

**FICHA IDENTIFICATIVA****Datos de la Asignatura**

| | |
|------------------------|----------------------------|
| Código | 40145 |
| Nombre | Neurobiología experimental |
| Ciclo | Máster |
| Créditos ECTS | 15.0 |
| Curso académico | 2022 - 2023 |

Titulación(es)

| Titulación | Centro | Curso | Periodo |
|---|---------------------------------|--------------|----------------------|
| 2074 - M.U. en Neurociencias Básicas y Aplicadas 09-V.1 | Facultad de Ciencias Biológicas | 1 | Segundo cuatrimestre |

Materias

| Titulación | Materia | Caracter |
|---|---|-----------------|
| 2074 - M.U. en Neurociencias Básicas y Aplicadas 09-V.1 | 6 - Intensificación en neurobiología experimental | Optativa |

Coordinación

| Nombre | Departamento |
|-----------------------------|---------------------------------------|
| GARCIA VERDUGO, JOSE MANUEL | 21 - Biología Celular y Parasitología |
| MARTINEZ RICOS, JOANA | 17 - Anatomía y Embriología Humana |
| TERUEL MARTI, VICENT MANUEL | 17 - Anatomía y Embriología Humana |

RESUMEN

La materia neurobiología experimental y aplicada se encuentra situada en el segundo cuatrimestre del Máster en Neurociencias Básicas y Aplicadas de la Universitat de València. Comparte período lectivo con Neurociencia cognitiva y afectiva. Consta de seis grandes bloques: A) Enfermedades que afectan al sistema nervioso, B) Neurobiología de la adicción, C) Plasticidad neuronal, D) Células madre y terapia celular, E) Procesamiento de información en circuitos neurales y F) Neurocirugía aplicada.

Este itinerario recoge los principales avances de los últimos años en las neurociencias y permite analizar el abanico de posibilidades futuras y proyección de la disciplina mediante la aproximación a aspectos punteros de la neurociencia, tales como los procesos degenerativos, plasticidad neural, procesos regenerativos en el sistema nervioso, células madre, terapia celular, dolor, patologías neurológicas, mentales, así como neurobiología de la adicción a drogas.



Comenzaremos por las bases genéticas y moleculares de las muchas de las enfermedades y patologías que afectan al sistema nervioso (enfermedades neurodegenerativas, neurosensoriales, neuropatías sensitivo-motoras, patologías traumáticas como las lesiones de la médula espinal, isquémicas como los accidentes cerebrovasculares, etc.). Algunas son poco frecuentes en la población, las denominadas enfermedades raras como la ataxia de Friedreich o la enfermedad de Huntington, con una marcada herencia familiar. Otras son mucho más prevalentes, de etiología multifactorial, y en algunos casos con una base genética, por lo que su estudio es mucho más complejo, como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y muchas enfermedades psiquiátricas. La identificación de los genes y/o factores de riesgo de las enfermedades neurológicas y psiquiátricas con carga genética es crucial para su correcto diagnóstico y para el conocimiento de las funciones que están alteradas en la célula, requisito que posibilita la búsqueda de terapias efectivas. En el caso de las patologías traumáticas del sistema nervioso, como son los traumatismos craneoencefálicos, las lesiones medulares o de los nervios periféricos, la causa de la patología es una agresión externa que desencadena una cascada de eventos celulares y moleculares. Las lesiones neurales de origen isquémico también ocasiona la activación de rutas citotóxicas. En estos dos casos el pronóstico y el diseño de nuevas terapias dependen del conocimiento y control de las bases moleculares responsables del daño celular. Continuaremos con una introducción a los aspectos clínicos de las enfermedades psiquiátricas y la investigación traslacional en salud mental.

Junto a la base genética, se proporcionará a los alumnos una visión integradora de las bases moleculares y celulares responsables de las enfermedades neurodegenerativas, centrándonos en la presentación de los modelos celulares y animales más utilizados en la investigación de los mecanismos de la neurodegeneración.

Otro aspecto a tener en cuenta en esta materia, es la neurobiología de la adicción a drogas. La adicción es una enfermedad crónica y recidivante de muy difícil abordaje terapéutico. Este hecho se debe fundamentalmente al desconocimiento que a día de hoy todavía existe sobre las bases moleculares y celulares del fenómeno. El conocimiento detallado de los efectos que las diferentes drogas de abuso ejercen sobre el cerebro es crucial para la comprensión, redefinición y planteamiento de nuevas estrategias terapéuticas útiles para el tratamiento de esta enfermedad. Los contenidos de esta segunda parte están encaminados a mostrar al estudiante los avances realizados en este campo de la neurobiología en lo referente al conocimiento de las bases moleculares y celulares tanto de la acción aguda como crónica de las drogas como del fenómeno de la recaída, principal escollo con que se encuentra el terapeuta que trata a estos enfermos.

En un tercer bloque, nos referiremos a los fenómenos de plasticidad neuronal en el sistema nervioso adulto. Esta plasticidad abarca desde fenómenos a nivel molecular al remodelado estructural. Dado que los fenómenos de plasticidad molecular/neuroquímica relacionados con el aprendizaje y la memoria o con la interacción del sistema endocrino y el sistema nervioso se abordarán en otros módulos de este máster, la docencia en el módulo de Neurobiología experimental y aplicada se centrará en la plasticidad estructural. En esta parte del módulo se estudiará el remodelado de neuritas, espinas dendríticas y sinapsis. Se ofrecerá una panorámica de las regiones del cerebro adulto que muestran este remodelado, de los factores extrínsecos e intrínsecos que lo inducen/modulan, así como de los mecanismos moleculares que subyacen a esta plasticidad estructural. También se discutirá la implicación de la plasticidad estructural adulta en algunos desordenes mentales. En este bloque también abordaremos los fenómenos de plasticidad que se producen en el sistema nervioso en respuesta a las lesiones. Analizaremos qué regiones del sistema nervioso presentan capacidad espontánea de regeneración axonal, de reconexión y remodelado en respuesta a una agresión, y qué regiones no tienen esta capacidad regenerativa. Desvelaremos las claves celulares y moleculares de estas diferencias regionales y las posibles dianas de



actuación terapéutica en base a ellas.

En el apartado de terapia celular pretendemos que el estudiante se familiarice con las células madre en general y su uso en enfermedades neurodegenerativas con pérdida celular, así como en otro tipo de terapias celulares que se pueden aplicar en las patologías del sistema nervioso. En el primer caso, identificaremos las áreas con neurogenesis adulta y los factores que controlan la migración, diferenciación y proliferación de las células madre. Hablaremos de la activación, diferenciación y técnicas de trasplantes de estas células, de su relación con el envejecimiento y especialmente con la formación de tumores. Hay numerosos datos que relacionan los glioblastomas con las células madre. En estos apartados, por lo tanto, se dará una amplia visión de las tres grandes características que implican a las células madre: los aspectos reparadores, el envejecimiento y los tumores. También incidiremos en otros tipos de células que ya se están utilizando en pacientes, o que se encuentran cerca de la aplicación terapéutica, en los distintos tipos de patologías del sistema nervioso. Por ejemplo hablaremos de la utilización de las células de Schwann y la glía envolvente olfatoria en la reparación de lesiones traumáticas de los nervios periféricos y el sistema nervioso central, o de las terapias celulares que se han utilizado y se propone utilizar en pacientes con enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, entre otras.

En el bloque quinto repasaremos la anatomía y la función de determinados circuitos de los que se ha hablado en módulos anteriores, pero se abordará su estudio desde una perspectiva electrofisiológica. Por un lado se repasará la anatomía funcional de algunos componentes del sistema límbico (hipocampo, amígdala y corteza prefrontal) y se describirán los mecanismos celulares y electrofisiológicos subyacentes a varios procesos en los que están implicadas estas estructuras, como la aprendizaje y la memoria, la orientación espacial o la gestión del estrés.

Se pretende que los alumnos sean conocedores de la relación que existe entre ciertas funciones neurales y estados electrofisiológicos concretos. El siguiente paso será, por tanto, establecer la relación entre determinadas patologías y la detección de patrones oscilatorios y de actividades neuronales aberrantes que las caracterizan. Se explicarán algunos casos que hay actualmente bien definidos como es el caso de la epilepsia o la esquizofrenia, así como diversos trastornos de tipo motor, y la relevancia que tiene la identificación de estos patrones para el diseño de 'abordajes neuroquirúrgicos, como la estimulación cerebral profunda. En la parte práctica se trabajará en modelización y análisis de oscilaciones.

En resumen, los objetivos generales de la asignatura neurobiología experimental y aplicada son proporcionar al estudiante conocimientos básicos relativos a la genética y las bases moleculares que afectan a algunas de las enfermedades del sistema nervioso, el efecto de las drogas sobre el cerebro y las nuevas técnicas terapéuticas, seguiremos con el remodelado neural, su plasticidad e implicaciones en algunos desórdenes mentales, regeneración axónica. Terminaremos con los avances en el conocimiento de las células madre en el cerebro y sus implicaciones regenerativas, así como su relación con tumores y los últimos avances en terapia celular para tratar las patologías degenerativas y traumáticas del sistema nervioso.

La carga práctica de la materia pretende que el estudiante conozca los fundamentos de los métodos experimentales utilizados en el estudio del sistema nervioso, y que adquiera destreza en el diseño experimental y el uso de las técnicas más habituales en este ámbito, que sea capaz de interpretar los resultados de los experimentos (y por tanto sea capaz de entender los resultados de artículos), de conocer nuevas herramientas y saber aplicarlas para resolver problemas concretos.



CONOCIMIENTOS PREVIOS

Relación con otras asignaturas de la misma titulación

No se han especificado restricciones de matrícula con otras asignaturas del plan de estudios.

Otros tipos de requisitos

COMPETENCIAS

2074 - M.U. en Neurociencias Básicas y Aplicadas 09-V.1

- Que los/las estudiantes sepan aplicar los conocimientos adquiridos y su capacidad de resolución de problemas en entornos nuevos o poco conocidos dentro de contextos más amplios (o multidisciplinares) relacionados con su área de estudio.
- Que los/las estudiantes sean capaces de integrar conocimientos y enfrentarse a la complejidad de formular juicios a partir de una información que, siendo incompleta o limitada, incluya reflexiones sobre las responsabilidades sociales y éticas vinculadas a la aplicación de sus conocimientos y juicios.
- Que los/las estudiantes sepan comunicar sus conclusiones y los conocimientos y razones últimas que las sustentan a públicos especializados y no especializados de un modo claro y sin ambigüedades.
- Que los/las estudiantes posean las habilidades de aprendizaje que les permitan continuar estudiando de un modo que habrá de ser en gran medida autodirigido o autónomo
- Ser capaz de aplicar las técnicas de búsqueda, identificación, selección y recogida de información científica especializada, así como de los métodos que se han de tener en cuenta a la hora de examinar críticamente cualquier clase de fuentes y documentos científicos.
- Saber comunicar el conocimiento sobre neurociencia y sus implicaciones a públicos especializados y no especializados de un modo claro y sin ambigüedades, usando la lengua propia y el inglés.
- Saber aplicar el método científico a los estudios en neurociencias y poseer el espíritu crítico requerido para distinguir la información científica rigurosa de la pseudociencia
- Conocer los mecanismos biológicos básicos de la patología del sistema nervioso
- Ser capaz de comprender y conocer las implicaciones de las nuevas terapias en las actuaciones sobre patologías del sistema nervioso
- Comprender la validez y utilidad así como adquirir destreza en el manejo de modelos celulares y animales de enfermedad



- Saber trabajar en equipos multidisciplinares y diseñar estrategias experimentales multidisciplinares en el ámbito de las neurociencias para la resolución de problemas biológicos complejos
- Saber trabajar de manera responsable y rigurosa en el laboratorio, considerando los aspectos de seguridad, manipulación y eliminación de residuos así como del correcto uso de los animales de experimentación y los principios éticos para la investigación en humanos.
- Conocer los principios éticos y legales de la investigación científica en neurociencias
- Comprender las aproximaciones experimentales y sus limitaciones, así como interpretar resultados científicos en neurociencias y saber elaborar y redactar informes que los describan
- Adquirir destrezas en el manejo de las metodologías empleadas en las neurociencias y en el registro anotado de actividades, así como en el manejo de programas informáticos para la obtención y análisis de los datos y la exposición de los resultados
- Poseer y comprender conocimientos que aporten una base u oportunidad de ser originales en el desarrollo y/o aplicación de ideas, a menudo en un contexto de investigación.

RESULTADOS DE APRENDIZAJE

1. Demostrar un dominio de la terminología, conceptos, procesos e interrelaciones suficientes como para abordar un alto nivel de especialización en Neurociencia básica y aplicada
2. Demostrar comprensión de los mecanismos celulares y moleculares que subyacen a la patología del sistema nervioso y que posibilitan las aproximaciones terapéuticas.
3. Demostrar el dominio práctico de las metodologías experimentales utilizadas en neurobiología experimental y aplicada.
4. Organizar eficazmente la información y las exposiciones públicas con argumentos racionales y científicos.
5. Demostrar capacidad para resolver cuestiones teóricas y prácticas relacionadas con la materia objeto de estudio.

DESCRIPCIÓN DE CONTENIDOS

1. 1. Bases celulares y moleculares de la patología del SN: enfermedades neurodegenerativas, enfermedades neurológicas y psiquiátricas, neurogenética, modelos animales y celulares en patología del sistema nervioso

Tema 1: Bases genéticas y moleculares de la patología del sistema nervioso. De las enfermedades monogénicas a las enfermedades multifactoriales. Genes mendelianos versus factores genéticos de susceptibilidad. Genes y ambiente.

Tema 2: Análisis genético en las enfermedades neurológicas. Clonación de genes mendelianos. Identificación de factores de vulnerabilidad genética.

Tema 3: Patología molecular. Mutaciones de pérdida y ganancia de función génica. Potencial patogénico de las secuencias micro y minisatélites. Enfermedades neurodegenerativas poliQ. Neurodegeneración mediada por RNA.

Tema 4: Clasificación de las enfermedades neurodegenerativas. Mecanismos de neurodegeneración.



Agregación proteica y amiloidosis. Taupatías y sinucleinopatías.

Tema 5: Mecanismos de neurodegeneración: disfunción mitocondrial y estrés oxidativo. Senescencia, envejecimiento y neurodegeneración.

Tema 6: Bases celulares y moleculares de las enfermedades neurodegenerativas. Enfermedad de Parkinson. Esclerosis Lateral Amiotrófica. Enfermedades priónicas.

Tema 7: Bases genéticas de las enfermedades psiquiátricas. Datos de la Genética Cuantitativa. Estudios de agregación familiar. Estudios en gemelos.

Tema 8: Genética molecular de enfermedades psiquiátricas: Esquizofrenia, Trastorno Bipolar. Hallazgos en estudios de ligamiento. Hallazgos en estudios de asociación. Hallazgos epigenético. Hallazgos en estudio de genoma amplio.

Tema 9: Problemas metodológicos en la investigación en genética psiquiátrica. La definición del fenotipo. La interacción genes-ambiente. La genética de las enfermedades mentales desde la Teoría de la Evolución.

Tema 10: Introducción a las enfermedades psiquiátricas. Casos prácticos.

Tema 11: Investigación translacional en Salud Mental. Casos prácticos.

2. Plasticidad neural. Regeneración axonal. Nuevas terapias.

Tema 12: El concepto de plasticidad neural en el sistema nervioso adulto. Plasticidad molecular vs plasticidad estructural.

Tema 13: Remodelado de axones, dendritas, espinas dendríticas y sinapsis. Bases moleculares del remodelado neuronal. Técnicas de estudio de la plasticidad neural.

Tema 14: Factores intrínsecos e intrínsecos que regulan la plasticidad neuronal en el SN adulto.

Tema 15: Respuesta del SN adulto a las lesiones de tipo traumático.

3. Neurobiología de la adicción

Tema 16: Qué es la adicción: Definiciones de adicción a drogas de abuso. Visiones del problema. Vulnerabilidad a la adicción. Visión neurobiológica de la adicción: hipótesis y teorías.

Tema 17: Modelos animales para el estudio de la adicción: Modelos animales de autoadministración. Condicionamiento de preferencia o aversión de lugar. Modelos de discriminación. Resistencia a la extinción. Modelos de abstinencia y síndrome de abstinencia condicionada. Modelos de recaída: ADE y reanudación.

Tema 18: Psicoestimulantes, Opiáceos, Alcohol y Nicotina: Definiciones. Historia del uso abuso y adicción. Farmacocinética. Abuso y potencial de adicción. Mecanismos de acción a nivel molecular, celular y de sistema.

Tema 19: Aspectos fundamentales relacionados con la Neurobiología de la Recaída.

Tema 20: Tratamiento de la adicción. Perspectivas terapéuticas.

**4. Terapia celular. Células madre neurales. Terapias de sustitución en el sistema nervioso y de regeneración axonal. Células madre cancerosas: gliomas y neuroblastomas.**

Tema 21: Terapia celular en lesiones traumáticas del sistema nervioso periférico y central.

Tema 22: Terapia celular en enfermedades degenerativas, Parkinson, Huntington, ELA y ataxias.

Tema 23: Conceptos básicos: Células madre adultas y embrionarias. Ips. Células madre neurales.

Tema 24: Neurogénesis adulta comparada.

Tema 25: Células madre cancerosas: gliomas y neuroblastomas. Autorrenovación y expansión de células madre tumorales. Migración e invasividad. Terapias dirigidas a células madre tumorales.

5. Procesamiento de la información en circuitos neurales

Tema 26. Hipocampo y memoria en aprendizaje y memoria, y en orientación espacial: explicar tanto la función en general como los mecanismos celulares y electrofisiológicos implicados en estas funciones.

Tema 27. Modelización de la memoria

Tema 28. Oscilaciones en la comunicación neuronal y marcadores de patologías y tratamientos neuropsiquiátricos.

Tema 29. Oscilaciones en la comunicación neuronal y alteración en patologías neuropsiquiátricas. Análisis de oscilaciones en electroencefalograma.

6. Neurocirugía aplicada.

Tema 30: Estimulación cerebral profunda. Cirugía de los trastornos del movimiento.

Tema 31: Cirugía cerebral funcional.

Tema 32: Cirugía del dolor y cirugía Psiquiátrica.

VOLUMEN DE TRABAJO

| ACTIVIDAD | Horas | % Presencial |
|--|---------------|--------------|
| Clases de teoría | 57,00 | 100 |
| Prácticas en laboratorio | 33,00 | 100 |
| Elaboración de trabajos individuales | 40,00 | 0 |
| Estudio y trabajo autónomo | 172,00 | 0 |
| Lecturas de material complementario | 60,00 | 0 |
| Preparación de clases de teoría | 8,00 | 0 |
| Preparación de clases prácticas y de problemas | 5,00 | 0 |
| TOTAL | 375,00 | |



METODOLOGÍA DOCENTE

Lección magistral con participación activa mediante la discusión de los aspectos más complejos y la resolución de dudas y preguntas

Prácticas en laboratorio con manejo de muestras, resolución de problemas, supuestos prácticos, elaboración de informes de prácticas, etc.

Discusión, reflexión y preparación de informes sobre tareas prácticas

EVALUACIÓN

SISTEMA DE EVALUACIÓN

Un examen, ponderación mínima 20%, ponderación máxima 80%

Evaluación de las actividades propuestas, elaboración de trabajos y seminarios, presenciales o virtuales. Ponderación mínima 20%, ponderación máxima 80%

Será necesario obtener un mínimo de 4 puntos sobre 10 en cada una de las actividades y en el examen para poder hacer la media.

REFERENCIAS

Básicas

- La utilització d'algun dels llibres llistats a continuació és necessària per al treball en l'assignatura, per la qual cosa es recomana a l'estudiant la lectura d'algun dells.

Gerd Kempermann (2005) Adult Neurogenesis: Stem Cells and Neuronal Development in the Adult Brain. Oxford University Press, USA;

Fred H. Gage, Gerd Kempermann, Hongjun Song (editors), (2007) Adult neurogenesis, Cold Spring Harbor Laboratory Press, USA.

Sara Gil-Perotín, Arturo Alvarez-Buylla and Jose Manuel Garcia-Verdugo. (2009). Identification and characterization of neural progenitor cells in the adult mammalian brain. Editorial: Springer. Pag. 1-104

Damian Garcia Olmo, Jose Manuel Garcia Verdugo, Jorge Alemany, Jose A. Gutiérrez-Fuentes, (2007) Cell Therapy, McGraw-Hill, Pg. 1-405

Strachan and Read. Human Molecular Genetics. BIOS Scient. Publ. 2004 (3ª ed) Garland Science/Taylor & Francis Group.

Rutter M. (2006) Genes and Behavior. Blackwell. Oxford.

Kendler K & Eaves L (2005) Psychiatric Genetics. American Psychiatric Publishing. Washington.

Neurobiology of Addiction. GF Koob y M LeMoal (2006). Amsterdam, Academic Press.



Molecular Biology of Drug Addiction. R Maldonado (2003). New Jersey. Humana Press

Complementarias

- Siegel, George J.; Agranoff, Bernard W.; Albers, R. Wayne; Fisher, Stephen K.; Uhler, Michael D., editors (1999) Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular, and Medical Aspects. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins.
 - Stewart A.; Weiner, William J., (2002) Parkinson's Disease: Diagnosis and Clinical Management Factor, New York: Demos Medical Publishing, Inc.
 - StemBook (2008) Cambridge (MA): Harvard Stem Cell Institute
 - Sanjuan J. (2009) Teoría de la Evolución y Medicina. Panamericana. Madrid