

Resolución Consejo Directivo

Número:

Referencia: EX-2023-05612518- -UBA-DMESA#FCEN - POSTGRADO - Sesión
06/11/2023

VISTO:

La nota presentada por la Dirección del Departamento de Química Biológica, mediante la cual eleva la información del curso de posgrado Seminarios de Fisiología y Bioquímica Endócrina para el año 2023,

CONSIDERANDO:

lo actuado por la Comisión de Doctorado,

lo actuado por este Cuerpo en la sesión realizada el día 06 de noviembre de 2023,

en uso de las atribuciones que le confiere el Artículo 113° del Estatuto Universitario,

**EL CONSEJO DIRECTIVO DE LA FACULTAD
DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES**

RESUELVE:

ARTÍCULO 1°: Aprobar el dictado del curso de posgrado Seminarios de Fisiología y Bioquímica Endócrina de 133 horas de duración, que será dictado por la Dras. Patricia S. Cuasnicu y Mirta Schattner con la colaboración de las Dras. Flavia Saravia y Patricia Saragueta.

ARTÍCULO 2°: Aprobar el programa del curso de posgrado Seminarios de Fisiología y Bioquímica Endócrina que como anexo forma parte de la presente Resolución, para su dictado en el segundo cuatrimestre de 2023.

ARTÍCULO 3°: Aprobar un puntaje máximo de cinco (5) puntos para la Carrera del Doctorado.

ARTÍCULO 4°: Establecer que el presente curso no será arancelado (CATEGORÍA 1).

ARTÍCULO 5°: Disponer que, de no mediar modificaciones en el programa, la carga horaria y el arancel, el presente Curso de Posgrado tendrá una vigencia de cinco (5) años a partir de la fecha de la presente Resolución.

ARTÍCULO 6°: Comuníquese a todos los Departamentos Docentes, a la Dirección de Estudiantes y Graduados, a la Biblioteca de la FCEyN y a la Secretaría de Posgrado con copia del programa incluida. Cumplido, pase QBIOLOGICA#FCEN y resérvese.

ANEXO

PROGRAMA

Módulo 1: Transducción de Señales y Regulación Hormonal

Interacción Ligando-Receptor. Tipos de ligandos y tipos de receptores. Receptores de tipo tirosina quinasas y sus mecanismos de activación y señalización. Su asociación con cáncer.

Utilización de inhibidores de diferentes vías. Mecanismos de resistencia y mecanismos compensatorios asociados. Receptores asociados a proteína G (GPCR) y sus mecanismos de acción. Vías dependientes e independientes de la proteína G.

Concepto de ligandos sesgados, eficacia pluridimensional y su utilización en farmacología. Receptores nucleares y sus vías de señalización. Receptores a hormonas esteroideas. Receptor a glucocorticoide y su función en la adipogénesis. La glicosilación citoplasmática y nuclear como mecanismo regulador de la señalización en procesos fisiológicos y patológicos. Papel de la O-GlucosilNAcetilación (O-GlcNAc) en estos procesos y su función como posible blanco terapéutico.

Envejecimiento y vías de señalización asociadas. Péptidos como moduladores de la edad biológica y de la senescencia en modelos de piel humanos. miRNAs y la regulación de las vías de señalización. Interacción de la vía de señalización de MAPK/ERK y los miRNA en diferentes patologías.

Modulo 2: Cáncer y hormonas

Inmunidad antitumoral: Generalidades de la respuesta inmune. Inmunovigilancia e inmuno-edición de células tumorales. Mecanismos efectores en la inmunidad antitumoral. Mecanismos de escape empleados por las células tumorales. Inmunoterapia basada en el empleo de anticuerpos modificados por ingeniería genética. Anticuerpos quimerizados y humanizados. Empleo de anticuerpos bloqueantes de puntos de control inmunológico. Terapias de transferencia adoptiva de linfocitos T con receptor quimérico de antígeno (CAR T cells).

Cáncer. Definición. Estadísticas globales. Mortalidad & Incidencia. Cáncer en la Argentina. Datos del INC. Tumorigénesis. Hallmarks of Cancer. Cáncer de mama. Tumorigénesis Mamaria: desde la lesión premaligna hasta el desarrollo de metástasis.

Metástasis: “Dormancy”. Clasificación del cáncer de mama. Estratificación clínica de tumores: Con receptores hormonales, triples negativos y HER2+. Clasificación molecular del cáncer de mama (PAM50): Subtipos Luminal A, Luminal B, HER2+, “Basal like” y “Claudin-low”. Tumores HER2+. Características y tratamientos actuales. Métodos de diagnóstico: IHQ y FISH. Terapia dirigida: anticuerpos monoclonales (trastuzumab, pertuzumab). Tumores Triples negativos. Características y tratamientos actuales. Clasificación molecular “TNBC type-4”. Terapias actuales. Tumores luminales. Receptores hormonales de estrógenos y progesterona. Luminales A y luminales B. Pronóstico y supervivencia. Receptores esteroides. Características generales. Terapia endocrina: Moduladores selectivos del Receptor de Estrógenos (SERMs), Degradadores selectivos del Receptor de Estrógenos (SERDs), inhibidores de Aromatasa (IA). Resistencia endocrina: mutaciones activantes del gen ESR1, vías de señalización alternativas (MAPK, FGFR, PI3K, AKT, HER2, EGFR). Terapias ya utilizadas para tumores metastásicos: inhibidores de CDK (ribociclib, palbociclib), inhibidores de RTK, SERDs (Fulvestrant), inhibidores de PI3K (Alpelisib). Búsqueda de blancos terapéuticos. Terapias personalizadas. Modelos preclínicos. Líneas Celulares. Cultivos primarios. Modelos in vivo: Trasplantes alogénicos y xenotrasplantes. Uso de ratones inmunosuprimidos (Nude, SCID, NSG). Patient Derived Xenografts (PDXs) en cáncer de mama. Modos de inoculación: Fat Pad mamario. Inyección intraductal (MIND). Consideraciones para el desarrollo de PDXs. Uso y aplicaciones de PDXs en cáncer.

Células madre mesenquimales de médula ósea, caracterización fenotípica y funcional a saber: regulación de la hematopoyesis, plasticidad, actividad inmunorreguladora (inmunosupresión e inflamación), actividad pro-tumoral, autofagia. Fibroblastos asociados al tumor, en particular de mama, caracterización fenotípica y funcional a saber: pro-tumoral, plasticidad e inmunoregulación. Importancia del microbioma en el tumor primario de pacientes con cáncer de mama, en particular bacteriano, estudiando su papel en el crecimiento del tumor por un efecto directo sobre la célula tumoral o sobre las células del sistema inmune del microambiente tumoral. Mecanismos. Tratamiento que hacen blanco en las células madre mesenquimales, fibroblastos asociados al tumor y bacterias.

Modulo 3: Neurobiología y Biología del Comportamiento

Tipos celulares y neurotransmisión: 1. Tipos celulares. Funciones de los tipos celulares no-neuronales del SNC. Gliogénesis, 2. Concepto de Unidad, neurovascular, Barrera Hematoencefálica. 3. Sinapsis químicas y eléctricas. Generalidades sobre la síntesis, almacenamiento, liberación, interacción con receptores y remoción de mediadores químicos sinápticos. 4. Neurotransmisión central: aminoácidos. 5. Regulación y plasticidad sináptica: Receptores presinápticos. Regulación hacia arriba y hacia abajo de

los receptores postsinápticos. Potenciación de largo plazo. 6. Particularidades de la transmisión química mediada por péptidos, óxido nítrico y otros mediadores atípicos. 7. Mielina: estructura y función en SNC. Diferencias con Sistema Nervioso Periférico. Tipos celulares involucrados. Mecanismos generales de remielinización.

Neuroendocrinología: El hipotálamo como centro coordinador de respuestas homeostáticas que involucran los sistemas nervioso autónomo, endocrino y la conducta: Eje Hipotálamo-Hipófiso-Gonadal. Neurona GnRH. Gonadotrofinas. Regulación por kisspeptina. Participación de los esteroides gonadales. Perturbadores Endócrinos. Exposición perinatal a perturbadores endócrinos y efecto sobre el eje Hipotálamo-Hipofisario.

Bases celulares de lesiones vasculares, enfermedades degenerativas y desmielinizantes del SNC: Mecanismos fisiopatológicos de las neuropatologías más prevalentes: isquemia, hipoxia, injuria traumática, neurodegeneración, procesos desmielinizantes. Mecanismos de neuro protección.

Aprendizaje y memoria. funciones ejecutivas, emociones: Complejo amigdalino y ansiedad. Corteza prefrontal. Planeamiento y control ejecutivo del comportamiento. Memoria de trabajo. Aprendizaje asociativo y no asociativo. Condicionamiento clásico y operante. Memoria declarativa (episódica y semántica) y procedural. Compartimientos mnésicos de corto y largo plazo y consolidación de la memoria. Rol del hipocampo. Rol del complejo amigdalino. Ejemplo: Comparación de dos tests conductuales empleados para evaluar la conducta de tipo ansiosa en roedores.

Modulo 4: Reproducción

Espermatogénesis. Estructura del espermatozoide. Proceso de maduración epididimaria. Ovogénesis. Maduración y transporte del ovocito. Estructura del ovocito. Transporte del espermatozoide en el tracto de la hembra. Capacitación, hiperactivación y reacción acrosomal. Fertilización en mamíferos: penetración del cumulus oophorus y zona pellucida, fusión con el oolema. Activación del ovocito. Polispermia. Anticoncepción masculina.

Fisiología del ovario en Mamíferos: Foliculogénesis. Mecanismo de selección del folículo dominante. Función de FSH, receptores de gonadotrofinas (FSH y LH), y factores de crecimiento involucrados en la regulación autocrina y paracrina del ovario.

Atresia folicular-Apoptosis. Teoría dos células- dos gonadotrofinas. Esteroidogénesis Ovárica: síntesis de progesterona, andrógenos y estrógenos. Ciclo estral y menstrual. Retroalimentación positiva y negativa del estradiol. Regulación de la ovulación: pico preovulatorio de estradiol y pulsos de gonadotrofinas FSH y LH. Función de la hormona antimülleriana. Luteinización y función del cuerpo lúteo. Luteólisis. Mecanismos que regulan el inicio de la preñez y embarazo. Anticonceptivos femeninos.

Regulación autocrina y paracrina de las diferentes poblaciones somáticas del testículo (células de Leydig, células de Sertoli, células peritubulares, mastocitos y macrófagos) por neurotransmisores y neurohormonas. Alteraciones estructurales y funcionales de las diferentes poblaciones somáticas del testículo (células de Leydig, células de Sertoli, células peritubulares, mastocitos y macrófagos) en situaciones de infertilidad de origen idiopático; efectos beneficiosos de la melatonina. Alteraciones estructurales y funcionales de las diferentes poblaciones somáticas del testículo (células de Leydig, células de Sertoli, células peritubulares, mastocitos y macrófagos) durante el proceso de envejecimiento testicular; efectos beneficiosos de la melatonina.

Desarrollo folicular y luteal del Ovario. Reserva ovárica. 2) Apoptosis ovárica y sus mecanismos moleculares q implican los miembros de la flia BCL-2.3) Desarrollo de nuevos vasos sanguíneos. Estabilidad vascular. Hialinización de la vasculatura, 4) Envejecimiento ovárico prematuro natural o inducido por tóxicos, fibrosis cortical e inflamación. 5) Estrés oxidativo y sistemas de enzimas antioxidantes (SOD, CAT, etc.), 5) Angiogénesis ovárica y patologías ováricas asociadas a alteraciones en la angiogénesis: Síndrome de Ovario Poliquístico (PCOS), Síndrome de Hiperestimulación ovárica (OHSS), Síndrome metabólico y FOP (falla ovárica prematura). Desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.

6) Modelos in vitro, in vivo y ex vivo desarrollados en ratón. Modelos con biopsias ováricas humanas.

Regulación genómica específica del endometrio humano. Abordajes globales del posicionamiento de los factores de transcripción receptor de progesterona y estradiol en las células de endometrio y su relación con su desregulación en patologías como el cáncer de endometrio. Regulación transcripcional: relación entre enhancers y promotores, caracterización de la estructura 3D de la cromatina y modificaciones epigenéticas específicas de endometrio.

Los alumnos que cursan la Materia llevan a cabo las siguientes actividades:

1) Participación en los seminarios semanales que son presentados durante todo el año en el Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME) tanto por investigadores de la institución (seminarios internos) como por invitados de otros centros u otros países (seminarios externos). Total 32-36 seminarios anuales.

2) Participación en las clases dictadas por investigadores del IBYME, expertos en cada una de las grandes cuatro áreas antes mencionadas, presentadas al inicio de cada módulo a modo introductorio de cada área. Programa detallado presentado en hojas previas.

3) Presentación de tres seminarios cada uno sobre artículos seleccionados por los investigadores de cada gran área (listado de bibliografía adjuntado oportunamente) y asignados a los alumnos de modo tal que sean preferentemente en áreas diferentes al área de trabajo del alumno.

4) Participación en las discusiones correspondientes a todos los seminarios presentados por los restantes alumnos.

Los alumnos son evaluados a través de sus presentaciones orales y de dos exámenes parciales escritos incluyendo preguntas tipo problemas correspondientes a las clases dictadas y a todos los seminarios presentados en los 4 módulos.