

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM BIOQUÍMICA**

DISCIPLINA: BQA 4221000 INTERAÇÃO NEURO-INMUNO-ENDOCRINAS

Categoría: Doctorado y Maestría: Formación Específica (Mestrado e Doutorado: formação específica).

DIRECTORES Postgrado argentino (Coordenadores)

Prof. Susana E. Rubiales de Barioglio

Dra. Bioquímica

Profesora Asociada (DE) – Investigadora Independiente

Depto. de Farmacología – IFEC. Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. Argentina

Prof. German A. Roth

Dr. Química Biológica

Profesor Titular Plenario (DE) – Investigador Principal

Depto. de Química Biológica – CIQUIBIC. Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. Argentina.

COORDINADOR Postgrado brasileño

Prof. Alexandra Susana Latini

Dra. Bioquímica

Profesora Adjunta (DE) – Becario de Productividad en Pesquisa del CNPq

Laboratório de Bioenergética e Estresse Oxidativo, Departamento de Bioquímica, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis – SC, Brasil.

COLABORADORES:

Prof. Teresa Nieves Scimonelli

Dra. Ciencias Biológicas

Profesora Adjunta (DE) – Investigadora Independiente

Depto. de Farmacología – IFEC. Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. Argentina.

Prof. Liliana M. Cancela

Dra. Bioquímica

Profesora Asociada (DE) - Investigadora Independiente

Depto. de Farmacología – IFEC. Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. Argentina.

Dr. Carlos R. Mas

Dr. Ciencias Químicas

Profesional Técnico Principal

Depto. de Química Biológica – CIQUIBIC. Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. Argentina.

Prof. Carina Porporatto
Dra. Ciencias Químicas
Profesora Adjunta (DS) – Investigador Asistente
Instituto AP de Ciencias Básicas y Aplicadas. Universidad Nacional de Villa María.

OBJETIVOS

El presente curso pretende actualizar los conocimientos acerca de la comunicación bidireccional que existe entre los sistemas nervioso, endocrino e inmune y la influencia que tiene esta interrelación sobre procesos fisiológicos y patológicos. Durante el desarrollo del curso se considerarán primeramente, aspectos generales de los sistemas involucrados. Luego en cada sesión se analizará la participación de los mencionados sistemas en diversos procesos fisiológicos o patológicos tales como comportamiento, memoria, estrés, adicción a drogas, desarrollo de procesos autoinmunes, secreción de hormonas, etc. Incluye clases teóricas acerca de estos temas, y seminarios de análisis bibliográfico de los mismos a cargo de los alumnos. El curso será complementado con una revisión de las principales técnicas aplicadas al estudio de los procesos anteriormente mencionados. El presente curso se realiza dentro del marco del Programa de Fortalecimiento de Centros Asociados de Posgrado Brasil/Argentina subvencionado por CAPES/SPU (Proyecto 01/08).

O presente curso tem como objetivo a atualização dos conhecimentos da comunicação entre os sistemas nervoso, endócrino e imune, e o impacto da inter-relação desses sistemas com diversos processos fisiológicos e patológicos. Durante o curso serão considerados, os aspectos gerais dos diferentes sistemas envolvidos. Posteriormente, será discutida a participação desses sistemas em processos tais como comportamento, memória, estresse, drogas, o desenvolvimento de processos auto-imunes, secreção de hormônios, etc. Em cada encontro, serão incluídas palestras, seminários e análises bibliográficas dos assuntos envolvidos no curso, atividade esta que estará a cargo dos alunos. O curso será complementado por uma revisão das principais técnicas aplicadas ao estudo dos processos acima mencionados.

Finalmente, este curso é realizado no âmbito da cooperação internacional fomentada pelo CAPES/SPU (Project 0107).

EMENTA

Bases funcionais e estruturais do sistema imune. Imunidade inata. Imunidade adaptativa. Polarização das respostas. Imunidade das mucosas, resposta inflamatória e respostas imunes induzidas por estresse. Controle neuroendócrino da função imunológica. Mensageiros químicos envolvidos em interações neuroimuno-endócrinas. Ativação do eixo hipotálamo-hipofise-adrenal por citocinas. Inflamação, mudanças comportamentais e depressão. A Grelina no sistema nervoso central. Grelina, imunidade e motivação. Interações neuro-imune-endócrinas e drogas de abuso. Interações neuro-imune-endócrinas e doenças auto-imunes e do sistema nervoso central. Técnicas aplicadas ao estudo de processos endócrinos e neuro-imunes.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Clases: Lunes a Viernes 9-12 hs y 14-17 hs.
Fecha de iniciación: a confirmar

Fecha de finalización: a confirmar
Nº total de horas: 30

Cronograma de actividades

Aulas: segunda a sexta-feira 9-12 e 14-17 hs.

Data de início: a confirmar

Data de conclusão: a confirmar

Nº total de horas: 30

Nº créditos: 2 (dois)

PROGRAMA

DIA 1

15:00 - 15:15 hs. Dra. Susana E. Rubiales
Presentación del Curso (Apresentação do Curso):

15:20 - 16:20 hs. Dra. Carina Porporatto
Bases funcionales y estructurales del sistema inmune. Inmunidad Innata: células, citocinas y receptores de patrones de reconocimiento. Inmunidad adaptativa: respuestas efectoras. Polarización de las respuestas. Interacción neuroendocrina e inmune: Inmunidad de mucosas, respuesta inflamatoria y respuestas inmunes inducidas por estrés. Control neuroendocrino de la función inmune.

Bases funcionais e estruturais do sistema imune. Imunidade inata: células, citocinas e receptores de padrões de reconhecimento. Imunidade adaptativa: respostas efectoras. Polarização das respostas. Interação neuro-endócrina e imune: imunidade das mucosas, resposta inflamatória e respostas imunes induzidas por estresse. Controle neuroendócrino da função imunológica.

16:50 - 18:00 hs. Dra. Teresa N. Scimonelli
Mensajeros químicos involucrados en las interacciones neuroinmuno-endocrinas: Neurotransmisores, péptidos, hormonas y citocinas. Activación del eje hipotálamo-hipofiso-adrenal por citocinas.

Mensageiros químicos envolvidos em interações neuroinmuno-endocrinas: Neurotransmissores, peptídeos, hormônios e citocinas. Ativação do eixo hipotálamo-hipofise-adrenal por citocinas.

DIA 2

09:00 - 10:30 hs. Dra. Teresa N. Scimonelli
Desde la inflamación a cambios comportamentales y depresión: Cuando el sistema inmune subyuga al cerebro. Modulación por melanocortinas de los efectos de IL-1beta en el sistema nervioso central.

Da inflamação a mudanças comportamentais e depressão: Quando o sistema imunológico subjuga o cérebro. Modulação dos efeitos da IL-1beta no sistema nervoso central por melanocortinas.

- 11:00 -12:00 hs. Dra. Teresa N. Scimonelli
Actividad grupal (Atividade grupal).
- 15:00 - 16:30 hs. Dra. Susana E. Rubiales.
La ingesta como modelo de interacción neuroendocrina. Centros y señales involucradas.

A ingesta como um modelo de interação neuroendócrina. Centros e sinais envolvidos.
- 17:00 -18:00 hs. Dra. Susana E. Rubialesi
Actividad grupal (Atividade grupal).

DIA 3

- 09:00 - 10:15 hs. Dra. Susana E. Rubiales.
La Grelina en el sistema nervioso central. Síntesis y receptores. Efectos sobre memoria y ansiedad. Grelina e inmunidad. Grelina y motivación.

A Grelina no sistema nervoso central. Síntese e receptores. Efeitos sobre a memória e a ansiedade. Grelina e imunidade. Grelina e motivação.
- 10:45 - 12:00 hs. Dra. Liliana M. Cancela
Drogas de abuso y estrés.

Drogas de abuso e estresse.
- 15:00 - 16:30 hs. Dra. Liliana M. Cancela
Interacciones neuroinmunoendocrinas y drogas de abuso

Interações neuro-imune-endócrinas e drogas de abuso.
- 17:00 -18:00 hs. Dra. Susana E. Rubiales y Dra. Liliana M. Cancela
Actividad grupal (Atividade grupal).

DIA 4

- 09:00 - 10:30 hs. Dra. Carina Porporatto.
Técnicas aplicadas al estudio de los procesos neuroinmuno-endocrinos. Citometría de flujo. Estructura de un citómetro. Aplicaciones de la Citometría de Flujo. Inmunofenotipificación. Determinaciones intracelulares. Evaluación de ciclo celular y apoptos. Proliferación celular. Separación de células.

Técnicas aplicadas ao estudo de processos endócrinos e neuro-imunes. Citometria de fluxo. Estrutura de um citómetro. Aplicação da citometria de fluxo. Inmunofenotipificação. Determinações intracelulares. Avaliação do ciclo celular e apoptose. Proliferação celular. Separação de células.
- 11:00 - 12:00 hs. Dr. German A. Roth
Interacciones neuroinmunoendocrinas y patologías autoinmunes del sistema nervioso central: bases funcionales y estructurales del sistema nervioso, inmune y endocrino relacionadas a procesos autoinmunes del SNC.

Interações neuro-imune-endócrinas e doenças auto-imunes e do sistema nervoso central: Bases funcionais e estruturais dos sistemas nervoso, imunológico e endócrino relacionado a processos auto-imune no SNC.

15:00 - 16:00 hs. Dr. German A. Roth
Interacciones neuroinmunoendocrinas en patologías autoinmunes humanas: Esclerosis múltiple.

Interações neuro-imune-endócrinas em doenças auto-imunes em humanos: esclerose múltipla.

16:30 - 18:00 hs. Dr. German A. Roth
Estudios de procesos neuroinmunoendocrinos en modelos experimentales de autoinmunidad: Encefalomiелitis autoinmune experimental.

Estudos de processos neuro-imune-endócrinos em modelos experimentais de auto-imunidade: Encefalomiелite auto-imune experimental.

DIA 5

09:00 - 10:15 hs. Dr. Carlos R. Mas
Técnicas modernas de Microscopía: Metodologías de la microscopía óptica. Conceptos de resolución, métodos de contraste, rango resolución en tiempo y espacio de las microscopias.

Técnicas modernas de Microscopia: Metodologias de microscopia óptica. Conceitos de resolução, métodos de contraste, intervalo de resolução no tempo e no espaço nas microscopias.

10:45 - 12:00 hs. Dr. Carlos R. Mas
Principales métodos de microscopias de fluorescencia: Microscopia Confocal de uno y dos fotones, FRET, FRAP, FCS, FLIP, 4Pi y sus aplicaciones. Últimos avances en cuanto a resolución óptica y la tendencia actual hacia la nanoscopia de fluorescencia.

Principais métodos de microscopia fluorescente: Microscopia Confocal de um e dois fótons, FRET, FRAP, FCS, FLIP, 4Pi e suas aplicações. Últimos avanços na resolução óptica e tendência atual ao uso da nanoscopia de fluorescência.

14:00 - 17:00 Dr. German A. Roth
Presentaciones de los proyectos de investigación de la tesis a cargo de los alumnos.

Apresentações de projetos de pesquisa realizados por estudantes de doutorado.

BIBLIOGRAFIA

Anisman H, Merali Z, Hayley S. Sensitization associated with stressors and cytokine treatments. Brain Behav Immun. 2003 Apr;17(2):86-93.

- Arancibia SA, Beltrán CJ, Aguirre IM, Silva P, Peralta AL, Malinarich F, Hermoso MA. Toll-like receptors are key participants in innate immune responses. *Biol Res.* 2007;40(2):97-112.
- Assis MA, Collino C, Figuerola Mde L, Sotomayor C, Cancela LM. Amphetamine triggers an increase in met-enkephalin simultaneously in brain areas and immune cells. *J Neuroimmunol.* 2006 Sep;178(1-2):62-75.
- Assis MA, Pacchioni AM, Collino C, Paz MC, Sotomayor C, Basso AM, Cancela LM. A dopamine mechanism is implied in the acquisition and expression of amphetamine and stress-induced effects observed in the lymphocyte subpopulations. *Eur J Pharmacol.* 2008 Apr 28;584(2-3):405-14.
- Baldanzi G, Filigheddu N, Cutrupi S, Catapano F, Bonisconi S, Fubini A, Malan D, Baj G, Granata R, Broglio F, Papotti M, Surico N, Bussolino F, Isgaard J, Deghenghi R, Sinigaglia F, Prat M, Muccioli G, Ghigo E, Graziani A. Ghrelin and des-acyl ghrelin inhibit cell death in cardiomyocytes and endothelial cells through ERK1/2 and PI 3-kinase/AKT. *J Cell Biol.* 2002 Dec 23;159(6):1029-37.
- Barton GM. A calculated response: control of inflammation by the innate immune system. *J Clin Invest.* 2008 Feb;118(2):413-20.
- Boldyrev AA, Carpenter DO, Johnson P. Emerging evidence for a similar role of glutamate receptors in the nervous and immune systems. *J Neurochem.* 2005 Nov;95(4):913-8.
- Butts CL, Shukair SA, Duncan KM, Harris CW, Belyavskaya E, Sternberg EM. Evaluation of steroid hormone receptor protein expression in intact cells using flow cytometry. *Nucl Recept Signal.* 2007 Aug 3;5:e007.
- Callewaere C, Banisadr G, Rostène W, Parsadaniantz SM. Chemokines and chemokine receptors in the brain: implication in neuroendocrine regulation. *J Mol Endocrinol.* 2007 Mar;38(3):355-63.
- Camino JE, Gualillo O, Lago F, Otero M, Blanco M, Gallego R, Garcia-Caballero T, Goldring MB, Casanueva FF, Gomez-Reino JJ, Dieguez C. The endogenous growth hormone secretagogue (ghrelin) is synthesized and secreted by chondrocytes. *Endocrinology.* 2005 Mar;146(3):1285-92.
- Cardoso WV, Whitsett JA. Resident cellular components of the lung: developmental aspects. *Proc Am Thorac Soc.* 2008 Sep 15;5(7):767-71.
- Cariboni A, Hickok J, Rakic S, Andrews W, Maggi R, Tischkau S, Parnavelas JG. Neuropilins and their ligands are important in the migration of gonadotropin-releasing hormone neurons. *J Neurosci.* 2007 Feb 28;27(9):2387-95.
- Carrillo-Esper R. [Innate immunity, Toll receptor and sepsis] *Cir Cir.* 2003 May-Jun;71(3):252-8.
- Chakravarty S, Herkenham M. Toll-like receptor 4 on nonhematopoietic cells sustains CNS inflammation during endotoxemia, independent of systemic cytokines. *J Neurosci.* 2005 Feb 16;25(7):1788-96.
- Choi J, Koh S. Role of brain inflammation in epileptogenesis. *Yonsei Med J.* 2008 Feb 29;49(1):1-18.
- Dalm VA, van Hagen PM, van Koetsveld PM, Achilefu S, Houtsmuller AB, Pols DH, van der Lely AJ, Lamberts SW, Hofland LJ. Expression of somatostatin, cortistatin, and somatostatin receptors in human monocytes, macrophages, and dendritic cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003 Aug;285(2):E344-53.
- Ditamo Y, Degano AL, Maccio DR, Pistoiresi-Palencia MC, Roth GA. Age-related changes in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Immunol Cell Biol.* 2005 Feb;83(1):75-82.
- Ellis S, Mouihate A, Pittman QJ. Early life immune challenge alters innate immune responses to lipopolysaccharide: implications for host defense as adults. *FASEB J.* 2005 Sep;19(11):1519-21.

- Eskandari F, Webster JI, Sternberg EM. Neural immune pathways and their connection to inflammatory diseases. *Arthritis Res Ther.* 2003;5(6):251-65. Epub 2003 Sep 23.
- Felger JC, Alagbe O, Hu F, Mook D, Freeman AA, Sanchez MM, Kalin NH, Ratti E, Nemeroff CB, Miller AH. Effects of interferon-alpha on rhesus monkeys: a nonhuman primate model of cytokine-induced depression. *Biol Psychiatry.* 2007 Dec 1;62(11):1324-33.
- Ferbas J, Thomas J, Hodgson J, Gaur A, Casadevall N, Swanson SJ. Feasibility of a multiplex flow cytometric bead immunoassay for detection of anti-epoetin alfa antibodies. *Clin Vaccine Immunol.* 2007 Sep;14(9):1165-72.
- Garzón R, Soriano SF, Rodríguez-Frade JM, Gómez L, Martín de Ana A, Sánchez-Gómez M, Martínez-A C, Mellado M. CXCR4-mediated suppressor of cytokine signaling up-regulation inactivates growth hormone function. *J Biol Chem.* 2004 Oct 22;279(43):44460-6.
- Gaufo GO, Diamond MC. Prolactin increases CD4/CD8 cell ratio in thymus-grafted congenitally athymic nude mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996 Apr 30; 93(9):4165-9.
- Guillemin GJ, Brew BJ. Microglia, macrophages, perivascular macrophages, and pericytes: a review of function and identification. *J Leukoc Biol.* 2004 Mar;75(3):388-97. Epub 2003 Nov 11.
- Gurley C, Nichols J, Liu S, Phulwani NK, Esen N, Kielian T. Microglia and Astrocyte Activation by Toll-Like Receptor Ligands: Modulation by PPAR-gamma Agonists. *PPAR Res.* 2008; 2008:453120.
- Herath S, Fischer DP, Werling D, Williams EJ, Lilly ST, Dobson H, Bryant CE, Sheldon IM. Expression and function of Toll-like receptor 4 in the endometrial cells of the uterus. *Endocrinology.* 2006 Jan;147(1):562-70.
- Hommel JD, Trinko R, Sears RM, Georgescu D, Liu ZW, Gao XB, Thurmon JJ, Marinelli M, DiLeone RJ. Leptin receptor signaling in midbrain dopamine neurons regulates feeding. *Neuron.* 2006 Sep 21;51(6):801-10.
- Ishida M, Takahashi W, Itoh S, Shimodaira S, Maeda S, Arita J. Estrogen actions on lactotroph proliferation are independent of a paracrine interaction with other pituitary cell types: a study using lactotroph-enriched cells. *Endocrinology.* 2007 Jul;148(7):3131-9.
- Itakura E, Odaira K, Yokoyama K, Osuna M, Hara T, Inoue K. Generation of transgenic rats expressing green fluorescent protein in S-100beta-producing pituitary folliculo-stellate cells and brain astrocytes. *Endocrinology.* 2007 Apr;148(4):1518-23.
- Jack CS, Arbour N, Manusow J, Montgrain V, Blain M, McCrea E, Shapiro A, Antel JP. TLR signaling tailors innate immune responses in human microglia and astrocytes. *J Immunol.* 2005 Oct 1;175(7):4320-30.
- Javid B, MacAry PA, Lehner PJ. Structure and function: heat shock proteins and adaptive immunity. *J Immunol.* 2007 Aug 15;179(4):2035-40.
- Kavelaars A, Cobelens PM, Teunis MA, Heijnen CJ. Changes in innate and acquired immune responses in mice with targeted deletion of the dopamine transporter gene. *J Neuroimmunol.* 2005 Apr;161(1-2):162-8.
- Konat GW, Kielian T, Marriott I. The role of Toll-like receptors in CNS response to microbial challenge. *J Neurochem.* 2006 Oct;99(1):1-12. PMID: 16899072
- Krumbholz M, Theil D, Cepok S, Hemmer B, Kivisäkk P, Ransohoff RM, Hofbauer M, Farina C, Derfuss T, Hartle C, Newcombe J, Hohlfeld R, Meinl E. Chemokines in multiple sclerosis: CXCL12 and CXCL13 up-regulation is differentially linked to CNS immune cell recruitment. *Brain.* 2006 Jan;129(Pt 1):200-11.
- Landau AM, Luk KC, Jones ML, Siegrist-Johnstone R, Young YK, Kouassi E, Rymar VV, Dagher A, Sadikot AF, Desbarats J. Defective Fas expression exacerbates

- neurotoxicity in a model of Parkinson's disease. *J Exp Med*. 2005 Sep 5;202(5):575-81.
- Ligier S, Sternberg EM. Neuroendocrine host factors and inflammatory disease susceptibility. *Environ Health Perspect*. 1999 Oct;107 Suppl 5:701-7.
- Morale MC, Batticane N, Gallo F, Barden N, Marchetti B. Disruption of hypothalamic-pituitary-adrenocortical system in transgenic mice expressing type II glucocorticoid receptor antisense ribonucleic acid permanently impairs T cell function: effects on T cell trafficking and T cell responsiveness during postnatal development. *Endocrinology*. 1995 Sep;136(9):3949-60.
- Rittner HL, Machelska H, Stein C. Leukocytes in the regulation of pain and analgesia. *J Leukoc Biol*. 2005 Dec;78(6):1215-22. Epub 2005 Oct 4.
- Rogers J, Strohmeyer R, Kovelowski CJ, Li R. Microglia and inflammatory mechanisms in the clearance of amyloid beta peptide. *Glia*. 2002 Nov;40(2):260-9.
- Song JH, Wang CX, Song DK, Wang P, Shuaib A, Hao C. Interferon gamma induces neurite outgrowth by up-regulation of p35 neuron-specific cyclin-dependent kinase 5 activator via activation of ERK1/2 pathway. *J Biol Chem*. 2005 Apr 1;280(13):12896-901.
- Steiner AA, Chakravarty S, Rudaya AY, Herkenham M, Romanovsky AA. Bacterial lipopolysaccharide fever is initiated via Toll-like receptor 4 on hematopoietic cells. *Blood*. 2006 May 15;107(10):4000-2.
- Sternberg EM. Neural regulation of innate immunity: a coordinated nonspecific host response to pathogens. *Nat Rev Immunol*. 2006 Apr;6(4):318-28.
- Sternberg EM. Neuroendocrine regulation of autoimmune/inflammatory disease. *J Endocrinol*. 2001 Jun;169(3):429-35.
- Tait AS, Butts CL, Sternberg EM. The role of glucocorticoids and progestins in inflammatory, autoimmune, and infectious disease. *J Leukoc Biol*. 2008 Oct;84(4):924-31. Epub 2008 Jul 29.
- Tilg H, Moschen AR. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance. *Mol Med*. 2008 Mar-Apr;14(3-4):222-31.
- Urtishak SL, McKenna EA, Mastro AM. Prolactin and prolactin receptor expression in rat, small intestine, intraepithelial lymphocytes during neonatal development. *Dev Immunol*. 2001; 8(3-4):319-30.
- Vidović A, Vilibić M, Sabioncello A, Gotovac K, Rabatić S, Folnegović-Smalc V, Dekaris D. Circulating lymphocyte subsets, natural killer cell cytotoxicity, and components of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in Croatian war veterans with posttraumatic stress disorder: cross-sectional study. *Croat Med J*. 2007 Apr;48(2):198-206.
- Yang J, Yang P, Tezel G, Patil RV, Hernandez MR, Wax MB. Induction of HLA-DR expression in human lamina cribrosa astrocytes by cytokines and simulated ischemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001 Feb;42(2):365-71.
- Young SH, Antonini JM, Roberts JR, Erdely AD, Zeidler-Erdely PC. Performance evaluation of cytometric bead assays for the measurement of lung cytokines in two rodent models. *J Immunol Methods*. 2008 Feb 29;331(1-2):59-68.
- Zhang M, Yuan F, Chen H, Qiu X, Fang W. Effect of exogenous ghrelin on cell differentiation antigen 40 expression in endothelial cells. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2007 Dec;39(12):974-81.