

INTRODUCCIÓN A LA FISIOLÓGÍA MOLECULAR

Bio 2000

32

(IFM2000)

Daniel J. Goldstein
Profesor Titular

En el año 2000, Introducción a la Fisiología Molecular (IFM2000) estará centrada en **fisiología cardiovascular**, y su último módulo tratará **problemas éticos generados por la nueva biología, genética y molecular**.

¿Por qué fisiología cardiovascular?


El funcionamiento cardíaco y vascular, tanto en condiciones normales como patológicas, constituye un modelo extraordinariamente útil y flexible para comprender las bases moleculares del funcionamiento de los órganos y de los tejidos. El corazón es un músculo—es decir, una máquina macromolecular— que tiene funciones de bomba y de órgano endocrino. Como bomba, abastece de sangre a todo el cuerpo, y como órgano endocrino, controla, junto con el cerebro, el riñón y la suprarrenal, el volumen circulatorio. El órgano endotelial, por su parte, constituye un modelo ideal para el estudio integrado de sistemas endocrinos, paracrinos y autocrinos y la regulación de cascadas proteolíticas, y para demostrar como factores físicos (e.g. shear stress) regulan la expresión de genes que condicionan tanto el perfil metabólico de la célula endotelial como la estructura anatómica (macro, micro y molecular) de las arterias. La arteriosclerosis, una enfermedad inflamatoria de posible etiología infecciosa de graves consecuencias cardiovasculares, permite el estudio de fenómenos complejos cuyo desarrollo está condicionado tanto por el contexto metabólico como por condicionantes ambientales y genéticos. El estudio del proceso inflamatorio en la biología cardiovascular normal y patológica (formación y rotura de placas ateroscleróticas, modelación y remodelación cardíaca, restenosis postangioplastia y poststenting) permite estudiar como interaccionan entre si diversos tipos de células, órganos, y el espacio extracelular, y provee a los estudiantes de una visión integrada de los aspectos fundamentales de la diferenciación embriológica, de los procesos de reparación normales en los tejidos de metazoarios, y las bases biológicas del cáncer.


Dr. JUAN C. REBORADA
DIRECTOR
DPTO. CS. BIOLÓGICAS

la célula y los tejidos (citología, histología e histofisiología) hasta las bases moleculares de los fenómenos (proteómica) estudiados. Como es habitual en el dictado de IFM, el énfasis de la materia estará en la demostración de relaciones de causalidad, para que los estudiantes aprendan a evadir las inferencias falsas que se desprenden de la aceptación acrítica de correlaciones, y se ejerciten en la creación de un hábito de pensamiento contraintuitivo.

¿Por qué ética?


No se puede estudiar (ni enseñar) biología moderna sin tomar conciencia de que los peores crímenes contra la humanidad perpetrados durante el siglo XX fueron cometidos en nombre de la genética. Durante las primeras décadas del siglo pasado, varios países europeos y algunos estados norteamericanos utilizaron la genética para justificar proyectos racistas destinados a lograr "razas superiores." El paroxismo de esta ideología llegó con el nazismo alemán, cuando Hitler y sus asesinos utilizaron argumentos "genéticos" para justificar el exterminio de los judíos europeos y las campañas criminales contra los pueblos eslavos. Los efectos aterradores de la genética y la estadística quitadas de contexto y deformadas para racionalizar los slogans de movimientos políticos racistas, xenófobos y fundamentalistas, hacen imprescindible denunciar los intentos neofascistas de explotación política de la genética contemporánea. En nuestros días, las ramificaciones sociales de los proyectos genómicos son imposibles de dissociar de sus consecuencias científicas. Unas y otras están imbricadas por el mero hecho de debatir un mismo problema: ¿qué significa "normalidad?" ¿Qué es un gen bueno y qué es un gen malo? Las consecuencias prácticas de este tipo de debate son profundas: suponiendo que se llegase a descubrir el gen o los genes que determinan la hipertensión arterial, una enfermedad grave que si no se diagnostica y se trata en forma adecuada lleva inexorablemente a la invalidez y a la muerte prematura, como tratarán los sistemas de seguro y los prestadores de servicios de salud a sus portadores? ¿Cuáles serán los castigos económicos que pueden llegar a sufrir quienes tengan un gen asociado a cualquier patología hereditaria? Si se tiene en cuenta que el objetivo explícito de la biología moderna es el encontrar las bases genéticas de la susceptibilidad a enfermedades, se comprende fácilmente que a menos que se mantenga una vigilancia estricta sobre los conceptos de "normalidad" y de causalidad, los descubrimientos de la genética molecular pueden ser utilizados para generar pautas sociales discriminatorias y racistas. Mientras los medios de comunicación se dedican a exaltar y a denigrar la genética moderna (de acuerdo a las contingencias políticas del momento) y un puñado de delincuentes intelectuales desarrollan campañas más o menos irracionales, ya sea atacando a la genética moderna o describiéndola como la panacea universal, se presta poca atención a la historia de la deformación de los conceptos científicos con fines criminales. En IFM2000 estudiaremos con las campañas de "eutanasia" en la Alemania nazi, sus antecedentes históricos, sus promotores intelectuales y sus justificaciones pseudocientíficas, así como el caso de la "curva Bell" en el que se pretendió justificar con argumentos estadísticos la práctica de políticas racistas contra la población negra de los Estados Unidos. Examinaremos críticamente la retórica actual de la genética molecular, la pobreza conceptual del discurso "evolutivo" contemporáneo, las características y las falacias del "fundamentalismo darwininista," los orígenes ideológicos (totalitarios) de los paradigmas "ecológicos," los intentos políticos por utilizar el lenguaje de la genómica para construir programas



Dr. JUAN C. REBOREDA
DIRECTOR
DPTO. CS. BIOLÓGICAS

Estudiando la estructura y la función normales y patológicas del sistema cardiovascular el estudiante pueden entender el absurdo implícito en la diferenciación entre ciencia "pura" y "aplicada," comprender el significado de ciencia útil, y percibir la importancia de los modelos de "technology-push" y "technology-pull" en política científica. La importancia social de las enfermedades que afectan al corazón y al sistema circulatorio es simplemente enorme: una tercera parte de la población mundial es hipertensa, y tan sólo en los Estados Unidos, el costo anual de las enfermedades cardiovasculares es de más de \$90,000,000,000. Cuarenta millones de norteamericanos sufren de enfermedades coronarias, cada veinte segundos alguien tiene una emergencia cardíaca, y 500,000 personas mueren por causas cardíacas (una muerte de cada 4.7). El veinticinco por ciento de los seres humanos son hipertensos, y el tratamiento de la hipertensión arterial constituye un mercado en expansión continua debido al crecimiento de la población mundial y a la incorporación de nuevos consumidores de drogas reguladoras de la presión arterial a medida que se expande la medicina científica en el planeta. La necesidad de contrarlar la presión arterial indujo la intención de la neuroquímica moderna y revoluciono el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. La tasa de mortalidad por enfermedad coronaria y por hipertensión disminuyó en un 50 por ciento desde 1963 gracias a los importantes avances en la fisiología, la bioquímica, la radiología, la inmunología y la biología molecular cardiovasculares, que hicieron posible la manipulación farmacológica y quirúrgica de la enfermedad coronaria y de la hipertensión arterial.

Por otra parte, el sistema cardiovascular permite el estudio del efecto nocivo y retardatorio de falsos paradigmas científicos—e.g. disparates físicos y biológicos como la "ley" de Frank-Starling, el uso iatrogénico de estimulantes inotrópicos en la insuficiencia cardíaca pese a la demostración que la estimulación β -adrenérgica crónica y masiva del corazón en "reversión al fenotipo fetal" acelera la tasa de apoptosis del miocardiocito. Durante los últimos diez años se ha consolidado el conocimiento sobre la biología molecular de la neoformación de vasos sanguíneos (angiogénesis), que a su vez abrió posibilidades revolucionarias tanto para el tratamiento farmacológico de las cardiopatías isquémicas (promoviendo la revascularización del corazón mal irrigado) como del cáncer (inhibiendo la vascularización de las metástasis tumorales). Tradicionalmente, los fisiólogos desentrañaron los misterios del funcionamiento de sus sistemas modelos (mamíferos de pequeño tamaño y bajo costo, y sus órganos *ex-vivo*) provocando disfunciones experimentales mediante métodos quirúrgicos y/o químicos. Hoy en día la posibilidad de diseñar animales transgénicos permite la creación de modelos mucho más sofisticados que hacen factible el análisis genético y molecular de numerosos fenómenos fisiológicos. IFM200 se propone demostrar que la biología molecular de frontera nada tiene que ver con el análisis exhaustivo de trivialidades bioquímicas "moleculares" ni con la explotación de modelos farmacológicos *in vitro* caracterizados por la trivialidad de las hipótesis y la inutilidad de los resultados. Asimismo, IFM se propone resaltar la importancia de los problemas concretos—en este caso, los casos clínicos—como motores de la investigación científica y de la interpretación científica de cuestiones biológicas centrales de importancia universal en los organismos vivientes. En IFM2000 estudiamos patología humana porque las enfermedades son experimentos naturales; la necesidad de comprender y solucionar los variados problemas planteados por la clínica médica fue el origen de la ciencia fisiológica, el fundamento y la razón de ser de las ciencias fisiológicas. A esto se suma el hecho que al disponer de la "guía telefónica" del genoma humano es posible profundizar el análisis de la fisiología y la patología hasta el nivel génico y molecular, lo que a su vez amplía el espectro de las soluciones imaginables para resolver problemas clínicos y terapéuticos. Es por eso que nuestro enfoque abarca el estudio de problemas fisiológicos partiendo




Dr. JUAN C. REBORADA
DIRECTOR
DPTO. CS. BIOLÓGICAS

sociales excluyentes, y discurso irracional de los opositores a la biotecnología.

El epílogo habitual.

Durante las tres últimas clases teóricas de IFM2000 se analizarán la economía política de la biotecnología, la marginación de los estudiantes de los temas de punta de la biología y de la biotecnología, las posibilidades de desarrollo científico de los egresados, y a la evaluación del mercado laboral (nacional e internacional) para biólogos.


Dr. JUAN C. REBORDA
DIRECTOR
DPTO. CS. BIOLÓGICAS

CLASES TEÓRICAS

CLASE INAGURAL:
CLASE FINAL:

MARTES 15 DE AGOSTO
JUEVES 30 NOVIEMBRE

TRABAJOS PRÁCTICOS Y SEMINARIOS

Trabajos Practicos
(Histología e Histopatología)

Seminarios

AGOSTO

14-18
21-25
28-01

--
Citología
Epitelios

--
Corazón como bomba.
Corazón endocrino.

SETIEMBRE

04-08
11-15
18-22
25-29

Vasos y Corazón
Inflamación
Aterosclerosis
Pulmón e hígado

El órgano endotelial.
Coagulación y fibrinólisis.
EXAMEN DE SEMINARIOS 1.
Inflamación, apoptosis..

OCTUBRE

02-06
09-13
16-20
23-27

Suprarrenal y Riñón
EXAMEN HISTOLOGÍA
--
--

Presión arterial e hipertensión.
Aterosclerosis.
Fisiología y patología arteriales.
Metabolismos del agua y el sodio.

28

PRIMER PARCIAL GENERAL

30-03

Proteómica

Biología molecular estructural.

NOVIEMBRE

06-10
13-17
20-24
23
28

Proteómica
Proteómica
Proteómica

Genómica..
Proteómica..
EXAMEN DE SEMINARIOS 2.

ENTREGA DEL PARCIAL TAKE-HOME
RECEPCIÓN DE PARCIAL TAKE-HOME

DICIEMBRE 8: FIRMA DE LIBRETAS

PROGRAMA ANALÍTICO

Primer módulo

1. El corazón como músculo.
2. El corazón como bomba.
3. El corazón como glándula endocrina.
4. El sistema circulatorio.
5. La regulación del volumen circulatorio.
6. La regulación de la presión arterial.
7. El órgano endotelial.
8. Angiogénesis y anti-angiogénesis.
9. La sangre como tejido.
10. Coagulación, fibrinólisis y sistema de complemento.
11. La matriz extracelular.
12. Apoptosis.
13. Inflamación.
14. Aterosclerosis.
15. Insuficiencia cardíaca.
16. Infarto de miocardio.
17. Hipertensión arterial.

Segundo módulo

18. La ideología de la genética.
19. Eutanasia y eugenesia.
20. La ideología de la estadística.
21. La ideología de la ecología.
22. La ideología del darwinismo.
23. Darwinismo social: clásico y moderno.
24. Economía política de la biología molecular.
25. El significado económico y político de la biotecnología.
26. Por qué, para qué y cómo estudiar biología.
27. El mercado laboral para egresados de la Licenciatura en Ciencias biológicas.



Dr. JUAN C. REBORADA
DIRECTOR
DPTO. CS. BIOLÓGICAS

BIBLIOGRAFIA
(para conocimientos previos)


- Alberts *et al*; Molecular Biology of the Cell.
- Davis *et al* (Dulbecco); Microbiology.
- De Robertis y De Robertis; Biología Molecular y Celular.
- Watson; Molecular Biology of the Gene.
- Stryer; Biochemistry.
- Lewin, Genes V.


BIBLIOGRAFIA PARA INGENIERIA GENETICA

- "Molecular Cloning. A laboratory manual". Maniatis , T., Fritsch, E.F. and Sambrook, J. Cold Spring Harbor (ed.); Box 100, Cold Spring Harbor, New York 11724, USA (1982), 2da. edición (3 tomos) (1989).
- "Recombinant DNA. A short course". Watson, J.D., Tooze, J. and Kurtz, D.T.W.H. Scientific American Books (Ed.) Freeman and Company; 41 Madison Ave., New York 10010, USA (1994).
- "Genetic Engineering", Vols 1, 2, 3, 4. Robert Williamson (Ed.) . Academic Press Inc. 111, 5th. Avenue, New York 10003, USA (1981, 1982, 1983).
- "Principios de manipulación genética. Introducción a la Ingeniería Genética". Old, R.W. and Primrose, S.B., Editorial Acribia S.A., Royo 23, 50006 Zaragoza, España (1987).
- "Current protocols in molecular biology". Vols. 1 y 2. Willey-Interscience (1998).
- "Guide to Yeast Genetics and Molecular Biology - Methods in Enzymology", Vol. 194, Christine Guthrie, Gerald R. Fink, Academic Press (1994).

Fecha

Profesor


Dr. HECTOR N. TORRES
PROFESOR TITULAR PLENARIO
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS y NATURALES
UBA


Dra. MARIA E. RANALLI
DIRECTORA
DPTO. CS. BIOLÓGICAS