



UBA
Universidad de Buenos Aires
Argentina virtus robor et studium



REFORMA
UNIVERSITARIA
1918-2018



EXP-UBA: 68472/18

BUENOS AIRES; 9 de Octubre de 2018.-

VISTO la Resolución CS N°1054/18, mediante la cual se crea la Maestría Internacional en Ciencias Biomédicas y se aprueba la reglamentación general, el plan de estudios y los contenidos mínimos de las asignaturas que componen dicha Carrera; y

CONSIDERANDO:

La necesidad de contar con la aprobación de los programas analíticos y bibliografía de los módulos que componen dicha Maestría.

Por ello, atento a lo establecido por la Comisión de Maestría y lo aconsejado por la COMISIÓN DE POSGRADO,

EL CONSEJO DIRECTIVO DE LA FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

Resuelve:

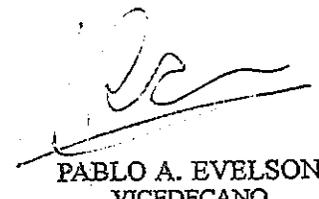
ARTÍCULO 1°.- Aprobar los programas analíticos y la bibliografía de los módulos que componen la Maestría Internacional en Ciencias Biomédicas, los cuales obran a fs. 4/69 de las presentes actuaciones, y pasan a formar parte de la presente resolución.-

ARTÍCULO 2°.- Regístrese; y dése a la Secretaría de Posgrado para su conocimiento, notificaciones y demás efectos que estime corresponder; cumplido, archívese.-

RESOLUCIÓN N° 370




Laura Schreier
Secretaría Académica


PABLO A. EVELSON
VICEDECANO
FFYB - UBA



IMBS - CONTENIDOS MÍNIMOS Y PROGRAMAS ANALITICOS

MÓDULOS EN LA UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

8

CURSO INTENSIVO DE ESPAÑOL

8

CARGA HORARIA

8

EVALUACIÓN

8

OBJETIVOS

8

CONTENIDOS MÍNIMOS

8

PROGRAMAS ANALÍTICOS

8

BIBLIOGRAFÍA

9

MÓDULO I: BIOFÍSICA Y BIOENERGÉTICA, BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

9

CARGA HORARIA:

9

EVALUACIÓN:

9

BIOFÍSICA Y BIOENERGÉTICA (IA)

10

OBJETIVOS

10

CONTENIDOS MÍNIMOS

10

PROGRAMA ANALÍTICO

10

BIBLIOGRAFÍA

12

BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR (IB)

12

OBJETIVOS

12

CONTENIDOS MÍNIMOS

12

PROGRAMA ANALÍTICO

13

BIBLIOGRAFÍA:

14

MÓDULO II: FISIOLÓGÍA, FISIOPATOLOGÍA E INMUNOLOGÍA

14

CARGA HORARIA

14

1



EVALUACIÓN:	14
FISIOLOGÍA (IIA)	14
OBJETIVOS	14
CONTENIDOS MÍNIMOS	15
PROGRAMA ANALÍTICO	15
BIBLIOGRAFÍA	15
FISIOPATOLOGÍA (IIB)	17
OBJETIVOS	17
CONTENIDOS MÍNIMOS	17
PROGRAMA ANALÍTICO	17
BIBLIOGRAFÍA	19
INMUNOLOGÍA (IIC)	19
OBJETIVOS	19
CONTENIDOS MÍNIMOS	19
PROGRAMA ANALÍTICO	20
BIBLIOGRAFÍA	21
MÓDULO III: FARMACOLOGÍA Y TOXICOLOGÍA	23
CARGA HORARIA:	23
EVALUACIÓN:	23
FARMACOLOGÍA (III A)	23
OBJETIVOS	23
CONTENIDOS MÍNIMOS	23
PROGRAMA ANALÍTICO	23
BIBLIOGRAFÍA	25
TOXICOLOGÍA (III B)	25
OBJETIVOS	25
CONTENIDOS MÍNIMOS	25
PROGRAMA ANALÍTICO	25
BIBLIOGRAFÍA	27



MÓDULO IV: MICROBIOLOGÍA Y VIROLOGÍA	27
CARGA HORARIA	27
EVALUACIÓN:	27
MICROBIOLOGÍA (IVA)	27
OBJETIVOS	27
CONTENIDOS MÍNIMOS	28
PROGRAMA ANALÍTICO	28
BIBLIOGRAFÍA	28
VIROLOGÍA (IVB)	29
OBJETIVOS	29
CONTENIDOS MÍNIMOS	29
PROGRAMA ANALÍTICO	30
BIBLIOGRAFÍA	31
MÓDULO V: NEUROBIOLOGÍA	31
CARGA HORARIA:	31
OBJETIVOS	31
CONTENIDOS MÍNIMOS	32
PROGRAMA ANALÍTICO	32
BIBLIOGRAFÍA	34
MÓDULO VI: PATOLOGÍA	34
CARGA HORARIA:	34
OBJETIVOS	34
CONTENIDOS MÍNIMOS	35
PROGRAMA ANALÍTICO	35
BIBLIOGRAFÍA	36
MÓDULO VII: MEDICINA CLÍNICA	37
CARGA HORARIA:	37
EVALUACIÓN:	37
OBJETIVOS	37
CONTENIDOS MÍNIMOS	37



PROGRAMA ANALÍTICO	38
BIBLIOGRAFÍA	40
MÓDULO VIII: ONCOLOGÍA MOLECULAR Y BIOESTADÍSTICA Y MODELOS EXPERIMENTALES	42
CARGA HORARIA:	42
EVALUACIÓN:	42
ONCOLOGÍA MOLECULAR (VIII A)	42
OBJETIVOS	42
CONTENIDOS MÍNIMOS	42
PROGRAMA ANALÍTICO	43
BIBLIOGRAFÍA	44
BIOESTADÍSTICA Y MODELOS EXPERIMENTALES (VIII B)	45
OBJETIVOS	45
CONTENIDOS MÍNIMOS	46
PROGRAMA ANALÍTICO	46
BIBLIOGRAFÍA	47
MÓDULOS EN UNIVERSIDAD ALBERT-LUDWIG DE FRIBURGO	48
CURSO INTENSIVO DE ALEMÁN	48
CARGA HORARIA	48
EVALUACIÓN	49
OBJETIVOS	49
CONTENIDOS MÍNIMOS	49
PROGRAMAS ANALÍTICOS	49
INTRODUCCIÓN A LOS MÉTODOS DE INVESTIGACIÓN Y COMUNICACIÓN CIENTÍFICA	49
CARGA HORARIA	50
EVALUACIÓN	50
OBJETIVOS	50
CONTENIDOS	50
PROGRAMA ANALÍTICO	50



MÓDULO I: BIOESTADÍSTICA Y BIOÉTICA 51

CARGA HORARIA	51
EVALUACIÓN	51
BIOESTADÍSTICA (IA)	51
OBJETIVOS	51
CONTENIDOS MÍNIMOS	51
PROGRAMA ANALÍTICO	51
BIBLIOGRAFÍA	52
BIOÉTICA (IB)	52
OBJETIVOS	52
CONTENIDOS MÍNIMOS	53
PROGRAMA ANALÍTICO	53
BIBLIOGRAFÍA	54

MÓDULO II: FARMACOLOGÍA, TOXICOLOGÍA, MATERIALES Y MICROSISTEMAS 55

CARGA HORARIA	55
EVALUACIÓN	55
FARMACOLOGÍA Y TOXICOLOGÍA (IIA)	55
OBJETIVOS	55
CONTENIDOS MÍNIMOS	55
PROGRAMAS ANALÍTICOS	55
BIBLIOGRAFÍA	56
MATERIALES Y MICROSISTEMAS (IIB)	56
OBJETIVOS	57
CONTENIDOS MÍNIMOS	57
PROGRAMAS ANALÍTICOS	57
BIBLIOGRAFÍA	57

MÓDULO III: ONCOLOGÍA MOLECULAR Y CARDIOLOGÍA 58

CARGA HORARIA	58
EVALUACIÓN	58
ONCOLOGÍA MOLECULAR (IIIA)	58
OBJETIVOS	58
CONTENIDOS MÍNIMOS	58
PROGRAMAS ANALÍTICOS	58
BIBLIOGRAFÍA	59



CARDIOLOGÍA (IIIb)	60
OBJETIVOS	61
CONTENIDOS MÍNIMOS	61
PROGRAMAS ANALÍTICOS	61
BIBLIOGRAFÍA	61

MÓDULO IV: BIOLOGÍA MOLECULAR Y CELULAR, INMUNOLOGÍA Y PATOLOGÍA **62**

CARGA HORARIA	62
EVALUACIÓN	62
BIOLOGÍA MOLECULAR Y CELULAR (IVA)	62
OBJETIVOS	62
CONTENIDOS MÍNIMOS	62
PROGRAMA ANALÍTICO	63
BIBLIOGRAFÍA:	63
INMUNOLOGÍA Y PATOLOGÍA (IVb)	63
OBJETIVOS	63
CONTENIDOS MÍNIMOS	63
PROGRAMAS ANALÍTICOS	64
BIBLIOGRAFÍA	64

MÓDULO V: PRÁCTICA DE INVESTIGACIÓN EN LABORATORIOS **65**

CARGA HORARIA	65
EVALUACIÓN	65
OBJETIVOS	65
CONTENIDOS MÍNIMOS	65
PROGRAMA ANALÍTICO	65

EN LA UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES O EN LA UNIVERSIDAD ALBERT-LUDWIG DE FRIBURGO **65**

TESIS DE MAESTRÍA: ELABORACIÓN Y TALLER **65**

CARGA HORARIA	66
EVALUACIÓN	66
OBJETIVOS	66

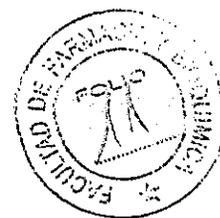


CONTENIDO

66

PROGRAMA ANALÍTICO

66



IMBS- CONTENIDOS MÍNIMOS Y PROGRAMAS ANALITICOS

Módulos en la Universidad de Buenos Aires

Curso Intensivo de Español

Carga horaria

Teórico: 25 horas

Práctico: 25 horas

Evaluación

Examen escrito

Objetivos

El objetivo principal de este curso es que el alumno sea capaz de comprender y utilizar expresiones cotidianas de uso muy frecuente, así como, frases sencillas destinadas a satisfacer necesidades de tipo inmediato o sobre temas muy cotidianos. Se espera que el alumno pueda presentarse a sí mismo y a otros, pedir y dar información personal básica sobre su domicilio, sus pertenencias y las personas que conoce, seguir instrucciones o indicaciones escritas y orales si son sencillas y breves. Por otro lado, se espera que pueda reconocer nombres, palabras y frases muy básicas que aparecen en letreros. Un último objetivo es que, a través del aprendizaje del español, el alumno pueda reflexionar sobre las diferencias culturales y que esta reflexión le ayude a poder adaptarse a las características del país en el que está viviendo.

Contenidos mínimos

Los pronombres personales – los verbos regulares e irregulares en Presente del Modo Indicativo – los verbos reflexivos en Presente del Modo Indicativo – los números – el abecedario – los países y las nacionalidades – las profesiones – el género – los artículos definidos – los pronombres posesivos – los pasatiempos – la hora – los pronombres interrogativos – los adverbios y expresiones de frecuencia – los negocios en la ciudad – los medios de transporte – las preposiciones de lugar – los colores – la familia – los adjetivos calificativos – los adjetivos de personalidad – las partes del cuerpo – alimentos y bebidas.

Programas analíticos

Unidad 1: En esta unidad los alumnos aprenden a saludar y a presentarse. Para saludar, se introducen expresiones de saludo y de despedida básicos y estructuras diferentes para preguntar cómo está su interlocutor, que incluyen los pronombres personales y algunos de los pronombres interrogativos. Para presentarse, los alumnos aprenden las conjugaciones en presente del indicativo de los verbos ser, tener, estar, escribirse, llamarse, vivir, trabajar, estudiar, dedicarse, junto con las conjugaciones de los verbos



regulares y la de los verbos irregulares IE en general. Los alumnos aprenden el abecedario y la pronunciación de los fonemas en español. En cuanto a vocabulario, se introducen los números, los días y los meses del año, los países, las nacionalidades y las lenguas. También se incluye el vocabulario de las profesiones, junto con los conceptos de género y número.

Unidad 2: En esta unidad los alumnos empiezan a conocer distintos aspectos de la ciudad de Buenos Aires: los nombres de los negocios y los productos o servicios que se pueden obtener en cada uno, los medios de transporte, el vocabulario para leer un mapa. También aprenden los colores para identificar a los colectivos y las líneas de subte. Se introducen frases y estructuras para preguntar y entender cómo ir de un lugar a otro y las preposiciones de lugar para describir dónde se encuentra uno o dónde están las cosas. A los verbos en presente del indicativo, se suman las conjugaciones de los verbos irregulares UE, junto con los verbos *ir*, *venir*, *llevar* y *traer*. También se presentan frases que resultan útiles o indispensables para viajar en transporte público.

Unidad 3: En esta unidad los alumnos aprenden a expresar lo que hacen en la vida cotidiana. Se estudia el vocabulario de las rutinas diarias con la conjugación de los verbos en el presente del indicativo (se incluyen los verbos irregulares I, GO, ZC, los que no tienen reglas) y cómo decir y preguntar la hora. Se reflexiona sobre los horarios para hacer distintas actividades en las distintas culturas. Se utilizan expresiones de tiempo y adverbios de frecuencia para enmarcar las actividades cotidianas. Se describe a los miembros de la familia y se emplean adjetivos calificativos para hablar de su apariencia y personalidad. También se estudian las partes del cuerpo, los adjetivos para describir estados de ánimo y frases para expresar dolencias.

Bibliografía

Alonso Raya, R. (2010). Gramática básica del estudiante de español. Barcelona: Difusión.

Autieri, B., Gassó, M. J., Malamud, E., et al. (2006). Voces del sur. Español de hoy. Buenos Aires: Voces del Sur

Corpas, J., & Sans Baulenas, N. (2009). Aula del Sur 1. Buenos Aires: Voces del Sur.

Malamud, E., & Ortolano, M. (1990). Macanudo I. Buenos Aires: Hector Dinsmann Editor.

Módulo I: Biofísica y Bioenergética, Bioquímica y Biología Molecular

Carga Horaria:

Teórico: 43 horas

Práctico: 40 horas

Evaluación:

Escrita



Biofísica y Bioenergética (Ia)

Objetivos

Capacitar al alumno con herramientas teóricas y metodología práctica para abordar integralmente procesos biológicos desde el punto de vista de la termodinámica y la cinética. Se introducirá al alumno en aspectos básicos y aplicados de la bioenergética y metabolismo mitocondrial, radicales libres y antioxidantes en condiciones fisiológicas y patológicas.

Contenidos mínimos

La Primera y la Segunda Ley de la Termodinámica y sus aplicaciones a los seres vivos. Calorimetría animal: las leyes de Rubner. Entropía, energía libre de Gibbs y espontaneidad. Equilibrio químico. La termodinámica fuera de equilibrio de los sistemas biológicos: concentraciones en estado estacionario. Cinética bioquímica: velocidad, orden y constantes de reacción. Relaciones elementales, complejas y acopladas. Reacciones controladas por difusión: el límite de Smoluchowski. La temperatura y la velocidad de reacción: la ecuación de Arrhenius y el complejo de transición en reacciones no enzimáticas y enzimáticas. Estados moleculares excitados y fotoquímica. Fluorescencia, fosforescencia y quimioluminiscencia. Oxígeno singlete.

Membranas biológicas y compartimentalización. Mitocondrias: consumo de oxígeno celular y mitocondrial. Cadena de transporte de electrones, complejos respiratorios, potencial químico redox y secuencia de reacciones. Peter Mitchell y la Teoría Quimiosmótica: el potencial de membrana y el potencial electroquímico ($\Delta\mu$). La síntesis de ATP por la ATP sintasa: estructura y mecanismo del rotor molecular (Boyer y Walker). Dinámica y transporte de solutos a través de membranas. Bombas y canales iónicos. ATPasa Na/K (Skou).

Química y bioquímica de radicales libres. Producción celular de radical superóxido, peróxido de hidrógeno y óxido nítrico. Reacciones bioquímicas en cadena de radicales libres: oxidaciones a lípidos, proteínas y ácidos nucleicos y cambios en el estado redox y en las vías de señalización. Antioxidantes en sistemas biológicos. Termodinámica y cinética de los mecanismos antioxidantes. Radicales libres y antioxidantes en salud y en enfermedad: clínica y epidemiología

Programa analítico

Conversión de energía en los sistemas vivos. Trabajo y calor. Energía interna (U), entalpía (H) y entropía (S). Primera y segunda ley de la termodinámica; cambios de entalpía y entropía que acompañan procesos específicos. Espontaneidad y energía libre de Gibbs (G). Equilibrio químico y constante de equilibrio La descripción del equilibrio. Aplicación de los conceptos de entalpía y entropía a sistemas biológicos. Conversión de energía en las células. Reacciones acopladas: el ejemplo del ATP. Reacciones redox y potenciales redox. Reacciones de transferencia de electrones en los sistemas biológicos.

Laboratorio: Calorimetría animal .Metabolismo y calor liberado por una rata bajo condiciones basales y no basales.



Cinética química: velocidad de reacción, orden y constante de reacción, vidas medias. Leyes de velocidad integradas. Reacciones elementales y complejas. Mecanismos de reacción. Dependencia de la velocidad de reacción con la temperatura. Energía de activación y la ecuación de Arrhenius. Reacciones de difusión controlada. Catálisis. Homogénea, heterogénea y enzimática. Relevancia de la catálisis en biología y bioquímica. Fotoquímica. Cinética de los procesos fotofísicos y fotoquímicos.

Química y bioquímica de radicales libres. Generación de superóxido, peróxido e hidrogeno, radical hidroxilo y radicales peróxido en sistemas biológicos. Modificaciones estructurales de macromoléculas (lípidos, proteínas y ADN) producidas por radicales libres y las consecuencias para las funciones biológicas. Alteraciones en el estado de óxido-reducción celular y en las vías de señalización celular producidas por radicales libres. El ejemplo del factor de transcripción NF-kB como nexo entre radicales libre e inflamación. Apoptosis como consecuencia de la oxidación celular. Quimioluminiscencia de órgano como evidencia de la producción de estados excitados del oxígeno. Antioxidantes en sistemas biológicos: enzimas, cofactores y moléculas pequeñas. Termodinámica y cinética de las reacciones que involucran antioxidantes. Papel del glutatión como antioxidante y sensor del estado e óxido-reducción celular. Nutrición: ingestas recomendadas para sustancias antioxidantes. Biodisponibilidad y acciones sitio-específicas de lagunas sustancias antioxidantes. Polifenoles como ejemplo de antioxidantes indirectos. Radicales libres y antioxidantes en fisiología y patología. Observaciones clínicas y epidemiológicas. Integración de datos de la literatura con las investigaciones en curso en nuestros laboratorios.

Laboratorio: Determinación de radicales libres y efectos antioxidantes por resonancia paramagnética electrónica (EPR). A) medida del complejo oxido nítrico-hemoglobina en sangre de rata a 77K. B) Medida del radical hidroxilo por atrapamiento de espín y evaluación e antioxidantes. C) Detección y cuantificación de radicales lipídicos por atrapamiento de espín y evaluación de antioxidantes. Mitocondria: estructura y función. Transferencia de electrones, reacciones redox, y potencial electroquímico. Membranas biológicas: composición y estructura, dinámica y transporte de solutos. Transporte activo: ATP asas y canales iónicos. Cadena de transporte de electrones; componentes de la cadena respiratoria: translocación de protones, producción de anión superóxido y peróxido e hidrogeno. Teoría quimiosmótica: fundamentos. Fuerza protomotriz. Estequiometría de la extrusión y captación de protones. Parámetros de transducción de energía. Bioenergética mitocondrial en condiciones fisiológicas y patológicas. Oxido nítrico: producción, funciones regulatorias e importancia como inhibidor del complejo 4 (citocromo oxidasa). Consumo de oxígeno, producción de peróxido de hidrógeno y óxido nítrico. Actividad de complejos de la cadena respiratoria y potencial de membrana. Integración de datos de la literatura con las investigaciones en curso en nuestros laboratorios.

Laboratorio: A) Consumo de oxígeno en tejidos y mitocondrias aisladas; B) Actividades de los complejos respiratorios mitocondriales y secuencia de reacciones de óxido-reducción.



Bibliografía

1. Atkins, P. W and Julio De Paula. *Physical Chemistry for the Life Sciences*. Oxford, UK, Oxford University Press, 2006, ISBN-13: 978-0-7167-8628-3, ISBN-10: 07167-8628-1
2. Nelson, David L et al. *Lehninger Principles of Biochemistry*. New York, W.H. Freeman, 2009, ISBN 071677108X
3. Nicholls, David G and Stuart J Ferguson. *Bioenergetics 3*. Boston, Academic Press, 2002, ISBN 0125181213
4. Pon, Liza A and Eric A Schon. *Methods in Cell Biology*. Amsterdam, Elsevier/Academic Press, 2007, ISBN-13 : 978-0-12-544173-5, ISBN-10: 0-12-544173-8

Bioquímica y Biología Molecular (Ib)

Objetivos

Este Módulo tiene dos objetivos principales.

Semana 1: se enfoca en presentar los conceptos básicos de la transducción de señales enfatizando a nivel práctico en la señalización de la insulina. Se pretende que los alumnos se familiaricen con un protocolo experimental mediante el cual se analizan los niveles de fosforilación *in vivo* de la enzima Akt en hígado de ratones en condiciones basales y luego de una inyección de insulina mediante Western Blotting. Además, se presenta información acerca de las principales técnicas de purificación y análisis de estructura de proteínas, así como una introducción al ciclo celular y el proceso de apoptosis.

Semana 2: Se discuten las bases de la estructura y función de las proteínas y su relevancia en el proceso de catálisis enzimática. Los alumnos adquieren conocimientos sobre distintos protocolos utilizados en la modificación de la estructura proteica para estudios de la relación estructura y función. Se avanza en la discusión de protocolos de mutagénesis dirigida del ADN y la producción de proteínas recombinantes. Se utilizan como modelo enzimas de la familia de las P-ATPasas, analizando las consecuencias de las mismas sobre su función enzimática. El protocolo involucra la purificación de las enzimas mutadas y la caracterización de los efectos funcionales y estructurales.

Contenidos Mínimos

Transducción de señales: Transducción de la señal de receptores asociados a enzimas con actividad de tirosina quinasa. Transducción de la señal de la insulina. Nodos críticos en el



sistema de señalización de la insulina. Mecanismo de activación del receptor de insulina (IR). Sustratos principales del IR. Las vías de las MAP-quinasas y PI3K/Akt: efectos celulares. Introducción al ciclo celular y apoptosis. Control de la proliferación, crecimiento y muerte celular. Métodos experimentales para el estudio de la apoptosis. Técnicas de purificación y análisis de estructura de proteínas. Análisis de la transducción de señales *in vivo*.

Estructura y función de proteínas. Mutagénesis dirigida para el estudio de la relación estructura-función de proteínas. Protocolos. Sistemas de expresión para la producción de proteínas recombinantes. Mutagénesis mediante PCR. Comparación de diversos sistemas de sobreexpresión. Expresión de proteínas de membrana. Fusión de proteínas recombinantes a GFP. Caracterización de proteínas mutantes. Purificación de proteínas de membrana y caracterización de proteínas mutadas.

Catálisis enzimática. Regulación, regulación génica, alostérica e intraestérica. Regulación de la actividad enzimática mediada por dominios autoinhibitorios. Regulación por modificación covalente.

Programa Analítico

Transducción de señales:

Principios generales de comunicación celular. Principales familias de receptores. Transducción, amplificación, dispersión e integración de las señales. Complejos multiproteicos de señalización intracelular. Circuitos de retroalimentación positivos y negativos. Receptores acoplados a proteína G, clases, segundos mensajeros (señalización vía AMPc vs. vía de fosfoinosítidos); modulación de su actividad. El calcio como segundo mensajero: modulación de la concentración intracelular de Ca^{2+} , estructura y quinasas dependientes de Ca^{2+} -calmodulina. Amplificación de cascadas de señalización. Receptores nucleares. Familia de receptores asociados a enzimas con actividad de tirosina quinasa. Receptores de insulina y hormona de crecimiento. Rol de la fosforilación en residuos de tirosina; proteínas de anclaje con dominios SH2. Vías de las MAP-quinasas, PI3-quinasa/Akt, y JAK-STAT. Intercomunicación entre vías de señalización. Transducción de señales de la insulina.

Ciclo celular y apoptosis. Fases del ciclo celular y eventos moleculares involucrados. Vías extrínseca e intrínseca del proceso apoptótico. Mecanismos que regulan el ciclo celular y la apoptosis. Vías de señalización que promueven proliferación, crecimiento y muerte celular. Métodos experimentales para el estudio de proliferación celular y apoptosis.

Técnicas de purificación de proteínas. Niveles de organización de las proteínas. Proteómica. Purificación de proteínas. Procedimientos de purificación. Centrifugación diferencial. Técnicas cromatográficas. Inmunoprecipitación. Análisis de pureza. SDS-PAGE. Isoelectroenfoque. Estudios de caracterización. Inmunotransferencia. Electroforesis bidimensional. Espectroscopía de masa. Secuenciación de fragmentos por EM. Difracción de rayos x. Resonancia magnética nuclear. Arreglos de proteínas. Proteínas de fusión. Sistemas de doble híbrido. Coinmunoprecipitación.



Análisis de la transducción de señales *in vivo*. Tratamientos hormonales, obtención de tejidos y procesamiento de muestras biológicas. Inmunoprecipitación, inmunobloting y cuantificación por densitometría óptica.

Estructura y función de proteínas:

Estructura tridimensional de proteínas. Sistemas transportadores como modelos de proteínas de membrana. Catálisis enzimática. Regulación, regulación génica, alostérica e intraestérica. Regulación de la actividad enzimática mediada por dominios autoinhibitorios. Regulación por modificación covalente

Mutagénesis en el estudio de la relación estructura-función de proteínas. Métodos de mutagénesis. Sistemas de expresión para la producción de proteínas recombinantes. Expresión y purificación de proteínas de membrana. Caracterización de proteínas mutantes.

Bibliografía:

1. Alberts, B et al. *Molecular Biology of the Cell*. NY, Garland Science, 2008 (disponible en NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26877/>)).
2. Lodish, Harvey F. *Molecular Cell Biology*. New York, W.H. Freeman, 2008
3. Nelson DL, Cox MM. *Lehninger Principles of Biochemistry*. New York, NY [U.A.], Freeman, 2013
4. Voet, Donald et al. *Fundamentals of Biochemistry*. Hoboken, NJ, Wiley, 2008

Módulo II: Fisiología, Fisiopatología e Inmunología

Carga Horaria

Teórico: 30 horas

Práctico: 53 horas

Evaluación:

Escrita

Fisiología (IIa)

Objetivos

Este curso busca promover la importancia de un abordaje integrado y multidisciplinario en el estudio de importantes aspectos fisiológicos de la salud humana y de moleculares de la respuesta celular a la enfermedad. Este abordaje combina la actualización en mecanismos fisiológicos y metabólicos con el importante aporte de la biología molecular para acceder a respuestas con relevancia clínica. Se persigue promover la comprensión de las bases fisiológicas y moleculares de las enfermedades en el hombre.



Se pretende entrenar a los estudiantes en estrategias metodológicas relevantes y diferentes técnicas de laboratorio para proveer las bases necesarias para aquellos cuyo objetivo es avanzar en la investigación en esta área. Los principales temas que abarcará este curso incluyen: la regulación, cardiovascular, renal y metabólica, así como también, los mecanismos moleculares de la respuesta celular en la salud y en la enfermedad.

El objetivo es que los estudiantes (1) comprendan los eventos fisiológicos esenciales que subyacen al mantenimiento de la salud y al desarrollo de la enfermedad en el hombre, (2) se familiaricen con las técnicas de laboratorio y las metodologías empleadas en el estudio de la fisiología avanzada y de la fisiopatología molecular.

Contenidos mínimos

La homeostasis celular y la circulación sanguínea. Regulación de la presión arterial. La hipertensión arterial: conceptos actuales sobre el sistema renina-angiotensina. Receptor de (pro)renina. Función y disfunción endotelial. Péptidos natriuréticos en salud y enfermedad. Péptido natriurético atrial y tipo C. Programación fetal de enfermedades cardiovasculares y renales. Deficiencia moderada de zinc e hipertensión arterial. Factores de crecimiento y fibrosis en el riñón. Riñón y envejecimiento. Modelos experimentales de hipertensión arterial. Evaluación de la función vascular y endotelial.

Programa Analítico

1. Fisiología cardiovascular y renal. Regulación de la presión arterial. Mecanismos nerviosos y humorales.
2. Sistema renina-angiotensina.
3. Función y disfunción endotelial. Óxido nítrico y endotelinas.
4. Péptidos natriuréticos: ANP, BNP y CNP.
5. Programación fetal de enfermedades cardiovasculares y renales. Modelos experimentales de hipertensión arterial.
6. Métodos en la investigación en el laboratorio de Fisiología: Método de medición de la presión arterial en ratas. Técnicas de evaluación de la función endotelial. Técnicas de evaluación de la morfología y función cardíaca, función vascular y función renal. Determinación de reactividad vascular en arteria aorta y flujo sanguíneo en distintos lechos vasculares. Medición de indicadores de fibrosis, hipertrofia y apoptosis. Técnicas de inmunohistoquímicas.

Bibliografía

1. Neural control of the circulation. Gaíl D. Thomas. Adv Physiol Educ 35: 28–32, 2011.
2. Local control of blood flow. Philip S. Clifford Adv Physiol Educ 35: 5–15, 2011.
3. Regulation of arterial blood. Pressure. Basic Science. U Ackermann 2004 The Medicine Publishing Company Ltd.



4. The Endothelium. Part 1: Multiple Functions of the Endothelial Cells—Focus on Endothelium-Derived Vasoactive Mediators. Michel Félétou. Integrated systems physiology: from molecule to function to disease. Book nº19. Morgan & Claypool Life Sciences Publishers Series.
5. Animal models for the study of arterial hypertension. Waleska C Dornas and Marcelo e Silva. *J. Biosci.* 36 731–737. 2011.
6. HMG-CoA Reductase Inhibitor Improves Endothelial Dysfunction in Spontaneous Hypertensive Rats Via Down-regulation of Caveolin-1 and Activation of Endothelial Nitric Oxide Synthase. Jung-Won Suh, Dong-Ju Choi, Hyuk-Jae Chang, Young-Seok Cho, Tae-Jin Youn, In-Ho Chae, Kwang-II Kim, Cheol-Ho Kim, Hyo-soo Kim¹, Buyng-Hee Oh, and Young-Bae Park. *J Korean Med Sci* 2010; 25: 16-23.
7. The real face of endothelial progenitor cells – Circulating angiogenic cells as endothelial prognostic marker? Neli Kachamakova-Trojanowska, Karolina Bukowska-Strakova, Monika Zukowska, Jozef Dulak, Alicja Jozkowicz. *Pharmacological Reports* 67 (2015) 793–802
8. Human endothelial dysfunction: EDRFs. Andreas J. Flammer & Thomas F. Lüscher. *Pflugers Arch - Eur J Physiol* (2010) 459:1005–1013.
9. A new look at the renin–angiotensin system—Focusing on the vascular system. Aurelie Nguyen Dinh Cat, Rhian M. Touyz. *Peptides* 32 (2011) 2141–2150.
10. New pathways of the renin–angiotensin system: the role of ACE2 in cardiovascular pathophysiology and therapy. Paulo Castro-Chaves, Rui Cerqueira, Mariana Pintalhao & Adelino F Leite-Moreira. *Expert Opin. Ther. Targets* (2010) 14(5):485-496.
11. Angiotensins as therapeutic targets beyond heart disease Danielle Gomes Passos-Silva¹, Enrique Brandan², and Robson Augusto Souza Santos^{1,3} (2015) Published by Elsevier Ltd. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2015.03.001>
12. Natriuretic Peptides: Their Structures, Receptors, Physiologic Functions and Therapeutic Applications. Lincoln R. Potter, Andrea R. Yoder, Darcy R. Flora, Laura K. Antos, and Deborah M. Dickey.
13. New aspects of the interactions between the cardiovascular nitric oxide system and natriuretic peptides. María A. Costa, Cristina T. Arranz. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 406 (2011) 161–164.
14. Prenatal programming—effects on blood pressure and renal function. Eberhard Ritz, Kerstin Amann, Nadezda Koleganova and Kerstin Benz. *Nat. Rev. Nephrol.* 7, 137–144 (2011).



Fisiopatología (Iib)

Objetivos

El objetivo general de este curso es comprender los mecanismos celulares y moleculares que subyacen a los cambios fenotípicos que las células de mamíferos activan en respuesta a la enfermedad, dando importancia a las estrategias y metodologías utilizadas para su estudio en investigación científica y sus aplicaciones en Medicina.

El curso introduce y actualiza procesos celulares sofisticados de máxima actualidad y relevancia tanto en el aspecto científico como en la aplicación clínico-terapéutica. En este sentido se abordan los diferentes mecanismos de adaptación y muerte celular puestos en juego como respuesta celular a la enfermedad. Se analizan las causas de lesión celular, el stress oxidativo, la isquemia y el stress metabólico y los procesos celulares que desencadenan. Dada la importancia de los últimos avances en autofagia, se analizan en detalle los mecanismos moleculares, celulares y tisulares relacionados a la autofagia, su regulación y función en respuesta a enfermedades complejas. Los mecanismos que regulan y que permiten modular la autofagia y sus consecuencias en la patogenia de enfermedades inflamatorias, tumorales, infecciosas y degenerativas.

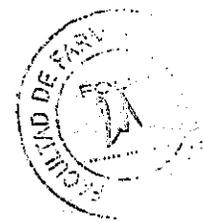
Contenidos mínimos

Patología molecular y celular. Respuesta celular a la enfermedad. Mecanismo de supervivencia, adaptación y muerte celular. Autofagia selectiva y muerte celular asociada a autofagia: mecanismos moleculares, genes implicados, mediadores. Modelos celulares simples, modelos genéticos e inductores farmacológicos. Respuesta celular a enfermedades metabólicas y digestivas. Mecanismo de muerte y supervivencia celular en diabetes. Pancreatitis y cáncer de páncreas.

Programa Analítico

Patología molecular y celular: Introducción a la Fisiopatología. Definiciones. Estrategias de estudio experimental de la fisiopatología. Modelos de estudio en fisiopatología.

Respuesta celular a la enfermedad. Mecanismo de supervivencia, adaptación y muerte celular: Aspectos generales de la respuesta celular al estrés y los estímulos nocivos. Adaptaciones celulares del crecimiento y diferenciación. Hipertrofia, hiperplasia, atrofia y metaplasia. Causas de lesión celular. Alteraciones morfológicas en las lesiones celulares. Correlaciones clínico-patológicas. Ejemplos de lesión celular. Respuesta subcelular a la lesión: Retículo endoplásmico. Estrés del retículo endoplásmico. Respuesta celular al estrés del retículo endoplásmico o Unfolded protein response (UPR). Cambios moleculares y expresión génica. Acúmulos



intracelulares. Calcificación patológica. Envejecimiento celular. Muerte celular: Apoptosis, Autofagia y Necrosis. Características morfológicas y bioquímicas. Métodos para la determinación de los mecanismos de muerte celular. Correlación clínico-patológica: muerte celular en la enfermedad.

Mecanismo molecular de la autofagia: Estructuras implicadas en el proceso autofágico. Genes implicados. Formación del complejo que da inicio a la formación del autofagosoma. Maduración del autofagosoma. Cascadas de señalización implicadas en la regulación de la autofagia. Autofagia regulada por nutrientes y señales hormonales. Modelos celulares de autofagia: Inducción de autofagia por ayuno. Rapamycin, un agente farmacológico inductor de autofagia. Inhibidores del proceso autofágico. Concepto de flujo autofágico.

Autofagia selectiva: Adaptadores de carga y receptores. Sistema de reconocimiento de moléculas similares a la ubiquitina como marcadores del cargo a ser degradado. Rol de P62/SQSTM1. Mitofagia, degradación selectiva de mitocondrias. Zimofagia, degradación selectiva de gránulos de zimógenos alterados. Xenofagia, degradación selectiva de microorganismos. Agregofagia, degradación selectiva de agregados de proteínas. Ribofagia, degradación selectiva de ribosomas.

Autofagia y enfermedad: Rol de la autofagia en las enfermedades neurodegenerativas. Enfermedad de Parkinson, Alzheimer y Huntington. Autofagia y enfermedades metabólicas. Diabetes. Autofagia y cáncer. La relación de la autofagia con la resistencia a los agentes quimioterapéuticos. Cáncer de Páncreas. Autofagia e inflamación. Pancreatitis, degradación de gránulos de zimógenos alterados mediante Zimofagia. Enfermedad de Chron. Ensayos para determinar autofagia: Microscopía electrónica. Western blot de LC3 y otras proteínas relacionadas a la autofagia. Análisis de flujo autofágico utilizando distintos inhibidores. Evaluación de la distribución de LC3 mediante microscopía de fluorescencia.

Patología Pancreática: Pancreatitis. Definiciones. Pancreatitis aguda. Factores etiológicos. Manifestaciones clínicas. Morfología. Pancreatitis aguda severa. Patogenia. Complicaciones locales y sistémicas. Pancreatitis crónica. Pancreatitis hereditarias, SPINK. Neoplasias quísticas. Carcinoma pancreático. Carcinogénesis molecular. Marcadores tumorales.

Diabetes: Diagnóstico. Clasificación. Patogenia de la diabetes tipo 1. Mecanismos de destrucción de la célula beta. Susceptibilidad génica. Patogenia de la diabetes tipo 2. Resistencia a la insulina. Obesidad y resistencia a insulina. Dísfunción de las células beta. Patogenia de las complicaciones de la diabetes. Morfología de la diabetes y sus complicaciones tardías. Manifestaciones clínicas de la diabetes.



Bibliografía

1. Carlsson SR and Simonsen A. Membrane dynamics in autophagosome biogenesis. *J Cell Sci* 128:113. (2015).
2. Mizushima N, et al. Methods in mammalian autophagy research. *Cell* 140(3):31326. (2010).
3. Grasso D and Vaccaro MI. *Frontiers Endo* 5:157:1. (2014).
4. Cadwell K, et al. A key role for autophagy and the autophagy gene Atg16l1 in mouse and human intestinal Paneth cells. *Nature* 456:25964. (2008).
5. Mizushima N, et al. The role of Atg proteins in autophagosome formation. *Annu Rev Cell Dev Biol* 27:10732. (2011).
6. Molejon MI, et al. The VMP1Beclin 1 interaction regulates autophagy induction. *Sci Rep* 3:1055. (2013).
7. Molejon MI, et al. VMP1 is a new player in the regulation of autophagy-specific phosphatidylinositol 3-kinase complex activation. *Autophagy* 9(6):9335. (2013).
8. Grasso D, et al. Zymophagy, a novel selective autophagy pathway mediated by VMP1USP9xp62, prevents pancreatic cell death. *J Biol Chem* 286(10):830824. (2011).
9. Ropolo A, et al. The pancreatitis-induced vacuole membrane protein 1 triggers autophagy in mammalian cells. *J Biol Chem* 282(51):3712433. (2007).
10. Vaccaro MI, et al. A novel mammalian transmembrane protein reveals an alternative initiation pathway for autophagy. *Autophagy* 4(3):38890. (2008).
11. White E. The role of autophagy in cancer. *J Clin Invest* 125(1): 42-46 (2015).
12. Menzies F, et al. Compromised autophagy and neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurosci* 16:345-347 (2015).
13. Fuchs Y, et al. Live to die another way: modes of programmed cell death and the signals emanating from dying cells. *Nat Rev Mol Cell Biol* 16(6):329-344 (2015).
14. Klionsky D, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition). *Autophagy*. 2016;12(1):1-222.

Inmunología (IIc)

Objetivos

En este curso se revisaran los últimos avances de la respuesta inmune a la infección por diversos patógenos incluyendo virus, bacterias y parásitos. Se estudiará los componentes humorales y celulares incluyendo anticuerpos, complemento, citoquinas y células de la respuesta inmune innata y adquirida. Se estudiarán características de determinados patógenos incluyendo los superantígenos. La infección y respuesta inmune en enfermedades profesionales. Los mecanismos de escape de la respuesta inmune empleados por virus, bacterias y parásitos. Los adelantos en vacunas contra enfermedades parasitarias e infecciosas.

Contenidos mínimos

Inmunidad innata. Reconocimiento de antígenos por las células B. Generación de diversidad. Antígenos del CMH. Reconocimientos de antígenos por las células T. Presentación de antígenos a las células T. Desarrollo de células T y B. Tráfico linfocitario. Inmunidad de mucosas. Regulación de la respuesta inmune. Vacunas contra la infección por *Trypanosoma cruzi*. Interacción de superantígenos con



receptores para antígenos de las células T y con moléculas del CMH-II. Interacción de los receptores de células NK con moléculas celulares y virales. Mecanismos de sobrevida y muerte celular en tumores: relación con la evasión inmune y la terapia. Células T y δ , células NK, Cáncer. Interacción de *Brucella* sp. con células relevantes para la infección humana. Aplicaciones de la citometría de flujo y de la Resonancia Plasmática de Superficie (SPR) al diagnóstico inmunológico y a la determinación de constantes de afinidad.

Programa Analítico

- 1. Inmunidad e infección.** Inmunidad innata. Reconocimiento de antígenos por las células B. Generación de diversidad. Antígenos del CMH. Reconocimientos de antígenos por las células T. Presentación de antígenos a las células T. Desarrollo de células T y B. Tráfico linfocitario. Inmunidad de mucosas. Regulación de la respuesta inmune.
- 2. Vacunas experimentales contra la infección por *Trypanosoma cruzi*.** Modelos animales. Antígenos recombinantes como candidatos vacunales. Sistema de *delivery* del ADN de antígenos. Empleo de *Salmonella enterica* atenuada, virus y partículas para el transporte de antígenos y plásmidos. Análisis de la respuesta inmune humoral y celular generada.
- 3. Superantígenos.** Superantígenos virales y bacterianos. Síndrome de Shock Tóxico. Envenenamiento por alimentos. Enfermedades autoinmunes. Interacción de los superantígenos con el receptor para antígenos de los linfocitos T y las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II. Estructura tridimensional de los superantígenos formando complejos con sus ligandos específicos. Captura de superantígenos por las células dendríticas.
- 4. Células Natural Killer (NK).** Función de las células NK. Receptores inhibitorios y activadores en el humano y en el ratón. Interacción de los receptores con moléculas del hospedador y antígenos virales. Estructura tridimensional de los receptores. Mecanismo de evasión de citomegalovirus a la acción de las células NK y de los linfocitos T citotóxicos.
- 5. Mecanismos de sobrevida y muerte celular en onco-hematología:** Etapas de diferenciación hematopoyética. Proliferación celular. Vías de sobrevida. Proteínas antiapoptóticas y resistencia inmune y terapéutica. Moléculas de adhesión y sobrevida. Autofagia y Apoptosis. Estrategias de inducción de muerte celular.
- 6. Brucelosis.** Clínica y epidemiología de la infección por *Brucella*. Principales antígenos de la bacteria. Limitaciones de las pruebas serológicas convencionales y estrategias para desarrollar nuevos métodos. Caracterización de factores de virulencia de *Brucella* y su uso en el desarrollo de vacunas acelulares. Respuesta inflamatoria e inmunopatología en brucelosis.
- 7. Producción de anticuerpos monoclonales y policlonales.** Inmunización de animales para la producción de anticuerpos monoclonales y policlonales. Obtención de sueros hiperinmunes. Obtención de células de bazo para la fusión con células inmortales. Generación de hibridomas. Selección de clones. Obtención de anticuerpos monoclonales. Aislamiento y purificación.

PROGRAMA DE TRABAJOS PRÁCTICOS y SEMINARIOS



Seminarios de investigación

Los alumnos leerán, analizarán y criticarán trabajos científicos de actualidad, sobre temas relevantes de la infección, la respuesta inmune y la patología. En la bibliografía adjunta se indican las publicaciones para esta actividad.

Trabajos Prácticos

- 1- Cultivos celulares. Recuentos de células. Estimulación con mitógenos, antígenos y superantígenos.
- 2- Citometría de Flujo en el laboratorio inmunológico. Principios generales. Diseño experimental. Manejo de software de análisis. Análisis de resultados.
- 3- Resonancia Plasmática de Superficie (SPR). Determinación de constantes de afinidad en tiempo real. Diseño experimental. Análisis de resultados.
- 4- Técnicas de separación de proteínas empleando geles de poliacrilamida (SDS-PAGE) y transferencia a nitrato de celulosa (Blotting). Diseño experimental. Análisis de resultados.
- 5- Titulación por ELISA de ascitis obtenida de ratones inoculados con hibridomas productores de anticuerpos monoclonales.
- 6- Representación de estructuras proteicas empleando el programa Pymol. Análisis de superficies de contacto ligando-receptor. Interpretación de las afinidades determinadas por SPR en función de las estructuras de complejos.

Bibliografía

1. Back J, Malchiodi EL, Cho S, Scarpellino L, Schneider P, Kerzic MC, Mariuzza RA, Held W. Distinct conformations of Ly49 natural killer cells receptors mediate MHC class I recognition in *trans* and *cis*. *Immunity*, 31:598-608, 2009.
2. Cavaliere V, Papademetrio DL, Lorenzetti M, Valva P, Preciado MV, Gargallo P, Larripa I, Monreal MB, Pardo ML, Hajos SE, Blanco GA, Alvarez EM. Caffeic Acid Phenylethyl Ester and MG-132 Have Apoptotic and Antiproliferative Effects on Leukemic Cells But Not on Normal Mononuclear Cells. *Transl Oncol* 2:46-58, 2009.
3. Cazorla SI, Becker P, Frank FM, Ebensen T, Sartori MJ, Corral RS, Malchiodi EL, Guzman CA. Oral vaccination with *Salmonella enterica* as a cruzipain-DNA delivery system confers protective immunity against *Trypanosoma cruzi*. *Infect Immun* 76:324-333, 2008.
4. Cazorla SI, Frank FM, Becker P, Arnaiz M, Mirkin GA, Corral RS, Guzman CA, Malchiodi EL. Redirection of the immune response to the functional catalytic domain of cruzipain improves protective immunity against *Trypanosoma cruzi* infection. *J Infect Dis* 202:136-144, 2010.
5. Cazorla SI, Frank FM, Becker P, Corral RS, Guzman CA, Malchiodi EL. Prime-boost immunization with recombinant cruzipain co-administered with MALP-2 as adjuvant triggers a protective immune response able to decrease tissue injury in experimental *T. cruzi* infection. *Vaccine*, 26:1999-2009, 2008.
6. Cazorla SI, Matos M, Cerni N, Sanchez Alberti A, Bivona A, Ramirez C, Morales C, Guzmán CA, Malchiodi EL. Oral multicomponent DNA vaccine delivered by attenuated



Salmonella elicited immunoprotection against American trypanosomiasis. *J Infect Dis* 211:698-707, 2015.

7. Cazorla SI, Frank FM, Malchiodi EL. Vaccination approaches against *Trypanosoma cruzi* infection. *Expert Rev Vaccines* 8:921-935, 2009.
8. Cordo-Russo RI, Alaniz LD, Saccodossi N, Lompardía S, Blanco G, Alvarez E, García MG, Hajos SE. Hyaluronan induces migration of multidrug-resistant lymphoma cell lines in vitro through Tiam1 activation by a PI3K-dependent mechanism. *Leuk Res*. 2010 Nov;34(11):1525-32. doi: 10.1016/j.leukres.2010.02.020.
9. Dam J, Baber J, Grishaev A, Malchiodi EL, Schuck P, Bax A, Mariuzza RA. Variable dimerization of the Ly49A natural killer cell receptor results in differential engagement of its MHC class I ligand. *J Mol Biol* 362:102-113, 2006.
10. Delpino MV, Fossati CA, Baldi PC. Proinflammatory response of human osteoblastic cell lines and osteoblast-monocyte interaction upon infection with *Brucella* spp. *Infect Immun* 77:984-95, 2009.
11. Deng L, Cho S, Malchiodi EL, Kerzic MC, Dam J, Mariuzza RA. Molecular architecture of the MHC-binding site of Ly49 natural killer cell receptors. *J Biol Chem* 283:16840-16849, 2008.
12. Fernández MM, Bhattacharya S, De Marzi MC, Brown P, Kersick M, Schuck P, Mariuzza RA, Malchiodi EL. Superantigen natural affinity maturation revealed by the crystal structure of staphylococcal enterotoxin G and its binding to T-cell receptor V β 8.2. *Proteins*, 68:389-402, 2007.
13. Fernandez MM, Cho S, DeMarzi MC, Kerzic MC, Robinson H, Mariuzza RA, Malchiodi EL. Crystal structure of staphylococcal enterotoxin G (SEG) in complex with mouse T-cell receptor β chain. *J Biol Chem* 286:1189-1195, 2011.
14. Fernández MM, Guan R, Swaminathan CP, Malchiodi EL, Mariuzza RA. Crystal structure of staphylococcal enterotoxin I (SEI) in complex with a human MHC class II molecule. *J Biol Chem* 281:25356-25364, 2006.
15. Fernández MM, Malchiodi EL, Algranati ID. Differential effects of paramomycin on ribosomes of *Leishmania mexicana* and mammalian cells. *Antimicrob Agents Chemother* 55:86-93, 2011.
16. Fernández, MM, De Marzi MC, Berguer P, Burzyn D, Langley RJ, Piazzon I, Mariuzza RA, Malchiodi EL. Binding of natural variants of staphylococcal superantigens SEG and SEI to TCR and MHC class II molecule. *Mol Immunol* 43:927-938, 2006.
17. Romasanta PN, Curto LM, Urtasun N, Sarratea MB, Chiappini S, Miranda MV, Delfino JM, Mariuzza RA, Fernández MM, Malchiodi EL. A positive cooperativity binding model between Ly49 natural killer cell receptors and the viral immunoevasin m157: kinetic and thermodynamic studies. *J Biol Chem* 289:5083-5096, 2014.



Módulo III: Farmacología y Toxicología

Carga horaria:

Teórico: 55 horas

Práctico: 28 horas

Evaluación:

Escrita

Farmacología (IIIa)

Objetivos

- Que el alumno comprenda los principales conceptos de farmacodinamia y farmacocinética.
- Que el alumno adquiera conocimientos teóricos y prácticos acerca de la metodología utilizada para la evaluación de la farmacocinética y farmacodinamia de agentes terapéuticos.
- Que el alumno adquiera habilidades para la estimación de parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de agentes terapéuticos.

Contenidos Mínimos

Las leyes básicas de la farmacología: la dependencia dosis-efecto y la relación efecto-tiempo. Expresión génica y procesamiento de ARNm como blanco farmacológico. Análisis de secuencia de promotores para sitios de unión al factor transcripcional. Maduración, estabilidad y transporte de ARNm. Técnicas de laboratorio empleadas para la evaluación de los efectos de fármacos sobre la expresión de genes y el procesamiento de ARN. Estudios farmacodinámicos ex vivo e in vivo de fármacos de acción cardiovascular. Farmacocinética básica. Principios de la estimación individual y poblacional de parámetros farmacocinéticos. Técnicas utilizadas para el estudio de la cinética plasmática y tisular. Estimación de parámetros farmacocinéticos con software farmacocinéticos. Principios del modelado farmacocinética y farmacodinámico. Estimación de parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de drogas de acción cardiovascular.

Programa Analítico

1. Farmacocinética Básica. Programas Computacionales

Contenido: Conceptos de farmacocinética. Relevancia del estudio de la farmacocinética básica. Modelos y parámetros farmacocinéticos. Principios básicos para la estimación



de parámetros farmacocinéticos. Modelos farmacocinéticos-farmacodinámicos. Uso de programas para el cálculo de parámetros farmacocinéticos-farmacodinámicos.

Actividades prácticas: Uso de programas computacionales de simulación para el cálculo de parámetros farmacocinéticos. Uso de la técnica de microdiálisis para la evaluación de la distribución tisular de fármacos.

2. Farmacocinética clínica

Contenido: Principios de la farmacocinética clínica. Diseño y optimización del régimen de dosificación. Papel del monitoreo terapéutico de fármacos.

Actividades prácticas: Ejemplos prácticos para el cálculo de dosis de regímenes de dosificación. Ejemplos prácticos de monitoreo terapéutico de fármacos.

3. Farmacodinamia in vitro: el genoma como un blanco terapéutico de la acción del fármaco

Contenidos: Regulación de la transcripción en las células eucariotas. Factores de transcripción generales y específicos, integración de la señal. Mecanismos de control adicionales: control epigenómico y traslacional: microRNAs y RNAbp. Objetivos potenciales para la intervención farmacológica.

Actividades prácticas: Uso de las bases de datos del genoma humano para obtener secuencias de ADN genómico de las proteínas target y promotores. Uso de herramientas bioinformáticas para predecir regiones reguladoras y factores de transcripción vinculados en los promotores diana. Visión general de las técnicas para demostrar la actividad promotora y el factor de transcripción se unen al DNA: DNA footprinting, EMSA, Chromatin IP, etc.

4. Farmacodinamia in vitro: el procesamiento del mRNA como una diana terapéutica.

Contenidos: Mecanismos implicados en la estabilidad y procesamiento del mRNA. Estudio e identificación de los posibles mecanismos implicados en la acción del fármaco. Descripción y análisis de las técnicas destinadas a determinar el procesamiento del mRNA.

Actividades prácticas: Aislamiento de mRNA a partir de una muestra biológica. Discusión de las técnicas para analizar los niveles de mRNA.

5. Farmacodinamia ex in vivo en órganos aislados

Contenido: Principios de la evaluación de la farmacodinamia in vitro en órgano aislado. Estimación de parámetros farmacodinámicos en estudios concentración respuesta. Aspectos prácticos de estudios en baño de órgano aislado.

Actividades prácticas: Estudio de relación concentración respuesta de diferentes fármacos en músculo liso mediante la técnica de baño de órgano aislado.

6. Farmacodinamia in vivo: Neurofarmacología de la memoria

Contenidos: Aprendizaje y Memorias. Clasificación de memorias. Etapas de la formación de la memoria. Condicionamiento clásico y operante. Consolidación, reconsolidación y extinción de la memoria. Potenciación a largo término. Mecanismos moleculares involucrados en la formación de la memoria. Protocolos experimentales para estudiar a los procesos de memoria.



Actividades prácticas: Respuesta de evitamiento inhibitorio. Respuesta de habituación. Tarea de reconocimiento de objetos.

Bibliografía

1. Basic Pharmacokinetics. Sunil S. Jambhekar (Ed). Pharmaceutical Press, 2009.
2. Applied Clinical Pharmacokinetics. Larry Bauer (Ed). McGraw-Hill Medical. 2 edition, 2011.
3. Aprendizaje y Memoria. Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM (Eds.) En: Principios de neurociencia. Cuarta Edición.
4. A Pharmacology Primer. Theory, Applications, and Methods. Terry P Kenakin (Ed). Elsevier, Third Edition, 2009.

Toxicología (IIIb)

Objetivos

El objetivo general de este curso es brindarle al alumno un criterio de estudio de la toxicología desde el aspecto de sus efectos fisiopatológicos y de la evaluación de los mismos. Se analiza la toxicidad y detoxificación de drogas de mayor distribución en el mundo y sus consecuencias sobre los distintos sistemas del organismo, en especial el hígado y el sistema nervioso central. Asimismo se consideran los mecanismos de lesión involucrados y las alteraciones de los receptores implicados y sus consecuencias.

Contenidos Mínimos

Toxicidad y detoxificación de drogas. El rol metabólico en la activación de la Toxicidad Órgano Específica (TOE) y su excreción. Tóxicos de mayor distribución e incidencia en el mundo: alcohol (OL) y Acetaminofeno (APAP). Principios fundamentales del TOE en toxicidad por OL y APAP. El hígado, el sistema nervioso central (SNC) y el riñón como blancos de TOE. Formas de injuria celular hepática, fisiopatología de los receptores en OL, APAP y neurotoxicidad por amonio. Diseño y modelos experimentales actuales para el estudio de toxicidad. El SNC en la toxicidad por OL, APAP y amonio, barrera hematoencefálica (BHE) y ABC binding cassette family. Mecanismos específicos, necrosis-autofagia-apoptosis, de la neurotoxicidad del amonio: hipocampo, BHE. NETosis, una nueva vía fisiopatológica. Toxicidad del APAP, rol del ABC Binding Cassette en el transporte y en la detoxificación. Características básicas y alteraciones de los MDR, MRP, BCRP, transportadores en la resistencia-toxicidad a la administración de drogas.

Programa Analítico

El Programa de la Unidad III se basa en el estudio, en Seminarios y Laboratorio, en tres modelos de Toxicidad.

I, Toxicidad del alcohol como droga de consumo;

II, Toxicidad por Amonio como resultado de alteraciones metabólicas en diferentes patologías



III, Toxicidad por Paracetamol como consecuencia del uso inadecuado de drogas de uso terapéutico frecuente.

I.- Alcohol-Alcoholismo,

a.- Antecedentes históricos. Sociedad y alcoholismo.

b.- Efectos del Alcoholismo Crónico. Consecuencias.

Hipertensión Portal: Un rol de importancia en el en los Síndromes Hepáticos relevantes. Características clínicas y fisiopatológicas. Teorías actuales.

Vías metabólicas del alcohol. Vías y/o mecanismos involucrados en la Toxicidad: Oxido Nítrico, Monóxido de Carbono, Endotelinas y otros mediadores químicos relacionados.

Hipertensión Portal: causa o consecuencia de la respuesta del Sistema nervioso Central?

Rol de los Neurotransmisores en el consumo agudo y crónico de alcohol.

c.- Sistema Nervioso Central (SNC), alcoholismo y Barrera Hemato Encefálica (BHE) y Coroidea (BHC).

Encefalopatía Hepática (EH), Clasificación. HE de Bajo grado, subclínica o HE Mínima: cambios moleculares tempranos y sus consecuencias.

Acción del Alcohol en diferentes tipos de canales Voltaje dependientes de membrana. Canales BK: modelos de tolerancia al alcohol.

d.- Alcoholismo, NASH y NAFLD

II.- Toxicología y Neurobiología del Amonio.

a.- Disfunción Mitocondrial en el Hipocampo.

Existe una patología del Hipocampo? Hiperamonemia y Apoptosis. Necrosis, Necroptosis y NETosis. Autofagia y apoptosis. Relación molecular de membrana como proceso regulador.

b.- Mecanismos Moleculares Endoteliales en la Hipertensión Portal y Arterial. Rol de las células Endoteliales en las Patologías con Intoxicación Crónica. Desde el NO a las Endotelinas. Distintas vías activadas en diferentes condiciones fisiopatológicas.

III.- Toxicidad por Paracetamol (APAP).

a.- Acción en la toxicidad por drogas de los Transportadores de Resistencia a las Multidroga (Multidrug resistance transporter, Mdr). Mdr en la toxicidad por Paracetamol. Vías metabólicas involucradas. ABC Binding Cassette. Rol de los ABC transportadores en la resistencia en el cáncer. Familia ABC, principales características de MDR, MRP y BCRP.

b.- Efecto del Paracetamol en la expresión y actividad en hígado de rata en las dos mayores proteínas transportadores de drogas en el canalículo biliar: Multidrug resistance-associated proteins (Mrp2 and Mrp3) y P-glycoprotein (P-gp). ARNm e inhibición de la translocación de la GAPDH en la intoxicación experimental por APAP.

Una nueva visión de la detoxificación del Paracetamol.

Rol de los transportadores ABC en la Colestasis Inducida por Drogas de uso Terapéutico.



Bibliografía

- 1.- The Liver. Arias L et al. 2010. Ed. Arias. Blackwell Ed. NY.
- 2.- Hepatic encephalopathy: An approach to its multiple pathophysiological features. Perazzo JC, Tallis S, Delfante A, Souto PA, Lemberg A, Eizayaga FX, Romay S. World J Hepatol. 2012 Mar 27;4(3):50-65.
- 3.- Mitochondrial dysfunction as a mediator of hippocampal apoptosis in a model of hepatic encephalopathy. Bustamante J, Lores-Arnaiz S, Tallis S, Roselló DM, Lago N, Lemberg A, Boveris A, Perazzo JC. Mol Cell Biochem. 2011;354(1-2):231-40.
- 4.- Oxidative stress and hippocampus in a low-grade hepatic encephalopathy model: protective effects of curcumin. Roselló DM, Balestrasse K, Coll C, Coll S, Tallis S, Gurni A, Tomaro ML, Lemberg A, Perazzo JC. Hepatol Res. 2008;38(11):1148-53.
- 5.- Altered blood-brain barrier permeability in rats with prehepatic portal hypertension turns to normal when portal pressure is lowered. Eizayaga F, Scorticati C, Prestifilippo JP, Romay S, Fernández MA, Castro JL, Lemberg A, Perazzo JC. World J Gastroenterol. 2006 Mar 7;12(9):1367-72.
- 6.- Acetaminophen-induced stimulation of MDR1 expression and activity in rat intestine and in LS 174T human intestinal cell line. Ghanem CI, Arias A, Novak A, Carpini GD, Villanueva S, Blazquez AG, Marin JJ, Mottino AD, Rubio MC. Biochem Pharmacol. 2011;81(2):244-50.
- 7.- Effect of repeated administration with subtoxic doses of acetaminophen to rats on enterohepatic recirculation of a subsequent toxic dose. Ghanem CI, Ruiz ML, Villanueva SS, Luquita M, Llesuy S, Catania VA, Bengochea LA, Mottino AD. Biochem Pharmacol. 2009 May 15;77(10):1621-8.

Módulo IV: Microbiología y Virología

Carga Horaria

Teórico: 35 horas

Práctico: 48 horas

Evaluación:

Oral

Microbiología (IVa)

Objetivos

En esta asignatura se discutirán los conceptos teóricos y avances recientes que permitan al alumno conocer los principios básicos de la patogénesis bacteriana desde una perspectiva molecular y estructural que explique la fisiología, mecanismo, función y evolución de los fenómenos seleccionados. Se sentarán las bases de la terapia antimicrobiana basada en los ensayos de laboratorio y en los conocimientos teóricos relacionados con la resistencia de los microorganismos. Se utilizarán como modelo de estudio principalmente microorganismos emergentes que causan infecciones comunitarias o nosocomiales.



Contenidos Mínimos

Mecanismos de patogenicidad e interacción parásito-hospedero. Bases moleculares de la patogenicidad microbiana. Mecanismos implicados en la adhesión, multiplicación, adquisición de nutrientes, inhibición del proceso fagocítico, evasión de la respuesta inmune, daño directo del hospedero y daño indirecto mediado por procesos inmunopatológicos.

Enfermedades bacterianas emergentes y reemergentes.

Utilización de modelos de envolturas bacterianas, metabolismo y división celular como blanco para drogas con actividad antimicrobiana. Mecanismos de acción y resistencia a drogas con actividad antibacteriana. Microorganismos resistentes como patógenos emergentes.

Epidemiología de la infección hospitalaria. Marcadores aplicados en la caracterización de brotes y criterios utilizados para evaluar sistemas de tipificación. Análisis de resultados aplicando técnicas de bioinformática. Detección sin cultivo como herramienta en el diagnóstico de enfermedades bacterianas seleccionadas

Programa Analítico

1. **Introducción a la Microbiología clínica.** Notas históricas y desarrollo actual. Colonización, infección y enfermedad infecciosa. Estados de portador sano. Infecciones comunitarias y nosocomiales. Epidemiología de las enfermedades infecciosas.
2. **Factores de Virulencia y Mecanismos de Patogenicidad**
Estrategias de adhesión, colonización e invasión. Producción de toxinas. Regulación de la expresión de factores de virulencia.
3. **Taxonomía polifásica. Métodos de identificación de microorganismos.** Métodos clásicos. Métodos moleculares. Sondas genéticas. Técnicas de amplificación de ácidos nucleicos. Identificación y tipado de microorganismos. Inmunodetección de antígenos. Métodos de identificación basados en espectrometría: MALDI-TOF-MS??
4. **Epidemiología molecular. Control de las enfermedades infecciosas.** Transmisión de las enfermedades infecciosas. Infecciones nosocomiales y asociadas a los cuidados de salud. Marcadores aplicados en la caracterización de brotes y criterios utilizados para evaluar sistemas de tipificación. Análisis de resultados aplicando técnicas de bioinformática.
5. **Quimioterapia de la infección: del laboratorio a la clínica.** Principios generales. Sensibilidad y resistencia. Antibiograma. Técnicas de difusión y dilución. Medida del sinergismo y antagonismo. Interpretación del antibiograma. Parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos. Actividad bactericida del suero.
6. **Control de la resistencia a antibióticos.** Epidemiología de las bacterias resistentes y de los genes de resistencia. Métodos de estudio. Política de uso de antibióticos. Elementos genéticos involucrados en la diseminación de la resistencia.

Bibliografía

- 1- Prescott, Harley, Klein. Microbiology 5ta. Ed. Mc Graw-Hill Interamericana Ed.
- 2- Versalovic et al. Manual of Clinical Microbiology, 10th Edition, ASM Press
- 3- Salyers A., Whitt D. Bacterial Pathogenesis. A molecular approach. 2nd Ed., ASM Press
- 4- Bergey's Manual of Systematic Bacteriology Volume 1. Second Edition



5- Bryskier A. Antimicrobial Agents. ASM Press 2005

Virología (IVb)

Objetivos

El objetivo del módulo es abordar temas teóricos y prácticos de la virología, que sean de utilidad para estudiantes de carreras del ámbito clínico y de investigación académica. La virología es una rama altamente relevante y cada vez más reconocida de las ciencias biomédicas, consecuencia de la emergencia de infecciones virales así como de infecciones con impacto en la salud pública como el VIH, la hepatitis viral o el dengue. El módulo de Virología es un curso teórico-práctico de dos semanas de duración, centrado en los aspectos médicos y moleculares de la virología, que abarca temas y conceptos actualizados relacionados a la evolución viral, la patogenia, la epidemiología, los antivirales y las vacunas, con el fin de que los estudiantes adquieran conocimientos académicos y prácticos relacionados con estos temas. La actividad de laboratorio incluye la manipulación de cultivos celulares, la infección de cultivo y la obtención de un stock viral. El objetivo general del módulo es ofrecer a los estudiantes herramientas para resolver problemas de interés en el campo de la virología.

Contenidos Mínimos

Genética y evolución viral, infección a nivel celular (citopatogenia), individual (patogenia) y poblacional (epidemiología). Evolución viral. Teorías sobre el origen de los virus. Factores que afectan a la evolución de los virus. Mecanismos de creación de divergencia. Tasas de divergencia. Teoría de las cuasiespecies. Filogenia molecular. Interacción virus-hospedador. Mecanismos de citopatogenia. Interacción virus-individuo. Patogénesis viral. Mecanismos de infección y diseminación de virus en el organismo: Mecanismos productores de enfermedad: Injuria viral de tejidos y órganos. Inmunopatología.

Epidemiología y diagnóstico: definición y métodos. Tipos de investigaciones epidemiológicas. Principios generales aplicables al diagnóstico virológico. Identificación directa de virus, antígenos o genomas virales. Aislamiento viral. Detección de anticuerpos. Importancia del diagnóstico a nivel individual y poblacional. Vacunas y antivirales: tipos de vacunas. Análisis comparativo de las diferentes clases de vacunas. Inmunización pasiva. Estrategias de desarrollo de agentes antivirales. Inhibidores de enzimas virales. Bloqueadores de canales iónicos. Bloqueadores de la adsorción y desnudamiento del virión. Resistencia antiviral. Virus de la hepatitis B: Propiedades biológicas de los hepadnavirus: estructura, replicación, organización genética. Características clínicas de la hepatitis B. Patogénesis e inmunidad. Diagnóstico, epidemiología y tratamiento.



Programa Analítico

Actividades teóricas

1. Introducción a la Virología

Definición de virus. Ubicación en el mundo microbiano. Estructura y composición química. Taxonomía. Introducción a la biología viral. Genética y evolución, infección a nivel celular, individual y poblacional.

2. Multiplicación viral

Rango de hospedadores. Susceptibilidad y permisividad. Etapas del ciclo de multiplicación viral. Estrategias de replicación genómica: estructura y organización, transcripción y expresión del genoma viral. Etapas tardías: ensamble, maduración y egreso del virus desde la célula infectada.

Estrategias replicativas de los distintos tipos de genomas virales.

3. Evolución viral

Concepto de evolución. Evolución viral. Teorías sobre el origen de los virus. Factores que afectan a la evolución de los virus. Mecanismos de creación de divergencia. Tasas de divergencia. Teoría de las cuasiespecies. Filogenia molecular.

4. Interacción virus-hospedador

Interacción virus-célula. Mecanismos de citopatogenia: Interacciones de los virus con los procesos celulares.

Interacción virus-individuo. Patogénesis viral. Puerta de entrada y diseminación viral en el hospedador, rutas de transmisión.

Mecanismos productores de enfermedad: Injuria viral de tejidos y órganos. Inmunopatología.

5. Epidemiología y diagnóstico

Definición y métodos. Tipos de investigaciones epidemiológicas. Erradicación de las infecciones virales. Aplicaciones de la epidemiología.

Principios generales aplicables al diagnóstico virológico. Identificación directa de virus, antígenos o genomas virales. Aislamiento viral. Detección de anticuerpos. Importancia del diagnóstico a nivel individual y poblacional.

6. Vacunas y antivirales

Tipos de vacunas (virus atenuado, inactivado, subunidades virales, vacunas sintéticas). Análisis comparativo de las diferentes clases de vacunas. Inmunización pasiva.

Estrategias de desarrollo de agentes antivirales. Inhibidores de enzimas virales. Inhibidores de proteasas virales. Bloqueadores de canales iónicos. Bloqueadores de la adsorción y desnudamiento del virión. Resistencia antiviral.

7. Virus de la Hepatitis B como modelo de aplicación de los contenidos teóricos previos.

Propiedades biológicas de los Hepadnavirus: estructura, replicación, organización genética. Características clínicas de la Hepatitis B. Patogénesis e inmunidad. Diagnóstico, epidemiología y tratamiento.

Actividades de laboratorio

1. **Crecimiento de virus en cultivos celulares:** Introducción al cultivo celular. Infección y titulación viral.

2. **Bio-informática:** Introducción a la filogenia y su aplicación en la resolución de problemas: estudio de brotes de infecciones virales.

Bibliografía

1. Principles of Virology. Molecular Biology, pathogenesis, and control of Animal Viruses. Flint SJ, Enquist LW, Racaniello VR y Skalka AM. Ed: ASM Press. 2009. 3th Edition
2. Fields Virology. Knipe, Howley. Ed: Lippincott Williams and Wilkins. 2007. 5th Edition.
3. Medical Virology. White, Fenner. Ed: Academic Press. 1994. 4th. Edition

Módulo V: Neurobiología

Carga Horaria:

Teórico: 42 horas

Práctico: 41 horas

Objetivos

- 1) Impartir los conocimientos necesarios para que los maestrandos distingan los subtipos celulares del sistema nervioso central, tales como neuronas, astrocitos, oligodendrocitos, microglía, células ependimarias, células progenitoras, etc., relacionando sus características morfológicas con sus funciones específicas. Sistema nervioso periférico La célula de Schwann. Degeneración Walleriana.
- 2) Analizar la estructura, vías metabólicas, receptores y vías de señalización de los neurotransmisores y neuromoduladores del sistema nervioso.
- 3) Discutir las bases bioquímicas y moleculares de las grandes patologías del sistema nervioso necesarias para la comprensión de la sintomatología clínica de la enf. de Alzheimer, Parkinson, Esclerosis Múltiple, Esclerosis Lateral Amiotrónica, Accidente cerebrovascular, Enfermedad por Priones.
- 4) Destacar la importancia del empleo de modelos animales para el estudio de la etiopatogenia de las grandes patologías del sistema nervioso, incluyendo enfermedades desmielinizantes, neurodegenerativas, neuroinflamatorias, traumáticas, vasculares, etc.
- 5) Practicar las metodologías de uso corriente en neurobiología, tales como inmunohistoquímica, inmunofluorescencia, microscopia confocal, PCR, Western blot, cultivos organotípicos, cultivos celulares, obtención de neuroesferas y brindar pautas de su aplicabilidad para dilucidar las bases celulares, y moleculares de las neuropatologías.
- 6) Estudiar los tratamientos farmacológicos tradicionales para las neuropatologías y las nuevas terapias empleando células madres, transplantes, terapia génica.
- 7) Analizar conjuntamente con los maestrandos los objetivos, la metodología, resultados y discusión de trabajos clave publicados en el área de la neurobiología.



Contenidos mínimos

Morfología y ultraestructura del sistema nervioso: Neuronas. Transporte Axonal. Sinapsis. Estructura y función de la macroglía (astrocitos, oligodendrocitos, células de Schwann, células NG2) y microglía. Células Ependimales. Síntesis de mielina. Señales químicas en el sistema nervioso. Neurotransmisores y neuromoduladores. Receptores. Neurotransmisores aminoácidos y sus derivados: glutamato, aspartato, glicina, histamina, serotonina, GABA. Receptores metabotrópicos y ionotrópicos. Catecolaminas: epinefrina, norepinefrina, dopamina. Biosíntesis, localización de neuronas que las sintetizan, vías catecolaminérgicas, receptores pre y postsinápticos, mecanismos de señalización. Segundos mensajeros. Neurotrofinas: receptores y función. Neuroesteroides. Neurodegeneración.

Enfermedades neurodegenerativas. Mecanismos de la muerte celular en las enfermedades neurodegenerativas. Vías apoptóticas y no-apoptóticas. Neurobiología y bases celulares de las enfermedades degenerativas. Mecanismos etiopatogénicos de las enfermedades de la mielina: esclerosis múltiple, neuropatía diabética, Charcot, Marie-Tooth y neuropatías relacionadas. Opciones terapéuticas basadas en los hallazgos neuroquímicos. Uso de modelos animales para la comprensión y el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. Sobreexpresión de α -synuclein, lesiones del sistema dopaminérgico, transgénicos de SOD1, ratones Wobbler. Enfermedad de Alzheimer. Diferenciación de las células de Schwann en el sistema nervioso periférico (SNP). Diferentes traumas en el SNP. Desmielinización y remielinización. Oligodendrogénesis. Estudios usando explantos. Efectos de la transferrina y de las hormonas tiroideas sobre la remielinización. Hipoxia e isquemia. Modelo de leucomalasia periventricular humana. Vulnerabilidad perinatal de la sustancia blanca en los nacidos prematuros. Maduración detenida del linaje oligodendroglial en la injuria crónica de la sustancia blanca. Neuroplasticidad y respuesta en la injuria del sistema nervioso central. Principios básicos para comprender la reacción del tejido neural al trauma. Reacciones diferenciales al trauma del SNC y SNP. Mecanismos de reparación espontáneos e intrínsecos (i.e. neuroplasticidad, plasticidad compensatoria). Intervenciones terapéuticas potenciales para promover el rescate celular, la regeneración y el reemplazo neuronal incluyendo las células madre.

Técnicas de Laboratorio para el estudio de la expresión molecular en el sistema nervioso: técnicas de hibridación in situ isotópicas y no-isotópicas. Análisis de la expresión génica usando real time PCR, inmunocitoquímica y microscopía. Degeneración Walleriana. Formación de neuroesferas.

Programa Analítico

1. Aspectos estructurales, fisiológicos y neuroquímicos del sistema nervioso central.

Morfología y Ultraestructura del Sistema Nervioso: Células que lo componen.

Neuronas. Diferentes tipos de neuronas. Transporte Axonal. Sinapsis. Sinapsis tripartita. Estructura y función de la macroglía. Astrocitos, su participación en los procesos pro y anti inflamatorios. Citoquinas e interleuquinas. Células oligodendrogliales y células de Schwann Participación de los oligodendrocitos en la formación de la membrana de mielina. Células NG2 y microglía. La microglía como la célula del sistema autoinmune del SNC Células Ependimales. Síntesis de Mielina. Síntesis de proteínas: Proteína Básica

de Mielina (MBP) y de la Proteína de Proteolípido. Síntesis de lípidos Glicoesfingolípidos, Fosfolípidos y Colesterol.

2. Señales Químicas en el Sistema Nervioso :

Neurotransmisores y neuromoduladores. Receptores. Neurotransmisores aminoácídicos y sus derivados: glutamato, aspartato, glicina, histamina, serotonina, GABA. Receptores metabotrópicos y ionotrópicos.

Catecolaminas: epinefrina, norepinefrina, dopamina. Biosíntesis, localización de neuronas que las sintetizan, vías catecolaminérgicas, receptores pre y postsinápticos, mecanismos de señalización. Segundos mensajeros. Neurotransmisores no-clásicos.

Neurotrofinas: receptores y función. Neuroesteroides, neuropéptidos.

3. Neurodegeneración:

Enfermedades neurodegenerativas Bases moleculares de la Neurodegeneración. Mecanismos de la muerte celular en las enfermedades neurodegenerativas. Vías apoptóticas y no-apoptóticas. Neurobiología y bases celulares de las enfermedades degenerativas. Mecanismos etiopatogénicos de las enfermedades de la mielina. Enfermedades de la mielina: Esclerosis múltiple, El modelo autoinmune e inflamatorio versus el modelo de neurodegeneración. Efectos de la desmielinización sobre la neurogénesis La zona subventricular y sustancias que reparan el daño favoreciendo la migración a la zona de lesión. Neuropatía Diabética, Charcot- Marie-Tooth y neuropatías relacionadas. Opciones terapéuticas basadas en los hallazgos neuroquímicos. Enfermedad de Parkinson. Uso de modelos animales para la comprensión y el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas: Sobreexpresión de α -synuclein, lesiones del sistema dopaminérgico, transgénicos de SOD1, ratones Wobbler.

Diferenciación de la célula de Schwann en el sistema nervioso periférico (SNP) y formación de la mielina. Diferentes traumas en el SNP. Desmielinización y remielinización. Degeneración Walleriana. Fenómenos de desdiferenciación de la Célula de Schwann y diferenciación.

4. El sistema nervioso en la Hipoxia e, Isquemia y trauma.

Modelo de Leucomalasia Periventricular en el humano. Vulnerabilidad perinatal de la sustancia blanca en los nacidos prematuros. Maduración arrestada del linaje oligodendroglial en la injuria crónica de la sustancia blanca. Modelos de Hipoxia/Isquemia. Neuroplasticidad y respuesta en la injuria del sistema nervioso central. Principios básicos para comprender la reacción del tejido neural al trauma. Reacciones diferenciales al trauma del SNC y SNP. Mecanismos de reparación espontáneos e intrínsecos (i.e. neuroplasticidad, plasticidad compensatoria). Intervenciones terapéuticas potenciales para promover el rescate celular, la regeneración y el reemplazo neuronal incluyendo las stem cells.

5. El sistema nervioso en el envejecimiento fisiológico. Enfermedad de Alzheimer

Teorías del envejecimiento cerebral. Mecanismos moleculares y neurobiológicos. Cambios en las poblaciones celulares, Neurogénesis y envejecimiento. Teorías del estrés oxidativo y papel de los telómeros. Cambios en factores tróficos, neuropéptidos, neurotransmisores y ritmos biológicos. Enfermedad de Alzheimer: genética y biología



molecular. Genes relacionados con el Alzheimer; proteína precursora del amiloide, presenilina, apoE. Modelos animales de la enfermedad de Alzheimer. Animales transgénicos. Bases farmacológicas del tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

6. Neuroquímica de las adicciones.

Estructuras nerviosas involucradas en las adicciones. Mecanismos de acción de canabinoides, opioides, heroína, pegamentos, paco. Rol de la dopamina central. Otros neurotransmisores involucrados. Efectos secundarios de las drogas de adicción. Adicción a los esteroides anabólicos.

7. Técnicas de Laboratorio para el estudio de la expresión molecular en el sistema nervioso:

Técnicas de hibridación in situ isotópicas y no-isotópicas. Análisis de la expresión génica usando real time PCR. Inmunocitoquímica y microscopía óptica y confocal. Desarrollo de un modelo de degeneración Walleriana. Oligodendrogénesis. Diferentes estudios usando explantos y neuroesferas obtenidas de la zona subventricular. Efectos de la transferrina, las hormonas tiroideas y esteroides neuroactivos sobre los procesos de remielinización. Genotipificación en mutantes y transgénicos.

Bibliografía

- 1- J.H. Byrne and J.L. Roberts: " From molecules to networks: An introduction to cellular and molecular neuroscience", 2nd. edition, 2009, Elsevier Academic Press, San Diego, California, USA..
- 2- Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects Edited by Siegel GJ, Albers WR, Brady ST and Price DL.

Módulo VI: Patología

Carga Horaria:

Teórico: 47 horas

Práctico: 36 horas

Objetivos

- Evaluar el conocimiento científico tradicional y analizar en sus aspectos celulares y moleculares los avances de las patologías cardiovascular, digestiva, nefrológica y neoplasias.
- Explicar la morfología y fisiopatología de las mismas.
- Usar modelos experimentales y reconocer su importancia para explicar las patologías.
- Valorar el uso de los materiales e instrumentos en estos modelos.



- Caracterizar y explicar: isquemia, isquemia-reperfusion y atontamiento miocárdico infarto, hipertrofia, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatías, mecanismos de cardioprotección, hematuria, síndromes nefrótico, nefrítico y urémico-hemolítico, gastritis y enfermedad ulcerosa péptica desde la morfología, la patogenia y los aspectos funcionales.
- Clasificar desde lo morfológico, inmunohistoquímico y molecular las neoplasias, en especial referencia a las óseas y renales.
- Indicar pasos, instrumentos y materiales de modelos experimentales para evaluar isquemia-reperfusion, hipertrofia, insuficiencia cardíaca y Síndrome urémico-hemolítico.

Contenidos mínimos

Isquemia e isquemia-reperfusion. Isquemia miocárdica: concepto, causas, enfermedad coronaria, manifestaciones clínicas. Injuria por isquemia-reperfusion. Atontamiento miocárdico: características, fisiopatología. Mecanismos de cardioprotección: Precondicionamiento isquémico, vías intracelulares; Postcondicionamiento isquémico, vías intracelulares y extracelulares; adenosina; estatinas. Modelos experimentales de isquemia-reperfusion. Isquemia e Infarto de miocardio. Tipos de infarto de miocardio, tamaño de infarto, tipos y tiempos de muerte celular en el infarto de miocardio, evolución histopatológica, remodelado post-infarto de miocardio. Hipertrofia cardíaca. Tipos de hipertrofia ventricular, patogenia, aspectos morfológicos y funcionales. Insuficiencia cardíaca: patogenia, aspectos morfológicos y funcionales. Cardiomiopatías: tipos, patogenia, aspectos morfológicos y funcionales. Modelos experimentales de hipertrofia e insuficiencia cardíaca. Histofisiología glomerular. Hematuria: patogenia, aspectos morfológicos y funcionales. Síndrome nefrótico: Patogenia, aspectos morfológicos y funcionales. Síndrome urémico-hemolítico: Características, patogenia, aspectos morfológicos y funcionales, modelos experimentales de Síndrome urémico-hemolítico. Gastritis: Características, patogenia, aspectos morfológicos y funcionales. Enfermedad ulcerosa péptica: Características, patogenia, aspectos morfológicos y funcionales. Neoplasias: Características, estudio morfológico, análisis inmunohistoquímico y molecular. Neoplasias óseas y patología de los tumores renales: clasificación, estudio morfológico, análisis inmunohistoquímico y molecular

Programa analítico

Introducción a la Patología Celular y Molecular: Perspectiva histórica. Técnicas histopatológicas, inmunológicas e inmunohistoquímicas utilizadas en Patología y sus métodos de evaluación. Isquemia, isquemia-reperfusion y daño celular: conceptos, mecanismos involucrados. Isquemia miocárdica: concepto, causas, enfermedad coronaria, manifestaciones clínicas. Injuria por isquemia-reperfusion. Atontamiento miocárdico: características, fisiopatología, modelos experimentales. Mecanismos de protección contra la isquemia-reperfusion: Precondicionamiento isquémico y no isquémico, vías intracelulares; Postcondicionamiento isquémico, vías intracelulares y extracelulares; modelos experimentales. Protección



farmacológica: adenosina, estatinas. Infarto de miocardio: tipos de infarto de miocardio, importancia del tamaño del infarto, infarto sin y con reperfusión, tipos y tiempos de muerte celular en el infarto de miocardio, evolución histopatológica, remodelado post-infarto de miocardio: temprano y tardío, curvas presión-volumen, evaluación hemodinámica, modelos experimentales. Hipertrofia cardíaca: tipos de hipertrofia ventricular, patogenia, aspectos morfológicos y funcionales, modelos experimentales. Cardiomiopatías: tipos, patogenia, aspectos funcionales y estudio morfológico. Insuficiencia cardíaca: patogenia, aspectos morfológicos y funcionales cardíacos y extra cardíacos, evaluación hemodinámica. Transición de la hipertrofia a la insuficiencia cardíaca. Modelos experimentales de hipertrofia e insuficiencia cardíaca.

Histofisiología glomerular: Síndrome nefrítico y hematuria: patogenia, aspectos morfológicos y funcionales. Síndrome nefrítico: patogenia, aspectos morfológicos y funcionales. Evaluación histológica, por inmunofluorescencia y ultraestructural de las lesiones glomerulares. Síndrome urémico-hemolítico: características, patogenia, aspectos morfológicos y funcionales, modelos experimentales de Síndrome urémico-hemolítico.

Gastritis: definición, tipos, características de las noxas: biológicas, inmunes, funcionales (reflujo), tóxicas. Modelo experimental. Alteraciones morfológicas de la mucosa gástrica: metaplasia, tipos; displasia, tipos. Lesiones precancerosas y cáncer gástrico temprano: relaciones y diferencias. Patogenia de las gastritis. Helicobacter pylori y gastritis. Nuevos conceptos en la barrera mucosa gástrica. Vías de curación, secuelas y complicaciones. Incidencia, diferencias etarias y regionales (epidemiología).

Neoplasias: características, estudio morfológico, análisis inmunohistoquímico y molecular. Neoplasias óseas y patología de los tumores renales: clasificación, estudio morfológico, análisis inmunohistoquímico y molecular.

Bibliografía

1. Heart Physiology: From Cell to Circulation. Opie LH. Lionel H. Opie (Author). Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
2. Postconditioning and protection from reperfusion injury: where do we stand? Position paper from the Working Group of Cellular Biology of the Heart of the European Society of Cardiology. Ovize M, Baxter GF, Di Lisa F, Ferdinandy P, Garcia-Dorado D, Hausenloy DJ, Heusch G, Vinten-Johansen J, Yellon DM, Schulz R; Working Group of Cellular Biology of Heart of European Society of Cardiology. Cardiovasc Res. 2010 Aug 1;87(3):406-23.
3. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. Sutton MG, Sharpe N. Circulation. 2000 Jun 27;101(25):2981-8.
4. Glomerular and tubulointerstitial diseases. Beck LH Jr, Salant DJ. Prim Care. 2008 Jun;35(2):265-96, vi.
5. Pediatric nephrotic syndrome: from the simple to the complex. Lane JC, Kaskel FJ. Semin Nephrol. 2009 Jul;29(4):389-98.
6. Long-term course and mechanisms of progression of renal disease in hemolytic uremic syndrome. Repetto HA. Kidney Int Suppl. 2005 Aug;(97):S102-6



7. A new era: melanoma genetics and therapeutics. Ko JM, Fisher DE. J Pathol. 2011 Jan;223(2):241-50
8. Molecular pathology of sarcomas. Osuna D, de Alava E. Rev Recent Clin Trials. 2009 Jan;4(1):12-26.

Módulo VII: Medicina Clínica

Carga Horaria:

Teórico: 53 horas

Práctico: 30 horas

Evaluación:

Oral

Objetivos

Los objetivos de este curso incluyen capacitar al alumno en el abordaje integral de distintas patologías que permitan la identificación de factores de riesgo, el diagnóstico de las patologías y las alternativas terapéuticas. Se discutirán las bases bioquímicas y moleculares de enfermedades crónicas complejas, con componentes multigénicos y de alta morbi-mortalidad en el mundo occidental, aportando conocimiento para el desarrollo de tecnologías de diagnóstico temprano y para el tratamiento. Se abordarán líneas de estudio en modelos animales y fundamentalmente en humanos, promoviendo la formación en el concepto traslacional de la bioquímica clínica y de la medicina. Se analizará conjuntamente con los maestrados trabajos originales, consensos y revisiones publicados correspondientes a las distintas patologías estudiadas.

Contenidos mínimos

Los límites del crecimiento y tamaño corporal. Mitocondrias: su papel en el control del metabolismo. Mecanismos de obesidad. Hipotiroidismo. Mecanismos fisiopatológicos del Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). Mecanismos de disfunción multiorgánica: papel de la microcirculación. Rol de los receptores tipo Toll en SIRS. Regulación del agua corporal. Acuaporinas y homeostasis hídrica. Desórdenes de la homeostasis hídrica: diabetes insípida. Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. Síndrome nefrogénico de antidiuresis inadecuada. Diagnóstico y tratamiento de hiponatremias. Ciclo respiratorio. Mecanismos de disfunción respiratoria. Mecanismos de injuria pulmonar en neumonitis. Insuficiencia respiratoria. Alteraciones de la función neutrófila. Fisiología del neutrófilo: de las células stem a las células polimorfonucleares. Alteraciones del estallido respiratorio. Granulomatosis crónica. Síndrome urémico hemolítico. Evaluación de la funcionalidad del neutrófilo. Enfermedades mitocondriales congénitas y adquiridas. Dinámica mitocondrial. Biogénesis mitocondrial. Importación mitocondrial de proteínas. Óxido nítrico sintasa mitocondrial y vías de señalización celular. Energética miocárdica. Bases fisiológicas y bioquímicas de la isquemia miocárdica. Fisiopatología de la isquemia miocárdica. Neurodegeneración. Enfermedades de Parkinson y de Alzheimer. Ganglios de la base y vías



relacionadas. Inflamación y enfermedad de Parkinson. Células madres y enfermedad de Parkinson. Mitocondria y genética en la enfermedad de Parkinson. Síndrome metabólico y diabetes. Marcadores inmunológicos de la diabetes autoinmune. Daño oxidativo y nitrativo en la diabetes.

Programa Analítico

- 1. Desórdenes mitocondriales congénitos, hereditarios y adquiridos.** Mutaciones del ADN mitocondrial: síndrome esporádico de Kearns-Sayre, MELAS (mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes) y MERRF (myoclonic epilepsy with ragged red fibers). Defectos en complejos enzimáticos mitocondriales. Dinámica mitocondrial: fusión y fisión mitocondrial- alteraciones de la dinámica mitocondrial congénitas o asociadas a patologías neurodegenerativas. Atrofia óptica autosómica dominante, enfermedad de Charcot-Marie Tooth tipo 2A y 4 y enfermedades neurodegenerativas de Alzheimer, Huntington y Parkinson. Importe mitocondrial de proteínas. Óxido nítrico mitocondrial, control del metabolismo celular y mecanismos de enfermedad. Desarrollo hepático y cerebral, Hipotiroidismo y Sepsis.
- 2. Obesidad:** Obesidad clínica: Definiciones- Epidemiología- Regulación del peso corporal. Distribución del tejido adiposo- Genética y obesidad humana-Obesidad y comorbilidades- Tratamientos. Mecanismos fisiopatológicos de obesidad- Regulación del metabolismo energético- Adipoquinas, Leptina, proteína quinasa activada por 5' adenosina monofosfato (AMPK), Proteína quinasa B (Akt)- Disfunción mitocondrial en la obesidad e insulino-resistencia- Inflamación en grasa visceral y ectópica. Mecanismos de disfunción mitocondrial. Rol del óxido nítrico mitocondrial en el mecanismo de daño- Modelo experimental de obesidad: ratones ob/ob.
- 3. Síndrome metabólico y diabetes.** Definiciones del síndrome metabólico por el National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III), la Organización Mundial de la Salud (World Health Organization-WHO, el European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) y la International Diabetes Federation (IDF) .Síndrome cardiometabólico o síndrome X de Reaven, el asesino silencioso. La hipótesis del fenotipo frugal, el genotipo frugal y la mitocondria. La disfunción mitocondrial, la resistencia a la insulina y la disminución del DNA mitocondrial en los diabéticos y sus descendientes, la diabetes mitocondrial, haplogrupos de mtDNA desde los cazadores de mamuts. Estrés oxidativo subyacente a la resistencia a la insulina, diabetes y enfermedad cardiovascular, la hipótesis del suelo común. Estrés oxidativo, nitrosativo y nitrativo en la diabetes, productos de glicación avanzada (AGEs). Hiperglucemia postprandial y falla vascular, su relación con los picos y ondas de glucemia. Fuente de especies reactivas del oxígeno (ROS) en las células beta y la secreción de insulina inducida por glucosa. AGEs dietarios, estrés oxidativo y disfunción endotelial. La memoria metabólica, glucotoxicidad, lipotoxicidad y lipoapoptosis. Óxido nítrico, ADMA (dimetil arginina asimétrica), desacople de la eNOS y producción de ROS. Proteína adaptadora p66 en la mitocondria, oxidación del citocromo c y apoptosis mediada por el estrés oxidativo en la diabetes y sus complicaciones: el eslabón perdido. Senescencia



acelerada, acortamiento telomérico y depleción del mtDNA en pacientes con diabetes tipo 2. Antioxidantes dirigidos a la mitocondria como nuevas estrategias terapéuticas en la diabetes. Péptidos que permeabilizan a la célula, antioxidantes y que hacen diana en la mitocondria: los péptidos de Zeto y Schiller o mitoprotectores SS. Marcadores inmunológicos de la diabetes autoinmune.

4. **Alteraciones en la homeostasis del agua.** Homeostasis renal. Balance normal de agua. Mecanismos de regulación de la osmolaridad plasmática. Canales de agua: acuaporinas. Diabetes insípida central y nefrogénica: formas congénitas o adquiridas. Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. Síndrome nefrogénico de inadecuada antidiuresis. Características clínicas y criterios diagnósticos. Homeostasis cerebral. Edema cerebral citotóxico o vasogénico: mecanismos fisiopatológicos. Respuestas adaptativas. Encefalopatía hepática. Estrategias terapéuticas.
5. **Enfermedades neurodegenerativas:** Definición. Concepto de neuro-degeneración. Enfermedad de Parkinson: epidemiología. Definición. Genética. Etiopatogenia. Diagnósticos diferenciales. Genética y parkinson. Ganglios basales. Función. Abordaje terapéutico. Mostración casos clínicos. Esclerosis lateral amiotrófica. Definición. Clasificación. Diagnósticos diferenciales. Genética. Fisiopatogenia. Tratamiento. Demencias. Definición y clasificación. Nuevos criterios diagnósticos. Discusión de casos clínicos. Fisiopatogenia. Genética. Tratamiento. Genética y neurodegeneración en Enf. de Parkinson y Huntington. Degradación proteica, autofagia, chaperonas su rol en enf. de Parkinson y Huntington. Mitocondria fusion-fisión, dinámica en enf. de Parkinson, Huntington. Hipótesis criónica y enf. Neurodegenerativas. Nuevos blancos terapéuticos. ncRNA y enf. Neurodegenerativas, RNA interferencia, oligómeros, aptámeros.
6. **Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS).** Criterios definidos por el American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Patrón de citoquinas en SIRS, CARS (Síndrome Compensatorio o contrarregulatorio, MARS (síndrome mixto). Cuadro clínico de la sepsis grave, el shock séptico y el MODS (síndrome de falla multiorgánica. Casos clínicos emblemáticos polares hemodinámicos (shock séptico con baja resistencia y alto flujo en un quemado y de bajo flujo en un anciano). Mecanismos de enfermedad: Rol de la inmunidad innata-receptores de reconocimiento de patrón. Receptores Toll like (TLRs) y NOD-like. Genes candidatos para SIRS. Polimorfismos comunes en relación a la morbimortalidad. Correlación clínica y fisiopatológica en el SIRS-patrones o perfiles. Mecanismos del síndrome de falla multiorgánica y la microcirculación. Relación entre la microcirculación y la mitocondria en la sepsis. Conceptos pioneros de la función mitocondrial en el shock séptico. Receptores TLRs solubles y antagonistas de los TLRs en la terapéutica de la sepsis.
7. **Ciclo respiratorio.** Del pulmón a la mitocondria. Centros respiratorios en el tronco encefálico. El movimiento normal del diafragma y paradoja abdominal anormal,

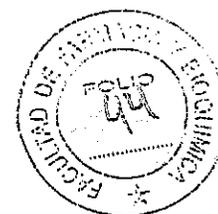


alternancia respiratoria, signo de Hoover. Músculos respiratorios principales y accesorios. Intercambio de gases en las unidades respiratorias. Distensibilidad pulmonar con aire y líquido, el surfactante pulmonar. Carga o producción de ácidos volátiles. Índices de oxigenación que reflejan la eficacia del intercambio de gases en el pulmón. Oximetría de pulso y co-oximetría. Insuficiencia respiratoria tipos 1 y 2, curso clínico agudo y crónico. Causas de insuficiencia respiratoria. El electrodo de Clark para determinación de gases en sangre. El síndrome clínico de insuficiencia respiratoria. Fatiga de los músculos respiratorios. Mecanismos de hipoxemia alteración de la ventilación /perfusión- Falla ventilatoria y mecanismos de hipercapnia. Apnea del sueño y obstructiva, el síndrome de Pickwick, Ventilación del espacio muerto. Mecanismos de injuria pulmonar en la neumonía. Mortalidad por gripe y neumonía, neumonía de la comunidad, costos, morbilidad y mortalidad. Etiología y fisiopatología de la neumonía. Neumonía adquirida en el hospital y asociada al respirador mecánico, modelos animales experimentales con cerdos blancos landrace, marcadores inflamatorios en esos modelos. Casos clínicos emblemáticos de insuficiencia respiratoria.

8. **Energética miocárdica.** Bases fisiológicas y bioquímicas de la isquemia miocárdica. Modelos experimentales. Métodos para la evaluación de los diferentes grados de isquemia en pacientes (ecocardiografía convencional y de estrés y cámara gamma)- Fisiopatología de la isquemia miocárdica (conceptos de viabilidad, atontamiento e hibernación)- Concepto de cascada isquémica. Tratamiento médico- Revascularización quirúrgica, Revascularización por catéter. Discusión de casos clínicos entre expertos y estudiantes.
9. **Alteraciones de la función neutrófila.** Fisiología del neutrófilo: de las células stem a las células polimorfonucleares. El neutrófilo en la respuesta inmune innata. Estallido respiratorio. Producción de óxido nítrico y peroxinitrito en neutrófilos. Alteraciones del estallido respiratorio. Granulomatosis crónica. Evaluación práctica de la funcionalidad del neutrófilo. Medición de la producción de especies reactivas del oxígeno, fagocitosis y quimiotaxis.

Bibliografía

1. *Role of SNI Lipases on Plasma Lipids in Metabolic Syndrome and Obesity*, Verónica Miksztowicz, Laura Schreier, Mary McCoy, Diego Lucero, Eduardo Fassio, Jeffrey Billheimer, Daniel J. Rader, Gabriela Berg. American Heart Association. 2014 Feb.
2. *Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Cardiovascular Risk, and Carotid Inflammation*, Khalid Al-Rasadi, Manfredi Rizzo, Giuseppe Montalto and Gabriela Berg. *Angiology*. 2014
3. *The cell biology of fat expansion*, Joseph M. Rutkowski, Jennifer H. Stern, and Philipp E. Scherer. *The Journal of Cell Biology*. Vol 208, N°5. 2015
4. *Does non-alcoholic fatty liver impair alterations of plasma lipoproteins and associated factors in metabolic syndrome?*, Diego Lucero, Valeria Zago, Graciela I. López, Mabel Graffigna, Gustavo H.



- López, Hugo Fainboim, Verónica Miksztowicz, Leonardo Gómez Rosso, Susana Belli, Oscar Levalle, Gabriela Berg, Fernando Brites, Regina Wikinski, Laura Schreier. *Clinica Chimica Acta*. 2010 Dec.
5. *Effect of insulin-resistance on circulating and adipose tissue MMP-2 and MMP-9 activity in rats fed a sucrose-rich diet*, V. Miksztowicz, C. Morales, V. Zago, S. Friedman, L. Schreier, G. Berg. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2013 Aug.
 6. *Abnormal mitochondrial fusion– fission balance contributes to the progression of experimental sepsis*, A. S. Gonzalez, M. E. Elguero, P. Finocchietto, S. Holod, L. Romorini, S. G. Miriuka, J. G. Peralta, J. J. Poderoso & M. C. Carreras, *Free Radical Research*, 2014
 7. *Autoimmune mechanisms in type 1 diabetes*, Mikael Knip, Heli Siljander. *Autoimmunity Reviews*, N°7, 2008.
 8. *Autoimmune Diabetes Mellitus: The Importance of Autoantibodies for Disease Prediction and Diagnostic Support*, Silvina Noemí Valdez and Edgardo Poskus. *Current Immunology Reviews*. Vol 6, N° 4, 2010.
 9. *Clinical and laboratory data of a large series of patients with congenital generalized Lipodystrophy*, Josivan G. Lima, Lucia Helena C. Nobrega, Natalia Nobrega de Lima, Maria Goretti do Nascimento Santos, Maria F. P. Baracho and Selma Maria Bezerra Jeronimo. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2016
 10. *Lipodystrophies: Genetic and Acquired Body Fat Disorders*, Abhimanyu Garg. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011 Nov.
 11. *Leptin Reverses Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients With Severe Lipodystrophy*, Edward D. Javor, Marc G. Ghany, Elaine K. Cochran, Elif Arioglu Oral, Alex M. DePaoli, Ahalya Premkumar, David E. Kleiner, and Phillip Gorden. *HEPATOLOGY*, 2005 Apr.
 12. *Mitochondrial Dynamics — Mitochondrial Fission and Fusion in Human Diseases*, Stephen L. Archer. *The New England journal of medicine*. 2013 Dec.
 13. *The Interaction of Mitochondrial Biogenesis and Fission/Fusion Mediated by PGC-1 α Regulates Rotenone-Induced Dopaminergic Neurotoxicity*, Kaige Peng¹ & Likui Yang & JianWang & Feng Ye & Guorong Dan & Yuanpeng Zhao & Ying Cai & Zhihong Cui & Lin Ao & Jinyi Liu & Zhongmin Zou & Yan Sai & Jia Cao. 2016 May.
 14. *Proatherogenic Mechanisms in Subclinical Hypothyroidism: Hepatic Lipase Activity in Relation to the VLDL Remnant IDL*, Gabriela Brenta, Gabriela Berg, Valeria Zago, Maria Luz Muzzio, Marta Schnitman, Isaac Sinay, Pablo Arias, and Laura Schreier. *THYROID* Vol 18, N°11, 2008.
 15. *Lipoprotein Alterations, Hepatic Lipase Activity, and Insulin Sensitivity in Subclinical Hypothyroidism: Response to L-T4 Treatment*, Gabriela Brenta, Gabriela Berg, Pablo Arias, Valeria Zago, Marta Schnitman, Maria Luz Muzzio, Isaac Sinay, and Laura Schreier. *THYROID* Vol 17, N°5, 2007.
 16. *Atherogenic Lipoproteins in Subclinical Hypothyroidism and Their Relationship with Hepatic Lipase Activity: Response to Replacement Treatment with Levothyroxine*, Gabriela Brenta, Gabriela Berg, Verónica Miksztowicz, Graciela Lopez, Diego Lucero, Cristina Faingold, Masami Murakami, Tetsudo Machima, Katsuyuki Nakajima, and Laura Schreier. *THYROID* Vol 26, N°3, 2016.



Módulo VIII: Oncología Molecular y Bioestadística y Modelos Experimentales

Carga Horaria:

Teórico: 70 horas

Práctico: 13 horas

Evaluación:

Escrita

Oncología Molecular (VIIIa)

Objetivos

1. Conocer las principales características moleculares de una célula tumoral.
2. Comprender la biología molecular de los tumores más frecuentes, los métodos de diagnóstico y tratamientos.
3. Analizar la utilidad de los biomarcadores tumorales en el diagnóstico, pronóstico, predicción y evaluación de la respuesta al tratamiento.
4. Evaluar el concepto de medicina de precisión o medicina dirigida.
5. Estudiar las principales características y propiedades de las células madre. Analizar su potencial aplicación en el tratamiento de enfermedades hematológicas.
6. Conocer las características de las principales enfermedades onco-hematológicas, su diagnóstico, pronóstico y tratamiento.
7. Analizar la aplicación de la citometría de flujo y técnicas de biología molecular al diagnóstico de enfermedades onco-hematológicas.

Contenidos mínimos

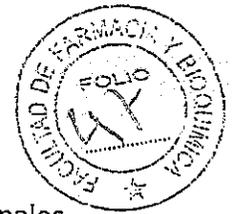
Características y biología molecular de la célula tumoral. Oncogenes y genes supresores tumorales. Los hallmarks del cáncer. Alteraciones en la regulación del ciclo celular y mecanismos de muerte celular. Microambiente tumoral. Transición epitelio-mesenquimática y viceversa. Nicho metastásico y cascada metastásica. Conceptos de patología oncológica. Estadificación de tumores. Tratamientos: principios generales de la cirugía oncológica, radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia y terapias blanco-dirigidas. Tratamiento multidisciplinario de algunos tumores más frecuentes: carcinoma de colon, pulmonar, carcinomas de cabeza y cuello, carcinoma mamario y de próstata.



Clasificación de las neoplasias no-sólidas. Aspectos biológicos y moleculares de las diferentes neoplasias hematológicas. Patogénesis, diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Mielodisplasia y síndromes mieloproliferativos. Leucemias agudas mieloide y linfoide. Leucemias crónicas mieloide y linfoide. Linfoma de Hodgkin y Linfomas No-Hodgkin. Mieloma múltiple y desórdenes plasmocitarios relacionados. Trasplante de células hematopoyéticas. Determinación de biomarcadores de diagnóstico, seguimiento y pronóstico del paciente con enfermedades onco-hematológicas. Identificación de potenciales blancos moleculares susceptibles de ser explotados terapéuticamente: terapia blanco dirigida. Diagnóstico onco/hematológico: aplicación de citometría de flujo y técnicas de biología molecular.

Programa Analítico

1. **Biología del Cáncer.** Introducción a los mecanismos de iniciación, promoción y progresión. Transformación celular. Características de las células tumorales. Cascada metastásica. Transición epitelio-mesénquimal.
2. **Estadificación Tumoral.** Sistema TNM. Técnicas de estadificación, TC, RN, Pet/Ct, Medicina Nuclear. Efecto de la estadificación en el tratamiento y en el pronóstico. Marcadores tumorales.
3. **Principios de la Cirugía Oncológica.** Rol de la cirugía en el diagnóstico y en el tratamiento. Cirugía del tumor primario. Cirugía de las metástasis. Cirugía para paliación
4. **Principios de Radioterapia.** Nociones de Radiobiología. Consideraciones Físicas. Consideraciones clínicas. Técnicas, 3D, IMRT. Equipamiento.
5. **Principios de la Quimioterapia.** Farmacología de los distintos agentes quimioterápicos. Resistencia a la quimioterapia. Principales combinaciones terapéuticas. Evaluación de respuestas. Indicaciones especiales.
6. **Introducción a la Terapia Biológica.** Principios de inmunología. Antígenos tumorales. Anticuerpos monoclonales.
7. **Cáncer de Mama:** Incidencia, aspectos epidemiológicos, pronóstico. Patología, modo de diseminación. Manejo de los tumores iniciales. Manejo de los tumores avanzados. Tratamiento de las metástasis.
8. **Cáncer Urogenital.** Ca de Riñón. Ca de Vejiga. Ca de Próstata, estadificación, patología, tratamiento, líneas futuras / investigación.
9. **Cáncer de Pulmón.** Incidencia, aspectos biológicos, pronóstico. Tumor a células pequeñas. NSLC. Estadificación. Tratamiento de tumores iniciales y avanzados. Líneas futuras.
10. **Cáncer Colorectal.** Incidencia, estadificación, pronósticos. Tratamiento conservador. Resultados de ensayos clínicos. Líneas futuras.
11. **Cáncer de cérvix.** Incidencia. Asociación con HPV, vacunas. Estadificación. Indicaciones terapéuticas. Cirugía de rescate.



- 12. Melanomas/Sarcomas de Partes Blandas.** Cómo estadificar. Características principales. Melanomas de piel y oculares, tratamientos biológicos. Sarcomas: variedades histológicas, pronósticos, tratamiento.
- 13. Onco-hematología:** aspectos biológicos y moleculares de diferentes neoplasias hematológicas. La aplicación del conocimiento molecular reciente a la patogénesis, diagnóstico, pronóstico y tratamiento será el objetivo prioritario de las conferencias y discusión de trabajos publicados durante journal clubs. Se incluirán sesiones prácticas en la aplicación de citometría de flujo y técnicas de biología molecular al diagnóstico onco/hematológico, al igual que métodos de procesamiento, criopreservación, cultivo, expansión y diferenciación de diferentes poblaciones celulares. Biología de las células madre normales y cancerosas. Potenciales aplicaciones clínicas de las células madre y progenitoras. Leucemias agudas mieloide y linfoide. Leucemias crónicas mieloide y linfoide. Mielodisplasia y síndromes mieloproliferativos. Mieloma múltiple y desórdenes plasmocitarios relacionados. Linfomas no Hodgkin. Trasplante de células hematopoyéticas. Aplicación clínica de terapias celulares.

Bibliografía

1. DeVita, Hellman, and Rosenberg's. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 9th Edition. 2011
2. Perez and Brady's. *Principles and Practice of Radiation Oncology*, 5th edition. 2008
3. Gunderson, Tepper. *Clinical Radiation Oncology: 3th Edition*. 2011
4. Calvo. *Oncología Radioterápica*. 1° edición 2010
5. Takahashi K, Okita K, Nakagawa M, Yamanaka S. (2007) Induction of pluripotent stem cells from fibroblast cultures. *Nat Protoc.*, 2(12):3081-9.
6. Park IH, Arora N, Huo H, Maherali N, Ahfeldt T, Shimamura A, Lensch MW, Cowan C, Hochedlinger K, Daley GQ. (2008) Disease-Specific Induced Pluripotent Stem Cells. *Cell*, 134(5):877-86.
7. Hematopoietic stem cells: to be or Notch to be. Anna Bigas and Lluís Espinosa.
8. Hematopoietic stem cell heterogeneity: subtypes, not unpredictable behavior. Timm Schroeder.
9. Walter MJ, Shen D, Ding L, Shao J, Koboldt DC, Chen K, Larson DE, McLellan MD, Dooling D, Abbott R, Fulton R, Magrini V, Schmidt H, Kalicki-Veizer J, O'Laughlin M, Fan X, Grillot M, Witowski S, Heath S, Frater JL, Eades W, Tomasson M, Westervelt P, DiPersio JF, Link DC, Mardis ER, Ley TJ, Wilson RK, Graubert TA. (2012) Clonal architecture of secondary acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.*, 366(12):1090-8.
10. Patel JP, Gönen M, Figueroa ME, Fernandez H, Sun Z, Racevskis J, Van Vlierberghe P, Dolgalev I, Thomas S, Aminova O, Huberman K, Cheng J, Viale A, Socci ND, Heguy A, Cherry A, Vance G, Higgins RR, Ketterling RP, Gallagher RE, Litzow M, van den Brink MR, Lazarus HM, Rowe JM, Luger S, Ferrando A, Paietta E, Tallman MS, Melnick A, Abdel-



- Wahab O, Levine RL. (2012) Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 366(12):1079-89.
11. Nowak D, Stewart D, Koeffler HP. (2009) Differentiation therapy of leukemia: 3 decades of development. *Blood.*, 113(16):3655-65.
 12. Damm F, Kosmider O, Gelsi-Boyer V, Renneville A, Carbuccia N, Hidalgo-Curtis C, Della Valle V, Couronné L, Scourzic L, Chesnais V, Guerci-Bresler A, Slama B, Beyne-Rauzy O, Schmidt-Tanguy A, Stamatoullas-Bastard A, Dreyfus F, Prébet T, de Botton S, Vey N, Morgan MA, Cross NC, Preudhomme C, Birnbaum D, Bernard OA, Fontenay M; Groupe Francophone des Myélodysplasies. (2012) Mutations affecting mRNA splicing define distinct clinical phenotypes and correlate with patient outcome in myelodysplastic syndromes. *Blood.* 119(14):3211-8.
 13. Kumar S, Fonseca R, Ketterling RP, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Hayman SR, Buadi FK, Dingli D, Knudson RA, Greenberg A, Russell SJ, Zeldenrust SR, Lust JA, Kyle RA, Bergsagel L, Rajkumar SV. (2012) Trisomies in multiple myeloma: impact on survival in patients with high-risk cytogenetics. *Blood.*, 119(9):2100-5.
 14. Paiva B, Vidriales MB, Cerveró J, Mateo G, Pérez JJ, Montalbán MA, Sureda A, Montejano L, Gutiérrez NC, García de Coca A, de Las Heras N, Mateos MV, López-Berges MC, García-Boyeró R, Galende J, Hernández J, Palomera L, Carrera D, Martínez R, de la Rubia J, Martín A, Bladé J, Lahuerta JJ, Orfao A, San Miguel JF; GEM (Grupo Español de MM)/PETHEMA (Programa para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatías Malignas) Cooperative Study Groups. (2008) Multiparameter flow cytometric remission is the most relevant prognostic factor for multiple myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation. *Blood.* 112(10):4017-23.
 15. Polak R, Buitenhuis M. (2012) The PI3K/PKB signaling module as key regulator of hematopoiesis: implications for therapeutic strategies in leukemia. *Blood.*, 119(4):911-23.
 16. Rassenti LZ, Jain S, Keating MJ, Wierda WG, Grever MR, Byrd JC, Kay NE, Brown JR, Gribben JG, Neuberg DS, He F, Greaves AW, Rai KR, Kipps TJ. (2008) Relative value of ZAP-70, CD38, and immunoglobulin mutation status in predicting aggressive disease in chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 112(5):1923-30.
 17. Chen E, Beer PA, Godfrey AL, Ortmann CA, Li J, Costa-Pereira AP, Ingle CE, Dermitzakis ET, Campbell PJ, Green AR. (2010) Distinct clinical phenotypes associated with *JAK2V617F* reflect differential STAT1 signaling. *Cancer Cell.*, 18(5):524-35.

Bioestadística y Modelos Experimentales (VIIIb)

Objetivos

- Que el estudiante pueda seleccionar y aplicar modelos estadísticos adecuados en la investigación biomédica.
- Que el estudiante pueda manipular adecuadamente animales de laboratorio.
- Que el estudiante pueda analizar imágenes biológicas.



- Que el estudiante pueda comparar diferentes modelos animales usados en la investigación biomédica.
- Que el estudiante pueda describir y discutir el uso de diferentes modelos experimentales en el estudio del sistema nervioso central.

Contenidos mínimos

Aplicaciones de modelos estadísticos en mediciones biológicas. Utilización de programas de análisis estadísticos para variables discretas y continuas. Interpretación de los resultados y significancia estadística. Modelos animales en la investigación biomédica. Legislación internacional. Bioética en la experimentación animal. Administración de drogas, determinación sexual, apareos. Modelos animales en el estudio del sistema nervioso central. Análisis de comportamiento animal: Memoria, ansiedad, depresión. Modelos animales de injurias cerebrales. Morfometría y análisis de imágenes microscópicas, en tejidos fijados y en células en cultivo.

Programa Analítico

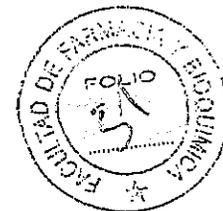
- 1- Estadística descriptiva. Resúmenes estadísticos numéricos y gráficos. Modelos de probabilidad para variables aleatorias discretas y continuas. Inferencia estadística. Evaluación de la hipótesis. Grupos de comparación. Modelos estadísticos lineales y tablas de contingencia para variables cuantitativas y cualitativas.
- 2- Éticas sobre el uso de animales. Directrices y leyes que regulan el uso de animales, que apuntan a mejorar el bienestar de los animales, así como a promover el uso de animales con cierta salud y calidad genética. Métodos alternativos para reemplazar el uso de animales en la investigación médica.
- 3- Bases biológicas de aprendizaje y memoria. Resultados experimentales del estudio de la memoria y el aprendizaje utilizando modelos animales.
- 4- Análisis biomatemáticos de la organización de proliferación celular en el Sistema Nervioso Central en desarrollo. Caracterización de componentes determinísticos y estocásticos y sus roles morfogénéticos. Modelos animales de lesiones cerebrales.
- 5- Un modelo de asfixia perinatal en ratas: aplicación de hipotermia como estrategia terapéutica contra el daño hipóxico-isquémico.
- 6- Un modelo animal de degeneración retiniana inducida por la luz.



- 7- Mecanismos de movimientos intracelulares en modelos celulares y su relevancia en la enfermedad. Migración celular, degradación de la matriz extracelular de las membranas basales: papel en la organogénesis y en procesos patológicos. Moléculas de señalización implicadas en la regulación de la migración celular y la degradación de la matriz extracelular. Diferenciación celular.
- 8- Aplicación de herramientas de bioestadística en investigación biomédica.
- 9- Manejo de animales de laboratorio.
- 10- Análisis de imágenes biológicas.
- 11- Comparación de diferentes modelos animales utilizados en la investigación biomédica
- 12- Descripción y discusión el uso de diferentes modelos experimentales para estudiar el SNC.

Bibliografía

- 1- Basic and Clinical Biostatistics. Dawson B., Trapp R.G. 4th Edition. 2004. Lange-Mac Graw-Hill (The examples shown in the classes are based on this book).
- 2- Biostatistics and Epidemiology. A Primer for Health and Biomedical Professionals. Wassertheil-Smoller S. 3th Edition. 2004. Springer-Verlag New York, Inc.
- 3- Handbook of Biological Statistics. McDonald J.C. 3th Edition. 2014. Sparky House Publishing. Baltimore, Maryland, USA.
<http://www.biostathandbook.com/index.html>
Uses and examples of Cochran-Mantel-Haenszel test for repeated tests of Independence (clear explanation):
<http://www.biostathandbook.com/cmh.html>
- 4- FELASA recommendations for the health monitoring of mouse, rat, hamster, guinea pig and rabbit colonies in breeding and experimental units. M Mähler (Convenor), M Berard, R Feinstein, A Gallagher, B Illgen-Wilcke, K Pritchett-Corning and M Raspa. Lab Anim 2014; 48: 178
- 5- Guide for the care and use of laboratory animals, Eighth Edition. Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Institute for Laboratory Animal Research. National Research Council. 2010
- 6- Improving Bioscience Research Reporting: The ARRIVE Guidelines for Reporting Animal Research. Carol Kilkeny, William J Browne, Innes C Cuthill, Michael Emerson and Douglas G Altman. The National



Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research, London, UK. *Animals* 2014, 4: 35

7- International Guiding Principles for Biomedical Research involving Animals. Council for International Organizations for Medical Sciences (CIOMS) and International Council on Laboratory Animal Science (ICLAS). Diciembre de 2012.

8- Rey-Funes, M. et al. Hypothermia prevents gliosis and angiogenesis development in an experimental model of ischemic proliferative retinopathy. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* 54, 2836-2846 (2013).

9- Larrayoz, I. et al. Cold shock proteins are expressed in the retina following 425 exposure to low temperatures. *PLOS ONE* 11, e0161458 (2016).

10- Parrilla-Reverter, G. et al. Time-course of the retinal nerve fibre layer degeneration after complete intra-orbital optic nerve transection or crush: a comparative study. *Vision Res.* 49, 2808-2825 (2009).

11- Rodríguez Celín A, Rapacioli M, Gonzalez MA, Ballarin VL, Fiszler de Plazas S, López-Costa JJ, Flores V. Temporal-spatial correlation between angiogenesis and corticogenesis in the developing chick optic tectum. *PLoS One.* 2015 Jan 29;10(1):e0116343. doi: 10.1371/journal.pone.0116343. eCollection 2015.

12- Ortalli AL, Fiore L, Di Napoli J, Rapacioli M, Salierno M, Etchenique R, Flores V, Sanchez V, Carri NG, Scicolone G. EphA3 expressed in the chicken tectum stimulates nasal retinal ganglion cell axon growth and is required for retinotectal topographic map formation. *PLoS One.* 2012;7(6):e38566. doi: 10.1371/journal.pone.0038566. Epub 2012 Jun 7.

13- Carri NG, Bermúdez SN, Fiore L, Di Napoli J, Scicolone G. Anaglyph of retinal stem cells and developing axons: selective volume enhancement in microscopy images. *AnatRec (Hoboken).* 2014 Apr;297(4):770-80. doi: 10.1002/ar.22889. Epub 2014 Feb 10.

14- Sanchez V, Villalba N, Fiore L, Luzzani C, Miriuka S, Boveris A, Gelpi RJ, Brusco A, Poderoso JJ. Characterization of Tunneling Nanotubes in Wharton's Jelly Mesenchymal Stem Cells. An Intercellular Exchange of Components between Neighboring Cells. *Stem Cell Rev.* 2017 Aug;13(4):491-498. doi: 10.1007/s12015-017-9730-8.

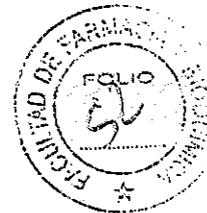
Módulos en Universidad Albert-Ludwig de Friburgo

Curso Intensivo de Alemán

Carga horaria

Teórico: 25 horas

Práctico: 25 horas



Evaluación

Examen escrito

Objetivos

1. Oral: los estudiantes podrán desenvolverse en una variedad de situaciones; participar en conversaciones formales e informales acerca de temas relacionados con la vida estudiantil, el hogar y actividades de ocio.
2. Escrito: los estudiantes podrán adquirir los conocimientos básicos para la escritura. Demostrarán la habilidad para narrar, describir y expresar sus puntos de vista.
3. Escucha y lectura comprensivas: los estudiantes podrán entender textos narrativos y descriptivos cortos (orales y escritos). Podrán entender los aspectos principales y algunos detalles.
4. Los estudiantes podrán comunicarse en Alemán para llevar a cabo sus actividades de la vida cotidiana.

Contenidos mínimos

Enseñanza del alemán para alcanzar los niveles A1 y A2 por medio de diversos métodos comunicativos, altamente dinámicos para adecuarse a los diferentes tipos de estudiantes. Estos métodos se concentran en las habilidades de escucha y habla del idioma, vocabulario y aprendizaje y aplicación de gramática básica. Los materiales de aprendizaje y el contenido permitirán a los estudiantes apreciar y manejar la diversidad cultural del nuevo entorno en el que se encuentran.

Programas analíticos

1. Oral: los estudiantes: participación en conversaciones formales e informales acerca de temas relacionados con la vida estudiantil, el hogar y actividades de ocio.
2. Escrito: conocimientos básicos. Narración de eventos, descripciones de situaciones e imágenes y manifestación sus puntos de vista.
3. Escucha y lectura comprensivas de textos narrativos y descriptivos cortos (orales y escritos).

Introducción a los métodos de investigación y comunicación científica



Carga horaria

Teórico: 63 horas

Práctico: 20 horas

Evaluación

Oral

Objetivos

Los estudiantes podrán realizar presentaciones orales y escritas de sus proyectos de investigación, identificar los diferentes componentes de una publicación científica y de una tesis de maestría, así como también discernir qué tipo de bibliografía es apropiada. Los estudiantes podrán entender los pasos para poder publicar sus escritos académicos. Ellos podrán hacer un uso eficiente de las herramientas de búsqueda online. Los estudiantes podrán hacer las citas correspondientes a los diferentes tipos de fuentes y escribir un abstract. Ellos aprenderán las técnicas para una defensa exitosa de presentaciones científicas.

Contenidos

Entrenamiento intensivo de escritura, comunicación y presentaciones científicas: métodos, recursos, citas, publicar, redacción de abstracts y de la tesis de maestría. Los estudiantes asistirán a seminarios y trabajarán en equipo para hacer presentaciones de posters y defensas orales, comprendiendo los estándares y herramientas de diseño, presentación, escritura, habilidades de la retórica y uso profesional de la voz, expresión facial y postura corporal.

Durante este entrenamiento, los estudiantes participarán de actividades enfocadas en la interculturalidad, para poder entender diferentes técnicas de comunicación verbal y no verbal y brindar a los estudiantes una interacción cultural exitosa, teniendo en cuenta la idiosincrasia alemana así como también la de cada uno de los participantes.

Programa analítico

1. Presentación oral y escrita de proyectos de investigación
2. Identificación de los componentes de una publicación científica y de una tesis de maestría
3. Discriminación entre los diferentes tipos de bibliografías
4. Comprensión de los pasos de la publicación de un artículo científico (proceso de revisión, *journals*)
5. Uso eficiente de herramientas de búsqueda online.
6. Citas correspondientes a los diferentes tipos de fuentes
7. Lectura de publicaciones científicas



8. Escritura de un abstract utilizando la estructura estándar
9. Escribir y defender una presentación, haciendo un marco teórico

Módulo I: Bioestadística y Bioética

Carga Horaria

Teórico: 63 horas

Práctico: 20 horas

Evaluación

Escrita

Bioestadística (Ia)

Objetivos

- El estudiante conozca la diferencia entre la estadística descriptiva y la inferencial.
- El estudiante pueda realizar un análisis de descripción estadística de los datos.
- El estudiante conozca las principales distribuciones de probabilidad para la investigación biomédica.
- El estudiante pueda aplicar métodos de estadística inferencial.
- El estudiante pueda interpretar los resultados de un análisis estadístico.
- El estudiante se familiarice con programas de bioestadística y de bioinformática, por ej. Software R.

Contenidos mínimos

Estadística descriptiva. Media, mediana, cuartiles, desvío estándar. Resúmenes estadísticos numéricos y gráficos. Manejo de bases de datos. Uso de planilla de cálculo para cálculos y gráficos. Variable aleatoria. Variable discreta, función de probabilidad. Variable continua, función de densidad de probabilidad. Función de distribución. Esperanza y Varianza. Distribución de probabilidad. Estimación e intervalos de confianza. Test estadísticos.

Programa analítico

1. Estadística descriptiva. Media, mediana, cuartiles, desvío estándar, rango.

Resúmenes estadísticos numéricos y gráficos. Manejo de bases de datos. Uso de planilla de cálculo para cálculos y gráficos.



2. Variable aleatoria. Variable discreta, función de probabilidad. Variable continua, función de densidad de probabilidad. Función de distribución. Esperanza y Varianza.

3- Distribución de probabilidad. Estimación e intervalos de confianza.

4- Test estadístico. Test t de Student. Análisis de la varianza. Comparaciones simultáneas para diferencia de medias: Bonferroni, Tukey, Dunnett. Test F max para igualdad de varianzas.

5- Herramientas informáticas. Software R.

Bibliografía

1. Dalgaard (2008). Introductory Statistics with R. 2nd edition. Springer.
2. Dancey, Reidy, Rowe (2012). Statistics for the Health Sciences. Sage.
3. Kohl (2015). Introduction to statistical data analysis with R. bookboon.com.
4. Whitlock, Schluter (2015). The Analysis of Biological Data. 2nd edition. Roberts and Company Publishers.

Bioética (Ib)

Objetivos

El objetivo principal de este módulo es enseñar los fundamentos del "razonamiento ético". Los estudiantes desarrollarán la capacidad de identificar dilemas éticos en el campo de la bioética y aprenderán a construir argumentos consistentemente. Además, parte del "razonamiento ético" es la aplicación de frases lógicas básicas en forma de premisas y conclusiones, así como el análisis cuidadoso de diferentes argumentos a favor y en contra de una posición. Además, se supone que los estudiantes deben obtener una visión general de los debates actuales en el campo de la bioética. Aquí se profundiza en temas específicos, como los aspectos éticos de la aplicación e investigación de las nuevas tecnologías y la ética de los ensayos clínicos. Además, los estudiantes deberán ser conscientes de las preocupaciones epistémicas y metodológicas básicas en las ciencias biológicas (filosofía de la ciencia, metodología de la ciencia).



Contenidos mínimos

Los estudiantes obtienen una visión general de las escuelas de pensamiento ético más comunes (ética consecuencialista, deontológica y de la virtud), que les sirve de base para desarrollar sus puntos de vista y argumentos sobre temas seleccionados de la bioética.

Aparte de una formación mínima en ética y pensamiento ético, los estudiantes se enfrentan a algunos de los problemas y dilemas más comunes en bioética para aplicar sus conocimientos sobre razonamiento ético. Posteriormente, asistirán a clases más específicas sobre ética de la investigación y enfoques sociales y/o políticos para la regulación de la ciencia, así como una introducción a los problemas epistémicos de la ciencia, que pertenece a una disciplina estrechamente relacionada con la (bio)ética, a saber, la filosofía de la ciencia. Los estudios de casos históricos, los experimentos mentales y los artículos de investigación conceptual sirven como material de aprendizaje para desarrollar sus propios argumentos sobre temas seleccionados.

Programa analítico

- **Introducción a la ética y al razonamiento ético (Dr. Philippe Merz):** Una visión general e introducción a las principales escuelas filosóficas de razonamiento ético. Distinción entre los enfoques normativo y prescriptivo en humanidades. Introducción al razonamiento ético basado en experimentos mentales. Introducción a los temas más comunes en la disciplina de la bioética.
- **Metodología y epistemología de la ciencia (Dra. Romina Zuppone):** Problema de regresión e inducción en las ciencias y sus posibles soluciones. Concepto de validez externa de los experimentos científicos. Generalización de ensayos clínicos y diseño de ensayos metodológicos sólidos. Filosofía de la medicina.
- **Biociencia y Sociedad: Enfoques éticos, políticos y sociales (Dr. Federico Vasen):** Introducción a la sociología de la ciencia y el campo de los CTS (Estudios de Ciencia y Tecnología). Debate sobre la responsabilidad social de los científicos. La regulación de los estudios científicos y la aplicación de intervenciones nuevas y no probadas que incluyan fármacos y tecnologías. Introducción a la teoría de las redes de agentes.
- **Introducción a la ética de la investigación en salud humana (Dr. Ignacio Mastroleo):** Historia y casos paradigmáticos en ética de la investigación sobre salud humana. Esbozo de los principales dilemas éticos relativos a la investigación con seres humanos ("utilizar a las personas como meros medios", valor social para la sociedad). Introducción a los



principios éticos fundamentales y diseños comunes para la realización de ensayos clínicos.

- **La ética de los ensayos clínicos en países en desarrollo (MA. MA. Felicitas Holzer):** Casos paradigmáticos y críticas sobre el trato justo de las comunidades anfitrionas de investigación en países en desarrollo y contextos de bajos recursos. Doble estándar, análisis de pautas éticas. Introducción al concepto de obligación, equidad, explotación y distribución justa de los beneficios. Introducción a las diferentes teorías de justicia que abordan el tema, (libertarias, igualitarias, cosmopolitas, etc.).

Bibliografía

- Baker, R (2005) "International Bioethics And Human Rights: Reflections On A Propose Universal Declaration On Bioethics And Human Rights", *Politics and Ethics Review*, 1(2):188-96.
- Bazin, H. (2011). *Vaccination: a history from Lady Montagu to genetic engineering*. John Libbey Eurotext.
- Council for International Organizations of Medical Sciences in collaboration with the World Health Organization (CIOMS-WHO). (2002). *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*. Retrieved October 10, 2016, from http://www.cioms.ch/publications/guidelines/guidelines_nov_2002_blurb.htm
- Council for International Organizations of Medical Sciences in collaboration with the World Health Organization (CIOMS-WHO). (2016). *International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans*. <http://cioms.ch/ethical-guidelines-2016/WEB-CIOMS-EthicalGuidelines.pdf>
- Dal-Ré, R., Carné, X., Gracia, D. (Eds.). (2013). *Luces y sombras en la investigación clínica*. Madrid: Triacastela; Fundación Victor Grifols I Lucas, available online: <http://www.fundaciogrifols.org/documents/4662337/4672173/luces-y-sombras-grifols.pdf/132deae1-512d-40ad-b0b7-ddd338b1bce5?version=1.0>
- Emanuel, E. J., Grady, C., Crouch, R. A., Lie, R., Miller, F., & Wendler, D. (Eds.). (2008). *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics*. Oxford University Press, USA.
- Emanuel, E. J., Wendler, D., & Grady, C. (2000). What makes clinical research ethical? *Jama*, 283(20), 2701-2711.
- Emanuel, E. J., Wendler, D., Killen, J., & Grady, C. (2004). What makes clinical research in developing countries ethical? The benchmarks of ethical research. *The Journal of Infectious Diseases*, 189(5), 930-937. <https://doi.org/10.1086/381709>



Emanuel, E. J., Wendler, D., & Grady, C. (2008). An ethical framework for biomedical research. In *The Oxford textbook of clinical research ethics* (pp. 123–135).

Módulo II: Farmacología, Toxicología, Materiales y Microsistemas

Carga horaria

Teórico: 63 horas

Práctico: 20 horas

Evaluación

Examen escrito

Farmacología y Toxicología (IIa)

Objetivos

- Que el alumno comprenda el mecanismo de acción de fármacos y tóxicos con la finalidad del desarrollo de una farmacoterapia racional y el tratamiento adecuado de las intoxicaciones.
- Que el alumno adquiera la habilidad de interpretar y comunicar datos de estudios farmacológicos a partir de la lectura de publicaciones científicas actuales.
- Que el alumno adquiera habilidades en el diseño y la realización de experimentos para la evaluación de las acciones de los principales fármacos y tóxicos.

Contenidos mínimos

Interacción entre fármacos de origen sintético y natural con los sistemas biológicos. Conocimiento básico y avanzado de estudios farmacológicos. Acciones farmacodinámicas de principios activos. Interacción de fármacos con receptores de membrana y mecanismos de señalización. Estructura y función de proteínas de unión de GTP. Estructura, regulación y función de canales iónicos. Principio y mecanismos patogénicos de toxinas proteicas de origen bacteriano.

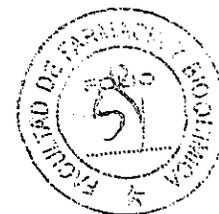
Programas analíticos

1. Receptores con actividad de tirosina kinasa.

Clasificación. Mecanismos de señalización intracelular. Acciones de fármacos sobre receptores con actividad de tirosina kinasa.

2. Toxinas bacterianas.

Tipos de toxinas. Toxinas de acción extracelular e intracelular. Toxinas proteicas bacterianas. Mecanismos de acción de toxinas. Efecto de toxinas sobre GTPasas y citoesqueleto. Caracterización



electrofisiológica de toxinas bacterianas formadoras de poros en membranas lipídicas. Descripción de la respuesta inmune al entomopatógenos.

3. Receptores acoplados a proteínas G.

Clasificación. Vías de señalización intracelular activadas por receptores acoplados a proteínas G. Acciones de fármacos sobre receptores acoplados a proteínas G. Mecanismos de señalización de receptores β -adrenérgicos. Vías de señalización asociadas a β -arrestina.

4. Receptores acoplados a canales iónicos.

Clasificación. Características fisiológicas. Acciones de fármacos sobre receptores acoplados a canales iónicos. Función de canales de calcio sinápticos. Consecuencias de la alteración de la función de canales de calcio sinápticos.

5. Proteínas de unión a GTP.

Estructura molecular y función de GTPasas. Reguladores de la función de GTPasas. Mutaciones oncogénicas de Ras. Función de GTPasas Rho. Modificación de GTPasas por toxinas bacterianas. Proteínas G heterotriméricas.

Bibliografía

Aktories K. et al., *Actin as target for modification by bacterial protein toxins*. FEBS J. 2011 Dec;278(23):4526-43.

Aktories K., *Bacterial protein toxins that modify host regulatory GTPases*. Nat Rev Microbiol. 2011 Jun 16;9(7):487-98.

Lang A.E. et al., *Targeting of the actin cytoskeleton by insecticidal toxins from Photorhabdus luminescens*. Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol. 2011 Mar;383(3):227-35.

Barth H. & Aktories K., *New insights into the mode of action of the actin ADP-ribosylating virulence factors Salmonella enterica SpvB and Clostridium botulinum C2 toxin*. Eur J Cell Biol. 2011 Nov;90(11):944-50.

Eichel K. et al., *β -Arrestin drives MAP kinase signalling from clathrin-coated structures after GPCR dissociation*. Nat Cell Biol. 2016 Mar;18(3):303-10.

Pietrobon D., *Function and dysfunction of synaptic calcium channels: insights from mouse models*. Curr Opin Neurobiol. 2005 Jun;15(3):257-65.

Materiales y Microsistemas (IIB)



Objetivos

1. Generación y uso de chips de ADN para la detección de bacterias
2. Medición de las interacciones moleculares mediante resonancia plasmática de superficie
3. Estudio de células en superficies microestructuradas mediante microscopía de fuerza atómica (AFM)
4. Colaboración en un *journal*
5. Comprensión y debate de temas de interés en el campo de los Materiales y Microsistemas

Contenidos mínimos

Introducción a los biomateriales. Métodos para la generación, uso y caracterización de biomateriales. Principales aplicaciones: medicina cardiovascular, ortopedia, oftalmología, odontología, traumatología y sistemas para la distribución de medicamentos. Materiales poliméricos y su utilización en la generación de bio-interfaces. Interacciones de superficie (in vivo e in vitro) de las biomoléculas. Introducción a los microsistemas y dispositivos bioanalíticos. Chips de ADN para la detección de bacterias. Medición de interacciones moleculares mediante resonancia plasmática de superficie.

Programas analíticos

1. Generación y uso de chips de ADN para la detección de bacterias
2. Medición de las interacciones moleculares mediante resonancia plasmática de superficie
3. Estudio de células en superficies microestructuradas mediante microscopía de fuerza atómica (AFM)
4. Lectura de literatura actual del campo de los Materiales y Microsistemas de las Ciencias biomédicas y colaboración en un *journal*

Bibliografía

Z. Zakaria, S.H. Umi, S.S. Mokhtar, U. Mokhtar, M.Z. Zaiharina, A.T.A. Aziz and B.P. Hoh
An alternate method for DNA and RNA extraction from clotted blood
Genet. Mol. Res. 12 (1): 302-311 (2013)
DOI: 10.4238/2013.February.4.4

Anna Zampetaki; Manuel Mayr
Analytical challenges and technical limitations in assessing circulating MIRNAS
Thromb Haemost 2012; 108: 592-598
DOI: 10.1160/TH12-02-0097

Siyang Zheng, Henry Lin, Jing-Quan Liu, Marija Balic, Ram Datar, Richard J. Cote, Yu-Chong Tai



Membrane microfilter device for selective capture, electrolysis and genomic analysis of human circulating tumor cells

Journal of Chromatography A, 1162 (2007) 154–161

DOI: 10.1016/j.chroma.2007.05.064

Módulo III: Oncología Molecular y Cardiología

Carga horaria

Teórico: 63 horas

Práctico: 20 horas

Evaluación

Escrita

Oncología Molecular (IIIa)

Objetivos

Los estudiantes comprenderán la relevancia de la genética, incluyendo las aberraciones y mutaciones cromosómicas en la patogénesis, diagnóstico y terapia de mieloides malignos. Ellos aprenderán el enfoque en componentes de señalización RAS y PI3K control de ciclo celular en cáncer y células madre con foco en el rol de sistema ubiquitina-proteasoma en la inestabilidad genómica de las células tumorales. Los estudiantes podrán observar distintas metodologías de diagnóstico molecular en Hematología/Oncología incluyendo un panorama actual de los más relevantes métodos de diagnóstico actuales y tendrán un acercamiento a la citometría de flujo.

Contenidos mínimos

Alteraciones genéticas y cromosómicas en la patogenia, diagnóstico y tratamiento de neoplasias mieloides. Enfoques actuales para interferir terapéuticamente las vías de señalización oncogénicas de RAS y PI3K en patologías neoplásicas tales como el carcinoma pancreático, de pulmón y colorectal. Diagnóstico molecular en oncología y onco-hematología incluyendo FISH y citometría de flujo.

Programas analíticos

1. Conceptos y técnicas básicos en los campos de la biología molecular del cáncer
2. Introducción a temas específicos del campo de estudio a través de la lectura de publicaciones actuales y la habilidad para poder interpretar y comunicar los datos aplicables a otras materias de las ciencias de la salud



3. Comprensión de técnicas importantes para el diagnóstico y evaluación de resultados del tratamiento del cáncer
4. Relevancia genética, incluyendo aberraciones cromosómicas y mutaciones, en la patogénesis, diagnóstico y terapia de tumores mieloides malignos.
5. Enfoque en componentes de señalización RAS y PI3K en cáncer: un gran conjunto de cánceres difíciles de tratar que incluye el pancreático, el pulmonar y el colorrectal albergan mutaciones activadoras, dentro de las señales de trasducción de secuencias metabólicas RAS y/o PI3K.
6. Control de ciclo celular en cáncer y células madre con foco en el rol de sistema ubiquitina-proteasoma en la inestabilidad genómica de las células tumorales. Se discutirá su función en la diferenciación en células madre hematopoyéticas y células progenitoras y sus implicaciones para la terapia.
7. Diagnóstico molecular en Hematología/Oncología incluyendo un panorama actual de los más relevantes métodos de diagnóstico actuales, enfocándose en la tecnología FISH. Se discutirán los marcadores moleculares importantes en Hematología y la necesidad y la técnica de selección celular.
8. Citometría de flujo: familiarización con los principios básicos de la citometría de flujo. Principios técnicos básicos.

Bibliografía

1. Flow Cytometry

Flow Cytometry - A Basic Introduction, by Michael G Ormerod
<http://flowbook.denovosoftware.com/>

2. Targeting RAS and PI3K signalling in cancer

a) Tran E, Robbins PF, Lu YC, et al. T-Cell Transfer Therapy Targeting Mutant KRAS in Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:2255-2262.

b) Kim SB, Dent R, Im SA, et al. Ipatasertib plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (LOTUS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncology* 2017 Aug 8. pii: S1470-2045(17)30450-3. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30450-3. [Epub ahead of print]

c) Athuluri-Divakar SK, Vasquez-Del Carpio R, Dutta K et al. A Small Molecule RAS-Mimetic Disrupts RAS Association with Effector Proteins to Block Signaling. *Cell* 2016; 165: 643-655.

d) Machado E, Weissmueller S, Morris JP et al. A combinatorial strategy for treating KRAS-mutant lung cancer. *Nature* 2016; 534, 647-651.



3. Cell cycle control in cancer and stem cells

a) Zhang CZ, Spektor A, Cornils H, et al. Chromothripsis from DNA damage in micronuclei. *Nature* 2015;522:179-84.

b) Harding SM, Benci JL, Irianto J, et al. Mitotic progression following DNA damage enables pattern recognition within micronuclei. *Nature*. 2017 Jul 31. doi: 10.1038/nature23470. [Epub ahead of print]

c) Laurenti E, Frelin C, Xie S, et al. CDK6 levels regulate quiescence exit in human hematopoietic stem cells. *Cell Stem Cell*. 2015;16:302-13.

d) Goel S, DeCristo MJ, Watt AC et al. CDK4/6 inhibition triggers anti-tumour immunity. *Nature* 2017 Aug 16. doi: 10.1038/nature23465. [Epub ahead of print]

4. Finding the needle in the haystack: Functional genetics gets a boost from RNAi and CRISPR/Cas

a) Shi J, Wang E, Milazzo JP, et al. Discovery of cancer drug targets by CRISPR-Cas9 screening of protein domains. *Nat Biotechnol*. 2015;33:661-7.

b) Manguso RT, Pope HW, Zimmer MD, et al. In vivo CRISPR screening identifies Ptpn2 as a cancer immunotherapy target. *Nature* 2017;547:413-418.

c) Zuber J, Shi J, Wang E, et al. RNAi screen identifies Brd4 as a therapeutic target in acute myeloid leukaemia. *Nature* 2011;478:524-8.

d) Scuoppo C, Miething C, Lindqvist L, et al. A tumour suppressor network relying on the polyamine-hypusine axis. *Nature* 2012;487:244-8.

Sander JD, Joung JK. CRISPR-Cas systems for editing, regulating and targeting genomes. *Nat Biotechnol*. 2014;32:347-55. Review.

5. Molecular Diagnostics

Frigyesi I, Adolfsson J, Ali M, et al. Robust isolation of malignant plasma cells in multiple myeloma. *Blood*. 2014;123: 1336-40

Morgan GJ, Walker BA et al. The genetic architecture of multiple myeloma. *Nature Rev Cancer* 2012;12: 335-48

Krem MM, Press OW, Horwitz MS and Tidwell T. Mechanisms and clinical applications of chromosomal instability in lymphoid malignancy. *Br J Haematol*. 2015;171:13-28

Cardiología (IIIb)



Objetivos

Los estudiantes definen y describen los mecanismos subyacentes de las patologías cardiovasculares, con especial énfasis en los componentes inflamatorio e inmune involucrados en la aterosclerosis, en el infarto de miocardio y en el síndrome metabólico, así como los mecanismos celulares y energéticos que participan en la insuficiencia cardíaca.

Los participantes realizan e interpretan los resultados de técnicas de actualidad para el estudio de la fisiología y de la biología molecular relacionadas con la investigación de enfermedades cardiovasculares.

Contenidos mínimos

Este módulo se centra en aspectos claves recientes de la investigación en cardiología celular y molecular, particularmente enfocados hacia la medicina traslacional. Durante el transcurso del mismo los estudiantes aprenden los mecanismos inmunológicos e inflamatorios básicos que participan en la aterosclerosis, en el infarto de miocardio y en el síndrome metabólico, así como sobre los procesos fundamentales que rigen el metabolismo cardíaco y la disfunción cardíaca. Asimismo, realizan prácticas de técnicas estándar de fisiología y de biología molecular relacionadas con la patología cardiovascular.

Programas analíticos

1. Descripción y definición de los mecanismos subyacentes de las enfermedades cardiovasculares, con foco en los mecanismos inflamatorios e inmunológicos de la aterosclerosis, infarto de miocardio y síndrome metabólico, así como de los mecanismos celulares relacionados con las enfermedades cardiovasculares.
2. Prácticas de técnicas standard de la biología y fisiología molecular, relacionadas con enfermedades cardiovasculares
3. Interpretación de resultados de experimentos

Bibliografía

Libby P, Nahrendorf M, Swirski F. Leukocytes Link Local and Systemic Inflammation in Ischemic Cardiovascular Disease: An Expanded "Cardiovascular Continuum". *J Am Coll Cardiol.* 2016. 67:1091-103.

Wolf D, Zirlik A, Ley K. Beyond Beyond vascular inflammation--recent advances in understanding atherosclerosis. *Cell Mol Life Sci.* 2015. 72:3853-69.

Herr N, Mauler M, Bode C, Duerschmied D. Intravital microscopy of leukocyte-endothelial and platelet-leukocyte interactions in mesenteric veins in mice. *J Vis Exp.* 2015. 13:e53077.

Neubauer S. The failing heart--an engine out of fuel. *N Engl J Med.* 2007. 356:1140-51.



Koentges C, Bode C, Bugger H. SIRT3 in Cardiac Physiology and Disease. *Front Cardiovasc Med.* 2016 Oct 13;3:38.

Módulo IV: Biología Molecular y Celular, Inmunología y Patología

Carga horaria

Teórico: 63 horas

Práctico: 20 horas

Evaluación

Escrita

Biología Molecular y Celular (IVa)

Objetivos

Este módulo se enfoca en el proceso de apoptosis y muerte celular. En el mismo, se profundiza el conocimiento acerca del ciclo celular y del proceso de apoptosis, así como de las señales/eventos que desencadenan este último. Se utilizan una serie de herramientas bioquímicas y de biología celular a fin de cuantificar la apoptosis en células eucarióticas. Se pretende que los alumnos incorporen experiencia en cultivo celular, recuento de células tanto adherentes como en suspensión, la inducción de apoptosis celular tanto mediante la privación de factores de crecimiento como mediante stress genotóxico, la preparación de extractos celulares, la determinación del contenido de proteína y de actividad de caspasa-3 mediante un ensayo fluorométrico-enzimático y la determinación de los niveles de caspasa-3 y de miembros de la familia de Bcl-2 mediante Western blotting. A su vez, se busca que los alumnos adquieran experiencia en el uso de citometría de flujo para determinar la proporción de células apoptóticas (que exponen fosfatidilserina en su superficie) así como aquella de células necróticas (que al tener su membrana plasmática permeabilizada permiten la entrada del fluoróforo rojo yoduro de propidio). Los alumnos adquieren experiencia en la determinación de los niveles y la localización subcelular de proteínas de la familia Bcl-2 y de citocromo c (que es liberado al citoplasma desde las mitocondrias en las células apoptóticas a través de técnicas de inmunofluorescencia).

Contenidos Mínimos

Ciclo celular y apoptosis. Fases del ciclo celular y eventos moleculares involucrados. Vías extrínseca e intrínseca del proceso apoptótico. Mecanismos que regulan el ciclo celular y la apoptosis. Vías de señalización que promueven proliferación, crecimiento y muerte celular. Métodos experimentales para el estudio de proliferación celular y apoptosis.



Programa Analítico

Ciclo celular y apoptosis. Fases del ciclo celular y eventos moleculares involucrados. Vías extrínseca e intrínseca del proceso apoptótico. Mecanismos que regulan el ciclo celular y la apoptosis. Vías de señalización que promueven proliferación, crecimiento y muerte celular. Métodos experimentales para el estudio de proliferación celular y apoptosis: viabilidad, citometría de flujo, western blotting, medición de actividad de enzimas involucradas, inmunofluorescencia

Bibliografía:

Moldoveanu et al., Many players in BCL-2 family affairs, Trends in Biochemical Sciences, 2014

Delbridge & Strasser, The BCL-2 protein family, BH3-mimetics and cancer therapy, Cell Death & Differentiation, 2015

Czabotar et al., Control of apoptosis by the BCL-2 protein family: implications for physiology and therapy, Nat. Rev. Mol. Cell. Biol., 2014

Alberts, B et al. *Molecular Biology of the Cell*. NY, Garland Science, 2008. Disponible en NCBI. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26877/>)

Inmunología y Patología (IVb)

Objetivos

Los participantes tendrán una aproximación a los siguientes temas: roles de los diferentes componentes del sistema inmune en las enfermedades humanas, Sistema HLA de clase I y clase II, células *natural killer*, las células $\gamma\delta$ T, inmunodeficiencias primarias y secundarias, linfomas malignos, leucemias agudas y crónicas, Hematopatología (desde el punto de vista de la Inmunología), inmunología tumoral

Contenidos mínimos

Técnicas in inmunología celular como la liberación de cromo, ensayos de proliferación y ELISPOT. Inmunología de tumores, antígenos reconocidos en tumores humanos y desarrollos reciente in inmunoterapia del cáncer. Celulas T $\gamma\delta$ y asesinas naturales (NK). Educación de las células NK, reconocimiento de la célula blanco y rol en el rechazo del tejido trasplantado. Dermatitis de contacto y alergia, el rol de los neutrófilos en GvHD, células T regulatorias en las enfermedades humanas. Presentación de antígenos e inmunotolerancia en el intestino. Métodos y conceptos en patología



molecular y hematopatología. Mutaciones somáticas en cáncer humanos y análisis de la clonalidad de linfocitos T. Histopatología de linfomas malignos y leucemias.

Programas analíticos

1. Técnicas de inmunología celular: liberación de cromo, ensayos de proliferación y ELISPOT
2. Estudios de la inmunología tumoral, antígenos reconocidos en tumores humanos y avances recientes en la inmunoterapia de cáncer.
3. Análisis de células $\gamma\delta$ T y *natural killer* (NK). Introducción a los principios de la "educación NK", reconocimiento de células-objetivo y el rol de la enfermedad de injerto contra huésped.

Bibliografía

Janeway's Immunobiology. Garland 8th Edition

Basic Immunology. Abbas-Lichtman, 2014

Case studies in Immunology. Geha-Notarangelo. Garland 7th Edition

The T cell receptor. Facts Book. Marie Paul Lefranc. Academic Press. 2001

Cellular and Molecular Immunology, 8th Ed., Elsevier 2015

Cellular and Molecular Immunology, 9th Ed., Elsevier 2017

Otros libros relacionados:

The Biology of Cancer, Weinberg. Garland 2nd Edition

Molecular Biology of Cancer, Pecorino. Oxford. Second Edition.

Essential Cell Biology. Bruce Alberts. Garland 4th Edition

Practical Flow Cytometry. Shapiro. Wiley -Liss. 2003 (a free e-version is available on the BC website)

Principles of Biochemistry. Lehninger. WH Freeman, 5th Edition.

Papers:

Reinartz et al, Mol Diagn 2000

Van Dongen et al, Leukemia 2003



Módulo V: Práctica de Investigación en Laboratorios

Carga horaria

Práctico: 317 horas

Evaluación

Oral

Objetivos

Los participantes podrán aprender en profundidad métodos y documentación de resultados durante sus prácticas. Podrán adaptar los métodos elegidos a preguntas específicas. Los estudiantes comprenderán todos los principios del trabajo en laboratorios. Aprendizaje de la mayor cantidad de técnicas y métodos diferentes para obtener y recopilar datos, utilizando los controles y análisis estadísticos correctos para evaluar de forma crítica los resultados propios, participar en seminarios, leer y presentar la literatura relevante y presentar el progreso de la investigación en seminarios frente a colegas del grupo de investigación del instituto.

Contenidos mínimos

Este módulo incluye un periodo intensivo de trabajo en laboratorios, incluyendo documentación, estudio individual y discusión de los métodos y resultados. Los participantes pueden elegir un laboratorio para hacer una práctica de 8 semanas o dos laboratorios para trabajar durante 4 semanas en cada uno, donde ellos realizarán experimentos relacionados a un tema de investigación específico para obtener datos, que serán analizados y documentados y presentados en forma de un seminario oral de 30 minutos.

Programa analítico

1. Aprendizaje de métodos y documentación durante las prácticas
2. Adaptación de los métodos al interrogante específico
3. Comprensión de los principios de trabajo en laboratorio

En la Universidad de Buenos Aires o en la Universidad Albert-Ludwig de Friburgo

Tesis de Maestría: elaboración y taller



Carga Horaria

Práctico: 500 horas

Evaluación

Escrita

Objetivos

Adquisición de habilidades y experimentación en la investigación del campo de las ciencias biomédicas, en el análisis, presentación y publicación de trabajos. Práctica de la redacción académica, análisis crítico y corrección de textos académicos.

Contenido

Durante los primeros 6 meses los estudiantes trabajarán en un proyecto en cualquiera de los grupos de investigación asociados al programa del IMBS. Este proyecto debe ser diseñado de forma tal que el estudiante logre aprender una gran variedad de

Programa analítico

1. Prácticas en laboratorios: realización de experimentos, documentación de datos.
2. Escritura académica
3. Participación de seminarios
4. Exposición de resultados
5. Adquisición de experiencia en la investigación biomédica: análisis, presentación y publicación