Transposable elements and their artificial derivatives: powerful tools in molecular genetics (A. Carmena)
- The nematode *Caenorhabditis elegans* as a model organism in developmental genetics (A. Gontijo)
- Mouse genetics: Transgenesis, Gene Targeting, Genetic Mosaics, loxP-Cre and FRT-FLP (Beatriz Rico)

- Zebrafish as a model for genetic analysis in vertebrates (A. Barrallo)
- Tools for Bioinformatic analysis of gene expression and evolution (Juan Galcerán)
- Practicum: Molecular genetic and evolutive analysis of a gene (Juan Galcerán)
- Discussions on research papers.

MODULE 3 NEUROANATOMY (Nov 19 -30)

- Introduction - Salvador Martínez
- Spinal Cord - Salvador Martínez
- Medulla Oblongata - Diego Echevarría
- Cerebellum - Diego Echevarría
- Mesencephalon - Eduardo De Puelles
- Diencephalon - Eduardo De Puelles
- Cerebral Cortex - Alfonso Fairén
- Basal ganglia - Alfonso Fairén
- The Amigdala - Alfonso Fairén

Practicum 1: Identification of brain structures - Alfonso Fairén

Practicum 2: Identification neural tube Landmarks - Eduardo De Puelles

MODULE 4 CELLULAR COMPONENTS OF THE NERVOUS SYSTEM (Dec 1-9)

- Types of neural cells. Morphological and functional types of neurons. Structure of dendrites and axons - Beatriz Rico
- Axonal transport - Fernando Moya
- Glial cells. Oligodendrocytes and Schwann cells. Function of astrocytes and microglia. Neuron-glia interactions. Structure of peripheral nerves. Myelinated axons - Hugo Cabedo
- Intercellular contacts. Types of synapses. Structure of neuromuscular junction - Constantino Sotelo

MODULE 5 INTRACELLULAR SIGNALLING (Dec 10-16)

- General principles of cell signalling. Second messenger pathways - José Manuel Mingot
- Role of calcium in neuronal signalling - Miguel Valdeolmillos
- Nitric Oxide as a signalling molecule in the nervous system - Fernando Moya
- Protein kinases and phosphatases modulation of neural function - Hugo Cabedo
- Control of nuclear-cytoplasmic protein transport - José Manuel Mingot
- Regulation of gene expression and protein synthesis - Ángel Barco

MODULE 6 ELECTRICAL SIGNALLING IN THE NERVOUS SYSTEM (Dec 17-18 - Jan 7-16)

- Introduction to the Course - Félix Viana
- Ionic Currents and the Action Potential - Félix Viana
- Electrical potentials across nerve cell membranes - Salvador Sala
- Voltage-dependent membrane permeability I - Miguel Valdeolmillos
- Voltage-dependent membrane permeability II - Miguel Valdeolmillos
- Electrical signaling I - Elvira de la Peña
- Electrical signaling II - Elvira de la Peña
- Ionic channels and transporters - Salvador Sala

MODULE 7 SYNAPTIC TRANSMISSION (Jan 18-23)

- Neural communication and synaptic transmission. Electrical synapses and gap junctions - Miguel Valdeolmillos
- Chemical synapses I: Presynaptic mechanisms. Quantal release of neurotransmitter and the role of calcium in transmitter release - Francisco Sala
- Chemical synapses II: Molecular mechanisms of transmitter secretion - Luis Miguel Gutiérrez
- Chemical synapses III: Postsynaptic mechanisms and synaptic integration - Salvador Sala
- Neurotransmitters and receptors I: Glutamate receptors - Juan Lerma
- Neurotransmitters and receptors II: ACh, GABA and others - Manuel Criado
- Synaptic plasticity - Emilio Geijo

MODULE 8 NEURAL SYSTEMS (Jan 25 -30)

- Organization of sensory systems. Visual system - Luis Miguel Martínez
- Auditory and Somatosensory Systems - Miguel Maravall
- Common Themes in sensory pathways - Miguel Maravall
- Plasticity. Superior Cognitive Functions - Santiago Canals
- Systems Neurophysiology Lab. - S. Canals, M. Maravall & LM Martínez



Course B. LAB Rotations and IN Seminars (20 ECTS)

Coordinated by José Manuel Mingot

MODULE 1 LAB ROTATIONS

Each student will rotate during 8-12 weeks distributed in 2 or 3 different labs, distributed between February and June

MODULE 2 RESEARCH SEMINARS

Aprox. 30 IN Research Seminars from October to July

Course C. Molecular and Cellular Mechanisms of Neural Function (16 ECTS)

Coordinated by Guillermina López-Bendito and José Manuel Mingot

MODULE 1: DEVELOPMENTAL NEUROBIOLOGY: FROM NEUROGENESIS TO NEURAL CIRCUITS FORMATION (Feb 1-5)

Responsible: Beatriz Rico

Teachers/Labs: A. Carmena, M. Domínguez, J. Galcerán, L. García Alonso, F. Tejedor, O. Marín, F. Moya, M. Valdeolmillos, A. Fairén, A. Nieto, B. Rico, E. Herrera, G. López-Bendito, V. Borrell, S. Martínez.

Contents:

- Neurogenesis, Migration and Neuronal Differentiation.
- Axon Guidance.
- Synaptogenesis and Corticogenesis.

MODULE 2: SYNAPTIC FUNCTION (Feb 8-12)

Responsible: Francisco Sala

Teachers/Labs: F. Sala, S. Sala, M. Criado, L. M. Gutiérrez, S. Viniegra, J. Lerma, E. Geijo, A. Barco, A. Gomis, C. Belmonte, F. Viana, M. C. Acosta, C. Morenilla, K. Talavera

Contents:

- Molecular and cellular basis of synaptic transmission
- Molecular and cellular basis of sensory transduction
- Synaptic plasticity

MODULE 3: INFORMATION PROCESSING IN THALAMOCORTICAL AND CORTICOCORTICAL CIRCUITS (Feb 15-19)

Responsible: Luis M. Martínez.

Teachers/Labs: S. Canals, M. Maravall, L. M. Martinez

Contents:

- Visual information processing in the cerebral cortex and visual perception.
- Somatosensory information processing
- Plasticity of brain networks

MODULE 4: NEUROPATHOLOGY (Feb 22-26)

Responsible: Jorge Manzanares

Teachers/Labs: J. Manzanares, S. Martínez, J. Sáez, H. Cabedo, F. Tejedor, C. Faura, C. De Felipe, J. J. Ballesta

Contents:

- Neuropsychopharmacology of neurological and psychiatric diseases.
- Cell therapy in the treatment of neurodegenerative disorders.
- Therapeutic targets in Alzheimer's disease.
- Axonal myelination and neurological disorders.
- Genetic, cellular, and molecular basis of mental retardation.
- Neurochemical mechanisms involved in pain and analgesia.
- Neuroplastic changes associated to drug addiction.
- Role of molecular pharmacology in the study of cognitive disturbances.

COLABORACIONES Y CONVENIOS

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

- 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





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.



CATEDRA DE NEUROBIOLOGÍA DEL DESARROLLO "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.

Apartir 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) François Guillemot (2007), Rüdiger Klein (2008) y Steve Wilson (2009).





BIOLOGIA MOLECULAR Y MICROBIOLOGIA

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

CENTRIFUGAS Y CONGELACION

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

EMBRIOLOGIA EXPERIMENTAL

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

Este servicio está destinado a la realización de experimentos de embriología experimental en mamíferos y para ello dispone de numerosos equipos entre los que destacan microdisector láser, electroporador, sistema Biolistic y microscopio estereoscópico de fluorescencia con sistema de captura digital de imágenes. Además, el servicio cuenta con sistemas de electroporación CUY21 fundamentalmente diseñado para la electroporación in 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.

ACUARIO PEZ CEBRA

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



SERVICIO DE IMAGEN

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

- Microscopio confocal convencional, que permite la toma de imágenes a varias longitudes de onda de preparaciones fijadas.
- Microscopio confocal invertido equipado con cámara de mantenimiento celular y múltiples láseres, incluyendo uno UV, que permite realizar experimentos de time-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.

ILUSTRACION E IMAGEN

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

UNIDAD DE CIRUGIA

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

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

UNIDAD DE CULTIVOS

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

- Líneas celulares: equipada con campanas de cultivos, incubadores de CO₂, centrifugas y microscopios de rutina y fluorescencia. Se dispone de una rutina mensual para el diagnóstico de infecciones por micoplasma.
- Cultivos primarios: dotada con el mismo equipo que la unidad de líneas celulares, está diseñada para realizar cultivos primarios de células animales de diferentes orígenes.

- Cultivos organotípicos: dispone del equipamiento necesario para realizar cultivos de explantes de tejidos animales como lupas de disección, microscopios, vibrátomos y electroporadores.

TALLER DE ELECTRONICA

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

ZONA DE ESTUDIOS DE CONDUCTA (dos unidades; una localizada en el animalario de ratones modificados genéticamente; otra en el animalario general)

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

IMAGEN FUNCIONAL DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR

El servicio de Imagen Cerebral del IN está dotado con un equipo de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de 7T (Biospec 70/30, Bruker) con gradientes de alto rendimiento (hasta 675 mT/m) y capacidad para aplicar técnicas modernas de imagen multimodal y paralela en animales de experimentación (ratón, rata, conejo, gato).

En dicha instalación se combina además de forma pionera en nuestro país, la imagen funcional por RMN con la microestimulación cerebral profunda y el registro electrofisiológico. Esta tecnología punta permite adquirir datos de actividad neuronal (potenciales de campo y actividad multiunitaria) y respuestas hemodinámicas de forma simultánea, facilitando estudios de acoplamiento neurovascular, conectividad funcional y plasticidad neuronal.

FLUORESCENCE ASSISTED CELL SORTING

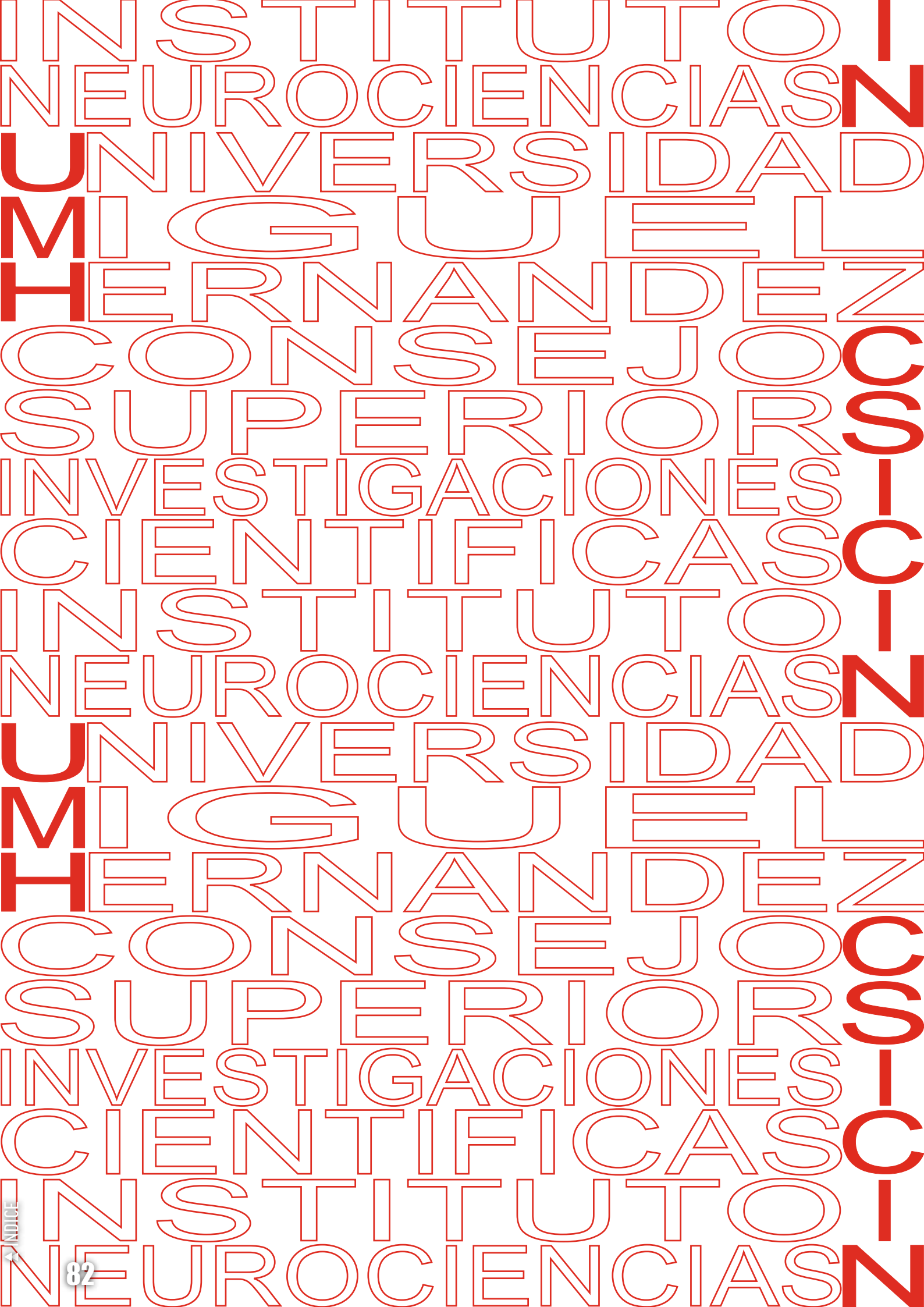
El Instituto de Neurociencias dispone de un "Fluorescent Activated Cell Sorting (FACS) de última generación único en el mercado. El FACSaria es un analizador-separador digital de mesa de alta precisión y sensibilidad, para la separación-aislamiento y análisis de poblaciones celulares y estructuras marcadas con diferentes marcadores que se utilizarán en el contexto de estudios básicos: búsqueda de moléculas implicadas en el desarrollo y plasticidad neuronal, estudios aplicados: búsqueda de moléculas implicadas en el desarrollo de tumores, enfermedades neuropsiquiátricas y neurodegenerativas, y terapia celular: aislamiento de poblaciones de células madre para el trasplante en pacientes o animales modelo con enfermedades neuropsiquiátricas y neurodegenerativas.

COMPRAS Y ALMACEN

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







PUBLICACIONES: 2008-2009



PUBLICACIONES 2008

- Acloque H., Thiery JP., Nieto MA. 2008 The Physiology and Pathology of the Epithelial to Mesenchymal Transition. **EMBO Rep.** 9:322-326 7,10
- Acloque H., Wilkinson DG., Nieto MA. 2008 In situ hybridization analysis of chick embryos in whole-mount and tissue sections. **Method Cell Biol** 87:169-185 1,60
- Aller MI., Wisden W. 2008 Changes in expression of some two-pore domain potassium channel genes (KCNK) in selected brain regions of developing mice. **Neuroscience** 151(4):1154-1172 3,56
- Barco A., Lopez de Armentia M., Alarcon JM. 2008 Synapse-specific stabilization of plasticity processes: The synaptic tagging and capture hypothesis revisited ten years later. **Neurosci. Biobehav. Rev.** 32(4):831-851 7,80
- Barrallo-Gimeno A., Nieto MA. 2008 Riding the right wave: would the real neural crest please stand up?. **Evol. Dev.** 10:509-510 3,63
- Basson MA., Echevarria D., Ahn CP., Sudarov AM., Joyner AL., Mason IJ., Martinez S., Martin GR. 2008 Specific regions within the embryonic midbrain and cerebellum require different levels of FGF signaling during development. **Development** 135(5):889-898 6,81
- Belmonte C., Viana F. 2008 Molecular and cellular limits to somatosensory specificity. **Mol Pain** 4:14-14 3,71
- Botella-Lopez A., De Madaria E., Jover R., Bataller R., Sancho-Bru P., Gomis C., Compañ A., Perez-Mateo M., Martinez S., Saez-Valero J. 2008 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.** 40:766-775 4,18
- Boutet A., Nieto MA. 2008 Snail genes and renal diseases: what we learn from organogenesis. **Med Sci (Paris)** 24:238-240 0,59
- Cano A., Nieto MA. 2008 Non-coding RNAs take centre stage in epithelial to mesenchymal transition. **Trends Cell Biol.** 18:357-359 13,39
- Carmena A. 2008 Signaling networks during development: The case of asymmetric cell division in the *Drosophila* nervous system. **Dev. Biol.** 321:1-17 4,42
- Castelan F., Castillo M., Mulet J., Sala S., Sala F., Criado M. 2008 Molecular characterization and localization of the RIC-3 protein, an effector of nicotinic acetylcholine receptor expression. **J. Neurochem.** 105:617-627 4,50
- Compte A., Reig R., Fernandez-Descalzo V., Harvey MA., Puccini GD., Sanchez-Vives MV. 2008 Spontaneous High-Frequency (10-80 Hz) Oscillations during Up States in the Cerebral Cortex In Vitro. **J. Neurosci.** 28:13828-13838 7,45
- Criado M., Mulet J., Castillo M., Aldea M., Sala S., Sala F. 2008 Interactions between loop 5 and beta-strand beta6' are involved in alpha7 nicotinic acetylcholine receptors channel gating. **J. Neurochem.** 104(3):719-730 4,50
- De Diego AMG., Tapia L., Alvarez RM., Mosquera M., Cortés L., López I., Gutierrez LM., Gandía L., García AG. 2008 A low nicotine concentration augments vesicle motion and exocytosis triggered by K⁺ depolarization in chromaffin cells. **Eur. J. Pharmacol.** 598:81-86 2,79
- Di Meglio T., Nguyen-Ba-Charvet KT., Tessier-Lavigne M., Sotelo C., Chédotal A. 2008 Molecular mechanisms controlling midline crossing by pre-rebellar neurons. **J. Neurosci.** 28(25):6285-6294 7,45
- Diaz-Quesada M., Maravall M. 2008 Intrinsic mechanisms for adaptive gain rescaling in barrel cortex. **J. Neurosci.** 28(3):696-710 7,45
- Dominguez M., Berger F. 2008 Chromatin and the cell cycle meet in Madrid. **Development** 135(21):3475-3480 6,81
- Fajardo O., Meseguer V., Belmonte C., Viana F. 2008 TRPA1 channels: Novel targets of 1,4-dihydropyridines. **Channels** 2(6):429-438 1,51
- Fajardo O., Meseguer V., Belmonte C., Viana F. 2008 TRPA1 channels mediate cold temperature sensing in mammalian vagal sensory neurons: Pharmacological and genetic evidence. **J. Neurosci.** 28(31):7863-7875 7,45
- Garcia-Ayllon MS., Cauil O., Silveyra MX., Rodrigo R., Gomis C., Compañ AF., Jover R., Perez-Mateo M., Martinez S., Felipo V., Saez-Valero J. 2008 Bran Cholinergic impairment in liver failure. **Brain** 131:2946-2956 9,81
- Garcia-Ayllon MS., Silveyra MX., Saez-Valero J. 2008 Association between acetylcholinesterase and β -amyloid peptide in Alzheimer's cerebrospinal fluid. **Chem.-Biol. Interact.** 175(1-3):209-215 3,08

- Garcia-Calero E., Fernandez-Garre P., Martinez S., Puelles L. 2008 Early mammillary pouch specification in the course of prechordial ventralization of the forebrain tegmentum. **Dev. Biol.** 320:366-377 4,42
- Garcia-Frigola C., Carreres ML., Vegar C., Mason C., Herrera E. 2008 Zic2 promotes axonal divergence at the optic chiasm midline by EphB1-dependent and -independent mechanisms. **Development** 135(10):1833-1841 6,81
- Gil-Sanz C., Delgado-Garcia JM., Fairen A., Gruart A. 2008 Involvement of the mGluR1 receptor in hippocampal synaptic plasticity and associative learning in behaving mice. **Cereb. Cortex** 18(7):1653-1663 5,91
- Gomes AR., Ferreira JS., Paternain AV., Lerma J., Duarte CB., Carvalho AL. 2008 Characterization of alternatively spliced isoforms of AMPA receptor subunits encoding truncated receptors. **Mol. Cell. Neurosci.** 37(2):323-334 3,93
- Gomis A., Soriano S., Belmonte C., Viana F. 2008 Hypoosmotic- and pressure-induced membrane stretch activate TRPC5 channels. **J. Physiol.-London** 586(23):5633-5649 4,61
- Hammerle B., Elizalde C., Tejedor FJ. 2008 The Spatio-Temporal and subcellular Expression of the Candidate Down Syndrome Gene Mnb/Dyrk1A in the Developing Mouse Brain Suggests Distinct Sequential Roles in Neuronal Development. **Eur. J. Neurosci.** 27:1061-1074 3,39
- Heitzmann D., Derand R., Jungbauer S., Bandulik S., Sterner C., Schweda F., Elwakil A., Lalli E., Guy N., Mengual R., Reichold M., Tegtmeier I., Bendahhou S., Gomez-Sanchez CE., Aller ML., Wisden W., Weber A., Lesage F., Warth R., Barhanin J. 2008 Invalidation of TASK1 potassium channels disrupts adrenal gland zonation and mineralocorticoid homeostasis. **Embo J.** 27(1):179-187 8,30
- Herrera E., Garcia-Frigola C. 2008 Genetics and development of the optic chiasm. **Front. Biosci.** 13:1646-1653 3,31
- Hoareau C., Borrell V., Soriano E., Krebs MO., Prochiantz A., Allinquant B. 2008 Amyloid precursor protein cytoplasmic domain antagonizes reelin neurite outgrowth inhibition of hippocampal neurons. **Neurobiol. Aging** 29(4):542-553 5,96
- Korhonen L., Hansson L., Maugras C., Wehrle R., Kairisalo M., Borgkvist A., Jokitalo E., Sotelo C., Fisone G., Dusart I., Lindholm D. 2008 Expression of X-chromosome linked inhibitor of apoptosis protein in mature Purkinje cells and in retinal bipolar cells in transgenic mice induces neurodegeneration. **Neuroscience** 156(3):515-526 3,56
- Linden AM., Aller ML., Leppa E., Rosenberg PH., Wisden W., Korpi ER. 2008 K⁺ channel TASK-1 knockout mice show enhanced sensitivities to ataxic and hypnotic effects of GABA(A) receptor ligands. **J. Pharmacol. Exp. Ther.** 327(1):277-286 4,31
- Lopez-Bendito G., Sanchez-Alcañiz JA., Pla R., Borrell V., Pico E., Valdeolmillos M., Marin O. 2008 Chemokine Signaling Controls Intracortical Migration and Final Distribution of GABAergic Interneurons. **J. Neurosci.** 28(7):1613-1624 7,45
- Maenz B., Hekerman P., Vela EM., Galceran J., Becker W. 2008 Characterization of the human DYRK1A promoter and its regulation by the transcription factor E2F1. **BMC Mol. Biol.** 9:30- 2,81
- Meseguer V., Karashima Y., D'Hoedt D., Talavera K., Viana F., Nilius B., Voets T. 2008 Transient receptor potential channels in sensory neurons as novel targets of the antimycotic agent clotrimazole. **J. Neurosci.** 28:576-586 7,45
- Morreale de Escobar G., Ares S., Berbel P., Obregon MJ., Escobar del Rey F. 2008 The changing role of maternal thyroid hormone in fetal brain development. **Semin. Perinatol.** 32(6):380-386 3,57
- Navarrete F., Perez-Ortiz JM., Femenia T., Garcia-Gutierrez MS., Garcia-Paya ME., Leiva C., Manzanares J. 2008 Métodos de evaluación de trastornos cognitivos en modelos animales. **Rev. Neurologia** 47(3):137-145 1,08
- Nóbrega-Pereira S., Kessaris N., Du T., Kimura S., Anderson SA., Marín O. 2008 Postmitotic Nkx2-1 controls the migration of telencephalic interneurons by direct repression of guidance receptors. **Neuron** 59(5):733-745 14,17
- Nowak LG., Sanchez-Vives MV., McCormick DA. 2008 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** 18(5):1058-1078 5,91
- Ñeco P., Fernandez-Peruchena C., Navas S., Lin-

- dau M., Gutierrez LM., Alvarez de Toledo G., Alés E. 2008 Myosin II contributes to fusion pore expansion during exocytosis. **J. Biol. Chem.** 283:10949-10957 5,52
- Ocaña O., Nieto MA. 2008 A new regulatory loop in cancer-cell invasion. **EMBO Rep.** 9:521-522 7,10
- Oliva JM., Ortiz S., Perez-Rial S., Manzanares J. 2008 Time course effects of acute ethanol administration on opioid and cannabinoid function in selected regions of the rat brain. **Eur. Neuropsychopharmacol.** 18:373-382 3,66
- Palomero T., Dominguez M., Ferrando AA. 2008 The role of the PTEN/AKT Pathway in NOTCH1-induced leukemia. **Cell Cycle** 7(8):965-970 4,12
- Peralta S., Gómez Y., González-Gaitan MA., Moya F., Vinós J. 2008 Notch down-regulation by endocytosis is essential for pigment cell determination and survival in the *Drosophila* retina. **Mech. Dev.** doi10.1016/j.mod2008-.10 2,53
- Petersen RS., Brambilla M., Bale MR., Alenda A., Panzeri S., Montemurro M., Maravall M. 2008 Diverse and temporally precise kinetic feature selectivity in the VPM thalamic nucleus. **Neuron** 60:890-903 14,17
- Petilla Interneuron Nomenclature Group, Ascoli GA, Alonso-Nanclares L, Anderson SA, Barrionuevo G, Benavides-Piccione R, Burkhalter A, Buzsáki G, Cauli B, Defelipe J, Fairén A., Feldmeyer D, Fishell G, Fregnac Y, Freund TF, Gard, Goldberg JH, Helmstaedter M, Hestrin S, Karube F., Lambolez B, Lewis DA., Marín O., Markram H, Muñoz A, Packer A, Petersen CC... 2008 Petilla terminology: nomenclature of features of GABAergic interneurons of the cerebral cortex. **Nat. Rev. Neurosci.** 9(7):557-568 25,94
- Racz I., Nadal X., Alferink J., Baños JE., Rehnelt J., Martin M., Pintado B., Gutierrez-Adan A., Sanguino E., Manzanares J., Bellora N., Zimmer A., Maldonado R. 2008 Interferon- γ is a critical modulator of CB2 cannabinoid receptor signaling during neuropathic pain. **J. Neurosci.** 28(46):12136-12145 7,45
- Racz I., Nadal X., Alferink J., Baños JE., Rehnelt J., Martin M., Pintado B., Gutierrez-Adan A., Sanguino E., Manzanares J., Zimmer A., Maldonado R. 2008 Crucial role of CB2 cannabinoid receptor in the regulation of central immune responses during neuropathic pain. **J. Neurosci.** 28(46):12125-12136 7,45
- Rubio G., Manzanares J., Jimenez M., Rodriguez-Jimenez R., Martinez I., Iribarren MM., Jimenez-Arriero MA., Ponce G., Palomo T. 2008 The Use of Cocaine by Heavy Drinkers Increases Vulnerability to Developing Alcohol Dependence: A 4-Year Follow-Up Study. **J. Clin. Psychiatry.** 69(4):563-570 5,05
- Sala F., Nistri A., Criado M. 2008 Nicotinic Acetylcholine Receptors of Adrenal Chromaffin Cells. **Acta Physiol.** 192(2):203-212 2,46
- Sanchez-Vives MV., Descalzo VF., Reig R., Figueroa NA., Compte A., Gallego R. 2008 Rhythmic Spontaneous Activity in the Piriform Cortex. **Cereb. Cortex** 18(5):1179-1192 5,91
- Silveyra MX., Evin G., Montenegro MF., Vidal CJ., Martinez S., Culvenor J., Sáez-Valero J. 2008 Presenilin-1 interacts with acetylcholinesterase and alters its enzymatic activity and glycosylation. **Mol. Cell. Biol.** 28:2908-2919 5,94
- Sitz JH., Baumgartel K., Hammerle B., Papadopoulos C., Hekerman P., Tejedor FJ., Becker W., Lutz B. 2008 The Down Syndrome Candidate Kinase DYRK1A Phosphorylates the Neurodegeneration-Related Septin SEPT4. **Neuroscience** 157(3):596-605 3,56
- Sotelo C. 2008 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 3,74
- Sotelo C. 2008 Viewing the Cerebellum through the Eyes of Ramón Y Cajal. **Cerebellum** 7(4):517-522 3,85
- Speicher S., Fischer A., Knoblich J., Carmena A. 2008 The PDZ Protein Canoe Regulates the Asymmetric Division of *Drosophila* Neuroblasts and Muscle Progenitors. **Curr. Biol.** 18:831-837 10,78
- Stepanyants A., Hirsch JA., Martinez LM., Kisvarday ZF., Ferecsko AC., Chklovskii DB. 2008 Local Potential Connectivity in Cat Primary Visual Cortex. **Cereb. Cortex** 18(1):13-28 5,91
- Tabares-Seisdedos R., Mata I., Escamez T., Vieta E., Lopez-Illundain JM., Salazar J., Selva G., Balanzá V., Rubio C., Martinez-Aran A., Valdés-Sánchez L., Geijo-Barrientos E., Martinez S. 2008 Evidence for association between structural variants in lissencephaly-related genes and executive deficits in schizophrenia or bipolar patients from a

Spanish isolate population. **Psychiatr. Genet.** 18(6):313-317 2,70

Tebar LA., Geranton SM., Parsons-Perez C., Fisher AS., Bayne R., Smith AJ., Turmaine M., Perez-Luz S., Sheasby A., De Felipe C., Ruff C., Raivich G., Hunt SP. 2008 Deletion of the mouse RegIIIbeta (Reg2) gene disrupts ciliary neurotrophic factor signaling and delays myelination of mouse cranial motor neurons. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.** 105(32):11400-11405 9,38

Trapp S., Aller MI., Wisden W., Gourine AV. 2008 A role for TASK-1 (KCNK3) channels in the chemosensory control of breathing. **J. Neurosci.** 28(35):8844-8850 7,45

Trifaró JM., Gasmann S., Gutierrez LM. 2008 Cytoskeletal control of vesicle transport and exocytosis in chromaffin cells. **Acta Physiol.** 192:165-172 2,46

Valente P., Garcia-Sanz N., Gomis A., Fernandez-Carvajal A., Fernandez-Ballester G., Viana F., Belmonte C., Ferrer-Montiel A. 2008 Identification of molecular determinants of channel gating in transient receptor potential box of vanilloid receptor. **Faseb J.** 22:3298-3309 7,05

Viana F., Belmonte C. 2008 Perspective: Potassium channels shape and brake primary sensory neuron excitability. **J. Physiol.-London** 586(21):5039-5040 4,61

Viana F., Belmonte C. 2008 Perspective: Funny currents are becoming serious players in nociceptor's sensitization. **J. Physiol.-London** 586(24):5841-5842 4,61

Vinod Y., Sanguino E., Yalamanchili R., Manzanares J., Hungund BL. 2008 Manipulation of fatty acid amide hydrolase functional activity alters sensitivity and dependence to ethanol. **J. Neurochem.** 104:233-243 4,50

Winograd M., Destexhe A., Sanchez-Vives MV. 2008 Hyperpolarization-activated graded persistent activity in the prefrontal cortex. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.** 105(20):7298-7303 9,38



PUBLICACIONES 2009

- Acloque H., Adams M., Fishwick K., Bronner-Fraser M., Nieto MA. 2009 Epithelial-mesenchymal transitions: The importance of changing cells' state in development and disease. **J. Clin. Invest.** 119(6):1438-1449 16,56
- Barrallo-Gimero A., Nieto MA. 2009 Evolutionary history of the Snail/Scratch superfamily. **Trends Genet.** 25(6):248-252 8,66
- Belmonte C., Brock JA., Viana F. 2009 Converting cold into pain. **Exp. Brain Res.** 196(1):13-30 2,20
- Berbel P., Mestre JL., Santamaria A., Palazon I., Franco A., Graells M., Gonzalez-Torga A., De Escobar GM. 2009 Delayed neurobehavioral development in children born to pregnant women with mild hypothyroxinemia during the first month of gestation: the importance of early iodine supplementation. **Thyroid** 19(5):511-519 3,00
- Bernal JA., Mulet J., Castillo M., Criado M., Sala F., Sala S. 2009 Single-channel study of the binding-gating coupling in the slowly desensitizing chimeric alpha7-5HT3A receptor. **FEBS Lett.** 583(6):1045-1051 3,26
- Bernal JA., Mulet J., Castillo M., Criado M., Sala S., Sala F. 2009 Binding-gating coupling in a nondesensitizing alpha7 nicotinic receptor A single channel pharmacological study. **Biochim. Biophys. Acta** 1788(2):410-416 4,18
- Bi W, Sapir T, Shchelochkov OA, Zhang F, Withers MA, Hunter JV, Levy T, Shinder V, Peiffer DA, Gunderson KL, Nezarati MM, Ann Shotts V., Amato SS, Savage SK, Harris DJ, Day-Salvatore DL, Horner M, Lu XY, Sahoo T, Yanagawa Y, Beaudet AL, Cheung SW, Martinez S, Lupski JR, Reiner O 2009 Increased LIS1 expression affects human and mouse brain development. **Nature Genet.** 41:168-177 30,26
- Carmena A. 2009 Approaching Drosophila development through proteomic tools and databases: At the hub of the post-genomic era. **Mech. Dev.** 126(10):761-770 2,53
- Castillo M., Mulet J., Aldea M., Gerber S., Sala S., Sala F., Criado M. 2009 Role of the N-terminal alpha-helix in biogenesis of alpha7 nicotinic receptors. **J. Neurochem.** 108(6):1399-1409 4,50
- Darios F., Wasser C., Shakirzyanova A., Giniatullin A., Goodman K., Munoz-Bravo JL., Raingo J., Jorgacevski J., Kreft M., Zorec R., Rosa JM., Gandia L., Gutierrez LM., Binz T., Giniatullin R., Kavalali ET., Davletov B. 2009 Sphingosine Facilitates SNARE Complex Assembly and Activates Synaptic Vesicle Exocytosis. **Neuron** 62(5):683-694 14,17
- De Frutos CA., Dacquin R., Vega S., Jurdic P., Machuca-Gallet I., Nieto MA. 2009 Snail I controls bone mass by regulating Runx2 and VDR expression during osteoblast differentiation. **Embo J.** 28(6):686-696 8,30
- Delaunay D., Heydon K., Miguez A., Schwab M., Nave KA, Leon JT, Spassky N., Martinez S., Zalc B. 2009 Genetic Tracing of Subpopulation Neurons in the Prethalamus of Mice (*Mus musculus*) **J. Comp. Neurol.** 512:74-83 3,74
- Espinosa A., Gil-Sanz C., Yanagawa Y, Fairén A. 2009. Two separate subtypes of early non-subplate projection neurons in the developing cerebral cortex of rodents. **Frontiers in Neuroanatomy**, 3:27.
- Fernandez-Martinez J., Vela EM., Tora-Ponsion M., Ocaña OH., Nieto MA., Galceran J. 2009 Attenuation of Notch signaling by the Down-Syndrome-associated kinase DYRK1A. **J. Cell Sci.** 122(10):1574-1583 6,25
- Folgueras AR., Valdes-Sanchez T., Llano E, Menendez L., Baamonde A., Denlinger BL., Belmonte C., Juarez L., Lastra A., Garcia-Suarez O., Astudillo A., Kirstein M., Pendas AM., Fariñas I., Lopez-Otin C. 2009 Metalloproteinase MT5-MMP is an essential modulator of neuro-immune interactions in thermal pain stimulation. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.** 106(38):16451-16456 9,38
- Gallar J., Morales C., Freire V., Acosta MC., Belmonte C., Duran JA. 2009 Decreased corneal sensitivity and tear production in fibromyalgia. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.** 50(9):4129-4134 3,58
- Garcia-Lopez R., Pombero A., Martinez S. 2009 Fate map of the chick embryo neural tube. **Dev. Growth Diff.** 51(3):145-165 2,32
- Garcia-Lopez R., Soula C., Martinez S. 2009 Expression Analysis of Sulf1 in the Chick Forebrain at Early and Late Stages of Development. **Dev. Dyn.** 238:2418-2429 3,02
- Gelman DM., Martini FJ., Nobrega-Pereira S., Pierani A., Kessaris N., Marin O. 2009 The embryonic preoptic area is a novel source of cor-

- tical GABAergic interneurons. **J. Neurosci.** 29(29):9380-9389 7,45
- Gener T., Reig R., Sanchez-Vives MV. 2009 A new paradigm for the reversible blockage of whisker sensory transmission. **J. Neurosci. Methods** 176(2):63-67 2,09
- Giaume C., Maravall M., Welker E., Bonvento G. 2009 The barrel cortex as a model to study dynamic neuroglial interaction. **Neuroscientist** 15(4):351-366 5,90
- Göckler N., Jofre G., Papadopoulos C., Soppa U., Tejedor FJ., Becker W. 2009 Harmin specifically inhibits protein kinase DYRK1A and interferes with neurite formation **FEBS J.** 276(21):6324-6337 3,14
- Gomez-Sanchez JA., Lopez de Armentia M., Lujan R., Kessaris N., Richardson WD., Cabedo H. 2009 Sustained axon-glial signaling induces Schwann cell hyperproliferation, Remak bundle myelination, and tumorigenesis. **J. Neurosci.** 29(36):11304-11315 7,45
- Gomis A., Miralles A., Schmidt RF., Belmonte C. 2009 Intra-articular injections of hyaluronan solutions of different elastoviscosity reduce nociceptive nerve activity in a model of osteoarthritic knee joint of the guinea pig. **Osteoarthritis Cartilage** 17(6):798-804 4,08
- Gutierrez-Aviño FJ., Ferres-Marco D., Dominguez M. 2009 The position and function of the Notch-mediated eye growth organizer: the roles of JAK/STAT and four-jointed. **EMBO Rep.** 10(9):1051-1058 7,10
- Jancic D., Lopez de Armentia M., Valor LM., Olivares R., Barco A. 2009 Inhibition of cAMP response element binding protein reduces neuronal excitability and plasticity, and triggers neurodegeneration. **Cereb. Cortex** 19(11):2535-2547 5,91
- Lavial F., Acloque H., Bachelard E., Nieto MA., Samarut J., Pain B. 2009 Ectopic expression of Cvh (Chicken Vasa homologue) mediates the reprogramming of Chicken Embryonic Stem cells to a germ cell fate. **Dev. Biol.** 330:73-82 4,42
- Lee HK., Gwalani L., Mishra V., Anandjiwala P., Sala F., Sala S., Ballesta JJ., O'Malley D., Criado M., Loring RH. 2009 Investigating the role of protein folding and assembly in cell-type dependent expression of alpha7 nicotinic receptors using a green fluorescent protein chimera. **Brain Res.** 1259:7-16 2,49
- Liguori G., Echevarria D., Bonilla S., D'andrea D., Liguoro A., Persico G., Martinez S. 2009 Characterization of the functional properties of the neuroectoderm in mouse *cripto*^{-/-} embryos showing severe gastrulation defects. **Int. J. Dev. Biol.** 53(4):549-557 2,36
- Little GE., Lopez-Bendito G., Runker AE., Garcia N., Piñon MC., Chedotal A., Molnar Z., Mitchell KJ. 2009 Specificity and plasticity of thalamocortical connections in *Sema6A* mutant mice. **PLoS. Biol.** 7(4):756-771 12,68
- Lopez-Novoa JM., Nieto MA. 2009 Inflammation and EMT: an alliance towards organ fibrosis and cancer progression. **EMBO Mol Med** 1(6-7):303-314 0,00
- Lopez I., Ortiz JA., Villanueva J., Torres V., Torregrosa-Hetland C., Frances MM., Viniegra S., Gutierrez LM. 2009 Vesicle motion and fusion is altered in chromaffin cells with increased SNARE cluster dynamics. **Traffic** 10(2):172-185 5,71
- Madrid R., De la Peña E., Donovan-Rodriguez T., Belmonte C., Viana F. 2009 Variable threshold of trigeminal cold-thermosensitive neurons is determined by a balance between TRPM8 and Kv1 potassium channels. **J. Neurosci.** 29:3120-3131 7,45
- Malkia A., Pertusa M., Fernandez-Ballester G., Ferrer-Montiel A., Viana F. 2009 Differential role of the menthol-binding residue Y745 in the antagonism of thermally gated TRPM8 channels. **Mol Pain** 5:62-62 3,71
- Martinez-Ferre A., Martinez S. 2009 The development of the thalamic motor learning area is regulated by *fgf8* expression. **J. Neurosci.** 29(42):13389-13400 7,45
- Martini FJ., Valiente M., Lopez-Bendito G., Szabó G., Moya F., Valdeolmillos M., Marin O. 2009 Biased selection of leading process branches mediates chemotaxis during tangential neuronal migration. **Development** 136(1):41-50 6,81
- Mingot JM., Vega S., Maestro B., Sanz JM., Nieto MA. 2009 Characterization of Snail nuclear import pathways as representatives of C2H2 zinc finger transcription factors. **J. Cell Sci.** 122(9):1452-1460 6,25
- Morenilla-Palao C., Pertusa M., Meseguer V., Cabedo H., Viana F. 2009 Lipid Raft Segregation Modulates TRPM8 Channel Activity. **J. Biol. Chem.** 284(14):9215-9224 5,52

- Nagaraj K., Kristiansen LV., Skrzynski A., Castiella C., Garcia-Alonso L., Hortsch M. 2009 Pathogenic human LI-CAM mutations reduce the adhesion-dependent activation of EGFR. **Hum. Mol. Genet.** 18(20):3822-3831 7,25
- Nieto MA. 2009 Epithelial- Mesenchymal Transitions in development and disease: old views and new perspectives. **Int. J. Dev. Biol.** 53(8-10):1541-1547 2,36
- Nobrega-Pereira S., Marin O. 2009 Transcriptional control of neuronal migration in the developing mouse brain. **Cereb. Cortex** 19 Suppl 1:i107-i113 5,91
- O'Mara SM., Sanchez-Vives MV., Brotons-Mas JR., O'Hare E. 2009 Roles for the Subiculum in Spatial Information Processing, Memory, Motivation and the Temporal Control Of Behaviour. **Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry** 33(5):782-790 2,64
- Orio P., Madrid R., De la Peña E., Parra A., Me-seguier V., Bayliss DA., Belmonte C., Viana F. 2009 Characteristics and physiological role of hyperpolarization activated currents in mouse cold thermoreceptors. **J. Physiol.-London** 587:1961-1976 4,61
- Pastore-Olmedo C., Gonzalez O., Geijo-Barrientos E. 2009 A study of F-waves in patients with unilateral lumbosacral radiculopathy **Eur. J. Neurol.** 16(11):1233-1239 2,73
- Peral A., Gallar J., Pintor J. 2009 Adenine nucleotide effect on intraocular pressure: Involvement of the parasympathetic nervous system. **Exp. Eye Res.** 89(1):63-70 2,58
- Peralta S., Gomez Y., Gonzalez-Gaitan MA., Moya F., Vinos J. 2009 Notch down-regulation by endocytosis is essential for pigment cell determination and survival in the Drosophila retina. **Mech. Dev.** 126(3-4):256-269 2,53
- Perez-Alvarez S., Solesio ME., Manzanares J., Jordan J., Galindo MF. 2009 Lactacystin requires reactive oxygen species and Bax redistribution to induce mitochondria-mediated cell death. **Br. J. Pharmacol** 158(4):1121-1130 4,90
- Perez-Balaguer A., Puelles E., Wurstb W., Martinez S. 2009 Shh dependent and independent maintenance of basal midbrain. **Mech. Dev.** 126:301-313 2,53
- Petersen RS., Panzeri S., Maravall M. 2009 Neural coding and contextual influences in the whisker system. **Biol. Cybern.** 100(6):427-446 1,94
- Pombero A., Martinez S. 2009 Telencephalic morphogenesis during the process of neurulation. An experimental study using quail-chick chimeras. **J. Comp. Neurol.** 512(6):784-797 3,74
- Prakash N., Puelles E., Freude K., Trumbach D., Omodei D., Di Salvio M., Sussel L., Ericson J., Sander M., Simeone A., Wurst W. 2009 Nkx6-1 controls the identity and fate of red nucleus and oculomotor neurons in the mouse midbrain **Development** 136:2545-2555 6,81
- Rocher A., Caceres AI., Almaraz L., Gonzalez C. 2009 EPAC signalling pathways are involved in low PO2 chemoreception in carotid body chemoreceptor cells. **J. Physiol.-London** 587(16):4015-4027 4,61
- Rubio G., Martinez-Gras I., Manzanares J. 2009 Modulation of Impulsivity by Topiramate Implications for the Treatment of Alcohol Dependence. **J. Clin. Psychopharmacol.** 29(6):584-589 4,37
- Sanchis-Segura C., Jancic D., Jimenez-Minchán M., Barco A. 2009 Inhibition of cAMP Responsive Element Binding Protein in Striatal Neurons Enhances Approach and Avoidance Responses toward Morphine- and Morphine Withdrawal-related Cues. **Front Behav Neurosci** 3:30- 0,00
- Sanchis-Segura C., Lopez-Atalaya JP., Barco A. 2009 Selective Boosting of Transcriptional and Behavioral Responses to Drugs of Abuse by Histone Deacetylase Inhibition. **Neuropsychopharmacology** 34(13):2642-2654 6,84
- Selak S., Paternain AV., Aller MI., Pico E., Rivera R., Lerma J. 2009 A role for SNAP25 in internalization of kainate receptors and synaptic plasticity. **Neuron** 63(3):357-371 14,17
- Simeone A., Puelles E., Acampora D., Omodei D., Mancuso P., Di Giovannantonio LG. 2009 The Role of Otx Genes in Progenitor Domains of Ventral Midbrain. **Adv. Exp. Med. Biol.** 651:36-46 0,66
- Sobrado VR., Moreno-Bueno G., Cubillo E., Holt LJ., Nieto MA., Portillo F., Cano A. 2009 The class I bHLH factors E2-2A and E2-2B regulate EMT. **J. Cell Sci.** 122(7):1014-1024 6,25
- Sotelo C., Dusart I. 2009 Intrinsic versus extrinsic determinants during the development of Purkinje cell dendrites. **Neuroscience** 162(3):589-600 3,56

Stepanyants A., Martinez LM., Ferecsko AS., Kisvarday ZF. 2009 The fractions of short- and long-range connections in the visual cortex. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.** 106(9):3555-3560 9,38

Talavera K., Gees M., Karashima Y., Meseguer VM., Vanoirbeek JA., Damann N., Everaerts W., Benoit M., Janssens A., Vennekens R., Viana F., Nemery B., Nilius B., Voets T. 2009 Nicotine activates the chemosensory cation channel TRPA1. **Nat. Neurosci.** 12(10):1293-1299 14,16

Uchida T., Baba A., Perez-Martinez FJ., Hibi T., Miyata T., Luque JM., Nakajima K., Hattori M. 2009 Downregulation of Functional Reelin Receptors in Projection Neurons Implies That Primary Reelin Action Occurs at Early/Premigratory Stages. **J. Neurosci.** 29(34):10653-10662 7,45

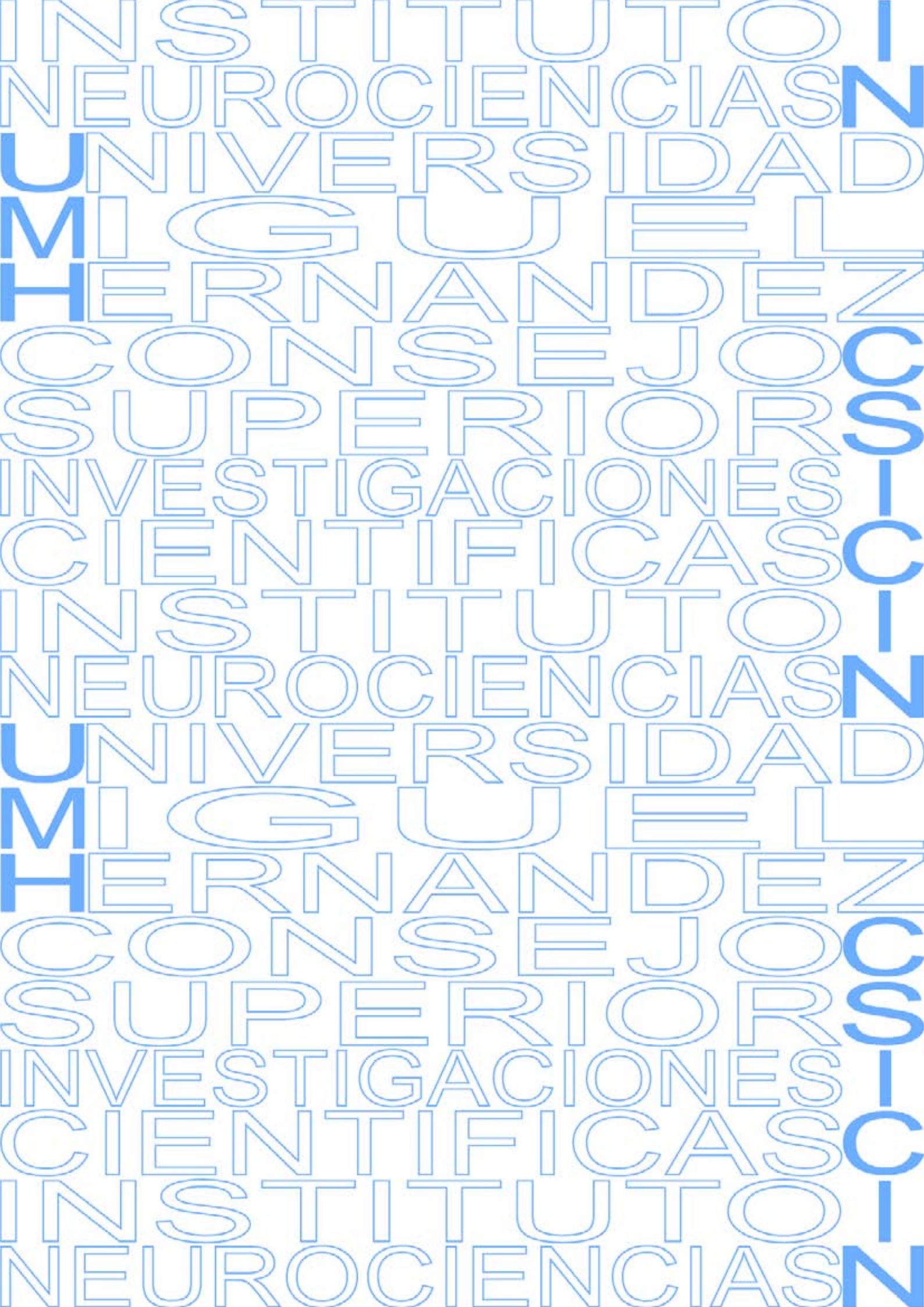
Viana F. 2009 Understanding the mechanisms of cold-evoked pain in humans. **Pain** 147(1-3):7-8 6,03

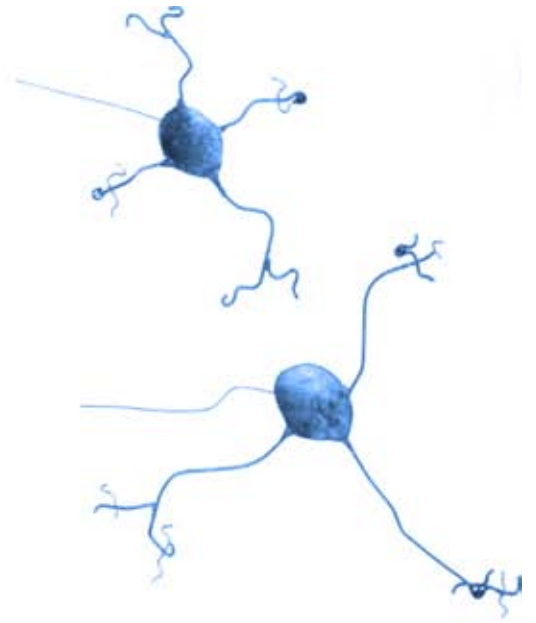
Viosca J., Lopez de Armentia M., Jancic D., Barco A. 2009 Enhanced CREB-dependent gene expression increases the excitability of neurons in the basal amygdala and primes the consolidation of contextual and cued fear memory. **Learn. Mem.** 16(3):193-197 4,13

Viosca J., Malleret G., Bourtchouladze R., Benito E., Vronskava S., Kandel ER., Barco A. 2009 Chronic enhancement of CREB activity in the hippocampus interferes with the retrieval of spatial information. **Learn. Mem.** 16(3):198-209 4,13

Viosca J., Schuhmacher A., Guerra C., Barco A. 2009 Germline expression of H-Ras(G12V) causes neurological deficits associated to Costello syndrome. **Genes Brain Behav.** 8(1):60-71 3,89







SEMINARIOS: 2008-2009



SEMINARIOS 2008

Signaling beneath the surface: Regulation of cortical neurogenesis by the meninges, **Samuel J. Pleasure**, Department of Neurology. University of California. USA, 07-01-08.

The pyramidal neuron in cognition, **Javier de Felipe**, Instituto Cajal, Madrid, España., 11-01-08.

Neurotransmitter receptor heteromers as targets for neurodegenerative diseases, **Rafael Franco**, Universidad de Barcelona, España, 18-01-08.

New asymmetries in stem cell development and malignant transformation in *Drosophila*, **Cayetano González**, Instituto de Investigación Biomédica de Barcelona, España, 25-01-08.

Novel roles for GABAergic interneurons in human and rat cortical network, **Gabor Tamas**, University of Szeged, Hungary, 01-02-08.

A molecular dissection of neural induction, **Claudio Stern**, University College London, UK, 08-02-08.

About ataxin₁ and the expanded polyglutamine: novel insights into the molecular mechanisms triggering ataxia and cerebellar neurodegeneration, **Antoni Matilla**, Research Institute Germans Trias i Pujol (IGTP), Barcelona, 12-02-08.

Tripartite signalling between T-type Ca²⁺ channels, SK2 channels, and SERCAs gates sleep-related oscillations in thalamic dendrites, **Anita Luthi**, Biozentrum, University of Basel, Switzerland, 15-02-08.

Regulation of differentiation in the vertebrate body axis, **Kate Storey**, University of Dundee, United Kingdom, 22-02-08.

Genetic analysis of dopaminergic systems development in zebrafish, **Wolfgang Driever**, University of Freiburg, Freiburg, Germany, 29-02-08.

Planarian enjoys continuous morphogenesis: functional description of signaling pathways that control axial polarity, **Emili Saló**, Universitat de Barcelona, 06-03-08.

AMPA receptors and regulation of dendritic spines, **Maria Passafaro**, Telethon, Roma, Italy, 07-03-08.

ApoER2 and VLDL receptor: key players in brain and oocyte development, **Johannes Nimpf**, University of Vienna, 14-03-08.

Assembling motor circuits for function, **Silvia Arber**, Biozentrum, University of Basel, 11-04-08.

Specification and integration of cerebellar neurons, **Ferdinando Rossi**, University of Turin, Italy, 18-04-08.

Functional MRI of synaptic plasticity, **Santiago Canals**, MPI for Biological Cybernetics. Tuebingen, Germany, 21-04-08.

Life-long neurogenesis and olfaction., **Pierre Marie Lledo**, Institut Pasteur, Paris, France, 25-04-08.

Life imaging of GABA(B) receptors, **Emilio Casanova**, Ludwig Boltzmann Institute for Cancer Research (LBI-CR). Medical University of Vienna, 09-05-08.

Kainate receptor interacting proteins ; role in traffic and physiolog, **Françoise Coussen**, UMR-CNRS. Institut F. Magendie. Bourdeaux, France, 16-05-08.

Regulation of the expression and function of the Iroquois complex genes of *Drosophila melanogaster*, **Sonsoles Campuzano**, Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, Madrid, España, 23-05-08.

Graded Sonic Hedgehog Signaling and the Control of Neural Cell Identity, **James Briscoe**, National Institute for Medical Research, London, 30-05-08.

Spiking Research: From cortical circuit dynamics to a virtual body. Research at the INA 2000-2008, **Maria Victoria Sánchez-Vives**, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), 06-06-08.

New morphogenetic mechanisms in restricting epithelial-to-mesenchyme transition in the gastrulating embryo, **Joaquim Egea**, Max-Planck Institute of Neurobiology, Munich, Germany, 12-06-08.

Cellular basis of the electroencephalogram: at last!, **Oscar Herreras**, Instituto Cajal, Madrid, 13-06-08.

Addressing Brain Complexity, **Nathaniel Heintz**, The Rockefeller University, New York, 18-06-08.

Grandmother cells in the human brain?, **Rodrigo Quiroga**, University of Leicester, United Kingdom., 20-06-08.

Cuartas Jornadas Científicas del INA, **Investigadores del INA**, Instituto de Neurociencias , 26-06-08.

Cuartas jornadas científicas del INA, **Investigadores del INA**, Instituto de Neurociencias, 27-06-08.

Conserved regulatory logic of dopaminergic terminal differentiation, **Nuria Flames**, Columbia University, Department of Biochemistry and Molecular Biophysics. New York, USA., 04-07-08.

Entrega del premio “Remedios Caro Almela”. Caro Almela Lecture, **François Guillemot**, National Institute for Medical Research, Division of Molecular Neurobiology, London, UK., 17-10-08.

Decoding a decision process, **Carlos Acuña**, Laboratorios Neurociencia, Facultad de Medicina de Santiago de Compostela, España., 24-10-08.

Coordination between cell cycle and neurogenesis in the vertebrate nervous system , **José María Frade**, Instituto Ramón y Cajal CSIC, Madrid, España, 31-10-08.

Atypical Celsr cadherins, planar polarity and brain development., **Andre M. Goffinet**, Center for Neurosciences, Developmental Neurobiology Unit, University of Louvain, Brussels, Belgium., 07-11-08.

The control of nerve development, damage and repair by c-Jun and Notch in Schwann cells, **Kristjan R. Jessen**, Department of Anatomy and Developmental Biology, UCL, London, United Kingdom., 14-11-08.

Modeling cancer in mice, **Mariano Barbacid**, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid, España., 21-11-08.

Genetic mechanisms that determine dorso ventral pattern in the vertebrate , **Elisa Martí**, Instituto de Biología Molecular CSIC, Barcelona, España., 28-11-08.

Regulation of neuronal differentiation in the embryonic midbrain, **Juha Partanen**, Institute of Biotechnology, University of Helsinki, Finland., 05-12-08.

Metabotropic glutamate receptors: allosteric machines for new drugs , **Jean Philippe Pin**, Institute Génomique Fonctionnelle, Université I et II Montpellier, France., 12-12-08.



SEMINARIOS 2009

- Specification of neuronal subtypes by the sequential integration of positional, temporal and local cues, **Stefan Thor**, Department of Clinical and Experimental Medicine, Linköping University, Sweden., 16-01-09.
- Emergence of synaptic specificity in the mouse cerebellum , **Peter Scheiffele**, Neurobiology Neurozentrum, University of Basel, Switzerland., 23-01-09.
- Modulation of dopaminergic signaling and associative learning in *C. elegans*, **Nektarios Tavernarakis**, Inst. Molecular Biology and Biotechnology Foundation for Research and Technology, Crete, Greece., 30-01-09.
- Propagation, reverberation and complexity: visual cortex near the edge of chaos?, **Yves Fregnac**, Unité de Neurosciences Intégratives et Computationnelles. Gif-sur-Yvette, France. , 06-02-09.
- Peripheral pain mechanisms, **John Wood**, Department of Biology, University College London, United Kingdom., 13-02-09.
- Vitamin D, Wnt, Snail and colon cancer , **Alberto Muñoz**, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Madrid, 20-02-09.
- Imaging the spatial and temporal dynamics of synaptic proteins in cultured neurons: mechanisms and function , **Paul De Koninck**, Département de Biochimie et Microbiologie. Centre de Recherche Université Laval Robert-Giffard. Québec, Canada., 27-02-09.
- The temporal dimension of spatial maps in the rat somatosensory system , **Guglielmo Foffani**, Hospital Nacional de Paraplégicos: Toledo, España & Drexel Biomed: Philadelphia, USA. , 06-03-09.
- Tissue-type plasminogen activator (tPA): a two faces neuromodulator, **Denis Vivien**, GIP Cyceron, Université de Caen, France., 13-03-09.
- De rerum natura in morbo Parkinson , **Justo García de Yébenes**, Servicio de Neurología. Hospital Ramón y Cajal, Madrid., 23-03-09.
- Fate specification and molecular development of corticospinal motor neurons, **Paola Arlotta**, Harvard Stem Cell Institute, Harvard University, USA., 27-03-09.
- Interpreting spikes in the whisker system , **Miguel Maravall Rodríguez**, Instituto de Neurociencias CSIC - UMH, Alicante, 03-04-09.
- To Cross or not to Cross: Mechanisms Regulating Midline Axon Guidance in *Drosophila*, **Greg J. Bashaw**, Dept of Neuroscience: Develop. Stem Cell & Regenerative Biology Program. University of Pennsylvania, Philadelphia, USA, 17-04-09.
- Activity dependent gene expression in the brain: From c-Fos to synaptic plasticity via extracellular proteolysis, **Leszek Kaczmarek**, Nencki Institute, Warsaw, Poland., 08-05-09.
- Membrane changes and dynamics during neuronal aging: survival at the expense of performance?, **Carlos Dotti**, Neuronal Differentiation Unit. KULeuven, Center for Human Genetics. Leuven, Belgium, 14-05-09.
- The multiple tricks of serotonin during development, **Patricia Gaspar**, INSERM, Hôpital Salpêtrière, Paris, France., 15-05-09.
- Wnt signalling controls directional migration of neural crest cells, **Roberto Mayor**, Department of Anatomy and Developmental Biology: University College London, UK , 22-05-09.
- Control of cortical inhibition and excitation by endocannabinoids: Novel insights into anxiety and epilepsy., **Tamas F. Freund**, Institute of Experimental Medicine: Hungarian Academy of Sciences. Budapest, Hungary., 27-05-09.
- Consolidation of Prosthetic Motor Skill in Primates, **José M. Carmena**, Dept. of Electrical Engineering & Computer Sciences. Hellen Wills Neuroscience Institute, Univ. of California, USA, 02-06-09.
- Chemotaxis in *Drosophila*: from odorant receptors to behavior, **Matthieu Louis**, Center for Genomic Regulation, Barcelona, 05-06-09.
- Mapping behaviour to the brain by circuit genetics in *Drosophila* , **Martin Heisenberg**, Biozentrum of the University of Würzburg, Germany., 12-06-09.
- Ras-GRF1 as signalling integrator in striatum-dependent plasticity and diseases, **Riccardo Brambilla**, Institute of Experimental Neurology and Dep. of Neuroscience: San Raffaele Foundation. Milano, Italy., 19-06-09.

The role of the Neural Crest in the Development and Evolution of Vertebrates, **Nicole Le Douarin**, Collège de France. Académie des Sciences: Paris, France, 03-07-09.

Tuning of synaptic responses in a cognitive circuit, **Matt Nolan**, Centre for Cognitive and Neural Systems. University of Edinburgh, Scotland., 11-09-09.

Amygdala-enriched genes in learned fear and social behavior, **Gleb Shumyatsky**, Rutgers University, Department of Genetics. Piscataway, New Jersey, USA, 21-09-09.

Deconstructing synapses with Wnt Antagonists, **Patricia Salinas**, Department of Anatomy and Developmental Biology. University College London, United Kingdom., 23-10-09.

The Role of PDZ Domain Proteins in the Sorting of Glutamate Receptor in Neurons, **Bill Green**, Department of Neurobiology. University of Chicago, USA, 06-11-09.

TRP channels VI and AI mediate drug side effects and inflammatory disease, **Peter Reeh**, Institute of Physiology and Pathophysiology. University of Erlangen-Nuremberg. Erlangen, Germany, 13-11-09.

Molecular control of myotopic organisation of spinal motor neurons, **Artur Kania**, Department of Biology. McGill University, Montreal, Quebec. Canada, 18-11-09.

GABAergic circuitries in the hippocampus, **Thomas Klausberger**, MRC Anatomical. Neuropharmacology Unit. Oxford, UK, 20-11-09.

Regimes of operation in visual cortex, **Matteo Carandini**, Institute of Ophthalmology. London, UK, 27-11-09.

Endoplasmic reticulum stress impedes differentiation and translational homeostasis in hereditary demyelinating neuropathy, **Lawrence Wrabetz**, San Raffaele Scientific Institute, DIBI. Milano, Italy, 04-12-09.

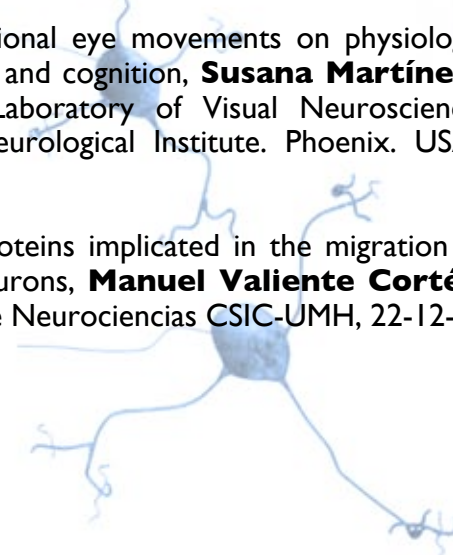
A genetic painting approach for mapping circuitry and cellular interactions in the nervous system, **Jean Livet**, INSERM Institut de la Vision. Paris, France, 11-12-09.

Análisis funcional de SCRATCH2 en la médula espinal del pez cebra, **Eva Rodríguez Aznar**, Instituto de Neurociencias CSIC-UMH, 15-12-09.

The role of feedback in awareness and attention , **Stephen Macknik** , Laboratory of Behavioral Neurophysiology. Barrow Neurological Institute. Phoenix, USA., 21-12-09.

Effects of fixational eye movements on physiology, perception and cognition, **Susana Martínez-Conde**, Laboratory of Visual Neuroscience. Barrow Neurological Institute. Phoenix. USA., 22-12-09.

Intracellular proteins implicated in the migration of cortical neurons, **Manuel Valiente Cortés**, Instituto de Neurociencias CSIC-UMH, 22-12-09



<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.

