



Universidad de Buenos Aires
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales

Referencia Expte. N° 505.906/16

Buenos Aires, 14 AGO 2017

VISTO:

la nota a fojas 13 presentada por el Dr. Marcelo Martí, Director del Departamento de Química Biológica, mediante la cual eleva la información del curso de posgrado **EPIGENÉTICA: INTERFASE ENTRE LA GENÉTICA Y EL AMBIENTE**, que será dictado desde el 3 de octubre al 23 de noviembre de 2017 por el Dr. Eduardo T. Cánepa con la colaboración del Dr. Nicolás Pregi, la Dra. Mariela Chertoff, la Dra. Laura Belluscio, la Dra. Silvina Sonzogni, el Dr. Arturo Romano y el Dr. Bruno Berardino,

CONSIDERANDO:

- lo actuado por la Comisión de Doctorado,
- lo actuado por la Comisión de Posgrado,
- lo actuado por la Comisión de Presupuesto y Administración,
- 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°: Aprobar el dictado del curso de posgrado **EPIGENÉTICA: INTERFASE ENTRE LA GENÉTICA Y EL AMBIENTE** de 60 hs. de duración.

Artículo 2°: Aprobar el programa del curso de posgrado **EPIGENÉTICA: INTERFASE ENTRE LA GENÉTICA Y EL AMBIENTE**, obrante a fojas 16 a 20 del expediente de la referencia.

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

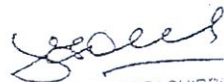
Artículo 4°: Aprobar un arancel de 300 módulos. Disponer que los fondos recaudados ingresen en la cuenta presupuestaria habilitada para tal fin, y sean utilizados de acuerdo a la Resolución 072/03.

Artículo 5°: Comuníquese a la Biblioteca de la FCEyN con fotocopia del programa incluida.

Artículo 6°: Comuníquese a la Dirección del Departamento de Química Biológica, a la Dirección de Alumnos, a la Dirección de Presupuesto y Contabilidad, a la Dirección de Movimiento de Fondos y a la Secretaría de Posgrado. Cumplido archívese.

Resolución CD N°
SP / ga / 29/09/2016

1938


Dr. JOSÉ OLABE IPARRAGUIRRE
SECRETARIO DE POSGRADO
FCEyN - UBA


Dr. LUIS M. BARALDO VICTORICA
VICEDECANO



Universidad de Buenos Aires
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales
Departamento de Química Biológica



Objetivos del curso

El control epigenético de la expresión génica es esencial para el normal desarrollo de un organismo y para la adquisición de las distintas funciones celulares durante el proceso de diferenciación. En los últimos años se ha puesto de manifiesto el papel de los mecanismos epigenéticos en la relación del individuo con el medio ambiente y la adquisición de fenotipos derivados de esta interacción así como la potencial transferencia intergeneracional de estos fenotipos a través de la conservación de dichos mecanismos.

El curso está orientado a que los estudiantes obtengan o actualicen los conocimientos sobre los mecanismos y modificaciones epigenéticas involucrados en el desarrollo y la diferenciación y en la adquisición de características individuales. Se profundizará en el papel del medio ambiente sobre la regulación de estos mecanismos y sobre como su desbalance, especialmente en períodos de vulnerabilidad, puede ser causa de diversas enfermedades metabólicas y neuropsiquiátricas. A continuación se abordarán los casos y sus mecanismos que han sido descriptos hasta ahora y que dan cuenta de la transferencia de los fenotipos adquiridos a sucesivas generaciones. Se darán nociones sobre lo que se denomina epigenética social y un panorama sobre los proyectos epigenoma.

Estos conceptos serán transmitidos a través de clases teóricas a cargo de los docentes involucrados en el curso y de invitados con experiencia en alguna de las áreas y de seminarios seleccionados por los docentes y que deberán ser expuestos y discutidos por los estudiantes. El curso se completa con un trabajo práctico de bioinformática que plantea el análisis de un perfil genómico de pequeños RNA de ratones con distintos tratamientos medioambientales.

El desempeño de los estudiantes será evaluado mediante la exposición y discusión de un seminario y de un examen al final del curso.

Programa analítico

1. Introducción a la Epigenética – Mecanismos bioquímicos – Modificaciones postraduccionales de histonas – RNA no codificantes – Metilación del DNA y procesos de demetilación – Proteínas de unión a CpG metiladas – Arquitectura y dinámica de la cromatina.
2. Mecanismos epigenéticos involucrados en el desarrollo y la diferenciación – Dinámica de la metilación del DNA en células germinales y en el embrión – Rol de la hidroximetilación de la citosina – Mecanismos epigenéticos en células pluripotentes.
3. El individuo y el medio ambiente – Programación y Reprogramación – Hipótesis sobre la vulnerabilidad a las psicopatologías: de estrés acumulativo, de desajuste y de sensibilidad a la programación.
4. Enfermedades metabólicas con origen durante el desarrollo: diabetes, obesidad, trastornos cardiovasculares – Enfermedades relacionadas con defectos en mecanismos epigenéticos: Rett, Esquizofrenia, Rubinstein-Taybi – Epigenética y cáncer.



Universidad de Buenos Aires
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales
Departamento de Química Biológica



5. La biología molecular y de sistemas de la memoria – Mecanismos epigenéticos que regulan el aprendizaje y la memoria – Plasticidad en el cerebro y neurogénesis – Enfermedades neurodegenerativas – Pérdida de funciones cognitivas: Envejecimiento
6. Experiencias tempranas adversas y psicopatologías – Papel de los mecanismos epigenéticos – Sistema de modulación del estrés: eje HPA – Impacto del estrés en períodos de vulnerabilidad: prenatal, infancia, adolescencia – Discusión de casos de estrés temprano: institucionalización infantil, malnutrición, pobreza, adicciones.
7. Herencia de marcas y mecanismos epigenéticos – Modelos de transmisión inter y transgeneracional – Herencia de fenotipos adquiridos – Ejemplos de transmisión por línea germinal.
8. Epigenética social – Epigenética social e igualdad de oportunidades – Fundamentos cognitivos y neurales de las normas sociales – Neurociencia y la ley (*NeuroLaw*).
9. Proyectos Epigenoma: *NIH Roadmap Epigenomics Project*, *Human Epigenomic Project* – Panorama de la epigenética en el mundo – Oportunidades de subsidios

Trabajo Práctico

“Análisis bioinformático de resultados obtenidos de un experimento de secuenciación masiva de pequeños ARN (smallRNAseq)”

Los estudiantes deberán realizar el estudio de los resultados obtenidos de un experimento donde se secuenciaron de forma masiva pequeños RNA de hipotálamo de ratones sometidos a un tratamiento de estrés perinatal y luego alojado en distintos ambientes.

El análisis será realizado utilizando el software Bioconductor y el paquete de análisis DE-Seq.

Los estudiantes evaluarán los resultados de expresión obtenidos mediante comparativa con bases de datos específicas. Para esta parte del trabajo práctico utilizarán la herramienta MirWalk 2.0, mediante la cual se realiza una comparativa simultánea con varias de las bases de datos de micro ARNs más importantes. Con los miRNA de expresión diferencial se utilizará las bases de datos KEGG y DAVID para determinar posibles caminos metabólicos involucrados.

Bibliografía General

Epigenetics

C.Davis Allen; Thomas Jenuwein; Dany Reinberg and Marie-Laure Caparros Editors
Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2007

Epigenetics, Brain and Behavior

Paolo Sassone-Corsi and Yves Christen Editors
Springer, 2012

Epigenetics in Human Disease



Universidad de Buenos Aires
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales
Departamento de Química Biológica



Trygve Tollefsbol Editor
Elsevier, 2012

The Epigenetics Revolution
Nesa Carey Editor
Columbia University Press, 2012

Evolution in Four Dimensions
Eva Jablonka and Marion J Lamb
MIT Press, 2005

Bibliografía Específica

Punto 1

- [1] J.D. Sweatt, The emerging field of neuroepigenetics., *Neuron*. 80 (2013) 624–32. doi:10.1016/j.neuron.2013.10.023.
- [2] I. a Qureshi, M.F. Mehler, Emerging roles of non-coding RNAs in brain evolution, development, plasticity and disease., *Nat. Rev. Neurosci.* 13 (2012) 528–41. doi:10.1038/nrn3234.
- [3] V.N. Kim, J. Han, M.C. Siomi, Biogenesis of small RNAs in animals., *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 10 (2009) 126–39. doi:10.1038/nrm2632.
- [4] M. Ha, V.N. Kim, Regulation of microRNA biogenesis., *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 15 (2014) 509–524. doi:10.1038/nrm3838.
- [5] A. Jeltsch, R.Z. Jurkowska, New concepts in DNA methylation., *Trends Biochem. Sci.* 39 (2014) 310–318. doi:10.1016/j.tibs.2014.05.002.
- [6] M.M. Suzuki, A. Bird, DNA methylation landscapes: provocative insights from epigenomics., *Nat. Rev. Genet.* 9 (2008) 465–76. doi:10.1038/nrg2341.
- [7] H. Wu, Y. Zhang, Reversing DNA methylation: mechanisms, genomics, and biological functions., *Cell*. 156 (2014) 45–68. doi:10.1016/j.cell.2013.12.019.

Punto 2

- [8] A. Gaspar-Maia, A. Alajem, E. Meshorer, M. Ramalho-Santos, Open chromatin in pluripotency and reprogramming., *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 12 (2011) 36–47. doi:10.1038/nrm3077.
- [9] S.L. Berger, P. Sassone-corsi, Metabolic Signaling to Chromatin, (2015). doi:10.1101/cshperspect.a019463.
- [10] J. Gräff, L.-H. Tsai, The potential of HDAC inhibitors as cognitive enhancers., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 53 (2013) 311–30. doi:10.1146/annurev-pharmtox-011112-140216.

Punto 3

- [11] D. Crews, R. Gillette, I. Miller-Crews, A.C. Gore, M.K. Skinner, Nature, nurture and



Universidad de Buenos Aires
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales
Departamento de Química Biológica



- epigenetics, *Mol. Cell. Endocrinol.* 398 (2014) 42–52. doi:10.1016/j.mce.2014.07.013.
- [12] Z. Hochberg, R. Feil, M. Constanza, M. Fraga, C. Junien, J.C. Carel, et al., Child health, developmental plasticity, and epigenetic programming, *Endocr. Rev.* 32 (2011) 159–224. doi:10.1210/er.2009-0039.
- [13] M. V Schmidt, Animal models for depression and the mismatch hypothesis of disease., *Psychoneuroendocrinology.* 36 (2011) 330–8. doi:10.1016/j.psyneuen.2010.07.001.
- [14] E. Nederhof, M. V Schmidt, Mismatch or cumulative stress: toward an integrated hypothesis of programming effects., *Physiol. Behav.* 106 (2012) 691–700. doi:10.1016/j.physbeh.2011.12.008.

Punto 4

- [15] S.C. Langley-Evans, S. McMullen, Developmental origins of adult disease., *Med. Princ. Pract.* 19 (2010) 87–98. doi:10.1159/000273066.
- [16] E. Brookes, Y. Shi, Diverse epigenetic mechanisms of human disease., *Annu. Rev. Genet.* 48 (2014) 237–68. doi:10.1146/annurev-genet-120213-092518.

Punto 5

- [17] E.R. Kandel, Y. Dudai, M.R. Mayford, The molecular and systems biology of memory., *Cell.* 157 (2014) 163–86. doi:10.1016/j.cell.2014.03.001.
- [18] J.D. Sweatt, Neuroscience. Epigenetics and cognitive aging., *Science.* 328 (2010) 701–2. doi:10.1126/science.1189968.
- [19] A. D'Urso, J.H. Brickner, Mechanisms of epigenetic memory, *Trends Genet.* 30 (2014) 230–236. doi:10.1016/j.tig.2014.04.004.
- [20] M.R. Penner, T.L. Roth, C. a Barnes, J.D. Sweatt, An epigenetic hypothesis of aging-related cognitive dysfunction., *Front. Aging Neurosci.* 2 (2010) 9. doi:10.3389/fnagi.2010.00009.

Punto 6

- [21] S.J. Lupien, B.S. McEwen, M.R. Gunnar, C. Heim, Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition., *Nat. Rev. Neurosci.* 10 (2009) 434–45. doi:10.1038/nrn2639.
- [22] B.B. Griffiths, R.G. Hunter, Neuroepigenetics of stress., *Neuroscience.* 275 (2014) 420–35. doi:10.1016/j.neuroscience.2014.06.041.
- [23] C. Sandi, J. Haller, Stress and the social brain: behavioural effects and neurobiological mechanisms, *Nat. Rev. Neurosci.* 16 (2015) 290–304. doi:10.1038/nrn3918.
- [24] B.S. McEwen, N.P. Bowles, J.D. Gray, M.N. Hill, R.G. Hunter, I.N. Karatsoreos, et al., review Mechanisms of stress in the brain, 18 (2015). doi:10.1038/nn.4086.

Punto 7



Universidad de Buenos Aires
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales
Departamento de Química Biológica



- [25] E. Heard, R. a Martienssen, Transgenerational epigenetic inheritance: myths and mechanisms., *Cell*. 157 (2014) 95–109. doi:10.1016/j.cell.2014.02.045.
- [26] T. Klengel, B.G. Dias, K.J. Ressler, Models of Intergenerational and Transgenerational Transmission of Risk for Psychopathology in Mice, *Neuropsychopharmacology*. (2015) 1–13. doi:10.1038/npp.2015.249.
- [27] T.L. Bale, Epigenetic and transgenerational reprogramming of brain development, *Nat. Rev. Neurosci*. 16 (2015) 332–344. doi:10.1038/nrn3818.

Punto 8

- [28] M. Loi, L. Del Savio, E. Stupka, Social Epigenetics and Equality of Opportunity, *Public Health Ethics*. 6 (2013) 142–153. doi:10.1093/phe/pht019.
- [29] a Hoffmann, D. Spengler, DNA memories of early social life., *Neuroscience*. 264 (2014) 64–75. doi:10.1016/j.neuroscience.2012.04.003.
- [30] H. Tost, F.A. Champagne, A. Meyer-lindenberg, Environmental influence in the brain , human welfare and mental health, *Nat. Neurosci*. 18 (2015) 4121–4131. doi:10.1038/nn.4108.
- [31] M. a Rothstein, Y. Cai, G.E. Marchant, The ghost in our genes: legal and ethical implications of epigenetics., *Health Matrix Clevel*. 19 (2009) 1–62

Dr. Marcelo Marti
DIRECTOR
Dpto. QUÍMICA BIOLÓGICA
FCEyN-U.B.A.
VºBº Del Departamento

VºBº de la Subcomisión de Doctorado

Dr. JUAN CARLOS CALVO

Firma de los Responsables

EDUARDO T. CÁDIZ