



## NEUROENDOCRINOLOGIA MOLECULAR

### OBJETIVOS

- Presentar el estado del arte de la Neuroendocrinología Molecular a los estudiantes de Doctorado.
- Discutir los trabajos paradigmáticos del área con los estudiantes.
- Actualizar en los métodos experimentales más modernos de la temática.

### PROGRAMA TEORICO

1. Neuroanatomía: Conceptos anatómicos e histológicos de unidades neuroendócrinas en cerebro y circuitos periféricos. Vascularización hipotálamo-hipofisaria. Neuropeptidos y sus familias; hormonas hipotálamicas, taquiquinas. Péptidos opioides, NPY, VIP y péptidos relacionados, otros neuropeptidos (Ej. Ghrelina, galanina).
2. Ejes Neuroendócrinos. Fisiología, bases moleculares y patología. Hormona liberadora de corticotrofina y eje HPA, Hormona liberadora de hormona de crecimiento, somatostatina y acciones de la GH, Hormona liberadora luteinizante, gonadotropinas (LH/FSH), Hormona liberadora de tirotrófina y eje tiroideo, Dopamina y Prolactina.
3. Eje Hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA). Familia de Hormona liberadora de corticotrofina (CRH). Receptores. Biología molecular y transducción de señales.
4. CRH en Estrés. Ansiedad y Depresión. Farmacología.
5. Eje HPA en hipofisis. Gen Proopiomelanocortina. Control transcripcional y de secreción. Tumores y enfermedad de Cushing.
6. Tumores hipofisarios. Biología molecular, oncogénesis.
7. Glucocorticoides: receptor, mecanismos celulares y moleculares de la regulación- Transactivación y transrepresión, interacción con otros factores de transcripción, cofactores,
8. Comunicación entre el sistema inmune y neuroendócrino- comunicación autócrina y paracrina-

### PROGRAMA PRACTICO

Seminarios:

Discusión de trabajos originales

8 seminarios (1 de cada tema), tres trabajos por seminario.

## Trabajos Practicos:

Microscopia confocal en preparados de ratones nomales, Knock out (KO) del receptor de CRH tipo 1 y transgenicos sobreexpresores de CRH, de marcadores de activacion del pathway de señalizacion del receptor.

### Seminario I

#### “Modelos de Estudio de los ejes neuroendócrinos”

**A.** Inhibition of Nursing-Induced and Stress-Induced Fall in Pituitary Prolactin Concentration in Lactating Rats by Injection of Acid Extracts of Bovine Hypothalamus. Grosvenor CE, McCann SM and Nallar R. *Endocrinology*. 1965 May;76:883-9.

Luteinizing hormone releasing activity of crude ovine hypothalamic extract in man. Root AW, Smith GP, Dhariwal AP, McCann SM. *Nature*. 1969 Feb 8;221(5180):570-2.

Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and beta-endorphin. Vale W, Spiess J, Rivier C, Rivier J. *Science*. 1981 Sep 18;213(4514):1394-7.

**B.** Pituitary lactotroph hyperplasia and chronic hyperprolactinemia in dopamine D2 receptor deficient mice. Kelly MA, Rubinstein M, Asa SL, Zhang G, Saez C, Bunzow JR, Allen RG, Hnasko R, Ben-Jonathan N, Grandy DK, Low MJ. *Neuron*. 1997 Jul;19(1):103-13.

**C.** Antiproliferative role of dopamine: loss of D2 receptors causes hormonal dysfunction and pituitary hyperplasia. Saiardi A, Bozzi Y, Baik JH, Borrelli E. *Neuron*. 1997 Jul;19(1):115-26.

### Lectura complementaria

Genetic Dissection of Glucocorticoid Receptor Function in the Mouse Brain. G. Erdmann, S. Berger and G. Schutz. *Journal of Neuroendocrinology* 2008, 20, 655–659.

### Seminario II

#### “Biología molecular y transducción de señales de CRH”

**A.** Regulation of corticotropin-releasing hormone receptor type 1alpha signaling: structural determinants for G protein-coupled receptor kinase-mediated



phosphorylation and agonist-mediated desensitization. Teli T, Markovic D, Levine MA, Hillhouse EW, Grammatopoulos DK. *Mol Endocrinol*. 2005 Feb;19(2):474-90.

**B.** Distinct conformations of the corticotropin releasing factor type 1 receptor adopted following agonist and antagonist binding are differentially regulated. Perry SJ, Junger S, Kohout TA, Hoare SR, Struthers RS, Grigoriadis DE, Maki RA. *J Biol Chem*. 2005 Mar 25;280(12):11560-8.

**C.** Heterooligomerization between vasotocin and corticotropin-releasing hormone (CRH) receptors augments CRH-stimulated 3',5'-cyclic adenosine monophosphate production. Mikhailova MV, Mayeux PR, Jurkevich A, Kuenzel WJ, Madison F, Periasamy A, Chen Y, Cornett LE. *Mol Endocrinol*. 2007 Sep;21(9):2178-88.

### **Seminario III**

#### **“CRH y estrés. Ansiedad y depresión”**

**A.** Glutamatergic and Dopaminergic Neurons Mediate Anxiogenic and Anxiolytic Effects of CRHR1. Refojo D, Schweizer M, Kuehne C, Ehrenberg S, Thoeringer C, Vogl AM, Dedic N, Schumacher M, von Wolff G, Avrabos C, Touma C, Engblom D, Schütz G, Nave KA, Eder M, Wotjak CT, Sillaber I, Holsboer F, Wurst W, Deussing JM. *Science*. 2011 Sep;333(6051):1903-7

**B.** The corticotropin-releasing factor1 receptor antagonist R121919 attenuates the behavioral and endocrine responses to stress. Gutman DA, Owens MJ, Skelton KH, Thiruvikraman KV, Nemeroff CB. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003 Feb;304(2):874-80.

**C.** Region-specific onset of handling-induced changes in corticotropin-releasing factor and glucocorticoid receptor expression. Fenoglio KA, Brunson KL, Avishai-Eliner S, Chen Y, Baram TZ. *Endocrinology*. 2004 Jun;145(6):2702-6.

### **Lectura complementaria**

Developmental determinants of sensitivity and resistance to stress. Levine Seymour. *Psychoneuroendocrinology* (2005) 30, 939–946.

Neuropeptide receptor ligands as drugs for psychiatric diseases: the end of the beginning? Guy Griebel and Florian Holsboer. *Nature Reviews Drug Discovery* (2012) AOP.

## Seminario IV

### “Gen de la proopiomelanocortina y enfermedad de Cushing”

A. Heterodimerization between members of the Nur subfamily of orphan nuclear receptors as a novel mechanism for gene activation. Maira M, Martens C, Philips A, Drouin J. *Mol Cell Biol.* 1999 Nov;19(11):7549-57.

B. Retinoic acid prevents experimental Cushing syndrome. Páez-Pereda M, Kovalovsky D, Hopfner U, Theodoropoulou M, Pagotto U, Uhl E, Losa M, Stalla J, Grübler Y, Missale C, Arzt E, Stalla GK. *J Clin Invest.* 2001 Oct;108(8):1123-31.

C. Role of Brg1 and HDAC2 in GR trans-repression of the pituitary POMC gene and misexpression in Cushing disease. Bilodeau S, Vallette-Kasic S, Gauthier Y, Figarella-Branger D, Brue T, Berthelet F, Lacroix A, Batista D, Stratakis C, Hanson J, Meij B, Drouin J. *Genes Dev.* 2006 Oct 15;20(20):2871-86.

## Seminario V

### “Tumores hipofisarios”

A. Early involvement of estrogen-induced pituitary tumor transforming gene and fibroblast growth factor expression in prolactinoma pathogenesis. Heaney AP, Horwitz GA, Wang Z, Singson R, Melmed S. *Nat Med.* 1999 Nov;5(11):1317-21.

B. Senescence mediates pituitary hypoplasia and restrains pituitary tumor growth. Chesnokova V, Zonis S, Rubinek T, Yu R, Ben-Shlomo A, Kovacs K, Wawrowsky K, Melmed S. *Cancer Res.* 2007 Nov 1;67(21):10564-72.

C. A single-dose comparison of the acute effects between the new somatostatin analog SOM230 and octreotide in acromegalic patients. van der Hoek J, de Herder WW, Feelders RA, van der Lely AJ, Uitterlinden P, Boerlin V, Bruns C, Poon KW, Lewis I, Weckbecker G, Krahnke T, Hofland LJ, Lamberts SW. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Feb;89(2):638-45.

The novel somatostatin analog SOM230 is a potent inhibitor of hormone release by growth hormone and prolactin-secreting pituitary adenomas in vitro. Hofland LJ, van der Hoek J, van Koetsveld PM, de Herder WW, Waaijers M, Sprij-Mooij D, Bruns C, Weckbecker G, Feelders R, van der Lely AJ, Beckers A, Lamberts SW. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Apr;89(4):1577-85.



## **Seminario VI**

### **“Glucocorticoides”**

**A.** DNA Binding of the Glucocorticoid Receptor Is Not Essential for Survival. Holger M. Reichardt, Klaus H. Kaestner, Jan Tuckermann, Oliver Kretz, Oliver Wessely, Rudolf Bock, Peter Gass, Wolfgang Schmid, Peter Herrlich, Peter Angel, Gunther Schumacher. *Cell*, Vol. 93, 531–541, May 15, 1998.

**B.** HDAC6 Regulates Hsp90 Acetylation and Chaperone-Dependent Activation of Glucocorticoid Receptor. Jeffrey J. Kovacs, Patrick J.M. Murphy, Stéphanie Gaillard, Xuan Zhao, June-Tai Wu, Christopher V. Nicchitta, Minoru Yoshida, David O. Toft, William B. Pratt, and Tso-Pang Yao. *Molecular Cell*, Vol. 18, 601–607, May 27, 2005.

## **Seminario VII**

### **“Epigenética y estrés”**

**A.** The Transcription Factor Nerve Growth Factor-Inducible Protein A Mediates Epigenetic Programming: Altering Epigenetic Marks by Immediate-Early Genes. Ian C. G. Weaver, Ana C. D'Alessio, Shelley E. Brown, Ian C. Hellstrom, Sergiy Dymov, Shakti Sharma, Moshe Szyf, and Michael J. Meaney. *The Journal of Neuroscience*, February 14, 2007 • 27(7):1756–1768.

**B.** Histone deacetylase 5 epigenetically controls behavioral adaptations to chronic emotional stimuli. Renthall W, Maze I, Krishnan V, Covington HE 3rd, Xiao G, Kumar A, Russo SJ, Graham A, Tsankova N, Kippin TE, Kerstetter KA, Neve RL, Haggarty SJ, McKinsey TA, Bassel-Duby R, Olson EN, Nestler EJ. *Neuron*. 2007 Nov 8;56(3):517-29.

**C.** Dynamic DNA methylation programs persistent adverse effects of early-life stress. Murgatroyd C, Patchev AV, Wu Y, Micale V, Bockmühl Y, Fischer D, Holsboer F, Wotjak CT, Almeida OF, Spengler D. *Nat Neurosci*. 2009 Dec;12(12):1559-66.

## **Seminario VIII**

### **“Comunicación entre el sistema inmune y el sistema neuroendócrino”**

**A.** Corticotropin-releasing factor-producing neurons in the rat activated by interleukin-1. Berkenbosch F, van Oers J, del Rey A, Tilders F, Besedovsky H. *Science*. 1987 Oct 23;238(4826):524-6.

**B.** Evidence for an intramedullary prostaglandin-dependent mechanism in the activation of stress-related neuroendocrine circuitry by intravenous interleukin-1. Ericsson A, Arias C, Sawchenko PE. *J Neurosci*. 1997 Sep 15;17(18):7166-79.

**C.** Prenatal immune challenge alters the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in adult rats. Reul JM, Stec I, Wiegers GJ, Labeur MS, Linthorst AC, Arzt E, Holsboer. *J Clin Invest*. 1994 Jun;93(6):2600-7.

Sub-pyrogenic systemic inflammation impacts on brain and behavior, independent of cytokines. J.L. Teeling a, L.M. Felton a, R.M.J. Deacon b, C. Cunningham a, J.N.P. Rawlins b, V.H. Perry. *Brain, Behavior, and Immunity* 21 (2007) 836–850.

#### MODALIDAD DE EVALUACION

80% asistencia a Teóricas y Seminarios obligatorios.

Examen Final: se deberá aprobar un final que integrará los contenidos de toda la cursada.

Se otorga certificado de asistencia y aprobación

#### BIBLIOGRAFIA

- Cushing's syndrome. J. Newell-Price, X. Bertagna, A. Grossman, L. Nieman. *The Lancet*, (367): 9522, 1605-1617.
- Stress and the brain: from adaptation to disease. Kloet ER, Joëls M, Holsboer F. *Nat Rev Neurosci*. 2005 (6):463-75.
- CRF signaling: molecular specificity for drug targeting in the CNS. *Trends Pharmacol Sci*. 2006 (10):531-8. Arzt E, Holsboer F.
- Model for the cytoplasmic trafficking of signalling proteins involving the hsp90-binding immunophilins and p50cdc37. *Cell Signal*. 1999 12): 839-51. Pratt WB, Silverstein AM, Galigniana MD.A
- The interplay between the glucocorticoid receptor and nuclear factor-kappaB or activator protein-1: molecular mechanisms for gene repression. De Bosscher K, Vanden Berghe W, Haegeman G. *Endocr Rev*. 2003 (4): 488-522.



Universidad de Buenos Aires  
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales

Referencia Expte. N° 486.424/2006

Buenos Aires, **29 OCT 2012**

**VISTO:**

la nota N° 1125 del 14/06/2012 presentada por el Dr. Marcelo Rubinstein, Director del Departamento de Fisiología, Biología Molecular y Celular, mediante la cual eleva la información del curso de posgrado **Neuroendocrinología Molecular**, que se dictó en el segundo cuatrimestre de 2012 (24/09/2012 al 05/10/2012) el Dr. Eduardo Artz y colaboradores

**CONSIDERANDO:**

Lo actuado en la Comisión de Doctorado de esta Facultad el 09/10/2012,  
lo actuado por la Comisión de Enseñanza, Programas, Planes de Estudio y Posgrado,  
lo actuado por este cuerpo en Sesión Ordinaria realizada en el día de la fecha,  
en uso de las atribuciones que le confiere el Artículo N° 113° del Estatuto Universitario,

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

**Artículo 1°:** Dar validez al dictado del curso de posgrado **Neuroendocrinología Molecular** de 70 horas de duración.

**Artículo 2°:** Aprobar el programa del curso de posgrado **Neuroendocrinología Molecular** obrante a fs 54 a 56 (anverso y reverso)

**Artículo 3°:** Ratificar un puntaje máximo de tres (3) puntos para la Carrera del Doctorado.

**Artículo 4°:** Aprobar un arancel de 50 módulos y disponer que los montos recaudados serán utilizados conforme a lo dispuesto por Resolución CD N° 072/03.

**Artículo 5°:** Comuníquese a la Dirección del Departamento de Fisiología, Biología Molecular y Celular, a la Biblioteca de la FCEN y a la Subsecretaría de Postgrado (con fotocopia del programa, fs 54 a 56). Cumplido, archívese.

Resolución CD N°  
SP/med/ 05/10/2012

-- 2558

DR. MARIA ISABEL GRASSMANN  
SECRETARIA ACADÉMICA ADJUNTA

Dr. JORGE ALIAGA  
DECANO