

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

Codi	40145
Nom	Neurobiologia experimental
Cicle	Màster
Crèdits ECTS	15.0
Curs acadèmic	2022 - 2023

Titulació/titulacions

Titulació	Centre	Curs	Període
2074 - M.U.Neur.Bàs.Apl.07	Facultat de Ciències Biològiques	1	Segon quadrimestre

Matèries

Titulació	Matèria	Caràcter
2074 - M.U.Neur.Bàs.Apl.07	6 - Intensificació en neurobiologia experimental	Optativa

Coordinació

Nom	Departament
GARCIA VERDUGO, JOSE MANUEL	21 - Biologia Cel·lular i Parasitologia
MARTINEZ RICOS, JOANA	17 - Anatomia i Embriologia Humana
TERUEL MARTI, VICENT MANUEL	17 - Anatomia i Embriologia Humana

RESUM

La matèria Neurobiologia Experimental i Aplicada es troba situada en el segon quadrimestre del Màster en Neurociències Bàsiques i Aplicades de la Universitat de València. Comparteix període lectiu amb Neurociència cognitiva i afectiva. Consta de quatre grans blocs: A) Malalties que afecten el sistema nerviós, B) Neurobiologia de la addicció, C) Plasticitat neuronal i D) Cèl·lules mare i teràpia cel·lular.

Este itinerari recull els principals avanços dels darrers anys en les neurociències i permet analitzar el ventall de possibilitats futures i projecció de la disciplina mitjançant la aproximació a aspectes punters de la neurociència, com els processos degeneratius, plasticitat neural, processos regeneratius en el sistema nerviós, cèl·lules mare, teràpia cel·lular, dolor, patologies neurològiques, mentals, així com neurobiologia de l'addicció a drogues.



Començarem per les bases genètiques i moleculars de les abundants malalties i patologies que afecten el sistema nerviós (malalties neurodegeneratives, neurosensorials, neuropaties sensitiv-motors, patologies traumàtiques com les lesions de la medulla espinal, isquèmiques com els accidents cerebrovasculars, etc...). Algunes son poc freqüents en la població, les anomenades malalties rares com la atàxia de Friedreich o la malaltia de Huntington, amb una marcada herència familiar. Altres son molt més prevalents, de etiologia multifactorial, i en alguns casos amb una base genètica, per la qual cosa el seu estudi és molt més complex, com la malaltia d'Alzheimer, la malaltia de Parkinson y moltes malalties psiquiàtriques. La identificació dels gens i/o factors de risc de les malalties neurològiques i psiquiàtriques amb carrega genètica és crucial per a el seu correcte diagnòstic i per al coneixement de les funcions que es troben alterades en la cèl·lula, requisit el qual possibilita la cerca de teràpies efectives. En el cas de las patologies traumàtiques del sistema nerviós, com els traumatismes cranioencefàlics, les lesions medul·lars o dels nervis perifèrics, la causa de la patologia és una agressió externa, la qual desencadena una cascada d'esdeveniments cel·lulars i moleculars. Les lesions neurals d'origen isquèmic també ocasionen l'activació de rutes citotòxiques. En estos dos casos el pronòstic i el disseny de noves teràpies depenen del coneixement i control de les bases moleculars responsables del dany cel·lular. Continuarem amb una introducció als aspectes clínics de les malalties psiquiàtriques i la investigació traslacional en salut mental.

Junt a la base genètica, es proporcionarà als alumnes una visió integradora de les bases moleculars i cel·lulars responsables de les malalties neurodegeneratives, centrant-nos en la presentació dels models cel·lulars i animals més utilitzats en la investigació dels mecanismes de la neurodegeneració.

Altre aspecte a considerar en esta matèria, es la neurobiologia de l'addicció a drogues. L'addicció es una malaltia crònica y recidivant de molt difícil abordatge terapèutic. Aquest es degut fonamentalment al desconeixement que a dia de hui encara existeix sobre les bases moleculars i cel·lulars del fenomen. El coneixement detallat dels efectes que las diferents drogues d'abús provoquen sobre el cervell és crucial per a la comprensió, redefinició i plantejament de noves estratègies terapèutiques útils per al tractament d'aquesta malaltia. Els continguts d'aquesta segona part estan encaminats a mostrar a l'estudiant els avanços realitzats en aquest camp de la neurobiologia en allò referent al coneixement de les bases moleculars i cel·lulars tant de l'acció aguda com crònica de les drogues com del fenomen de la recaiguda, la principal dificultat amb la qual es roba el terapeuta que tracta a estos malalts.

En un tercer bloc, ens referirem als fenòmens de plasticitat neuronal en el sistema nerviós adult. Esta plasticitat compren des de fenòmens a nivell molecular al remodelat estructural. Donat que els fenòmens de plasticitat molecular/neuroquímica relacionats amb l'aprenentatge i la memòria o amb la interacció del sistema endocrí i el sistema nerviós seran abordats en altres mòduls d'aquest màster, la docència en el mòdul de Neurobiologia Experimental i Aplicada es centrarà en la plasticitat estructural. En esta part del mòdul s'estudiarà el remodelat de neurites, espines dendrítiques i sinapsis. S'oferirà una panoràmica de les regions del cervell adult que mostren aquest remodelat, dels factors extrínsecs i intrínsecs que l'indueixen/modulen, així com dels mecanismes moleculars que suporten aquesta plasticitat estructural. També es discutirà la implicació de la plasticitat estructural adulta en alguns desordres mentals. En aquest bloc també abordarem els fenòmens de plasticitat que es produeixen en el sistema nerviós en resposta a les lesions. Analitzarem quines regions del sistema nerviós presenten capacitat espontània de regeneració axònica, de reconexió i remodelat en resposta a una agressió, i quines regions no tenen esta capacitat regenerativa. Desvetllarem les claus cel·lulars i moleculars d'aquestes diferències regionals i les possibles dianes de actuació terapèutica en base a elles.



Per últim, en el apartat de teràpia cel·lular pretenem que el estudiant es familiaritze amb les cèl·lules mare en general i el seu ús en malalties neurodegeneratives amb pèrdua cel·lular, així com en altre tipus de teràpies cel·lulars que es poden aplicar en les patologies del sistema nerviós. En el primer cas, identificarem les àrees amb neurogènesi adulta i els factors que controlen la migració, diferenciació i proliferació de les cèl·lules mare. Parlarem d'activació, diferenciació i tècniques de trasplantament d'aquestes cèl·lules, de la seua relació amb l'envelliment i especialment amb la formació de tumors. Hi ha nombroses dades que relacionen els glioblastomes amb les cèl·lules mare. En aquests apartats, per tant, es donarà una ampla visió de les tres grans característiques que impliquen a les cèl·lules mare: els aspectes reparadors, el envelliment y els tumors. També incidirem en altres tipus de cèl·lules que ja estan utilitzant-se en pacients, o que es troben prop de l'aplicació terapèutica, en els diferents tipus de patologies del sistema nerviós. Per exemple parlarem de la utilització de les cèl·lules de Schwann i la glia embolicant olfactiva en la reparació de lesions traumàtiques dels nervis perifèrics i el sistema nerviós central, o de les teràpies cel·lulars que han estat utilitzades i que es proposa utilitzar en pacients amb malaltia de Parkinson, esclerosi múltiple, esclerosi lateral amiotròfica, entre d'altres.

En el bloc cinqué repassarem l'anatomia i la funció de determinats circuits dels que s'ha parlat en mòduls anteriors, però s'abordarà el seu estudi des d'una perspectiva electrofisiològica. D'una banda es repassarà l'anatomia funcional d'alguns components del sistema límbic (hipocamp, amígdala i escorça prefrontal) i es descriuran els mecanismes cel·lulars i electrofisiològics subjacents a diversos processos en els quals estan implicades aquestes estructures, com ara l'aprenentatge i la memòria, l'orientació espacial o la gestió de l'estrés.

Es pretén que els alumnes siguen coneixedors de la relació que hi ha entre certes funcions neurals i estats electrofisiològics concrets. El següent pas serà, per tant, establir la relació entre determinades patologies i la detecció de patrons oscil·latoris i d'activitats neuronals aberrants que les caracteritzen. Se n'explicaran alguns casos que hi ha actualment ben definits com és el cas de l'epilèpsia o l'esquizofrènia, així com diversos trastorns de tipus motor, i la rellevància que té la identificació d'aquests patrons per al disseny d'abordatges neuroquirúrgics, com a l'estimulació cerebral profunda. En la part pràctica es treballarà en modelització, i anàlisi d'oscil·lacions.

En resum, els objectius generals de l'assignatura Neurobiologia Experimental i Aplicada són proporcionar a l'estudiant coneixements bàsics relatius a la genètica i les bases moleculars que afecten a algunes de les malalties del sistema nerviós, l'efecte de les drogues sobre el cervell i les noves tècniques terapèutiques, seguirem amb el remodelat neural, la seua plasticitat i implicacions en alguns desordres mentals, regeneració axònica. Acabarem amb els avanços en el coneixement de les cèl·lules mare en el cervell i les seues implicacions regeneratives, així com la seua relació amb tumors i els darrers avanços en teràpia cel·lular per a tractar les patologies degeneratives i traumàtiques del sistema nerviós.

La carga pràctica de la matèria pretén que l'estudiant conega els fonaments dels mètodes experimentals utilitzats en l'estudi del sistema nerviós, y que adquireixi destresa en el disseny experimental i l'ús de les tècniques més habituals en aquest àmbit, que siga capaç d'interpretar els resultats dels experiments (i per tant siga capaç d'entendre els articles), de conèixer noves eines i saber aplicar-les per a resoldre problemes concrets.



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

COMPETÈNCIES (RD 1393/2007) // RESULTATS DE L'APRENTATGE (RD 822/2021)

2074 - M.U.Neur.Bàs.Apl.07

- 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.
- 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 coneixement sobre neurociència i les seues implicacions a públics especialitzats i no especialitzats d'una manera clar i sense ambigüitats, usant la llengua pròpia i l'anglès.
- Saber aplicar el mètode científic als estudis en neurociències i posseir l'esperit crític requerit per distingir la informació científica rigorosa de la pseudociència.
- Conèixer els mecanismes biològics bàsics de la patologia del sistema nerviós.
- Ser capaç de comprendre i conèixer les implicacions de les noves teràpies en les actuacions sobre patologies del sistema nerviós.
- Comprendre la validesa i utilitat així com adquirir destresa en el maneig de models cel·lulars i animals de malaltia.
- Saber treballar en equips multidisciplinaris i dissenyar estratègies experimentals multidisciplinàries en l'àmbit de les neurociències per a la resolució de problemes biològics complexos.



- Saber treballar de manera responsable i rigorosa al laboratori, considerant els aspectes de seguretat, manipulació i eliminació de residus, així com de l'ús correcte dels animals d'experimentació i els principis ètics per a la investigació en humans.
- Conèixer els principis ètics i legals de la investigació científica en neurociències.
- Comprendre les aproximacions experimentals i les seues limitacions, així com interpretar resultats científics en neurociències i saber elaborar i redactar informes que els descriuen.
- Adquirir destreses en el maneig de les metodologies usades en les neurociències i en el registre anotat d'activitats, així com en el maneig de programes informàtics per a l'obtenció i l'anàlisi de les dades i l'exposició dels resultats.
- 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.

RESULTATS D'APRENTATGE (RD 1393/2007) // SENSE CONTINGUT (RD 822/2021)

1. Demostrar un domini de la terminologia, conceptes, processos i interrelacions suficients com per abordar un alt nivell d'especialització en Neurociència bàsica i aplicada
2. Demostrar comprensió dels mecanismes cel·lulars i moleculars subjacents a la patologia del sistema nerviós i que possibiliten les aproximacions terapèutiques.
3. Demostrar el domini pràctic de les metodologies experimentals utilitzades en neurobiologia experimental i aplicada.
4. Organitzar eficaçment la informació i les exposicions públiques amb arguments racionals i científics.
5. Demostrar capacitat per resoldre qüestions teòriques i pràctiques relacionades amb la matèria objecte d'estudi.

DESCRIPCIÓ DE CONTINGUTS

1. Bases cel·lulars i moleculars de la patologia del SN: malalties neurodegeneratives, malalties neurològiques i psiquiàtriques, neurogenètica, models animals i cel·lulars en patologia del sistema nerviós

Tema 1: Bases genètiques i moleculars de la patologia del sistema nerviós. De les malalties monogèniques a les malalties multifactorials. Gens mendelians versus factors genètics de susceptibilitat. Gens i ambient.

Tema 2: Anàlisi genètic en las malalties neurològiques. Clonació de gens mendelians. Identificació de factors de vulnerabilitat genètica.

Tema 3: Patologia molecular. Mutacions de pèrdua i guany de funció gènica. Potencial patogènic de les seqüències micro y minisatèlits. Malalties neurodegeneratives poliQ. Neurodegeneració mitjançada per RNA.



Tema 4: Classificació de les malalties neurodegeneratives. Mecanismes de neurodegeneració. Agregació proteica i amiloidosi. Taupaties i sinucleinopaties.

Tema 5: Mecanismes de neurodegeneració: disfunció mitocondrial i estrès oxidatiu. Senescència, envelliment y neurodegeneració.

Tema 6: Bases cel·lulars i moleculars de les malalties neurodegeneratives. Malaltia de Parkinson. Esclerosi Lateral Amiotròfica. Malalties priòniques.

Tema 7: Bases genètiques de les malalties psiquiàtriques. Dades de la Genètica Quantitativa. Estudis dagregació familiar. Estudis en bessons.

Tema 8: Genètica molecular de malalties psiquiàtriques: Esquizofrènia, Trastorn Bipolar. Troballes en estudis de lligament. Troballes en estudis d'associació. Troballes epigenètiques. Troballes en estudi de genoma ampli.

Tema 9: Problemes metodològics en la investigació en genètica psiquiàtrica. La definició del fenotip. La interacció gens-ambient. La genètica de las malalties mentals des de la Teoria de l'Evolució.

Tema 10: Introducció a les malalties psiquiàtriques. Casos pràctics.

Tema 11: Investigació translacional en Salut Mental. Casos pràctics.

2. Plasticitat neural. Regeneració axònica. Noves teràpies.

Tema 12: El concepte de plasticitat neural en el sistema nerviós adult. Plasticitat molecular vs plasticitat estructural.

Tema 13: Remodelat d'axons, dendrites, espines dendrítiques i sinapsis. Bases moleculars del remodelat neuronal. Tècniques d'estudi de la plasticitat neural.

Tema 14: Factors intrínsecs i extrínsecs que regulen la plasticitat neuronal en el SN adult.

Tema 15: Resposta del SN adult a les lesions de tipus traumàtic.

3. Neurobiologia de l'addicció

Tema 16: Què és l'addicció: Definicions d'addicció a drogues d'abús. Visions del problema. Vulnerabilitat a l'addicció. Visió neurobiològica de l'addicció: hipòtesis i teories.

Tema 17: Models animals per a l'estudi de l'addicció: Models animals de autoadministració. Condicionament de preferència o aversió de lloc. Models de discriminació. Resistència a l'extinció. Models d'abstinència i síndrome d'abstinència condicionada. Models de recaiguda: ADE i represa.

Tema 18: Psicoestimulants, Opiacis, Alcohol i Nicotina: Definicions. Història de l'abús i addicció. Farmacocinètica. Abús i potencial d'addicció. Mecanismes d'addicció a nivell molecular, cel·lular i de sistema.

Tema 19: Aspectes fonamentals relacionats amb la Neurobiologia de la Recaiguda.

Tema 20: Tractament de l'addicció. Perspectives terapèutiques.

4. Teràpia cel·lular. Cèl·lules mare neurals. Teràpies de substitució en el sistema nerviós i de regeneració axònica. Cèl·lules mare canceroses: gliomes i neuroblastomes



Tema 21: Teràpia cel·lular en lesions traumàtiques del sistema nerviós perifèric i central.
 Tema 22: Teràpia cel·lular en malalties degeneratives, Parkinson, Huntington, ELA i atàxies.
 Tema 23: Conceptes bàsics: Cèl·lules mare adultes i embrionàries. Ips. Cèl·lules mare neurals.
 Tema 24: Neurogènesi adulta comparada.
 Tema 25: Cèl·lules mare canceroses: gliomes i neuroblastomes. Autorrenovació i expansió de cèl·lules mare tumorals. Migració i invasivitat. Teràpies dirigides a cèl·lules mare tumorals.

5. Processament de la informació en circuits neurals

Tema 26. Hipocamp i memòria en aprenentatge i memòria, i en orientació espacial: explicar tant la funció en general com els mecanismes cel·lulars i electrofisiològics implicats en aquestes funcions.
 Tema 27. Modelització de la memòria
 Tema 28. Oscil·lacions en la comunicació neuronal i marcadors de patologies i tractaments neuropsiquiàtrics.
 Tema 29. Oscil·lacions en la comunicació neuronal i alteració en patologies neuropsiquiàtriques. Anàlisi d'oscil·lacions en electroencefalograma.

6. Neurocirurgia aplicada

Tema 30: Estimulació cerebral profunda. Cirurgia dels trastorns del moviment.
 Tema 31: Cirurgia cerebral funcional.
 Tema 32: Cirurgia del dolor i cirurgia Psiquiàtrica.

VOLUM DE TREBALL

ACTIVITAT	Hores	% Presencial
Classes de teoria	57,00	100
Pràctiques en laboratori	33,00	100
Elaboració de treballs individuals	40,00	0
Estudi i treball autònom	172,00	0
Lectures de material complementari	60,00	0
Preparació de classes de teoria	8,00	0
Preparació de classes pràctiques i de problemes	5,00	0
TOTAL	375,00	

METODOLOGIA DOCENT

Lliçó magistral amb participació activa mitjançant la discussió dels aspectes més complexos i la resolució de dubtes i preguntes



Pràctiques en laboratori amb manipulació de mostres, resolució de problemes, suposats pràctics, elaboració d'informes de pràctiques, etc...

Discussió, reflexió i preparació d'informes sobre tasques pràctiques

AVALUACIÓ

SISTEMA D'AVLUACIÓ

Un examen, ponderació mínima 20%, ponderació màxima 80%

Avaluació de les activitats proposades, elaboració de treballs i seminaris, presencials o virtuals.
Ponderació mínima 20%, ponderació màxima 80%

Serà necessari obtenir un mínim de 4 punts sobre 10 a cada una de les activitats i l'examen per poder fer la mitjana

REFERÈNCIES

Bàsiques

- 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 (3^a 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



Complementàries

- 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