

**ASIGNATURA: DESARROLLO EMBRIONARIO Y PATOLOGÍAS ASOCIADAS.**

Coordinador/es	Emili Saló y Marià Monzó
Profesorado	Emili Saló, Marià Monzó, Jordi Casanova (tema 2a), Montse Coromines (Tema 4), Neus Agell, Sergi Gonzalez-Crespo (Tema 5a), Soledad Alcantara (Tema 5b), Florenci Serras (Tema 2b), Alberto Prats, Alfons Navarro, Cristina Manzanares y Rosa Artells

JUSTIFICACIÓN DE LA ASIGNATURA

La biología del desarrollo hace referencia a los procesos por lo cuales los genes en el huevo fertilizado controlan el comportamiento celular en el embrión determinando su patrón y forma. Los progresos en la biología del desarrollo en las últimas décadas aplicando metodologías moleculares, celulares y genómicas ha generado un gran progreso y una enorme cantidad de información. Esta asignatura pretende explicar la base del conocimiento general que hay actualmente en la biología del desarrollo tanto de organismos modelo invertebrados como en el ser humano para posteriormente describir diferentes patologías asociadas a alteraciones de los procesos del desarrollo.

OBJETIVOS

El objetivo global de la asignatura es introducir al alumno en los mecanismos básicos del desarrollo para comprender mejor las patologías asociadas a errores en este proceso. Comenzaremos mostrando como la información genética presente en el núcleo de la célula-huevo contiene la información para generar un nuevo organismo similar a los progenitores. Demostraremos la importancia de la información materna en el desarrollo del patrón inicial del embrión. A continuación se demostrará como esta información inicia un programa de expresión diferencial en el espacio y el tiempo de genes y grupos de genes que, afectando propiedades y comportamientos celulares, generan progresivamente la forma del embrión. Este proceso se repite a escala reducida durante la morfogénesis, la organogénesis y la diferenciación celular. A lo largo de la asignatura pondremos un énfasis muy especial en los mecanismos moleculares (cadenas de transducción, jerarquía de genes, combinatoria de señales, ...) en la base de los principales procesos de desarrollo. Una vez conocidos los mecanismos normales de desarrollo, introduciremos al alumno en las patologías más frecuentes en los derivados, ectodérmicos, mesodérmicos y endodérmicos. Inicialmente, detallaremos cuáles son las alteraciones morfológicas más importantes y sus consecuencias y, a continuación, expondremos cuáles son las alteraciones moleculares responsables de las alteraciones de los mecanismos normales del patrón de diferenciación.

TEMARIO**Temario teórico****TEMA 1. EL DESARROLLO DE LOS ORGANISMOS PLURICELULARES**

- ¿Qué es el desarrollo?
- Características y fenomenología del desarrollo
- Las unidades básicas del desarrollo. Células y genes.
- Interacciones celulares. Cadenas de transducción de señales y factores de transcripción

TEMA 2. EL ESTABLECIMIENTO DEL PATRÓN AXIAL Y LA DETERMINACIÓN TERRITORIAL EN EL EMBRIÓN

- Información materna: genes de efecto materno que controlan la polaridad ap y dv del cigoto y del embrión
- Las determinaciones territoriales: regiones terminales, segmentación y polaridad D/V en la *Drosophila*.

- La determinación axial en los Amniotas
- PRIMERA SEMANA DEL DESARROLLO HUMANO:
 - FECUNDACIÓN
 - Aspectos moleculares de la zona pelucida. Unión y fusión del espermatozoide y el óvulo
 - Prevención de la poliespermia . Actividad metabólica del óvulo
 - Descondensación del núcleo del espermatozoide. Fundamentos de reproducción asistida.
 - SEGMENTACIÓN
 - Morfología. Impronta parental. Compactación de blastómeros. Formación del blastocisto
 - Inactivación del cromosoma X. Gemelos monozigóticos y dizigóticos
 - PATOLOGÍAS
 - Ectopías de implantación. Anomalías cromosómicas. Gemelos anormales
- SEGUNDA SEMANA DEL DESARROLLO HUMANO
 - FORMACIÓN Y DESARROLLO DEL DISCO BILAMINAR
 - Morfología. Establecimiento de los ejes embrionarios. Establecimiento de la circulación utero-placentaria
 - Impronta genómica
 - PATOLOGÍAS
 - Moles Hidatiformes. Impronta genómica y enfermedades congénitas (Distrofia muscular de Duchenne, Síndrome de Simpson-Gobali-Behmel, Síndrome de Goltz, Síndrome de Prader-Willi, Síndrome de Angelman, Síndrome de Beckwith-Wiedemann)

TEMA 3. DIVERSIFICACIÓN Y ESPECIFICACIÓN DE TERRITORIOS.

- Concepto de homeosis, los genes mutantes y genes homeóticos
- Los complejos génicos Hox en el reino animal. Colinearidad y diversificación de diversos ejes: antero/posterior; próximo/Distal
- Genes mayores del desarrollo humano del desarrollo o selectores y jerarquía, los genes realizadores
- TERCERA A QUINTA SEMANA DEL DESARROLLO HUMANO
 - FORMACIÓN Y DESARROLLO DEL DISCO TRILAMINAR-GASTRULACIÓN Y NEURALIZACIÓN
 - Morfología de la gastrulación. Derivados del disco trilaminar. Movimientos morfogenéticos y moléculas implicadas. Conceptos de inducción, organización, restricción y diferenciación. Genes homeóticos en el desarrollo humano.
 - Organización mesodérmica : Evolución de los somitas y genes implicados
 - Organización ectodérmica: Evolución de la placa neural y genes implicados
 - Organización endodérmica: Plegamiento embrionario y genes implicados
 - PATOLOGÍAS
 - Mutaciones de los genes PAX y PTCH. Síndrome de Waardenburg. Espinas bífidas

TEMA 4. EL MANTENIMIENTO DEL ESTADO DETERMINADO

- La adquisición progresiva del estado determinado
- Fijación y mantenimiento del estado determinado: genes del grupo Polycomb y Trithorax
- La estabilidad del estado determinado. Alteraciones: Transdeterminación

TEMA 5. ANÁLISIS CELULAR-GENÉTICO-MOLECULAR DE LA MORFOGÉNESIS Y LA ORGANOGÉNESIS

- La morfogénesis de las extremidades en la *Drosophila* y en los vertebrados
- La determinación y diferenciación del Sistema Nervioso
- La formación de los ojos en el reino animal

TEMA 6. LA DIFERENCIACIÓN CELULAR TERMINAL

- La diferenciación biogénica: genes implicados
- La estabilidad del estado diferenciado: transdiferenciación, desdiferenciación y metaplasia

Temario seminarios

Desarrollo de los sistemas corporales:

1. DERIVADOS MESODÉRMICOS

- **DESARROLLO DE LAS EXTREMIDADES**
 - Cresta ectodérmica apical y esbozo de las extremidades: genes implicados, propiedades reguladoras y determinación axial.
 - Interacciones mesodérmicas-ectodérmicas, morfogénesis de las extremidades y señales moleculares implicadas
 - Apoptosis y desarrollo de los dedos
 - Osificación, inervación y vascularización de las extremidades
 - **PATOLOGÍAS**
 - Meromelia, Amelia, Focomelia, Hemimelia, Sindactilia, Polidactilia,
- **DESARROLLO DEL CORAZÓN**
 - Formación y pliegues del tubo cardíaco primitivo. Células de la cresta neural y tabicación cardíaca
 - Implicación de los genes Hox, Nf-1, Pax y del ácido retinoico en la migración de las células de la cresta neural
 - **PATOLOGÍAS**
 - Miocardiopatía Hipertrófica Familiar (FHC), malformaciones de los tabiques aurículo y intraventriculares, malformaciones de las válvulas mitral y tricúspide.
 - Tetralogía de Fallot.
- **DESARROLLO HEMATOPOIÉTICO**
 - El saco vitélico, la zona aorta-gonada-mesonefrica y la médula del hueso como regiones hematopoiéticas.
 - Características moleculares de las células stem hematopoiéticas.
 - Potenciales de aplicaciones de las células stem hematopoiéticas
 - **PATOLOGÍAS**
 - Alteraciones moleculares de las células stem hematopoiéticas y leucemias.
- **DESARROLLO DEL SISTEMA UROGENITAL**
 - Genes implicados en la formación de los Pronefros, Mesonefros y Metanefros.
 - Migración de las células germinales y genes implicados en la diferenciación testicular y ovárica.

- Genes implicados en la diferenciación de los genitales externos .
- **PATOLOGÍAS**
 - Agenesias y Hipoplasias renales, Riñones poliquísticos. Ectopijas y fistules uretrales
 - Principales Síndromes gonadales, Criptoroquideas y ectopies testiculares y ováricas.

2. DERIVADOS ENDODÉRMICOS

- **DESARROLLO DEL SISTEMA RESPIRATORIO**
 - Origen y diferenciación del esbozo gastro-pulmonar
 - Interacciones entre el endodermio y mesenquima en la formación de los pulmones
 - Genes implicados en el desarrollo de los pulmones.
 - **PATOLOGÍAS**
 - Agenesias , fistulas traqueo-esofágicas
- **DESARROLLO DEL SISTEMA DIGESTIVO**
 - Criterios embrionarios de intestino anterior, medio y posterior .Implicación de los genes HOX en el desarrollo del tubo digestivo. Genes implicados en el desarrollo de las glándulas digestivas.
 - Bases moleculares de la lateralización: Eje izquierda-derecha
 - **PATOLOGÍAS**
 - Onfaloceles, Gastrosquisis, Malrotaciones, Divertículos de Meckel.

3. DERIVADOS ECTODÉRMICOS

- **DESARROLLO DE LOS TEGUMENTOS**
 - Factores que regulan la producción y diferenciación de las células epidérmicas. Desarrollo morfológico de la glándula mamaria. Genes implicados en el desarrollo de la glándula mamaria
 - **PATOLOGÍAS**
 - Síndrome de Gorlin
- **DESARROLLO DEL CRÁNEO Y SISTEMA BRANQUIAL**
 - Origen y organización de los arcos branquiales, Clasificación del neurocráneo y viscerocráneo. Desarrollo de la cara y cavidad oral. Interacciones tisulares en el desarrollo de los dientes y genes implicados.
 - **PATOLOGÍAS.**
 - Labio leporino y agenesias dentales.

4. HACIA UNA TEORÍA SINTÉTICA DEL DESARROLLO

- Las determinaciones territoriales iniciales: formación de un patrón
- Las iteraciones (periodicidades) morfológicas y la su diversificación
- El control genético del desarrollo:
 - Redes jerárquicas
 - Aspectos combinatoriales
 - Programas y subprogramas. Bloques de genes: cassettes y sintagmas
 - Consideraciones generales sobre la arquitectura de los sistemas de regulación

METODOLOGÍA Y ORGANIZACIÓN DE LA ASIGNATURA

La asignatura tiene 2'5 créditos ECTS, por tanto el trabajo total del alumno es de 75 horas aproximadamente.

Enseñanza presencial

- **Clases teóricas.** Se harán 20 horas de clases teóricas. Los alumnos tendrán que trabajar previamente en clase leyendo una serie de capítulos de libro o artículos. Por cada hora de clase presencial esta tarea representará dos horas de trabajo no presencial. Al final se realizará una prueba escrita de una hora de duración.
- **Clases prácticas.** En este apartado se realizarán varias actividades:
 - Trabajo presencial para preparar en grupo de tres alumnos una presentación de un artículo por un tiempo de dos horas
 - Presentación oral del trabajo ante la clase y posterior discusión en profundidad del tema. Tiempo de cada sesión: 1 hora.
 - Una práctica de observar preparaciones de diferentes organismos transgénicos y mutantes del desarrollo. Tipo:2 horas.

El tiempo total presencial: clases teoría (20h), discusiones tutoría (2h); presentación oral (1h), practica (2h) será de 25 horas.

Trabajo no presencial

- Tareas a desarrollar (total 20 h.):
 - Buscar y leer la bibliografía para la presentación oral: 10 h.
 - Preparar la presentación oral: 9h
 - Prueba escrita: 1 h.
- Estudio por parte del alumno:
 - Por cada hora de clase presencial se requieren dos horas de estudio previo y media hora de preparación para la prueba evaluativa. Esto representa 30 horas de estudio.
 - El trabajo total del alumno es de 75 horas (25 presenciales/ 50 no presenciales).
 - Para el profesorado, el trabajo presencial depende del número de alumnos y podría ser de un mínimo de 35 horas. A parte del trabajo no presencial de preparar la asignatura, los seminarios y las sesiones de dudas.

Tutorías

Dentro del apartado de clases prácticas se han presentado una serie de tutorías para ayudar al alumno en la preparación del trabajo oral, así como habrán horas de consulta para dudas de los alumnos.

EVALUACIÓN

Criterios y Procedimientos de evaluación

Para la evaluación, se tendrán en cuenta:

1. La prueba escrita al final de las clases teóricas: 5 puntos
2. La presentación oral: 3 puntos
3. El grado de participación en las discusiones: 2 puntos

BIBLIOGRAFÍA

- CARROLL, S.B., GRENIER, J.K., WEATHERBEE, S.D. From DNA to Diversity. Blackwell Science (2001)
- GILBERT, S.F. Developmental Biology (7a. edición). Sinauer, Sunderland (USA) (2003).
- WOLPERT, L. Principles of Development (2ª edición). Oxford University Press (2002).
- CARLSON BRUC. M. Embriología Humana y Biología Molecular 3 edición. Mosby Elsevier.
- LARSEN WILLIAM J. Embriología Humana. 3 edición Churchill Livingstone, Elsevier

- LAGMAN. Embriología Médica . 9 edició. Panamericana.
- MOORE PERSAUD. Embriología Clínica . 7 edició . Saunders. Elsevier.
- EPSTEIN RICHARD. J. Human Molecular Biology. Cambridge University Press.