

CURRICULUM VITAE

Prof. Dr. Alejandro Federico DE NICOLA

- **Titulos Universitarios : Medico**, Facultad de Medicina, UBA (1961).
- **Doctor en Medicina ,UBA.** Tesis Doctoral aprobada con sobresaliente en 1971 en la Facultad de Medicina, UBA . Tema: “ Biosíntesis de esteroides y regulación de la función suprarrenal en ratas con regeneración suprarrenal”.
- **Lugar de trabajo :** Laboratorio de Bioquímica Neuroendocrina, Instituto de Biología y Medicina Experimental (UBA/CONICET) y Departamento de Bioquímica Humana, Facultad de Medicina UBA.
- **Dirección laboral :** Obligado 2490, 1428 Capital federal.
- **Tel:** 4783-2869, int. 251 (oficina) int. 220 (secretaria) **FAX:** 4786-2564
- **E-mail :** alejandrodenicola@gmail.com
- **Cargos y funciones actuales :**
- Investigador Superior del CONICET
- Profesor Emérito, Facultad de Medicina, UBA.
- Miembro del Consejo de Administración de la Fundación Instituto de Biología y Medicina Experimental.
- Académico Titular de la Academia Nacional de Medicina.
- Miembro del CODEP del Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, UBA.
- Miembro de la Comisión de Doctorado III de la Facultad de Medicina, UBA.
- Factor H de Scopus : 29 (2013).

ANTECEDENTES EN TAREAS DESARROLLADAS EN ÁMBITOS CIENTÍFICOS NACIONALES Y EXTRANJEROS .

a. Antecedentes administrativos, académicos y de gestión :

1. Miembro de la Comisión Asesora de Medicina del CONICET (1982-1983 , 1989-1990).
2. Presidente de la Comisión Asesora de Medicina del CONICET(1991; 2002-2003).
3. Miembro de la Junta de Calificación y Promoción del CONICET (2003 - 2005).
3. Investigador Superior del CONICET (1988 al presente).
4. Presidente de la Fundación Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME) (2002 -2010).
5. Director del Instituto de Biología y Medicina Experimental (2002-2008).
7. Jefe del Laboratorio de Bioquímica Neuroendocrina del IBYME (1970 al presente).

8. Miembro del Directorio del CONICET (1991-1993).
9. Vicepresidente 1ro. del CONICET (1994 a Julio 1996).
10. Miembro Asesor de la Secretaria de Ciencia y Técnica, Facultad de Medicina, UBA (1998 al presente).
11. Miembro del Comité de Premios y Becas de LALCEC (1998 al presente).
12. Presidente de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica (2007).
13. Miembro de la Comisión de Premios de la Academia Nacional de Medicina (2011 al presente)).
14. Miembro de la Comisión de Preadjudicación de la Academia Nacional de Medicina (2011 al presente).
15. Miembro del Consejo Directivo del Instituto de Biología y medicina Experimental (2011- al presente).
16. Miembro del Consejo Directivo del Instituto de Medicina Experimental (IMEX)-CONICET (2012).
17. Asesor de la Asociación de estudiantes por la Ciencia de la Facultad de Medicina de la UBA. (2011)
18. Tesorero de la Fundación Cherny (2000).

b. Experiencia Internacional :

1. Fellow de la Worcester Foundation for Experimental Biology, Massachusetts, U.S.A. (1964).
2. Fellow del Syntex Research Center, Palo Alto, California, U.S.A. (1965).
3. Fellow del Dept. of Biochemistry, McGill University, Montreal, Canada (1966).
4. Visiting Scientist, Institute of Animal Physiology, Babraham, Cambridge, U.K. (1970).
5. Visiting Scientist, Centre Hospitalier d'Université Laval, Quebec, Canada (1982).
6. Visiting Scientist, National Institutes of Mental Health, Bethesda, Maryland, U.S.A. (1991).
7. Visiting Scientist, Laboratory of Neuroendocrinology, The Rockefeller University, New York, U.S.A. (1979, 1980, 1985, 1987, 1990, 1992, 1994, 1997).
8. Visiting Scientist, Leiden/Amsterdam Center for Drug Research, Medical Pharmacology, University of Leiden, The Netherlands (1993, 1995, 1997).

c. Miembro de Comites Editoriales:

1. Cellular and Molecular Neurobiology (NIH, USA) Associate Editor (desde 1995).
2. Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology (France) Associate Editor (1995- 2008).
3. Member Board de Hormone Research and Clinical Investigation (Alemania, desde 2009).

ANTECEDENTES DOCENTES :

1. Ayudante de Segunda Honorario de Fisiología Humana, Facultad de Medicina, UBA (1957-1958).
2. Profesor Asistente de Bioquímica, Allan Memorial Institute, McGill University, Montreal, Canada (1967-1969)

3. Docente Autorizado de Bioquímica, Facultad de Medicina, UBA (1971-1986).
4. Profesor Visitante, The Rockefeller University, New York, U.S.A. (1980).
5. Profesor Titular de Bioquímica Humana, Facultad de Medicina, UBA (1987-2003).
6. Director del Departamento de Bioquímica Humana, Facultad de Medicina, UBA (1993-1999; 2004-2005).
7. Profesor Consulto Titular, Facultad de Medicina, UBA (2003).
8. Profesor Emérito de la UBA (2004 al presente)
9. Profesor de la Internacional Magíster in Biomedical Sciences (Facultades de Medicina Y Farmacia y Bioquímica de la UBA y Albert Ludwig University de Freiburg, Alemania).

JURADO DE TESIS DOCTORALES (a partir de 2007)

Jurado de la tesis Doctoral de la Bioq. Maria Florencia Coronel, Facultad de Medicina , Universidad Austral. 13 de Diciembre 2007.

Jurado de la tesis Doctoral de la Lic. Cecilia Colonna, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA. 2007.

Jurado de la tesis Doctoral de la Lic. Maria Cecilia Botino, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA. 22 de Setiembre 2008.

Jurado de la tesis Doctoral del Lic. Dario R. Lemos, Facultad de Medicina, UBA. 6 de Marzo 2008.

Jurado de la tesis Doctoral de la Lic. Marina Vacotto, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA. 10 de Junio 2008.

Jurado de la tesis Doctoral del Lic. Jorge A. Rodriguez, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA. 3 de Junio 2008.

Jurado de la tesis Doctoral de la Lic.. Mariana Caruso, Facultad de Medicina, UBA. 17 de Noviembre 2008.

Jurado de la Tesis del Lic. Sebastian Giusti, Facultad de Ciencias Exactas y naturales, UBA. 19 Octubre 2009.

Jurado de la tesis de la Lic. Marina Fernandez, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA, 23 de Febrero 2009.

Jurado de la tesis del Lic. Pablo Mele, Facultad de Medicina, UBA .3 de Diciembre de 2009.

Jurado de la Tesis de la Bioq. Laura Tomasz, Facultad de Medicina, UBA, 22 de Diciembre de 2009.

Jurado de la Tesis Doctoral de la Lic. Maria Marta Bonaventura, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA, 30 de Marzo de 2010.

Jurado de la Tesis Doctoral de la Bioq. Sandra Cristina Zarate, Facultad de Medicina, UBA, 8 de Abril de 2010.

Jurado de la Tesis Doctoral de la Bioq. Marina Ceresetto, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA, 15 de Marzo de 2010.

Jurado de la Tesis de Magíster de la UBA de la Bioq. Lorena Sambucco, en la Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA, 17 de diciembre de 2010.

Jurado de la Tesis de la Biol. Georgina Renard, Facultad de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, Universidad Nacional de Córdoba, 19 de Febrero de 2010.

Jurado de la Tesis de Magíster de la Médica Laura Caltana, Maestría Internacional en Ciencias Biomédicas. 20 de setiembre de 2011.

PREMIOS Y DISTINCIONES

1. Diploma de Honor, Facultad de Medicina, Univ. Buenos Aires (1967).
2. Premio de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo (1973).
3. Premio de la Fundación Maissa, Argentina (1976).
4. Premio de la Fundación Staffieri, Rosario, Argentina (1978).
5. Premio Botaro, Academia Nacional de Medicina (1979)
6. John Simon Guggenheim Memorial Fellowship, U.S.A. (1979).
7. Miembro Correspondiente de la Sociedad Chilena de Endocrinología (1980).
7. Premio Vilfrid Baron, Argentina-North American Association (1984).
8. Premio CEDIQUIFA en Farmacología (1994).
10. Miembro Honorario de la Sociedad de Biología de Tucumán (1995).
11. Académico Correspondiente de la Academia de Ciencias Médicas de Córdoba (1998).
12. Premio Ranwell Caputto en Neuroquímica, Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales (1999).
13. Premio Bernardo Houssay de la Secty a la trayectoria en Ciencias Médicas (2003).
14. Diploma al Mérito de la Fundación Konex en Ciencias Biomédicas Básicas (2003).
15. Premio Konex de Platino en Ciencias Biomédicas Básicas (2003).
16. Premio al Mérito de la Fundación Florencio Fiorini (2003).
17. Premio a la Trayectoria, Facultad de Medicina, UBA (2006).
18. Miembro Extraordinario de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica (2008).
19. Académico Titular de la Academia Nacional de Medicina (2009).
20. Premio "Reconocimiento a la Excelencia en la Investigación" otorgado por la Facultad de Medicina, UBA, 9 de Noviembre de 2011.

FORMACIÓN DE RECURSOS HUMANOS

1. Tesis Doctorales dirigidas y aprobadas con Sobresaliente

1. Osvaldo Fridman, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA (1978).
2. Claudia Heller, Facultad de Medicina ,UBA (1983).
3. Hector Coirini, Facultad de Ciencias Exactas, UBA (1984).
4. Liliana Weisenberg, Facultad de Ciencias Exactas , UBA (1985).
5. Eduardo Orti, Facultad de Ciencias Exactas, UBA (1985).
6. Ana Maria Magarinos, Facultad de Farmacia y Bioquímica., UBA (1988).
7. Daniel F. Moses, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales ,UBA (1991).
8. Ester Pardes, Facultad de Medicina ,UBA (1993).
9. Gerardo Piroli, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA (1994)
10. Monica Ferrini, Facultad de Farmacia y Bioquímica , UBA (1995).
11. Claudia Grillo, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA (1996).
12. Susana Gonzalez, Facultad de Medicina , UBA (1997).
13. Claudia Gonzalez Deniselle, Facultad de Medicina, UBA (2000).
14. Florencia Labombarda, Facultad de Medicina, (2003)
15. Luciana Pietranera, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA (2004)..
16. Yanina Revsin, Dep. of Medical Pharmacology, University of Leiden, Holanda (2008).
17. Laura Garay, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA (2008).
18. Maria Meyer, Facultad de Medicina, UBA (2012).

2. Dirección de Tesis en realización .

1. María Elvira Brocca, Facultad de Medicina, UBA (2012).

3. Becarios otorgados por instituciones académicas : Total 24. Actuales: ,
 María Meyer (Beca Bunge y Born), María Elvira Brocca (Beca FONCYT).

DIRECTOR DE TESINAS APROBADAS

1. Lic. Yanina Revsin

Tesis de Licenciatura. Título: Alteraciones neuroquímicas ligadas a la diabetes mellitus experimental. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA.
 Sobresaliente (2000).

2. Lobke Gierman

Tesina de Grado. Título: Beneficial therapeutic effect of pretreatment with progesterone and 17 β estradiol in the mouse experimental autoimmune encephalomyelitis model of multiple sclerosis. Biomedical Sciences, Radboud University Nijmegen
 Holanda (2007).

3. Sigrun Schmahlling

Intership

Título: Effects of progestagens in the spinal cord of the Wobbler mouse- a model of motoneuron degeneration. Freie Universität Berlin, Alemania (2008).

4. Médica Silvia Noemi Carrasco

Tesis para acceder al título de Especialista en Endocrinología Ginecológica y de la Reproducción. Título: Neuroesteroides y esteroides neuroactivos: biosíntesis, mecanismos de acción y sus aplicaciones médicas.

Universidad Favaloro (2005).

Calificación: sobresaliente.

5. Medica Gisella Gargiulo

Tesis para acceder al título de Magister en Psiconeurofarmacología Clínica.

Título: Relevancia del daño molecular en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica tratados con progesterona Instituto Universitario de Ciencias de la salud, Facultad de Medicina (2008).

Calificación: sobresaliente

6. Natalie Eikelenboom

Tesina de Grado

Título: Efecto de esteroides neuroactivos sobre la médula espinal. Biomedical Sciences, Radboud University Nijmegen

Holanda (2009).

7. Bernice van den Bedem

Tesina Intership

Título: The role of the mineralocorticoid receptor and the neuroprotection of alpha estradiol in a model of hipertensión.

Biomedical Sciences, Radboud University Nijmegen

Holanda (2009).

8. Victoria Tuengler

Tesis de Magister

Título: Progesterona effects on demyelination of the spinal cord in experimental autoimmune encephalomyelitis and lysophosphatidylcholine-lesioned mice.

Maestría Internacional entre las Facultades de Medicina y Farmacia y Bioquímica, UBA y Alber Ludwig University de Alemania. (2010)

OTROS ANTECEDENTES

Actividades de transferencia : Convenios Internacionales vigentes y últimos años :

1) Convenio CONICET/National Science Foundation (USA) : con el Laboratory of Neuroendocrinology, The Rockefeller University (Prof. B.S. McEwen) (1990-2000). Tema : "Mecanismo de acción de la aldosterona en el sistema nervioso central.

2) Convenio CONICET/INSERM (Francia): Hopital Necker, Paris, con la Dra. F. Homo-Dellarche. (1997-2001). Tema: Neuroendocrinología del ratón NOD, un modelo de diabetes mellitus espontánea.

3) Proyecto Comunidad Económica Europea : Leiden/Amsterdam center for Drug Research, Dept. of Pharmacology , Holanda, con el Prof. E.R. de Kloet (1995-1997). Tema : Mecanismo de acción de los mineralocorticoides en la inducción del apetito salino.

4) Convenio ECOS-SECYT : INSERM U488, Hopital de Bicetre, Paris, Francia, con el Dr. Michael Schumacher) (1998-2001). Tema: Efectos tróficos de glucocorticosteroides and neuroesteroides en modelos de neurodegeneracion y trauma de la medula espinal.

5) Convenio INSERM/CONICET (Francia) con la Dra. Rachida Guennoun, Hopital de Bicetre, Paris. Tema: Mecanismos de acción de la progesterona en el sistema nervioso: nuevas prespectivas para la neuroprotección (2006-2010).

RELATOR O CONFERENCIANTE EN REUNIONES CIENTIFICAS INTERNACIONALES.

1. XV Reunión de la Asociación Latinoamericana de Ciencias Fisiológicas (ALACF), Punta de Tralca, Chile (1984).

Relator: " Mecanismos de acción hormonal ".

2. 7th. International Congress of Hormonal Steroids", Madrid, España, (1986).

Relator: " Functions and dysfunctions of receptors for adrenal steroids in the central nervous system".

3. International Symposium on "Psychoneuroendocrinology" en homenaje a la Dra. Marion K. Birmingham, McGill University, Montreal, Canada (1989).

Relator : " Regulation of glucocorticoid receptors ".

4. 14th. International Diabetes Federation Congress, Washington, D.C., USA. (1991).

Conferenciante Bernardo A.Houssay sobre el tema: "Neuroendocrinology of experimental diabetes ".

5. 4th. International Symposium on Neural Regeneration, The Asilomar Conference Center, Pacific Grove, California, USA (1991).

President and Speaker of the Session on "Steroid Hormones and Neuronal Regeneration".

6. Reunión Anual de la Federación Brasileña de Sociedades de Biología Experimental, Caxambú, Minas Geraes, Brasil (1992).

Conferencia: " Mecanismos fisiológicos, bioquímicos y moleculares de control del apetito salino por mineralocorticoides en el sistema nervioso central".

7. III International Congress of Neuroendocrinology, Symposium on "Corticosteroid action in the brain", Budapest, Hungria (1994).

Relator: " Central mediators in mineralocorticoid induction of salt appetite ".

8. 6th. International Symposium of the Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology (Monaco, 1997)

Conferenciante : " Regulation of gene expresion in the brain and spinal cord by corticosteroid hormones ".

9. 18th. European Winter Conference on Brain Research, Les Arcs 2000, Francia (1998).

Relator de la Sesión : " Central effects of mineralocorticoids".

10. XV Congreso Panamericano de Endocrinología, COPAEN 2000, Bariloche, 21-26 de Mayo 2000.

Relator del Tema : " Efectos de los glucocorticoides y los estrógenos en el envejecimiento en el sistema nervioso central".

11. 20th. European Winter Conference on Brain Research, Villars sur Ollon, Suiza (2000).
Relator de la Sesión : “ Mineralocorticoid-induced changes in neuropeptide expresión. “
12. 15th. International Symposium of the Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology, Munich, Alemania, 17-20 de Mayo 2002. Conferenciante del tema : “ Basis of progesterone protection in spinal cord neurodegeneration “.
13. 2nd. International Meeting on Steroid and the Nervous System, Torino, Italia, Febrero 22-26, 2003.
Relator del tema: Steroid effects on glial cells detrimental or protective for spinal cord function ? :
14. 3rd. Internacional Meeting on Steroids and the Nervous System, Torino, Italy, February 13-17, 2005.
Symposium Speaker . Title: ” Progesterone treatment of spinal cord injury: effects on progesterone receptors, neurotrophins and myelination.
15. International Symposium: Pituitary Today, Molecular, physiological and clinical aspects. Iguazú, Misiones, Argentina, Noviembre 1- 4, 2005.
Symposium Speaker . Title: “Estrogens and neuroendocrine HPA function”.
16. IV Latinamerican Congress of Gynecological and Reproductive Endocrinology, Buenos Aires, 30 April – 2 May 2006.
Symposium Speaker. Title: “ Neuroprotective effects of neurosteroids”.
17. 12th. Internacional Congress on Hormonal Steroids and Hormones and Cancer, September 13-17, 2006, Athens, Greece.
Symposium Speaker . Title:” Progesterone-mediated neuroprotection of neurons and glial cells: importance for CNS diseases “ . .
18. 37th. Congress of the International Society of Psychoneuroendocrinology, August 23-26, 2006, Leiden. The Netherlands.
Symposium Speaker. Title: ““Involvement of steroid hormones in neurodegenerative disorders: lessons from animal models “.
19. XV Cooperative Meeting of the Hispanic-Argentine Association of Medicine and Related Sciences., 20-22 September 2006, Cordoba Spain..
Speaker Title: “Neuroprotection and neurotoxicity in the action of hormonal steroids “.
20. XXII Latinoamerican Congress and 1st. Iberoamerican Congress of Physiological Sciences. Buenos Aires, 4-7 November 2006.
Symposium Speaker . Title : “Mechanisms of protection mediated by estradiol in neurodegenerative diseases “.
21. IV Encuentro Latinoamericano de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva, Buenos Aires, Abril 30, 1 y 2 de Mayo 2006.
Relator de Simposio Envejecimiento: 2da. Adolsecencia: Titulo : “ Efectos neuroprotectores de los neuroesteroides “.
22. International Brain Research Organization (IBRO) World Congress of Neuroscience, Melbourne, Australia, 12-17 July 2007.
Symposium Speaker. Title:” Regulation of glial cell function by steroids “.
23. International Symposium on the Neuroendocrinology and Neurobiology of Aging. Bregenz, Austria 20 al 25 de Julio 2008.
Invitado como conferenciante del tema: “ Steroid Protection “.

24. 18th. International Symposium of the Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, Seefeld, Austria, 18 al 21 de Setiembre 2008.

Invitado como conferenciante del tema: " Sex hormones in a multiple sclerosis model : the case for estrogens and progesterone ".

25. 1st. Symposium of the journall Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation, Seefeld, Austria, 11-14 Setiembre 2010.

Invitado como conferenciante del tema : " Protective effect of estrogens on the Brain of rats with essential and endocrine hipertensión ".

26. 2010 International Behavioral Neuroscience Society Annual Meeting, Villasimius, Cerdeña, Italia, 8 al 13 de Junio, 2010. Symposium Speaker : " Molecular and behavioural evidence for progesterone and neurosteroid protection in motoneuron degeneration".

27. 14 Congreso Internacional de Medicina Interna del Hospital de Clinicas, Buenos Aires. Conferenciante B.A. Houssay. Tema : " Efectos de esteroides en la patología del sistema nervioso". Agosto 14-16, 2012.

28. 7th. Internacional Meeting on Steroids and the Nervous System, Torino, Italy, February 13-17, 2013. Symposium Speaker . Title: " Progesterone effects in neuroinflammation and neurodegeneration ".

TITULAR de SUBSIDIOS :

1. Lepetit Laboratories, Buenos Aires (Grant, 1992).
2. Antorchas Foundation, Buenos Aires (Grant, 1991).
3. National Institutes of Health, (NIH) USA (Grant 1994-1995)
4. Subsidios varios del CONICET (1970 a 2011), actualmente PIP 112-20081-00542 (2009-2011) .
5. Universidad de Buenos Aires (1986 al presente M048).
6. European Community Grant (1995-1997).
7. Subsidio para investigación de la Fundación Barceló (1998).
8. Agencia (FONCYT) PICT 00438 (1998-1999)
9. Agencia (FONCYT) PICT 08663 (2000-2004).
10. Agencia (FONCYT) PICT 01044 (2007-2011)
11. Beca Carrillo-Oñativia del Ministerio de Salud (2000-2001).
12. Fundación Antorchas para grupos Consolidados (2003).
13. WOTRO (Holanda, 2003).
14. Agencia (FONCYT) PME 00475 (2006).

NUMERO TOTAL DE PUBLICACIONES CON REFERATO : 225

PUBLICACIONES 2007-2013

Gonzalez Deniselle MC, Garay L, Gonzalez S, Saravia F, Labombarda F, Guennoun R, Schumacher M, De Nicola AF. Progesterone modulates brain-derived neurotrophic factor and choline acetyltransferase in degenerating Wobbler motoneurons. Exp Neurol. 230: 406-414 (2007)

Garay, L., Gonzalez Deniselle, M.C., Lima A., Roig, P., De Nicola, A.F.: Effects of progesterone in the spinal cord of a mouse model of multiple sclerosis. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology 107 :228-237 (2007).

Schumacher M, Guennoun R, Stein DG, De Nicola AF: Progesterone: Therapeutic opportunities for neuroprotection and myelin repair. *Pharmacol Ther.* 2007;116 :77-106.

Saravia F, Beauquis J, Pietranera L, De Nicola AF. Neuroprotective effects of estradiol in hippocampal neurons and glia of middle age mice. *Psychoneuroendocrinology.* 2007;32(5):480-492.

De Nicola, Alejandro F., Pietranera, L, Beauquis, J., Homo-Delarche, F. Saravia, F.E. Involvement of neuroactive steroids in hippocampal disorders: lessons from animal models. In: *Neuroactive steroids in brain functions and mental health: new perspectives for research and treatment* (M.S. Ritsner and A. Weizman, ed.) Springer pp. 61-88 (2008). ISBN 978-1-4020-6853-9

Guennoun R, Meffre D, Labombarda F, Gonzalez SL, Deniselle MC, Stein DG, De Nicola AF, Schumacher M. The membrane-associated progesterone-binding protein 25-Dx: Expression, cellular localization and up-regulation after brain and spinal cord injuries. *Brain Res Rev.* 57 :493-505 (2008)

Pietranera L, Saravia FE, Roig P, Lima A, De Nicola AF. Protective effects of estradiol in the brain of rats with genetic or mineralocorticoid-induced hypertension. *Psychoneuroendocrinology.* 33:270-278 (2008)

Revsin Y, van Wijk D, Saravia FE, Oitzl MS, De Nicola AF, de Kloet ER. Adrenal hypersensitivity precedes chronic hypercorticism in Streptozotocin-induced diabetes mice. *Endocrinology.* 149: 3531-3539. (2008).

De Nicola, Alejandro F., Pietranera, L, Beauquis, J., Homo-Delarche, F. Saravia, F.E. Involvement of neuroactive steroids in hippocampal disorders: lessons from animal models. In: *Neuroactive steroids in brain functions and mental health: new perspectives for research and treatment* (M.S. Ritsner and A. Weizman, ed.) Springer pp. 61-88 (2008). ISBN 978-1-4020-6853-9

Schumacher M, Sitruk-Ware R, De Nicola AF. Progesterone and progestins: neuroprotection and myelin repair. *Curr Opin Pharmacol.* ;8: :740-746 (2008).

Garay L, Gonzalez Deniselle MC, Gierman L, Meyer M, Lima A, Roig P, De Nicola AF. Steroid protection in the experimental autoimmune encephalomyelitis model of multiple sclerosis. *Neuroimmunomodulation* 15 :76-83 (2008)..

Beauquis J, Homo-Delarche F, Revsin Y, De Nicola AF, Saravia F. Brain alterations in autoimmune and pharmacological models of diabetes mellitus: focus on hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis disturbances. *Neuroimmunomodulation.* 15 :61-67 (2008).

Labombarda F, González SL, Lima A, Roig P, Guennoun R, Schumacher M, de Nicola AF. Effects of progesterone on oligodendrocyte progenitors, oligodendrocyte transcription factors, and myelin proteins following spinal cord injury. *Glia.* 2009;57:884-897.

Revsin Y, Rekers NV, Louwe MC, Saravia FE, De Nicola AF, de Kloet ER, Oitzl MS. Glucocorticoid receptor blockade normalizes hippocampal alterations and cognitive impairment in streptozotocin-induced type 1 diabetes mice. *Neuropsychopharmacology.* 34: :747-758 (2009) .

De Nicola AF, Pietranera L, Beauquis J, Ferrini MG, Saravia FE. Steroid protection in aging and age-associated diseases. *Exp Gerontol.* 44: 34-40 (2009).

Beauquis J, Roig P, De Nicola AF, Saravia F. Neuronal plasticity and antidepressants in the diabetic brain. *Ann N Y Acad Sci.* 2009; 1153:203-8.

Alvarez EO, Beauquis J, Revsin Y, Banzan AM, Roig P, De Nicola AF, Saravia F. Cognitive dysfunction and hippocampal changes in experimental type 1 diabetes. *Behav Brain Res.* 2009;198:224-230.

De Nicola AF, Labombarda F, Deniselle MC, Gonzalez SL, Garay L, Meyer M, Gargiulo G, Guennoun R, Schumacher M. Progesterone neuroprotection in traumatic CNS injury and motoneuron degeneration. *Front Neuroendocrinol.* 2009 ; 30:173-187.

Labombarda F, González Deniselle MC, De Nicola AF, González SL. Progesterone and the spinal cord: good friends in bad times. *Neuroimmunomodulation.* 17 :146-149 (2010)

Beauquis J, Homo-Delarche F, Giroix MH, Ehses J, Coulaud J, Roig P, Portha B, De Nicola AF, Saravia F. Hippocampal neurovascular and hypothalamic-pituitary-adrenal axis alterations in spontaneously type 2 diabetic GK rats. *Exp Neurol.* 222:125-134 (2010).

Labombarda F, Meffre D, Delespierre B, Krivokapic-Blondiaux S, Chastre A, Thomas P, Pang Y, Lydon JP, Gonzalez SL, De Nicola AF, Schumacher M, Guennoun R. Membrane progesterone receptors localization in the mouse spinal cord. *Neuroscience.* ;166:94-106 (2010).

Meyer M, Gonzalez Deniselle MC, Garay LI, Monachelli GG, Lima A, Roig P, Guennoun R, Schumacher M, De Nicola AF. Stage dependent effects of progesterone on motoneurons and glial cells of wobbler mouse spinal cord degeneration. *Cell Mol Neurobiol.* 30 :123-135 (2010).

Pietranera L, Lima A, Roig P, De Nicola AF. Involvement of brain-derived neurotrophic factor and neurogenesis in oestradiol neuroprotection of the hippocampus of hypertensive rats. *J Neuroendocrinol.* ;22 :1082-1092 (2010).

Beauquis J, Roig P, De Nicola AF, Saravia F. Short-term environmental enrichment enhances adult neurogenesis, vascular network and dendritic complexity in the hippocampus of type 1 diabetic mice. *PLoS One.* ;5 :e13993 (2010).

Pietranera L, Bellini MJ, Arévalo MA, Goya R, Brocca ME, Garcia-Segura LM, De Nicola AF. Increased aromatase expression in the hippocampus of spontaneously hypertensive rats: effects of estradiol administration. *Neuroscience.* 174:151-159 (2011).

Coronel MF, Labombarda F, Villar MJ, De Nicola AF, González SL. Progesterone prevents allodynia after experimental spinal cord injury. *J Pain.* 12:71-83 (2011).

Gargiulo Monachelli G, Meyer M, Rodríguez GE, Garay LI, Sica RE, De Nicola AF, González Deniselle MC. Endogenous progesterone is associated to amyotrophic lateral sclerosis prognostic factors. *Acta Neurol Scand.* 123: 60-67 (2011).

Garay L, Tüngler V, Deniselle MC, Lima A, Roig P, De Nicola AF. Progesterone attenuates demyelination and microglial reaction in the lysolecithin-injured spinal cord. *Neuroscience.* 192:588-597 (2011).

Coronel MF, Labombarda F, Roig P, Villar MJ, De Nicola AF, González SL. Progesterone Prevents Nerve Injury-Induced Allodynia and Spinal NMDA Receptor Upregulation in Rats. *Pain Med.* 12 :1249-1261 (2011) .

Labombarda F, González S, Lima A, Roig P, Guennoun R, Schumacher M, De Nicola AF. Progesterone attenuates astro- and microgliosis and enhances oligodendrocyte differentiation following spinal cord injury. *Exp Neurol.* ;231:135-146 (2011).

Azcoitia I, Arevalo MA, De Nicola AF, Garcia-Segura LM. Neuroprotective actions of estradiol revisited. *Trends Endocrinol Metab.* 22:467-473 (2011). .

Liu A, Margail I, Zhang S, Labombarda F, Coqueran B, Delespierre B, Liere P, Marchand-Leroux C, O'Malley BW, Lydon JP, De Nicola AF, Sitruk-Ware R, Mattern C, Plotkine M, Schumacher M, Guennoun R. Progesterone Receptors: A Key for Neuroprotection in Experimental Stroke. *Endocrinology.* 153:3747-3757 (2012) .

Pietranera L, Brocca ME, Cymeryng C, Gomez-Sanchez E, Gomez-Sanchez CE, Roig P, Lima A, De Nicola AF. Increased Expression of the Mineralocorticoid Receptor in the Brain of Spontaneously Hypertensive Rats (Shr). *J Neuroendocrinol.* 24:1249-1258 (2012) .

Gonzalez Deniselle MC, Carreras MC, Garay L, Gargiulo-Monachelli G, Meyer M, Poderoso JJ, De Nicola AF. Progesterone Prevents Mitochondrial Dysfunction In The Spinal Cord Of Wobbler Mice. *J Neurochem.* 122:185-195 (2012). .

Meyer M, Gonzalez Deniselle MC, Gargiulo-Monachelli G, Garay LI, Schumacher M, Guennoun R, De Nicola AF. Progesterone effects on neuronal brain-derived neurotrophic factor and glial cells during progression of Wobbler mouse neurodegeneration. *Neuroscience* 201:267-279 (2012).

De Nicola, A.F., Brocca, M.E., Pietranera, L., Garcia-Segura, L.M. : Neuroprotection and sex steroid hormones: evidence of estradiol-mediated protection in hypertensive encephalopathy. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* 12: 1081-1089 (2012). .

Garay LI, González Deniselle MC, Brocca ME, Lima A, Roig P, De Nicola AF. Progesterone down-regulates spinal cord inflammatory mediators and increases myelination in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Neuroscience.* 226 : 40-50 (2012).

Meyer M, Gonzalez Deniselle MC, Gargiulo-Monachelli G, Lima A, Roig P, Guennoun R, Schumacher M, De Nicola AF. Progesterone attenuates several hippocampal abnormalities of the wobbler mouse. *J Neuroendocrinol.* 25: 235-243 (2013).

Meffre D, Labombarda F, Delespierre B, Chastre A, De Nicola AF, Stein DG, Schumacher M, Guennoun R. Distribution of membrane progesterone receptor alpha in the male mouse and rat brain and its regulation after traumatic brain injury. *Neuroscience.* 231 : 111-124 (2013).

Líneas de investigación:

a) Investigaciones sobre el papel de las hormonas esteroides en un modelo animal de esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y en humanos con ELA.

En agregado a los numerosos cambios de la médula espinal, varias evidencias indican la participación del cerebro en la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), participación que se extiende a sus modelos animales el Wobbler y el ratón transgénico SOD1. Estos datos posicionan a ELA como una enfermedad neurodegenerativa multisistémica y no focalizada a las motoneuronas de la médula espinal. En esta línea de trabajo estudiamos parámetros en el hipocampo de reconocida regulación por progesterona en la medula espinal del Wobbler, tales como la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y la proteína ácida fibrilar de la glia (GFAP). En este estudio se emplearon ratones Wobbler genotipificados en su período sintomático. El tratamiento con progesterona consistió en la implantación s.c. de un pellet de 20 mg durante 3 semanas. El ARNm se estudió por hibridación in situ isotópica y cuantificó por autoradiografía cuantitativa. Los resultados demostraron disminución del ARNm para BDNF en los Wobbler sin tratamiento en la región piramidal CA3 y en el giro dentado respecto a los controles. El tratamiento con progesterona aumentó significativamente la expresión de este mensajero en ambas regiones. La densidad de astrocitos GFAP+ se determinó por inmunofluorescencia y análisis cuantitativo de imágenes. Comprobamos intensa astrogliosis en los Wobbler y su disminución por progesterona. El Wobbler presenta mayor densidad de interneuronas hipocámpales, pero la inmunomarcación para GABA se encontró disminuida. La progesterona restituyó la neurotransmisión gabaérgica, como contracara de la hiperexcitabilidad cortical que presentan estos animales. Conclusión: Además de modular interneuronas hipocámpales, las acciones sobre BDNF y astrogliosis se asemejan a los efectos neuroprotectores de progesterona sobre la medula espinal del Wobbler, demostrando la naturaleza generalizada de la degeneración de este mutante y por ende de pacientes con ELA.

En esta línea de investigación también se realizaron estudios con pacientes. El objetivo fue comparar los niveles séricos de progesterona y cortisol en controles y pacientes con ELA y dilucidar si existía una relación con factores pronósticos y supervivencia. Para ello se analizaron muestras de 27 pacientes y 21 controles. Ambos esteroides se encontraron elevados en ELA. Sin embargo, la progesterona mostró correlación una correlación positiva estadísticamente significativa con supervivencia y una tendencia entre niveles de progesterona y tiempo de enfermedad transcurrido hasta el diagnóstico. El cortisol no mostró correlaciones significativas. Concluimos que los niveles de progesterona estarían relacionados con una respuesta reparativa a la neurodegeneración.

b) Investigaciones sobre efectos hormonales en el trauma de la médula espinal

La lesión medular (SCI) produce astrogliosis, activación de la microglia, demielinización y proliferación de precursores de oligodendrocitos (OPC). Estudios anteriores sobre esta línea de trabajo demostraron que la progesterona estimula la proliferación de OPC y los diferencia a células maduras. En este trabajo estudiamos el efecto de la progesterona sobre otras poblaciones gliales (astrocitos y microglia) a fin de dilucidar si el efecto remielinizante del esteroide involucra la modulación de la gliosis reactiva. Ratas macho con transección completa de la médula espinal recibieron tratamiento agudo (3 días) o crónico (21 días) con progesterona. Para

estudiar la proliferación y la diferenciación de las células gliales las ratas recibieron bromodesoxiuridina (BrdU a las 48 y 72 hs post injuria y fueron sacrificadas 3 días o 21 días post. injuria. Los estudios de doble inmunofluorescencia y microscopía confocal mostraron un aumento en la proliferación de astrocitos, de la microglia) y de los precursores de oligodendrocitos

(OPC), y solamente la activación (hipertrofia) de astrocitos GFAP+ después de 3 días de SCI. Veintiun días después de la lesión espinal los astrocitos maduraron a células GFAP+ y disminuyó el número de oligodendrocitos maduros. El tratamiento agudo con progesterona inhibió la proliferación de astrocitos y microglia, mientras que el crónico inhibió la activación de los mismos. La progesterona estimuló la proliferación de los OPC luego de 3 días. El aumento de la densidad de oligodendrocitos proliferantes luego de 21 días de tratamiento con progesterona sugiere la diferenciación de los precursores a oligodendrocitos maduros. En conclusión, los efectos de la progesterona luego de SCI involucran: a) la inhibición de la astrogenesis y la activación astrocitaria; b) efectos antiinflamatorios por la inhibición de la proliferación y activación de la microglia; c) proliferación de OPC y la diferenciación de los mismos contribuyendo al proceso de remielinización. Esta línea de investigación sugiere el valor terapéutico de la progesterona para las lesiones de la medula espinal.

c) Neuroprotección esteroidea en un modelo murino de esclerosis múltiple (EM)

La Encefalitis Autoinmune Experimental (EAE) constituye un modelo animal de EM. Ambas enfermedades presentan desmielinización, inflamación y degeneración del sistema nervioso central. Anteriormente demostramos que el pretratamiento con progesterona, mejora el grado clínico y disminuye la pérdida de la proteína básica de mielina (MBP) y proteína proteolipídica (PLP) en la médula espinal de ratones EAE. En este trabajo investigamos si estos efectos beneficiosos involucran mecanismos transcripcionales a nivel de la mielina y de la inflamación local. Se analizaron 3 grupos experimentales: control (CTRL), EAE sin tratamiento (EAE) y EAE implantados con un pellet de 100 mg de PROG 7 días antes de la inducción de la enfermedad (EAE+PROG). A nivel de la médula espinal se estudió mediante PCR en tiempo real la acción hormonal sobre: 1) la mielina, analizando la expresión del ARNm de MBP, PLP y de los factores de transcripción NKx2.2 y Olig1; 2) marcadores proinflamatorios, midiendo el ARNm de CD11b (reactividad microglial) y del factor de necrosis tumoral alfa ($TNF\alpha$). Los resultados demostraron que el tratamiento con progesterona reestableció en parte la disminución del ARNm de MBP y PLP observada en los animales EAE. Más aún, la disminución del ARNm de NKx2.2 y Olig1 observada en los ratones EAE fue contrarrestada significativamente por el tratamiento con progesterona. Por otro lado, los ARNm de CD11b y $TNF\alpha$ aumentaron 4.5 y 29 veces en los EAE, y descendieron significativamente por el pretratamiento con progesterona. Estos resultados demuestran que los beneficios clínicos inducidos por el tratamiento con progesterona en los animales EAE, se acompañan de un aumento en la expresión de genes que favorecen la mielinización a la vez que disminuye la expresión de marcadores proinflamatorios.

d) Anormalidades del hipocampo en ratas espontáneamente hipertensas.

Nuestro laboratorio había comprobado numerosos cambios hipocampales en ratas espontáneamente hipertensas (SHR), tales como disminución de la proliferación en el giro dentado, astrogliosis y menor número de células en el hilio. Estos cambios revierten luego del tratamiento con 17β -estradiol. El 17α -estradiol es un isómero óptico del 17β -estradiol, pero que actúa con mucho menor potencia sobre los receptores

estrogénicos (ER) lo que eliminaría sus acciones feminizantes o cancerígenas. Sin embargo, se han descrito acciones neuroprotectoras del 17α -estradiol sobre el SNC. Estas acciones estarían mediadas por su acción sobre receptores de membrana como el $GABA_A$ o el denominado ERX. El objetivo del presente trabajo fue investigar las posibles acciones neuroprotectoras del 17α -estradiol sobre la encefalopatía hipocampal de la rata SHR. Se utilizaron ratas macho SHR y sus controles normotensos WKY los cuales fueron implantados con un pellet conteniendo 17α -estradiol durante dos semanas. Se estudiaron en los cerebros la proliferación celular del giro dentado medida por la expresión del marcador de proliferación Ki67 y la reactividad astrocitaria positiva para la proteína ácida fibrilar de la glia. El tratamiento con 17α -estradiol fue capaz de

revertir la disminución de la proliferación celular en el giro dentado en las ratas SHR. Las ratas SHR presentaron astrocitosis en todas las zonas del hipocampo. El tratamiento con 17α -estradiol fue capaz de revertir de manera parcial la astrocitosis en el área CA1 del hipocampo y no significativamente en el giro dentado del hipocampo.

Los resultados muestran el que 17α -estradiol es capaz de revertir la disminución en la proliferación celular y la astrocitosis hipocampal de la hipertensión arterial. La importancia del uso de un compuesto que no es feminizante pero que actúa como neuroprotector cerebral radica en que podría ser útil en animales machos, y para evitar los efectos secundarios de los estrógenos en ambos sexos.

Dentro de esta misma línea de investigación, observamos mediante la técnica de impregnación argéntica de Golgi, la disminución del arbol dendrítico y del número de espinas dendríticas de las neuronas piramidales del hipocampo . Datos anteriores del laboratorio apoyaban que el cerebro de SHR se asemejaba en términos neuroquímicos al cerebro del envejecimiento. El concepto actual considera que en animales envejecidos la pérdida neuronal irreversible por apoptosis no tiene la magnitud anteriormente otorgada, y que prevalentemente ocurren atrofia neuronal con retracción de procesos neuríticos, menor número de espinas dendríticas e hipofunción neuronal. Los parámetros estudiados en el hipocampo de SHR reflejan que la atrofia neuronal ocurre precozmente (16 semanas de vida), sugiriendo que la hipertensión no controlada adelanta considerablemente el envejecimiento del encéfalo.