

**FITXA IDENTIFICATIVA****Dades de l'Assignatura**

<b>Codi</b>	43104
<b>Nom</b>	Bases moleculars del desenvolupament i funció hepàtics
<b>Cicle</b>	Màster
<b>Crèdits ECTS</b>	4.5
<b>Curs acadèmic</b>	2024 - 2025

**Titulació/titulacions**

<b>Titulació</b>	<b>Centre</b>	<b>Curs</b>	<b>Període</b>
2142 - M.U. Apr.Mol.Sal.12	Facultat de Ciències Biològiques	1	Primer quadrimestre

**Matèries**

<b>Titulació</b>	<b>Matèria</b>	<b>Caràcter</b>
2142 - M.U. Apr.Mol.Sal.12	3 - Biotransformació, metabolisme de fàrmacs i xenobiòtics	Obligatòria

**Coordinació**

<b>Nom</b>	<b>Departament</b>
JOVER ATIENZA, RAMIRO	30 - Bioquímica i Biologia Molecular
O'CONNOR BLASCO, JOSE ENRIQUE	30 - Bioquímica i Biologia Molecular

**RESUM**

El fetge és un òrgan altament diferenciat que exerceix un paper clau en el nostre organisme en ser el centre metabòlic per excel·lència i participar activament en el control de l'homeòstasi. El fetge rep, processa i emmagatzema compostos absorbits del tracte gastrointestinal i allibera metabòlits a partir d'aquests compostos segons les necessitats. Té un paper fonamental en el metabolisme de glúcids, lípids, aminoàcids i àcids biliars; sintetitza la major part de les proteïnes plasmàtiques i col·labora amb el sistema immunitari mitjançant la resposta hepàtica de fase aguda. A més, és el centre del metabolisme i biotransformació de fàrmacs i xenobiòtics, i el lloc on es catabolitzen moltes hormones. Tots aquests processos s'adapten a les necessitats de l'organisme i estan altament regulats.

A causa del seu paper clau, l'estudi del desenvolupament i funció hepàtics, i dels factors implicats en la seua regulació, s'ha convertit en un àrea molt activa de recerca bàsica. D'altra banda, com les malalties hepàtiques tenen una prevalença elevada en la nostra societat, la recerca en hepatologia també s'ha convertit en un àrea de recerca molt activa dins de la biomedicina. L'objectiu d'aquest curs és el d'aconseguir que l'alumne conega i compregua els conceptes bàsics, els mètodes i les tècniques



relacionats amb les bases moleculars del desenvolupament i funció del fetge, el control del fenotip hepàtic i els processos patològics relacionats

## **CONEIXEMENTS PREVIS**

### **Relació amb altres assignatures de la mateixa titulació**

No heu especificat les restriccions de matrícula amb altres assignatures del pla d'estudis.

### **Altres tipus de requisits**

No ni ha

### **2142 - M.U. Apr.Mol.Sal.12**

- Que els estudiants sàpiguen aplicar els coneixements adquirits i la seua capacitat de resolució de problemes en entorns nous o poc coneguts dins de contextos més amplis (o multidisciplinaris) relacionats amb la seua àrea d'estudi.
- Que els estudiants siguen capaços d'integrar coneixements i afrontar la complexitat de formular judicis a partir d'una informació que, sent incompleta o limitada, incloga reflexions sobre les responsabilitats socials i ètiques vinculades a l'aplicació dels seus coneixements i judicis.
- Que els estudiants sàpiguen comunicar les conclusions (i els coneixements i les raons últimes que les sustenten) a públics especialitzats i no especialitzats d'una manera clara i sense ambigüitats.
- Que els estudiants posseïsquen les habilitats d'aprenentatge que els permeten continuar estudiant d'una forma que haurà de ser en gran manera autodirigida o autònoma.
- Posseir i comprendre coneixements que aportin una base o oportunitat de ser originals en el desenvolupament i / o aplicació d'idees, sovint en un context de recerca.
- Conèixer en profunditat i comprendre l'organització a nivell molecular de cèl·lules, sistemes i processos de rellevància en les Ciències de la Salut.
- Conèixer en profunditat i comprendre les bases moleculars de la malaltia.
- Conèixer en profunditat i comprendre les metodologies d'investigació bàsica aplicables a les Ciències de la Salut.
- Tindre capacitat d'analitzar i sintetitzar un problema.
- Tindre capacitat de comunicació oral i escrita en una segona llengua científica.
- Tindre capacitat de localitzar informació.
- Tindre capacitat de desenvolupar un treball interdisciplinari.
- Conèixer i comprendre els conceptes bàsics sobre les bases moleculars del desenrotllament embrionari del fetge i del control del fenotip hepàtic, així com les implicacions clíniques derivades de les alteracions d'estos processos.



- Conèixer, comprendre i manejar en la pràctica mètodes i tècniques de biologia molecular aplicats a l'estudi de la regulació del desenvolupament i de la funció hepàtica.
- Aprendre a identificar, manejar i presentar adequadament en informes i exposicions públiques, coneixements existents sobre aspectes bàsics i clínics de del desenvolupament embrionari del fetge, el control gènic del seu fenotip i la regulació del metabolisme hepàtic.
- Aprentatge, maneig i presentació d'informes i treballs en exposició pública de les aplicacions biomèdiques dels conceptes farmacogenètics en les distintes teràpies actuals, usant com a vehicle la llengua anglesa.

- Tenir coneixement del paper clau del fetge en el nostre organisme en ser el centre metabòlic per excel·lència i participar activament en el control de l'homeòstasi.
- Tenir coneixement del desenvolupament embrionari del fetge i les aplicacions de les seues cèl·lules progenitores en biomedicina.
- Identificar els mecanismes clau de la regulació transcripcional en el control metabòlic a llarg termini i en la disfunció hepàtica.
- Identificar les diferents famílies de factors de transcripció i el seu paper pleiotrópic en el metabolisme.

## DESCRIPCIÓ DE CONTINGUTS

### 1. Desenvolupament embrionari del fetge

En aquesta unitat temàtica anem a explicar els mecanismes morfogènètics implicats en el desenvolupament embrionari del fetge. Introduïrem l'estructura del fetge, les cèl·lules que ho componen i el seu origen embrionari.

### 2. Gens implicats en el desenvolupament del fetge

En aquesta unitat estudiarem el desenvolupament del fetge a través dels gens implicats en el procés. Factors de transcripció, vies de senyalització i fases més importants.

### 3. Fonts alternatives d'hepatòcits: progenitors, cèl·lules mare i cèl·lules reprogramades (transdiferenciació)

Possibles fonts alternatives als hepatòcits humans. Les seues aplicacions en funció del mètode d'obtenció. Principals avantatges i inconvenient de cadascuna d'elles.



#### **4. Funcions hepàtiques i integració metabòlica**

Revisió de les funcions del fetge i la seua integració en el context general de l'organisme. Aspectes clau i importància de les funcions específiques de l'hepatòcit (colesterol, proteïnes plasmàtiques, lipoproteïnes, àcids biliars, bilirubina, etc.).

#### **5. Regulació del metabolisme i funcions hepàtiques**

Revisió dels mecanismes generals i particulars de regulació del metabolisme hepàtic. Exemples de mecanismes característics de regulació hepàtica a curt i a llarg termini.

#### **6. Regulació transcripcional i post-transcripcional de l'expressió gènica en eucariotes**

Aspectes bàsics i avançats de regulació de l'expressió gènica en eucariotes a nivell transcripcional i post-transcripcional. Aspectes bàsics i avançats de regulació epigenètica.

#### **7. Factors de transcripció hepàtics, receptors nuclears i coactivadores**

Característiques estructurals i dinàmiques, dels factors de transcripció hepàtics. Classificació. La superfamília dels receptors nuclears: característiques fonamentals. Receptors nuclears hepàtics i la seua connexió metabòlica. Altres factors de transcripció típics de l'hepatòcit: Exemples i rellevància en metabolisme i en malalties metabòliques.

#### **8. Regulació transcripcional de les funcions endògenes de l'hepatòcit i control del fenotip hepàtic: CAR i PXR, els receptors nuclears sensors de xenobiòtics**

A partir d'aquesta unitat temàtica s'inicia l'estudi d'una sèrie de processos de regulació, dirigits per factors de transcripció, que són clau en diferents contextos metabòlics del fetge:

Els receptors nuclears CAR i PXR, i la seua funció en la regulació del metabolisme i eliminació de xenobiòtics. Paper en la interacció farmacològica. CAR i PXR en el control del metabolisme energètic, i en l'eliminació de la bilirubina.

#### **9. El receptor d'Hidrocarburs Aromàtics**

El receptor d'hidrocarburs aromàtics i el seu paper en el metabolisme i bioactivació de xenobiòtics. Mecanisme d'activació i vies de senyalització canòniques i no canòniques. Implicacions en carcinogènesis.



**10. Metabolisme lipídic i la seua regulació. Proteïnes d'Unió a l'Element de Resposta a Esteroles. PPARa i PPARg: els receptors nuclears sensors de lípids**

Vías de la síntesis, almacenamiento y oxidación de lípidos en el hígado. Regulación de la síntesis de colesterol, ácidos grasos y triglicéridos por los factores SREBPs. El receptor nuclear PPARa: oxidación y transporte de ácidos grasos, síntesis de lipoproteínas y metabolismo de la glucosa. El receptor PPARg: lipólisis de triglicéridos circulantes y su acumulación en los tejidos. Ligandos de los PPARs: utilidad terapéutica y efectos adversos.

**11. Colesterol, sals biliars i la seua regulació. Els receptors nuclears LXR i FXR**

Control de l'homeòstasi del colesterol en l'organisme. LXR: el receptor de oxisteroles i la seua funció. FXR: el receptor d'àcids biliars i la seua funció. Els receptors LXR-1 i SHP. Interconnexions i control del catabolisme del colesterol. Altres funcions de LXR, FXR i SHP.

**12. Altres mecanismes de control transcripcional de l'homeòstasi energètica: Foxo1, CREB, PGC1a, FOXA1, CEBPs, HNF4a**

Foxo1 i el control de la gluconeogènesi per la insulina. La via CREB / PGC1a i el control de la gluconeogènesi per glucagó. Factors de transcripció hepàtics FOXA, C/EBP i HNF4a: control del metabolisme energètic i conseqüències de la seua inactivació o deficiència.

**13. Regeneració hepàtica**

Processos moleculars en les diferents etapes de la regeneració hepàtica. Hepatectomia. Cèl·lules implicades. Regeneració en trasplantament i en hepatotoxicidad.

**14. Fibrosis hepàtica**

Fibrosis hepàtica: definició, causes i conseqüències. Determinants moleculars. Cèl·lules implicades. Models experimentals. Noves estratègies terapèutiques.

**15. Fetge gras no alcohòlic i esteatohepatitis**

La malaltia hepàtica per dipòsit de greix: definició, causes i conseqüències. Prevalença i estadis. Origen metabòlic i origen iatrogènic per medicaments. Determinants moleculars. Mecanismes transcripcionals implicats: vies canòniques i no canòniques.

**VOLUM DE TREBALL**

ACTIVITAT	Hores	% Presencial
Classes de teoria	20,00	100
Seminaris	10,00	100
Treball final de grau/màster		100
Pràctiques en laboratori	5,00	100
Elaboració de treballs en grup	37,50	0
Estudi i treball autònom	30,00	0
<b>TOTAL</b>	<b>102,50</b>	

**METODOLOGIA DOCENT**

La docència d'aquesta assignatura es realitzarà mitjançant les següents aproximacions metodològiques: classes magistrals, sessions de seminaris pràctics i de seminaris preparats pels alumnes, i assistència a tutories.

En les classes de teoria es presentarà una visió global del tema a tractar, incidint especialment en els conceptes clau. En la mateixa sessió se li indicaran els recursos més adequats per a un aprofundiment en el tema, de manera que l'alumne complete la seua formació en el mateix.

L'assignatura està plantejada per a ser desenvolupada en forma de treball presencial i no presencial.

**AVALUACIÓ**

L'avaluació de l'aprenentatge dels estudiants es realitzarà mitjançant la valoració dels següents apartats:

1. Un examen teòric amb qüestions tipus test que es realitzarà en l'aula. Aquesta prova valdrà el 50% de la nota i es realitzarà després de la finalització de les classes en el quadrimestre en el qual s'impartisca l'assignatura.
2. A més l'estudiant prepararà un seminari sobre un tema escollit en relació als conceptes teòrics impartits que tindrà un valor d'un 40% de la nota.
3. El professor també valorarà el seu interès en l'assignatura expressat com la seua participació en les discussions organitzades, les contestacions a les preguntes que realitze el professor durant les sessions presencials, la seua assistència a tutories personals i/o qualsevol altre tipus d'activitat duta a terme per l'estudiant en relació amb l'assignatura. D'aquests conceptes es podrà aconseguir fins a un 10% en la qualificació final de l'assignatura.

La nota final de l'assignatura serà la suma de l'obtinguda en l'avaluació dels crèdits teòrics i de les activitats addicionals segons les relacions prèviament descrites.



## REFERÈNCIES

### Bàsiques

- The liver: biology and pathology. Editor: Irwin M. Arias; James L. Boyer; etc. Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
- Desvergne B, Michalik L, Wahli W. Transcriptional regulation of metabolism. *Physiol Rev.* 2006; 86(2):465-514
- Pinzani M, Dooley JS, Lok ASF, Garcia-Tsao G. *Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System.* Wiley-Blackwell; 2018.
- Friedman L, Martin P. *Handbook of Liver Disease.* 4th ed. Elsevier Health Sciences; 2018
- Schiff ER, Maddrey WC, Reddy KR. *Schiff's Diseases of the Liver.* 12th ed. Newark: John Wiley & Sons, Incorporated; 2017
- Sanyal AJ, Terrault NA, Lindor KD, Boyer TD. *Zakim and Boyer's Hepatology: A Textbook of Liver Disease.* Seventh;7; ed. US: Elsevier; 2016.

### Complementàries

- *Manipulating the mouse embryo: a laboratory manual.* Editor: Andras Nagy. Cold Spring Harbor (NY) : Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2003.
- Schrem H, Klempnauer J, Borlak J. Liver-enriched transcription factors in liver function and development. Part I: the hepatocyte nuclear factor network and liver-specific gene expression. *Pharmacol Rev.* 2002; 54(1):129-58.
- Schrem H, Klempnauer J, Borlak J. Liver-enriched transcription factors in liver function and development. Part II: the C/EBPs and D site-binding protein in cell cycle control, carcinogenesis, circadian gene regulation, liver regeneration, apoptosis, and liver-specific gene regulation. *Pharmacol Rev.* 2004; 56(2):291-330.