

Title: Programming and reprogramming neuronal circuits

Abstract:

Neurons in the mammalian central nervous system are classically regarded as terminally differentiated: once postmitotic, their molecular identity is considered fixed. In this seminar, I will challenge that assumption by presenting evidence from pluripotent stem cell-derived brain organoids, demonstrating that neuronal identity retains a surprising degree of plasticity, shaped by local circuit context and extrinsic signals. These findings highlight the need for updated frameworks to define neuronal identity as a dynamic, multidimensional state.

I will present recent work from my lab combining high-density electrophysiology and transcriptomic profiling to map neuronal fate transitions in developing cortical organoids. Using machine learning, we classify neurons based on electrophysiological motifs and gene expression signatures, revealing previously unrecognized intermediate states. I will also introduce new regionalized brain organoid models from both mammalian and avian species that allow comparative analysis of cortical circuit assembly and evolutionary divergence. Finally, I will show we are applying these models to dissect the impact of high-confidence autism risk genes on neuronal subtype specification, synaptic integration, and network-level physiology.

Programación y reprogramación de circuitos neuronales

Las neuronas del sistema nervioso central de los mamíferos se han considerado clásicamente como células terminalmente diferenciadas: una vez postmitóticas, su identidad molecular se asume como fija. En este seminario, cuestionaré ese supuesto presentando evidencia derivada de organoides cerebrales generados a partir de células madre pluripotentes, que demuestra que la identidad neuronal conserva un grado inesperado de plasticidad, moldeada por el contexto de circuito local y señales extrínsecas. Estos hallazgos subrayan la necesidad de actualizar los marcos conceptuales para definir la identidad neuronal como un estado dinámico y multidimensional.

Presentaré trabajos recientes de mi laboratorio que combinan electrofisiología de alta densidad y perfil transcriptómico para mapear transiciones de identidad neuronal en organoides corticales en desarrollo. Usando machine learning, clasificamos neuronas según motivos electrofisiológicos y firmas de expresión génica, revelando estados intermedios previamente no reconocidos. También introduciré nuevos modelos regionalizados de organoides cerebrales de especies mamíferas y aves que permiten el análisis comparativo del ensamblaje de circuitos corticales y la divergencia evolutiva. Finalmente, mostraré cómo estamos utilizando estos modelos para estudiar el impacto de genes de alto riesgo asociados al autismo sobre la especificación de subtipos neuronales, la integración sináptica y la fisiología a nivel de red.