

1. Datos de Contacto:

Nombre: Juan Andrés Orellana Roca

Cargo académico: Profesor Asistente

Departamento o División: Departamento de Neurología

Nombre de su laboratorio: Laboratorio de Neurociencias

Ubicación del Laboratorio: Centro de Investigaciones Medicas

Mail: jaorella@uc.cl

Anexos: 8105, 6951

2. Líneas de Investigación:

A pesar de que por mucho tiempo las células gliales (CGs) fueron consideradas solamente elementos conectivos tisulares, ahora se sabe que juegan un papel protagónico en diversas funciones del sistema nervioso. Las CGs son capaces de sensar la actividad neuronal y responder localmente a ella a través de la liberación de biomoléculas llamadas «gliotransmisores». Recientemente, se ha propuesto que una nueva familia de canales llamados hemicanales podría constituir una nueva ruta para la liberación de gliotransmisores en el cerebro. Los hemicanales son canales de la membrana plasmática formados por conexinas o panexinas y constituyen un mecanismo de intercambio molecular entre los compartimentos intra- y extracelular. En nuestro laboratorio estamos enfocados en una pregunta científica central: ¿Cómo la interacción glia-neurona a través de hemicanales contribuye a la fisiología y patología del sistema nervioso? En este sentido, para analizar la actividad funcional de estos canales llevamos a cabo experimentos de electrofisiología y ensayos de permeabilidad a trazadores moleculares. Nuestros modelos incluyen cultivos celulares (neuronas, astrocitos, oligodendrocitos, microglías y células endoteliales), rebanadas de cerebro, estudios bioquímicos, ensayos funcionales y estudios conductuales en animal completo. Por otro lado, las patologías en las cuales estamos interesados son la enfermedad de Alzheimer, infarto cerebral y meningitis.

3. Proyectos de Investigación:

Programa: FONDECYT

Número de Proyecto: 11121133

Título: Role and regulation of glial cell hemichannels in maternal inflammation-induced brain dysfunction on the offspring

Rol en el proyecto: Investigador Principal

Año de Inicio: 2012

Año de término: 2015

Programa: CONCURSO ESPECIAL DE INVESTIGACIÓN SEMILLA-INTERDISCIPLINARIO 2015 PUCC

Número de Proyecto: PS 03/15

Titulo: Papel y regulación de los hemicanales en las dinámicas de Ca²⁺ intracelular entre células de la granulosa y ovocitos de ratón.

Rol en el proyecto: Investigador Principal

Año de Inicio: 2015

Año de término: 2017

Programa: V Concurso Nacional Anillos de Investigación en Ciencia y Tecnología 2014

Número de Proyecto: ACT1411

Titulo: Centro de investigación para el estudio de la conducta del consumo de alcohol en adolescentes: De la molécula a la función cerebral y el metabolismo periférico.

Rol en el proyecto: Investigador Asociado

Año de Inicio: 2016

Año de término: 2018

4. Publicaciones: (últimos 5 años; de preferencia formato J. Clinical Investigation o similar)

1. Orellana JA*, Hernández DE, Ezan P, Velarde V, Bennett MV, Giaume C, Sáez JC. Hypoxia in high glucose followed by reoxygenation in normal glucose reduces the viability of cortical astrocytes through increased permeability of connexin 43 hemichannels. *Glia*. 2010, 58(3):329-43. (Citations:86)

2. Sáez JC, Schalper KA, Retamal MA, **Orellana JA**, Shoji FK, Bennett MVL. Cell membrane permeabilization via connexin hemichannels in living and dying cells. *Exp Cell Res*. 2010, 316(15): 2377-2389. (Citations:90)

3. Froger N, **Orellana JA**, Amigou E, Kozoriz MG, Naus C, Sáez JC, Giaume C. Inhibition of cytokine-induced connexin43 hemichannel activity in astrocytes is neuroprotective. *Mol Cell Neurosci*. 2010, 45(1):37-46. (Citations:71)

4. Orellana JA*, Figueroa XF, Sánchez HA, Contreras-Duarte S, Velarde V and Sáez JC. Hemichannels in the neurovascular unit and white matter under normal and inflamed conditions. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2011, 10(3):404-414. (Citations:30)

5. Orellana JA*, Shoji KF, Abudara V, Ezan P, Amigou E, Sáez PJ, Jiang JX, Naus CC, Sáez JC and Giaume. Amyloid β -induced Death In Cultured Neurons Involves Glial and Neuronal Hemichannels. *J Neurosci*. 2011, 31(13):4962-4977. (Citations:111)

6. Orellana JA*, Díaz E, Schalper KA, Vargas AA, Bennett MV and Sáez JC. Cation permeation through connexin 43 hemichannels is cooperative, competitive and saturable with parameters depending on the permeant species. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011, 17;409(4):603-9. (Citations:17)

7. Orellana JA*, Froger N, Ezan P, Jiang JX, Bennett MVL, Naus CC, Giaume C and Sáez JC. ATP and glutamate released via astroglial connexin43 hemichannels mediate neuronal death through activation of pannexin 1 hemichannels. *J Neurochem*. 2011, 118(5):826-40. (Citations:121)

8. **Orellana JA***, Sáez PJ, Cortés-Campos C, Elizondo RJ, Shoji KF, Contreras-Duarte S, Figueroa V, Velarde V, Jiang JX, Nualart F, Sáez JC and García MA. Glucose Increases Intracellular Free Ca²⁺ in Tanycytes via ATP Released Through Connexin 43 hemichannels. *Glia*. 2012. 60(1):53-68. (Citations:53)
9. Koulakoff N, Mei X, **Orellana JA**, Sáez JC and Giaume C. Glial connexin expression and function in the context of Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta*. 2012. 1818(8):2048-57. (Citations:36)
10. **Orellana JA***, Sánchez HA, Schalper KA, Figueroa V and Sáez JC. Intercellular calcium signaling through connexin-based channels. *Adv Exp Med Biol*. 2012. 2012; 740:777-94. (Citations:17)
11. **Orellana JA***, von Bernhardt R, Giaume C and Sáez JC. Glial hemichannels and their involvement in aging and neurodegenerative diseases. *Rev Neuroscience*. 2011. 23(2):163-77. (Citations:31)
12. Eugenin EA, Basilio D, Sáez JC, **Orellana JA**, Raine CS, Bukauskas F, Bennett MV, Berman JW. The role of gap junction channels during physiologic and pathologic conditions of the human central nervous system. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2012. 7(3):499-518. (Citations:47)
13. Herrera-Molina R, Flores B, **Orellana JA**, von Bernhardt R. Modulation of interferon- γ -induced glial cell activation by transforming growth factor β 1: A role for STAT1 and MAPK pathways. *J Neurochem*. 2012. 123(1):113-23. (Citations:13)
14. Stehberg J, Moraga-Amaro R, Salazar C, Becerra A, Echeverría C, **Orellana JA**, Bultynck G, Ponsaerts R, Leybaert L, Simon F, Sáez JC, Retamal MA. Release of gliotransmitters through astroglial connexin 43 hemichannels is necessary for fear memory consolidation in the basolateral amygdala. *FASEB J*. 2012. 26(9):3649-57. (Citations:71)
15. Bennett MV, Garré JM, **Orellana JA**, Bukauskas FF, Nedergaard M, Sáez JC. Connexin and pannexin hemichannels in inflammatory responses of glia and neurons. *Brain Res*. 2012. 1487:3-15. (Citations:64)
16. Quintanilla RA, **Orellana JA**, von Bernhardt R. Understanding Risk Factors for Alzheimer's Disease: Interplay of Neuroinflammation, Connexin-based Communication and Oxidative Stress. *Arch Med Res*. 2012. 43:632-44. (Citations:32)
17. **Orellana JA**, Velasquez S, Williams DW, Sáez JC, Berman JW, Eugenin EA. Pannexin1 hemichannels are critical for HIV infection of human primary CD4+ T lymphocytes. *J Leukoc Biol*. 2013. 94(3):399-407. (Citations:18)
18. Sáez PJ, **Orellana JA**, Vega-Riveros N, Figueroa VA, Hernández DE, Castro JF, Klein AD, Jiang JX, Zanlungo S, Sáez JC. Disruption in connexin-based communication is associated with intracellular Ca²⁺ signal alterations in astrocytes from Niemann-Pick type C mice. *PLoS One*. 2013. 8(8):e71361. (Citations:10)
19. **Orellana JA***, Montero TD, von Bernhardt R. Astrocytes inhibit nitric oxide-dependent Ca(2+) dynamics in activated microglia: Involvement of ATP released via pannexin 1 channels. *Glia*. 2013. 61(12):2023-37. (Citations:18)
20. **Orellana JA***, Martínez AD, Retamal MA. Gap junction channels and hemichannels in the CNS: Regulation by signaling molecules. *Neuropharmacology*. 2013. 75:567-82 (Citations:22)
21. **Orellana JA**, Sáez JC, Bennett MV, Berman JW, Morgello S, Eugenin EA. HIV increases the release of dickkopf-1 protein from human astrocytes by a

Cx43 hemichannel-dependent mechanism. *J Neurochem.* 2014. 128(5):752-63 (Citations:8)

22. Orellana JA*, Avendaño BC and Montero TD. Role of Connexins and Pannexins in Ischemic Stroke. *Curr. Med. Chem.* 2014; 21(19):2165-82 (Citations:5)

23. Orellana JA, Stehberg J. Hemichannels: new roles in astroglial function. *Front Physiol.* 2014. 17;5:193. (Citations:15)

24. Yesilaltay A, Dokshin GA, Busso D, Wang L, Galiani D, Chavarria T, Vasile E, Quilaqueo L, **Orellana JA**, Walzer D, Shalgi R, Dekel N, Albertini DF, Rigotti A, Page DC, Krieger M. Excess cholesterol induces mouse egg activation and may cause female infertility. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014. 111(46):E4972-80 (Citations:1)

25. Orellana JA*, Busso D, Ramírez G, Campos M, Rigotti A, Eugén J and von Bernhardt R. Prenatal nicotine exposure enhances Cx43 and Panx1 unopposed channel activity in brain cells of adult offspring mice fed a high-fat/cholesterol diet. 2014. 8:403. (Citations:2)

26. Montero TD, **Orellana JA***. Hemichannels: New pathways for gliotransmitter release. *Neuroscience.* 2015. 286C:45-59. (Citations:14)

27. Orellana JA*, Moraga-Amaro R, Díaz-Galarce R, Rojas S, Maturana CJ, Stehberg J, Sáez JC. Restraint stress increases hemichannel activity in hippocampal glial cells and neurons. *Front Cell Neurosci.* 2015.9:102. (Citations:1)

28. Avendaño BC, Montero TD, Chávez CE, von Bernhardt R, **Orellana JA***. Prenatal exposure to inflammatory conditions increases Cx43 and Panx1 unopposed channel opening and activation of astrocytes in the offspring effect on neuronal survival. *Glia.* 2015 Jun 19. doi: 10.1002/glia.22877. (Citations:1).

29. Editorial: Single membrane channels formed by connexins or pannexins: focus on the nervous system.

Orellana JA*. *Front Cell Neurosci.* 2015 Oct 15;9:402.

30. del Rio R, Quintanilla R, **Orellana JA** and Retamal MA. Neuron-glia crosstalk in the autonomic nervous system and its possible role in the progression of metabolic syndrome: A new hypothesis. *Front. Physiol.* 2015. In press