

Biología del Desarrollo (20406)

Titulación/estudio: grado en Medicina

Curso: 2º

Trimestre: 3º

Número de créditos ECTS: 4 créditos

Horas de dedicación del estudiante: 100 horas

Lengua o lenguas de la docencia: catalán y castellano

Profesores

Personal docente: Fernando Giráldez (catedrático), Berta Alsina (profesora titular), Cristina Pujades (profesora titular) y Gina Abelló (profesor visitante).

Coordinación y clases teóricas: Fernando Giráldez.

Prácticas de laboratorio: Berta Alsina y Gina Abelló.

Seminarios de discusión de trabajos científicos: Fernando Giráldez, Berta Alsina y Cristina Pujades.

1. Presentación de la asignatura

El objetivo de esta asignatura es conocer las bases moleculares del desarrollo embrionario de los vertebrados. Se analizarán los procesos del desarrollo en diferentes especies animales, con el fin de familiarizar al alumno con los modelos experimentales y las teorías actuales sobre la generación de los ejes embrionarios, patrones espacio-temporales, inducción, neurogénesis y organogénesis, y asimismo con la biología de las células madre y los procesos de regeneración.

2. Competencias que deben adquirirse

- Describir los procesos básicos del desarrollo embrionario de los vertebrados en los modelos animales más conocidos.
- Comprender los procesos básicos de la fecundación, segmentación y gastrulación en los organismos vertebrados.
- Comprender los procesos de la especificación axial en la *Drosophila*.
- Comprender los mecanismos del desarrollo del sistema nervioso: la inducción neural, la generación de neuronas y el establecimiento de las conexiones sinápticas.
- Comprender los elementos básicos del desarrollo de los órganos.
- Conocer las relaciones entre la biología del desarrollo y las células madre, la regeneración, la evolución y el cáncer.

3. Contenidos

TEMARIO TEÓRICO

Tema 1. Genes, moléculas y embriones

De la embriología a la biología molecular del desarrollo: la convergencia de la genética del desarrollo y la embriología experimental. Los procesos básicos del desarrollo: crecimiento, especificación regional (*pattern formation*) y morfogénesis. Los genes del desarrollo: los *screenings* genéticos. Los patrones básicos de desarrollo de los vertebrados. El estadio filotípico y el plan corporal.

Tema 2. Las palabras del desarrollo

Especificación y determinación. Especificación autónoma y especificación condicionada. Diferenciación celular. Inducción y competencia. El experimento de Spemann y Mangold. El organizador. Información posicional y la cuestión de la bandera francesa. Los modelos de desarrollo: ¿por qué la mosca, el pez cebra el sapo, el pollo o el ratón?

Tema 3. Los genes de la especificación axial: el ejemplo de la *Drosophila* I

Los genes de la especificación axial. La polaridad antero-posterior. "Efecto materno" y gradientes proteicos. Las mutaciones de los genes maternos de polaridad antero-posterior. Gradientes e información posicional. El caso de *bicoid*. Bases moleculares de los organizadores anterior, posterior y terminal.

Tema 4. Los genes de la especificación axial: el ejemplo de la *Drosophila* II

La polaridad dorso-ventral: el gen dorsal. La mutación dorsal. La activación restringida de dorsal. La interacción entre las células foliculares y el oocito. Las dianas moleculares de dorsal. La regionalización dorso-ventral. La señal Dpp y el *patterning* dorso-ventral.

Tema 5. Los genes de la especificación axial: el ejemplo de la *Drosophila* III

Los genes de la segmentación: genes *gap* y *pair-rule*. Las mutaciones *gap*. Los parasegmentos. La regulación de la expresión de los genes *gap*. Las mutaciones de los genes *pair-rule*. La regulación de los genes *pair-rule*: la naturaleza modular de la regulación génica.

Tema 6. Los genes de la especificación axial: el ejemplo de la *Drosophila* IV

Los genes *segment-polarity*. Mutaciones de los genes *segment-polarity*. Regulación de su expresión. La formación de los segmentos. El *patterning* los segmentos. Los genes selectores homeóticos: la diversificación y la identidad de los segmentos. Propiedades de los genes homeóticos. El lenguaje combinatorio.

Tema 7. El desarrollo en *Xenopus laevis* I

El desarrollo de *Xenopus laevis*. La fecundación y la rotación cortical. Estadios embrionarios y tiempo de desarrollo. Segmentación, blástula y gastrulación. Los movimientos celulares en la gastrulación: involución y epibolia. La extensión convergente. El *fate map* de la blástula del *Xenopus*.

Tema 8. El desarrollo en *Xenopus laevis* II

La determinación del "organizador", el centro de Nieuwkoop. La inducción mesodérmica. El organizador de Spemann. Los genes del organizador. El modelo molecular de inducción en el *Xenopus*. El *patterning* del ectodermo, mesodermo y endodermo.

Tema 9. El desarrollo en el polluelo y el pez cebra

El desarrollo del polluelo y del pez cebra. Estadios embrionarios y tiempo de desarrollo. Segmentación, blástula y gastrulación. Los movimientos celulares en la gastrulación: migración y delaminación. El nodo y la línea primitiva. Transiciones EM y ME. Epibolia. El *fate map* de la blástula del pollo y el pez cebra.

Tema 10. El desarrollo en los mamíferos: el embrión de ratón y el humano

El desarrollo del embrión de ratón. Estadios embrionarios y tiempo de desarrollo. Segmentación y blástula: el embrión bilaminar. El *AVE*. La gastrulación: el nodo y la línea primitiva. El embrión trilaminar. La cavidad amniótica y el saco vitelino. El *fate map* de la blástula del ratón. El desarrollo del embrión humano. Estadios embrionarios y tiempo de desarrollo. Segmentación y blástula: el embrión bilaminar. La gastrulación: el nodo y la línea primitiva. El embrión trilaminar.

Tema 11. La especificación axial en los mamíferos

Los homólogos del organizador de Spemann en los amniotas. El nodo de Hensen. Los genes del nodo. La generación del eje antero-posterior. Bases moleculares de la especificación del eje izquierda-derecha: la función del nodo.

Tema 12. Genes y comunicación celular en el desarrollo

Interacciones celulares en proximidad y a distancia. Factores de señalización. Receptores de membrana y vías de señalización intracelular. *Cross-talk* entre vías de señalización. La expresión diferencial de los genes del desarrollo. La estructura modular de los genes del desarrollo. Redes génicas.

Tema 13. Las técnicas y los modelos de la biología del desarrollo

La visualización de los genes: estudios de la expresión de genes y proteínas. La genética del ratón. *Knock-out* y *knock-in*. Los sistemas inducibles: el ejemplo del Cre-LoxP. Técnicas de transferencia de DNA. Silenciamiento de genes.

Tema 14. Neurogénesis y desarrollo del sistema nervioso (I)

La inducción neural. Mecanismos de la neurulación: la placa neural. Especificación antero-posterior y dorso-ventral del tubo nervioso. Los genes de la especificación regional. Rombómeros y prosómeros. Los genes Hox de los vertebrados. El tubo neural, la formación del cerebro y las vesículas cerebrales. Arquitectura celular: la generación de los tipos celulares y las capas del cerebro.

Tema 15. Neurogénesis y desarrollo del sistema nervioso (II)

Especificación neuronal e inervación. Los genes proneurales de los vertebrados. La función de la vía Notch en la determinación celular. La especificación de la identidad neuronal.

Tema 16. Neurogénesis y desarrollo del sistema nervioso (III)

Selección de las rutas de inervación y las dianas neuronales. Moléculas guía. Los factores neurotróficos en el desarrollo embrionario. Selección de las dianas de actividad neuronal: plasticidad sináptica. Desarrollo dependiente de la actividad.

Tema 17. La cresta neural y los placodos

Derivados de la cresta neural. Migración de las células de la cresta neural. Pluripotencialidad, restricción y diferenciación. Derivados de los arcos faríngeos. Los placodos sensoriales en los vertebrados. La retina y el desarrollo del oído. Los placodos ectodérmicos. Los genes proneurales y neurogénicos.

Tema 18. Organogénesis (I): los somitas

Estructura y desarrollo de los somitas. El reloj de generación de los somitas. Notocorda y mesodermo paraxial. Diferenciación y regionalización de los somitas: dermatomiótomo y esclerótomo. El sistema músculo-esquelético. Miogénesis y la familia MyoD. Osteogénesis.

Tema 19. Organogénesis (II): el desarrollo de las extremidades

La determinación del campo morfogenético de la extremidad. La cresta apical. La generación del eje próximo-distal: FGFs y genes Hox. El eje antero-posterior: ZPA y Sonic Hedgehog. El eje dorso-ventral: Wnt.

Tema 20. Organogénesis (III): el sistema cardiorespiratorio

El origen de los tejidos cardíacos. Especificación del mesodermo cardiogénico. Formación, fusión y rotación de los esbozos cardíacos. Los genes de la especificación bilateral: angiogénesis y hematopoyesis. Desarrollo del sistema respiratorio.

Tema 21. Organogénesis (IV): los sistemas digestivo y urogenital

Desarrollo del hígado y del páncreas. El riñón: pronefros, mesonefros y metanefros. Interacciones epitelio-mesenquimales. Inducción recíproca: el modelo molecular de la formación de la nefrona. El desarrollo de las gónadas. Las células germinales. La determinación sexual.

Tema 22. Desarrollo y *stem cells*

Células madre embrionarias, adultas e iPS. La red genética del *cell renewal*. División simétrica vs. asimétrica. *Stem cell niche*. Proliferación y destino celular: linaje celular y líneas celulares.

Tema 23. Desarrollo y regeneración

Distribución de la capacidad regenerativa y regeneración del patrón. Mecanismos de regeneración.

Tema 24. Evolución y desarrollo

El *toolkit* genético para el desarrollo. El *toolkit* en el diseño animal. Evolución del *toolkit*. Función y evolución de los elementos reguladores en cis-. Evolución del ADN regulador y diversidad morfológica.

Prácticas de laboratorio

Práctica 1

Observación de diferentes estadios de desarrollo del polluelo (gastrulación, formación de las vesículas cerebrales y formación de la retina, corazón y primordios de las extremidades. ¿Qué es la cresta neural? ¿Qué es la apoptosis? Observación de la apoptosis para el desarrollo de las extremidades del polluelo.

Práctica 2

Oogénesis en la *Drosophila*. Estudio de la señalización Gurken-Torpedo en las ovariolas.

Práctica 3

Observación de la segmentación en el pez cebra y observación *in vivo* de la expresión génica mediante transgénesis. Observación de fenotipos por pérdida de función mediante transgénicos.

Seminarios

Seminario 1. Conceptos básicos y desarrollo de la *Drosophila*.

Seminario 2. Primeras etapas embrionarias, gastrulación y especificación axial en los vertebrados.

Seminario 3. Neurogénesis y señalización.

Seminario 4. Organogénesis y células madre.

Los seminarios consistirán en la resolución de problemas y en la discusión de trabajos científicos relacionados con los bloques temáticos indicados.

Presentación oral

Los estudiantes, distribuidos en grupos de cuatro alumnos, escogerán un trabajo científico actual, relacionado con la biología del desarrollo. Cada grupo elaborará un ensayo no superior a 550 palabras, con texto, referencias y figuras incluidas, y desarrollará una presentación oral de 10 minutos. La propuesta y la aprobación del tema será antes de la semana 4 y la entrega de los ensayos y la presentación oral, durante la semana 7.

4. Evaluación

La evaluación del rendimiento académico se realizará según el siguiente baremo (sobre un total de 10 puntos):

Prueba escrita: 40%

Prueba de elección múltiple: 20%

Trabajo de prácticas: 20%

Ensayo y presentación oral: 20%

Evaluación formativa: podrá añadir hasta 0,5 puntos en la nota final. La nota final se truncará siempre en 10 puntos.

Criterios de superación: para superar la actividad, el estudiante debe participar en las actividades programadas y debe obtener una nota media de 5 o superior. Para aprobar se necesita obtener al menos un 4 en la prueba escrita y en la prueba de PEM.

Criterios sobre el proceso de recuperación: los estudiantes que, tras el proceso de evaluación, no hayan superado la asignatura tendrán la opción de realizar una prueba de recuperación en el mes de julio de la evaluación que se hizo al final del proceso docente con la contingencia descrita antes. En ningún caso se podrá recuperar la actividad evaluada durante el proceso docente. El estudiante mantendrá la calificación obtenida durante el curso.

5. Bibliografía y recursos didácticos

5.1. Bibliografía básica

Developmental Biology, Scott F. Gilbert, Sinauer

Principles of development, Lewis Wolpert, OUP

Molecular Biology of the Cell (chapters 22, 23), Bruce Alberts *et al.*, Garland Sc.

5.2. Bibliografía complementaria

Essential developmental biology, J.M.W. Slack, Wiley-Blackwell

Langman's medical Embryology, T.W. Sadler, Lippincott, Williams, and Wilkins

From DNA to diversity: molecular genetics and the evolution of animal design, Sean B. Carroll, Jennifer K. Grenier, Scott D. Weatherbee, Blackwell

5.3. Recursos didácticos

webpages:

Virtual embryo: <http://www.ucalgary.ca/UofC/eduweb/virtualembryo/>

Virtual Library-Developmental Biology: sdb.bio.purdue.edu/Other/VL_DB.html

Companion to Gilberts: zygote.swarthmore.edu/index.html y www.devbio.com

Gilbert: <http://zygote.swarthmore.edu/>

6. Metodología

–Clases magistrales

–Seminarios y solución de problemas

–Presentaciones orales

–Prácticas internas regladas con material biológico

–Trabajo individual y en grupo