

## Aspectos generales

|                                                                                |                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Título:                                                                        | Mecanismos fisiopatológicos activados en el sistema nervioso central                                                  |
| Programas de posgrado o planes de estudio en donde se ofertará adicionalmente: | Posgrado en Ciencias Biológicas, Posgrado en Ciencias Bioquímicas y Programa de Maestría en Ciencias (Neurobiología). |
| Área del conocimiento:                                                         | Biología celular                                                                                                      |
| Semestre:                                                                      | 2024-2                                                                                                                |
| Modalidad:                                                                     | Tópico selecto                                                                                                        |
| Horario:                                                                       | Martes y jueves de 10:00 am a 12:00 pm                                                                                |
| No. sesiones:                                                                  | 40                                                                                                                    |
| Horas por sesión:                                                              | 4.0                                                                                                                   |
| Total alumnos PDCB:                                                            | 10                                                                                                                    |
| Total alumnos:                                                                 | 25                                                                                                                    |
| Videoconferencia:                                                              | Si                                                                                                                    |
| Lugar donde se imparte:                                                        | Aula en la Unidad de Posgrado                                                                                         |
| Informes:                                                                      | Teléfono: 55-5606-3822 Ext: 2009 penelope.aguilera@innn.edu.mx                                                        |

## Métodos de evaluación

| MÉTODO                            | PORCENTAJE | NOTAS                                                                      |
|-----------------------------------|------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Discusión de artículos originales | 35%        |                                                                            |
| Exposiciones orales               | 25%        |                                                                            |
| Participación en clase            | 10%        |                                                                            |
| Trabajos                          | 30%        | cuestionarios semanales sobre una lectura de revisión del tema de la clase |

### Contribución de este curso/tópico en la formación del alumnado del PDCB:

El curso abarca temas importantes en la formación del estudiante enfocados principalmente en el área de Neurobiología, aunque también significativos en otras áreas como la biología celular y la fisiología. Usamos una estrategia en la que se promueve no solo la adquisición de conocimientos, sino, también la lectura de artículos originales que fomentará la revisión crítica e integración de la información. Esto se ejercitará al analizar la participación de procesos fisiológicos y su alteración en la aparición de enfermedades en el sistema nervioso central. Este proceso apoyará a la formación integral del estudiante del PDCB.

## Profesor (a) responsable

|           |                               |
|-----------|-------------------------------|
| Nombre:   | Aguilera Hernández Penélope   |
| Teléfono: | (55) 56 06 38 22 Ext. 2009    |
| Email:    | penelope.aguilera@innn.edu.mx |

## Profesores (as) participantes

| PARTICIPANTE                                  | ENTIDAD O ADSCRIPCIÓN | SESIONES                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AGUILERA HERNÁNDEZ<br>PENÉLOPE<br>Responsable | Facultad de Medicina  | 1.1 La transmisión glutamatérgica y el metabolismo energético<br>Estudios preclínicos en roedores empleados para probar tratamientos potenciales para el infarto cerebral<br>Evaluación<br>La excitotoxicidad por glutamato y su asociación con la función mitocondrial en la isquemia cerebral |

|                                                   |                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ALQUISIRAS BURGOS IVÁN</b><br>Integrante       | Instituto de Neurobiología | 1.2 Estructura y fisiología de la barrera hematoencefálica: nuevos hallazgos sobre la frontera cerebral<br>Desarrollo de técnicas innovadoras para el estudio de la barrera hematoencefálica<br>El proceso inflamatorio en el sistema nervioso central<br>La disfunción de la barrera hematoencefálica y el desarrollo de neuro-inflamación: comprendiendo los eventos celulares fisiopatológicos de la barrera hematoencefálica en enfermedades del sistema nervioso central |
| <b>CISNEROS MEJORADO ABRAHAM J.</b><br>Integrante | Instituto de Neurobiología | 1.3 La transmisión GABAérgica y el proceso de mielinización<br>1.6 La respuesta inmunológica en el sistema nervioso central<br>El proceso de desmielinización y su modulación<br>Modulación de la remielinización en distintas etapas postnatales, evaluaciones transversales y longitudinales                                                                                                                                                                                |
| <b>FRANCO PÉREZ JAVIER EDGAR</b><br>Integrante    | Facultad de Medicina       | 1.4 Plasticidad sináptica y mecanismos de consolidación de la memoria<br>Déficit cognitivo, modelos y nuevas estrategias terapéuticas<br>Fisiopatología celular y molecular de la epilepsia<br>Modelos experimentales asociados a procesos patológicos del sistema nervioso central                                                                                                                                                                                           |
| <b>OLVERA VIDAL AURORA MARÍA</b><br>Integrante    | Instituto de Neurobiología | 1.5 Regulación hormonal de la neurogenesis y oligodendrogenesis<br>Desbalances tiroideos asociados a patologías del sistema nervioso central<br>El pez cebra como modelo experimental de patologías del sistema nervioso central<br>Evaluación                                                                                                                                                                                                                                |

## Introducción

Las alteraciones a nivel celular y molecular que conllevan a una disfunción a escalas meso y macroscópica, contribuyen al proceso de daño durante diversas patologías del sistema nervioso. El cerebro posee un nivel de organización altamente especializado, por esta razón las modificaciones que alteran el funcionamiento de sus componentes tales como los canales iónicos o las sinapsis pueden incidir directamente en el correcto funcionamiento de redes neuronales e incluso traducirse en cambios conductuales y deficiencias cognitivas. Con la finalidad de entender los procesos celulares y moleculares más comunes asociados al desarrollo de patologías en el sistema nervioso se hará una revisión general de las vías bioquímicas asociadas a la alta demanda energética del cerebro y su dependencia de la función mitocondrial; asimismo, se estudiará como el balance entre las principales vías de neurotransmisión (GABAérgica y glutamatérgica) puede evitar el disparo de procesos de excitotoxicidad; así como la regulación de la neurogenesis y oligodendrogenesis durante el desarrollo y etapa adulta, la función de la barrera hematoencefálica, el proceso óptimo de mielinización y la expresión de fenómenos de plasticidad sináptica, ya que son todos determinantes para la ejecución de funciones cerebrales.

Dada su importancia, todos estos mecanismos serán analizados minuciosamente desde un enfoque fisiopatológico. Además, al final de este curso se revisará cómo los procesos revisados están involucrados en algunas enfermedades del sistema nervioso. Se adentrará en la fisiopatología de la esclerosis múltiple y se abordarán los modelos experimentales empleados para inferir aspectos fundamentales de los daños de la enfermedad en procesos como la inflamación o la desmielinización-remielinización. Además, se abordará la patología de la epilepsia, enfocándonos en una serie de mecanismos celulares y moleculares que podrían explicar el origen de las crisis convulsivas; esto será la base para brindar un panorama acerca de las generalidades clínicas inherentes de la enfermedad. Se espera que al final del curso el alumno pueda describir la forma en que los procesos estudiados influyen en sus modelos experimentales.

## Temario

UNIDAD 1. Procesos fisiológicos que se alteran en patologías del sistema nervioso central.

- 1.1 La transmisión glutamatérgica y el metabolismo energético (Dra. Penélope Aguilera, INNN-SSA, 4 h).
- 1.2 Estructura y fisiología de la barrera hematoencefálica: nuevos hallazgos sobre la frontera cerebral (Dr. Iván Alquisiras Burgos, INNN-SSA, 4 h).
- 1.3 La transmisión GABAérgica y el proceso de mielinización (Dr. Abraham Cisneros Mejorado, INB-UNAM, 4 h).
- 1.4 Plasticidad sináptica y mecanismos de consolidación de la memoria (Dr. Javier Franco Pérez, INNN, 4 h).
- 1.5 Regulación hormonal de la neurogenesis y oligodendrogenesis (Dra. Aurora Olvera Vidal, INB-UNAM, 4 h).
- 1.6 La respuesta inmunológica en el sistema nervioso central (Dr. Abraham Cisneros Mejorado, 4 h).

UNIDAD 2. Procesos patológicos del sistema nervioso central

- 2.1 La excitotoxicidad por glutamato y su asociación con la función mitocondrial en la isquemia cerebral (Dra. Penélope Aguilera, INNN-SSA, 4 h).
- 2.2 La disfunción de la barrera hematoencefálica y el desarrollo de neuro-inflamación: comprendiendo los eventos celulares fisiopatológicos de la barrera hematoencefálica en enfermedades del sistema nervioso central (Dr. Iván Alquisiras Burgos, INNN-SSA, 4 h).
- 2.3 El proceso de desmielinización y su modulación (Dr. Abraham Cisneros, Instituto de Neurobiología, UNAM, 4 h).
- 2.4 Desbalances tiroideos asociados a patologías del sistema nervioso central (Dra. Aurora Olvera Vidal, INB-UNAM, 4 h).
- 2.5 Fisiopatología celular y molecular de la epilepsia (Dr. Javier Franco Pérez, INNN-SSA, 4 h).
- 2.6 El proceso inflamatorio en el sistema nervioso central (Dr. Iván Alquisiras Burgos, 4 h).

UNIDAD 3. Modelos experimentales de patologías del sistema nervioso central

- 3.1 Estudios preclínicos en roedores empleados para probar tratamientos potenciales para el infarto cerebral (Dra. Penélope Aguilera, INNN-SSA, 4 h).
- 3.2 Desarrollo de técnicas innovadoras para el estudio de la barrera hematoencefálica (Dr. Iván Alquisiras Burgos, INNN-SSA, 4 h).

- 3.3 Modulación de la remielinización en distintas etapas postnatales, evaluaciones transversales y longitudinales (Dr. Abraham Cisneros, Instituto de Neurobiología, UNAM, 4 h).
- 3.4 Déficit cognitivo, modelos y nuevas estrategias terapéuticas (Dr. Javier Franco Pérez, INNN-SSA, 4 h).
- 3.5 El pez cebra como modelo experimental de patologías del sistema nervioso central (Dra. Aurora Olvera Vidal, INB-UNAM, 4 h).
- 3.6 Modelos experimentales asociados a procesos patológicos del sistema nervioso central (Dr. Javier Franco Pérez, 4 h).
- 3.7 Evaluación (Dra. Penélope Aguilera, 2 h; Dra. Aurora Olvera Vidal, 4 h).

## Bibliografía

- Ackerman SD, Monk KR. The scales and tales of myelination: using zebrafish and mouse to study myelinating glia. *Brain Res.* 2016 Jun 15;1641(Pt A):79-91. doi: 10.1016/j.brainres.2015.10.011. Epub 2015 Oct 20. PMID: 26498880; PMCID: PMC4838556.
- Ali A, Sohail Arshad M, Ahmad Khan M, Chang MW, Ahmad Z. Recent advances towards overcoming the blood-brain barrier. *Drug Discov Today.* 2023 Oct;28(10):103735. doi: 10.1016/j.drudis.2023.103735. Epub 2023 Aug 11. PMID: 37573965.
- Bakthavachalam P, Shanmugam PS. Mitochondrial dysfunction - Silent killer in cerebral ischemia. *J Neurol Sci.* 2017. 375:417-423. Review.
- Bechler, M. E., & Byrne, L. (2015). CNS myelin sheath lengths are an intrinsic property of oligodendrocytes. *Current Biology*, 25(18), 2411-2416.
- Bernal J, Thyroid Hormones in Brain Development and Function. 2022; In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285549/>
- Chia K, Klingseisen A, Sieger D, Priller J. Zebrafish as a model organism for neurodegenerative disease. *Front Mol Neurosci.* 2022 Oct 13;15:940484. doi: 10.3389/fnmol.2022.940484. PMID: 36311026; PMCID: PMC9606821.
- Floryanzina SD, Nance E. Applications and Considerations for Microfluidic Systems To Model the Blood-Brain Barrier. *ACS Appl Bio Mater.* 2023 Sep 18;6(9):3617-3632. doi: 10.1021/acsabm.3c00364. Epub 2023 Aug 15. PMID: 37582179.
- Franklin, R. J., Frisen, J., & Lyons, D. A. (2021, August). Revisiting remyelination: towards a consensus on the regeneration of CNS myelin. In *Seminars in Cell & Developmental Biology* (Vol. 116, pp. 3-9). Academic Press.
- Gothié JD, Demeneix B, Remaud S. Comparative approaches to understanding thyroid hormone regulation of neurogenesis. *Mol Cell Endocrinol.* 2017 Dec 25;459:104-115. doi: 10.1016/j.mce.2017.05.020. Epub 2017 May 22. PMID: 28545819.
- Shademan, B., Avci, C. B., Karamad, V., Soureh, G. J., Olia, J. B. H., Esmaily, F., Nourazarian, A., & Nikanfar, M. (2023). The Role of Mitochondrial Biogenesis in Ischemic Stroke. *Journal of integrative neuroscience*, 22(4), 88. <https://doi.org/10.31083/j.jin2204088>
- Choi DW (2020) Excitotoxicity: Still Hammering the Ischemic Brain in 2020. *Front Neurosci* 14:579953 Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33192266>.
- Goto A. Synaptic plasticity during systems memory consolidation. *Neurosci Res.* 2022;183:1-6. doi:10.1016/j.neures.2022.05.008. Review
- Guzman-Martinez, L., Maccioni, R. B., Andrade, V., Navarrete, L. P., Pastor, M. G., & Ramos-Escobar, N. (2019). Neuroinflammation as a Common Feature of Neurodegenerative Disorders. *Frontiers in pharmacology*, 10, 1008. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01008>
- Hamilton, N. B., Clarke, L. E., Arancibia-Carcamo, I. L., Kougiumtzidou, E., Matthey, M., Káradóttir, R., & Attwell, D. (2017). Endogenous GABA controls oligodendrocyte lineage cell number, myelination, and CNS internode length. *Glia*, 65(2), 309-321
- Hansen KB, Wollmuth LP, Bowie D, Furukawa H, Menniti FS, Sobolevsky AI, Swanson GT, Swanger SA, Greger IH, Nakagawa T (2021) Structure, function, and pharmacology of glutamate receptor ion channels. *Pharmacol Rev* 73:298-487. 10.1124/pharmrev.120.000131.
- Huang, J., Chen, L., Yao, Z. M., Sun, X. R., Tong, X. H., & Dong, S. Y. (2023). The role of mitochondrial dynamics in cerebral ischemia-reperfusion injury. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 162, 114671. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114671>
- Li, L., Acioglu, C., Heary, R. F., & Elkabes, S. (2021). Role of astroglial toll-like receptors (TLRs) in central nervous system infections, injury and neurodegenerative diseases. *Brain, behavior, and immunity*, 91, 740-755. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.10.007>
- Li, Y., Wang, Y., Yang, W., Wu, Z., Ma, D., Sun, J., Tao, H., Ye, Q., Liu, J., Ma, Z., Qiu, L., Li, W., Li, L., & Hu, M. (2023). ROS-responsive exogenous functional mitochondria can rescue neural cells post-ischemic stroke. *Frontiers in cell and developmental biology*, 11, 1207748. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1207748>
- Ma H, Khaled HG, Wang X, et al. Excitation-transcription coupling, neuronal gene expression and synaptic plasticity. *Nat Rev Neurosci.* 2023;10.1038/s41583-023-00742-5. doi:10.1038/s41583-023-00742-5
- Moura DMS, Brennan EJ, Brock R, Cocas LA. Neuron to Oligodendrocyte Precursor Cell Synapses: Protagonists in Oligodendrocyte Development and Myelination, and Targets for Therapeutics. *Front Neurosci.* 2022 Jan 18;15:779125. Review.
- Mukhtar I. Inflammatory and immune mechanisms underlying epileptogenesis and epilepsy: From pathogenesis to treatment target. *Seizure.* 2020 Sep 26;26:65-79. Review.
- Neves, G., Cooke, S., & Bliss, T. Synaptic plasticity, memory and the hippocampus: a neural network approach to causality. *Nat Rev Neurosci* 9, 65-75 (2008). <https://doi.org/10.1038/nrn2303>. Review
- Ordaz, R. P., Garay, E., Limon, A., Pérez-Samartín, A., Sánchez-Gómez, M. V., Robles-Martínez, L., & Arellano, R. O. (2021). GABAA receptors expressed in oligodendrocytes cultured from the neonatal rat contain  $\alpha 3$  and  $\alpha 1$  subunits and present differential functional and pharmacological properties. *Molecular pharmacology*, 99(2), 133-146
- Patel DC, Tewari BP, Chaunsali L, Sontheimer H. Neuron-glia interactions in the pathophysiology of epilepsy. *Nat Rev Neurosci.* 2019; Feb 21. Review
- Rauf, A., Badoni, H., Abu-Izneid, T., Olatunde, A., Rahman, M. M., Painuli, S., Semwal, P., Wilairatana, P., & Mubarak, M. S. (2022). Neuroinflammatory Markers: Key Indicators in the Pathology of Neurodegenerative Diseases. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(10), 3194. <https://doi.org/10.3390/molecules27103194>
- Rho JM, Boison D. The metabolic basis of epilepsy. *Nat Rev Neurol.* 2022 Mar 31. doi: 10.1038/s41582-022-00651-8. Online ahead of print. Review
- Serrano-Regal, M. P., Bayón-Cordero, L., Ordaz, R. P., Garay, E., Limon, A., Arellano, R. O., & Sánchez-Gómez, M. V. (2020). Expression and function of GABA receptors in myelinating cells. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 14
- Shastri, A., Bonifati, D. M., & Kishore, U. (2013). Innate immunity and neuroinflammation. *Mediators of inflammation*, 2013, 342931. <https://doi.org/10.1155/2013/342931>
- Tian H, Chen X, Liao J, Yang T, Cheng S, Mei Z, Ge J.J Mitochondrial quality control in stroke: From the mechanisms to therapeutic potentials. *Cell Mol Med.* 2022 Feb;26(4):1000-1012

Zonouzi, M., Scafidi, J., Li, P., McEllin, B., Edwards, J., Dupree, J. L. & Gallo, V. (2015). GABAergic regulation of cerebellar NG2 cell development is altered in perinatal white matter injury. *Nature neuroscience*, 18(5), 674-682.

#### Observaciones

Las clases se dividen en dos etapas, en la primera, el profesor imparte un tema sobre el que previamente se proporcionó una revisión y un cuestionario. De esta manera, el alumno recibirá una clase de la cual ya cuenta con conocimientos básicos. En la segunda hora de clase, se discutirá un artículo original relacionado al tema de la clase. Finalmente, en cada unidad los alumnos expondrán un tema del programa; en la última exposición se espera que los alumnos puedan exponer su trabajo experimental de tesis integrando los conocimientos aprendidos en el curso.