

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU MEDICINSKI FAKULTET

Studij: BIOMEDICINA I ZDRAVSTVO

Izvedbeni nastavni plan predmeta

Neurobiologija starenja

Akadska godina **2020/2021**

prof. dr. sc. Goran Šimić

I. KOMPETENCIJE I ISHODI UČENJA

Opće kompetencije: Razumijevanje trenutnog stanja stvari u području morfoloških, fizioloških i genetskih promjena stanica i tkiva tijekom starenja i utjecaja staničnog starenja na starenje tkiva; razumijevanje patogeneze određene neurodegenerativne bolesti i njenog odnosa prema neurološkim, psihološkim i psihijatrijskim poremećajima; razumijevanje molekularnih mehanizama djelovanja lijekova koji se koriste u tretiranju neurodegenerativnih bolesti i poremećaja; razumijevanje načela neurohistokemijskih, imunofluorescencijskih, molekularno-bioloških i ultrastrukturnih metoda za vizualizaciju patoloških promjena živčanog tkiva. Specifične kompetencije: Prepoznavanje karakterističnih patoloških promjena za pojedinu neurodegenerativnu bolest na histološkim rezovima, prepoznavanje neurodegenerativnih promjena na slikovnim prikazima mozga učinjenim pomoću CT i MRI; sposobnost povezivanja anatomske lokalizacije patoloških promjena u središnjem živčanom sustavu s funkcionalnim promjenama (simptomima i znakovima); sposobnost primjene osnovnih neuroloških, psiholoških i psihijatrijskih postupaka i kriterija za postavljanje dijagnoze demencije (sumnje na demenciju).

II. SADRŽAJ

Sati predmeta:

Lectures: 4

Seminar: 12

Practicals: 4

Ukupno sati: 20

Cilj je predmeta prikazati neuropatološka i molekularno-genetska obilježja bolesti mozga povezanih sa starenjem, obilježja starenja živčanih stanica, te eksperimentalne modele proučavanja staničnog starenja. Predmet je podijeljen u sljedeće cjeline: Eksperimentalni modeli starenja (u kvasca, oblića, vinske mušice i miša); Evolucijske teorije starenja i teorijski modeli starenja; Neurobiološki temelji sindroma preuranjenog starenja čovjeka (progerije): Werner, Hutchinson-Gilford, Down i Cockayne sindrom, ataksija teleangiectazija; Neuropatologija Alzheimerove bolesti; Sporadična i obiteljska Alzheimerova bolest; Biološki biljezi Alzheimerove bolesti; Genska i molekularna obilježja primarnih tauopatija, uključujući i PART (primary age-related tauopathy); Neurobiološki temelji spektra poremećaja u okviru vaskularne demencije; Neurobiološki temelji frontotemporalne demencije (prvenstveno uslijed frontotemporalne lobarne degeneracije FTLT-Tau i FTLT-TDP); Neurobiološki temelji bolesti Lewyjevih tjelešaca (skupina sinukleopatija koja uključuje Parkinsonovu bolest i demenciju s Lewyjevim tjelešcima); Molekularno-biološka dijagnostika i neuropatološka slika Creutzfeldt-Jacobove bolesti i spongiformne encefalopatije čovjeka; Neurobiološki temelji bolesti motoričkog sustava povezanih s poodmaklom životnom dobi s naglaskom na amiotrofičnu lateralnu sklerozu i osvrtnom na C9ORF72 mutacije; Skraćivanje telomera, proteini koji sudjeluju u interakcijama s telomerama i mehanizmi kontrole staničnog ciklusa povezani s telomerama; Morfološke, fiziološke i genetske promjene stanica i tkiva u tijeku starenja i utjecaj staničnog starenja na starenje tkiva; Neurodiferencijacija i upotreba živčanih matičnih stanica u liječenju degenerativnih bolesti mozga; Metode detekcije načina odumiranja živčanih stanica. Vježbe uključuju: histokemiju, imunocitokemiju i imunofluorescenciju beta-amiloida, alfa-sinukleina i drugih proteina važnih u patogenezi bolesti mozga povezanih sa starenjem; elektroforezu i Western blot tau proteina; ISEL i TUNEL metode detekcije oligonukleosomnih fragmenata DNA, te elektronsko-mikroskopsku analizu odumiranja živčanih stanica.

PLAN ISATNICA

Datum	Sat/Dvorana	Grupa	Vrsta nastave	Tema	Izvođač
ponedjeljak 8.3.2021.	17:00-17:45; HIIM Seminarska H1		Predavanje	Eksperimentalni modeli starenja u kvasca, oblića, vinske mušice i miša; Evolucijske teorije starenja, teorijski modeli starenja i sindromi preuranjenog starenja čovjeka (progerije)	prof. dr. sc. Goran Šimić

Datum	Sat/Dvorana	Grupa	Vrsta nastave	Tema	Izvođač
	19:00-19:45; HIIM Seminarska H1		Seminar	Eksperimentalni modeli starenja u kvasca, oblića, vinske mušice i miša; Evolucijske teorije starenja, teorijski modeli starenja i sindromi preuranjenog starenja čovjeka (progerije)	dr. sc. Mirta Boban
utorak 9.3.2021.	17:00-17:45; HIIM Seminarska H1		Seminar	Neuropatologija Alzheimerove bolesti i nasljednih tauopatija	prof. dr. sc. Goran Šimić
	18:00-18:45; HIIM Seminarska H1		Vježbe	Neuropatologija Alzheimerove bolesti i nasljednih tauopatija	prof. dr. sc. Goran Šimić
srijeda 10.3.2021.	17:00-17:45; HIIM Seminarska H1		Predavanje	Neurobiološki temelji bolesti motoričkog sustava povezanih sa starijom životnom dobi s naglaskom na Parkinsonovu bolest i amiotrofičnu lateralnu sklerozu	prof. dr. sc. Goran Šimić
	18:00-18:45; HIIM Seminarska H1		Seminar	Neurobiološki temelji bolesti motoričkog sustava povezanih sa starijom životnom dobi s naglaskom na Parkinsonovu bolest i amiotrofičnu lateralnu sklerozu	prof. dr. sc. Goran Šimić
četvrtak 11.3.2021.	17:00-17:45; HIIM Seminarska H1		Predavanje	Neurobiološki temelji vaskularne i frontotemporalne demencije, bolesti Lewyjevih tjelešaca, Braakove bolesti; Neuropatologija Creutzfeldt-Jacobove bolesti, nove varijante Creutzfeldt-Jacobove bolesti i spongiformnih encefalopatija	prof. dr. sc. Goran Šimić
	18:00-18:45; HIIM Seminarska H1		Seminar	Neurobiološki temelji vaskularne i frontotemporalne demencije, bolesti Lewyjevih tjelešaca, Braakove bolesti; Neuropatologija Creutzfeldt-Jacobove bolesti, nove varijante Creutzfeldt-Jacobove bolesti i spongiformnih encefalopatija	prof. dr. sc. Goran Šimić
petak 12.3.2021.	17:00-17:45; HIIM Seminarska H1		Predavanje	Metode slikovnog prikaza strukture i aktivnosti mozga u dijagnostici neurodegenerativnih bolesti (SPECT, PET, MRI/PET, fMRI, MEG)	prof. dr. sc. Goran Šimić
	20:00-20:45; HIIM Seminarska H1		Seminar	Metode slikovnog prikaza strukture i aktivnosti mozga u dijagnostici neurodegenerativnih bolesti (SPECT, PET, MRI/PET, fMRI, MEG)	prof. dr. sc. Goran Šimić
ponedjeljak 15.3.2021.	17:00-17:45; HIIM Seminarska H1		Seminar	In-situ detekcija oligonukleosomalnih fragmenata DNA živčanih stanica i elektronsko-mikroskopska analiza odumiranja živčanih stanica	prof. dr. sc. Goran Šimić
	18:00-18:45; HIIM Seminarska H1		Seminar	In-situ detekcija oligonukleosomalnih fragmenata DNA živčanih stanica i elektronsko-mikroskopska analiza odumiranja živčanih stanica	prof. dr. sc. Goran Šimić
utorak 16.3.2021.	19:00-19:45; HIIM Seminarska H1		Vježbe	Fosforilacija tau proteina i proteomska analiza cerebrospinalne tekućine u dijagnostici neurodegenerativnih bolesti	prof. dr. sc. Goran Šimić
	20:00-20:45; HIIM Seminarska H1		Seminar	Fosforilacija tau proteina i proteomska analiza cerebrospinalne tekućine u dijagnostici neurodegenerativnih bolesti	prof. dr. sc. Goran Šimić
srijeda 17.3.2021.	17:00-17:45; HIIM Seminarska H1		Seminar	Histokemija, imunocitokemija, imunofluorescencija i in-situ hibridizaciju mRNA i odgovarajućih proteina važnih u patogenezi bolesti mozga povezanih sa starenjem (tau proteina, beta-amiloida, alfa-sinukleina i drugih)	prof. dr. sc. Nataša Jovanov Milošević

Datum	Sat/Dvorana	Grupa	Vrsta nastave	Tema	Izvođač
	18:00-18:45; HIIM Seminarska H1		Vježbe	Histokemija, imunocitokemija, imunofluorescencija i in-situ hibridizaciju mRNA i odgovarajućih proteina važnih u patogenezi bolesti mozga povezanih sa starenjem (tau proteina, beta-amiloida, alfa-sinukleina i drugih)	prof. dr. sc. Nataša Jovanov Milošević
četrvtak 18.3.2021.	19:00-19:45; HIIM Seminarska H1		Seminar	Genetika Alzheimerove bolesti i imunocitokemija beta-amiloida	prof. dr. sc. Goran Šimić
	20:00-20:45; HIIM Seminarska H1		Vježbe	Genetika Alzheimerove bolesti i imunocitokemija beta-amiloida	prof. dr. sc. Goran Šimić
petak 19.3.2021.	17:00-17:45; HIIM Seminarska H1		Seminar	Seminari s temom po izboru polaznika ("journal club"), završni ispit i predaja eseja	prof. dr. sc. Goran Šimić
	18:00-18:45; HIIM Seminarska H1		Seminar	Seminari s temom po izboru polaznika ("journal club"), završni ispit i predaja eseja	prof. dr. sc. Goran Šimić

III. LITERATURA

- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging – Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011; 7: 270-279.
- Braak, H., Thal, D.R., Ghebremedhin, E., and Del Tredici, K. Stages of the pathologic process in Alzheimer disease: age categories from 1 to 100 years. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2011; 70: 960–969.
- Crary JF, Trojanowski JQ, Schneider JA, Abisambra JF, Abner EL, Alafuzoff I, Arnold SE, Attems J, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Dickson DW, Gearing M, Grinberg LT, Hof PR, Hyman BT, Jellinger K, Jicha GA, Kovacs GG, Knopman DS, Kofler J, Kukull WA, Mackenzie IR, Masliah E, McKee A, Montine TJ, Murray ME, Neltner JH, Santa-Maria I, Seeley WW, Serrano-Pozo A, Shelanski ML, Stein T, Takao M, Thal DR, Toledo JB, Troncoso JC, Vonsattel JP, White CL 3rd, Wisniewski T, Woltjer RL, Yamada M, Nelson PT. Primary age-related tauopathy (PART): a common pathology associated with human aging. *Acta Neuropathol* 2014; 128: 755-766.
- Grinberg LT, Rüb U, Ferreti REL, Nitrini R, Farfel JM, Polichiso L, Gierga K, Jacob-Filho W, Heinsen H. The dorsal raphe nucleus shows phospho-tau neurofibrillary changes before the transentorhinal region in AD. A precocious onset? *Neuropathol Appl Neurobiol* 2009; 35: 406-416.
- Hyman BT, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Carrillo MC, Dickson DW, Duyckaerts C, Frosch MP, Masliah E, Mirra SS, Nelson PT, Schneider JA, Thal DR, Thies B, Trojanowski JQ, Vinters HV, Montine TJ. National Institute on Aging - Alzheimer's Association guidelines for the neuropathological assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2012; 8: 1-13.
- Iba M, Guo JL, McBride JD, Zhang B, Trojanowski JQ, Lee VM. Synthetic tau fibrils mediate transmission of neurofibrillary tangles in a transgenic mouse model of Alzheimer's-like tauopathy. *J. Neurosci* 2013; 33: 1024-1037.
- Jellinger KA, Alafuzoff I, Attems J, Beach TG, Cairns NJ, Crary JF, Dickson DW, Hof PR, Hyman BT, Jack CR Jr., Jicha GA, Knopman DS, Kovacs GG, Mackenzie IR, Masliah E, Montine TJ, Nelson PT, Schmitt F, Schneider JA, Serrano-Pozo A, Thal DR, Toledo JB, Trojanowski JQ, Troncoso JC, Vonsattel JP, Wisniewski T. PART, a distinct tauopathy, different from classical sporadic Alzheimer disease. *Acta Neuropathol* 2015; 129: 757-762.
- Kopeikina K., Hyman B., Spires-Jones T., Soluble forms of tau are toxic in Alzheimer's disease, *Transl. Neurosci.* 2012; 3: 223-233.
- Kovacs GG (Ed.) *Neuropathology of Neurodegenerative Diseases Book and Online: A Practical Guide*, Cambridge University Press: Cambridge, 2014.
- Love S, Perry A, Ironside J, Budka H, (eds.) *Greenfield's neuropathology*, 9th ed., CRC Press: London, 2015.
- Mackenzie, I.R., Neumann, M., Bigio, E.H., Cairns, N.J., Alafuzoff, I., Kril, J., Kovacs GG, Ghetti B, Halliday G, Holm IE, Ince PG, Kamphorst W, Revesz T, Rozenmuller AJ, Kumar-Singh S, Akiyama H, Baborie A, Spina S, Dickson DW, Trojanowski JQ, Mann DM. Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. *Acta Neuropathol.* 2010; 119: 1-4.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RS, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging – Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011; 7:

263-269.

- Montine TJ, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Dickson DW, Duyckaerts C, Frosch MP, Masliah E, Mirra SS, Nelson PT, Schneider JA, Thal DR, Trojanowski JQ, Vinters HV, Hyman BT (2012) National Institute on Aging - Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: a practical approach. Acta Neuropathol. 123: 1-11.
- Nelson PT, Alafuzoff I, Bigio EH, Bouras C, Braak H, Cairns NJ, Castellani RJ, Crain BJ, Davies P, Del Tredici K, Duyckaerts C, Frosch MP, Haroutunian V, Hof PR, Hulette CM, Hyman BT, Iwatsubo T, Jellinger KA, Jicha GA, Kövari E, Kukull WA, Leverenz JB, Love S, Mackenzie IR, Mann DM, Masliah E, McKee AC, Montine TJ, Morris JC, Schneider JA, Sonnen JA, Thal DR, Trojanowski JQ, Troncoso JC, Wisniewski T, Woltjer RL, Beach TG. Correlation of Alzheimer's disease neuropathologic changes with cognitive status: a review of the literature. J Neuropathol Exp Neurol 2012; 71: 362-381.
- Drugi noviji znanstveni članci vezani uz sadržaj predmeta; za rad u malim skupinama (seminari i journal club) ažurirat će se izbor literature prije svakog termina; od polaznika se očekuje dopuna izvora, moguća i promjena teme po vlastitom interesu.

IV. DODATNA LITERATURA

V./I. POPIS NASTAVNIKA I SURADNIKA UNASTAVI

1. prof. dr. sc. Goran Šimić
2. dr. sc. Mirta Boban
3. prof. dr. sc. Nataša Jovanov Milošević
4. izv. prof. dr. sc. Željka Krsnik

V./II VANJSKI SURADNICI:

V./III NASTAVNICI U NASLOVNIM ZVANJIMA:

VI. OBLICI NASTAVE

Završni seminar - kritička analiza odabranog znanstvenog članka iz područja predmeta ("journal club").

VII. NAČIN PROVJERE

Dovršen rad u maloj skupini – esej/prezentacija/izvještaj.