

Unidad curricular: DIGESTIVO RENAL ENDÓCRINO METABOLISMO REPRODUCCIÓN Y DESARROLLO (UC N°12)

Anexo 1: Programa detallado del curso

El objetivo general del curso consiste en la adquisición por parte del estudiante, de los conocimientos fundamentales acerca de los procesos morfológicos, bioquímicos y funcionales que explican a nivel celular, tisular y sistémico de los aparatos y sistemas que se abordan en esta Unidad. En el estudio de dichos procesos se promoverá la integración del conocimiento de los diferentes aparatos y sistemas y su relación con la homeostasis y control metabólico del medio interno. Asimismo, se revisarán aspectos relacionados con los procesos biológicos que culminan con el desarrollo de un nuevo individuo.

El contenido temático de la unidad para las disciplinas que en ella participan se encuentra en el entorno EVA.

MODULO 1: SISTEMA DIGESTIVO

Lengua: Mucosa, papilas linguales, botones gustativos. Muscular y Nervios. Glándulas Salivales: Acinos mucosos, serosos y mixtos. Conductos salivales. Histofisiología de las glándulas salivales.

Esófago: Mucosa. Glándulas esofágicas. Muscular y Serosa. Histofisiología del esófago
Estómago: Mucosa gástrica. Glándulas cardiales, oxínticas y pilóricas. Células enteroendócrinas. Regiones cardial y pilórica, Submucosa. Capas Musculares. Renovación y reparación celular. Histofisiología del estómago.

Intestino: Mucosa intestinal, Criptas de Lieberkuhn, Submucosa, Muscular y Serosa. Nervios del sistema intestinal. Renovación celular, Células de Paneth. Diferencias histofisiológicas entre los diferentes sectores del intestino Duodeno, Yeyuno, Colon, Apéndice, Vasos linfáticos, Histofisiología del intestino.

Motilidad Gastrointestinal: Función y la regulación de la motilidad gastrointestinal en el transporte del alimento a lo largo del tracto digestivo, los procesos fisiológicos que la causan y su rol en la digestión y absorción. Patrones básicos del movimiento gastrointestinal (peristaltismo y segmentación), control nervioso (extrínseco e intrínseco) y hormonal, las fases bucal, faríngea, esofágica (masticación y deglución), gástrica (regulación del vaciamiento gástrico), e intestinal, los reflejos (gastro-cólicos, gastro-ilíaco), la defecación, el vómito y algunas patologías de la motilidad gastrointestinal.

Hígado: Organización histológica. Irrigación sanguínea: Sinusoides hepáticos. Lobulillo clásico y portal, acino hepático. Citología de los hepatocitos. Conductos hepáticos. Linfáticos. Nervios. Regeneración hepática. Histofisiología del hígado.

Vesícula biliar: organización histológica. Vasos sanguíneos. Vasos linfáticos. Nervios. Vías biliares. Histofisiología de la vesícula biliar.

Páncreas: Páncreas exócrino. Tejido acinar. Sistema ductal. Vasos sanguíneos. Vasos Linfáticos y Nervios. Histofisiología del Páncreas exócrino.

Secreción Gástrica y Pancreática: Regulación de las secreciones del estómago y del páncreas las cuales optimizan el ambiente intraluminal para favorecer la digestión y la absorción del alimento. Componentes del jugo gástrico, células secretoras, función y regulación (neural, endócrina y parácrina), fases de la secreción gástrica (cefálica, gástrica e intestinal), algunos procesos fisiopatológicos relacionados a la hipersecreción (gastritis,

úlceras) y la inhibición farmacológica de la secreción gástrica. Composición de la secreción pancreática, función, regulación (neural, y endócrina), y las fases (cefálica, gástrica e intestinal) de la secreción pancreática, el páncreas exócrino y el endócrino, las características y el control de las secreciones ductal y acinar, y algunas patologías relacionadas a la secreción pancreática.

Secreción biliar: componentes de la bilis, funciones y regulación de la secreción biliar. Sales biliares, síntesis, funciones, circulación enterohepática. Pigmentos biliares, metabolismo de la bilirrubina, formación de bilirrubina conjugada, introducción a las ictericias.

Digestoabsorción de macronutrientes. Estructura de los principales macronutrientes de la dieta. Enzimas digestivos, síntesis, activación, mecanismos y especificidad catalítica. Mecanismos de la digestión y absorción de proteínas, glúcidos y lípidos dietéticos. Transportadores de monosacáridos, aminoácidos y péptidos del enterocito. Bases bioquímicas de alteraciones en la digesto-absorción: intolerancia a la lactosa, deficiencia de lipasa, intolerancia al gluten.

MODULO 2: NUTRICION Y METABOLISMO

Aspectos Bioquímicos de la Nutrición Humana: Importancia del tema nutrición para los procesos de salud y enfermedad. Requerimientos nutricionales: aspectos energéticos y nutrientes esenciales. Factores que afectan los requerimientos nutricionales. Importancia de los distintos macronutrientes en la alimentación humana. Cantidad y calidad de proteína para la dieta humana: su vinculación con los procesos de salud y enfermedad. Cantidad y calidad de lípidos en la dieta humana: su vinculación con los procesos de salud y enfermedad. Importancia de los distintos micronutrientes en la alimentación humana. Concepto de DRA. Rol de la fibra en la dieta humana. . Requerimientos diarios en la dieta de los diferentes nutrientes y su vinculación con los fenómenos de salud y enfermedad. Nuevas tendencias en nutrición: aporte de nutrientes específicos para la prevención de patología.

Metabolismo general de lípidos y lipoproteínas: Fuentes y utilización de ácidos grasos y triglicéridos. Síntesis, regulación y utilización de colesterol. Transporte y destino de los lípidos. Características estructurales de las lipoproteínas. Clasificación, tipos y composición de las diferentes lipoproteínas. Transporte de los lípidos de la dieta o exógenos: vía de los quilomicrones. Transporte de los lípidos de síntesis o endógenos: vía de VLDL-LDL. Transporte retrógrado de colesterol: receptor ABCA1, vía HDL-VLDL y receptor SR-BI. Receptores para las lipoproteínas: receptor B/E, receptor SR-BI, receptores scavenger. Panorámica general del metabolismo de las lipoproteínas. Aspectos clínicos del metabolismo lipídico: Dislipemia y aterosclerosis, tejido adiposo y regulación de la masa corporal, tejido adiposo y diabetes (DM2).

Metabolismo proteico y destinos del nitrógeno: Recambio proteico tisular, catabolismo proteico. Reacciones de transaminación. Rol del glutamato y la glutamina en el transporte de nitrógeno plasmático. Formación de urea, regulación y su eliminación. Aminoácidos glucogénicos y cetogénicos. Moléculas derivadas de aminoácidos. Correlaciones clínicas: caquexia, hiperamonemia, disfunción endotelial, deficiencia de ácido fólico, fenilcetonuria, Parkinson, albinismo, hiperhomocisteinemia.

MODULO 3: ENDOCRINO

Mecanismos de Acción Hormonal: Diferentes tipos de comunicaciones intercelulares (Autócrino, Parácrino, Endócrino). Hormonas polipeptídicas, derivadas de aminoácidos y hormonas esteroideas. Interacciones Hormona-Receptor. Sitios de Unión. Constantes de Afinidad. Receptores de Membrana: Ligados a Proteínas G (ej. glucagón). Con Actividad Quinasa intrínseca (ej. insulina). Sin actividad de quinasa intrínseca (ej. citoquinas). Cascadas de Amplificación de Señales. Receptores de Hormonas esteroideas. Elementos de respuesta a hormonas. Señalización por ácido araquidónico y metabolismo de los eicosanoides. Formación y funciones de prostaglandinas y leucotrienos.

Eje Hipotálamo-Hipofisario: Hipófisis. Histogénesis. Pars distalis: células Acidófilas, Basófilas, Cromóforas y Estrelladas. Relación anatomo-funcional con el Hipotálamo.

Pars intermedia, Pars Tuberalis. Irrigación sanguínea, Neurohipófisis: Pituicitos, Cuerpos de Herring.

Regulación del eje hipotálamo-hipofisario-glandular y de los niveles hormonales plasmáticos. Funciones de las hormonas adeno y neuro-hipofisarias en los órganos blanco. Mecanismos de control del eje que incluye el estudio de los factores hipotalámicos, las hormonas hipofisarias, los circuitos de retroalimentación y el ritmo circadiano de la liberación hormonal, la regulación de receptores hormonales (en alta y en baja), la comunicación intercelular y la transducción de señales.

Neurohipófisis: síntesis, liberación y generalidades del mecanismo de acción y de los efectos biológicos de la hormona antidiurética y la oxitocina. Adenohipófisis: tipos celulares y hormonas de la adenohipofisarias (corticotropas, tiotropas, gonadotropas, somatotropas, lactotropas), síntesis, liberación, mecanismos de acción hormonal y sus efectos biológicos, respuesta al estrés, acciones biológicas y regulación de la hormona de crecimiento.

Tiroides: Organización histológica. Tipos celulares. Folículo tiroideo. Histofisiología de la Tiroides. Se abordan las distintas etapas de la síntesis (oxidación, organificación, acoplamiento, secreción) de las hormonas tiroideas, sus proteínas de transporte en plasma, sus mecanismos de acción y sus efectos biológicos en el desarrollo, en el metabolismo y en la regulación de los distintos sistemas (cardiovascular, respiratorio, digestivo, etc), así como algunos síntomas y signos característicos del hipertiroidismo y del hipotiroidismo. Se analiza además la regulación del eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo en el individuo eutiroideo y sus alteraciones en los individuos hipo e hipertiroides.

Paratiroides: Células principales. Células oxífilas. Histofisiología de la Tiroides.

Páncreas endocrino: Páncreas endócrino. Islotes de Langerhans: tipos celulares. Histofisiología del Páncreas endócrino

Suprarrenal: Corteza suprarrenal; zonas glomerular, fasciculada y reticular. Médula suprarrenal; tipos celulares. Histofisiología de la suprarrenal. Renovación celular y regeneración

Hormonas Esteroideas y Catecolaminas: Estructura, síntesis, transporte plasmático y acciones biológicas de los glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos suprarrenales. Estructura, síntesis y acciones biológicas de las catecolaminas suprarrenales. Receptores de hormonas esteroideas y receptores de catecolaminas

Regulación de la Glicemia: Adaptaciones a diferentes situaciones metabólicas. Conceptos de glicemia normal, hipo e hiperglicemia. Fuentes de glucosa plasmática, transportadores

de glucosa, vías metabólicas que contribuyen al mantenimiento de la glicemia, rol del hígado. Regulación metabólica por insulina y hormonas contrainsulares, ciclo alimentación y ayuno.

Bases bioquímicas del síndrome metabólico: Factores de riesgo, asociación entre hiperglicemia, dislipemias e hipertensión arterial. Metabolismo del tejido adiposo, producción de adipocinas.

MODULO 4: RENAL

Medio interno: Composición de los líquidos corporales, la distribución del agua corporal, el mantenimiento y el equilibrio del líquido extracelular, la composición y el volumen de los diferentes compartimientos y sus componentes (unidades de medida, equilibrio de Gibbs-Donnan, intercambio entre compartimientos intracelular y extracelular, vías y sistemas de transporte, fuerzas de Starling, ósmosis y presión oncótica), medida del volumen de los compartimientos, osmolalidad de los líquidos corporales.

Riñón: Anatomía Microscópica. Concepto de nefrona. Túbulos uriníferos; Túbulo proximal y distal, asa de Henle, Intersticio renal. Complejo Yuxtaglomerular. Irrigación sanguínea. Vasos linfáticos y nervios. Pelvis renal y uréter. Vejiga: anatomía microscópica. Vasos sanguíneos, linfáticos y nervios. Vías urinarias.

Circulación renal y filtración glomerular: Flujos sanguíneo y plasmático renales y el proceso de formación del ultrafiltrado del plasma por el glomérulo renal. Se encaran los conceptos de: sustancias libremente filtrables, fracción de filtración, barrera de filtración, composición del filtrado glomerular, ecuación de Starling y auto-regulación.

Métodos de estudio de la fisiología renal, Clearance y Carga Tubular: Metodologías de estudio de la función renal en el laboratorio de investigación y en el laboratorio de análisis clínicos mediante exámenes de orina y sangre. Se estudian los conceptos siguientes: procesos funcionales (filtración, reabsorción, secreción, excreción) al nivel de la unidad anátomo-funcional del riñón (nefrona), carga tubular (carga filtrada, reabsorbida, secretada y excretada), diuresis, principio de conservación de masas, definición de aclaramiento (depuración de una sustancia de la sangre) y cálculo de aclaramiento de una sustancia (clearance), condiciones para que el aclaramiento de una sustancia pueda usarse como indicador de la velocidad de filtración glomerular (cálculo del aclaramiento de inulina y creatinina).

Mecanismo Renal de Concentración-Dilución: Se abordan los procesos fisiológicos involucrados en el proceso de concentración y dilución de la orina tales como formación y mantenimiento del gradiente medular en nefronas de asa corta y asa larga, papel de la hormona antidiurética, mecanismo de acción celular y efectos biológicos, factores que afectan los mecanismos de concentración-dilución, cuantificación de la concentración y la dilución de la orina: clearance osmolar y de agua libre.

Regulación de la Volemia y Osmolaridad de los líquidos corporales: Mecanismos de regulación (receptores, aferentes, centros, eferentes, efectores) que permiten mantener el volumen y la osmolaridad de los líquidos corporales (volumen circulante efectivo) dentro de rangos fisiológicos mediante la regulación del balance de agua (sed, hormona antidiurética) y de cloruro de sodio (sistema renina-angiotensina-aldosterona, péptidos natriuréticos); el abordaje incluye el estudio de los mecanismos de acción celular de la ADH y de la aldosterona en el epitelio renal. Se analizan las alteraciones inmediatas del volumen (hidratación, deshidratación) y la osmolaridad (estados hipo o hipertónicos) ante variaciones en los balances de agua y sodio por ganancia o pérdida de agua o sal del

organismo. Se identifican los mecanismos fisiopatológicos que generan y mantienen los edemas así como algunas anormalidades en la síntesis/secreción de ADH y aldosterona.

Regulación del equilibrio ácido-base: Concepto de pH. Importancia del mantenimiento del pH del medio interno. Ácidos volátiles y no volátiles. Mecanismos implicados en el mantenimiento de la homeostasis de la concentración de protones del medio interno. Concepto de soluciones amortiguadoras. Principales sistemas amortiguadores a nivel intracelular y a nivel plasmático, ventajas y desventajas de los mismos. Importancia del sistema bicarbonato/ácido carbónico. Rol de la hemoglobina en la regulación del pH del medio interno. Regulación renal del equilibrio ácido base. Mecanismos y sitios tubulares de reabsorción de bicarbonato filtrado. Factores regulan la reabsorción de bicarbonato. Importancia y mecanismos de formación de bicarbonato nuevo. Concepto de acidez titulable de la orina. Formación y excreción urinaria de ion amonio. Rol y mecanismo de inducción de la glutaminasa renal. Principales alteraciones ácido base y respuestas compensatorias del organismo.

Regulación del Metabolismo Fosfocálcico: Calcio plasmático e intracelular. Compartimentación del calcio y del fósforo en hueso, intestino y riñón. Metabolismo del calcio y crecimiento óseo. Regulación por paratohormona, vitamina D y calcitonina. Hiperparatiroidismo y osteoporosis

MODULO 5: REPRODUCTOR

Ovario: Folículos ováricos: Oocito, Células Granulosas, Teca. Ovulación. Atresia folicular. Cuerpo lúteo. Tejido intersticial. Vasos sanguíneos y Nervios. Histofisiología del ovario.

Oviducto: Organización histológica, sectores. Cambios asociados al ciclo menstrual.

Tracto genital femenino y glándula mamaria.

Regulación del ciclo sexual femenino: Procesos fisiológicos que preparan al organismo para la reproducción en la mujer. Eje hipotálamo-hipófisis-ovario, hormona liberadora de gonadotrofinas, gonadotrofinas, retroalimentación negativa y positiva, fases del ciclo en el ovario (folicular, ovulación, lútea), fases del ciclo en el útero (menstruación, fase proliferativa, secretora), estrógenos y progesterona (estructura química, mecanismo de acción, órganos blanco, efectos biológicos, regulación de su secreción, niveles plasmáticos a lo largo del ciclo), gonadotrofina coriónica humana, métodos anticonceptivos.

Adaptaciones fisiológicas a la gravidez: Adaptaciones fisiológicas de todos los sistemas del organismo para brindar las condiciones óptimas para el desarrollo del feto. Adaptaciones metabólicas y alimentarias, adaptaciones a nivel del aparato respiratorio, renal y el sistema cardiovascular. Cambios en el volumen y la composición de la sangre, adaptaciones del sistema renina-angiotensina aldosterona.

Útero: Organización histológica. Endometrio. Modificaciones cíclicas del endometrio: Fase proliferativa, secretora y menstrual. Miometrio y Perimetrio. Cérvix uterino

Vagina: Organización histológica. Modificaciones cíclicas de la mucosa vaginal. Tipificación celular.

Glándula mamaria: Pezón y areola. Organización histológica. Glándula mamaria activa y en reposo. Histofisiología de la glándula mamaria. Vasos sanguíneos, linfáticos y nervios.

Parto y Alumbramiento: Procesos fisiológicos integrados y secuenciales dentro del miometrio y cérvix uterino que llevan a la expulsión del feto y la placenta. Propiedades del

músculo liso uterino, factores que influyen en la contractilidad uterina, mecanismos desencadenantes del parto, períodos del parto y sus fases, puerperio.

Fisiología de la lactancia: Procesos fisiológicos que preparan a la glándula mamaria para producir y secretar leche y la regulación de su producción y eyección durante el postparto. Regulación hormonal del desarrollo de las glándulas mamarias, composición de la leche materna y sus cambios, producción y secreción de leche (lactogénesis), reflejo de eyección láctea, mantenimiento de la lactancia, involución de la lactancia, patología de la lactancia y la glándula mamaria.

Histología del aparato genital masculino: Testículo Túbulos seminíferos. Ciclo del epitelio seminífero. El espermatozoide. Tejido intersticial. Histofisiología del testículo. Barrera hemato-testicular. Sistema de Conductos excretores testiculares. Glándulas sexuales masculinas accesorias: Vesículas seminales. Próstata. Glándulas bulbouretrales. Pene: irrigación sanguínea.

Fisiología del aparato genital masculino: Procesos fisiológicos que preparan al organismo para la reproducción en el hombre. Función y regulación de las células de Sertoli y Leydig, semen, función de las glándulas accesorias, andrógenos (acción intratesticular y periférica), eje hipotálamo-hipofiso-testicular.

Fisiología de la actividad sexual: Procesos fisiológicos involucrados en la actividad sexual. Manifestaciones de la respuesta sexual humana (excitación, meseta, orgasmo, resolución), bases fisiológicas, manifestaciones de la respuesta sexual en la mujer (nivel genital y extragenital) y en el hombre (nivel genital y extragenital), farmacología de la erección peneana.

MODULO 6: BIOLOGIA DEL DESARROLLO

Introducción a la Embriología y Gametogénesis. Estructura de los gametos.

Bases genéticas del desarrollo: Principios básicos del desarrollo, modelos de estudio de desarrollo, regulación de la expresión génica en el desarrollo, herramientas para el estudio de la expresión génica en el desarrollo y sus consecuencias.

Fecundación y Segmentación: Reacción acrosómica. Fusión de gametos. Prevención de polispermia. Reactivación de cigoto. Clivaje y Segmentación, Blastocisto y Mórula.

Implantación y Placenta: Trofoblasto, Implantación, Placenta joven, Placenta madura y Placenta previa.

Fisiología de la placenta: Procesos fisiológicos que ocurren en la placenta que permiten el mantenimiento del embarazo y el desarrollo del feto. Desarrollo de la placenta, circulación, funciones de intercambio y transporte de nutrientes (activo, pasivo), inmunológicas y endócrinas (gonadotrofina coriónica humana, progesterona, estradiol, lactógenos placentales), barrera placentaria.

Regulación epigenética y diferenciación: Regulación génica diferencial, aportes diferenciales del genoma materno y paterno, silenciamiento génico y regulación epigenética, impronta génica, bases de la diferenciación celular, potencialidad, especificación y diferenciación, células madre y su utilización en terapéutica.

Mecanismos celulares en el desarrollo: Células madre, diferenciación, determinación, señales endógenas y exógenas, inducción y competencia, comunicación celular, el papel de

la señalización celular, vías principales de señalización en el desarrollo, señalización paracrina y justacrina, integración de vías.

Gastrulación, delimitación y anexos: Capas germinales, Tubo neural. Disco embrionario, Saco coriónico, Gástrula, Anexos embrionarios.

Embrión somítico y desarrollo del músculo esquelético: Somites, Mesodermo Axial, Paraxial y Lateral. Plegamiento del embrión, Desarrollo del sistema Muscular y Esquelético. Placenta y Embrión somítico.

Genes y desarrollo: Cascadas de regulación génica en el desarrollo. El establecimiento de los ejes corporales. La mosca *Drosophila* como modelo de estudio. El eje anteroposterior, morfógenos y genes reguladores, el papel de los genes maternos. Genes de segmentación, genes homeóticos y la determinación de la identidad de segmentos.

Principios del desarrollo en mamíferos: Dificultades para su estudio, el modelo ratón, cascadas regulatorias, similitudes con el modelo *Drosophila*, desarrollo del eje anteroposterior, gradientes de morfógenos, el papel del ácido retinoico, los genes *hox* y su regulación, alteraciones del patrón corporal y problemas del desarrollo.

Desarrollo del sistema Cardiovascular: Campo cardiogénico. Formación y Torsión del tubo cardiaco y Respiratorio. Desarrollo de la Laringe, Tráquea, bronquios y Pulmones.

Desarrollo del Sistema Nervioso Central y Periférico: Proliferación del tubo neural. Histogénesis del Sistema Nervioso Central. Sistema Nerviosos Simpático y Parasimpático. Médula Espinal, Mesencéfalo. Metencéfalo, Mielencéfalo, Telencéfalo. Médula Espinal. Órganos de los Sentidos.

Desarrollo de aparato uro-genital: Desarrollo del aparato urinario Desarrollo de las glándulas suprarrenales, Desarrollo del aparato genital.

Determinación del sexo: Niveles de determinación sexual, el proceso de diferenciación sexual, etapas de desarrollo, etapa pregonadal: la proporción sexual y el sexo cromosómico, aneuploidías frecuentes, la gónada indiferenciada, movimientos morfogenéticos, migración de la línea germinal, del sexo cromosómico al sexo génico, el papel de *SRY*, cascadas de regulación en la diferenciación gonadal, diferenciación celular y funcional, el papel de las hormonas, maduración de las gónadas y gametogénesis. Anomalías en la determinación del sexo.

Desarrollo del Ap. digestivo y cavidades corporales: Desarrollo del diafragma, hernia diafragmática. Mesenterios. Desarrollo del Intestino hígado y páncreas.

Desarrollo de faringe y cara: Desarrollo de lengua, glándulas salivales y Tiroides.

Anomalías congénitas: Relevancia de las alteraciones del desarrollo y los defectos al nacimiento. Prevalencia y registro. Impacto médico y social. Mecanismos, malformación, deformación, disrupción, displasia, síndromes, etiología, alteraciones cromosómicas, alteraciones génicas, genes reguladores, variaciones del efecto mutacional, rasgos multifactoriales, teratógenos, ventanas de afectación. Genética clínica y manejo de anomalías congénitas, diagnóstico prenatal y preimplantacional, asesoramiento genético, cálculo de riesgo y consejo genético.

Bibliografía (se indica la edición más antigua recomendada)

- Marks, Bioquímica médica básica, un enfoque clínico, 4ª edición 2013. Harper, Bioquímica ilustrada, 28ª edición 2010. Devlin, Bioquímica. Libro de texto con aplicaciones clínicas, 4ª edición 2015.
- Fisiología de Best y Taylor (12ª ed. en español) Fisiología Berne&Levy (ed. 2001 en español, y posteriores en inglés o español). Medical Physiology de Boron y Boulpaep (2009).
- Tratado de Histología Bloom & Fawcett (12ª ed.) Histología-Texto atlas color Biología Celular y Molecular MH Ross y W-Pawlina 6ta ed Medical Physiology de Boron y Boulpaep (2009) Embriología Humana de Larsen 3ª ed. (2003) Embriología Clínica de Moore 10ª ed. (2016) Biología del desarrollo. Gilbert SF.. 12a ed. (2013). Embriología Humana y biología del desarrollo. Carlson 5ª. Ed. (2015). Materiales entregados por las diferentes cátedras en formato impreso y/o en formato digital de la página web <http://www.semestre5basico.fmed.edu.uy> y en el EVA.