

**SIMPOSIO INTERNACIONAL**

*International Symposium*

**Comprender y reprogramar  
los trastornos visuales del  
desarrollo: desde la anoftalmia  
hasta las deficiencias corticales**

*Understanding and reprogramming  
developmental visual disorders: from  
anophthalmia to cortical impairments*



Madrid, 30 y 31 de enero de 2020

*Madrid, January, 30 and 31, 2020*

**ciberer**

Centro de Investigación Biomédica en Red

**Enfermedades Raras**



**CSIC**

CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

**FUNDACIÓN RAMÓN ARECES**

## Introducción

Una gran parte del comportamiento de los mamíferos depende de la percepción visual y, por lo tanto, del establecimiento de conexiones aferentes y eferentes apropiadas entre las diferentes regiones del sistema nervioso central (SNC) que juntas forman el sistema visual. El sistema visual se compone, principalmente, de tres estructuras: el ojo (con su componente neural, la retina), el tálamo y la corteza visual, que están conectados con precisión. La retina está conectada al núcleo geniculado lateral talámico (LGN) por los axones de las células ganglionares de la retina, que se extienden a lo largo del nervio óptico, el quiasma y el tracto (vía visual proximal). Las neuronas del LGN, a su vez, proyectan a la corteza visual primaria, formando la radiación óptica (vía secundaria). La corteza visual primaria proyecta de vuelta hacia el LGN y forma extensos circuitos con otras áreas corticales, manteniendo la coordinación entre la percepción visual y otros comportamientos. La red integrativa resultante proporciona una información óptima para responder a la información visual externa que nos rodea. Fallos en la especificación de las regiones cerebrales involucradas en la recepción o el procesamiento de esta información, así como las alteraciones en su conectividad conducen a trastornos visuales del neurodesarrollo (NDVD), que son en gran medida incurables. Este pobre éxito terapéutico está asociado, al menos en parte, con el origen más común de la enfermedad: el deterioro de la función de genes específicos durante el desarrollo embrionario. Los síntomas, y por lo tanto el diagnóstico, se manifiestan sin embargo después del nacimiento o en la infancia/adolescencia, cuando el cerebro ya ha llegado a una organización consolidada, que hace los enfoques terapéuticos inviables. Las NDVD son enfermedades raras con una frecuencia de alrededor de 2.4 por cada 10.000 recién nacidos, pero los bebés afectados sufren trastornos importantes que, a menudo, perturban su desarrollo general. Las NDVD tienen orígenes genéticos heterogéneos que, sin embargo, conducen con frecuencia a características

morfológicas comunes, como la reducción en el número de neuronas, heterotopías, defectos en la ramificación neuronal y conectividad, así como a importantes defectos neurológicos que, además de visión deficiente o ausente, pueden incluir epilepsia, déficits intelectuales o comportamiento social anormal, unas características comunes a otras enfermedades raras del neurodesarrollo. Por lo tanto, las enfermedades NDVD representan una carga social importante, desafortunadamente poco estudiada y no resuelta.

Hay dos clases de NDVD según su origen anatómico primario. La primera clase incluye trastornos que afectan la vía visual anterior. Ejemplos destacados son malformaciones graves del ojo que conducen a la pérdida parcial o total de la visión, conocidas como microftalmia, anoftalmia y coloboma (MAC). En muchos casos, los análisis genéticos de las MAC han identificado mutaciones heterocigóticas en genes fundamentales para el desarrollo del sistema nervioso pero que resultan en fenotipos de enfermedad restringida. La segunda clase de NDVD, colectivamente denominada discapacidad visual cerebral (CVI), se compone de condiciones heterogéneas (restringidas/leves a generalizadas/severas) que afectan la vía visual posterior, en ausencia de defectos anteriores. La prosopagnosia congénita hereditaria (la incapacidad de reconocer rostros familiares) es un ejemplo de CVI leve, mientras que otras formas más graves muestran retrasos en el desarrollo y/o discapacidad intelectual. Desafortunadamente, más allá de la identificación de algunas causas genéticas y una descripción parcial de los fenotipos relacionados, estamos lejos de comprender cómo un defecto en cualquiera de las estructuras visuales impacta en los territorios visuales restantes o incluso en todo el cerebro. Además, desconocemos cómo el cerebro se adapta a estos defectos y cómo podemos usar esta plasticidad. Una limitación para encontrar respuestas a estos problemas es la disponibilidad de modelos animales adecuados.

En los últimos años, los esfuerzos de investigaciones coordinadas financiadas con fondos europeos han comenzado a llenar este vacío para identificar nuevos candidatos genéticos que expliquen las NDVD, así como para diseñar nuevos modelos animales que permitan abordar las preguntas anteriores, proporcionando información sobre la reorganización cerebral general después de alteraciones genéticas en regiones cerebrales específicas. Esta investigación también ha fomentado estudios en muestras humanas y ha abierto caminos terapéuticos a través de la reprogramación celular in vitro e in vivo. Este simposio está diseñado para ser un foro de discusión sobre los más recientes progresos en NDVD y, a su vez, llamar la atención de la sociedad sobre esta clase de enfermedades raras olvidadas. El Simposio se vertebra sobre dos de las columnas fundamentales que sustentan la formación de circuitos visuales: 1) la existencia de módulos conservados de redes genéticas que instruyen la especificación de los diferentes territorios visuales y el ensamblaje de sus circuitos; 2) la posibilidad de reparar el cerebro a través de los últimos avances en la reprogramación de linaje in vivo que puede permitir reemplazar componentes defectuosos o incluso ausentes del circuito, y aumentar la plasticidad neuronal, para posiblemente tratar las NDVD en el futuro. Líderes en diferentes campos de la neurobiología proporcionarán una visión integral del estado actual del conocimiento que cubrirá aspectos tales como modelos de ratón de NDVD, especificación molecular de redes visuales, biología de sistemas que definen modelos neuronales, estudios electrofisiológicos y reprogramación, con particular atención a los aspectos traslacionales. El objetivo es generar un fructífero foro de debate sobre las consecuencias que un defecto genético en una estructura visual tiene en el resto de las áreas del sistema nervioso central con las que se conecta. También avanzar sobre cómo corregir los circuitos dañados y las funciones perdidas.

Desde una perspectiva más amplia, este Simposio debería atraer la atención de aquellos investigadores y clínicos interesados en la comprensión y manejo de otras enfermedades raras con origen en el neurodesarrollo, ya que las NDVD representan solo uno de los muchos ejemplos de cómo los defectos en el ensamblaje de circuitos cerebrales humanos, durante el desarrollo embrionario y la infancia, resultan devastadores en las personas afectadas. Por lo tanto, creemos que el Simposio propuesto debería atraer la atención de diferentes investigadores y de otros sectores, despertando la conciencia de la sociedad sobre un conjunto de enfermedades raras congénitas poco conocidas, acercando así esta importante discusión a nuestras comunidades. En definitiva, este Simposio se construye sobre la intención de contribuir al establecimiento de novedosas bases de interacciones y conocimientos para mejorar el pronóstico y el tratamiento de los pacientes de enfermedades raras.

## Introduction

A large part of mammalian behavior depends on visual perception and thus on the establishment of appropriate afferent and efferent connections among the different CNS regions that together form the visual system. The visual system is primarily composed of three structures: the eye (with its neural component, the retina), the thalamus and the visual cortex, which are precisely connected: the retina is wired to the thalamic lateral geniculate nucleus (LGN) by the axons of the retinal ganglion cells, which extend along the optic nerve, chiasm and tract (proximal visual pathway). The LGN neurons, in turn, project to the primary visual cortex, forming the optic radiation (secondary pathway). The primary visual cortex projects back to the LGN and forms extensive circuits with other cortical areas, sustaining the coordination between visual perception and other behaviors. The resulting integrative network provides optimal computing for responding to the external visual information that surrounds us. Failure in specification of the brain regions involved in receiving or processing this information as well as alterations in their connectivity lead to neurodevelopmental visual disorders (NDVD), which are largely incurable. The poor therapeutic success is, at least in part, associated with their most common origin: the impairment of gene function during embryonic development. Symptoms, and thus diagnosis, however manifest after birth or in childhood/adolescence, when the brain has already reached a consolidated organization, making therapeutic approaches so far unfeasible. NDVD are rare diseases with a frequency of about 2.4 per 10,000 newborns but are impairing to the point that they often perturb the general development of affected infants. They have heterogeneous genetic origins that nevertheless often lead to common morphological features, such as reduction in neuronal numbers, heterotopias, defects in neuronal branching and connectivity, as well as to strong neurological defects that may include, besides poor or absent vision, epilepsy, intellectual deficits, or abnormal social behavior, a commonality to other

rare diseases with neurodevelopmental origin. Thus, NDVD represent an important but poorly studied and unresolved societal burden.

There are two classes of NDVD, classified according to their primary anatomical origin. The first class includes disorders that affect the anterior visual pathway. Prominent examples are severe malformations of the eye leading to partial or total loss of vision, known as microphthalmia, anophthalmia and coloboma (MAC). In many instances, genetic analyses of MAC have identified heterozygous mutations in genes fundamental for nervous system development but that result in restricted disease phenotypes. The second class of NDVD, collectively termed cerebral visual impairment (CVI), is composed of heterogeneous (restricted/mild to widespread/severe) conditions affecting the posterior visual pathway, in the absence of anterior defects. Inheritable congenital prosopagnosia (the inability to recognize familiar faces) is an example of a mild CVI, whereas severe forms show developmental delays and/or intellectual disabilities. Unfortunately, beyond the identification of a few genetic causes and a partial description of the related phenotypes, we are far from understanding how a defect in any one of the visual structures impacts on the remaining visual territories and on the brain as a whole. It is also unclear how the brain adapts to these defects and how we can make use of this plasticity. A limitation for finding answers to these problems is the availability of suitable animal models.

In the latter years, coordinated European-funded research has begun to fill this gap identifying new potential gene candidates to explain NDVD and designing new animal models that allow to study the above questions, providing information on overall brain reorganization after genetic alterations in specific brain region. This research has also fostered studies in human samples and opened avenues to therapeutic approaches through *in vitro* and *in vivo* cell

reprogramming. The proposed workshop is designed to be a forum for discussing recent progress on NDVD and to draw the attention of the society to this class of neglected rare diseases. The workshop will navigate around two of the fundamental columns supporting the formation of visual circuits: 1) the existence of conserved modules of genetic networks that instruct the specification of the different visual territories and the coordinated assembly of their circuits; 2) the possibility of brain repair through the latest advancements in in vivo lineage reprogramming that may allow to replace defective or even missing circuitry components and boost neural plasticity, to possibly finally treat NDVD in the future. Leaders in different fields of neurobiology will provide a comprehensive view of the current state-of-the-art covering aspects such as mouse models of NDVD, molecular specification of visual networks, system biology defining neuronal models, electrophysiological assessment, and cell reprogramming, with particular attention to translational aspects. The goal is to generate fruitful forum of discussion on the full consequences that a genetic defect in one visual structure has on the rest of the connected CNS areas and on how to correct the impaired circuits and the lost functions.

In a broader perspective, this workshop should attract the attention of individuals interested in the understanding and managing other rare neurodevelopmental diseases, given that NDVD represent just one of the many examples of how defects in the assembly of human brain circuits during embryonic/childhood development has devastating consequences in the affected individuals. We thus believe that the proposed workshop should attract the attention of different researchers and stockholders, hopefully increasing society awareness on a set of poorly understood congenital rare diseases, bringing this important discussion closer to our national communities. Most importantly, this workshop intends to contribute to the setting of novel grounds of interactions and knowledge to improve the prognosis and treatment of patients with rare diseases.



# Programa Científico

SCIENTIFIC PROGRAMME

**Sede** / *Venue*

**Salón de Actos**

**Fundación Ramón Areces**

Vitruvio, 5. 28006 Madrid

**Coordinadoras** / *Coordinators*

**Paola Bovolenta**

Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBMSO), CSIC-UAM, y Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Raras (CIBERER), ISCIII. Madrid, España.

**Marta Nieto López**

Centro Nacional de Biotecnología (CNB), CSIC. Madrid, España.

**Jueves** / *Thursday*, **30**

**09.00 h. Registro de asistentes** / *Attendees check-in*

**09.30 h. Bienvenida** / *Welcome*

**Federico Mayor Zaragoza**

Presidente del Consejo Científico de la Fundación Ramón Areces.

**Paola Bovolenta**

Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBMSO), CSIC-UAM, y Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Raras (CIBERER), ISCIII. Madrid, España.

**Marta Nieto López**

Centro Nacional de Biotecnología (CNB), CSIC. Madrid, España.

## **SESIÓN 1: ESPECIFICACIÓN Y DESARROLLO TEMPRANO DEL SISTEMA VISUAL**

*SESSION 1: EARLY DEVELOPMENT AND SPECIFICATION OF THE VISUAL SYSTEM*

### **09.45 h. ¿Existe una red reguladora común que orquesta el ensamblaje del circuito visual?**

*Is there a common regulatory network that orchestrates the assembly of visual circuits?*

**Paola Bovolenta**

Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBMSO), CSIC-UAM, y Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Raras (CIBERER), ISCIII. Madrid, España.

### **10.30 h. Funciones de Netrina y DCC en el sistema visual en desarrollo**

*Role of Netrin and DCC in the developing visual system*

**Alain Chedotal**

Sorbonne Université, Institut de la Vision. París, Francia.

### **11.15 h. Descanso / Break**

### **11.30 h. Bifurcación de las redes de especificación de la retina neural y del epitelio pigmentario retinal: desde la morfogénesis de la copa óptica hasta las enfermedades degenerativas de la retina**

*Bifurcation of the neural retina and retinal pigment epithelium specification networks: From optic cup morphogenesis to retinal degenerative diseases*

**Juan Ramón Martínez Morales**

Centro Andaluz de Biología del Desarrollo (CABD), CSIC-UPO, Sevilla, España.

**12.15 h. Desarrollo del epitelio pigmentado de la retina desde la perspectiva de los factores de transcripción y elementos reguladores en cis**

*Retinal pigmented epithelium development from the perspective of transcription factors and cis-regulatory elements*

Ruth Ashery-Padan

Tel Aviv University, Israel.

**13.00 h. Descanso /Break**

**SESIÓN 2: ENSAMBLAJE Y PLASTICIDAD DE LOS CIRCUITOS DEL TÁLAMO Y LA CORTEZA**

*SESSION 2: WIRING AND PLASTICITY OF THALAMUS AND CORTEX*

**15.15 h. Redes de genes reguladores en células madre neurales y desarrollo del sistema visual controlados por Sox2**

*Sox2 control of gene regulatory networks in neural stem cells and visual system development*

Silvia Nicolis

University of Milano-Bicocca. Milán. Italia.

**16.00 h. Cómo los patrones de actividad espontánea ayudan a conectar la corteza visual en desarrollo**

*How patterned spontaneous activity helps wiring the developing visual cortex*

Christian Lohmann

Netherlands Institute for Neuroscience.

Amsterdam, Países Bajos.

**16.45 h. La plasticidad interhemisférica y su dependencia del estímulo sensorial en la corteza visual en desarrollo**

*Sensory dependent interhemispheric plasticity in the developing visual cortex*

Marta Nieto

Centro Nacional de Biotecnología (CNB), CSIC.

Madrid, España.

**Viernes** / Friday, **31**

**09.00 h. Registro de asistentes** / Attendee check-in

**SESIÓN 3: DE LOS MODELOS ANIMALES A HUMANOS: HACIA EL MANEJO Y TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES**

*SESSION 3: FROM ANIMAL MODELS TO HUMANS: TOWARDS MANAGING AND TREATING DISEASES*

**09.30 h. El ojo periférico: ¿un área neurogénica con potencial para tratar patologías retinianas?**

*The peripheral eye: A neurogenic area with potential to treat retinal pathologies?*

**Eloísa Herrera**

Instituto de Neurociencias de Alicante.  
INA, CSIC-UMH. Alicante, España.

**10.15 h. Deficiencias visuales y cognitivas en un modelo de ratón de una enfermedad del neurodesarrollo descrita recientemente**

*Visual and cognitive impairments in a mouse model of a recently-described neurodevelopmental disease*

**Michèle Studer**

Institute of Biology Valrose, University of Nice  
Sophia Antipolis. Niza, Francia.

**11.00 h. Descanso** / Break

**11.15 h. El albinismo: no un problema de pigmentación sino esencialmente un déficit visual**

*Albinism: no longer a pigmentation problem but essentially a visual deficit*

**Lluís Montoliu**

Centro Nacional de Biotecnología (CNB), CSIC,  
y Centro de Investigación Biomédica en Red en  
Enfermedades Raras (CIBERER), ISCIII. Madrid,  
España.

**12.00 h. Manipulación de la neurogénesis en la corteza cerebral postnatal**

*Engineering neurogenesis in the postnatal cerebral cortex*

**Benedikt Berninger**

Centre for Developmental Neurobiology, MRC  
Centre for Neurodevelopmental Disorders, King's  
College London. Londres, Reino Unido.

**12.45 h. Descanso / Break**

**SESIÓN 4: PLASTICIDAD Y RECUPERACIÓN**

*SESSION 4: PLASTICITY AND RECOVERY*

**15.00 h. Cómo se adapta el cerebro humano a la pérdida y recuperación de la vista**

*How the human brain adapts to losing and recovering sight*

**Olivier Collignon**

Université Catholique de Louvain.  
Louvain-la-Neuve, Bélgica.

**15.45 h. Corriendo hacia la plasticidad: entrenamiento activo para la recuperación de la ambliopía**

*Running towards plasticity: active training for amblyopia recovery*

**Alessandro Sale**

Neuroscience Institute of National Research  
Council of Italy (CNR). Pisa, Italia.

**16.30 h. Conferencia de clausura: Enfoques experimentales para el estudio de los déficits sensoriales, emocionales y cognitivos en animales de laboratorio**

*Closing lecture: Experimental approaches to the study of sensory, emotional and cognitive deficits in laboratory animals*

**José María Delgado-García**

Universidad Pablo de Olavide. Sevilla, España.

**17.30 h. Comentarios generales y clausura**

*Closing remarks*

El simposio se realizará con interpretación simultánea  
*Throughout the Symposium there will be simultaneous translation*

**Necesaria inscripción online previa en:**  
fundacionareces.es  
Aforo limitado  
Asistencia gratuita

Síguenos en

---

**flickr** **slideshare** **YouTube** **f** **t**



Fundación Ramón Areces  
Calle Vitruvio, 5  
28006 Madrid  
España