INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

MEMORIA



2010

MEMORIA 2010

INDICE

01 SALUTACION
02 UN POCO DE HISTORIA
03 DONDE ESTAMOS
04 QUE HACEMOS
05 ADONDE VAMOS
06 HITOS CIENTIFICOS MAS RELEVANTES
07 EL INSTITUTO EN CIFRAS

08 UNIDADES DE INVESTIGACION
09 LINEAS DE INVESTIGACION
10 GRUPOS DE INVESTIGACION

11 PROGRAMA DE DOCTORADO
12 COLABORACIONES Y CONVENIOS
13 SERVICIOS COMUNES E INSTALACIONES

14 PUBLICACIONES
15 SEMINARIOS
16 TESIS

CSIC
Consejo Superior de Investigaciones Científicas

UNIVERSITAS Miguel Hernández

INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

01 SALUTACION

JUAN LERMA : Director



Esta memoria abarca tan sólo un año de actividad del Instituto de Neurociencias (IN), el 2010, en claro contraste con las anteriores que incluían dos años. Además, uniéndose a la campaña para reducir al mínimo el uso de papel puesta en marcha por las instituciones a las que el IN pertenece, hemos adoptado un formato puramente digital. En 2010, nuestro Instituto ha continuado desarrollando una investigación en neurociencia de extraordinaria calidad en España. A lo largo de los últimos años, el IN ha incrementado el número de sus componentes, alcanzando una población relativamente estable. El examen de la productividad científica indica que se han alcanzado valores de calidad superiores a la media nacional y por encima de centros equiparables de toda Europa.

En este último año, Carmen Acosta y Elvira de la Peña han alcanzado el estatus de de Profesores Titulares desde su posición de contratados. Emilio Geijo ha sido promovido a Catedrático de Universidad, mientras que , Javier Morante, Ricardo Scott y Luis Miguel Valor han obtenido un contrato Ramón y Cajal. En el terreno del la clasificación del personal, mantenemos una proporción estable de aproximadamente 60% de mujeres y 40% de hombres, y algo más del 20 % de nuestro personal viene de otros países.

La ciencia y concretamente la neurociencia está llamada a cambiar el modo de pensar y actuar de la sociedad del futuro...

En el ámbito científico, un importante hito del IN ha sido el inicio de su plan de actuación 2010-2013, donde se dibujan las nuevas líneas de investigación que se desarrollarán a lo largo de estos cuatro años. En este sentido, el IN continúa progresando tanto en la captación de recursos como en productividad, siguiendo la senda marcada en el plan estratégico anterior. Notable es que más de las ¾ 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 este último año ha estado lleno de hallazgos relevantes. Ello cumple la misión del IN de generar conocimiento en torno al cerebro y sus mecanismos. Estamos seguros que al lector de esta memoria le será interesante repasar la selección de estos hitos recogidos en una sección específica.

La comparativa de los cuatrienios 2000-03 y 2007-10, 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.

Seguimos sintiéndonos orgullosos del año transcurrido, en el que varios miembros del IN han conseguido reconocimientos significativos a su labor investigadora. Por una parte, Salvador Martínez fue reconocido con el Premio a la Investigación de la Fundación Diógenes, Carlos Belmonte nombrado académico de la Real Academia de Medicina de Murcia y miembro de honor del Instituto Barraquer y el que suscribe fue elegido miembro de la Academia Europaea (la Academia de Europa) y recibió la Máxima Distinción Académica a la Trayectoria Investigativa por la Universidad Mayor de San Marcos de Lima, Angela Nieto fue elegida Presidenta de la Sociedad Española de Biología del desarrollo, presidenta del Consejo Académico de la Universidad Internacional Menéndez Pelayo (UIMP), Delegada por España y vicepresidenta del European Molecular Biology Laboratory and Conference (EMBL-C) y miembro del Comité asesor de Publicaciones de EMBO. Por otra, Oscar Marin fue nombrado miembro del comité editorial de la revista Science y Beatriz Rico accedió al prestigioso Young Investigator Program (YIP) de EMBO. Con ello el IN y sus miembros refuerzan su presencia internacional.

En 2010 se ha iniciado nuestro plan de actuación 2010-2013, que fue evaluado por un panel internacional de expertos y aprobado con nota extraordinaria. Con él se comienzan las nuevas líneas de investigación que definen la actividad del IN durante los 4 próximos años. 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, en 2010 se han incorporado 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). Ello ha significado una inversión en equipamiento científico de 2.2 millones de €, conseguidos 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.

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 este año, 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.

02 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 fue transferido, junto con la Facultad de Medicina, a la recién creada Universidad Miguel Hernandez 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 fundador del IN, Carlos Belmonte, dejó su dirección en 2007, asumiendo la misma el Director actual, Juan Lerma.



03 DONDE ESTAMOS



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.

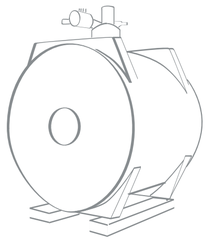
El IN lleva a cabo, además, una importante labor docente, dirigida a la formación de nuevas generaciones de neurocientíficos a través de su programa internacional de Doctorado en Neurociencias, declarado de excelencia por el Ministerio de Educación y pretende ser también un centro de referencia en el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

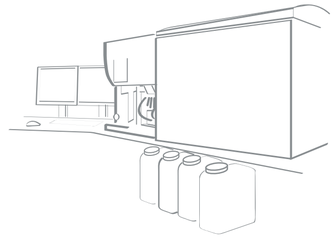
Con la incorporación tanto de jóvenes investigadores como de investigadores seniors y de reconocido prestigio internacional, en los últimos años se ha producido un incremento significativo en personal. El IN acoge actualmente 41 investigadores de plantilla (22 pertenecientes a la Universidad, 19 del CSIC), 6 investigadores contratados, 144 investigadores pre y posdoctorales y 105personas 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 y su índice de impacto medio quedan recogidos en la gráfica Factores de Impacto y sitúan al IN entre los centros de investigación biomédica de excelencia del país y con un claro nivel competitivo a nivel europeo.



05 ADONDE VAMOS







En 2010 el IN ha empezado a implementar su segundo Plan Estratégico, que a solicitud del CSIC se elaboró en 2009. En el anterior quedó plasmado su proyecto de futuro para el quinquenio 2005-2009. En éste se han esbozado las líneas maestras para su consolidación, con el claro objetivo de convertirse en un centro de excelencia en el Área 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 está llevando 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 sigue buscando la incorporación de científicos destacados de todos los países y la colaboración intensa con otros centros de investigación, particularmente los europeos.

erc European Research Council
Funding for top researchers from anywhere in the world

IDEAS

Consolider
Nervous SystemDevelopment and Plasticity
Programa Consolider-Ingenio 2007-2011

Plan Nacional de I+D+I 2008 - 2011

06 HITOS CIENTIFICOS MAS RELEVANTES

Demostración de que tanto los ratones deficientes en la proteína CBP como en su parálogo p300 adquieren fenotipos reminiscentes de los síntomas de pacientes con el síndrome de Rubinstein-Taybi.
Viosca et al. Neurobiol Dis.2010.

Descubierta una nueva vía de señalización que regula la formación de sinapsis GABAérgicas, lo que constituye la primera demostración de un ligando y receptor que controlan el establecimiento de los circuitos inhibitorios.
Fazzari et al., Nature, 2010.

Identificación de los procesos neuropatológicos asociados al mal funcionamiento en la ruta de señalización intracelular controlada por CREB.
Valor et al. Cell Death Differ 2010.

Descubierto que el factor de transcripción Zic2 controla la expresión del transportador de serotonina, una molécula esencial para el correcto ensamblaje de las fibras para el establecimiento de la visión binocular.
(García-Frigola and Herrera, EMBO Journal, 2010)

Demostración de que la perdida de CBP específicamente en neuronas del cerebro anterior y la consiguiente reducción en el nivel de acetilación de las histonas neuronales da lugar a defectos en memoria y expresión génica dependiente de actividad, disociando el retraso mental de otros defectos anatómicos observados en este síndrome.
Valor et al. J. Neuroscience, 2011.

Descubrimiento de que el canal iónico TRPM8 es fundamental para la excitabilidad y termosensibilidad de los receptores del frío corneales y fundamentales para mantener la secreción basal normal de la lágrima.
Parra et al., Nature Medicine 2010.

Demostración de que FAK(focal adhesión kinase) regula el refinamiento de los axones en respuesta a Sema3A mediante el control de la localización subcelular de la molécula de adhesión Paxilina en el cono de crecimiento.
Rodríguez-Chacón et al., Molecular Cell Neuroscience, 2010

Demostración de un nuevo mecanismo molecular mediante el cual BDNF/TrkB regula la formación y funcionamiento de los circuitos inhibitorios.
Sánchez-Huertas and Rico, Cerebral Cortex, 2010

Descubrimiento de un nuevo tipo de células en el cerebro en desarrollo de los mamíferos superiores, llamada célula glíal radial intermedia, que juegan un papel fundamental en la expansión y plegamiento de la corteza cerebral.
Reillo et al., Cerebral Cortex, 2010.

Establecimiento de la contribución de distintos canales iónicos a la sensibilidad térmica de los receptores corneales del ojo.
(Madrid et al. J. Neuroscience, 2010)

Desarrollado una nueva aplicación de la teoría de la información a registros neuronales in vivo para analizar cómo las señales sensoriales contenidas en diferentes ritmos cerebrales interactúan dentro de una neurona.
Alenda et al., J Neuroscience, 2010.

Descripción de la posible función biológica de la proteína alfa-sinucleína, asociada a enfermedades neurodegenerativas, al interferir en la regulación de la respuesta secretora mediada por proteínas SNARE.
Darios et al., EMBO Reports, 2010.

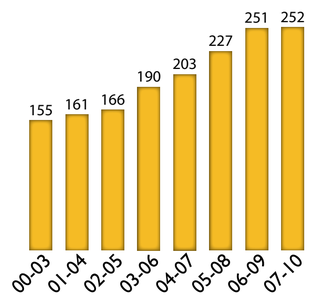
Identificación de una histona demetilasa como miembro integrante del complejo represor de Notch en desarrollo y cáncer.
Liefke Ret al, Genes Dev. 2010

Primera evaluación funcional a nivel mundial de los nervios sensoriales regenerando en corneas artificiales.
(McLaughlin et al., Biomaterials 2010.

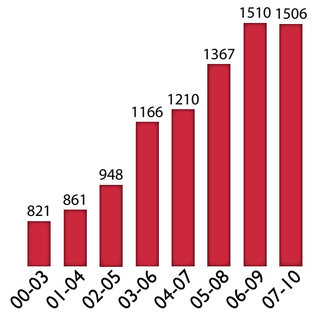
07 EL INSTITUTO EN CIFRAS

PUBLICACIONES E IMPACTO

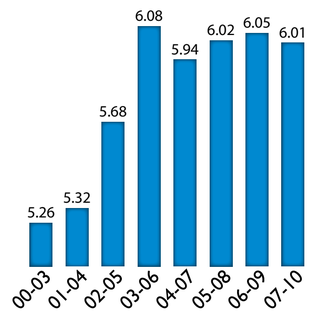
Número de Artículos Publicados



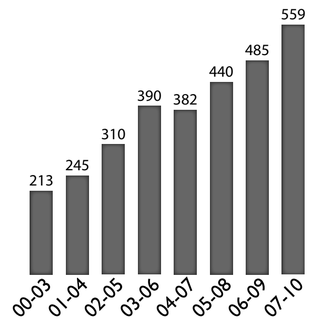
Factor de Impacto Acumulado



Factor de Impacto Medio

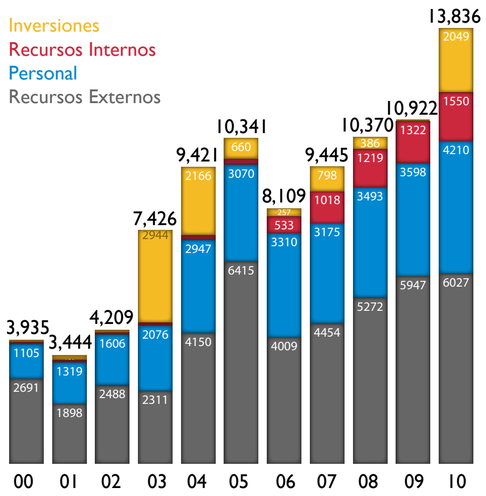


Citaciones

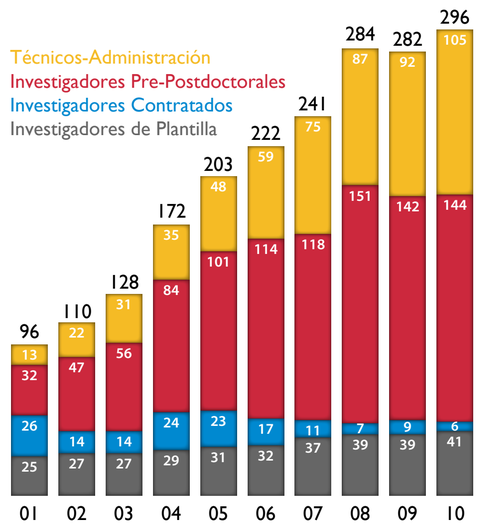


EVOLUCION DE LOS PRESUPUESTOS

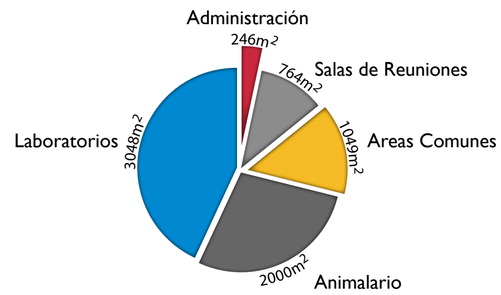
EN MILES DE EUROS



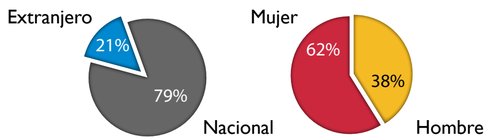
PERSONAL POR CATEGORIA



DISTRIBUCION DE SUPERFICIES



PERSONAL POR ORIGEN Y GENERO

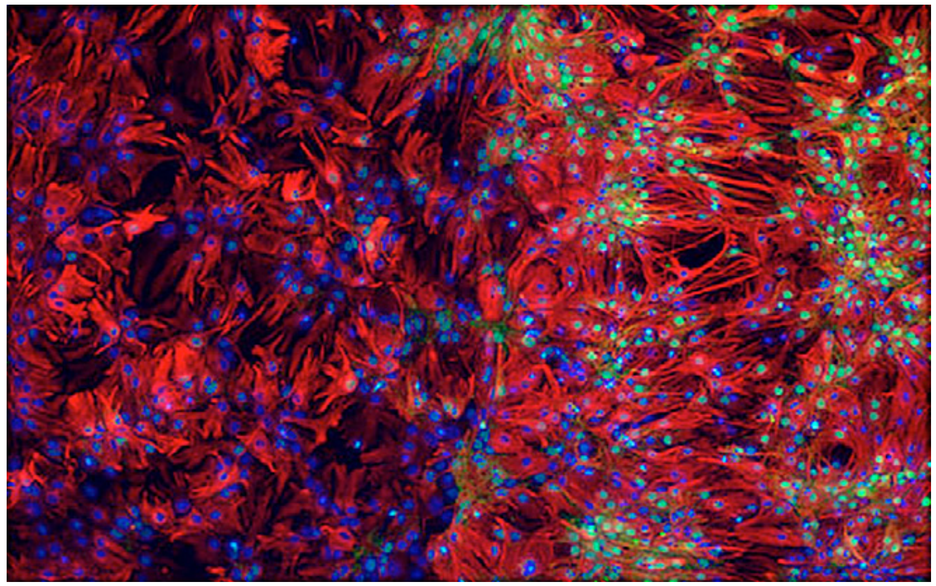


UNIDADES DE INVESTIGACION

NEUROBIOLOGIA CELULAR Y DE SISTEMAS

DIRECTOR: FELIX VIANA

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.



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: ANGEL BARCO

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 las enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, la adicción a drogas o el dolor neuropático.

09 LINEAS DE INVESTIGACION

MORFOGENESIS

COORD: M.A. NIETO

La formación del sistema nervioso central y periférico requiere que las células progenitoras tomen las decisiones correctas respecto a su proliferación, su posición, su diferenciación en distintos tipos celulares e incluso si deben sobrevivir o no. El principal objetivo de los cuatro grupos que componen esta línea de Investigacion es el entendimiento de los genes y mecanismos que regulan y coordinan estas decisiones celulares.

TRANSMISIÓN Y PLASTICIDAD SINÁPTICAS

COORD: J. LERMA

El estudio de la plasticidad y la transmisión sináptica se considera clave para entender la función del sistema nervioso. Dentro de esta línea, varias sublíneas abordan el estudio detallado los receptores para neurotransmisores, incluyendo los receptores de glutamato y nicotínico; los mecanismos celulares y moleculares que controlan el desarrollo de cableado neuronal, así como la determinación de los programas genéticos activados por actividad neuronal que se requieren para mantener los cambios sinápticos de larga duración y la memoria.

NEUROBIOLOGÍA DE SISTEMAS

COORD: M. MARAVALL

La neurobiología de sistemas es un área emergente dentro del Instituto y se beneficia del enorme progreso reciente en técnicas computacionales, moleculares y de imagen. Esta línea de investigación estudia las relaciones entre la estructura y la función de los circuitos neuronales.

DIFERENCIACIÓN Y ESPECIFICACIÓN NEURAL

COORD: O. MARÍN

El estudio de los mecanismos que gobiernan la neurogénesis es de gran interés para comprender la organización y evolución del sistema nervioso. También estamos interesados en comprender los mecanismos que controlan la guía de las neuronas en migración y de sus axones durante la formación de circuitos neuronales, uno de los temas de más actualidad en el campo de las neurociencias.

TRANSDUCCIÓN SENSORIAL

COORD: F. VIANA

Esta línea de trabajo está centrada en el estudio de las bases celulares y moleculares de la transducción y codificación de estímulos inocuos y nocivos de tipo térmico, mecánico y químico en neuronas sensoriales primarias. Estamos especialmente interesados en descifrar el papel que juegan distintos tipos de canales iónicos en la modulación de la excitabilidad de las neuronas sensoriales y la relevancia de estos cambios en la patofisiología del dolor neuropático e inflamatorio.

PATOLOGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO

COORD: S. MARTÍNEZ

Esta línea de investigación surge de la necesidad de tener un conocimiento más directo de las enfermedades del sistema nervioso. Ella se encaja en el objetivo del IN que pretende hacer contribuciones a la resolución de enfermedades neurológicas. Por lo tanto el nexo conductor de esta línea de investigación es el análisis experiemental de los procesos patológicos y fisopatológicos que se dan en el sistema nervioso.

10 GRUPOS DE INVESTIGACION

1 **FISIOLOGIA DEL CORTEX PREFRONTRAL**
Laura Almaraz, Emilio Geijo

2 **RECEPTORES Y MECANISMOS IMPLICADOS EN LA ANALGESIA Y LA ADICCION**
Juan J. Ballesta

3 **CONTROL TRANSCRIPCIONAL DE LA PLASTICIDAD NEURAL**
Angel Barco

4 **TRANSDUCCION SENSORIAL Y NOCICEPCION**
Carlos Belmonte, Roberto Gallego, Félix Viana

5 **HORMONAS TIROIDEAS Y ORGANIZACION DE LA CORTEZA CEREBRAL**
Pere Berbel

6 **NEUROGENESIS Y EXPANSION CORTICAL**
Víctor Borrell

7 **CONTROL MOLECULAR DE LA MIELINIZACION AXONAL**
Hugo Cabedo

8 **PLASTICIDAD DE LOS CIRCUITOS CEREBRALES**
Santiago Canals Gamoneda

9 **PROTEINAS PDZ Y REDES DE SEÑALIZACION**
Ana Carmena

10 **NEUROBIOLOGIA MOLECULAR DE RECEPTORES NICOTINICOS NEURONALES**
Manuel Criado

11 **NEUROCIENCIA CELULAR Y CONDUCTUAL**
Carmen de Felipe

12 **MECANISMOS MOLECULARES DE CONTROL DEL CRECIMIENTO Y CANCER EN *Drosophila***
Maria Domínguez

13 **DESARROLLO CORTICAL**
Alfonso Fairén

14 **NEUROBIOLOGIA Y NEUROMODULACION DE LAS ACCIONES OPIOIDES**
Clara C. Faura Giner

15 **NEUROBIOLOGIA OCULAR**
Juana Gallar, Mª Carmen Acosta

16 **NEUROGENETICA DEL DESARROLLO**
Luis García-Alonso

17 **TRANSDUCCION SENSORIAL MECANICA EN MAMIFEROS**
Ana Gomis

18 **MECANISMOS MOLECULARES DE LA NEUROSECRECION**
Luis M. Gutiérrez, Salvador Viniegra

19 **DESARROLLO Y ENSAMBLAJE DE LOS CIRCUITOS BILATERALES EN EL SISTEMA NERVIOSO**
Eloísa Herrera

20 **FISIOLOGIA SINAPTICA**
Juan Lerma

21 **MECANISMOS CELULARES Y MOLECULARES DE LAS CONEXIONES CEREBRALES**
Guillermina López-Bendito

22 **NEUROPSICOFARMACOLOGIA TRASLACIONAL DE LAS PATOLOGIAS NEUROLOGICAS Y PSIQUIATRICAS**
Jorge Manzanares

23 **DINAMICA Y PLASTICIDAD DE LAS RESPUESTAS CORTICALES**
Miguel Maravall

24 **ESPECIFICACION Y MIGRACION NEURONAL**
Oscar Marín

25 **LABORATORIO DE NEUROCIENCIA VISUAL**
Luis M. Martínez.

26 **EMBRIOLOGIA EXPERIMENTAL**
Salvador Martínez, Constantino Sotelo

27 **FISIOPATOLOGIA DE LOS MOVIMIENTOS CELULARES EN VERTEBRADOS**
M. Angela Nieto

28 **FORMACION Y REFINAMIENTO DE LOS CIRCUITOS NEURALES**
Beatriz Rico

29 **MECANISMOS MOLECULARES ALTERADOS EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y OTRAS DEMENCIAS**
Javier Sáez Valero

30 **BIOFISICA Y FARMACOLOGIA DE CANALES IONICOS**
Francisco Sala, Salvador Sala

31 **NEUROGENETICA MOLECULAR**
Francisco Tejedor

32 **SENALIZACION CELULAR DURANTE LA MIGRACION NEURONAL**
Miguel Valdeolmillos, Fernando Moya

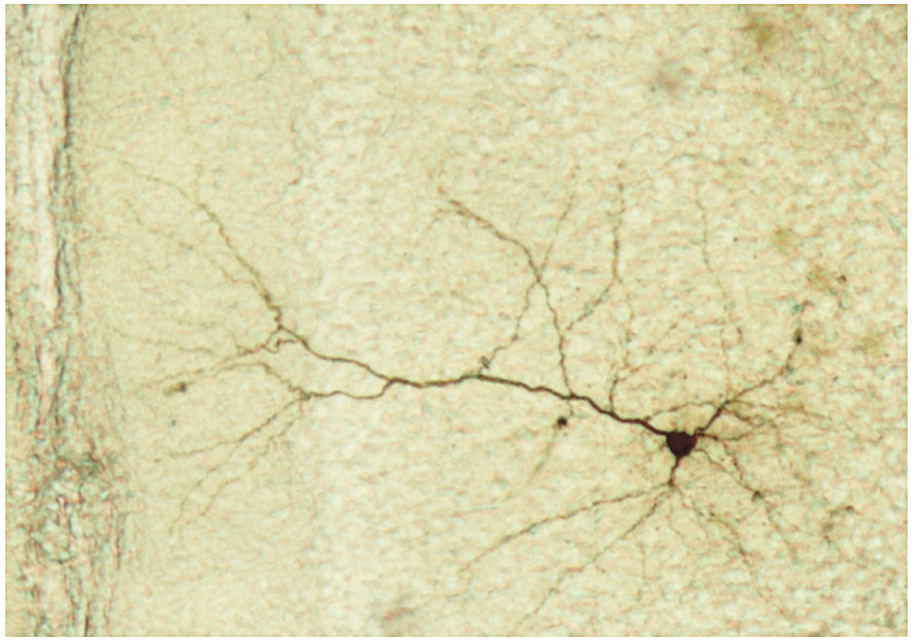
01 Fisiologia del cortex prefrontal

Laura Almaraz UMH
Emilio Geijo UMH

Publicaciones Seleccionadas
Personal

Nuestro grupo está interesado en el funcionamiento del sistema nervioso central y periférico y en la actualidad está desarrollando dos 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. Adems, está densamente inervada por fibras dopaminrgicas y serotoninrgicas procedentes del diencfalo y del tronco del encfalo que contribuyen a la modulacin de las funciones corticales. Utilizamos técnicas de registro intracelular con electrodos de patch y con microelectrodos en neuronas piramidales y no piramidales identificadas utilizando microscopa de contraste interferencial (Nomarski) con infrarrojos. Registramos potencial y corrientes de membrana y respuestas sinpticas. 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 sinptica excitadora e inhibidora en los circuitos locales, su modulación por dopamina y serotonina y el papel de las propiedades electrofisiolgicas intrínsecas de las neuronas corticales en los procesos de integración sináptica. iii) La electrofisiologa de la corteza cerebral frontal en un ratón modificado genticamente 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 última línea de trabajo se está llevando a cabo en colaboracin con el Dr. Salvador Martínez, de la Unidad de Desarrollo del IN.



Mecanismos de generación y el valor diagnstico de la onda-F. Ésta es una línea de trabajo de Investigación clínica realizado en colaboración con el servicio de neurofisiología Clínica del Hospital Universitario 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 del las motoneuronas espinales.

02 Receptores y mecanismos implicados en la analgesia y la adiccion

Juan J. Ballesta UMH

Publicaciones Seleccionadas
Personal

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.

03 Control transcripcional de la plasticidad neural

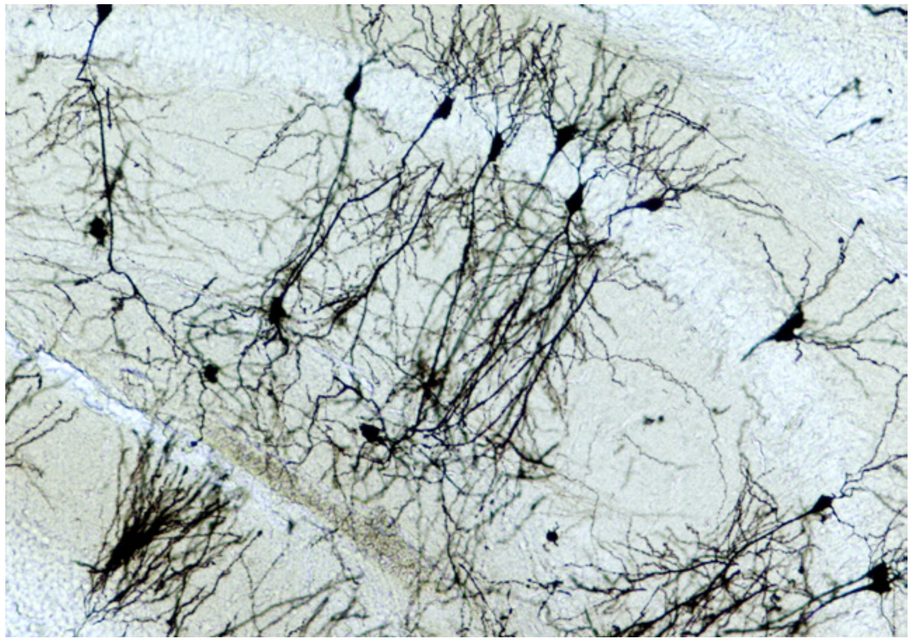
Angel Barco CSIC

Publicaciones Seleccionadas
Personal

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 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.



04 Transduccion sensorial y nocicepcion

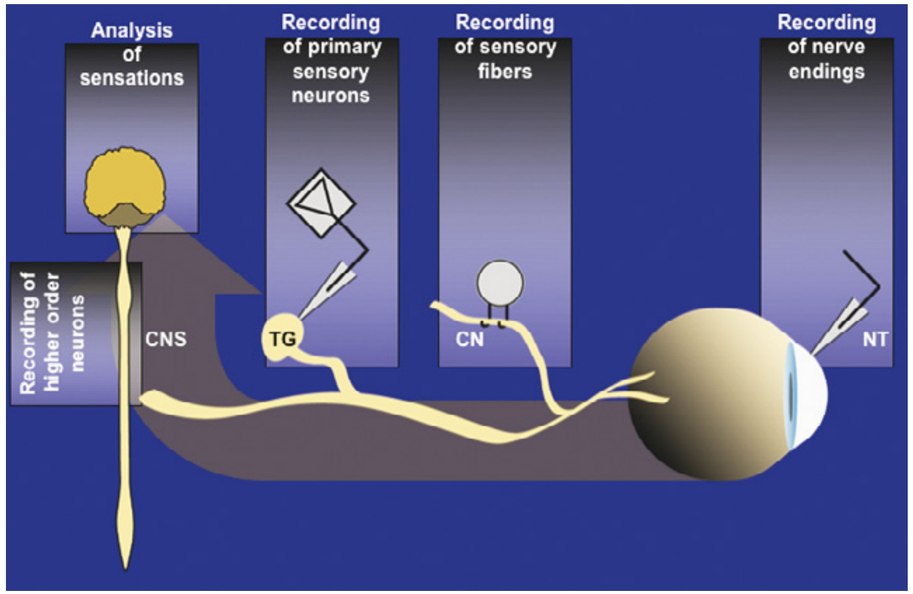
Carlos Belmonte UMH
Roberto Gallego UMH
Félix Viana CSIC

Publicaciones Seleccionadas
Personal

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.



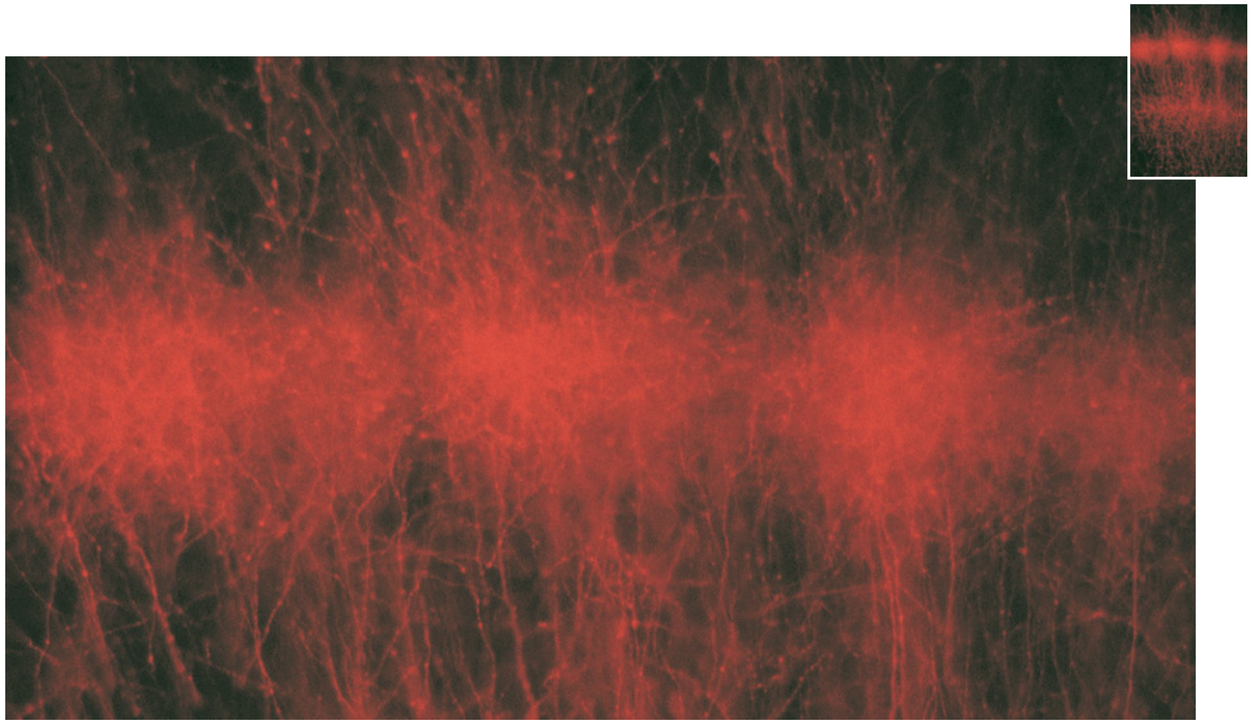
El análisis de los cambios moleculares y celulares, a corto y largo plazo, que tienen lugar en las neuronas sensoriales primarias cuando se desencadenan procesos patológicos como la lesión o la inflamación, también constituye una línea de trabajo destacada del grupo de investigación.

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

05 Hormonas tiroideas y organizacion de la corteza cerebral

Pere Berbel UMH

Publicaciones Seleccionadas
Personal



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, Wla 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.

06 Neurogenesis y expansion cortical

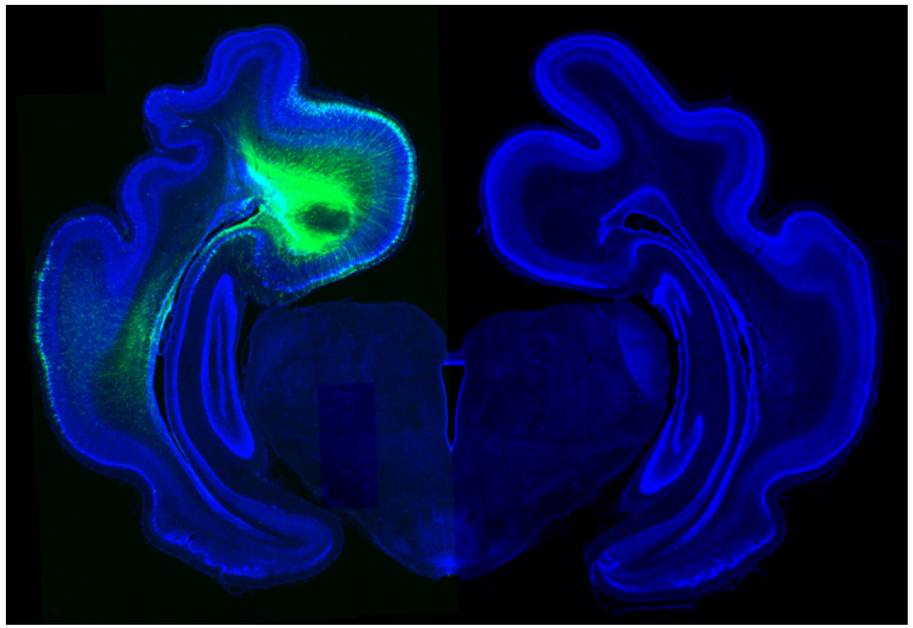
Víctor Borrell CSIC

Publicaciones Seleccionadas
Personal

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.



07 Control molecular de la mielinizacion axonal

Hugo Cabedo UMH

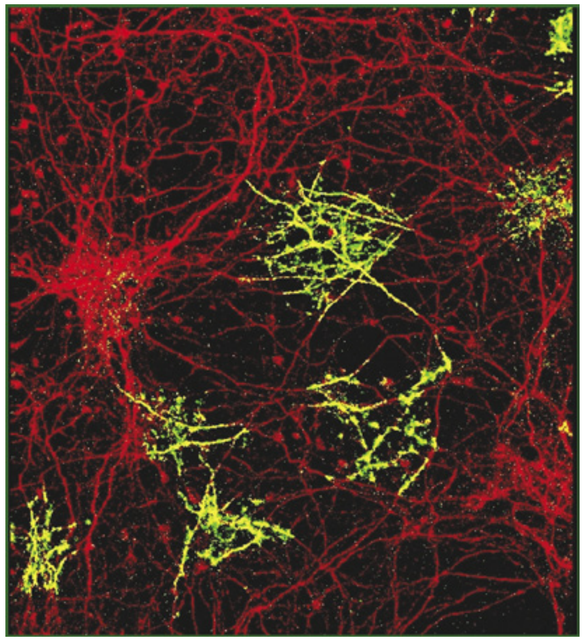
Publicaciones Seleccionadas
Personal

La mielnización 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-mileinizante. 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 fenotipico 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 transgéncios 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 15%) 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 el 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.



08 Plasticidad de los circuitos cerebrales

Santiago Canals Gamoneda CSIC

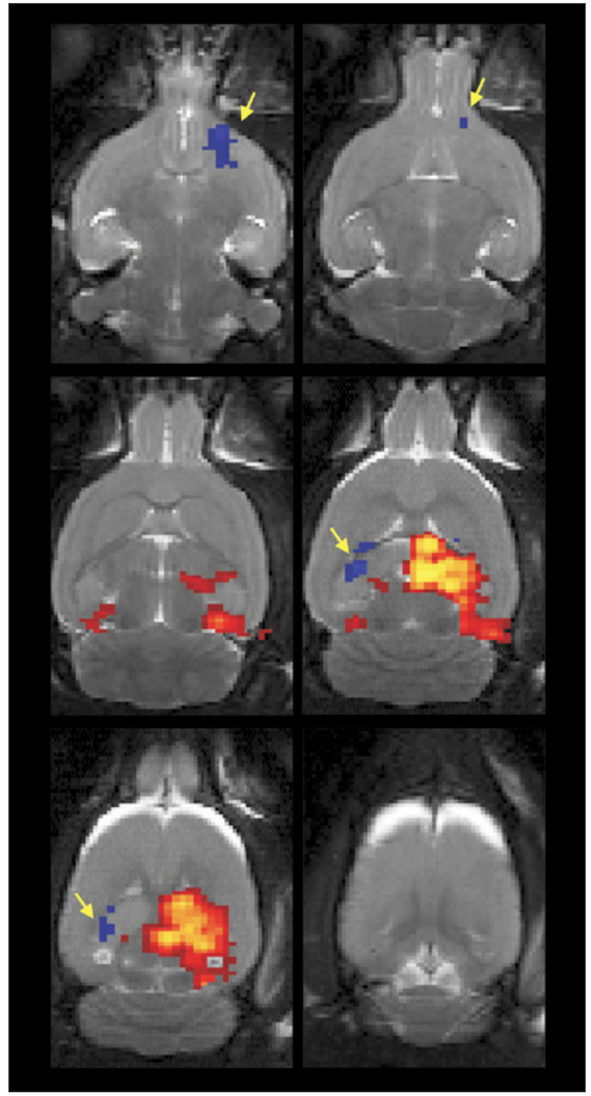
El trabajo en nuestro laboratorio se centra en dos líneas de investigación: plasticidad de las redes neuronales y metabolismo energético cerebral.

¿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. mm

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.



09 Proteinas PDZ y redes de señalizacion

Ana Carmena CSIC

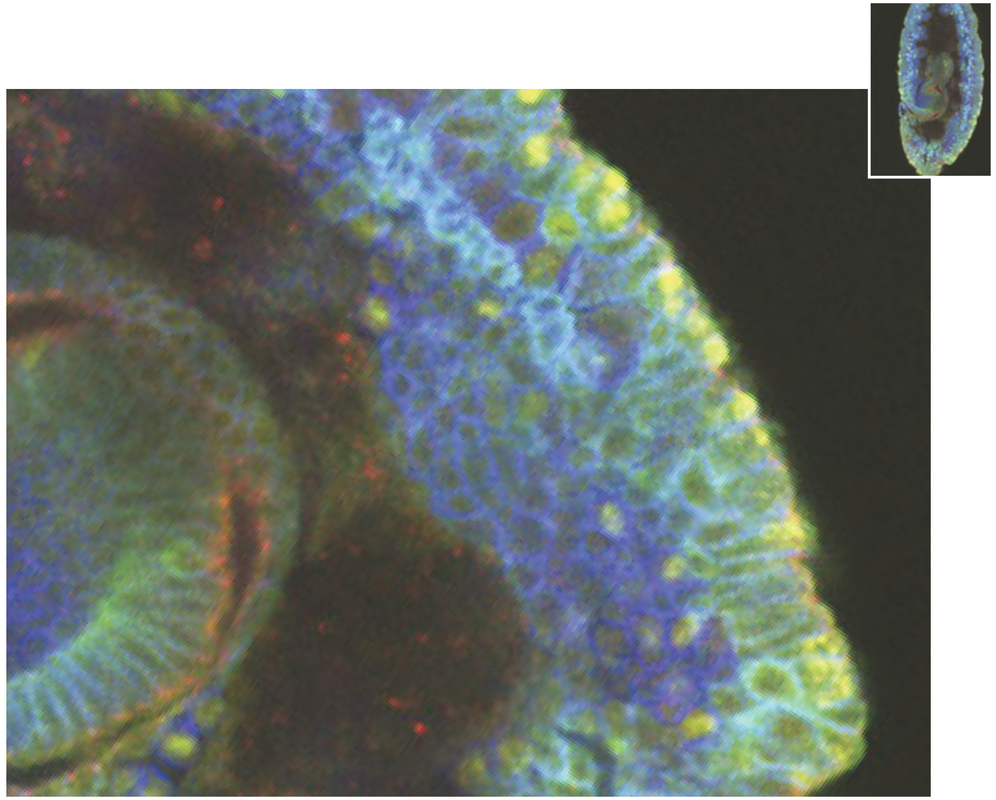
Publicaciones Seleccionadas
Personal

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, incluída 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, incluídas 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.



10 Neurobiologia molecular de receptores nicotinicos neuronales

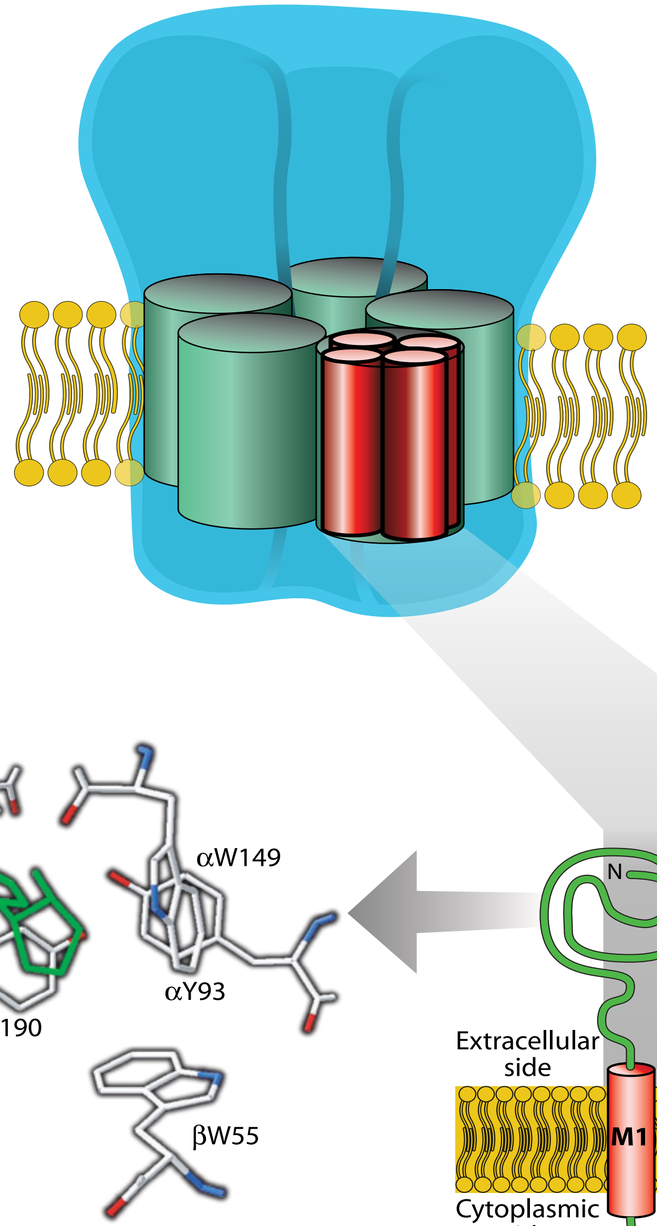
Manuel Criado UMH

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

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

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.



Publicaciones Seleccionadas
Personal

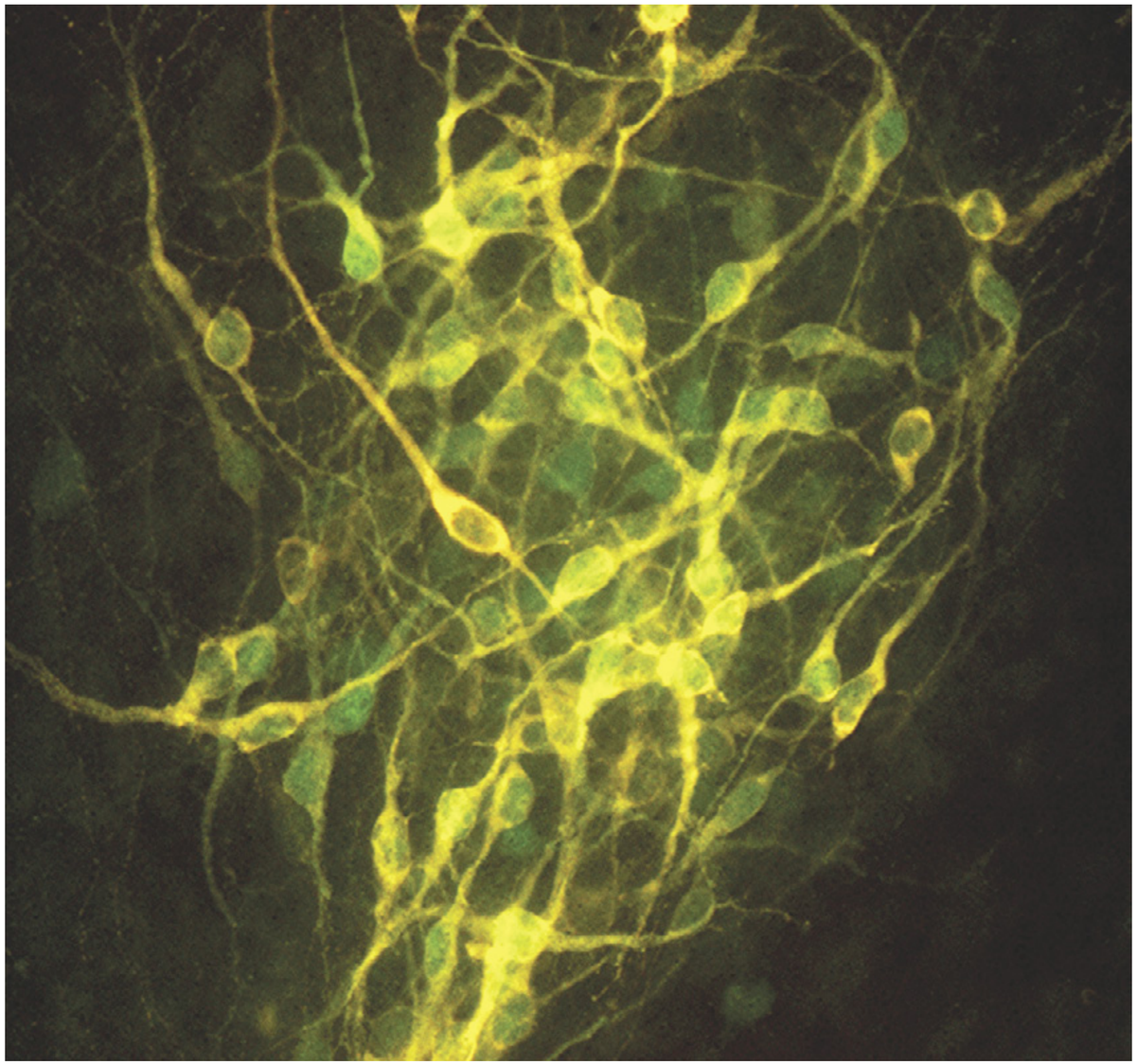
11 Neurociencia celular y conductual

Carmen de Felipe UMH

Publicaciones Seleccionadas
Personal

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.



12 Mecanismos moleculares de control del crecimiento y cancer en *Drosophila*

Maria Domínguez CSIC

Publicaciones Seleccionadas
Personal

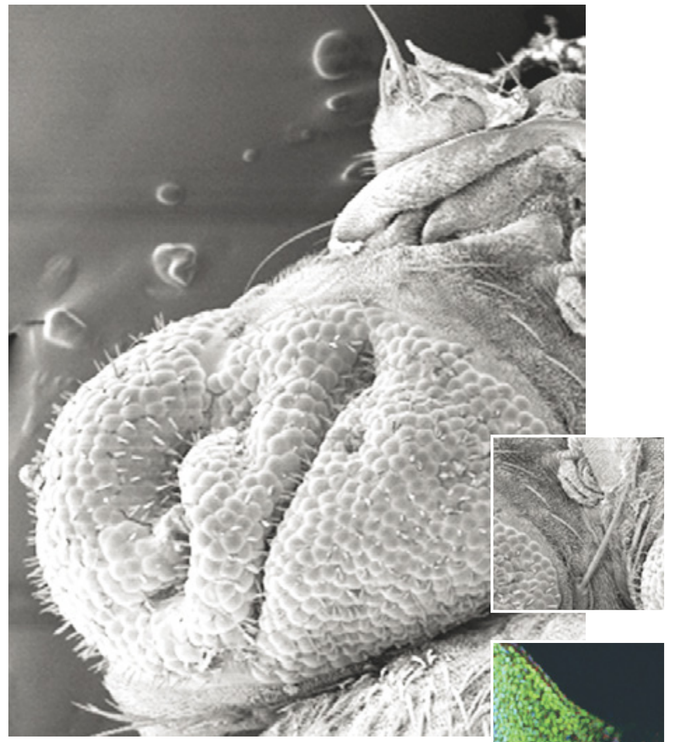
Nuestros estudios se centran en cuatro proyectos:

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 especifica. 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 via de señalización de Notch, la maquinaria de silenciamiento epigenético, y el control del ciclo celular durante el proceso de tumorigenesis.

Modelos en Drosophila de tumores 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.

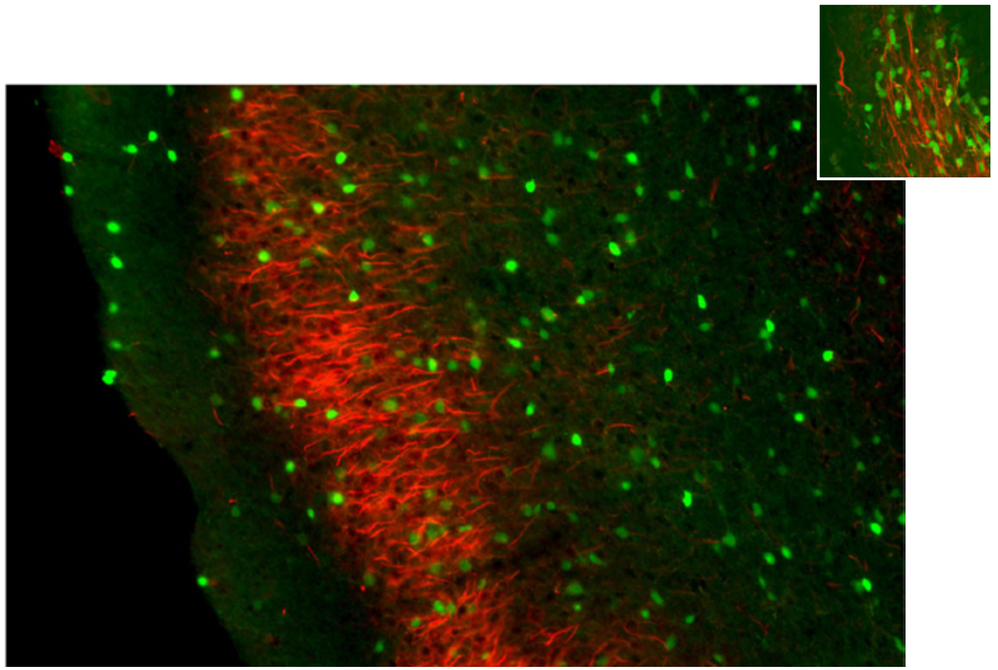


13 Desarrollo cortical

Alfonso Fairén CSIC

La función cerebral depende de la integración ordenada de las neuronas en microcircuitos durante el desarrollo. El interés del grupo es el desarrollo cortical. En primer lugar, estamos estudiando diversas clases de neuronas tempranas transitorias que desempeñan papeles funcionales en el desarrollo cortical. Las células de Cajal-Retzius sintetizan y secretan Reelina, una molécula de matriz extracelular que controla la correcta organización laminar de la corteza cerebral. Estamos analizando las posibles funciones de cascadas de segundos mensajeros en el control del procesamiento y secreción de Reelina en estas células. También estamos tratando de caracterizar en términos moleculares las células de Cajal-Retzius que se originan en la eminencia talámica. Otro grupo de neuronas tempranas son aquellas cuyos axones proyectan al subpalio. Estas neuronas residen en primer lugar en la preplaca, un compartimiento transitorio del esbozo cortical y, a continuación, en la subplaca después de la partición de la preplaca. Sin embargo, algunas de estas neuronas de proyección no se asocian con la subplaca sino que permanecen en la zona marginal de la corteza a lo largo del periodo prenatal. Hemos encontrado que existen diferentes subpoblaciones de neuronas de proyección cuyos axones se distribuyen selectivamente en ciertos territorios subpaliales. Estas proyecciones axonales específicas no han sido identificadas aún en otras especies de mamíferos. Estamos abordando desde un punto de vista comparativo los patrones de conectividad axonal de neuronas tempranas en otras especies de mamíferos y en muestras humanas.

En un segundo conjunto de objetivos, estamos utilizando la corteza entorrinal como modelo para analizar la sinaptogénesis asociada a subgrupos de interneuronas. Este estudio es relevante dado que los microcircuitos inhibidores de la corteza cerebral están implicados en diversas patologías neurológicas y neuropsiquiátricas.



14 Neurobiologia y neuromodulacion de las acciones opioides

Clara C. Faura Giner UMH

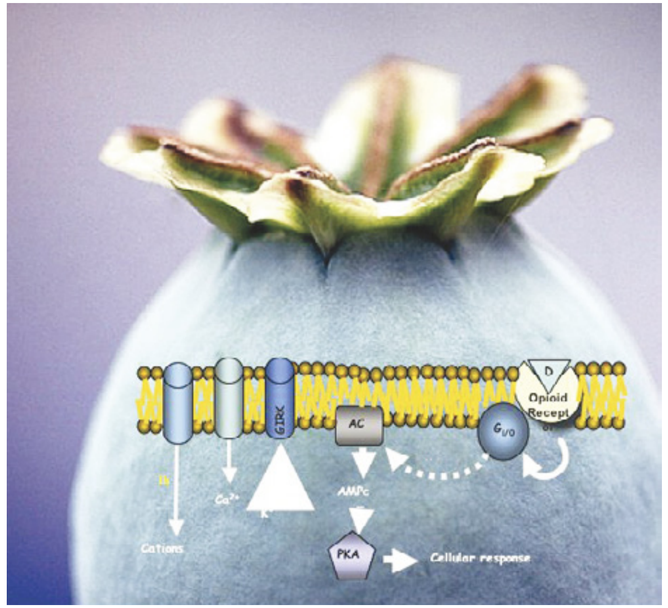
Publicaciones Seleccionadas
Personal

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 Neuropéptido 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 neuropéptidos 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.

Por otro lado el grupo colabora con investigadores internacionales (Drs Kalso, McQuay y Moore) y con investigadores del propio Instituto (Drs Ballesta y Berbel).



15 Neurobiologia ocular

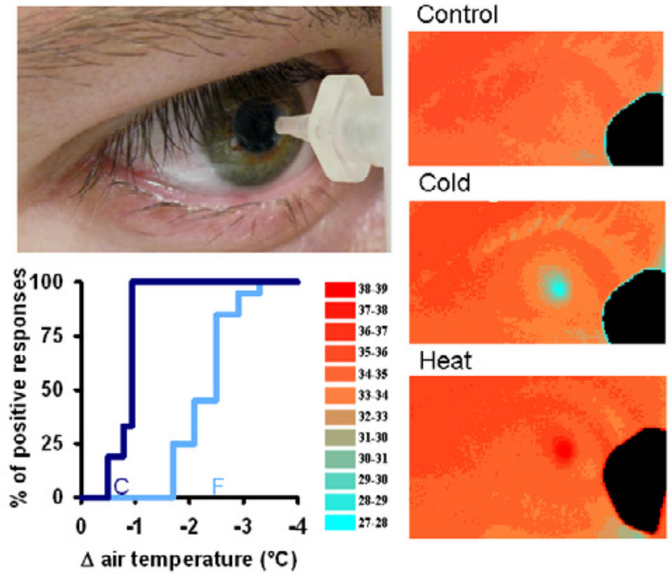
Juana Gallar UMH
Mª Carmen Acosta UMH

El interés principal del grupo de investigación en Neurobiología Ocular (ONG) es estudiar la actividad funcional de la inervación 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 y la correcta hidratación de la superficie ocular. 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 inervación 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 inervación de la superficie ocular en la regulación de la lagrimación basal y refleja 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 inervación 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
Personal



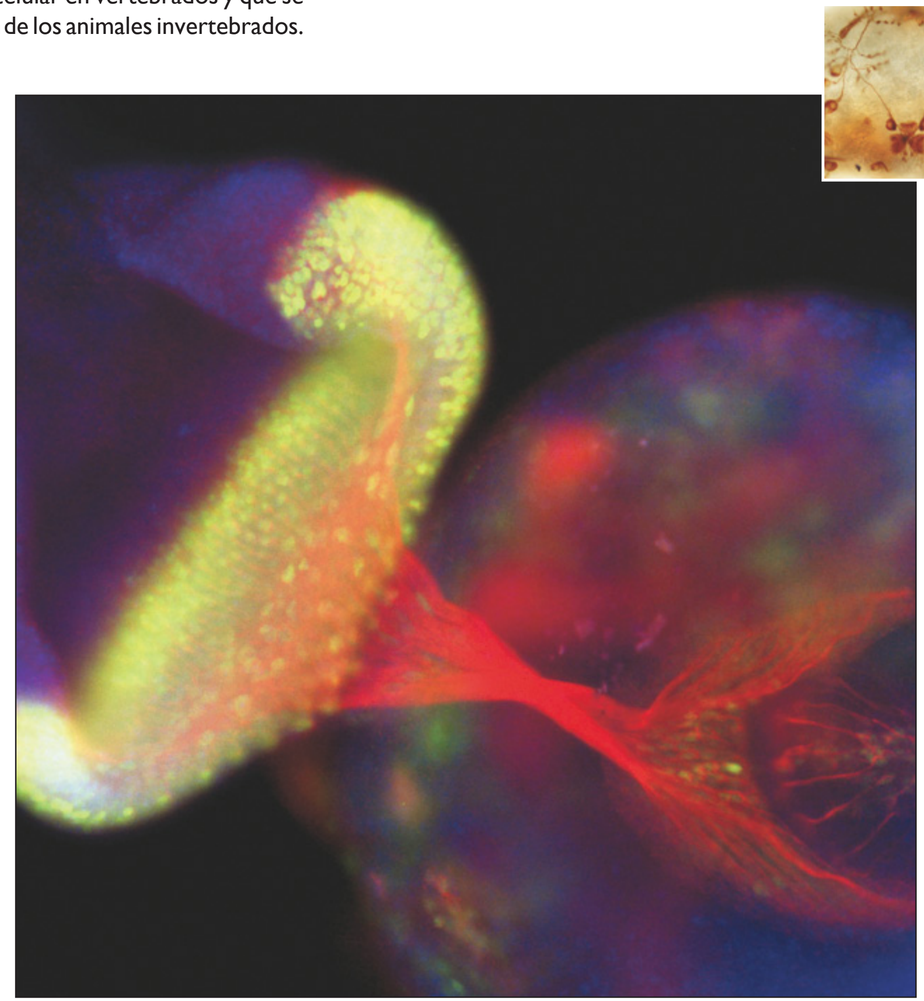
16 Neurogenetica del desarrollo

Luis García-Alonso CSIC

Publicaciones Seleccionadas
Personal

La funcionalidad del sistema nervioso está determinada por el número de neuronas y la arquitectura de sus conexiones. 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: crecimiento y neurogénesis, generando un órgano de tamaño y forma característicos con un patrón neural específico de especie, guía estereotipada de cada axón y dendrita, y sinaptogénesis con células diana específicas. Cada una de estas etapas está críticamente controlada por mecanismos de comunicación celular. Nuestro grupo está interesado en entender los mecanismos de comunicación celular que determinan morfogénesis y conectividad neural, su especificidad y su fidelidad. Utilizamos una estrategia genética usando como animal modelo Drosophila melanogaster.

Nuestro trabajo se centra en el análisis de los mecanismos celulares funcionales dependientes de proteínas tipo L1 y NCAM, dos moléculas de adhesión que pertenecen a dos familias diferentes de la superfamilia de las immunoglobulinas. Estas proteínas existen en artrópodos y cordados, desde moscas hasta humanos, y se co-expresan durante el crecimiento de determinados órganos y vías nerviosas. Tanto las proteínas tipo L1 como las tipo NCAM funcionan en mecanismos de comunicación celular como moduladores de los receptores para FGF y EGF. Nuestro trabajo 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 de estas proteínas en determinados epitelios y vías nerviosas refleja un requerimiento específico de solapamiento funcional conservado evolutivamente que asegura la fidelidad del los procesos de crecimiento de los órganos, neurogénesis y guía axonal durante el desarrollo. Además utilizamos Drosophila cómo organismo modelo transgénico para estudiar la funcionalidad de Reelina, una proteína de comunicación celular en vertebrados y que se perdió durante la evolución de los animales invertebrados.



17 Transduccion sensorial mecanica en mamiferos

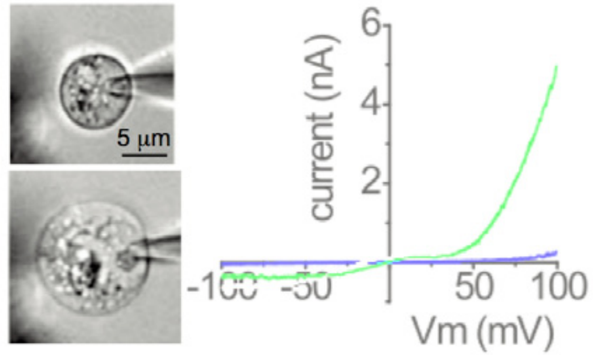
Ana Gomis CSIC

Publicaciones Seleccionadas
Personal

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

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

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



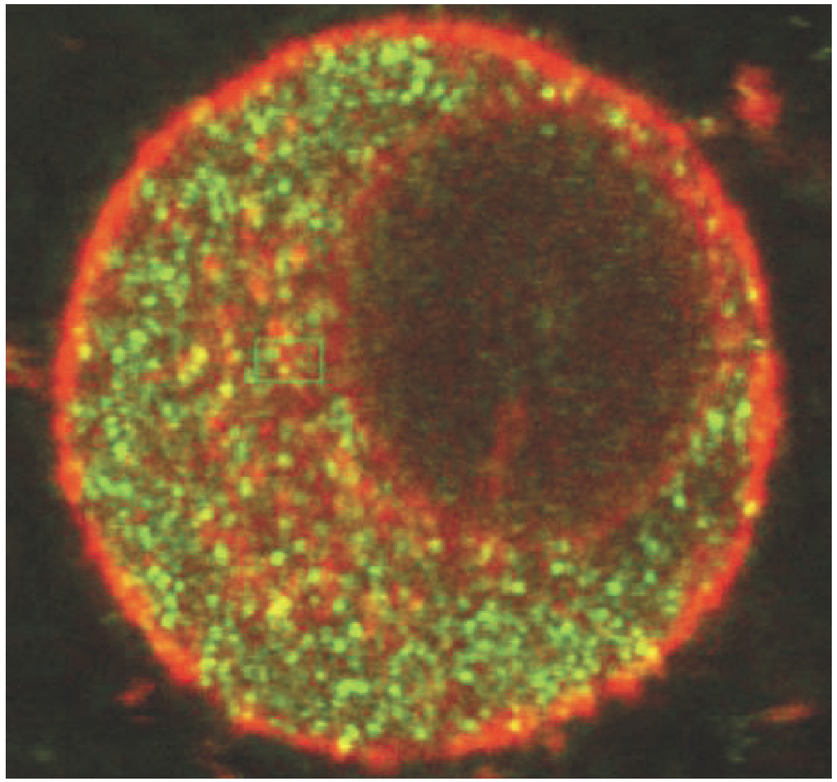
18 Mecanismos moleculares de la neurosecrecion

Luis M. Gutiérrez UMH
Salvador Viniegra UMH

Publicaciones Seleccionadas
Personal

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

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



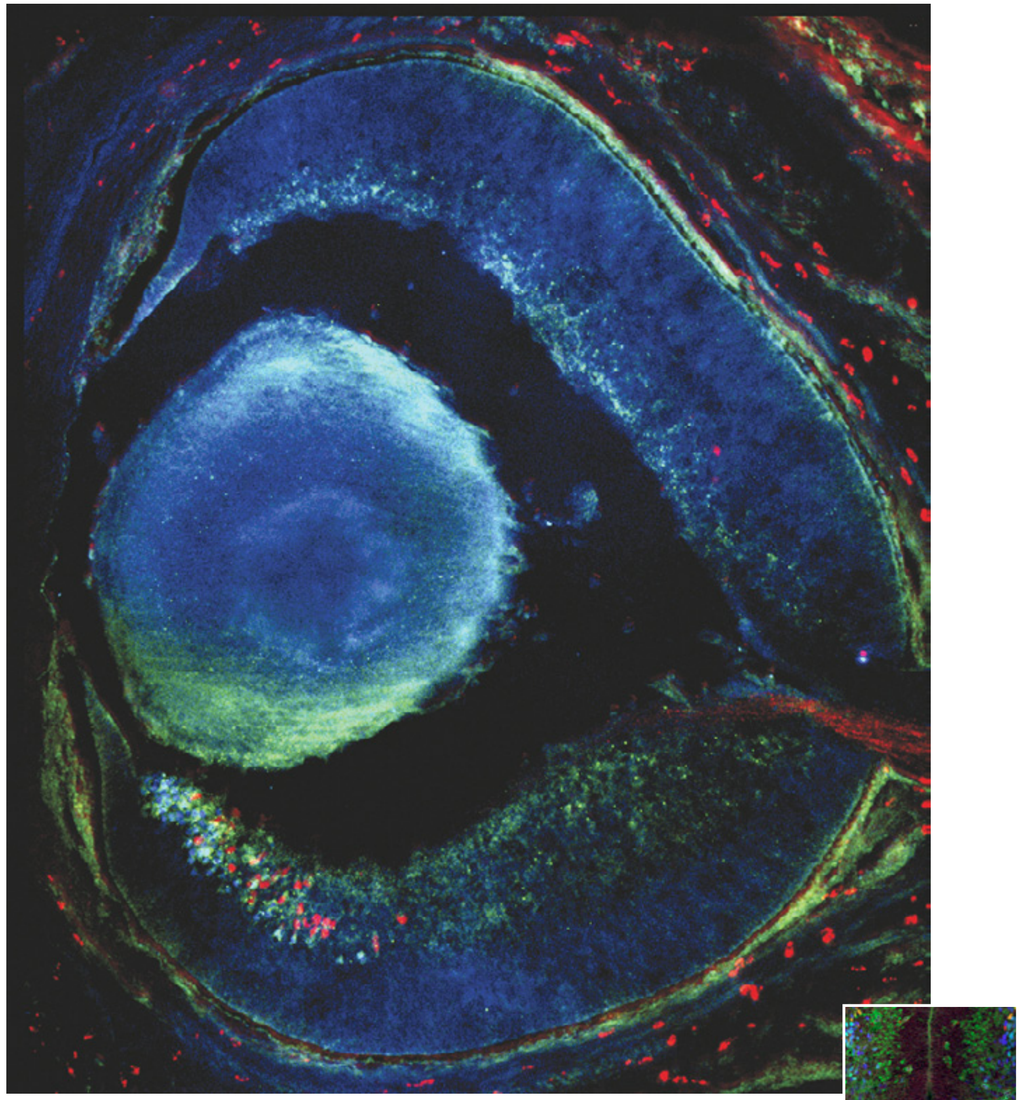
19 Desarrollo y ensamblaje de los circuitos bilaterales en el sistema nervioso

Eloísa Herrera CSIC

Publicaciones Seleccionadas
Personal

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 necesita de la función de neuronas cuyos axones cruzan la línea media (fibras contralaterales) y de neuronas cuyos axones proyectan en el mismo lado que donde se origina su cuerpo celular (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 pertubar el establecimiento de la lateralidad axonal dando lugar a consecuencias patológicas en la función visual o en la coordinación motora entre otras.

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. Posteriormente investigamos si los nuevos mecanismos identificados en el sistema visual tienen funciones similares en otros sistemas bilaterales del CNS tales como la médula espinal.



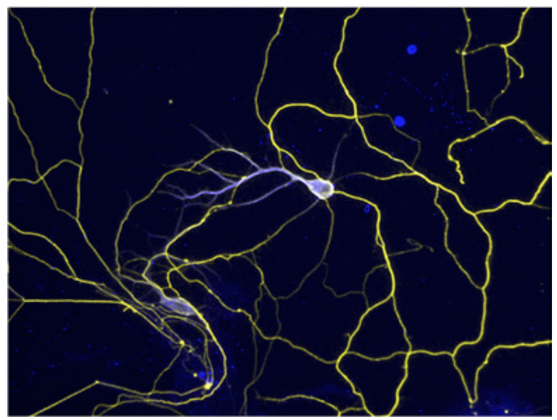
20 Fisiologia sinaptica

Juan Lerma CSIC

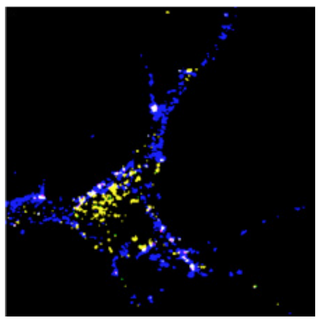
Publicaciones Seleccionadas
Personal

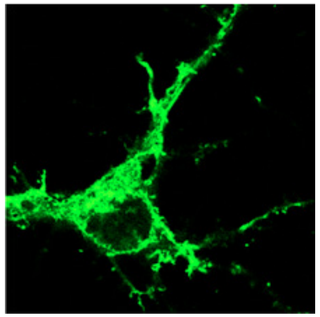
Las neuronas se comunican por medio de sustancias neuroactivas que tras ser liberadas activan proteínas específicas en la membrana postsináptica. Este es un proceso finamente regulado del cual depende el funcionamiento correcto del cerebro, es decir, de nosotros mismos. Uno de los objetivos de la Neurociencia 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 nuevas fármacos activos en problemas de excitabilidad, como la epilepsia.





21 Mecanismos celulares y moleculares de las conexiones cerebrales

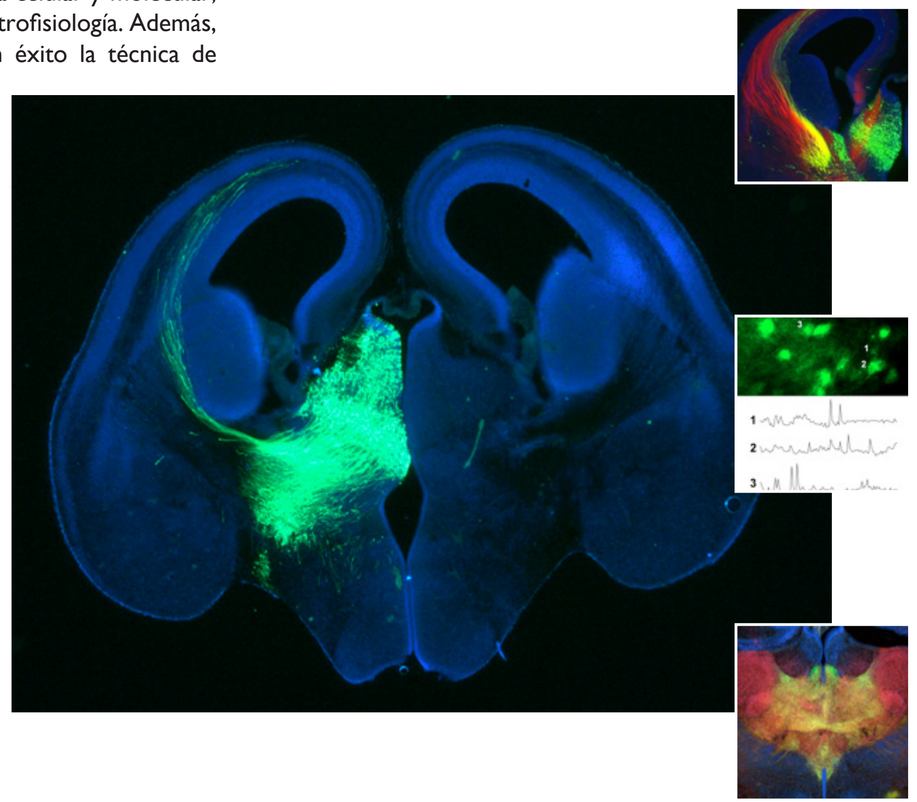
Guillermina López-Bendito CSIC

Publicaciones Seleccionadas
Personal

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) cuales 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.



22 Neuropsicofarmacologia traslacional de las patologias neurologicas y psiquiatricas

Jorge Manzanares UMH

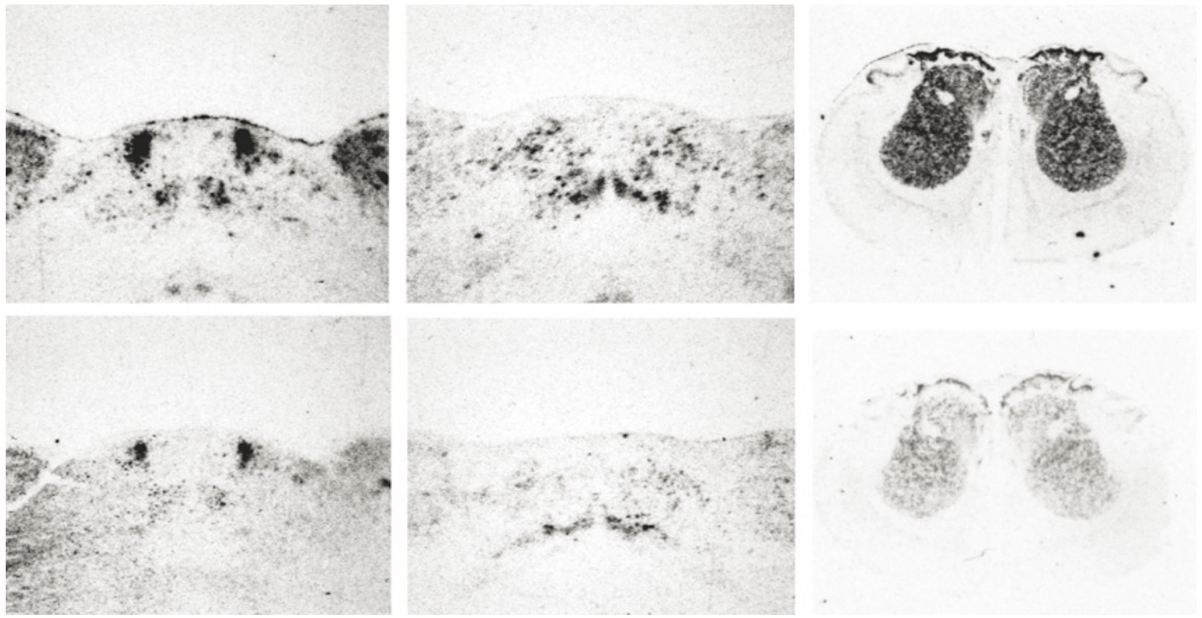
Publicaciones Seleccionadas
Personal

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 translacional en los aspectos neuropsicofarmacológicos de las enfermedades neurológicas y psiquiátricas.



23 Dinamica y plasticidad de las respuestas corticales

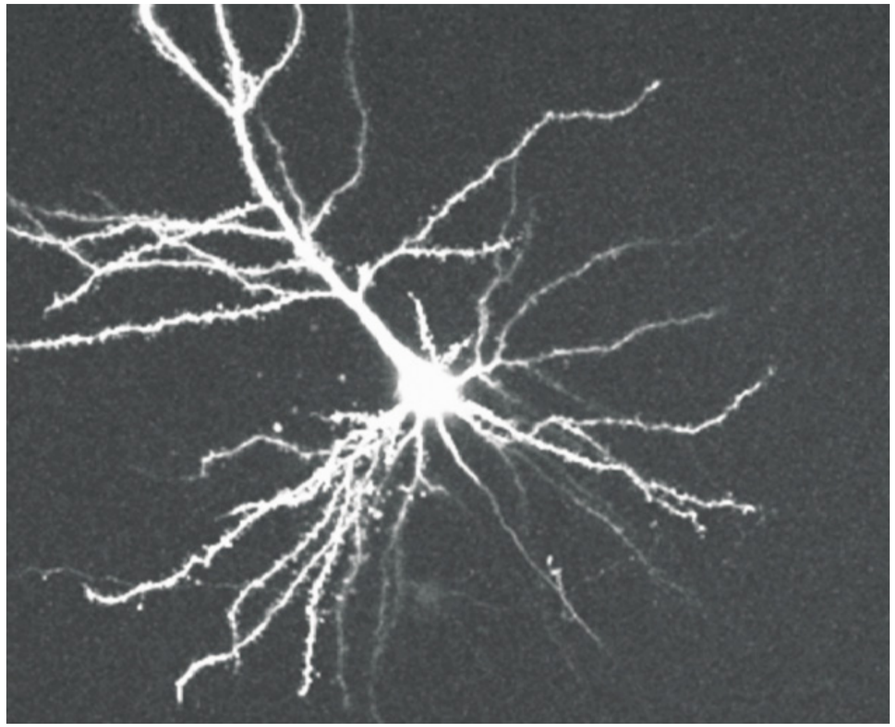
Miguel Maravall CSIC

Publicaciones Seleccionadas
Personal

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 vibrisas 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 vibrisas 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.



24 Especificacion y migracion neuronal

Oscar Marín CSIC

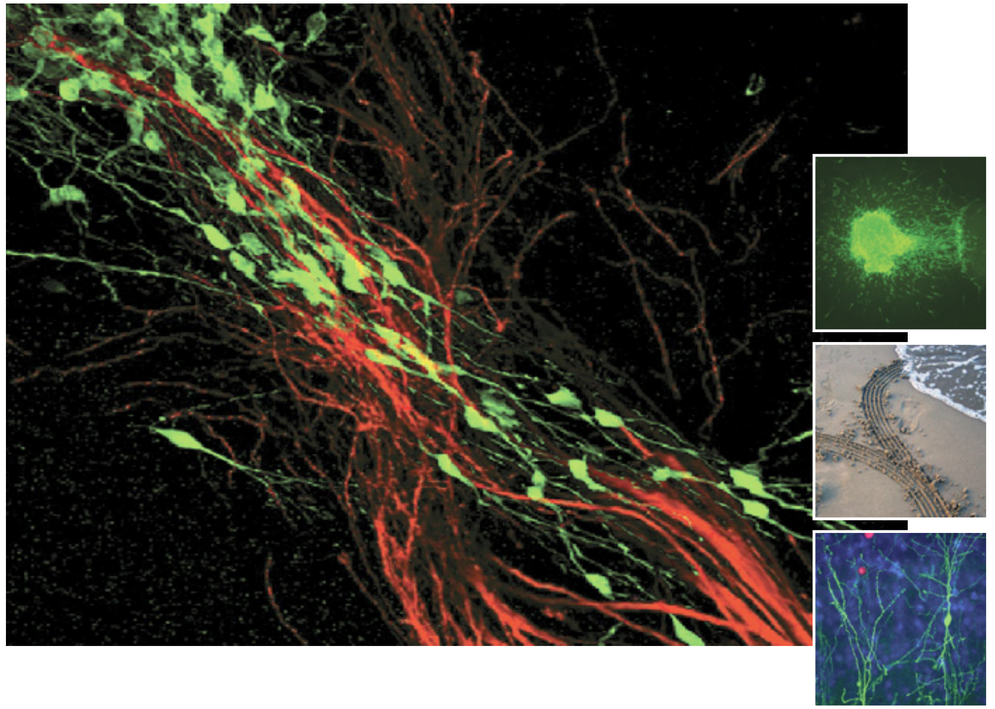
Publicaciones Seleccionadas
Personal

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.



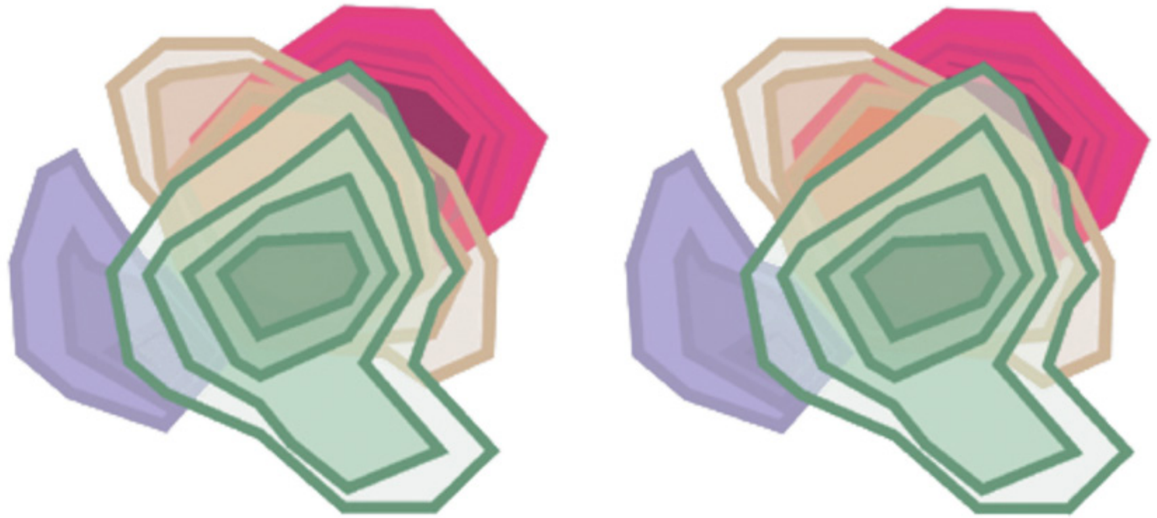
25 Laboratorio de Neurociencia Visual

Luis M. Martínez CSIC

Publicaciones Seleccionadas
Personal

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.



26 Embriologia experimental

Salvador Martínez UMH
Constantino Sotelo UMH

Publicaciones Seleccionadas
Personal

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 intratalámica (ZLI) y el organizador anterior (ANR). Estudiamos el origen neuroepitelial de los progenitores de las células neurales en el cerebelo, diencéfalo y telencéfalo, asi como de sus mecanismos migratorios.

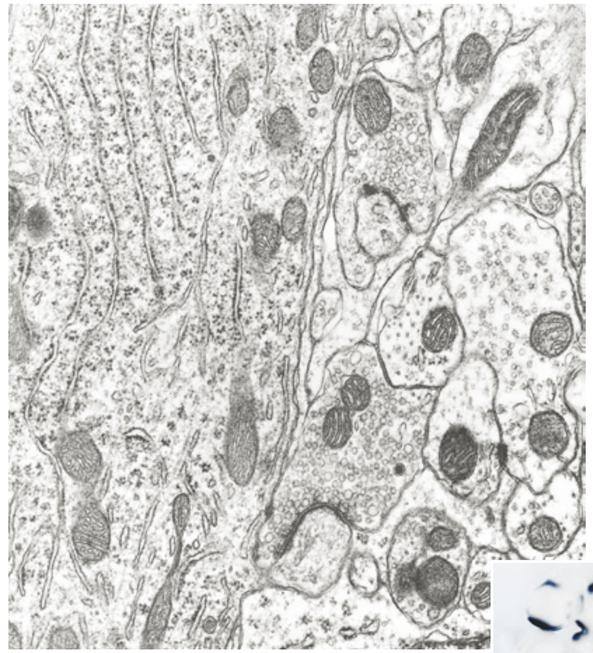
Metodologías experimentales: (i) Transplantes interespecíficos de neuroepitelio entre embriones de codorniz y pollo. (ii) El cultivo de embriones (ratón) nos permite acceder a manipulaciones de tipo experimental sobre embriones de mamífero y sobre animales genéticamente alterados.

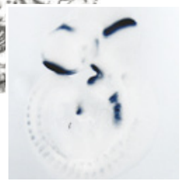
Neurogenética: estudiamos las expresiones de genes importantes en la organización estructural del cerebro a lo largo del desarrollo. Esta línea de investigación es parte de un proyecto de la Comunidad Europea que pretende analizar a gran escala la expresión de genes en el encéfalo de mamíferos (ratón) 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 neuropediatrico).

Desarrollo del Cerebelo: estudio de los procesos moleculares y celulares implicados en la migración de las neuronas precererecebelosas, principalmente las neuronas de la oliva inferior origen de las fibras trepadoras. Nuestros estudios se focalizan sobre todo el estudio del control molecular de la decisión que adoptan las neuronas olivares sobre si cruzar o no la línea media ventral del tallo del encéfalo, durante su migración y crecimiento axonal.

Células Madre: estamos desarrollando modelos experimentales que permiten demostrar la potencialidad neurotrófica 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.





27 Fisiopatologia de los movimientos celulares en vertebrados

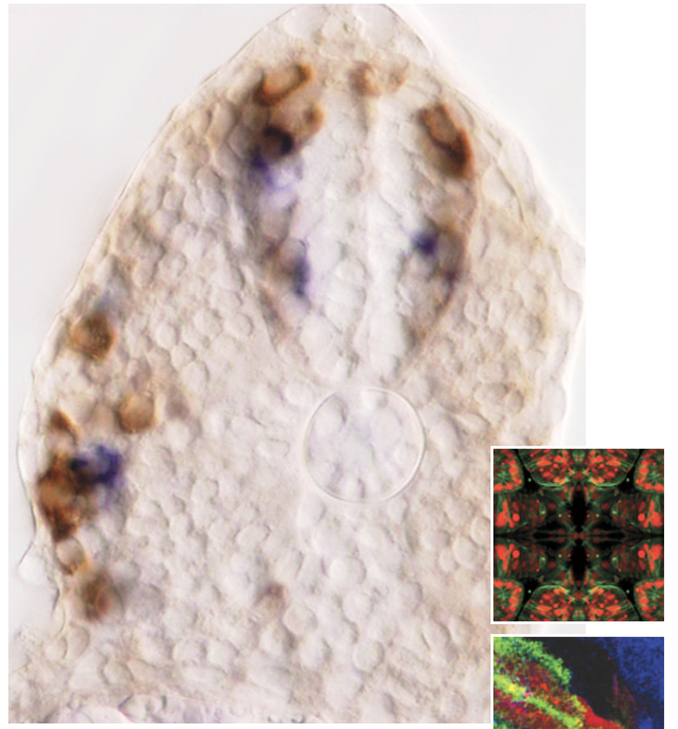
M. Angela Nieto CSIC

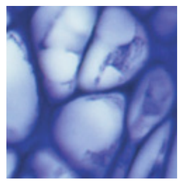
Publicaciones Seleccionadas
Personal

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). 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. En este sentido, hemos encontrado que Scratch no parece estar implicado en movimientos celulares, sino en conferir resistencia a la muerte celular mediada por la ruta de p53 (2010), una función que describimos para Snail en células epiteliales (2004) y que hemos extendido a hepatocitos adultos (2010). Scratch es necesario para la supervivencia de las neuronas de la médula espinal durante el desarrollo embrionario. Por lo tanto, la supervivencia es una función ancestral de la superfamilia asociada tanto a Snail como a Scratch y es de crucial importancia 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 y la resistencia a la muerte de las neuronas que expresan Scratch controla el numero de neuronas espinales durante el desarrollo (2010).

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.





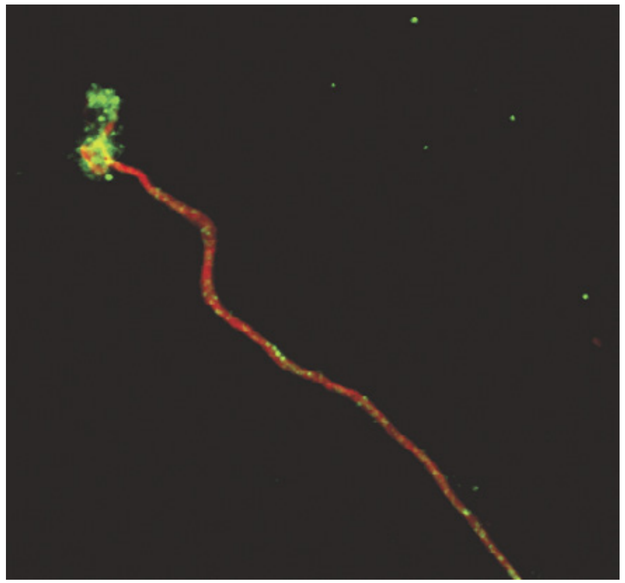
28 Formacion y refinamiento de los circuitos neurales

Beatriz Rico CSIC

Publicaciones Seleccionadas
Personal

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.



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

Javier Sáez Valero UMH

Publicaciones Seleccionadas
Personal

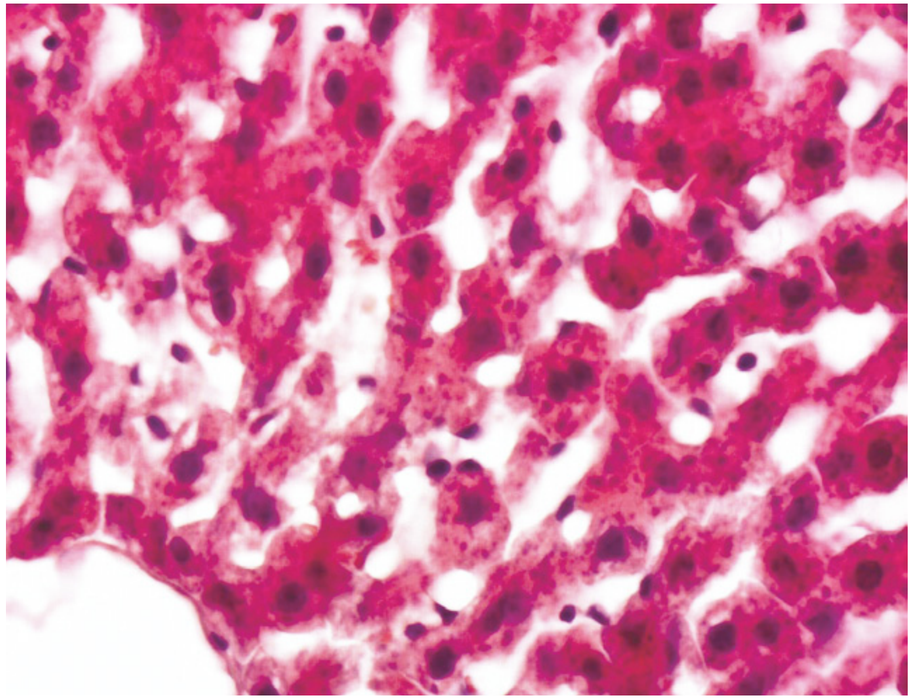
Nuestro interés es el estudio de la enfermedad de Alzheimer (EA) y otros procesos desencadenantes de demencia desde una vertiente básica, pero buscando la aplicación clínico-diagnóstica más inmediata. En los últimos años, hemos estado comprometidos en el estudio de parte de los principales mecanismos 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 1 (PS 1), 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 β-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.



30 Biofisica y farmacologia de canales ionicos

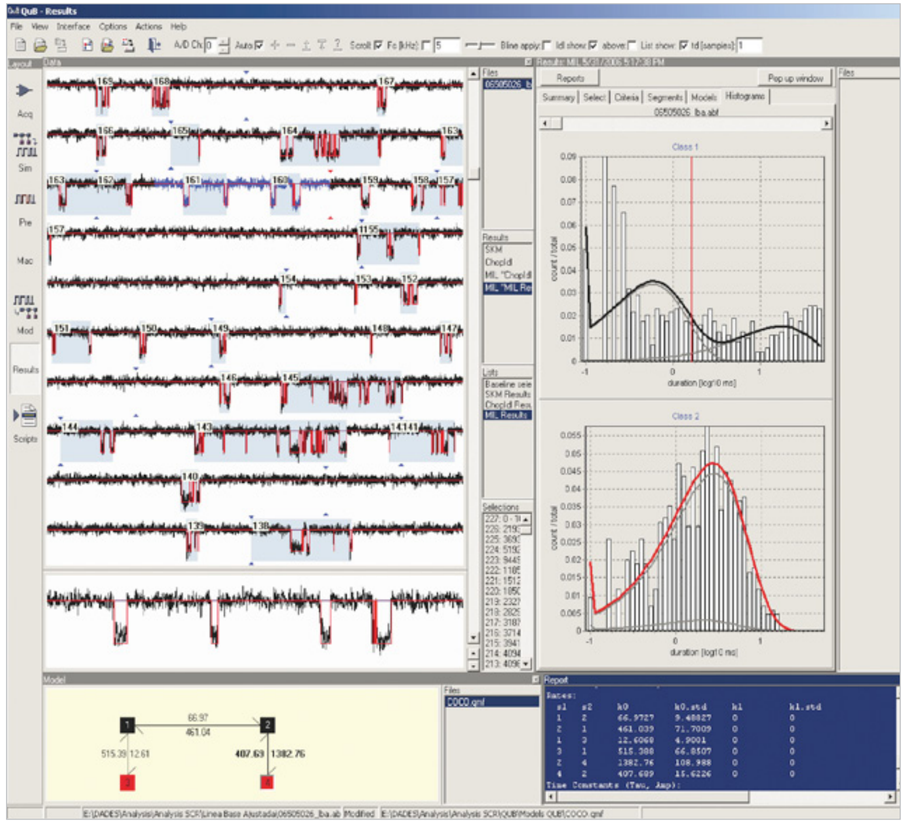
Francisco Sala UMH
Salvador Sala UMH

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.

Publicaciones Seleccionadas
Personal



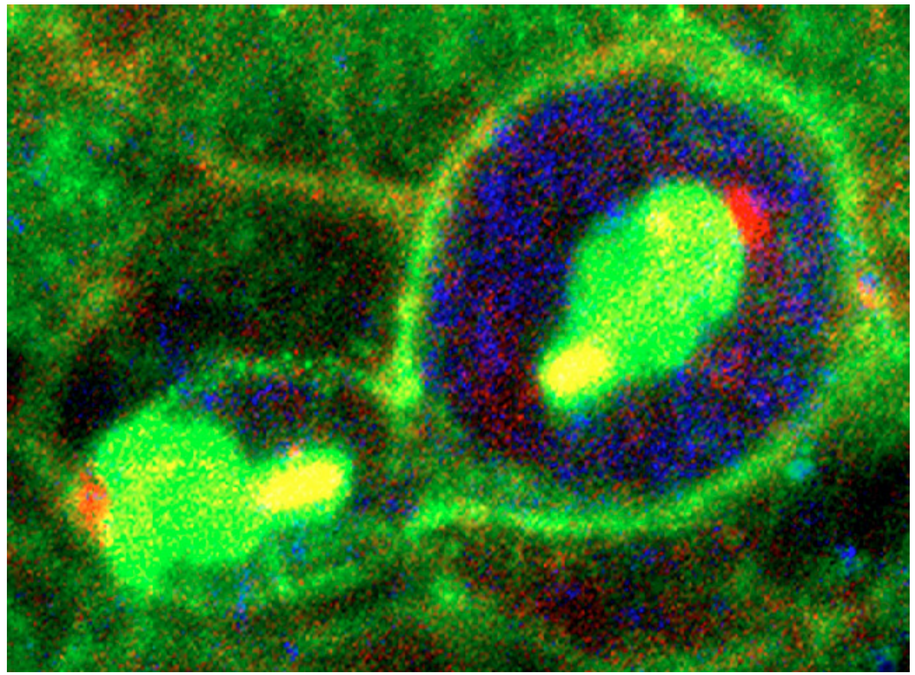
31 Neurogenetica molecular

Francisco Tejedor CSIC

Publicaciones Seleccionadas
Personal

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 neurodegeenración. 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.



32 Senalizacion celular durante la migracion neuronal

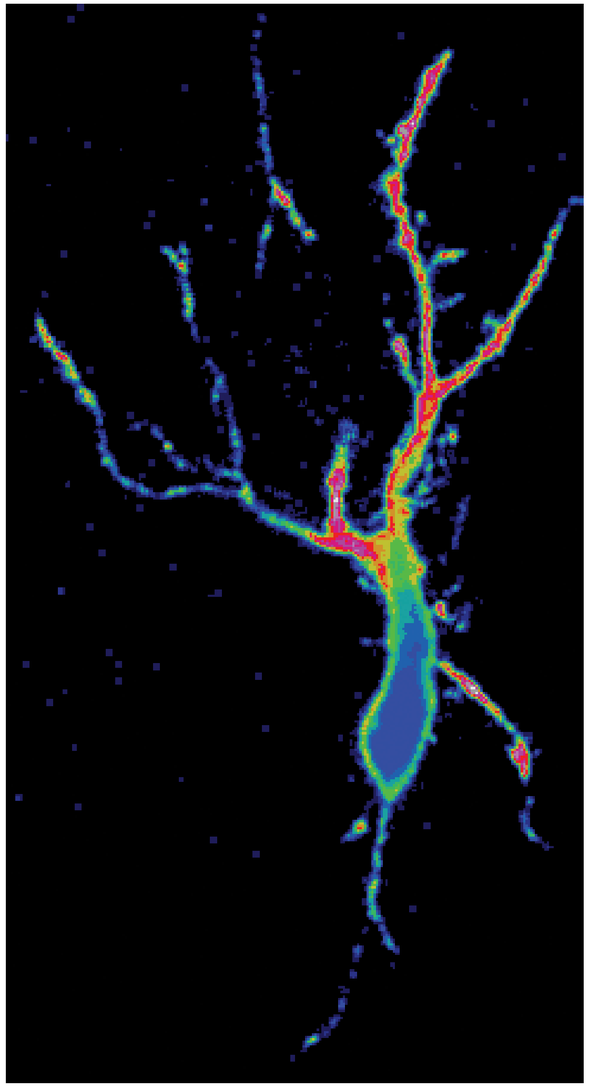
Miguel Valdeolmillos UMH
Fernando Moya UMH

Publicaciones Seleccionadas
Personal

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. Uno de nuestros objetivos consiste en determinar su papel en los mecanismos de ensamblaje y desensamblaje de los componentes del citoesqueleto, mas concretamente en la dinámica de la interacción actina-miosina.

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.



11 PROGRAMA DE DOCTORADO

COORD: M. VALDEOLMILLOS

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 Neurosciences
(24 ECTS, 8 Modules) (Nov 2010 - Jan 2011)
Module 1: Embryology
Module 2: Genetic Analysis
Module 3: Neuroanatomy
Module 4: Cellular components of the nervous system
Module 5: Intracellular signalling
Module 6: Electrical signalling in the nervous system
Module 7: Synaptic transmission
Module 8: Neural Systems

COURSE B.
Lab Rotations and Institute Seminars
(12 weeks and 12 ECTS)

COURSE C.
Cellular and Molecular Mechanisms of Neural Function
(16 ECTS, 4 Modules) (Feb 2011)
Module 1C: Neurogenesis
Module 2C: Synaptic function
Module 3C: Information processing
Module 4C: Neuropathology

12 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

The Allen Institute for Brain Science

Fondation Jérôme Lejeune

Fundacion Inocente Inocente

European Network of Neuroscience Institutes

Network of European Neuroscience Institutes

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

A partir de 2006, la Cátedra patrocina el "Premio Remedios Caro Almela" para un investigador europeo en Neurobiología del Desarrollo. Los ganadores han sido Barry Dickson (2006) François Guillemot (2007), Rüdiguer Klein (2008) y Steve Wilson (2009).

.

Unidad Asociada del Hospital de Sant Joan

Red de Investigación en Enfermedades Neurológicas

13 SERVICIOS COMUNES E INSTALACIONES

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

EMBRIOLOGIA EXPERIMENTAL

(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 útero 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.



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

SERVICIOS COMUNES DE DROSOPHILA

Los Servicios Comunes de Drosophila incluyen un laboratorio de fabricación de medio de cultivo, lavado y esterilización. Hay dos habitaciones incubadoras a 25° C y 18 ° C para el mantenimiento de estirpes y combinaciones mutantes (mas de tres mil en este momento). Ademas hay dos armarios incubadores de mayor precisión a 18° C y 25ª C para el desarrollo de experimentos. Los laboratorios de genética de Drosophila sirven continuamente estirpes y combinaciones mutantes a otros laboratorios de Europa y Estados Unidos.

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, centrífugas y microscopios de rutina y fluorescencia. Se dispone de una rutina mensual para el diagnóstico de infecciones por micoplasma.

Cultivos primarios: dotada con el mismo equipo que la unidad de líneas celulares, está diseñada para realizar cultivos primarios de células animales de diferentes orígenes.

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

13 SERVICIOS COMUNES E INSTALACIONES

TALLER DE ELECTRONICA

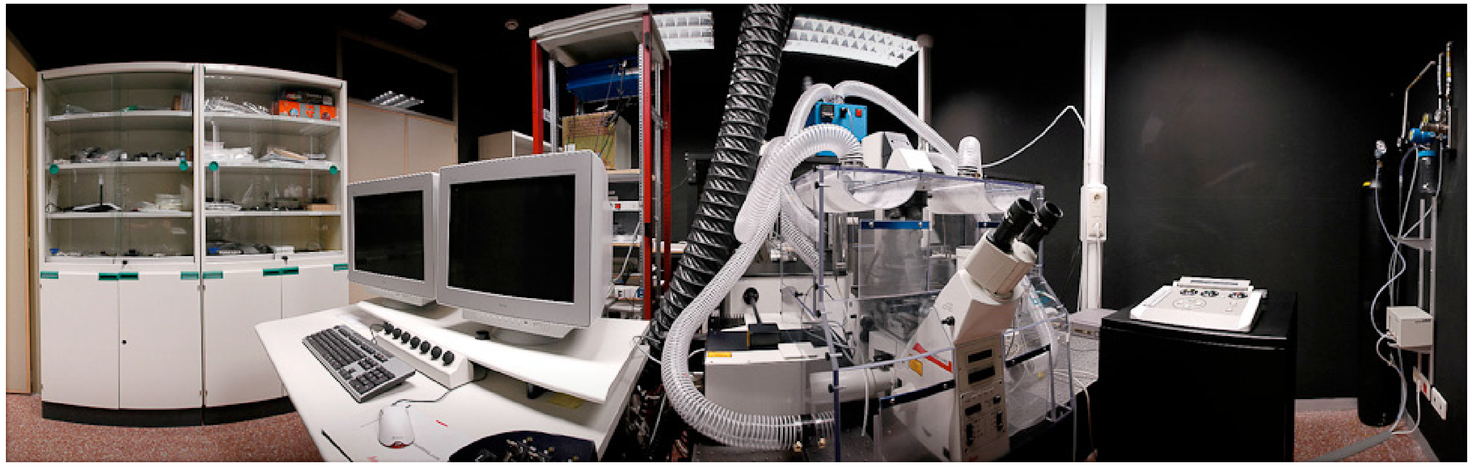
El Taller de Electrónica está dotado de equipamiento de prueba y medida (multímetros, generadores de pulsos, osciloscopios), así como equipos de diseño y prueba (mesa de análisis, programador PIC) que permiten el diseño, construcción y reparación de diversos equipos electrónicos. Asimismo, esta dotado 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

La zona de estudios de conducta consta de dos unidades. La primera de ellas, de mayor tamaño y completamente equipada, está localizada en el animalario de ratones modificados genéticamente en el edificio del IN. Esta zona común tiene 8 habitaciones y 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 en ratones (función motora, memoria, aprendizaje, 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. La segunda Unidad, de menor tamaño y equipación más básica, se encuentra en dependencias del animalario general de la UMH en el Campus de Sant Joan.

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



ANIMALARIO

El animalario de Ratones Modificados Genéticamente del Servicio de Experimentación Animal aloja unos 8000 ratones en condiciones libres de patógenos específicos. Cuenta con una superficie aproximada de unos 2000 metros cuadrados y en él podemos distinguir las siguientes áreas:

Cría y mantenimiento de líneas de ratones modificados genéticamente.

Alberga cerca de 300 líneas de ratones modificados genéticamente. Las líneas son manejadas por personal especializado bajo órdenes directas de los investigadores a través de un programa informático diseñado al efecto.

Cría de ratones wild type y producción de hembras de edad gestacional definida.

El área de producción de ratones no transgénicos sirve las necesidades de los investigadores de este tipo de ratones.

El servicio de hembras de edad gestacional definida.

Diseñado específicamente para apoyo de la embriología experimental, provee a los investigadores de ratonas preñadas en distintos estadios de gestación.

Cuarentena.

Donde se estabulan los animales recibidos de otras instituciones. Antes de poder ser admitidos en el animalario se determina su estado de salud y se realiza transferencia de embriones si no están libres de patógenos.

SERVICIOS COMUNES E INSTALACIONES

Laboratorio de transgénesis.

Donde se realizan las rederivaciones y otros procedimientos de reproducción asistida como FIV y congelaciones de esperma y embriones de ratón.

Zona Experimental.

Está dotada de un área de estabulación propia y cuenta con unos completísimos equipamientos para realizar experimentos de cirugía y conducta con los ratones procedentes del área de barrera.

Área de lavado y esterilización.

Donde se lava, prepara y esteriliza todo el material empleado en el animalario. Cuenta con 3 autoclaves, dos SAS de nebulización, lavaracks y lavabiberones.

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-lapse y fotoliberación 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 proteicas.

Estación Confocal de Electrofisiología con escáner resonante de alta resolución temporal y equipamiento de electrofisiología.

Microdisector por láser para un control microscópico de alta resolución que permite seleccionar y descartar áreas de tejido, células individuales, fragmentos de células e incluso cromosomas.

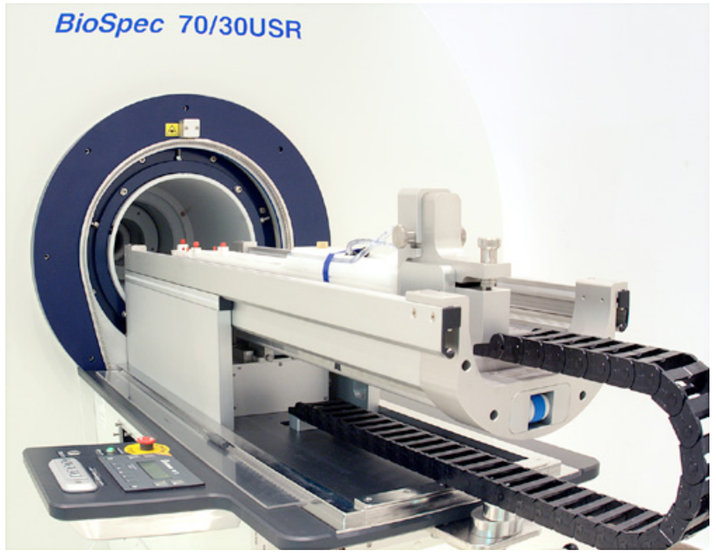
Sistema Neurolucida para el análisis neuroanatómico del cerebro y el sistema nervioso. Estaciones de trabajo para análisis y procesamiento de imágenes que permiten la extracción de parámetros estadísticos y la cuantificación de resultados científicos. Reconstrucciones de series de imágenes en 3D y 4D.

FLUORESCENCE ASSISTED CELL SORTING

El Instituto de Neurociencias dispone de un "Fluorescente Assisted 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 neuropsiquíatricas y neurodegenerativas, y terapia celular: aislamiento de poblaciones de células madre para el transplante en pacientes o animales modelo con enfermedades neuropsiquíatricas y neurodegenerativas.

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.



13 SERVICIOS COMUNES E INSTALACIONES

GERENTE

Gloria Hoyos

ADMINISTRACIÓN

Mª Luz Arce Fernández
Mª Jesús Arencibia Rojas
Angelines Barrios Fernández
Helena Campos Martín
Gisele Díaz Pérez
Virtudes García Hernández
Mª Regina García López
Ana María López Martínez
Raquel Lorente Collado
Isabel Márquez Pérez
Eva Molina Bonet
Mª Teresa Pérez Vegara
Isabel Romero García
Ruth Rubio Sánchez
Mª Luisa Sánchez Vázquez


GH


ABF


AMLM


MRGL


EMB


IMP


MLSV


IRG MTPV RLC

13 SERVICIOS COMUNES E INSTALACIONES

COMPRAS Y ALMACEN
Mª Teresa García Hedo
Laura Giner Grao
Isabel Ortega Castillo

MANTENIMIENTO
Jesús Campos Roldán

IMAGEN
Joana Expósito Romero

INFORMÁTICA
Maria Isabel Sánchez Febrero

RADIOACTIVIDAD
Emilio Gutiérrez Flores

ILUSTRACIÓN CIENTÍFICA
Stuart Bailey Ingham

TALLER ELECTRÓNICO
Alfonso Pérez Vegara
Manuel Bonilla García

UNIDAD DE CULTIVOS
Sara Carratalá Gosálbez
Rosa García Velasco

UNIDAD DE LAVADO Y AUTOCLAVE
Trinidad Guillén Carrillo


MTGH


IOC


LGG


JCR


JER


SBI


TGC


SCG


RGV


APV

SERVICIOS COMUNES E INSTALACIONES

VETERINARIOS

Mª Jesús Molina Cimadevilla
Gonzalo Moreno del Val

ANIMALARIO

Alejandro Botella García
Antonio Caler Escribano
Mª Carmen Checa Lara
Sandra González Mosteiro
Verónica Jiménez Villar
Ana Lorena Marín Sánchez
Patricia Muñoz Robledano
Antón Núñez Valera
Rebeca Ortiz Méndez
Raúl Pardo Mérida
Abigail Segura García
Sonia Segura Llobregat
Mª Ángeles Soler Ripoll
Lucía Yuste Jiménez

MANTENIMIENTO DROSOPHILA

Alicia Sánchez Rincón

ACUARIO PEZ CEBRA

Diana Abad Bataller



Aracil A.
A new conception of knowledge, a new conception of learning: from Tetris to Rubik's cube.
Med. Educ. 44:215-216 2,70

Aldea, M; Castillo, M; Mulet, J; Sala, S; Criado, M; Sala, F
Role of the extracellular transmembrane domain interface in gating and pharmacology of a heteromeric neuronal nicotinic receptor
Journal of Neurochemistry, 113(4):1036-1045 4,00

Alenda, A; Molano-Mazon, M; Panzeri, S; Maravall, M
Sensory input Drives Multiple intracellular information Streams in Somatosensory Cortex
Journal of Neuroscience, 30(32):10872-10884 7,18

Alexander, JK; Sagher, D; Krivoshein, AV; Criado, M; Jefford, G; Green, WN
Ric-3 Promotes alpha 70 Nicotinic Receptor Assembly and Trafficking through the ER Subcompartment of Dendrites
Journal of Neuroscience, 30(30):10112-10126 7,18

Alvaro-Bartolome, M; Esteban, S; Garcia-Gutierrez, MS; Manzanares, J; Valverde, O; Garcia-Sevilla, JA
Regulation of Fas receptor/Fas-asssociated protein with death domain apoptotic complex and associated signalling systems by cannabinoid receptors in the mouse brain
British Journal of Pharmacology, 160(3):643-656 5,20

Barco A
La material de los recuerdos: circuitos neuronales y cascadas moleculares.
Mente y Cerebro 40 (Jan): 24-33.

Belmonte C.
Corneal nerves: function. Volumen 1.
Encyclopedia of the Eye Ed.: Elsevier Ed. Cap 69

Belmonte C., Tervo TMT., Gallar J.
Sensory Innervation of the Eye.
Adler's Physiology of the Eye,11th Ed., Ch.16. Kaufman et al, Elsevier.

Benito, E; Barco, A
CREB's control of intrinsic and synaptic plasticity: implications for CREB-dependent memory models
Trends in Neurosciences, 33(5):230-240 12,79

Berbel, P; Navarro, D; Auso, E; Varea, E; Rodriguez, AE; Ballesta, JJ; Salinas, M; Flores, E; Faura, CC; de Escobar, GM
Role of Late Maternal Thyroid Hormones in Cerebral Cortex Development: An Experimental Model for Human Prematurity
Cerebral Cortex, 20(6):1462-1475 6,98

Blanquer, M; Perez-Espejo, MA; Martinez-Lage, JF; iniesta, F; Martinez, S; Moraleda, JM
A surgical technique of spinal cord cell transplantation in amyotrophic lateral sclerosis
Journal of Neuroscience Methods, 191(2):255-257 2,30

Borrell, V
In vivo gene delivery to the postnatal ferret cerebral cortex by DNA electroporation
Journal of Neuroscience Methods, 186(2):186-195 2,30

Botella-Lopez, A; Cuchillo-Ibanez, I; Cotrufo, T; Mok, SS; Li, QX; Barquero, MS; Dierssen, M; Soriano, E; Saez-Valero, J
Beta-amyloid controls altered Reelin expression and processing in Alzheimer's disease
Neurobiology of Disease, 37(3):682-691 4,52

Bovolenta, R; Zucchini, S; Paradiso, B; Rodi, D; Merigo, F; Mora, GN; Osculati, F; Berto, E; Marconi, P; Marzola, A; Fabene, PF; Simonato, M
Hippocampal FGF-2 and BDNF overexpression attenuates epileptogenesis-associated neuroinflammation and reduces spontaneous recurrent seizures
Journal of Neuroinflammation, 7 4,68

Brotons-Mas, JR; Montejo, N; O'Mara, SM; Sanchez-Vives, MV
Stability of subicular place fields across multiple light and dark transitions
European Journal of Neuroscience, 32(4):648-658 3,42

Chacon, MR; Fernandez, G; Rico, B
Focal adhesion kinase functions downstream of Sema3A signaling during axonal remodeling
Molecular And Cellular Neuroscience, 44(1):30-42 3,57

Clancy B., Defelipe J., Espinosa A., Fairen A., Jinno S., Kanold P.,Luhmann HJ., Rockland KS., Tamamaki N., Yan XX.
Cortical GABAergic Neurons: Stretching it Remarks, Main Conclusions and Discussion,
Front Neuroanat, 4:7-7

Courtois, ET; Castillo, CG; Seiz, EG; Ramos, M; Bueno, C; Liste, I; Martinez-Serrano, A
in Vitro and *in Vivo* Enhanced Generation of Human A9 Dopamine Neurons from Neural Stem Cells by Bcl-X-L
Journal of Biological Chemistry, 285(13):9881-9897 5,33

Criado, M; Castillo, M; Mulet, J; Sala, F; Sala, S
Role of loop 9 on the function of neuronal nicotinic receptors
Biochimica Et Biophysica Acta-Biomembranes, 1798(3):654-659 4,00

Criado, M; Mulet, J; Castillo, M; Gerber, S; Sala, S; Sala, F
The loop between beta-strands beta 2 and beta 3 and its interaction with the N-terminal alpha-helix is essential for biogenesis of alpha 7 nicotinic receptors
Journal of Neurochemistry, 112(1):103-111 4,00

Darios, F; Ruiperez, V; Lopez, I; Villanueva, J; Gutierrez, LM; Davletov, B
alpha-Synuclein sequesters arachidonic acid to modulate SNARE-mediated exocytosis
Embo Reports, 11(7):528-533 6,91

Del Valle, I; Elvira, G; Garcia-Benzaquen, L; Armesilla-Diaz, A; Kremer, L; Garcia-Sanz, JA; Martinez, S; Silva, A
Characterization of novel monoclonal antibodies able to identify neurogenic niches and arrest neurosphere proliferation and differentiation
Neuroscience, 169(3):1473-1485 3,29

Fazzari, P; Paternain, AV; Valiente, M; Pla, R; Lujan, R; Lloyd, K; Lerma, J; Marin, O; Rico, B
Control of cortical GABA circuitry development by Nrg1 and ErbB4 signalling
Nature, 464(7293):1376-U11 34,48

Femenia, T; Garcia-Gutierrez, MS; Manzanares, J
CB1 Receptor Blockade Decreases Ethanol intake and Associated Neurochemical Changes in Fawn-Hooded Rats
Alcoholism-Clinical And Experimental Research, 34(1):131-141 3,39

Franco, DL; Mainez, J; Vega, S; Sancho, P; Murillo, MM; de Frutos, CA; del Castillo, G; Lopez-Blau, C; Fabregat, I; Nieto, MA
Snail1 suppresses TGF-beta-induced apoptosis and is sufficient to trigger EMT in hepatocytes
Journal of Cell Science, 123(20):3467-3477 6,14

Gallar, J; Tervo, TMT; Neira, W; Holopainen, JM; Lamberg, ME; Minana, F; Acosta, MC; Belmonte, C
Selective Changes in Human Corneal Sensation Associated with Herpes Simplex Virus Keratitis
Investigative Ophthalmology & Visual Science, 51(9):4516-4522 3,43

Garcia-Ayllon, MS; Riba-Llena, I; Serra-Basante, C; Alom, J; Boopathy, R; Saez-Valero, J
Altered Levels of Acetylcholinesterase in Alzheimer Plasma
Plos One, 5(1) 4,35

Garcia-Frigola, C; Herrera, E
Zic2 regulates the expression of Sert to modulate eye-specific refinement at the visual targets
Embo Journal, 29(18):3170-3183$_{8,99}$

Garcia-Gutierrez, MS; Manzanares, J
The cannabinoid CB1 receptor is involved in the anxiolytic, sedative and amnesic actions of benzodiazepines
Journal of Psychopharmacology, 24(5):757-765$_{3,65}$

Garcia-Gutierrez, MS; Perez-Ortiz, JM; Gutierrez-Adan, A; Manzanares, J
Depression-resistant endophenotype in mice overexpressing cannabinoid CB2 receptors
British Journal of Pharmacology, 160(7):1773-1784$_{5,20}$

Garcia-Lopez, R; Martinez, S
Oligodendrocyte Precursors Originate in the Parabasal Band of the Basal Plate in Prosomere 1 and Migrate into the Alar Prosencephalon During Chick Development
Glia, 58(12):1437-1450$_{4,93}$

Gelman, DM; Marin, O
Generation of interneuron diversity in the mouse cerebral cortex
European Journal of Neuroscience, 31(12):2136-2141$_{3,42}$

Grande, MT; Fuentes-Calvo, I; Arevalo, M; Heredia, F; Santos, E; Martinez-Salgado, C; Rodriguez-Puyol, D; Nieto, MA; Lopez-Novoa, JM
Deletion of H-Ras decreases renal fibrosis and myofibroblast activation following ureteral obstruction in mice
Kidney international, 77(6):509-518$_{6,19}$

Jones, J; Jaramillo-Merchan, J; Bueno, C; Pastor, D; Viso-Leon, M; Martinez, S
Mesenchymal stem cells rescue Purkinje cells and improve motor functions in a mouse model of cerebellar ataxia
Neurobiology of Disease, 40(2):415-423$_{4,52}$

Kaneko, N; Marin, O; Koike, M; Hirota, Y; Uchiyama, Y; Wu, JY; Lu, QA; Tessier-Lavigne, M; Alvarez-Buylla, A; Okano, H; Rubenstein, JLR; Sawamoto, K
New Neurons Clear the Path of Astrocytic Processes for Their Rapid Migration in the Adult Brain
Neuron, 67(2):213-223$_{13,26}$

Lau, CG; Takayasu, Y; Rodenas-Ruano, A; Paternain, AV; Lerma, J; Bennett, MVL; Zukin, RS
SNAP-25 Is a Target of Protein Kinase C Phosphorylation Critical to NMDA Receptor Trafficking
Journal of Neuroscience, 30(1):242-254$_{7,18}$

Lerma J.
Cómo se comunican las neuronas.
Cómo se comunican las neuronas, Los Libros de la Catarata Ed. Cap

Liefke, R; Oswald, F; Alvarado, C; Ferres-Marco, D; Mittler, G; Rodriguez, P; Dominguez, M; Borggrefe, T
Histone demethylase KDM5A is an integral part of the core Notch-RBP-J repressor complex
Genes & Development, 24(6):590-601 12,08

Lopez-Font, I; Gea-Sorli, S; De-Madaria, E; Gutierrez, LM; Perez-Mateo, M; Closa, D
Pancreatic and pulmonary mast cells activation during experimental acute pancreatitis
World Journal of Gastroenterology, 16(27):3411-3417 2,09

Lopez-Font, I; Torregrosa-Hetland, CJ; Villanueva, J; Gutierrez, LM
t-SNARE cluster organization and dynamics in chromaffin cells
Journal of Neurochemistry, 114(6):1550-1556 4,00

Lopez-Novoa, JM; Nieto, MA
Inflammation and EMT: an alliance towards organ fibrosis and cancer progression
Embo Molecular Medicine, 1(6-Jul):303-314

Lopez, T; Figueras, F; Manjarrez, J; Bustos, J; Alvarez, M; Silvestre-Albero, J; Rodriguez-Reinoso, F; Martinez-Ferre, A; Martinez, E
Catalytic nanomedicine: A new field in antitumor treatment using supported platinum nanoparticles. in vitro DNA degradation and *in vivo* tests with C6 animal model on Wistar rats
European Journal of Medicinal Chemistry, 45(5):1982-1990 2,27

Lundstrom, BN; Fairhall, AL; Maravall, M
Multiple Timescale Encoding of Slowly Varying Whisker Stimulus Envelope in Cortical and Thalamic Neurons in Vivo
Journal of Neuroscience, 30(14):5071-5077 7,18

Marin, O; Valiente, M; Ge, XC; Tsai, LH
Guiding Neuronal Cell Migrations
Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 2(2)

Martinez-Cerdeno, V; Noctor, SC; Espinosa, A; Ariza, J; Parker, P; Orasji, S; Daadi, MM; Bankiewicz, K; Alvarez-Buylla, A; Kriegstein, AR
Embryonic MGE Precursor Cells Grafted into Adult Rat Striatum integrate and Ameliorate Motor Symptoms in 6-OHDA-Lesioned Rats
Cell Stem Cell, 6(3):238-250 23,56

Martinez-Frias, ML; de Frutos, CA; Bermejo, E; Nieto, MA
Review of the Recently Defined Molecular Mechanisms Underlying Thanatophoric Dysplasia and Their Potential Therapeutic Implications for Achondroplasia
American Journal of Medical Genetics Part A, 152A(1):245-255 2,40

Martini, FJ; Valdeolmillos, M
Actomyosin Contraction at the Cell Rear Drives Nuclear Translocation in Migrating Cortical interneurons
Journal of Neuroscience, 30(25):8660-8670 7,18

McLaughlin, CR; Acosta, MC; Luna, C; Liu, WG; Belmonte, C; Griffith, M; Gallar, J
Regeneration of functional nerves within full thickness collagen-phosphorylcholine corneal substitute implants in guinea pigs
Biomaterials, 31(10):2770-2778 7,37

Moreno-Bravo, JA; Perez-Balaguer, A; Martinez, S; Puelles, E
Dynamic Expression Patterns of Nkx6.1 and Nkx6.2 in the Developing Mes-Diencephalic Basal Plate
Developmental Dynamics, 239(7):2094-2101 2,83

Morte, B; Diez, D; Auso, E; Belinchon, MM; Gil-Ibanez, P; Grijota-Martinez, 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, 151(2):810-820 4,75

Muhammad, S; Aller, MI; Maser-Gluth, C; Schwaninger, M; Wisden, W
Expression of the KCNK3 potassium channel gene lessens the injury from cerebral ischemia, most likely by a general influence on blood pressure
Neuroscience, 167(3):758-764 3,29

Nieto, MA
Epithelial-Mesenchymal Transitions in development and disease: old views and new perspectives
International Journal of Developmental Biology, 53(8-Oct):1541-1547 2,16

Nobrega-Pereira, S; Gelman, D; Bartolini, G; Pla, R; Pierani, A; Marin, O
Origin and Molecular Specification of Globus Pallidus Neurons
Journal of Neuroscience, 30(8):2824-2834 7,18

Ocana, OH; Nieto, MA
Epithelial plasticity, stemness and pluripotency
Cell Research, 20(10):1086-1088 8,15

Parra, A; Madrid, R; Echevarria, D; del Olmo, S; Morenilla-Palao, C; Acosta, MC; Gallar, J; Dhaka, A; Viana, F; Belmonte, C
Ocular surface wetness is regulated by TRPM8-dependent cold thermoreceptors of the cornea
Nature Medicine, 16(12):1396-1399 [27,14]

Pedrique, SP; Fazzari, P
Nrg1 Reverse Signaling in Cortical Pyramidal Neurons
Journal of Neuroscience, 30(45):15005-15006 [7,18]

Reig, R; Mattia, M; Compte, A; Belmonte, C; Sanchez-Vives, MV
Temperature Modulation of Slow and Fast Cortical Rhythms
Journal of Neurophysiology, 103(3):1253-1261 [3,48]

Sanchez-Vives, MV; Mattia, M; Compte, A; Perez-Zabalza, M; Winograd, M; Descalzo, VF; Reig, R
inhibitory Modulation of Cortical Up States
Journal of Neurophysiology, 104(3):1314-1324 [3,48]

Sauzeau, V; Horta, JAC; Riolobos, AS; Fernandez, G; Sevilla, MA; Lopez, DE; Montero, MJ; Rico, B; Bustelo, XR
vav3 is involved in GABAergic axon guidance events important for the proper function of brainstem neurons controlling cardiovascular, respiratory, and renal parameters
Molecular Biology of The Cell, 21(23):4251-4263 [3,57]

Troca-Marin, JA; Alves-Sampaio, A; Tejedor, FJ; Montesinos, ML
Local translation of dendritic RhoA revealed by an improved synaptoneurosome preparation
Molecular And Cellular Neuroscience, 43(3):308-314 [3,70]

Troca-Marin, JA; Geijo-Barrientos, E
Inhibition by 5-HT of the synaptic responses evoked by callosal fibers on cortical neurons in the mouse
Pflugers Archiv-European Journal of Physiology, 460(6):1073-1085 [3,39]

Urban, N; Martin-Ibanez, R; Herranz, C; Esgleas, M; Crespo, E; Pardo, M; Crespo-Enriquez, I; Mendez-Gomez, HR; Waclaw, R; Chatzi, C; Alvarez, S; Alvarez, R; Duester, G; Campbell, K; de Lera, AR; Vicario-Abejon, C; Martinez, S; Alberch, J; Canals, JM
NOLZ1 promotes striatal neurogenesis through the regulation of retinoic acid signaling
Neural Development [7,21]

Valiente, M; Marin, O
Neuronal migration mechanisms in development and disease
Current Opinion in Neurobiology, 20(1):68-78 [8,24]

Valor LM and Barco A
Hippocampal gene profiling: Toward a systems biology of the hippocampus.
Hippocampus. Nov 15 [Epub ahead of print].

Valor, LM; Jancic, D; Lujan, R; Barco, A
Ultrastructural and transcriptional profiling of neuropathological misregulation of CREB function
Cell Death And Differentiation, 17(10):1636-1644 8,24

Varela, D; Penna, A; Simon, F; Eguiguren, AL; Leiva-Salcedo, E; Cerda, O; Sala, F; Stutzin, A
P2X4 Activation Modulates Volume-sensitive Outwardly Rectifying Chloride Channels in Rat Hepatoma Cells
Journal of Biological Chemistry, 285(10):7566-7574 5,33

Viana, F; Ferrer-Montiel, A
TRPA1 modulators in preclinical development
Expert Opinion On Therapeutic Patents, 19(12):1787-1799 1,28

Vieira, C; Pombero, A; Garcia-Lopez, R; Gimeno, L; Echevarria, D; Martinez, S
Molecular mechanisms controlling brain development: an overview of neuroepithelial secondary organizers
International Journal of Developmental Biology, 54(1):7-20 1,60

Villanueva, J; Torregrosa-Hetland, CJ; Gil, A; Gonzalez-Velez, V; Segura, J; Viniegra, S; Gutierrez, LM
The organization of the secretory machinery in chromaffin cells as a major factor in modeling exocytosis
Hfsp Journal, 4(2):85-92 1,60

Viosca J, Lopez-Atalaya JP, Olivares R, Eckner R and Barco A.
Syndromic features and mild cognitive impairment in mice with genetic reduction of p300 activity: Differential contribution of p300 and CBP to Rubinstein-Taybi syndrome etiology.
Neurobiol Dis 37(1):186-94.

1/15
Abnormal protein phosphorylation and Parkinson´s disease: unexpected therapeutic opportunities
Sabine Hilfiker
Instituto de Parasitologia y Biomedicina "Lopez-Neyra", Granada

1/22
Schwann cells and Myelination: Lessons from Development and Disease
Ueli Suter
Institute of Cell Biology, EHT-Hönggerberg. Zurich, Switzerland

1/29
Efectos nicho y efectos comunidad en la regulación de la auto-renovación de células madre
Isabel Fariñas
Departamenteo de Biología Celular. Universidad de Valencia

2/5
Sistema endocannabinoide y alteraciones cognitivas
Rafael Maldonado
Departamento de Farmacología. Universidad Pompeu Fabra, Barcelona

2/12
Chromogranins as regulators of the storage and exocytosis of neurotransmitters
Ricardo Borges
Unidad de Farmacología. Facultad de Medicina, Universidad de La Laguna, Tenerife

2/19
From genes to shape: notions from the study of the Drosophila tracheal system
Jordi Casanova
Instituto de Investigación Biomédica, IRB Barcelona

3/5
Nrg1/ErbB4 signalling controls the development of cortical GABAergic circuits: insights into the etiology of the Schizophrenia
Beatriz Rico Gozalo
Instituto de Neurociencias

3/12
Signaling axonal regeneration in the adult CNS
Marie Filbin
Biology Department. Hunter College, New York, USA

3/26

From epithelial cell polarity to retinal degeneration - lessons from Drosophila

Elisabeth Knust

Max-Planck-Institute of Molecular Cell Biology and Genetics. Dresden, Germany

4/9

The Objectivity of Subjective Truths

Semir Zeki

Laboratory of Neurobiology, Department of Anatomy. University College London, UK

4/23

Signaling through gap junctions and hemichannels in the CNS: Golgi wasn't entirely wrong

Michael V.L. Bennett

Albert Einstein College of Medicine, New York, USA

4/23

Epigenetic remodeling of synaptic AMPA receptors in neuronal death

Suzanne Zukin

Dominick P. Purpura Dept. of Neuroscience. Albert Einstein College of Medicine, New York, USA

5/7

Tumor invasion and metastasis: EMT and cancer stem cells

Thomas Brabletz

Comprehensive Cancer center Freiburg & Dept. of Visceral Surgery Freiburg Medical School, Germany

5/14

Molecular control of cortico-fugal and cortico-cortical connections

Victor Tarabykin

Institute of Cell Biology and Neurobiology, Charité - Universitätsmedizin Berlin

5/21

Morpho-functional plasticity of hippocampal mossy fiber synapses

Christophe Mulle

Physiologie Cellulaire de la Synapse, Institute François Magendie. Université Bordeaux II, France

5/25

Seminario Laboratorio Neurogenética Molecular

Instituto de Neurociencias

5/28

Color vision in Drosophila

Claude Desplan

Laboratory for Molecular Genetics. Department of Biology, New York University, USA

6/4

Using light to follow the maturation of functional GABAergic networks in the developing cortex

Rosa Cossart

Institute de la Neurobiologie de la Mediterranée INSERM 29, Marseille, France

6/11

Control of the cell cycle during neurogenesis: who plays the game?

Fabienne Pituello

Centre de Biologie du Developpement. Université P. Sabatier, Toulouse, France

6/18

Workshop: La patentabilidad de las invenciones biotecnológicas, del descubrimiento a la patente.

Francisco Fernández y Branas

Biotechnology, European Patent Office. La Haya, Holanda.

6/18

Los glaciares retroceden, la vida avanza. Un proceso global desde los polos a las altas montañas tropicales.

Leopoldo García-Sancho

Facultad de Farmacia. Universidad Complutense.

6/18

Cambio global y conservación de la biodiversidad.

José Luis Tellería Jorge

Facultad de Ciencias Biológicas. Universidad Complutense.

6/30

La Prevención de Riesgos Laborales en el Trabajo con Riesgo Ergonómico

Enrique Verdoy Sanz

Servicio de Prevención del CSIC

7/8

6th IN-PROGRESS REPORT

IN researchers

Instituto de Neurociencias

7/9
6th IN-PROGRESS REPORT
IN researchers
Instituto de Neurociencias

7/22
Investigating synaptic vesicle recycling by STED and electron microscopy
Silvio Rizzoli
European Neuroscience Institute STED Microscopy of Synaptic Function. Gottingen, Germany

9/24
A cortical map of vestibular representation in the rodent brain revealed by functional imaging and electrophysiology
Ede Rancz
Department Neuroscience, Physiology and Pharmacology. University College London Neuroscience, UK

10/8
Regeneration of the peripheral nervous system - links to tumourigenesis
Alison Lloyd
MRC Laboratory for Molecular Cell Biology. University College of London, UK

10/15
Lighting up the Brain
Gero Miesenboeck
Dept. of Physiology, Anatomy and Genetics. Waynflete Professor of Physiology, University of Oxford, UK

10/22
Sara endosomes and asymmetric cell division
Marcos González Gaitán
Biochemistry Department, University of Geneva, Switzerland

10/29
Synaptic plasticity and Ca2+ signalling in astrocytes: the quest continues
Dmitri Rusakov
Department of Clinical and Experimental Epilepsy, UCL, London

11/5
Dual role of Secreted Frizzled Related Proteins in eye morphogenesis and its implications in adult brain homeostasis
Paola Bovolenta
Cellular, Molecular and Developmental Neurobiology Dept., Instituto Cajal, CSIC, Madrid

11/19

Tumor suppressors at the interface of cancer and aging

Manuel Serrano

Grupo Supresión Tumoral. Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid.

11/26

What can experience-dependent plasticity tell us about learning and memory?

Gerald Finnerty

MRC Centre for Neurodegeneration Research. King´s College London

12/3

Neural mechanisms for olfactory decision-making

Zach Mainen

Systems Neuroscience Laboratory, Instituto Gulbenkian de Ciência, Oeiras, Portugal

12/17

Spectraplakins - cytoskeletal integrators with key roles in neuronal growth

Andreas Prokop

The Wellcome Trust Centre for Cell-Matrix Research, The University of Manchester

TESIS DOCTORALES

Díaz Quesada, Marta
Mechanisms underlying response dynamics in barrel cortex
Miguel Maravall Rodríguez (Director)

Femenía Cantó, Teresa
Papel de la dinorfina en los mecanismos que regulan la respuesta emocional y su implicación en la dependencia alcohólica. Un posible modelo animal de patología dual.
Jorge Manzanares Robles (Director)

Ferrés Marcó, Mª Dolores
Identificación de genes y mecanismos causativos de cáncer y metástasis en drosophila melanogaster
María Domínguez Castellano (Director)

Gómez Sánchez, Jose Antonio
Implicación de la vía NRG-ERBB en la mielinización del SNP, la neurofribromatosis y el desarrollo de tumores malignos del sistema nervioso periférico
Hugo Cabedo Martí (Director)

Martínez Ferre, Almudena
Morfogenetic role of FGF8 and WNT8B in diencephalic development of vertebrate brain. An experimental study in mouse and chick embryos
Salvador Martínez Pérez (Director)

Martini, Francisco José
Guía direccional y fuerzas propulsoras en la migración de las interneuronas corticales
Miguel A. Valdeolmillos (Director)

Pertusa Pastor, María
Biogénesis, tráfico y modulación de la función del canal iónico termosensible TRPM8
Félix Viana de la Iglesia (Director)

Rodríguez Chacón, Mariola
Función de la quinasa de adhesión focal (FAK) en el desarrollo axonal y en el cono de crecimiento
Beatriz Rico Gozalo (Director)

Sánchez Alcañiz, Juan Antonio
Analysis of the mechanisms regulating the intracortical dispersion of interneurons. A role for the CXCL12, CXCR4 and CXCR7 trio
Óscar Marín Parra & Guillermina López-Bendito (Director)

Sánchez Huertas, Carlos
Función de BDNF y TRKB en la maduración de las sinapsis gabaérgicas
Beatiz Rico Gozalo (Director)

01 Fisiologia del cortex prefrontral

Laura Almaraz UMH
Emilio Geijo UMH

Investigador Principal
Laura Almaraz
Emilio Geijo

Predoctoral
Víctor Rovira
Eduardo Domínguez

Colaborador Cientfico
Carlos Pastore (Hospital Universitario de San Juan)
Ofelia González (Hospital Universitario de San Juan)



VR



ED



EG LA

01 Fisiologia del cortex prefrontral

Laura Almaraz UMH
Emilio Geijo UMH

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.

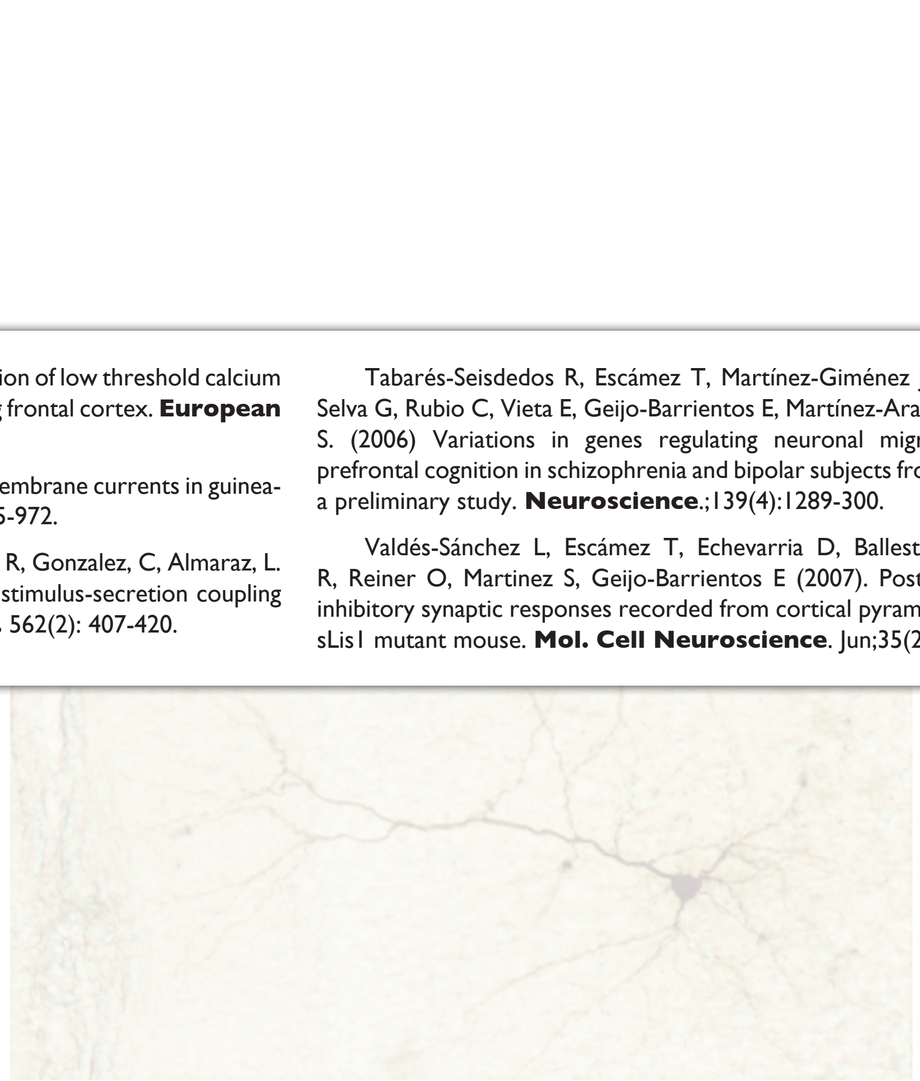
Geijo-Barrientos, E. (2000). Subthreshold inward membrane currents in guinea-pig frontal cortex neurons. **Neuroscience**, 95(4): 965-972.

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-Aran 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.

contribuyen a la modulacin de las funciones corticales. Utilizamos técnicas de registro intracelular con electrodos de patch y con microelectrodos en neuronas piramidales y no piramidales identificadas utilizando microscopa de contraste interferencial (Nomarski) con infrarrojos. Registramos potencial y corrientes de membrana y respuestas sinpticas. 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 sinptica excitadora e inhibidora en los circuitos locales, su modulación por dopamina y serotonina y el papel de las propiedades electrofisiolgicas intrínsecas de las neuronas corticales en los procesos de integración sináptica. iii) La electrofisiologa de la corteza cerebral frontal en un ratón modificado genticamente 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 última línea de trabajo se está llevando a cabo en colaboracin con el Dr. Salvador Martínez, de la Unidad de Desarrollo del IN.



Mecanismos de generación y el valor diagnstico de la onda-F. Ésta es una línea de trabajo de Investigación clínica realizado en colaboración con el servicio de neurofisiología Clínica del Hospital Universitario 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 del las motoneuronas espinales.

02 Receptores y mecanismos implicados en la analgesia y la adiccion

Juan J. Ballesta UMH

Investigador Principal
Juan J. Ballesta

Predoctoral
Daiane S. Alves

Colaborador Clínico
Carlos del Pozo



JJB



CdP

02 Receptores y mecanismos implicados en la analgesia y la adiccion

Juan J. Ballesta UMH

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

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.

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

Anand, R. Peng, X. Ballesta, JJ. Lindstrom, J. (1993). Pharmacological characterization of a-bungarotoxin-sensitive acetycholine receptors immunoisolated from chick retina: contrasting properties of a7 and a8 subunit-containing subtypes. **Molecular Pharmacology**, 44: 1046-1050.

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

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

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

03 Control transcripcional de la plasticidad neural

Angel Barco CSIC


AB

Principal Investigator
Angel Barco

PhD Investigator
Satomi Ito
José P. López-Atalaya
Luis M. Valor

PhD Student
Eva Benito
Alessandro Ciccarelli (hasta Julio 2010)
Anna Fiorenza
Deisy Guiretti
Pierrick Jego
José Viosca (hasta Mayo 2010)

Technical Staff
Francisca Almagro
María Jiménez Minchan
Román Olivares


LV


EB


FA


DG


PJ


MJM


SI


J L-A


AF


RO

03 Control transcripcional de la plasticidad neural

Angel Barco CSIC

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 VP16-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.

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.

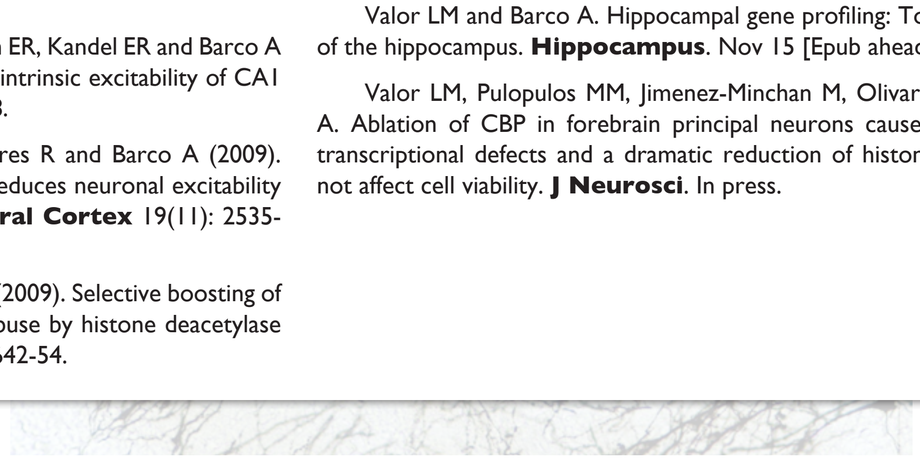
Viosca J, Lopez-Atalaya JP, Olivares R, Eckner R and Barco A (2010). Syndromic features and mild cognitive impairment in mice with genetic reduction of p300 activity: Differential contribution of p300 and CBP to Rubinstein-Taybi syndrome etiology. **Neurobiol Dis** 37(1):186-94.

Benito E and Barco A (2010). CREB's control of intrinsic and synaptic plasticity: Implications for CREB-dependent memory models. **Trends Neurosci** 33(5): 230-40.

Valor LM, Jancic D, Lujan R and Barco A (2010). Ultrastructural and transcriptional profiling of neuropathological misregulation of cAMP-response element binding protein function. **Cell Death Differ** 17(10):1636-44.

Valor LM and Barco A. Hippocampal gene profiling: Toward a systems biology of the hippocampus. **Hippocampus**. Nov 15 [Epub ahead of print].

Valor LM, Pulopulos MM, Jimenez-Minchan M, Olivares R, Lutz B and Barco A. Ablation of CBP in forebrain principal neurons causes modest memory and transcriptional defects and a dramatic reduction of histone acetylation, but does not affect cell viability. **J Neurosci**. In press.



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

04 Transduccion sensorial y nocicepcion

Carlos Belmonte UMH
Roberto Gallego UMH
Félix Viana CSIC

Investigador Principal
Carlos Belmonte
Roberto Gallego
Félix Viana

Investigador Doctor
Laura Almaraz
Elvira de la Peña
Victor Meseguer
Cruz Morenilla
Hugo Vara

Predoctoral
Rebeca Caires Mugarra
Bristol Denlinger
Carlos Fernández-Peña
Maria José López
Enoch Luis Baltazar
Jan-Albert Manenschijn
Andrés Parra
Susana Quirce

Personal Técnico
Eva Quintero
Ana Miralles



04 Transduccion sensorial y nocicepcion

Carlos Belmonte UMH
Roberto Gallego UMH
Félix Viana CSIC

CERRAR

Parra A, Madrid R, Echevarria D, Del Olmo S, Morenilla-Palao C, Acosta MC, Gallar J, Dhaka A, Viana F, Belmonte C. Ocular surface wetness is regulated by TRPM8-dependent cold thermoreceptors of the cornea. **Nature Medicine** (2010) 16:1396-1399.

Rocher A, Caceres AI, Almaraz L, Gonzalez C. EPAC signalling pathways are involved in low PO2 chemoreception in carotid body chemoreceptor cells. **Journal of Physiology**. (2009) 587:4015-4027.

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 (* co-authors).

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

Talavera K, Gees M, Karashima Y, Vanoirbeek JAJ, Damann N, Meseguer V, Everaerts W, Benoit M, Janssens A, Vennekens R, Viana F, Nemery B, Nilius B, Voets T. 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 (* co-authors).

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.

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

grupos de investigación españoles y extranjeros interesados en el estudio funcional de los canales iónicos.

05 Hormonas tiroideas y organizacion de la corteza cerebral

Pere Berbel UMH

Investigador Principal
Pere Berbel

Predoctoral
Daniela Navarro

Personal Técnico
Mª Concepción Núñez



DN



MCN



PB

05 Hormonas tiroideas y organizacion de la corteza cerebral

Pere Berbel UMH

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 neocorticogenesis alters neuronal migration. **Endocrinology** (2004) 145: 4037-4047.

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.

Berbel, P., Mestre, J.L., Santamaría, A., Palazón, I, Franco, A., Graells, M., González-Torga, A. and Morreale de Escobar, G. 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., Navarro, D., Ausó, E., Varea, E., Rodríguez, E., Ballesta, J.J., Salinas, M., Flores, E., Faura, C. and Morreale de Escobar, G. Effect of late maternal thyroidism in offspring's neurodevelopment: A model for human preterm neonates **Cereb. Cortex** (2010) 20: 1462-1475.

Morte, B, Díez, D., Ausó, E., Belinchón, M.M., Gil, P., Grijota-Martínez, C., Navarro, D., Morreale de Escobar, G., Berbel, P. and Bernal, J. Thyroid hormone regulation of gene expression in the developing rat fetal cerebral cortex: Prominent role of the CaMKIV pathway. **Endocrinology** (2010) 151: 810-820.

Berbel, P and Bernal, J. Hypohtyroxinemia: a subclinical condition affecting neurodevelopment. **Expert Rev. Endocrinol. Metab.** (2010) 5:563.575.

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, Wla 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.

05 Hormonas tiroideas y organizacion de la corteza cerebral

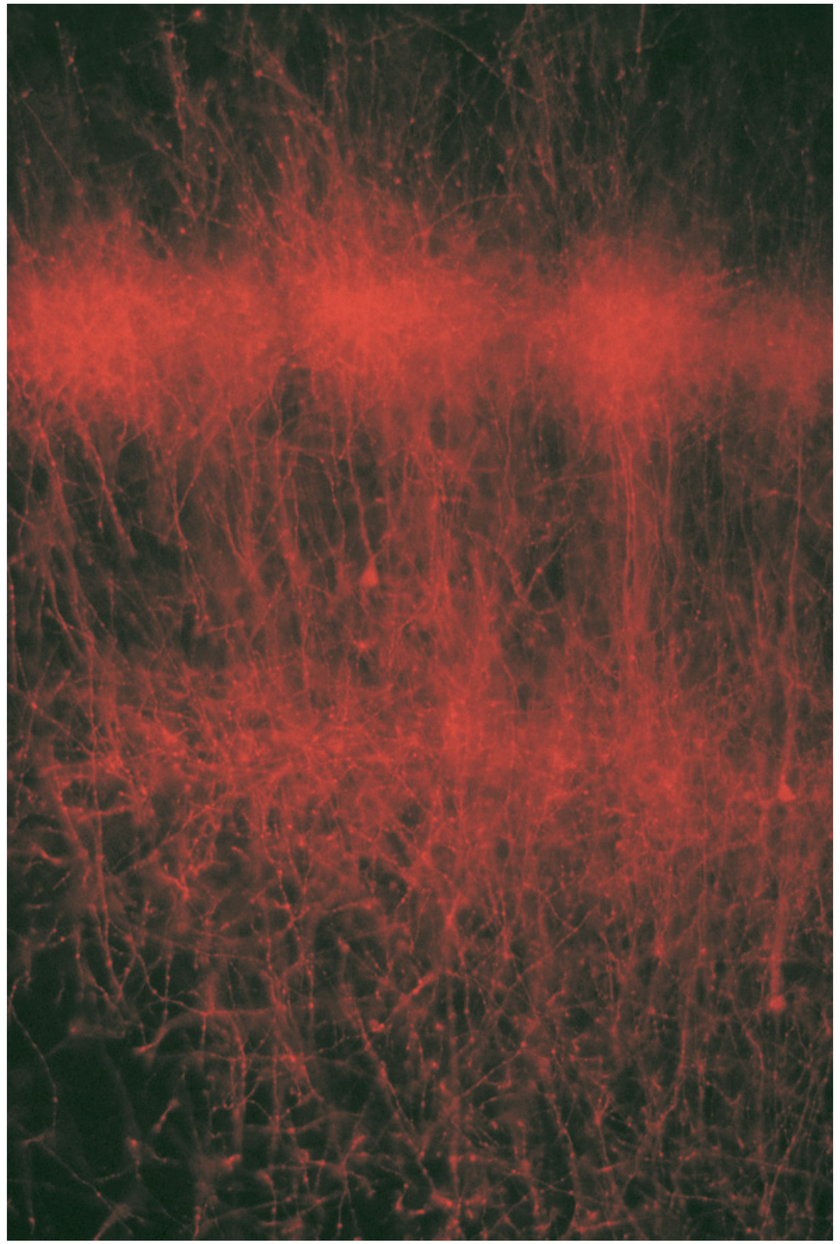
Pere Berbel UMH

Las hormonas tiroideas ma
neonato son fundamental
SNC, especialmente de la cortez
su déficit produce alteraciones n
defectos en la audición y habla,
deficiencia mental, entre otras.

Estamos estudiando,
experimentales en animales y e
en humanos, alteraciones estru
causadas por un déficit de horm
fetales y del neonato, periodos
mismas durante la gestación y d
posible recuperación mediante u

Hemos observado que, dur
bajos de hormonas tiroideas, p
pobre en yodo o por tratamie
causan alteraciones irreversibles
de la prole, como fallos en la mig
la corticogénesis o en la madura
Este déficit puede ser no sólo ex
el observado en el cretinismo, s
leve, como en la hipotiroxinemi
incluso no patológico en una mu

En países desarrollados con
EEUU o Canadá, Wla hipotirox
1 de cada 10-20 niños, al menos
un IQ de 15 puntos menor de l
presentará alteraciones neurológ
Nuestros datos epidemiológicos
de Alicante, el número de niñ
mayor. Los niños de madres hip
limitadas sus capacidades intelec
controlados los niveles hormona



06 Neurogenesis y expansion cortical

Víctor Borrell CSIC

Investigador Principal
Víctor Borrell

Investigador Doctor
Camino de Juan

Predoctoral
Isabel Reillo
Maria Ángeles Martínez
Adrián Cárdenas

Personal Técnico
Celia Vegar
Maria Antonia Fernández


IR

MAM


MAF


CdJ


AC

CV


VB

06 Neurogenesis y expansion cortical

Víctor Borrell CSIC

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.

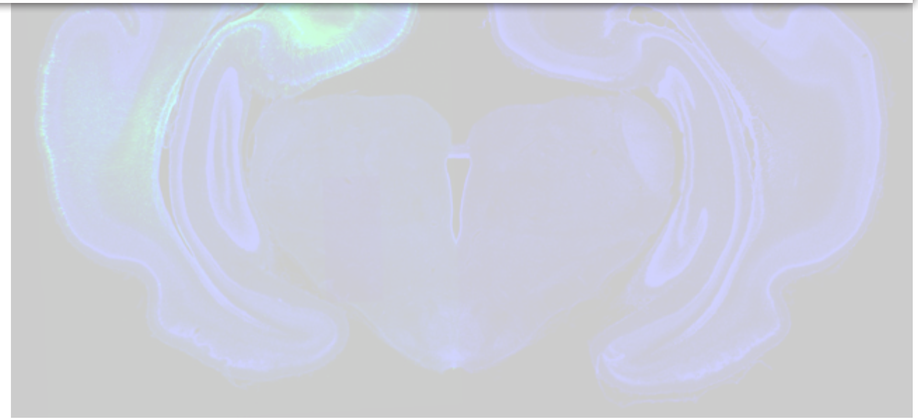
Borrell V, Pujadas L, Simo S, Dura D, Sole M, Cooper JA, Del Rio JA, Soriano E (2007) "Reelin and mDab1 regulate the development of hippocampal connections". **Molecular and Cellular Neuroscience** 36:158-173.

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)

Reillo I, de Juan C, García-Cabezas MA, Borrell V (2010) "A role for Intermediate Radial Glia in the tangential expansion of the mammalian cerebral cortex". **Cerebral Cortex** (en prensa)

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



07 Control molecular de la mielinizacion axonal

Hugo Cabedo UMH

Investigador Principal
Hugo Cabedo

Investigador Doctor
Emanuelle Donier
José Antonio Gómez

Predoctoral
Clara Gomis Coloma

Personal Técnico
Consuelo Martínez- Moratalla



JAG



CGC



HC



ED

07 Control molecular de la mielinizacion axonal

Hugo Cabedo UMH

La mielnización 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. Nuestro grupo ha identificado recientemente un nuevo factor de señalización 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 fenotipico 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 transgéncios 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 15%) desarrolla tumores muy agresivos en ganglios y nervios periféricos que provocan profundas alteraciones funcionales.

Estos ratones constituyen un modelo excelente para estudiar la biología de los tumores del sistema nervioso periférico y para ensayar nuevas estrategias para el tratamiento de los tumores del sistema nervioso periférico.



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-glial signaling induces Schwann cell hyperproliferation, Remak bundle myelination, and tumorigenesis. **J Neurosci.** 29(36) , 11304 – 11315.

08 Plasticidad de los circuitos cerebrales

Santiago Canals Gamoneda CSIC

Investigador Principal
Santiago Canals Gamoneda

Predoctoral
Carlos Quesada Granja
Efrén Álvarez Salvado

Personal Técnico
Begoña Fernández Nuñez



EAS



CQG



BFN



SCG

08 Plasticidad de los circuitos cerebrales

Santiago Canals Gamoneda CSIC

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, JM., 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)

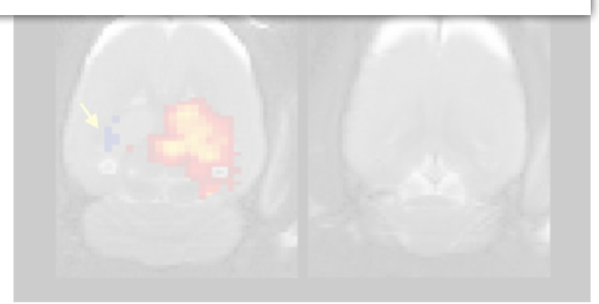
Canals, S.*, Beyerlein, M., Murayama Y. and Logothetis, N.K. Electric stimulation fMRI of the perforant pathway to the rat hippocampus. **Magn. Reson. Imaging**. 26(7):978-86. (2008) (*Corresponding author)

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)

Eschenko, O., Canals, S., Simanova, I., Beyerlein, M., Murayama, Y. and Logothetis, N.K. Mapping of functional brain activity in freely behaving rats during voluntary running using manganese-enhanced MRI: implications for longitudinal studies. **Neuroimage** 49:2544-2555 (2010)

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



09 Proteinas PDZ y redes de señalizacion

Ana Carmena CSIC

Investigador Principal
Ana Carmena

Investigador Doctor
Raquel Pérez Gómez

Predoctoral
Jana Slováková
Aljona Makarova

Personal Técnico
Stephan Speicher


AM


RPG


JS


SS


AC

09 Proteinas PDZ y redes de señalizacion

Ana Carmena CSIC

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

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

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

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

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

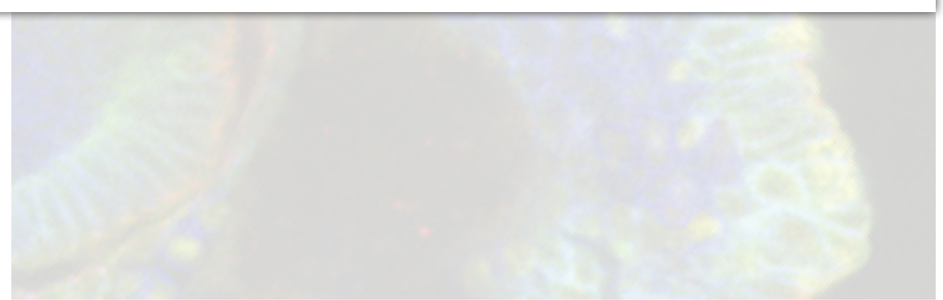
Speicher, S., Fischer, A., Knoblich, J and Carmena, A. (2008). The Drosophila PDZ Protein Canoe Regulates the Asymmetric Division of Neural and Muscle Progenitors. **Current Biology**, 18: 831-838.

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

Carmena, A. (2009) Aproaching Drosophila development through proteomic tools and databases: At the hub of the post-genomic era. **Mech. Dev.** 126: 761-770.

de comunicación entre vías de señalización.

Nuestro grupo analiza la función de proteínas PDZ, incluída 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



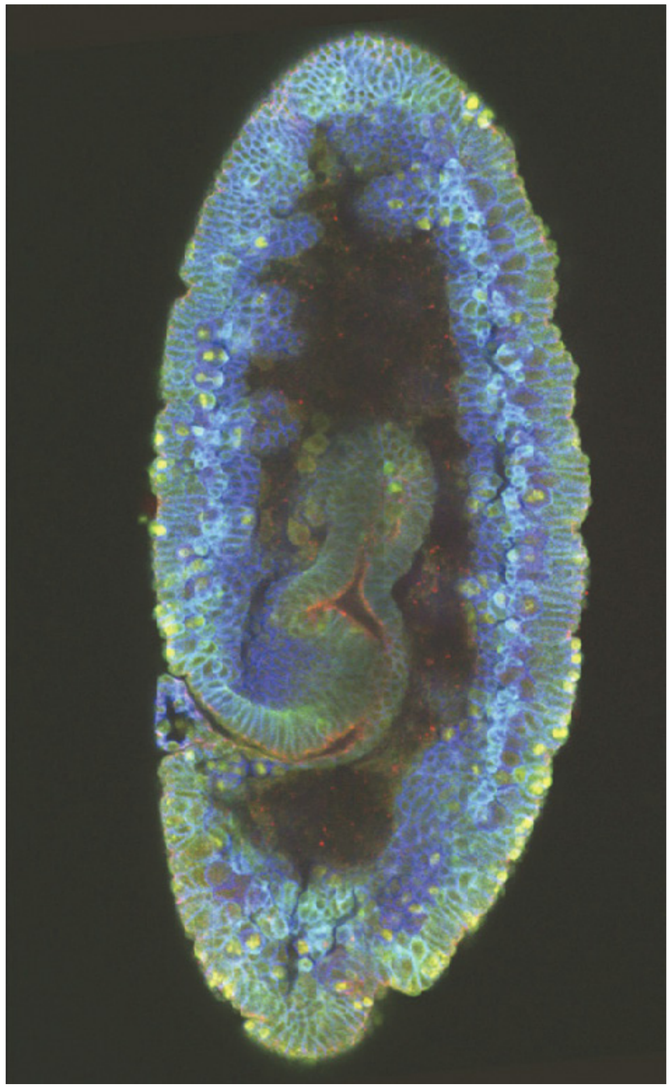
09 Proteinas PDZ y redes de señalizacion

Ana Carmena CSIC

Durante el desarrollo del sistem genera una gran diversidad de tipos se calcula que el cerebro humano posee millones de neuronas, la inmensa mayo durante el desarrollo embrionario. mecanismos moleculares subyacentes a identidades neuronales es el objetivo prin grupo.

Específicamente, estamos interesa in vivo los mecanismos de "cross-talk" transducción de señales implicadas en diversidad celular. Ello nos permitirá vis de señalización funcionales que se estab y los nodos críticos para su formación este contexto, las proteínas con domi 95, Dlg, ZO-1) son para nosotros de Dichas proteínas se encuentran normal a la membrana celular en localizacione muy precisas, tales como uniones celu Es frecuente la formación de complejos alrededor de scaffolds consistentes en De tal manera, numerosas proteínas PD anclaje de proteínas a la membrana, al a receptores y canales, así como a increm de las vías de transducción de señales proteínas PDZ son excelentes candidat de comunicación entre vías de señalizaci

Nuestro grupo analiza la función de incluída la proteína PDZ Canoe/AF-6, d biológicos fundamentales para la generaci celulares, tales como divisiones celular morfogénesis. Este análisis lo llevamos a un abordaje multidisciplinar, en el cual se de Genética, Biología Celular, Bioquí



10 Neurobiologia molecular de receptores nicotinicos neuronales

Manuel Criado UMH

Investigador Principal
Manuel Criado

Investigador Doctor
Lucie Svobodová

Personal Técnico
Susana Gerber


SG


MC


LS

10 Neurobiologia molecular de receptores nicotinicos neuronales

Manuel Criado UMH

Publicaciones Seleccionadas
Personal

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, 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.

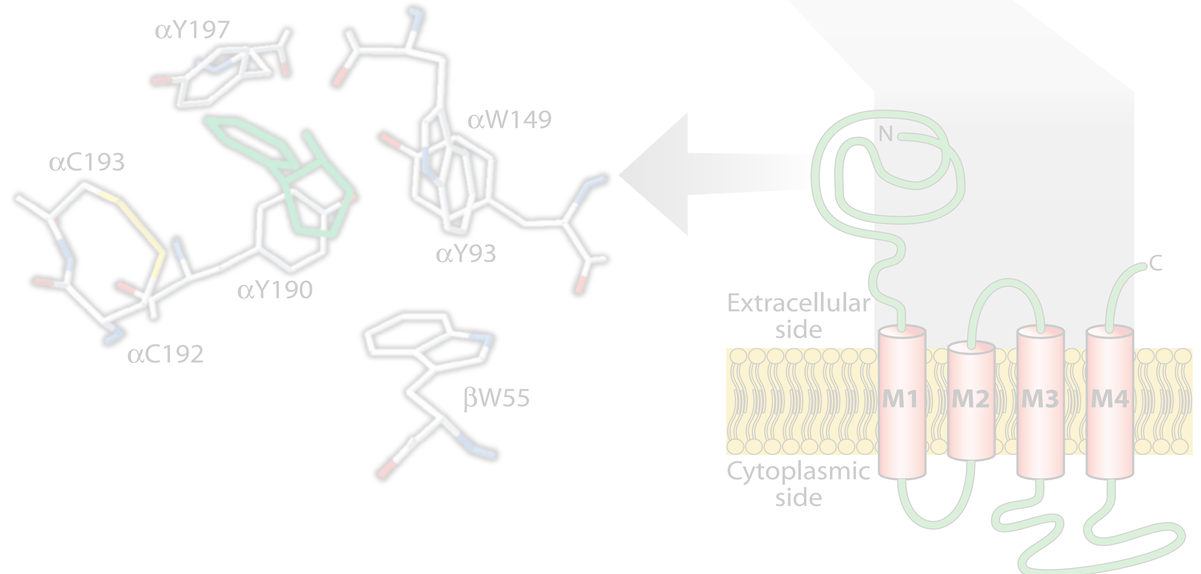
Castillo, M., Mulet, J., Aldea, M., Gerber, S., Sala, S., Sala, F., Criado, M. (2009) Role of the N-terminal alpha-helix in biogenesis of alpha7 nicotinic receptors. J. **Neurochem.** 108, 1399-1409.

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.

Criado, M., Castillo, M., Mulet, J., Sala, F., Sala, S. (2010) Role of loop 9 on the function of neuronal nicotinic receptors. **Biochim. Biophys. Acta Biomembranes** 1798, 654-659.

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.



11 Neurociencia celular y conductual

Carmen de Felipe UMH

Investigador Principal
Carmen de Felipe

Personal Técnico
Trinidad Maciá

Predoctoral
Eva del Rio
Macarena Herrera
Luis Navarro

11 Neurociencia celular y conductual

Carmen de Felipe UMH

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.

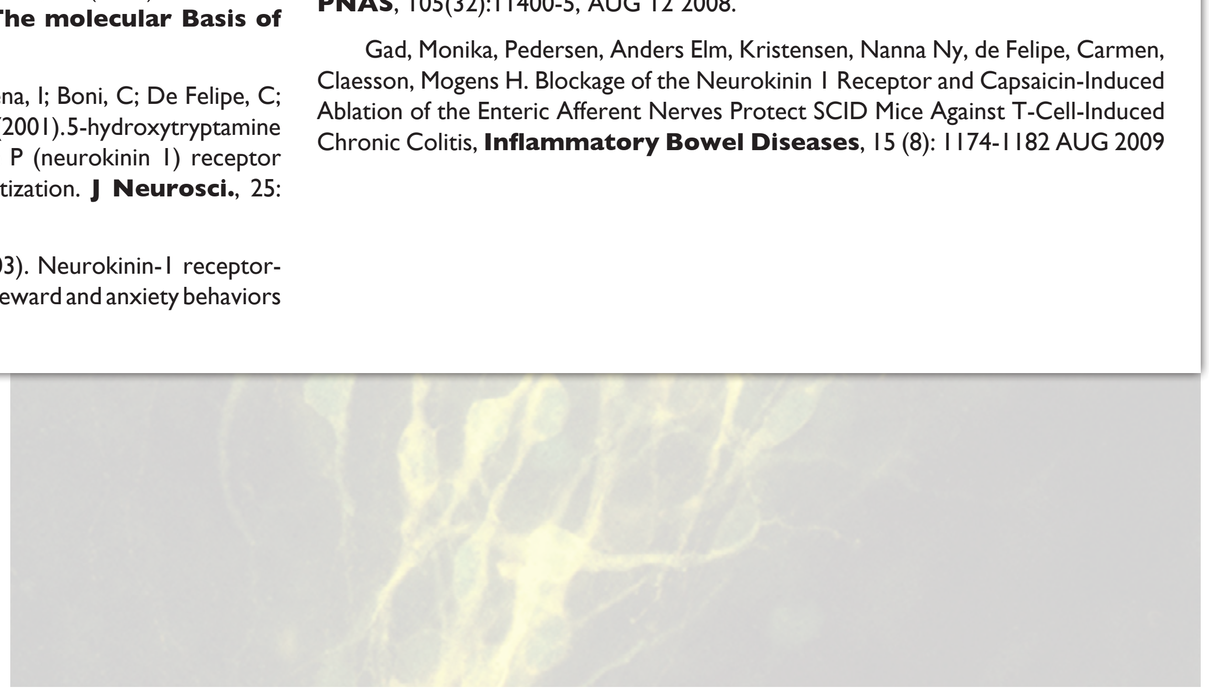
Morcuende, S; Gadd, C.A.; Peters, M.; Moss, A.; Harris, E.A.; Sheasby, A.; Fisher, A.S.; De Felipe, C.; Mantyh, P.W.; Rupniak, N.M.J.; Giese, K.P.; Hunt, S.P. Increased neurogenesis and brain-derived neurotrophic factor in neurokinin-1 receptor gene knockout mice. **Eur. J. Neurosci.**, 18 (7): 1828-1836,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

Gad, Monika, Pedersen, Anders Elm, Kristensen, Nanna Ny, de Felipe, Carmen, Claesson, Mogens H. Blockage of the Neurokinin 1 Receptor and Capsaicin-Induced Ablation of the Enteric Afferent Nerves Protect SCID Mice Against T-Cell-Induced Chronic Colitis, **Inflammatory Bowel Diseases**, 15 (8): 1174-1182 AUG 2009

el tratamiento de la drogodependencia y en la prevención de las recaídas en las curas de desintoxicación.



12 Mecanismos moleculares de control del crecimiento y cancer en *Drosophila*

Maria Domínguez CSIC


MD

Investigador Principal
Maria Domínguez

Investigador Doctor
Esther Caparrós
Alisson Marques Gontijo
Andres Garelli
Vanina da Ros
Jesús García Castillo
Diana M. Vallejo Martínez
Javier Morante Oria

Predoctoral
María Cortina Andrada
Dolors Ferres-Marco
Veronica Miguela Fernández
Zeus Andrea Antonello Biasotti
Irene Gutierrez Perez

Personal Técnico
Irene Gutiérrez García
Esther Ballesta
Irene Oliveira Avalos
Gabriela de la Fuente

Administración
Almudena Ortiz España


AG
JM
VdR
EC
IGC
DFM
AMG
DMVM
ZAAB
AOE
EB
IGF
IOA
VMF
GdlF

12 Mecanismos moleculares de control del crecimiento y cancer en *Drosophila*

Maria Domínguez CSIC

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

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

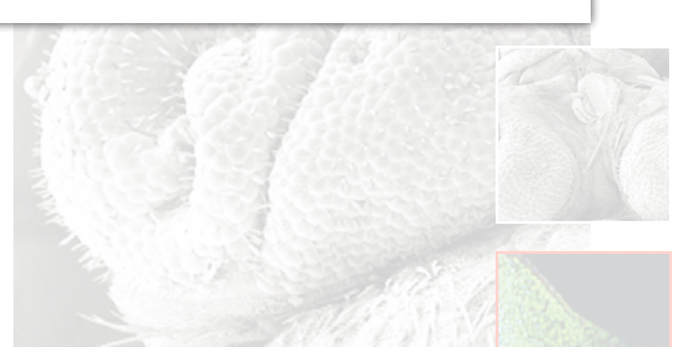
Gutierrez-Aviño, FJ, Ferres-Marco, D and Dominguez, M. (2009). The position and function of the Notch-mediated eye growth organizar: The roles of JAK/STAT and Four-jointed. **EMBO Reports** 10(9):1051-8.

Liefke R., Oswald F., Alvarado C., Ferres-Marco D., Mittler G., Rodriguez P., Dominguez M., and T. Borggrefe (2010). Histone demethylase KDM5A is an integral part of the core Notch-RBP-J repressor complex. **Genes Dev.** 2010 24 (6)

o las extremidades, una pregunta clave es cómo estas señales organizadoras instruyen a las células de una forma especifica. 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

PI3K/AKT en formación de tumores epiteliales invasivos y leucemias. Estos hallazgos han permitido conectar, por primera vez, la via de señalización de Notch, la maquinaria de silenciamiento epigenético, y el control del ciclo celular durante el proceso de tumorigenesis.

Modelos en Drosophila de tumores 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



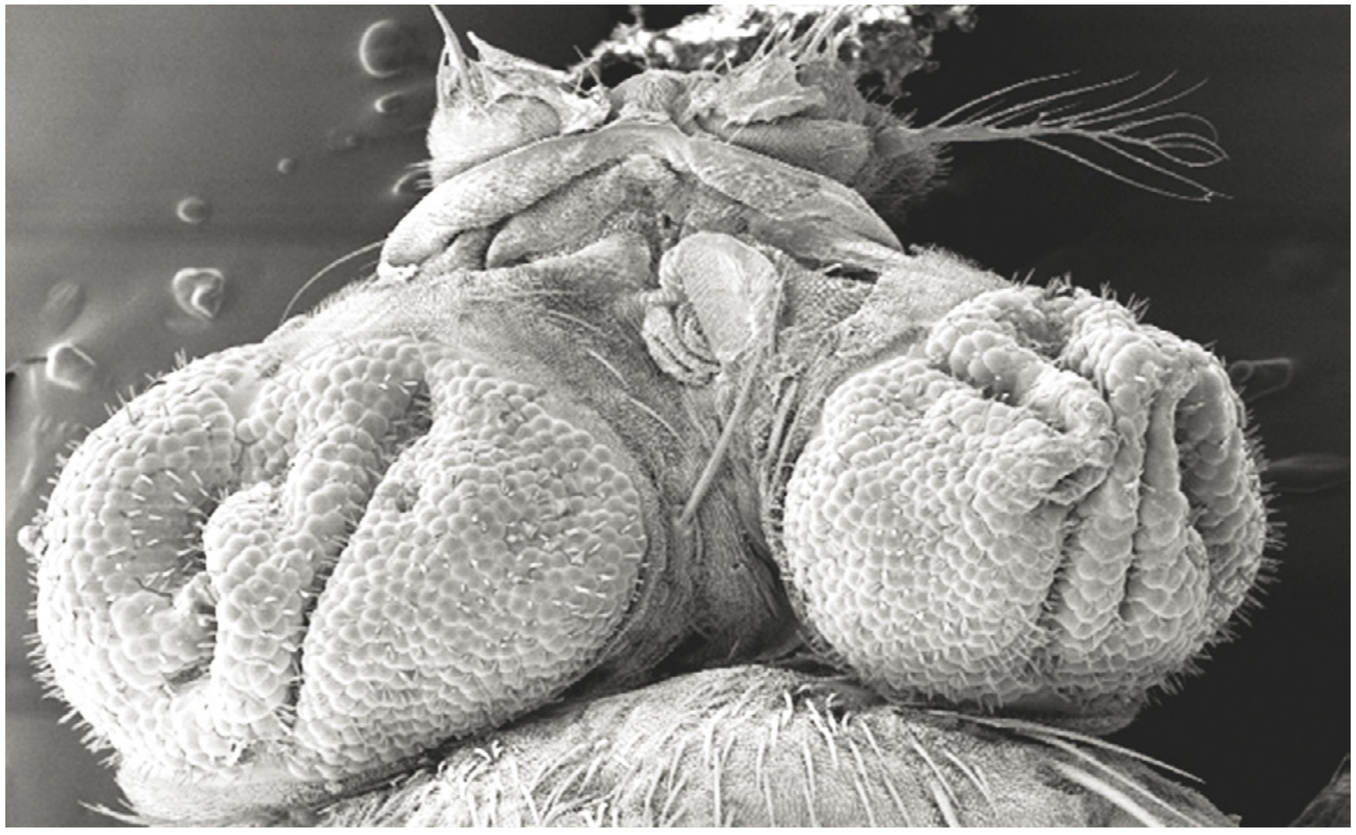
12 Mecanismos moleculares de control del crecimiento y cancer en *Drosophila*

Maria Domínguez CSIC

N

Contr
de Dr
estruc
balanc
de vía
vía de
y EGF
a dese
Nuest
(i) có
y estr
contri

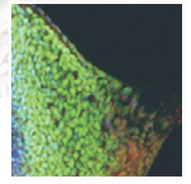
Contr
Hace
mostr
en la c
denor
crecin
Puest
una y
tan di
o las
señale
forma
Notch
ojo a



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

eticas del cáncer. Haciendo
ores que hemos desarrollado
etendemos aplicar métodos
genómicos, moleculares y
ificación de genes claves en
etástasis.

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



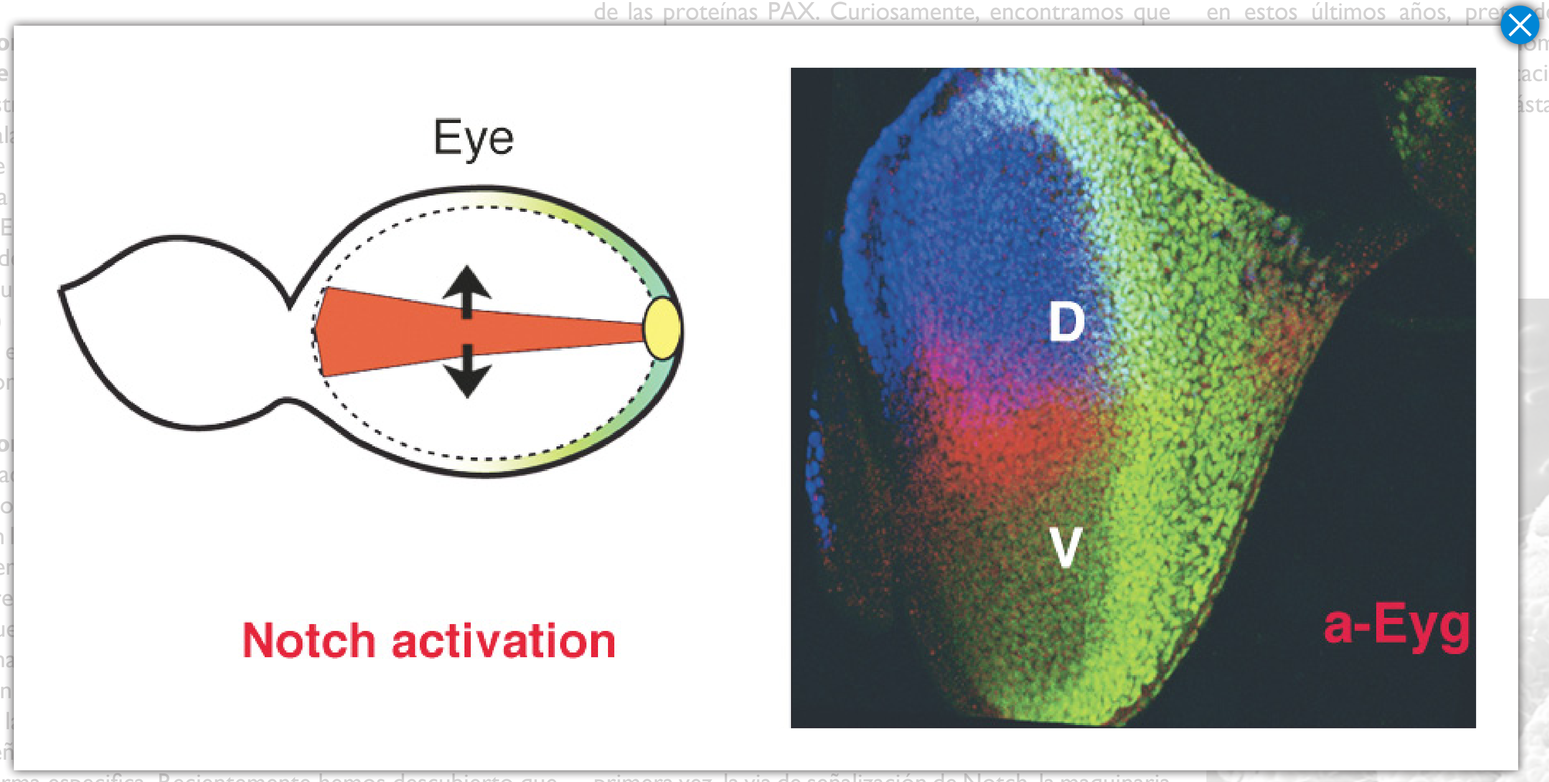
12 Mecanismos moleculares de control del crecimiento y cancer en *Drosophila*

Maria Domínguez CSIC

Nuestros estudios se centran en cuatro proyectos:

Co
de
est
bal
de
vía
y E
a d
Nu
(i)
y e
cor

Co
Ha
mo
en
der
cre
Pue
una
tan
o l
señ
forma especifica. 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



primera vez, la via de señalización de Notch, la maquinaria de silenciamiento epigenético, y el control del ciclo celular durante el proceso de tumorigenesis.

Modelos en Drosophila de tumores 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, pre demos aplicar métodos micos, moleculares y ación de genes claves en astasis.



13 Desarrollo cortical

Alfonso Fairén CSIC

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.

G. López-Bendito, G., Shigemoto, R., Fairén, A., Luján, R. (2002). Differential distribution of Group 1 metabotropic glutamate receptors during rat cortical development. **Cerebral Cortex**, 12:625-638.

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.

Petilla Interneuron Nomenclature Group: Ascoli, G.A., Alonso-Nanclares, L., Anderson, S.A., Barrionuevo, G., Benavides-Piccione, R., Burkhalter, A., Buzsaki, G., Cauli, B., DeFelipe, J., Fairén, A., Feldmeyer, D., Fishell, G., Fregnac, Y., Freund, T.F., Karube, F., Gardner, D., Gardner, E.P., Goldberg, J.H., Helmstaedter, M., Hestrin, S., Kisvarday, Z., Lambolez, B., Lewis, D., Marin, O., Markram H., Muñoz, A., Packer, A., Petersen, C., Rockland, K., Rossier, J., Rudy, B., Somogyi, P., Staiger, J.F., Tamas, G., Thomson, A.M., Toledo-Rodriguez, M., Wang, Y., West, D.C., and Yuste, R. (2008). Petilla Terminology: Nomenclature of features of GABAergic interneurons of the cerebral cortex. **Nature Reviews Neuroscience**, 9:557-568.

Gil-Sanz, C., Delgado-García, J.M., Fairén, A., Gruart, A. (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., 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.

han sido identificadas aún en otras especies de mamíferos. Estamos abordando desde un punto de vista comparativo los patrones de conectividad axonal de neuronas tempranas en otras especies de mamíferos y en muestras humanas.

En un segundo conjunto de objetivos, estamos utilizando la corteza entorrinal como modelo para analizar la sinaptogénesis asociada a subgrupos de interneuronas. Este estudio es relevante dado que los microcircuitos inhibidores de la corteza cerebral están implicados en diversas patologías neurológicas y neuropsiquiátricas.

13 Desarrollo cortical

Alfonso Fairén CSIC



AF

Investigador Principal
Alfonso Fairén

Investigadora Asociada
Mª del Mar Arroyo Jiménez (Universidad de Castilla-La Mancha)

Investigador Doctorl
Ana Espinosa Martínez (hasta septiembre de 2010)

Predoctoral
Martín Cortés Pardo
Cecilia Palazzetti
Nuria Ruiz Reig (hasta noviembre de 2010).

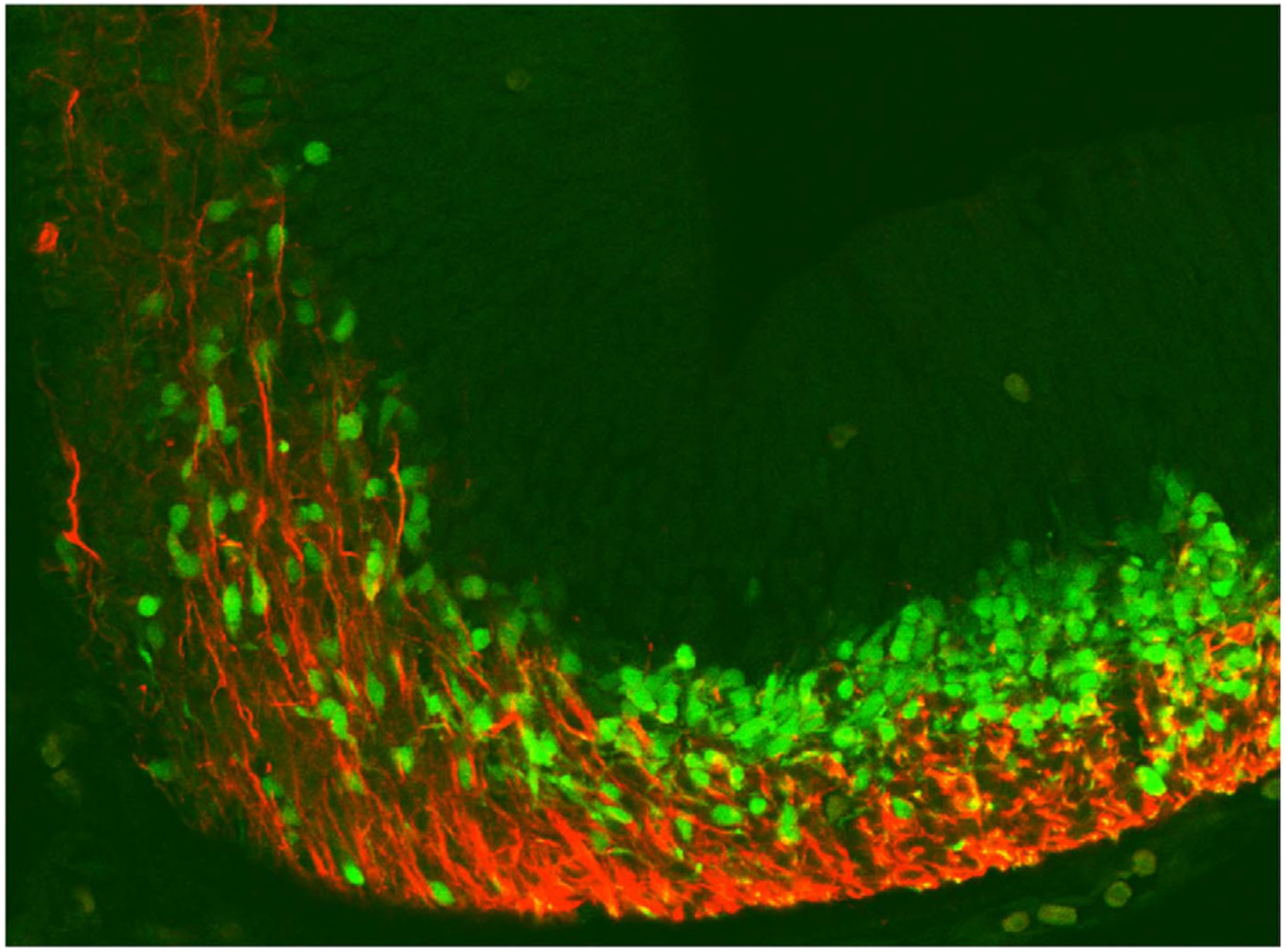
Personal Técnico
Belén Andrés Bayón
Gloria Fernández García (desde junio de 2010).



GFG NRR BAB MCP CP

13 Desarrollo cortical

Alfonso Fairén CSIC



La f
de
El int
estan
trans
desar
y sec
que c
cereb
de se
y sec
tratar
de C
Otro
axon
prime
del es
de la
neuro
que
largo
difere
axon
subpa
han s
Estan
los pa
en ot

En
utiliza
sinap
estud

de la corteza cerebral están implicados en diversas patologías neurológicas y neuropsiquiátricas.

14 Neurobiologia y neuromodulacion de las acciones opioides

Clara C. Faura Giner UMH

Investigador Principal
Clara C. Faura Giner

Investigador Doctor
Carlos del Pozo

Predoctoral
Luis Gómez Salinas
Yolanda Sastre Peris

Personal Técnico
Juan Castelló

Estudiante
Anja Balk



CF

14 Neurobiologia y neuromodulacion de las acciones opioides

Clara C. Faura Giner UMH

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

E. Kalso, L. Allan, P.L.I. Dellemijn, C.C. Faura, W.I. Ilias, T.S. Jensen, S. Perrot, L.H. Plaghki y M. Zenz. Recommendations for using opioids in chronic non cancer pain. **Pain. Best Practice & Research Compendium**. H. Breivik and M. Shipley, Eds. Elsevier, Oxford, 2007: 323-327.

Edwards J, Meseguer F, Faura C, Moore RA, McQuay HJ, Derry S. Single dose dipyrone for acute postoperative pain. **Cochrane Database Syst Rev.** 2010 Sep 8;(9):CD003227.

Berbel P, Navarro D, Ausó E, Varea E, Rodríguez AE, Ballesta JJ, Salinas M, Flores E, Faura CC, de Escobar GM. Role of late maternal thyroid hormones in cerebral cortex development: an experimental model for human prematurity. **Cereb Cortex.** 2010 Jun;20(6):1462-75

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 neuropéptidos 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

15 Neurobiologia ocular

Juana Gallar UMH
Mª Carmen Acosta UMH

Investigador Principal
Juana Gallar
Mª Carmen Acosta

Investigador Doctor
Illés Kovács

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

Personal Técnico
Manuel Bayonas



MB



MCA



JG

15 Neurobiologia ocular

Juana Gallar UMH
Mª Carmen Acosta UMH

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

Acosta MC, Peral A, Luna C, Pintor J, Belmonte C, Gallar J. (2004). Tear secretion induced by selective stimulation of corneal and conjunctival sensory nerve fibers. **Invest. Ophthalmol. Vis.** Sci. 45: 2333-2336.

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

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

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, Duran JA (2009) Decreased corneal sensitivity and tear production in fibromyalgia. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.** 50: 4129–4134.

McLaughlin CR, Acosta MC, Luna C, Liu W, Belmonte C, Griffith M, Gallar J (2010). Regeneration of functional nerves within full thickness collagen-phosphorylcholine corneal substitute implants in guinea pigs. **Biomaterials** 31: 2770-2778.

Parra A, Madrid R, Echevarria D, Del Olmo S, Morenilla-Palao C, Acosta MC, Gallar J, Dhaka A, Viana F, Belmonte C (2010). Ocular surface wetness is regulated by TRPM8-dependent cold thermoreceptors of the cornea. **Nat Med** 16: 1396-1399.

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 inervación de la superficie ocular en la regulación de la lagrimación basal y refleja 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 inervación 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.

16 Neurogenetica del desarrollo

Luis García-Alonso CSIC

Investigador Principal
Luis García-Alonso

Predoctoral
Jarmila Lakomà
Emma Velásquez

Personal Técnico
Sigrid Baars
Alejandro Montoya
Anna Carboncino





16 Neurogenetica del desarrollo

Luis García-Alonso CSIC

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

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

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

Kristiansen, L., Velasquez, E., Romani, S., Baars, S., Berezin, V., Bock, E., Hortsch, M., Garcia-Alonso, L. (2005). Genetic analysis of an overlapping functional requirement for L1- and NCAM-type proteins during sensory axon guidance in Drosophila. **Mol. Cell. Neurosci.**, 28: 141-152.

Nagaraj, K., Kristiansen, L., Skrzynski, A., Castiella, C., Garcia-Alonso, L., Hortsch, M. (2009). Pathogenic human L1-CAM mutations reduce the adhesion-dependent activation of EGFR. **Hum. Mol. Genet.**, 18: 3822-3831.

que determinan morfogenesis y conectividad neural, su especificidad y su fidelidad. Utilizamos una estrategia genética usando como animal modelo Drosophila melanogaster.

Nuestro trabajo se centra en el análisis de los mecanismos celulares funcionales dependientes de proteínas tipo L1 y NCAM, dos moléculas de adhesión que pertenecen a dos familias diferentes de la superfamilia de las immunoglobulinas. Estas proteínas existen en artrópodos y cordados, desde moscas hasta humanos, y se co-expresan durante el crecimiento de determinados órganos y vías nerviosas. Tanto las proteínas tipo L1 como las tipo NCAM funcionan en mecanismos de comunicación celular como moduladores de los receptores para FGF y EGF. Nuestro trabajo 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 de estas proteínas en determinados epitelios y vías nerviosas refleja un requerimiento específico de solapamiento funcional conservado evolutivamente que asegura la fidelidad del los procesos de crecimiento de los

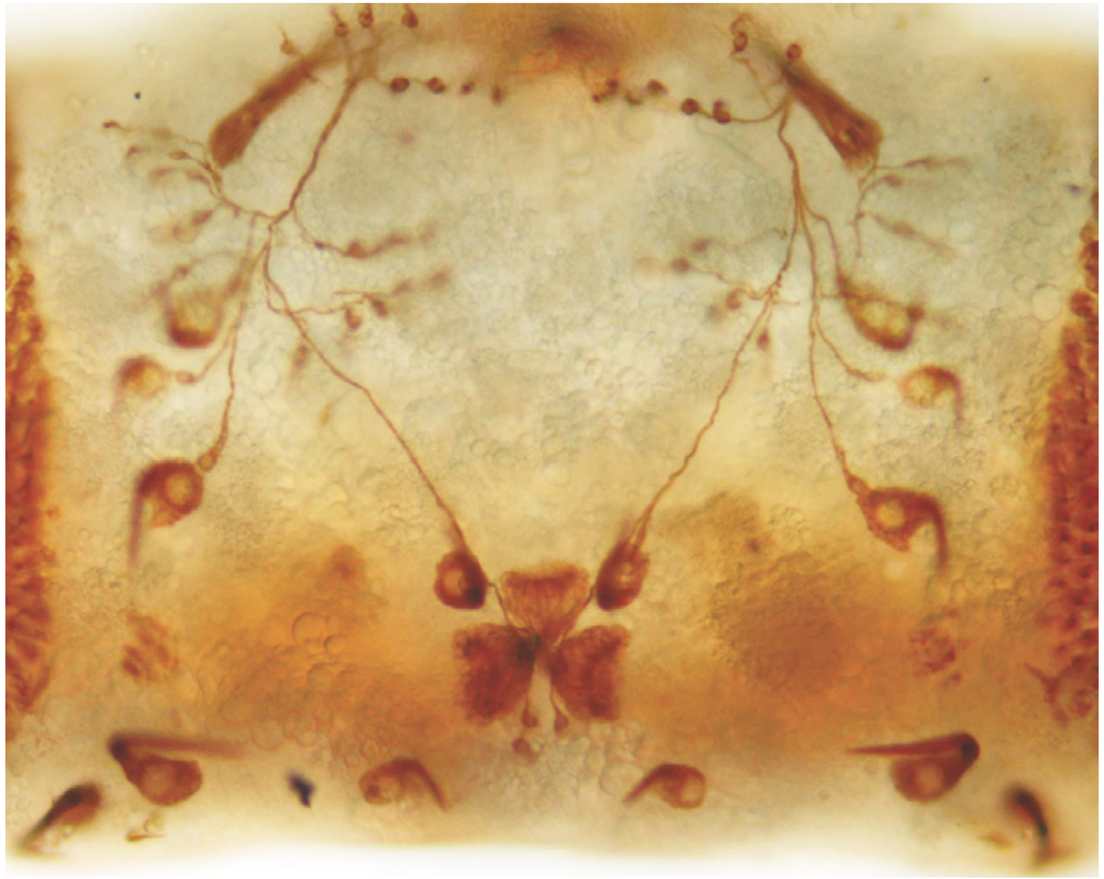
16 Neurogenetica del desarrollo

Luis García-Alonso CSIC

La funcionalidad del sistema nervioso está determinada
arquitectura de
embrionario mil
formarse con un
Este proceso se
neurogénesis, ge
característicos
especie, guía est
sinaptogénesis c
estas etapas está
de comunicación
en entender los
que determinan
especificidad y
genética usand
melanogaster.

Nuestro traba
mecanismos ce
proteínas tipo L
que pertenecen a
de las immuno
artrópodos y co
se co-expresan
órganos y vías ne
las tipo NCAM fu
celular como mo
EGF. Nuestro tr
proteínas como
y EGF ha sido ma
expresión de es
y vías nerviosas
solapamiento fu
asegura la fidelidad del los procesos de crecimiento de los

órganos, neurogénesis y guía axonal durante el desarrollo.



17 Transduccion sensorial mecanica en mamiferos

Ana Gomis CSIC

Investigador Principal
Ana Gomis

Predoctoral
Anna Lucia Conte
Danny Mauricio Florez

Personal Técnico
Ana Miralles


AG


AM


DMF


ALC

17 Transduccion sensorial mecanica en mamiferos

Ana Gomis CSIC

*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. **Artritis & 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 Acd Sci** USA. 103:3422-3427 (2006)

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

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

Pierluigi Valente,Nuria Garcia-Sanz, Ana Gomis, Asia Fernandez-Carvajal , Gregorio Fernandez-Ballester , Felix 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)

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

18 Mecanismos moleculares de la neurosecrecion

Luis M. Gutiérrez UMH
Salvador Viniegra UMH

Investigador Principal
Luis M. Gutiérrez
Salvador Viniegra

Investigador Doctor
José Heliodoro Villanueva
Inmaculada López

Predoctoral
Cristina Juana Torregrosa
Virginia Garcia

Personal Técnico
María del Mar Francés


LMG


VG


CJT


JHV


IL


MdMF


SV

18 Mecanismos moleculares de la neurosecrecion

Luis M. Gutiérrez UMH
Salvador Viniegra UMH

Publicaciones Seleccionadas
Personal

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

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

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

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

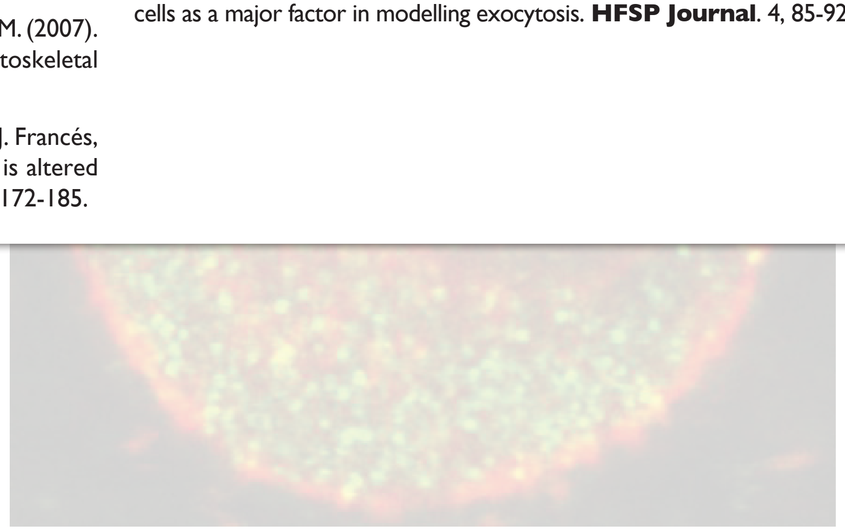
López, I., Ortiz, J.A., Villanueva, J., Torres, V., Torregrosa-Hetland, C-J. Francés, M.M, Viniegra, S. and Gutiérrez, L. M. (2009). Vesicle motion and fusion is altered in chromaffin cells with increased SNARE cluster dynamics. **Traffic**. 10; 172-185.

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

Darios, F, Ruiperez, V., López-Font, I., Villanueva, J., Gutiérrez, L.M., and Davletov, B. (2010). α-Synuclein sequesters arachidonic acid to modulate SNARE-mediated exocytosis. **EMBO reports**. 11, 528-533.

Villanueva, J., Torregrosa-Hetland, C-J, Gil A, González-Vélez, V., Segura, J., Viniegra, S., and Gutiérrez, L-M- (2010). The organization of the secretory machinery in chromaffin cells as a major factor in modelling exocytosis. **HFSP Journal**. 4, 85-92.

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.



19 Desarrollo y ensamblaje de los circuitos bilaterales en el sistema nervioso

Eloísa Herrera CSIC

Investigador Principal
Eloísa Herrera

Investigador Doctor
Cristina G. Frigola

Predoctoral
Mª Isabel Carreres
Augusto Escalante
Blanca Murillo
Geraud Chauvin

Personal Técnico
Celia Vegar



19 Desarrollo y ensamblaje de los circuitos bilaterales en el sistema nervioso

Eloísa Herrera CSIC

Publicaciones Seleccionadas
Personal

La mayoría de los metazoos son bilateralmente simétricos y muchas de las funciones neuronales en

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

García-Frigola C and Herrera E. (2010). Zic2 controls eye-specific refinement of retinal fibers by regulating the expression of the serotonin transporter. **EMBO Journal**, 29(18): 3170-83. *Comment in EMBO Journal 15;29(18):3037-8.*

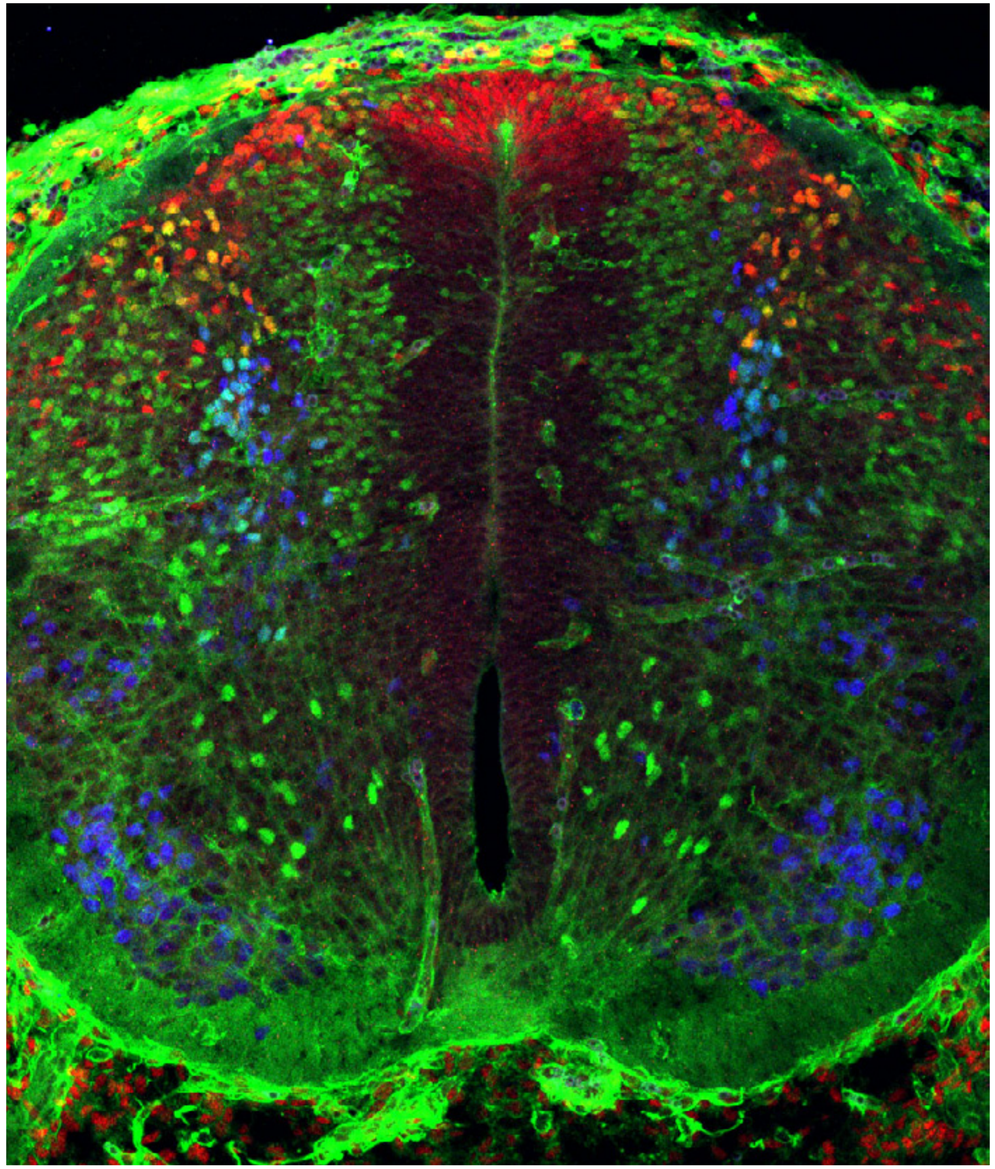
En nuestro laboratorio utilizamos el sistema visual de mamíferos para identificar los mecanismos moleculares que generan la divergencia de los axones neuronales en la línea media cerebral durante el desarrollo y el ensamblaje de los circuitos bilaterales. Posteriormente investigamos si los nuevos mecanismos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

19 Desarrollo y ensamblaje de los circuitos bilaterales en el sistema nervioso

Eloísa Herrera CSIC

La mayoría de los simétricos y mucha el adulto, incluyendo l sensorial y la coordina de la coherente comu cerebrales. Para int procedente de ambos respuesta coordinada, función de neuronas c (fibras contralaterales proyectan en el mism cuerpo celular (fibra la decisión de cruzar desarrollo embrionari de los circuitos bilatera el establecimiento de a consecuencias patol coordinación motora e

En nuestro laborato mamíferos para identi que generan la diverge línea media cerebral du de los circuitos bilater si los nuevos mecanism tienen funciones simil del CNS tales como la



20 Fisiologia sinaptica

Juan Lerma CSIC

Investigador Principal
Juan Lerma

Investigador Doctor
M. Isabel Aller
Ana V. Paternain
Ricardo J. Rodrigues
Izabela Rutkovska

Predoctoral
José Antonio Cano
Joana M. Marques
Wilfrid Mazier
Jon Palacios

Personal Técnico
Mónica Llinares
Esther Picó


JL


WM


ML

RJR


MIA


EP


IR


JMM

JP


AVP

20 Fisiologia sinaptica

Juan Lerma CSIC

Fazzari F., Paternain A.V., Valiente M., Pla R., Luján R., Lloyd K., Lerma J., Marín O. and Rico B. (2010) Control of cortical GABA circuitry development by Nrg1/ ErbB4 signalling. **Nature** 464,1376-80

Lau GC, Takayasu Y, Rodenas-Ruano A, Paternain AV, Lerma J, Bennett MVL, and Zukin RS (2010) SNAP-25 is a target of protein kinase C phosphorylation critical to NMDA receptor trafficking. **Journal of Neuroscience**, 30, 242–254

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

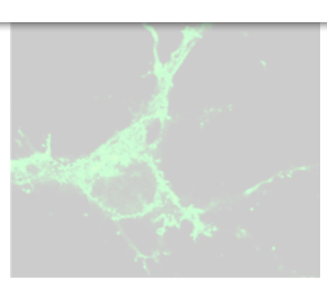
Lerma, J. (2003). Roles and rules of kainate receptors in synaptic transmission. **Nature Rev Neurosci** 4:481-95.

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. **Physiologial Reviews**. 81: 971-998.

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 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



21 Mecanismos celulares y moleculares de las conexiones cerebrales

Guillermina López-Bendito CSIC



GLB

Investigador Principal
Guillermina López-Bendito

Investigador Doctor
Mª del Mar Castillo Paterna
Henrik Gezelius
Erik Mire
Graciela Navarro Mora

Predoctoral
Eduardo Leyva Díaz
Paula Marcos Mondéjar
Cecilia Mezzera

Personal Técnico
Noelia García Lillo
Elka San Martín

Administración
Helena Campos Martín



21 Mecanismos celulares y moleculares de las conexiones cerebrales

Guillermina López-Bendito CSIC

Publicaciones Seleccionadas
Personal

Little GE*, López-Bendito G*, Rünker AE, García N, Piñon 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, Chedotal 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 LW, Charnay P, Marin O, Garel S (2006) Tangential Neuronal Migration Controls Axon Guidance: A Role for Neuregulin-1 in Thalamocortical Axon Navigation. **Cell** 125: 127-142.

López-Bendito G, 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.

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) cuales son los mecanismos dependientes de actividad neuronal implicados en la guía axonal, formación y plasticidad de

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)).

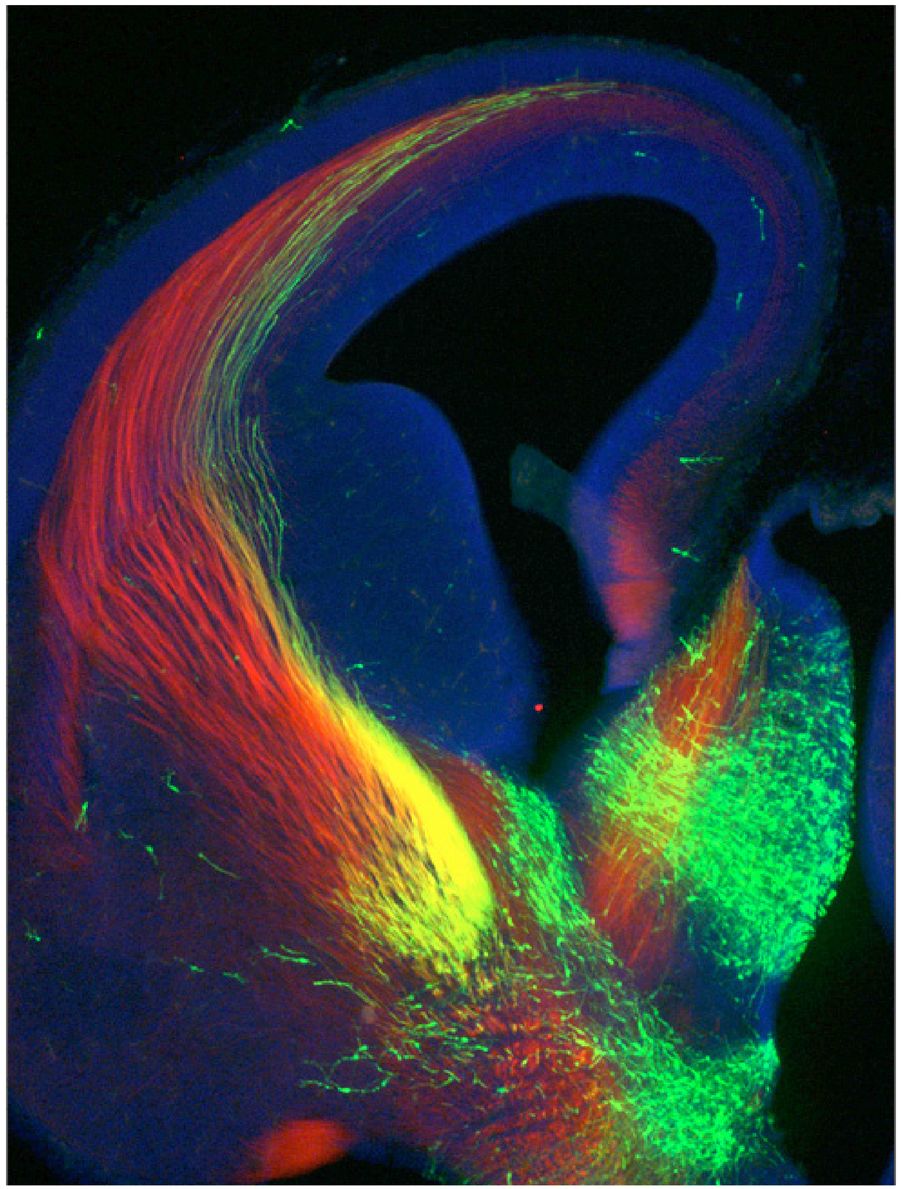
Esperamos que los resultados derivados de nuestras investigaciones contribuyan a ampliar nuestro conocimiento sobre cómo la reprogramación de conexiones axonales tiene lugar después de un daño cerebral y de cómo la estructura cortical se mantiene durante la vida del individuo.

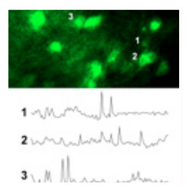
21 Mecanismos celulares y moleculares de las conexiones cerebrales

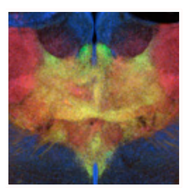
Guillermina López-Bendito CSIC

El objetivo general de
comprender los mecanism
implicados en la guía axonal
axonales del cerebro de
nuestro interés se centra e
uno de los sistemas axonales
talamocortical. El desarrollo de
requiere del establecimiento
topográfica de sus conexione
tálamo dorsal recibe informa
proyecta de forma topográfic
a la que confiere una modali
de cada área cortical se pro
organización topográfica en
talámicas adquieren una
precisa, permitiendo la gene
espaciales específicas a cada
el nivel de organización y esp
talamocortical resulta ser m
de otros sistemas de proye
central. La hipótesis de trab
es que la proyección talamo
la estructura funcional del c
que procesos de re-estableci
conexiones de la corteza ce
mediante mecanismos depend
en el tálamo.

En el laboratorio estamos
principales: i) cómo se produ
de la topografía talamocort
talamocorticales integran disti
dar una respuesta de compor
son los mecanismos dependi
implicados en la guía axonal,





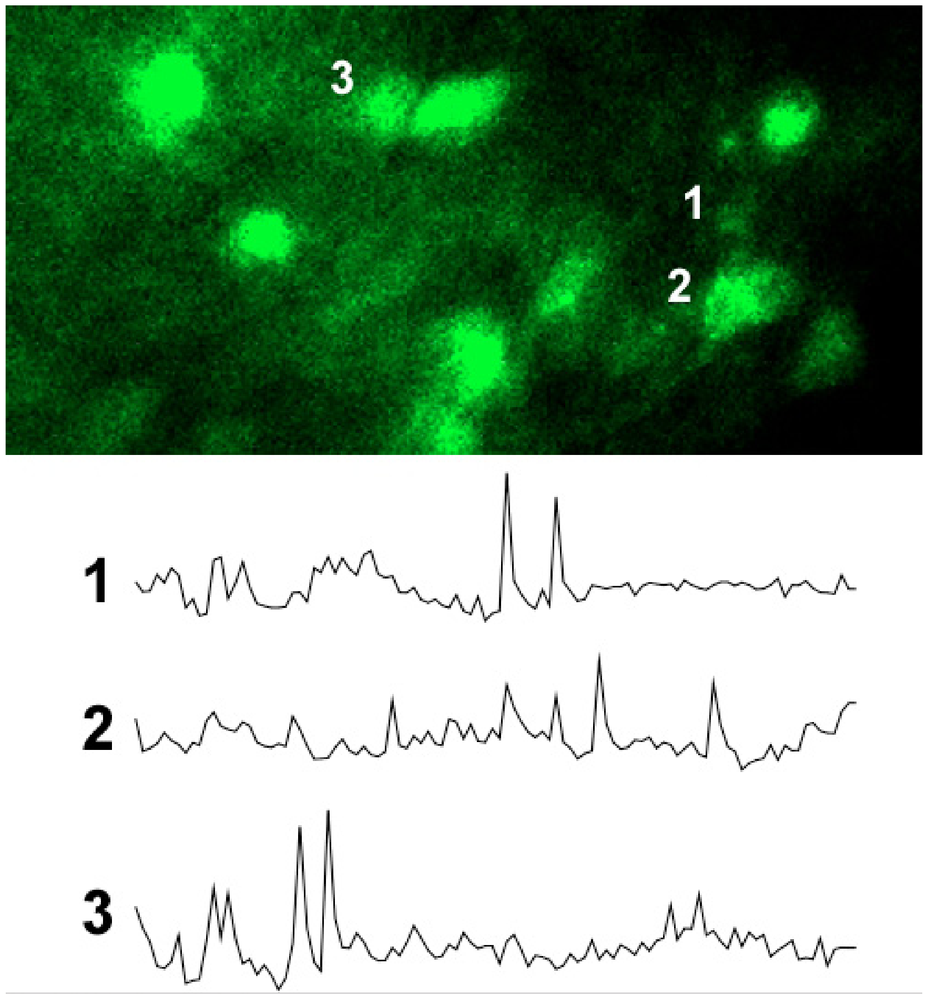


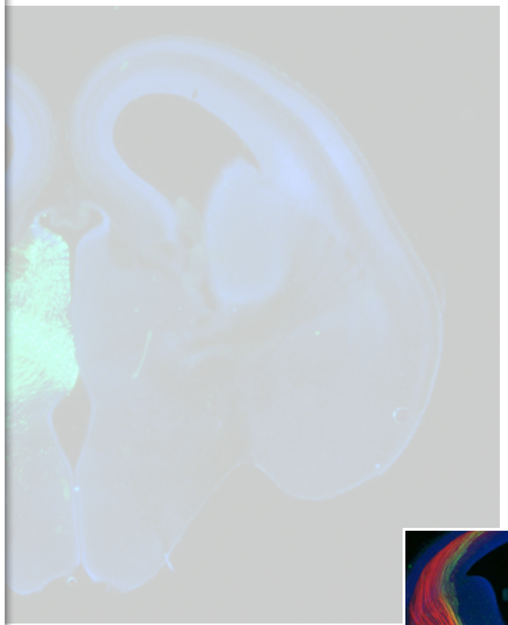
21 Mecanismos celulares y moleculares de las conexiones cerebrales

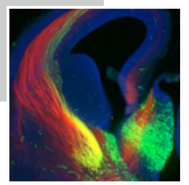
Guillermina López-Bendito CSIC

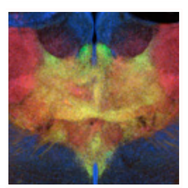
El objetivo general comprender los meca
implicados en la guía ax
axonales del cerebro
nuestro interés se centr
uno de los sistemas axon
talamocortical. El desarroll
requiere del establecimie
topográfica de sus conexi
tálamo dorsal recibe info
proyecta de forma topogr
a la que confiere una mo
de cada área cortical se
organización topográfica
talámicas adquieren u
precisa, permitiendo la g
espaciales específicas a c
el nivel de organización y
talamocortical resulta se
de otros sistemas de pr
central. La hipótesis de
es que la proyección tal
la estructura funcional d
que procesos de re-estab
conexiones de la corteza
mediante mecanismos dep
en el tálamo.

En el laboratorio estam
principales: i) cómo se pr
de la topografía talamo
talamocorticales integran
dar una respuesta de com
son los mecanismos depe
implicados en la guía axo



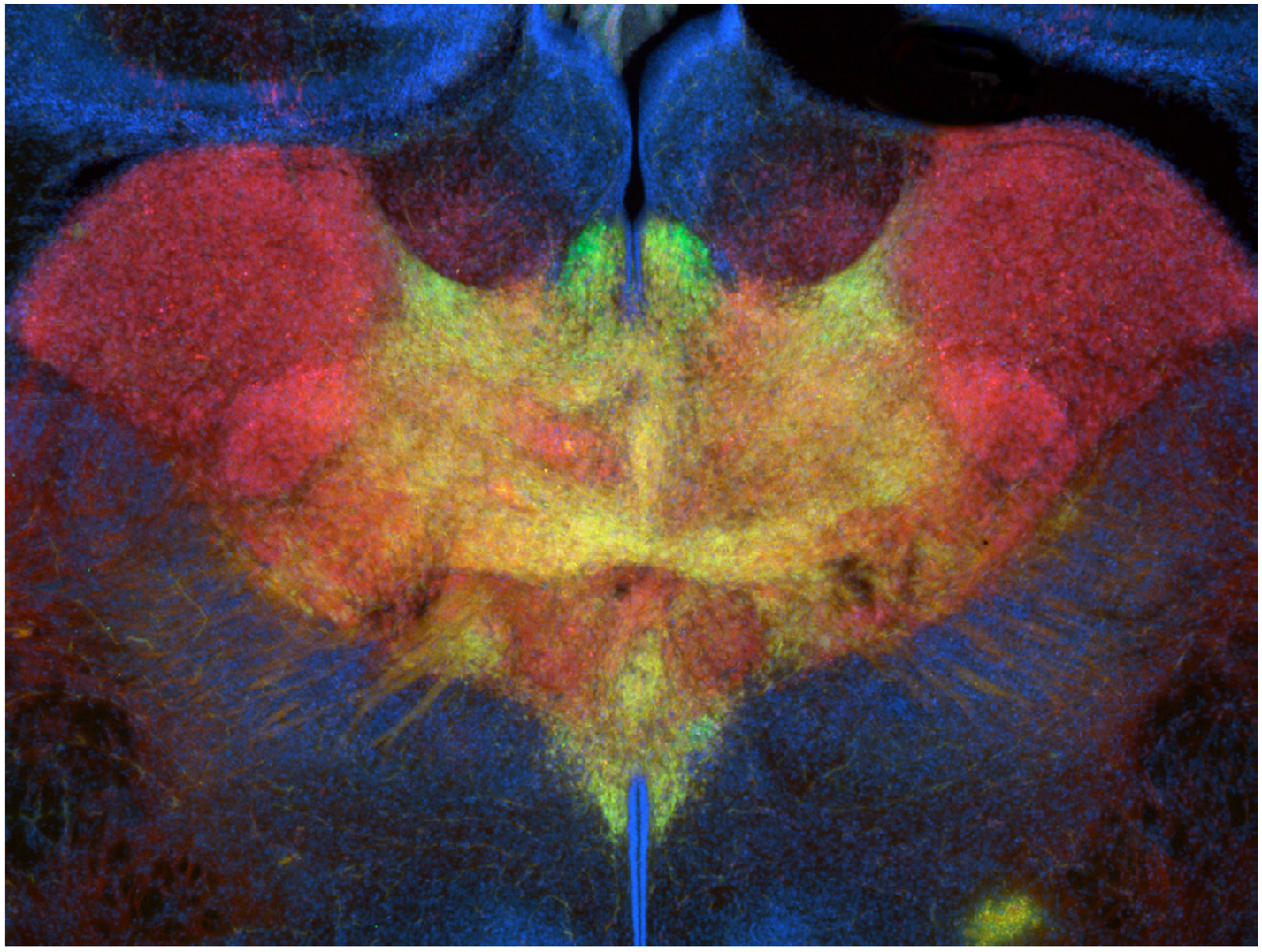




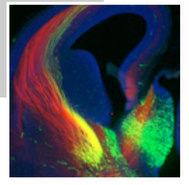


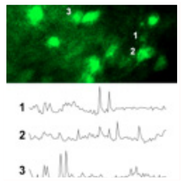
21 Mecanismos celulares y moleculares de las conexiones cerebrales

Guillermina López-Bendito CSIC









22 Neuropsicofarmacologia traslacional de las patologias neurologicas y psiquiatricas

Jorge Manzanares UMH

Investigador Principal
Jorge Manzanares

Investigador Doctor
Carlos Leiva Santana

Predoctoral
Maria Salud García Gutiérrez
Francisco Navarrete Rueda
María Auxiliadora Aracil Fernández
María del Carmen Montesino Vázquez

Personal Técnico
Patricia Rodríguez García
Analía Rico Rodríguez


ARR


FNR


MSGG


MAAF


JM

Neuropsicofarmacologia traslacional de las patologias neurologicas y psiquiatricas

Jorge Manzanares UMH

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 Rehnelt, 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, MS, 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), oi:10.1016/j.neurobiolaging.2009.03.017

García-Gutiérrez, MS, Pérez-Ortiz, JM Gutiérrez-Adan, A., Manzanares, J. Cannabinoid CB2 receptors overexpression results in a depression-resistant endophenotype **British Journal of Pharmacology** 160: 1773-1784 (2010).

Femenía, T., García-Gutiérrez, MS, Manzanares, J. CB1 receptor blockade decreases ethanol intake and associated neurochemical changes using Fawn-Hooded rats. **Alcohol Clinical and Experimental Research** 34(1): 131-141 (2010).

García-Gutiérrez, MS, Manzanares, J. Overexpression of CB2 cannabinoid receptor gene expression results in decreased vulnerability to anxiety and impaired action of alprazolam in mice. **Journal of Psychopharmacology**, 25(1): 111-120 (2011).

Ternianov, A., Pérez-Ortiz, J.M., Solesio, M., García-Gutiérrez, M.S., Ortega, A., Navarrete, F., Leiva, C., Galindo, M., Manzanares, J. Cannabinoid CB2 receptors overexpression reduced vulnerability to 6-OHDA lesion. **Neurobiology of Aging** doi:10.1016/j.neurobiolaging.2010.09.012 (en prensa).

Zoppi, S., García-Bueno, B., Pérez-Nievas, B.G., Madrigal, J.L.M., Manzanares, J. and Leza, J.C. The regulatory role of cannabinoid CB1 receptor in stress-induced excitotoxicity and neuroinflammation. **Neuropsychopharmacology** (en prensa).

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

23 Dinamica y plasticidad de las respuestas corticales

Miguel Maravall CSIC

Investigador Principal
Miguel Maravall

Investigador Doctor
Ana Lía Albarracín
Francisco Martini

Predoctoral
Manuel Molano (con Luis Martínez)
Giovanni Ferrati



ALA

FM



MM



MM

23 Dinamica y plasticidad de las respuestas corticales

Miguel Maravall CSIC

Lundstrom, BN; Fairhall, AL; Maravall, M. (2010) Multiple timescale encoding of slowly varying whisker stimulus envelope in cortical and thalamic neurons in vivo. **J. Neurosci.**, 30: 5071-5077.

Alenda, A; Molano-Mazón, M; Panzeri, S; Maravall, M. (2010) Sensory input drives multiple intracellular information streams in somatosensory cortex. **J. Neurosci.**, 30: 10872-10884.

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.

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 vibrisas 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 vibrisas 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

24 Especificacion y migracion neuronal

Oscar Marín CSIC



Investigador Principal
Oscar Marín

Investigador Doctor
Isabel del Pino (con Beatriz Rico)
Cristina García-Frigola (con Beatriz Rico)
Diego M. Gelman
Cécile Jacques
Caroline Kappeler
Sandra Peregrín
Ramón Pla
S. Ricardo Scott
Carolina Varela
Verona Villar

Predoctoral
Juan A. Sánchez
Manuel Valiente
Gabriele Ciceri
Giorgia Bartolini

Personal Técnico
Pedro Aracil (con Beatriz Rico)
Ángeles Casillas
María Antonio Fernández (con CONSOLIDER SP2 groups)
Trinidad Gil
María Pérez

Administración
Virtudes García



24 Especificacion y migracion neuronal

Oscar Marín CSIC

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.

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, Valdeolmilos 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.

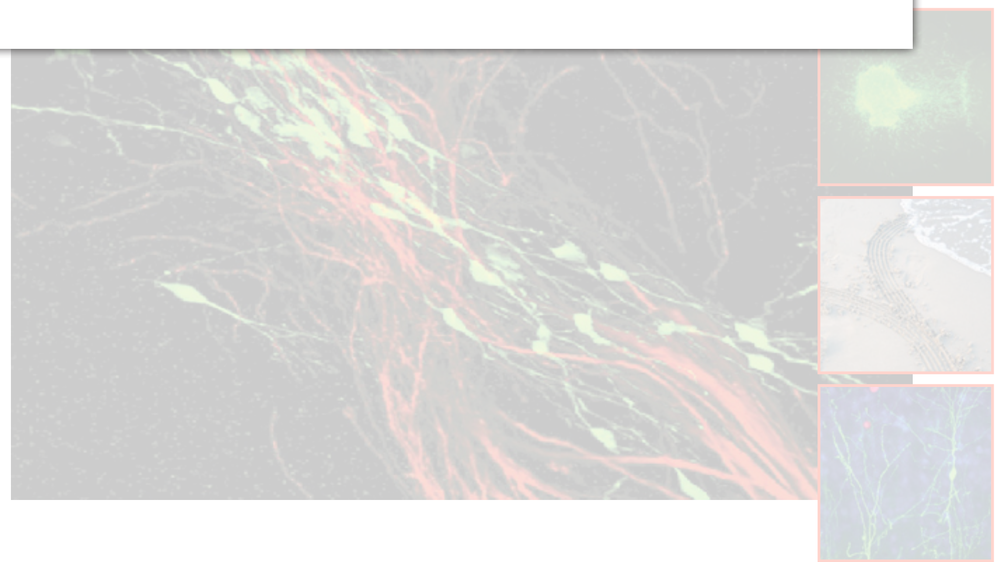
Gelman DM, Martini FJ, Nóbrega-Pereira S, Pierani A, Kessaris N, Marín O (2009) The embryonic preoptic area is a novel source of cortical GABAergic interneurons. **Journal of Neuroscience** 29:9380-89.

Fazzari P, Paternain AV, Valiente M, Pla R, Lujan R, Lloyd K, Lerma J, Marin O, Rico B (2010) Control of cortical GABA circuitry development by Nrg1 and ErbB4 signalling. **Nature** 464:1376-1380.

Sánchez-Alcañiz JA, Haege S, Mueller E, Pla R, Mackay F, Schulz S, López-Bendito G, Stumm R, Marín O (2010) Cxcr7 controls neuronal migration by regulating chemokine responsiveness. **Neuron** 69(1) 77-90.

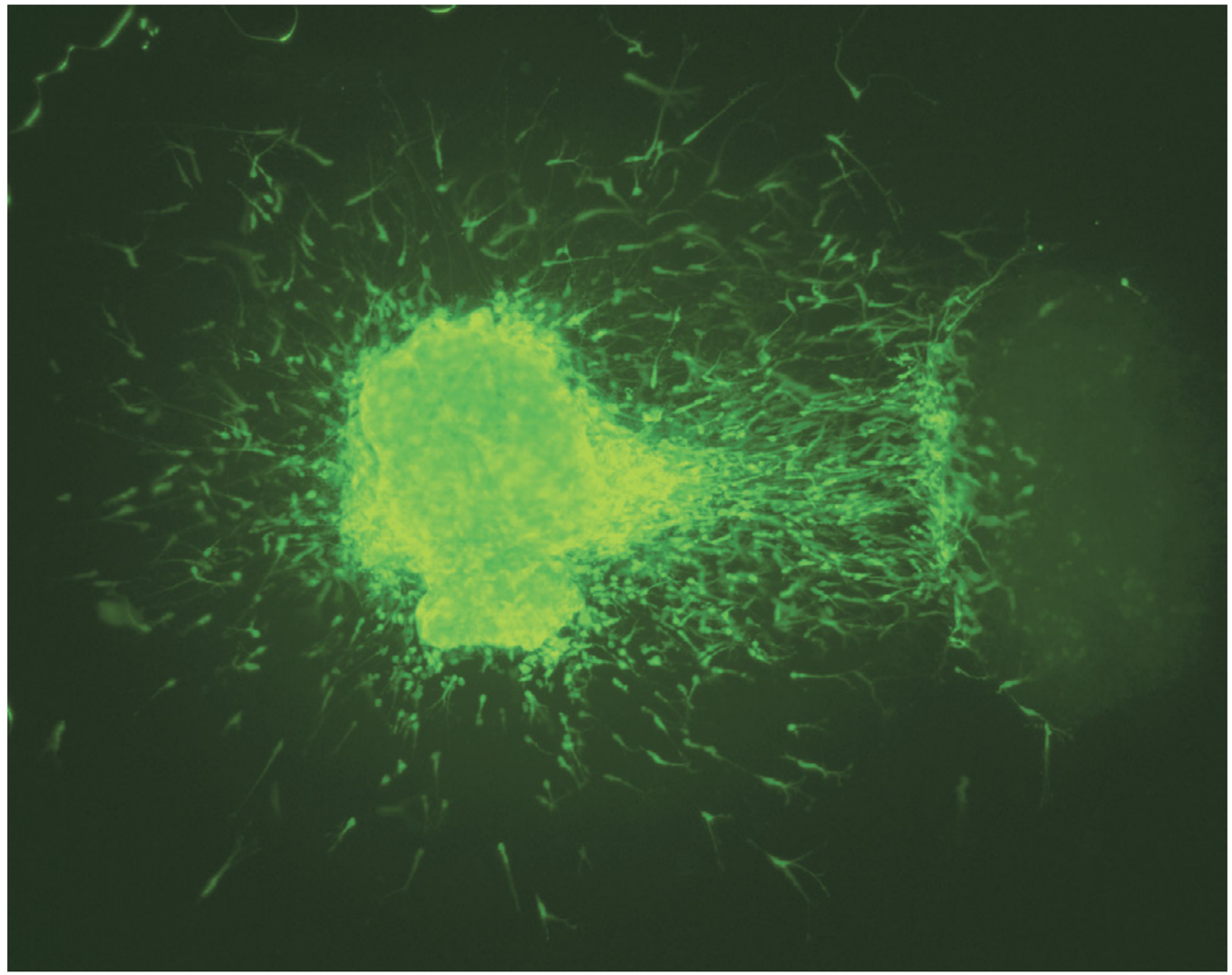
está interesado en entender los mecanismos moleculares que controlan la especificación de las diferentes poblaciones neuronales en el telencéfalo de los mamíferos. En otras palabras, queremos discernir los factores que permiten que existan muchas poblaciones de neuronas diferentes.

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



24 Especificacion y migracion neuronal

Oscar Marín CSIC



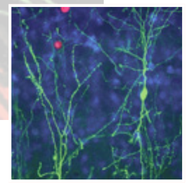
El
el
que
del
estru
de lo
cerel
más
y es
que

nervi
telen
célul
del t
la ma
nacim
princ
poste
un c
deno
está
que
neur
palab
que

norm
en e
su fu
para
proc
en la
que
Así,

plicados en estos procesos.
grupo está interesado en
afecten al desarrollo de las
sto que la disfunción de este
n el origen de enfermedades
como la epilepsia o la
jetivo, estamos generando
que nos permitirán estudiar
blaciones de interneuronas
s generando ratones que
al de una deficiencia de las
cuales esperamos ayuden a
po de neuronas.





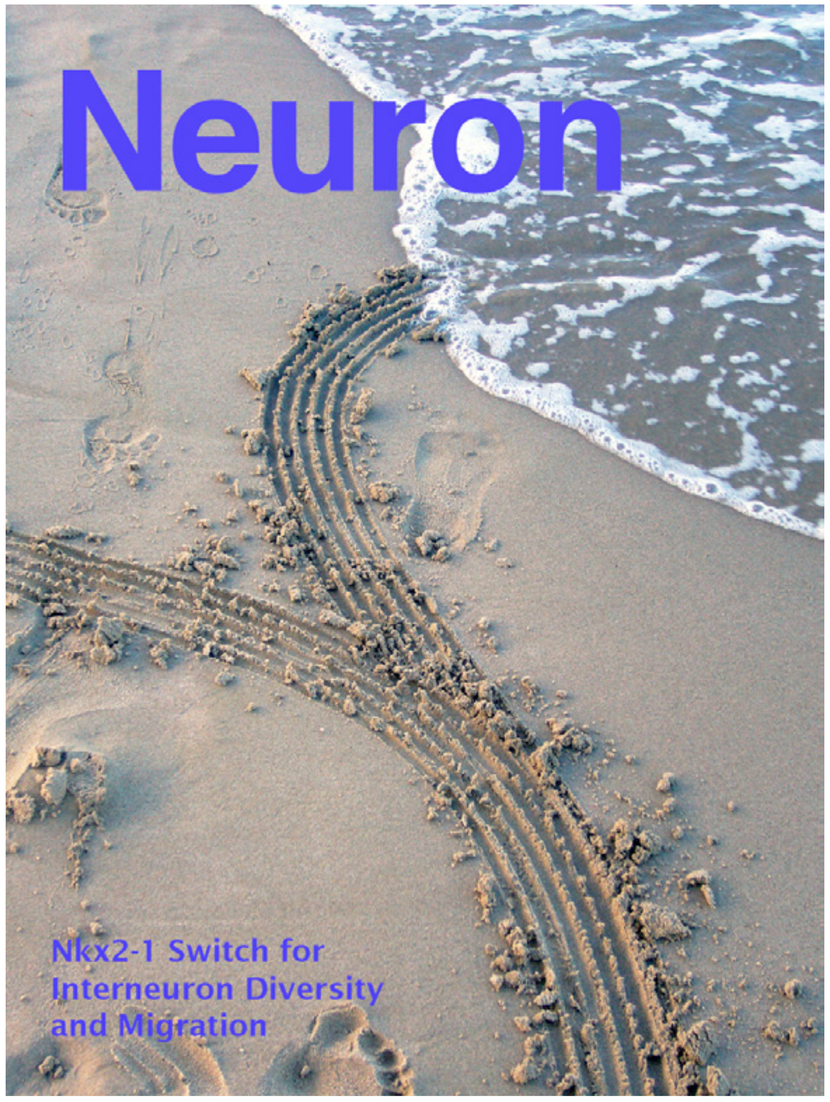
24 Especificacion y migracion neuronal

Oscar Marín CSIC

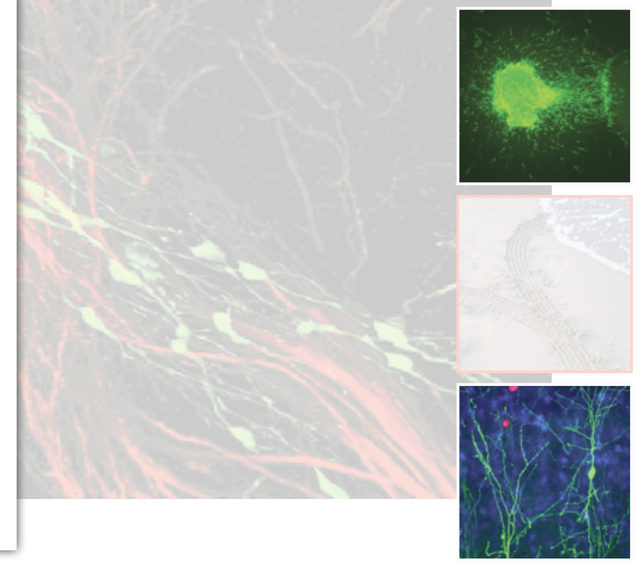
El objetivo general de elucidar los mecanismos que controlan el desarrollo del cerebro, el telencéfalo estructuras fundamentales pa de los mamíferos, como los g cerebral. Por ejemplo, la corte más grande del sistema nervio y es esencial para el desarro que nos distinguen como tale

Tal y como ocurren en nervioso central, la mayor telencéfalo nacen durante células progenitoras localizad del tubo neural, denominada la mayor parte de los casos, nacimiento de una neurona d principales (como el tipo de ne posteriormente, por ejemplo un conocimiento muy limit denominado "especificación está interesado en entender lo que controlan la especificación neuronales en el telencéfalo palabras, queremos discernir que existan muchas poblacion

Además, puesto que las normalmente localizadas a un en el que las neuronas resi su función, las neuronas reci para alcanzar su posición defi proceso de migración neurona en la corteza cerebral, puest que migrar distancias enorme Así, uno de los principales

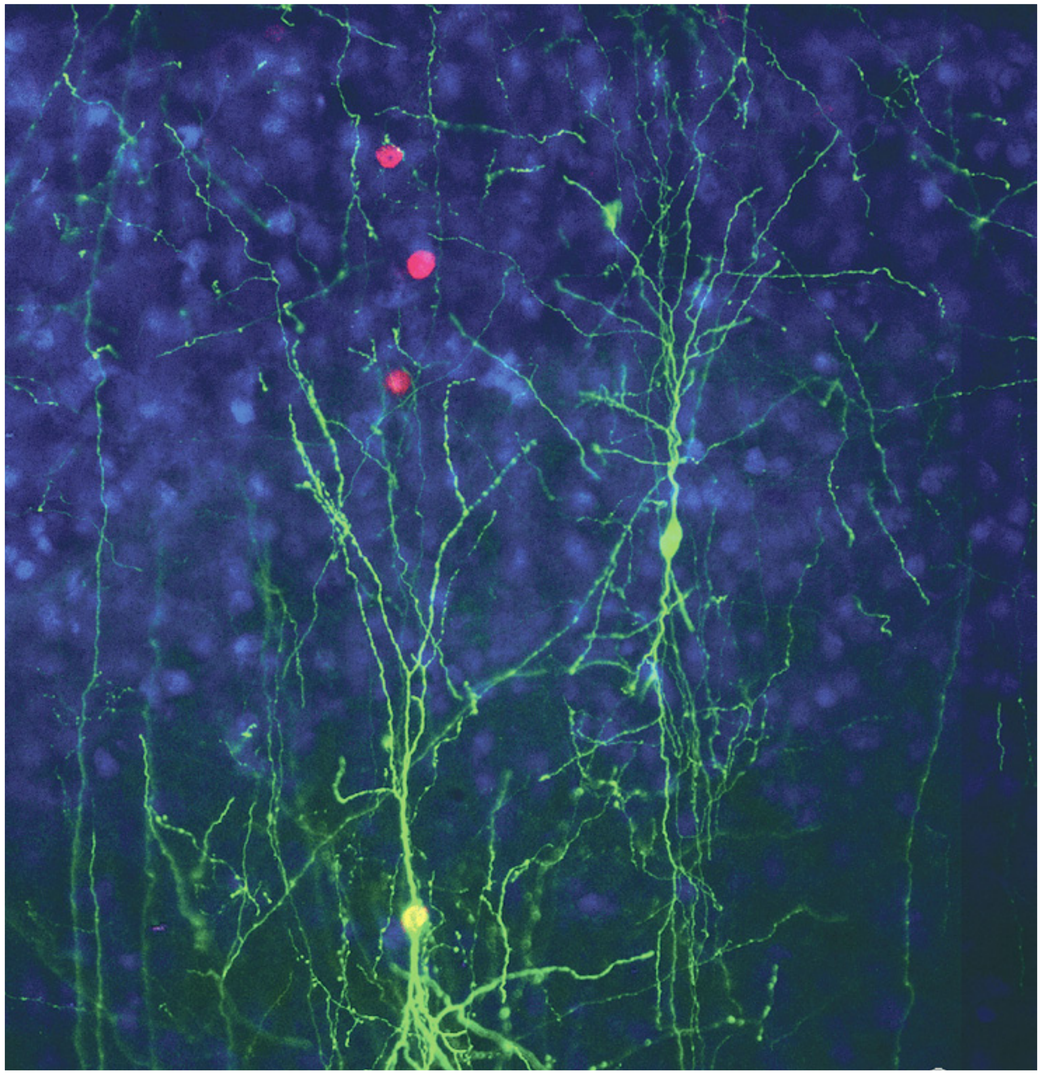


queda de nuevos genes implicados en estos procesos. este contexto, nuestro grupo está interesado en tificar nuevos genes que afecten al desarrollo de las neuronas corticales, puesto que la disfunción de este de neurona parece estar en el origen de enfermedades rológicas y psiquiátricas como la epilepsia o la izofrenia. Con este objetivo, estamos generando s de ratones transgénicos que nos permitirán estudiar rigen de las diferentes poblaciones de interneuronas icales. Además, estamos generando ratones que irán como modelo animal de una deficiencia de las neuronas corticales, los cuales esperamos ayuden a nder la función de este tipo de neuronas.



24 Especificacion y migracion neuronal

Oscar Marín CSIC

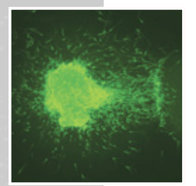


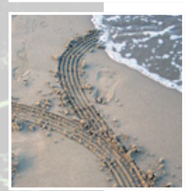
El objetivo genelucidar los me
que controlan el de
del cerebro, el te
estructuras fundame
de los mamíferos, c
cerebral. Por ejempl
más grande del siste
y es esencial para e
que nos distinguen

Tal y como oc
nervioso central, la
telencéfalo nacen
células progenitoras
del tubo neural, der
la mayor parte de l
nacimiento de una n
principales (como el
posteriormente, po
un conocimiento
denominado "espec
está interesado en e
que controlan la espe
neuronales en el tel
palabras, queremos
que existan muchas

Además, puest
normalmente localiz
en el que las neur
su función, las neur
para alcanzar su pos
proceso de migració
en la corteza cereb
que migrar distancia
Así, uno de los p

nuevos genes implicados en estos procesos.
exto, nuestro grupo está interesado en
evos genes que afecten al desarrollo de las
s corticales, puesto que la disfunción de este
na parece estar en el origen de enfermedades
y psiquiátricas como la epilepsia o la
Con este objetivo, estamos generando
nes transgénicos que nos permitirán estudiar
as diferentes poblaciones de interneuronas
demás, estamos generando ratones que
o modelo animal de una deficiencia de las
s corticales, los cuales esperamos ayuden a
nción de este tipo de neuronas.





25 Laboratorio de Neurociencia Visual

Luis M. Martínez CSIC

Investigador Principal
Luis M. Martínez.

Predoctoral
Diego Alonso Pablos
Isabel Benjumeda Wijnhoven
Manuel Molano Mazón (con Miguel Maravall)

Técnicos de Laboratorio
Joaquín Márquez Bugella



LMM



JMB



DAP



IBW



MMM

Laboratorio de Neurociencia Visual

Luis M. Martínez CSIC

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

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

Hirsch JA, Martinez 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.

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

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

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

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

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

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

26 Embriologia experimental

Salvador Martínez UMH
Constantino Sotelo UMH

Investigador Principal
Salvador Martínez
Constantino Sotelo
Eduardo de Puelles
Diego Echevarria

Investigador Doctor
Arancha Botella
Carlos Bueno
Elisabetta Caspani
Philip Crossley
Teresa Escamez
Raquel Garcia
Jonathan Jones
Almudena Martinez
Ana Isabel Pombero
Carolina Redondo
Mari Carmen Viso
Diego Pastor

Predoctoral
Ivan Crespo
Valentina Cuccioli
Jesus Jaramillo
Jesus Martínez López
Nora Mecklenburg
Juan Antonio Moreno
Maria Navarro
Ariadna Perez
Carmina Ramirez

Administración
Maria Jesús Arencibia

Personal Técnico
Olga Bahamonde
Paloma Gomez Morgan
Mónica Rodenas
Aurelia Torregrosa
Alicia Estirado


SM


JJ AM RG AIP CR IC CB VC PGM AB EdP DE OB AT AE MR JML MJA PB MN NM JAM


CS

Embriologia experimental

Salvador Martínez UMH
Constantino Sotelo UMH

Crossley, P.H., Martinez S. and Martin, G.R. (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.

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

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". **Journal of Comparative Neurology** 506: 240-262

Di Meglio, T., Nguyen-Ba-Charvet, K., Tessier-Lavigne, M., Sotelo, C. and Chedotal, A. (2008) "Molecular mechanisms controlling midline crossing by precerebellar neurons". **Journal of Neuroscience** 28: 6285-6294

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, Martinez S, Lupski JR, Reiner O. (2009) "Increased LIS1 expression affects human and mouse brain development" **Nat. Genet.** 41:168-77.

Mashimo, T., Hadjebi, O., Amair-Pinedo, F., Tsurumi, T., Langa, F., Serikawa, T., Sotelo, C., Guenet, J.L. and Rosa, J.L. (2009) "Progressive Purkinje cell degeneration in tambaleante mutant mice is a consequence of a missense mutation in HERC1 E3 ubiquitin ligase." **PLoS Genet.** 5(12):e1000784. Epub 2009 Dec 24.

Garcia-Lopez R, Martinez S. (2010) "Oligodendrocyte precursors originate in the parabasal band of the basal plate in prosomere 1 and migrate into the alar prosencephalon during chick development". **Glia**. 58:1437-50.

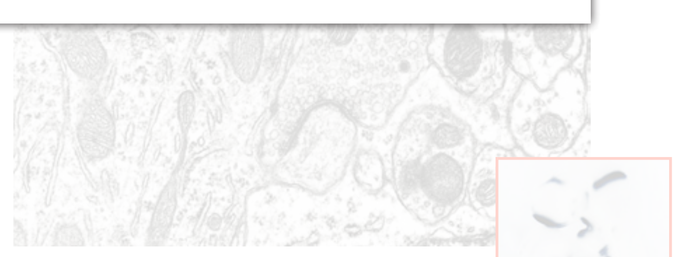
Jones J, Jaramillo-Merchán J, Bueno C, Pastor D, Viso-León M, Martínez S. (2010). "Mesenchymal stem cells rescue Purkinje cells and improve motor functions in a mouse model of cerebellar ataxia". **Neurobiol Dis.** 40:415-23.

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.

de la oliva inferior origen de las fibras trepadoras. Nuestros estudios se focalizan sobre todo el estudio del control molecular de la decisión que adoptan las neuronas olivares sobre si cruzar o no la línea media ventral del tallo del encéfalo, durante su migración y crecimiento axonal.

Células Madre: estamos desarrollando modelos experimentales que permiten demostrar la potencialidad neurotrófica 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



26 Embriologia experimental

Salvador Martínez UMH
Constantino Sotelo UMH

Nuestros estudios se ce
investigación:

Embriología Experimental
en embriones de ratón y po
factores celulares y molecular
de regionalización, compartir
diferenciación y migración ce
Central. Nos centramos en
moleculares que controlan
morfogenética de los organi
encéfalo. Nuestros trabajos
de acción de moléculas señali
Fgfs en el organizador ístmic
intratalámica (ZLI) y el or
Estudiamos el origen neuroe
de las células neurales en
telencéfalo, asi como de sus

Metodologías experim
interespecíficos de neuroep
codorniz y pollo. (ii) El cultiv
permite acceder a manipulac
sobre embriones de mam
genéticamente alterados.

Neurogenética: estudiamos
importantes en la organizaci
a lo largo del desarrollo. E
es parte de un proyecto
que pretende analizar a gr
genes en el encéfalo de ma
desarrollo y la vida adulta
Las manipulaciones experim
mutaciones por recombinaci
completar los estudios del pa

odegenerativas (ataxia cerebelo espinal y esclerosis
al amiotrófica) estamos observando que las células
e hematopoyéticas tienen un efecto trófico y
almente regenerativo.



27 Fisiopatologia de los movimientos celulares en vertebrados

M. Angela Nieto CSIC



Investigador Principal
M. Angela Nieto

Investigador Asociado
Joan Galcerán

Investigador Doctor
Jose Manuel Mingot
Fabiana Heredia de Oliveira
María Teresa Grande
Elisa Guida
Oscar Ocaña
Eva Rodriguez-Aznar
Sonia Vega

Predoctoral
Juan Manuel Fons
Rebeca Córcoles

Estudiante
Rebeca Blázquez Durán

Personal Técnico
Diana Abad
Josepa Chuliá
Cristina López
Mireille Tora

Administración
Sonia Martin





27 Fisiopatologia de los movimientos celulares en vertebrados

M. Angela Nieto CSIC

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., Martinez-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.

De Frutos, C.A., Dacquin, R., Vega, S., Jurdic, P., Machuca-Gayet, I. and Nieto, M.A. (2009). Snail1 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.

Franco, D.L., Mainez, J., Vega, S., Sancho, P., Murillo, M.M., de Frutos, C.A., del Castillo, G., López-Blau, C., Fabregat, I. and Nieto, M.A. (2010) Snail1 suppresses TGF-b-induced apoptosis and is sufficient to trigger EMT in adult hepatocytes. **J. Cell Sci.** 123, 3467-3477.

Rodriguez-Aznar, E. and Nieto, M.A (2010). Repression of Puma by Scrtach2 is required for neuronal survival during embryonic development. **Cell Death Diff.** In press

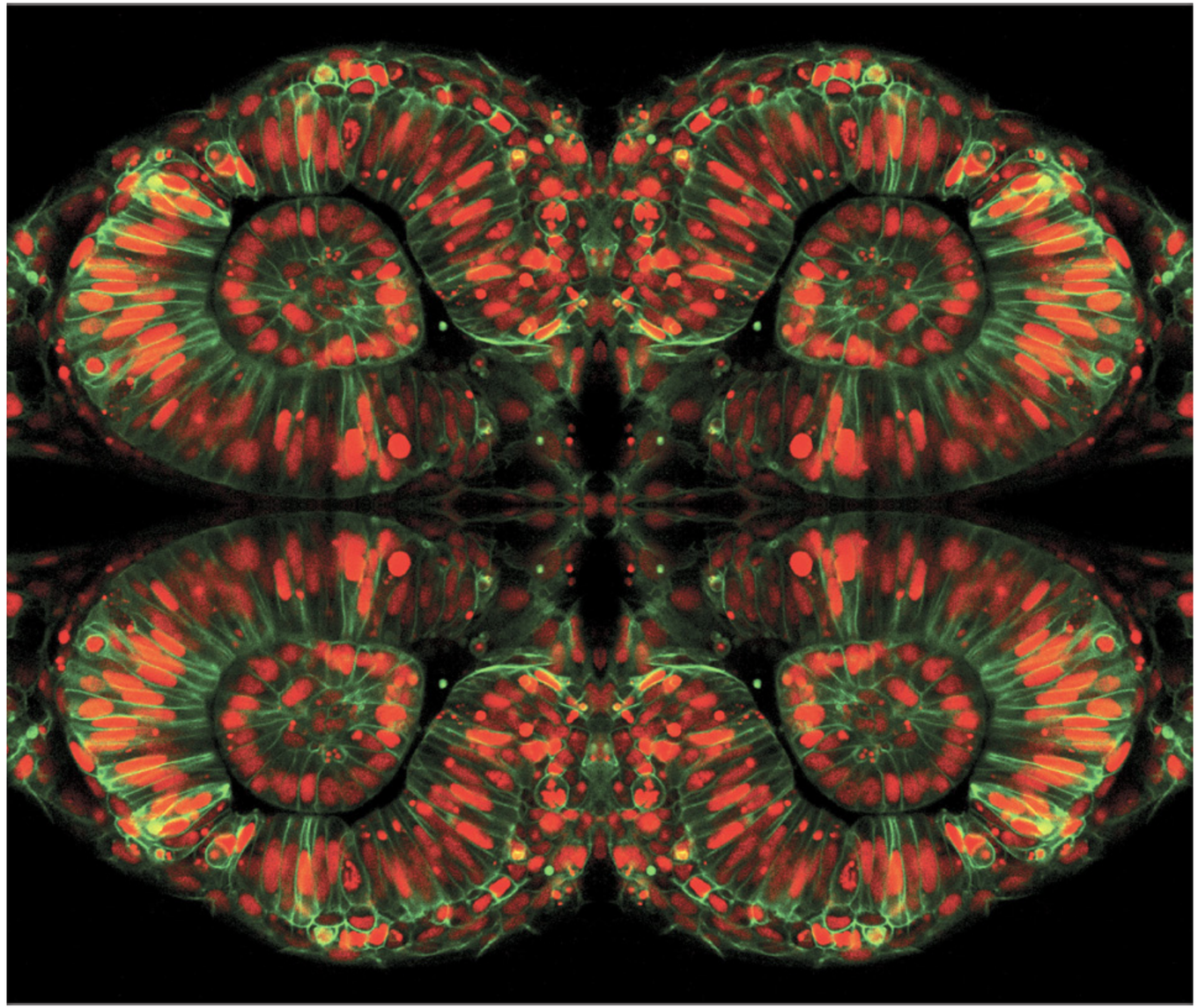
Nuestro análisis filogenético de la familia Snail nos ha permitido describir a otros genes muy relacionados, los genes Scratch, que juntos constituyen un subgrupo independiente dentro de los factores de transcripción del tipo C2H2. Por una parte, hemos trazado el origen de la superfamilia Snail/Scratch 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

de muestras de pacientes con las patologías asociadas.



27 Fisiopatologia de los movimientos celulares en vertebrados

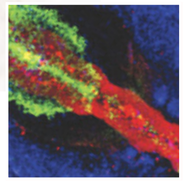
M. Angela Nieto CSIC

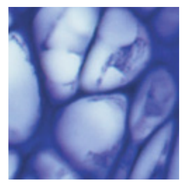


Dur
co
embrio
Hemos
de fact
el desa
mesod
en el e
en el a
patolog
en la p
riñón
hemos
en el si
como
encont
de los
y por
vertien
sistema
crecim
de ena
genera

Nuest
ha per
los ge
indepe
del tip
de la s
sufrió
comú
los Bila
otra pa
nuclea





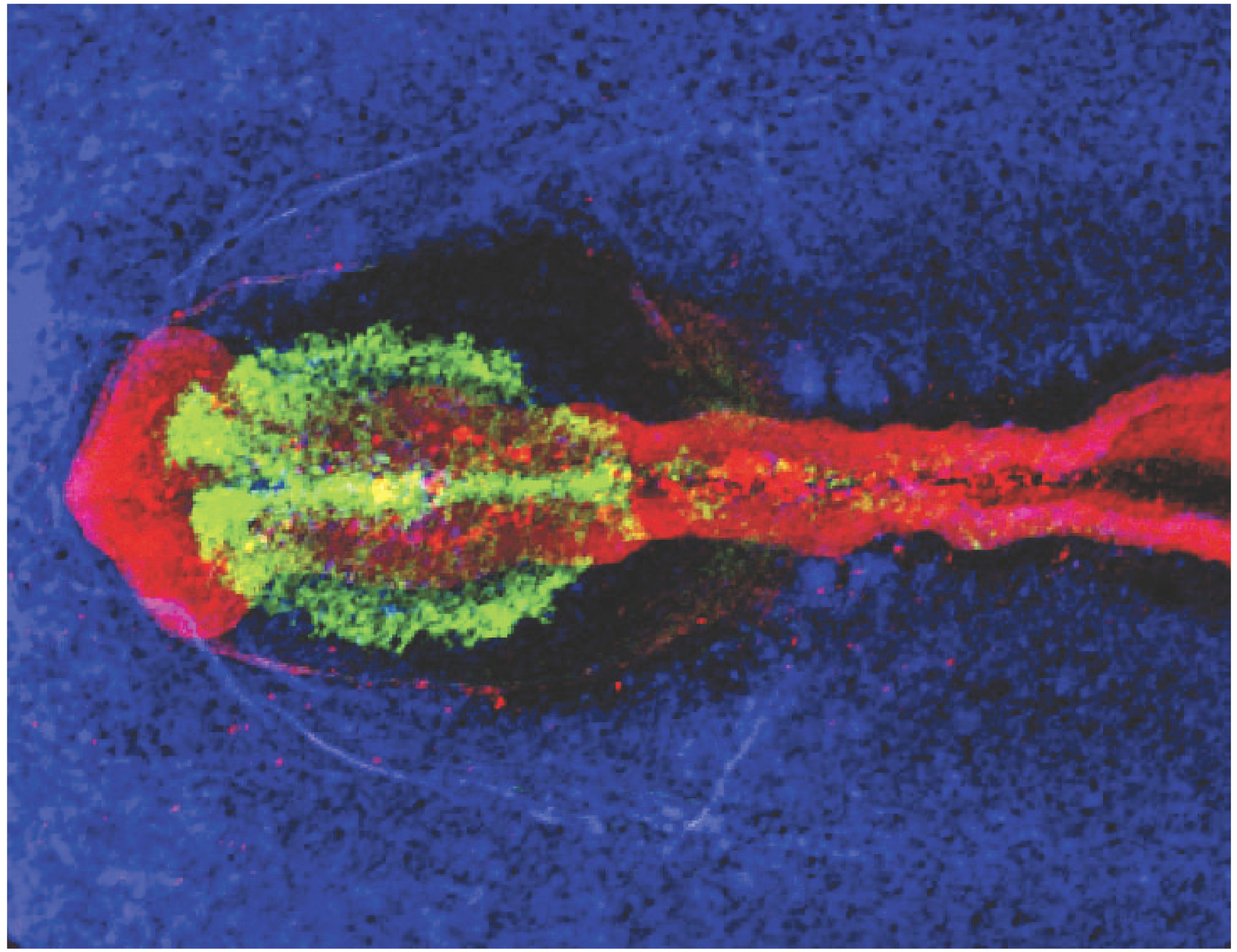


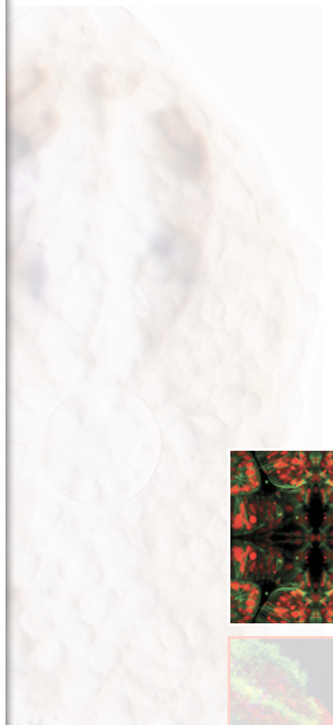
27 Fisiopatologia de los movimientos celulares en vertebrados

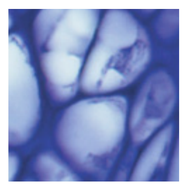
M. Angela Nieto CSIC

Dura
com
embrion
Hemos i
de facto
el desar
mesoder
en el em
en el adu
patologí
en la pro
riñón or
hemos e
en el sist
como er
encontra
de los hu
y por ot
vertiente
sistema
crecimie
de enani
genera c

Nuestro
ha perm
los gene
indepen
del tipo
de la su
sufrió u
común c
los Bilat
otra par
nuclear

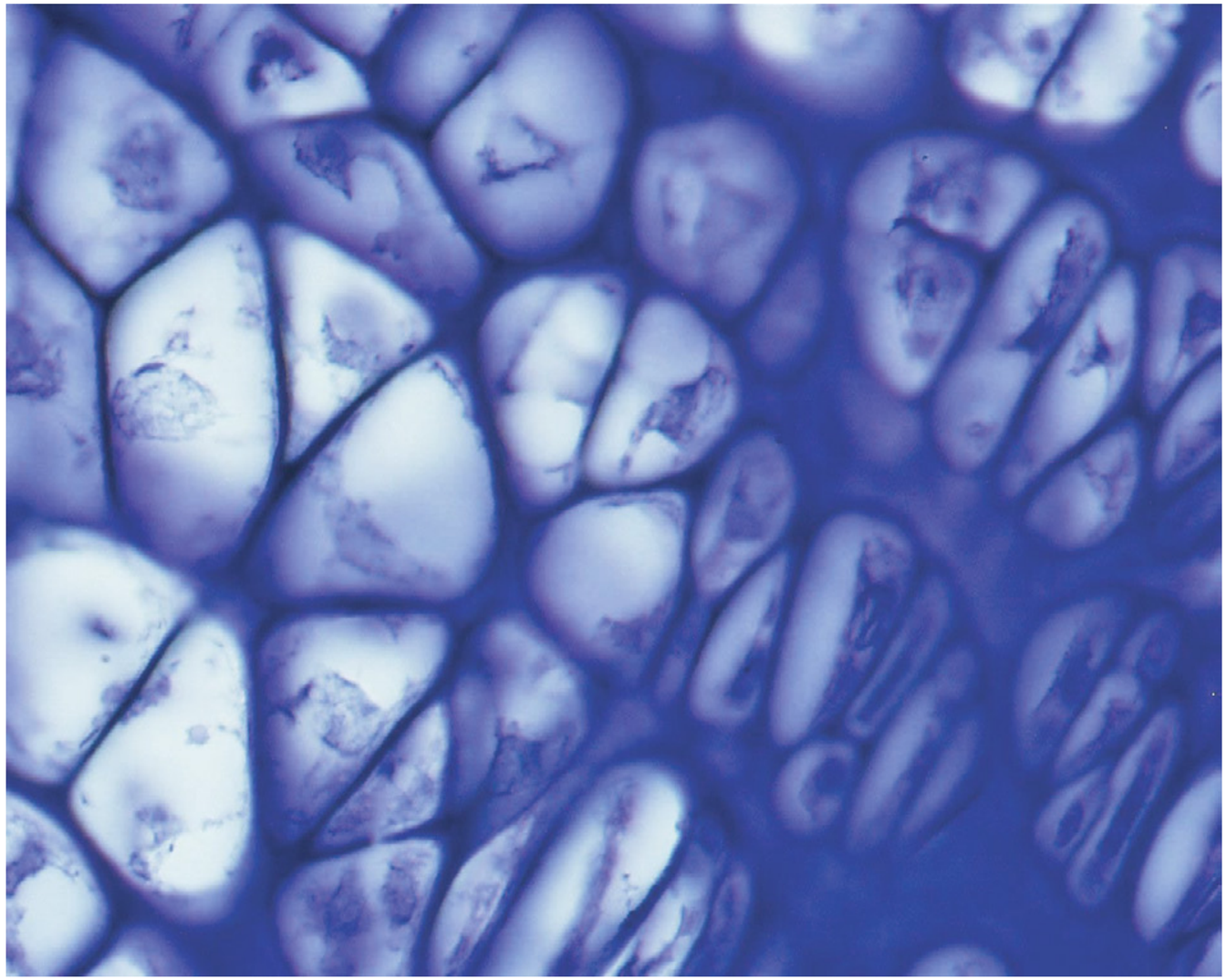






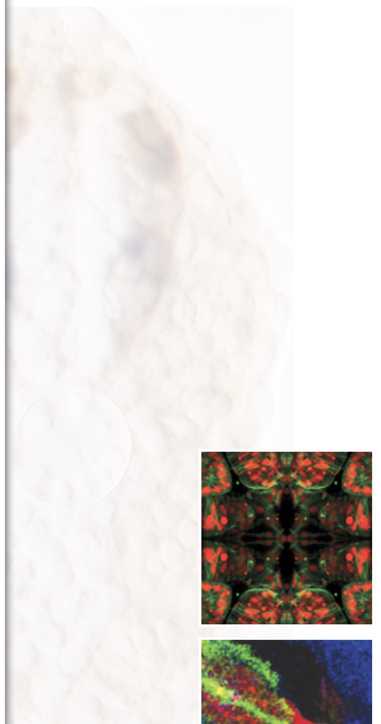
27 Fisiopatologia de los movimientos celulares en vertebrados

M. Angela Nieto CSIC



D
embr
Hemo
de fa
el de
meso
en el
en el
patol
en la
riñón
hemo
en el
como
encon
de los
y por
vertie
sisten
crecin
de en
gener

Nues
ha pe
los ge
indep
del ti
de la
sufrió
comú
los Bi
otra p
nucle



28 Formacion y refinamiento de los circuitos neurales

Beatriz Rico CSIC

Investigador Principal
Beatriz Rico

Investigador Doctor
Isabel Del Pino (con Oscar Marín)
Pietro Fazzari (con Oscar Marín)
Cristina García Frigola (con Oscar Marín)

Predoctoral
Mariola R. Chacón
Ana Navarro
Carlos Sánchez

Personal Técnico
Diana Baeza



BR



AN



DB



CGF

Formacion y refinamiento de los circuitos neurales

Beatriz Rico CSIC

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

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

Sánchez-Huertas and Rico B*. BDNF/TrkB signaling controls the maturation of the GABAergic synapses via transcriptional regulation of GAD65. **Cerebral Cortex**. on line, August 25, doi:10-1093 (2010). * corresponding author.

Fazzari F., Paternain A.V., Valiente M., Pla R., Luján R., Lloyd K., Lerma L., Marín M.* Rico B*. Control of cortical GABAergic circuitry development by Nrg1/ErbB4 signalling. **Nature**, 464, 1376-1380 (2010).* corresponding authors.

Chacón M.R., Fernández G., Rico B*. Focal adhesion kinase mediates axonal remodeling by linking Semaphorin 3A signaling with the cytoskeleton. **Molecular Cellular Neuroscience**, 44: 30-41 (2010). * corresponding author.

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.

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

Javier Sáez Valero UMH

Publicaciones Seleccionadas
Personal

Investigador Principal
Javier Sáez Valero

Investigador Doctor
Mª Salud García
Inmaculada Cuchillo Ibañez

Predoctoral
Valeria Balmaceda
Maria Letizia Campanari

Personal Técnico
Carol Serra Basante





JS

Mecanismos moleculares alterados en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias

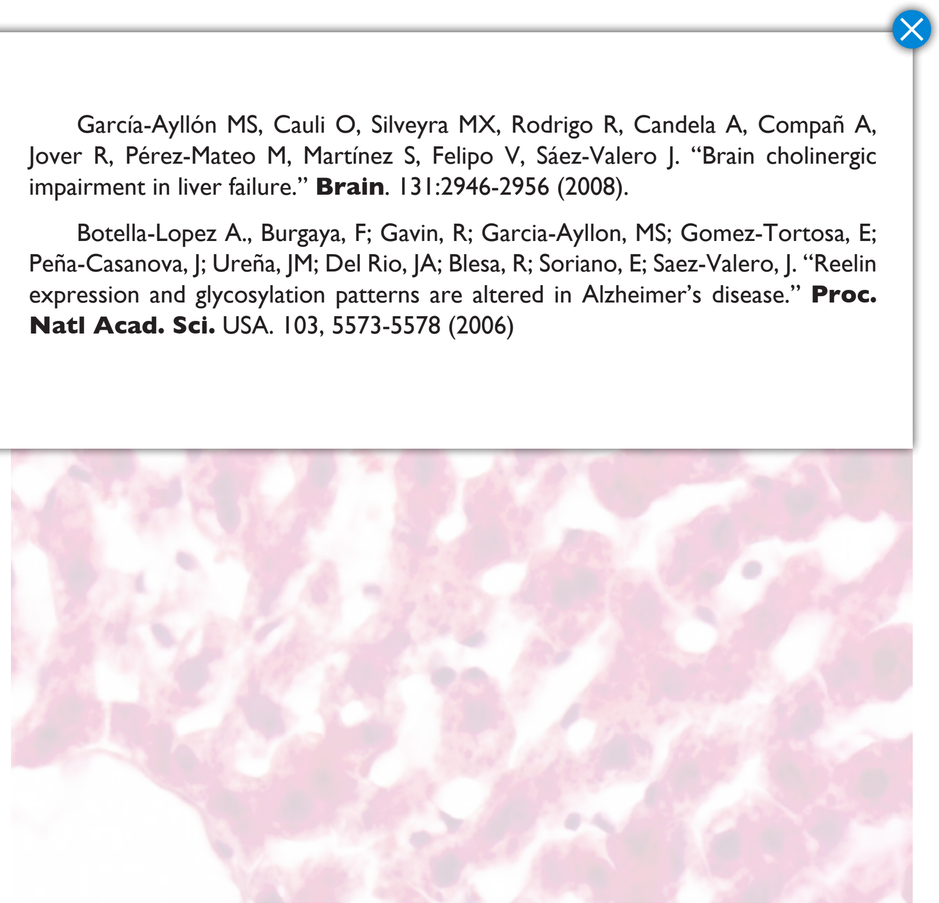
Javier Sáez Valero UMH

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 β-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.



Botella-López A, Cuchillo-Ibañez I, Cotrufo T, Mok SS, Li Q-X, Barquero M-S, Dierssen M, Soriano E, Sáez-Valero J. Altered glycosylation of Reelin in Alzheimer's disease is induced by β-amyloid. **Neurobiol Dis** 37:682-691 (2010).

García-Ayllón MS, Riba-Llena I, Serra-Basante C, Alom J, Boopathy R, Sáez-Valero J. Altered levels of acetylcholinesterase in Alzheimer plasma. **PLoS One** 5:e8701 (2010).

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, Felipo V, Sáez-Valero J. "Brain cholinergic impairment in liver failure." **Brain**. 131:2946-2956 (2008).

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

30 Biofisica y farmacologia de canales ionicos

Francisco Sala UMH
Salvador Sala UMH

Investigador Principal
Francisco Sala
Salvador Sala

Predoctoral
Jose A. Bernal
Philip Wikman

Personal Técnico
José Mulet



JM



SS



FS

Biofisica y farmacologia de canales ionicos

Francisco Sala UMH
Salvador Sala UMH

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 a7 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** 103, 725-735

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. **Journal of Neurochemistry** 104, 719-730

Bernal, J.A. 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 Letters** 583, 1045-1051

Aldea, M., Castillo, M.; Mulet, J., Sala, S., Criado, M., Sala, F. (2010) Role of the extracellular transmembrane domain interface in gating and pharmacology of a heteromeric neuronal nicotinic receptor . **Journal of Neurochemistry** 113, 1036-1045

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.

31 Neurogenetica molecular

Francisco Tejedor CSIC

Investigador Principal
Francisco Tejedor

Predoctoral
Guillermo Jofre
Edgar Ulin Avila
Roberto Narducci

Personal Técnico
Rodrigo Barriuso Porras
Esther Llorens
Jitka Hájková





31 Neurogenetica molecular

Francisco Tejedor CSIC

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

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

B. Hämmerle., Carnicero, A., Elizalde, C., Cerón, J., Martínez, S., Tejedor, FJ. (2003). Expression patterns and subcellular localization of the Down Syndrome candidate protein MNB/DYRK1A suggest a role in late neuronal differentiation. **Eur. J. Neurosci.**, 17: 2277-86.

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

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

N. Göckler, G. Jofre, C. Papadopoulos, U. Soppa, F J. Tejedor, and W. Becker (2009)Harmine specifically inhibits protein kinase DYRK1A and interferes with neurite formation. **FEBS J.** 276(21):6324-37.

JA. Troca-Marín, A Alves-Sampaio, FJ. Tejedor, and ML Montesinos (2010) Local translation of dendritic RhoA revealed by an improved preparation of mouse forebrain synaptoneurosomes. **Mol. Cel. Neurosci.** 43(3):308-14.

F.J. Tejedor and B. Hämmerle (2010) MNB/DYRK1A as a multiple regulator of neuronal development **FEBSJ** 277

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 neurodegeenración. Dado que el SD se genera por

32 Senalizacion celular durante la migracion neuronal

Miguel Valdeolmillos UMH
Fernando Moya UMH

Investigador Principal
Miguel Valdeolmillos
Fernando Moya

Predoctoral
Francisco Martini
Sarah Mertens



FM

SM



FM



MV

Senalizacion celular durante la migracion neuronal

Miguel Valdeolmillos UMH
Fernando Moya UMH

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

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

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

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

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.

F. Martini, M. Valiente, G. López Bendito, G. Szabó, F. Moya, M. Valdeolmillos1 & O. Marín1 (2009). Biased selection of leading process branches mediates chemotaxis during tangential neuronal migration. (1 corresponding authors). **Development** 136, 41-50.

F. Martini & M. Valdeolmillos (2010). Actomyosin Contraction at the Cell Rear Drives Nuclear Translocation in Migrating Cortical Interneurons. **The Journal of Neuroscience** 30, 8660–8670.

niveles de calcio intracelular. Uno de nuestros objetivos consiste en determinar su papel en los mecanismos de ensamblaje y desensamblaje de los componentes del citoesqueleto, mas concretamente en la dinámica de la interacción actina-miosina.

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.

