



El factor liberador de corticotropina, las urocortinas y sus receptores: sus acciones más allá del estrés, la depresión y la ansiedad

>>> Estos neuropéptidos desempeñan un papel crucial en la regulación de la respuesta al estrés y tienen acciones que van más allá de la depresión y la ansiedad.

>>> AUTORES

Daphne Esperanza Cruz-Villarreal^{*1}, Carlos De Jesús-Quiroz^{*1}, Richard Hauger^{2,3}, Jesús Alberto Olivares-Reyes^{**1}

1 Departamento de Bioquímica, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN, Ciudad de México, México.

2 Center of Excellence for Stress and Mental Health, VA Healthcare System, San Diego, CA, USA.

3 Department of Psychiatry, University of California, San Diego, San Diego, CA, USA.

*Ambos autores contribuyeron de igual forma en el presente manuscrito

>>> CORRESPONDENCIA

jolivare@cinvestav.mx

Fuente: Revista de Educación Bioquímica (REB) 43(1):8-24, 2024

>>> RESUMEN

El factor liberador de corticotropina (CRF) y las urocortinas (Ucns), constituyen una familia de neuropéptidos con una función crítica en la regulación de la respuesta adaptativa al estrés, al modular la actividad del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal (HPA) en el sistema nervioso central (SN-C). Las acciones de estos neuropéptidos se inician al unirse a receptores transmembranales denominados CRF tipo 1 (CRF₁R) y tipo 2 (CRF₂R), expresados en diferentes regiones del SNC y en tejidos periféricos. Además de regular al eje HPA, el CRF y las Ucns son importantes mediadores de procesos fisiológicos y fisiopatológicos de los sistemas nervioso central, cardiovascular, gastrointestinal, inmunológico, endocrino y reproductivo. Las alteraciones en las vías de señalización activadas por el CRF y las Ucns, no sólo se relacionan con el desarrollo de enfermedades asociadas al estrés, como la ansiedad y la depresión, sino también con la

Tecnología escalable que acompaña su crecimiento

Módulo WEB, parte de la familia de NextLAB, que permite gestionar amigablemente a Pacientes, Doctores y Laboratorios derivantes



- Consulta de Resultados on line
- Ingresar órdenes en entorno Web
- Solicitar análisis a pie de cama



Detalle del módulo WEB.
Concentra la información del laboratorio en un solo sitio de internet.

p-WEB Brinda la posibilidad para que el paciente, desde cualquier lugar, acceda a sus resultados/ descargar/ imprimir, ingresando un usuario y clave de acceso.

i-WEB Módulo que permite la solicitud a pie de cama de nuevos análisis.

d-WEB Permite administrar la carga, el seguimiento y el resultado, siendo la mejor herramienta para los laboratorios derivantes.



SOFTWARE INTELIGENTE

NextLAB BY Genetrics S.A

Av. del Libertador 8630 6to Piso "1"

C1429EIB Núñez Buenos Aires

T. (+5411)52 63 02 75 Rot

F. (+5411)52 63 02 75 Ext 100

info@nextlab.com.ar

insuficiencia cardíaca, la hipertensión arterial, diversos desórdenes gastrointestinales, trastornos alérgicos e inflamatorios, además de obesidad y síndrome metabólico. En esta revisión se abordarán los mecanismos de acción y regulación del CRF, sus péptidos relacionados y sus receptores, así como su participación en la regulación de las respuestas al estrés y sus acciones en la periferia.

Palabras clave: Eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal; receptores para CRF; CRF y acciones cardiovasculares; CRF y metabolismo; CRF e inflamación; CRF y COVID-19

>>> INTRODUCCIÓN

El estrés es un estado de alteración de la homeostasis del organismo ocasionado por factores que desafían el equilibrio óptimo del organismo, y que pueden ser extrínsecos o intrínsecos, reales o percibidos [1]. Cuando los factores estresantes se presentan de forma aguda (limitados en tiempo y repetición) desencadenan en el organismo cambios neuroendocrinos, autonómicos y conductuales que tienen como objetivo responder con conductas de lucha o huida. La activación del sistema cognitivo emocional permite tomar decisiones en el proceso de afrontamiento del estrés [2]; a la vez, el organismo produce temporalmente catecolaminas y glucocorticoides (GC) para mejorar la movilidad y la capacidad de respuesta al estrés [3]. Por lo tanto, el estrés agudo suele ser benéfico para el organismo [2]. En conjunto, estos mecanismos son conocidos como “respuesta al estrés”, la cual está mediada por una compleja y organizada red de comunicación entre diferentes sistemas del organismo [4]. De esta forma, la respuesta al estrés permite la supervivencia en eventos amenazantes y su regulación es crítica, ya que si los factores estresantes se presentan de manera crónica (sin limitación en tiempo y frecuencia) se originan efectos altamente perjudiciales en funciones como el crecimiento, el metabolismo, la reproducción y la respuesta inmunológica [1, 5]. El estrés crónico está estrechamente asociado a problemas de salud, y hoy en día se considera que abarca tanto el estrés laboral como el inducido por situaciones adversas poco frecuentes. Sus posibles efectos negativos incluyen insomnio, trastornos gastrointestinales, ansiedad y depresión, así como un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, trastornos mentales y cáncer [2, 3].

Sistemas de respuesta al estrés

Dos de los sistemas críticos para modular la respuesta al estrés son el sistema simpático suprarrenal (SSR) y eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal (HPA). El sistema SSR es responsable de la primera fase de la respuesta al estrés, en la que la liberación de arginina-vasopresina (AVP) por el hipotálamo induce la activación de neuronas noradrenérgicas del *locus coeruleus* (LC), un núcleo localizado en el tallo cerebral, modulando respuestas inmediatas de lucha o huida por acción de la norepinefrina y la epinefrina. Además, se presenta una rápida adaptación fisiológica, como los estados de alerta y vigilancia, y la evaluación de la situación, lo que permite la toma de decisiones estratégicas para enfrentar los retos de la fase inicial de un evento estresante [5]. El segundo sistema, el eje HPA, interviene en la segunda fase de la respuesta al estrés e implica un mecanismo de secreción hormonal amplificado y de larga duración [1, 5]. La activación del eje HPA conlleva a la producción del factor liberador de corticotropina (CRF, también conocido como CRH, hormona liberadora de corticotropina) en el núcleo paraventricular del hipotálamo (PVN). El CRF se une a receptores localizados en la glándula pituitaria anterior para inducir la síntesis y posterior secreción al torrente sanguíneo de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH). La ACTH estimula la producción de GC (cortisol en humanos y corticosterona en roedores) en las glándulas suprarrenales. El cortisol regula distintos eventos funcionales de la respuesta al estrés, entre ellos la movilización de reservas energéticas, aumento de las capacidades cardiovascular y pulmonar, la inmunosupresión y la disminución de procesos digestivos y reacciones anabólicas. Mediante un mecanismo de retroalimentación negativa, el cortisol controla la actividad del eje HPA, al unirse a receptores presentes en el hipotálamo y la glándula pituitaria e inhibir la liberación de CRF y ACTH.

Sin embargo, la presencia crónica de factores estresantes conduce a un aumento en la síntesis del CRF y de la vasopresina, así como a hipersecreción de GC e hipertrofia suprarrenal. Además, el incremento crónico de GC se encuentra estrechamente relacionado con un aumento en los niveles del ácido ribonucleico mensajero (mRNA) del CRF en los depósitos de grasa

abdominal, lo que conlleva un riesgo elevado de desarrollo de obesidad y alteraciones metabólicas [3]. Se ha reportado también expresión reducida de los receptores a glucocorticoides (GR) en órganos críticos para la retroalimentación negativa, produciendo hiperactividad del eje HPA, asociada al desarrollo de distintas patologías como el síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), el síndrome de Cushing, depresión, anorexia nerviosa, y ansiedad, entre otras [6].

La familia de péptidos del CRF y sus receptores

El CRF desempeña una función central en la coordinación del eje HPA bajo condiciones basales y de estrés, e integra las respuestas endocrinas, autonómicas y conductuales a factores estresantes (Figura 1) [7]. La forma madura y biológicamente activa del CRF es un péptido de 41 aminoácidos (aa), generado por escisión proteolítica de un precursor de 196 aa por acción de las pro-hormonas convertasas 1 y 2 [8]. El CRF se sintetiza

en prácticamente todo el SNC, incluyendo el PVN, el bulbo olfatorio, el tallo cerebral y estructuras límbicas (amígdala e hipocampo) y la corteza cerebral (Tabla 1) [8-10]. Aunque de manera limitada, también se ha demostrado la presencia del CRF en tejidos periféricos animales y humanos, como el tracto gastrointestinal, el corazón, el pulmón, el bazo, los testículos y el tejido adiposo, así como en placenta humana [8, 11].

>> **Figura 1.** Modulación del eje HPA en el estrés. La presencia aguda (limitada en el tiempo y frecuencia) de factores estresores induce la producción de CRF en el hipotálamo, el cual se une a receptores expresados en la glándula pituitaria para producir y secretar ACTH, que en el torrente sanguíneo llega a las glándulas suprarrenales donde estimula la producción y secreción del cortisol. Esta hormona regula diversos eventos fisiológicos, como la movilización de reservas energéticas, el aumento de la capacidad cardiovascular y pulmonar, la inmunosupresión y la disminución de

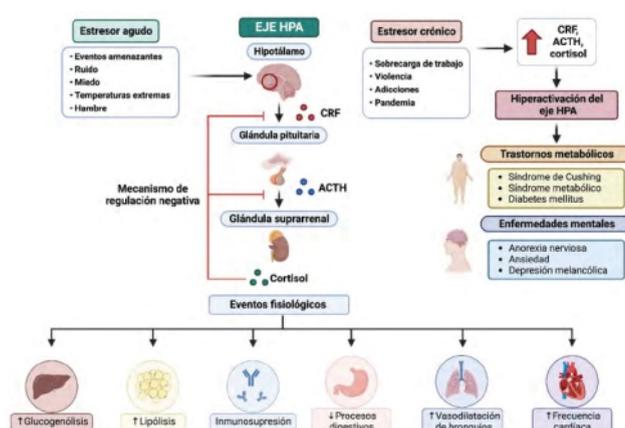
Análisis multidisciplinarios de alta complejidad.

Clínico humano
Bromatológico
Veterinario
Agronómico
Bioanalítica
Industrial y Medio Ambiente

De Bahía Blanca para todo el país.

IACA
LABORATORIOS
www.iaca.com.ar

procesos digestivos y reacciones anabólicas, para generar la respuesta al estrés y garantizar la supervivencia del organismo. Mediante un mecanismo de retroalimentación negativa, el cortisol controla la actividad del eje HPA, al unirse a sus receptores presentes en el hipotálamo y la glándula pituitaria para inhibir la liberación de CRF y ACTH. La presencia de manera crónica (no limitada en tiempo y frecuencia) de factores estresantes aumenta las concentraciones de CRF, ACTH y cortisol conduciendo a un estado de hiperactividad del eje HPA, el cual se ha relacionado con el desarrollo de patologías metabólicas y psiquiátricas, entre otras. HPA, eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal; CRF, factor liberador de cortico-tropina; ACTH, hormona adrenocorticotrópica. Figura creada con BioRender.com.



El CRF es el miembro principal de una familia de neuropéptidos que incluye a las urocortinas 1, 2 y 3 (Ucn1, Ucn2 y Ucn3), con una función esencial en la respuesta de recuperación del estrés [7, 9, 12, 13]. Estos neuropéptidos, de 38 a 41 aa, son codificados por genes distintos, presentan una alta homología en la secuencia de aa [13-15], y se encuentran ampliamente distribuidos en todo el SNC, así como en tejidos periféricos [16]. En este sentido, la Ucn1 se detectó en miocitos cardíacos de rata y en otros tejidos periféricos como los sistemas gastrointestinal e inmune, el timo, el hígado, la glándula suprarrenal, la placenta, la piel y el músculo esquelético. Las Ucn2 y Ucn3 se encuentran altamente expresadas en el colon, el intestino delgado, el músculo, el estómago, las glándulas tiroideas y suprarrenales, el páncreas, el bazo y el corazón (Tabla 1) [15, 17].

Los efectos fisiológicos del CRF y las Ucn

se deben a la activación de dos tipos de receptores, acoplados a proteínas G (GPCRs), identificados como receptor a CRF tipo 1 (CRF₁R) y tipo 2 (CRF₂R) [8]. Estos dos receptores comparten 70 % de homología de la secuencia de aa, pero presentan propiedades farmacológicas diferentes con respecto a los ligandos: el CRF se une al CRF₁R con mayor afinidad que al CRF₂R y la Ucn1 muestra una alta afinidad por ambos receptores, aunque es más potente que el CRF en su unión al CRF₂R. Las Ucn2 y Ucn3 son altamente selectivas para el CRF₂R y exhiben muy baja afinidad por el CRF₁R (Tabla 1) [9].

>> **Tabla 1.** Características generales y afinidades de unión de péptidos de la familia del CRF a los CRF₁R y CRF₂R de humano. CRF, factor liberador de corticotropina; hCRF₁R, receptor para el CRF tipo 1; hCRF_{2α}R, receptor para el CRF tipo 2α; hCRF_{2β}R, receptor para el CRF tipo 2β; Ucn1, urocortina 1; Ucn2, urocortina 2; Ucn3, urocortina 3; h, humano; r, rata [4, 10].

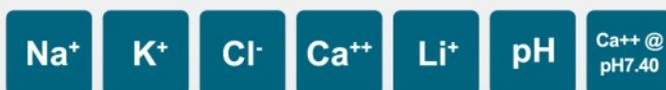
Péptido	No. de Aminoácidos	% de Homología con hCRF	Distribución	Receptores			Afinidad por los CRFRs
				hCRF ₁ R (K)	hCRF _{2α} R (K)	hCRF _{2β} R (K)	
CRF (hr)	41	100	Núcleo paraventricular, bulbo olfatorio, neocorteza, amígdala central, oliva inferior del tronco encefálico ^[11, 12] Placenta, tracto gastrointestinal ^[11]	1.5 nM	42 nM	47 nM	CRF ₁ R > CRF ₂ R
Ucn1	40	44	Núcleo de Edinger-Westphal, oliva superior lateral, núcleo supraóptico, cerebelo, hipotálamo, neocorteza ^[11, 12] Sistema entérico, mucosa del colon ^[11]	0.3 nM	0.4 nM	0.4 nM	CRF ₁ R ≈ CRF ₂ R
Ucn2	38	34	Núcleo paraventricular, núcleo supraóptico, locus coeruleus ^[12] Músculo esquelético, tejido adiposo, piel, cardiomiocitos ^[11]	3,500 nM	3.6 nM	4.5 nM	CRF ₂ R >>> CRF ₁ R
Ucn3	38	30	Amígdala medial, núcleo olivar superior, núcleo del lecho de la estria terminal ^[12, 13] Células β-pancreáticas ^[11]	>10,000 nM	9.1 nM	12.6 nM	CRF ₂ R >>>> CRF ₁ R

Los CRF₁R y CRF₂R se codifican por genes distintos; el gen del CRF₁R codifica 8 isoformas (CRF_{1A-H}), pero sólo la variante CRF_{1A}R presenta actividad biológica en humanos [8, 18]. Las otras isoformas pueden unir al ligando, pero no generan respuestas celulares, por lo que se ha propuesto que regulan la biodisponibilidad de los ligandos relacionados con el CRF [8]. Para el CRF₂R se han descrito tres isoformas funcionales en humanos como resultado del procesamiento (*splicing*) alternativo del mRNA correspondiente: CRF_{2α}R (411 aa), CRF_{2β}R (438 aa) y CRF_{2γ}R (397 aa), y dos isoformas funcionales en roedores (CRF2αR y CRF2R) [15].

Con relación a su expresión, en humanos el CRF₁R se expresa en el SNC y en la glándula

Diestro

Analizadores de Electrolitos.



Tecnología argentina
que conquista el mundo.



Presentes en:



Hospitalar

By Informa Markets

21 AL 24 MAY. SÃO PAULO EXPO

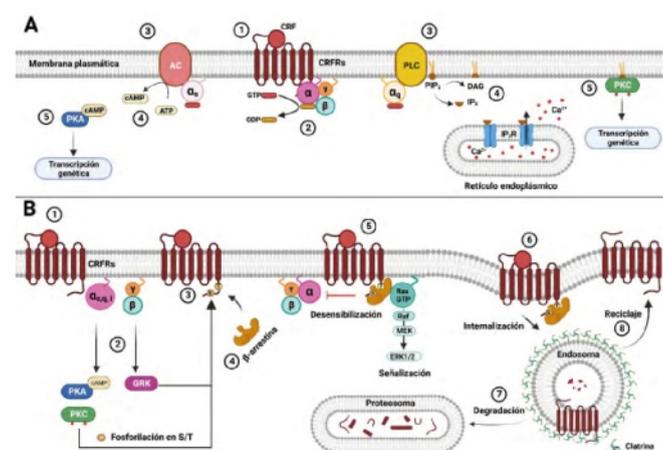
pituitaria anterior; de las tres variantes del CRF₂R, sólo la isoforma CRF₂R se expresa en el cerebro humano, la isoforma CRF₁R se expresa en todo el SNC, y la CRF₂R se expresa preferentemente en tejidos periféricos, como el corazón, la piel y el músculo esquelético [19]. Sin embargo, la mejor identificación de la distribución de los CRFRs se ha realizado en roedores, en los que la expresión del mRNA del CRF₁R es abundante en la pituitaria anterior, lo cual se asocia directamente con la activación del eje HPA. No obstante, este receptor está distribuido prácticamente en todo el cerebro, con niveles elevados en las regiones neocortical, límbica, mesencéfala y troncoencefálica, así como en el cerebelo, mientras que la expresión del mRNA del CRF₂R (principalmente de la variante CRF₂R) está más restringida, con altas densidades en el bulbo olfatorio, el tabique lateral, el núcleo hipotalámico ventromedial y los núcleos del raquí dorsal [20]. La variante CRF₂R de los roedores se expresa principalmente en tejidos periféricos con niveles elevados en el músculo esquelético, el corazón y la piel [9].

Señalización y regulación de los CRF₁R y CRF₂R

Vías de señalización. Diversos estudios han descrito que la mayoría de las funciones de los CRF₁R y CRF₂R depende del acople a proteínas Gs y la activación de la vía de señalización adenilato ciclasa (AC)/cinasa de proteínas A (PKA), que modula eventos metabólicos, proliferativos y transcripcionales [4, 8]. Sin embargo, también se ha reportado que ambos receptores pueden acoplarse a proteínas Gq, las cuales activan la vía fosfolipasa C (PLC)/cinasa de proteínas C (PKC), que participa en la transcripción de genes blanco involucrados en modular respuestas fisiológicas del CRF en los sistemas nervioso central, cardiovascular y muscular (Figura 2A) [4, 8].

>> **Figura 2.** Mecanismos de señalización y regulación de los CRFRs. A) Vías de señalización. 1) Una vez activado por un agonista, la conformación adquirida por el receptor favorece 2) el acople de proteínas G heterotriméricas (Gs/Gq), que permite el recambio de GDP por GTP en la subunidad G α para su activación y disociación del dímero G $\beta\gamma$. Tanto la subunidad G α como el dímero G $\beta\gamma$ libres promueven 3) la activación de proteínas efectoras como la AC y la PLC, responsables de 4) la generación de segundos mensajeros intracelulares, los

cuales 5) activan cinasas específicas (PKA, PKC) que fosforilan proteínas blanco, encargadas de mediar distintas respuestas celulares. B) Mecanismos de regulación. Los CRFRs experimentan el mecanismo clásico de regulación de los GPCRs. 1) Una vez activado el receptor, se promueve 2) la activación de cinasas (PKA, PKC, GRKs) para la posterior 3) fosforilación del receptor en residuos de serina/treonina, particularmente en la tercera asa intracelular y/o en la región carboxilo-terminal. 4) El receptor fosforilado interacciona con la proteína β -arrestina, la cual promueve 5) la desensibilización de la señal inducida por la proteína G al impedir su acople por impedimento estérico, y 6) la internalización del receptor en compartimentos endosomales, en donde el receptor prosigue a 7) la degradación por la vía proteosomal o 8) es reciclado a la membrana plasmática. AC, adenilato ciclasa; AMPc, monofosfato de adenosina cíclico; CRF, factor liberador de corticotropina; CRFRs, receptores del CRF; DAG, diacilglicerol; ERK1/2, cinasas reguladas por señales extracelulares 1 y 2; GRKs, cinasas de los receptores acoplados a proteínas G; IP₃, inositol trisfosfato; IP₃R, receptor de IP₃; PKA, proteína cinasa A; PKC, proteína cinasa C; PLC, fosfolipasa C; S, serina; T, treonina. Figura creada con BioRender.com.



Los receptores a CRF pueden también señalar mediante la activación de las MAPKs y PI3K/Akt, la síntesis de los segundos mensajeros Ca²⁺, óxido nítrico (NO), GMPc y prostaglandinas, así como de vías que regulan la apoptosis [14, 21]. Esta diversidad de vías de señalización activadas por los CRFRs muestra la importancia del sistema del CRF/Ucns en una gran variedad de efectos biológicos [21].

Mecanismos de regulación de las acciones del CRF. Las vías de señalización activadas por el

CRF y las Ucns se atenúan rápidamente por la fosforilación de los CRF1/2Rs en residuos de serina/treonina, localizados en el extremo carboxilo y/o la tercera asa intracelular, por acción de cinasas de los GPCRs (GRKs) y la consiguiente interacción con las proteínas -arrestinas [4, 22]. La interacción CRF1/2Rs/-arrestinas conduce a la desensibilización de los receptores, mediante el desacoplamiento de la proteína G y la subsiguiente internalización de los receptores en vesículas recubiertas de clatrina (Figura 2B) [23, 24]. Además, la internalización de los receptores desensibilizados conlleva a su desfosforilación en endosomas por acción de fosfatasas específicas de serina/treonina, y a su reciclamiento a la membrana plasmática. La exposición prolongada a altas concentraciones de CRF/Ucns conduce a la degradación de los receptores por la vía lisosomal, reduciendo el número total de receptores en la superficie de la célula (Figura 2B) [25, 26].

Estrés, depresión y ansiedad

Con base en numerosos estudios básicos y clínicos, se ha establecido que el sistema CRF/CRF₁R participa de manera crítica en los trastornos más comunes relacionados con el estrés, la ansiedad y la depresión [27]. Se ha propuesto que la hipersecreción de CRF y la desregulación de la transducción de señales del CRF₁R en el SNC contribuyen de manera importante al estrés, la ansiedad y los trastornos depresivos [24]. Además, existe evidencia de que la liberación central del CRF contribuye de manera directa a un estado de ansiedad, independientemente de sus efectos en los sistemas pituitario y simpático asociados a la respuesta al estrés [22, 28]. En este contexto, la sobreexpresión central del CRF en roedores conduce a un fenotipo conductual de ansiedad [22, 28], mientras que la eliminación de la expresión del CRF provoca efectos ansiolíticos tanto en la ansiedad basal como en la inducida por estrés [8, 28]. De manera relevante, los niveles de CRF se encuen-



+25 años de trayectoria

acompañando a los principales laboratorios de análisis clínicos de Argentina. **Sostenemos una política de innovación y excelencia continua** en materia de búsqueda, selección y comercialización de equipamiento médico de última generación.

HACÉ TU CONSULTA
ESCANEANDO EL QR



¡Conocé nuestra propuesta!

ventas@gematec.com.ar

www.gematec.com.ar



NUESTRO DESAFÍO

Ofrecer tecnologías innovadoras para hacer más eficiente cada área del laboratorio.

NUESTRA PASIÓN

Acompañar al laboratorio en cada etapa de su evolución.

NUESTRO COMPROMISO

Ser socios en el diagnóstico.

NUESTROS VALORES

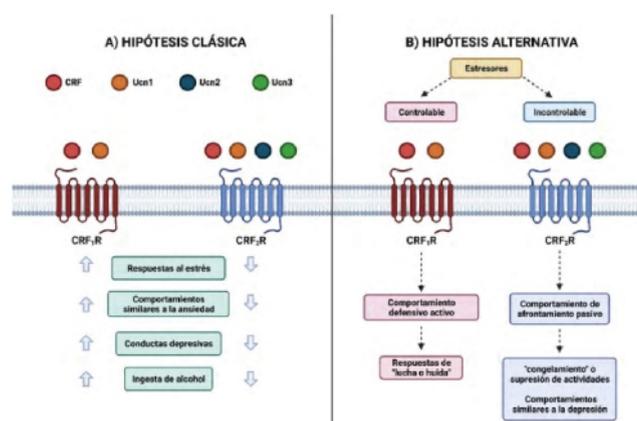
Cordialidad, innovación y excelencia.

tran elevados en el SNC de pacientes con enfermedades psiquiátricas relacionadas con el estrés, como el trastorno depresivo mayor y el trastorno de estrés posttraumático (PTSD), que en algunos casos se normalizan con tratamiento con antidepresivos [20, 28, 29].

De manera general, los efectos ansiogénicos del CRF se han atribuido a la activación del CRF_1R ya que su inactivación o disminución de su expresión mediante el uso de antagonistas y oligonucleótidos antisentido, respectivamente, previenen el comportamiento de ansiedad inducido por el CRF en roedores [8, 20]; adicionalmente, los ratones *knockout* (KO) del CRF_1R muestran un comportamiento de reducción de la ansiedad [20, 28]. Estos hallazgos sugieren que la sobreactivación del CRF_1R se relaciona con psicopatologías asociadas al estrés, lo que ha llevado al desarrollo de antagonistas del CRF_1R para estrategias terapéuticas de trastornos mentales relacionados con estrés [28].

En contraste con el CRF_1R , la participación del sistema Ucn/CRF₂R en la ansiedad y la depresión aún es poco clara y consistente, y se han propuesto dos hipótesis principales para explicar su participación. La más aceptada indica que la activación del CRF_2R por las Ucn, además de contribuir a la homeostasis funcional y psicológica, contrarresta los efectos iniciales de la respuesta al estrés y los comportamientos similares a la ansiedad y depresión inducidos por la activación del sistema CRF/CRF₁R (Figura 3A) [10]. Esta hipótesis se basa principalmente en evidencias obtenidas en ratones KO para el CRF_2R , que muestran una respuesta a corticosterona aumentada por estrés [28, 30], un fenotipo ansiogénico [28, 30], y una recuperación alterada al estrés [8, 9, 28]. La hipótesis alternativa sugiere que ambos receptores de CRF actúan de manera opuesta en los comportamientos de enfrentamiento al estrés: el CRF_1R participa en el comportamiento defensivo activo (respuestas de lucha o huida, desencadenadas por el estrés controlable o escapable) mientras que el CRF_2R es responsable del comportamiento de afrontamiento pasivo (respuestas de "congelamiento/parálisis" o supresión de la actividad en curso) y de las respuestas similares a la depresión (como la indefensión aprendida), que se desencadenan por el estrés incontrolable o ineludible (Figura 3B) [10, 22].

>> **Figura 3.** Participación de los CRF_1R y el CRF_2R en la respuesta al estrés. A) Hipótesis clásica. Plantea que el CRF_1R está involucrado en el inicio de las respuestas al estrés, y el CRF_2R en la terminación de éstas, actuando como un "receptor modulador" para amortiguar las acciones del CRF_1R . En este sentido, se ha propuesto que el CRF_1R participa en comportamientos similares a la ansiedad, conductas depresivas e ingesta de etanol, mientras que el CRF_2R media la reducción de estas respuestas. B) Hipótesis alternativa. Sugiere que los comportamientos durante el estrés mediados por el CRF_1R y el CRF_2R dependen del tipo de estresor que se presente: el CRF_1R media las respuestas a estresores controlables (es decir que pueden ser evitados o escapar de ellos), induciendo comportamientos defensivos activos como las respuestas de lucha o huida, mientras que el CRF_2R es responsable de los efectos de estresores incontrolables (estresores ineludibles o que no pueden evitarse), induciendo comportamientos de afrontamiento pasivo como la supresión de actividades o "parálisis" y comportamientos similares a la ansiedad.



El CRF y las urocortinas: más allá de la respuesta al estrés

Acciones en el metabolismo. Diversos estudios sugieren que la expresión del sistema CRF/Ucn en tejidos como el muscular, el pancreático y el adiposo, podría ser importante en la modulación de la homeostasis energética y en la regulación metabólica [9, 31]. Por ejemplo, la deficiencia de Ucn2 en el músculo esquelético de ratones aumenta la sensibilidad a la insulina y mejora la utilización de la glucosa; además, la Ucn2, a través del CRF_2R , reduce la fosforilación de Akt y ERK1/2



Analizador Multiparamétrico

Totalmente Automatizado

- Dispositivo individual de un solo uso que contiene todos los reactivos necesarios para realizar el ensayo.
- Capacidad multiparamétrica: Procesa hasta 30 diferentes pruebas por corrida.
- La velocidad permite obtener resultados simultáneos de diferentes paneles.
- El primer resultado se obtiene antes de 90 minutos.
- Volumen de muestra:
 - La muestra se dispensa manualmente. ELISA:
 - Mínimo de muestra 60 uL.
 - Fijación de complemento:
 - Mínimo de muestra 120 uL.



Enfermedades Infecciosas

ADENOVIRUS IgA
ADENOVIRUS IgG
BORDETELLA PERTUSSIS IgA
BORRELIA IgG
BORRELIA IgM
CHIKUNGUNYA IgG
CHIKUNGUNYA IgM
CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE IgA
CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE IgG
CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE IgM
CLOSTRIDIUM DIFFICILE A/B TOXINS
CLOSTRIDIUM DIFFICILE GDH
CYTOMEGALOVIRUS IgG
CYTOMEGALOVIRUS IgG AVIDITY
CYTOMEGALOVIRUS IgM
DENGUE IgG
DENGUE IgM
DIPHTERIA IgG
ECHINOCOCCUS IgG
EPSTEIN-BARR EARLY ANTIGEN IgG
EPSTEIN-BARR EARLY ANTIGEN IgM
EPSTEIN-BARR EBNA IgG
EPSTEIN-BARR VCA IgG
EPSTEIN-BARR VCA IgM II
HELICOBACTER PYLORI IgA

HELICOBACTER PYLORI IgG
HSV1 SCREEN
HSV2 SCREEN
HERPES SIMPLEX 1 IgG Recombinant
HERPES SIMPLEX 1+2 IgM
HERPES SIMPLEX 2 IgG Recombinant
INFLUENZA A IgA
INFLUENZA A IgG
INFLUENZA B IgA
INFLUENZA B IgG
LEGIONELLA PNEUMOPHILA
LEGIONELLA PNEUMOPHILA 1 IgG
LEGIONELLA PNEUMOPHILA 1-6 IgG
LEGIONELLA PNEUMOPHILA IgM
LEGIONELLA URINARY ANTIGEN
MEASLES IgG
MEASLES IgM
MUMPS IgG
MUMPS IgM
MYCOPLASMA PNEUMONIAE IgA
MYCOPLASMA PNEUMONIAE IgG
MYCOPLASMA PNEUMONIAE IgM
Parvovirus B19 IgG
Parvovirus B19 IgM
POLIOVIRUS IgG

RESPIRATORY SYNCYTIAL IgA
RESPIRATORY SYNCYTIAL IgG
RUBELLA IgG AVIDITY
RUBELLA IgG
RUBELLA IgM
SYPHILIS SCREEN RECOMBINANT
TETANUS IgG
TICK-BORNE ENCEPHALITIS VIRUS
TICK-BORNE ENCEPHALITIS VIRUS IgM
TIROGLOBULIN HIGH SENSITIVITY
TOSCANA VIRUS IgG
TOSCANA VIRUS IgM
TOXOCARA IgG
TOXOPLASMA IgA
TOXOPLASMA IgG AVIDITY
TOXOPLASMA IgG
TOXOPLASMA IgM
TRACHOMATIS IgA
TRACHOMATIS IgG
TREPONEMA IgG
TREPONEMA IgM
VARICELLA IgG
VARICELLA IgM
25 OH VITAMIN D TOTAL

Autoinmunidad

ANA-8
ANA-SCREEN
ENA-6 S
SM
SS-A
SS-B
Scl-70
Cenp-B
Jo-1
ds-DNA-G
ds-DNA-M
snRNP-C
U1-70 RNP
anti-CCP
RF-G
RF-M
CALPROTECTIN
CALPROTECTIN K
CARDIOLIPIN-G
CARDIOLIPIN-M
BETA 2-GLYCOPROTEIN-G
BETA 2-GLYCOPROTEIN-M
DEAMIDATED GLIADIN-A
DEAMIDATED GLIADIN-G
GLIADIN-A

GLIADIN-G

tTG-A
tTG-G
ASCA-A
ASCA-G
GBM
MPO
PR3
TG
a-TG
a-TPO
AMA-M2
LKM-1
INSULIN
INTRINSIC FACTOR
FSH
LH
PRL
TSH
ft4
ft3
TOTAL IgE

Fijación del Complemento

BORRELIA IgG
BRUCELLA
COXACKIE VIRUS A MIX
COXACKIE VIRUS B MIX
ECHO VIRUS N MIX
ECHO VIRUS P MIX
LEPTOSPIRA MIX
LISTERIA MONOCYTOGENES
PARAINFLUENZA MIX
Q FEVER



BIODIAGNOSTICO

Av. Ing. Huergo 1437 P.B. "I" | C1107APB | CABA | Argentina | Tel./Fax: +5411 4300-9090
info@biodiagnostico.com.ar | www.biodiagnostico.com.ar

inducida por insulina en cultivos primarios de células de músculo esquelético de ratón y en miotubos C2C12 [32]. También se ha sugerido la participación del CRF₂R en la modulación de los efectos de la insulina, pero el mecanismo aún no es claro. En este sentido, la estimulación del CRF₂R en células de músculo esquelético de ratón atenúa la captación de glucosa y disminuye la fosforilación en residuos de tirosinas del IRS-1 inducida por insulina, efectos que involucran a la PKA y mTOR, lo que en términos generales provoca una respuesta de resistencia a la insulina [33].

Por otra parte, la función de la Ucn3 es todavía controversial; por ejemplo, las concentraciones plasmáticas elevadas de glucosa aumentan la secreción de Ucn3, incrementando la secreción de insulina y contribuyendo a largo plazo al desarrollo de resistencia a la insulina [31, 34]. Sin embargo, también se reportó que la Ucn3 está notablemente disminuida en células -pancreáticas tanto en modelos animales de obesidad y resistencia a la insulina como en pacientes diabéticos [35]. Adicionalmente, se propone que la Ucn3 participa en la liberación de somatostatina para asegurar la reducción oportuna de la secreción de insulina una vez que las concentraciones de glucosa plasmática se normalizan. Estos resultados indican que la Ucn3 es un factor clave para el control glucémico, y que su reducción durante la diabetes podría contribuir a la fisiopatología de esta enfermedad [35].

El CRF y las Ucns, así como sus receptores, se expresan en el tejido adiposo, incluidos los adipocitos blancos viscerales y subcutáneos en los humanos [36]; sin embargo, a la fecha se desconoce su función en este tejido. Estudios recientes han propuesto que el sistema Ucn2-3/ CRF₂R participa en el metabolismo energético y que, bajo condiciones de estrés, como la hipoxia, aumenta significativamente la lipólisis [37]. Por otro lado, el aumento de la actividad de la vía del CRF₂R, por mecanismos autocrinos, induce la transdiferenciación de los adipocitos blancos a adipocitos beige metabólicamente activos y promueve la diferenciación del tejido adiposo marrón, exhibiendo protección al aumento de peso inducido por una dieta alta en grasa y promoviendo la sensibilidad a la insulina (Fig. 4) [38].

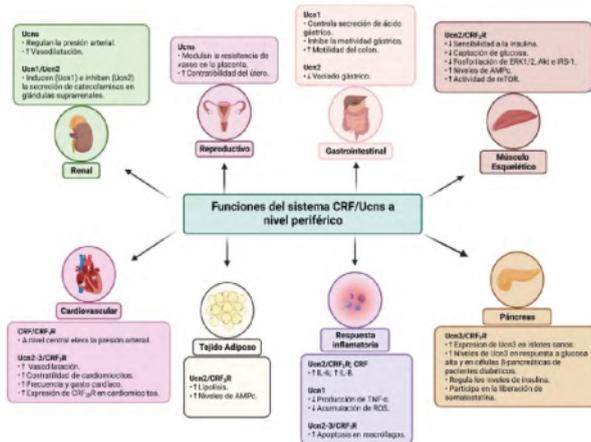
Acciones cardiovasculares. Las Ucns y sus receptores se encuentran altamente expresados

en el sistema cardiovascular, asociados a diferentes funciones como la relajación vascular, el inotropismo positivo y acciones cardioprotectoras [18, 39, 40]. Así, alteraciones en la expresión de estos péptidos y sus receptores se asocian con condiciones patológicas del sistema cardiovascular, como la insuficiencia cardíaca, la hipertensión arterial, miocardiopatía hipertrófica e infarto al miocardio [39].

En los vasos sanguíneos, la hiperactividad del eje HPA, que involucra la acción del CRF, se ha asociado con hipertensión arterial y enfermedades cardio-vasculares [18]. La administración central del CRF a ratas aumenta la presión arterial media (PAM) por medio del eje HPA, y la antalarmina (un antagonista del CRF1R) o el CRF₉₋₄₁- α -helicoidal (un antagonista no selectivo de los receptores de CRF) impiden el incremento de la presión arterial (PA) [18]. Se ha propuesto que la hipertensión inducida por el CRF implica disfunción microvascular y la reducción irreversible del número de nefronas por acción del cortisol. Sin embargo, también se ha mostrado que la administración periférica del CRF disminuye la PAM en ratas, efecto revertido por la administración de CRF₉₋₄₁- α -helicoidal, pero no de antalarmina. Adicionalmente, ratones KO del CRF2R mostraron elevación de la PAM basal y de la presión diastólica en comparación con ratones silvestres. Por otra parte, la administración intravenosa de Ucn2 redujo la PAM en ratas, y la astresina 2-B (un antagonista del CRF₂R) bloqueó este efecto sin modificar la PAM basal. De esta forma, los receptores a CRF ejercen un efecto bifásico en la PA: a nivel central la activación del CRF₁R eleva la PA; mientras que, a nivel periférico, la estimulación del CRF₂R causa vasodilatación (Figura. 4) [18].

>> Figura 4. Resumen de las funciones del sistema CRF a nivel central y periférico. El sistema CRF tiene una participación bien caracterizada a nivel central en la que la activación del eje HPA por CRF/ CRF₁R induce mecanismos de respuesta al estrés, y por CRF-Ucns/CRF₂R mecanismos de recuperación. A nivel periférico, los péptidos y receptores del sistema CRF están implicados en diferentes eventos: en el músculo esquelético Ucn2/ CRF₂R regulan la captación de glucosa al disminuir la activación de elementos presentes en la vía de señalización de la insulina (Akt, ERK1/2, IRS-1), probablemente a través de mTOR; en el

páncreas Ucn3/CRF₂R regulan la secreción de insulina inducida por glucosa, aunque no está claro si participa de manera directa o a través de un mecanismo de retroalimentación negativa dependiente de somatostatina; en el tejido adiposo Ucn2/CRF₂R favorecen la lipólisis en condiciones de hipoxia; CRF/CRF₁R participan en la regulación de la presión arterial al inducir vasodilatación, y Ucn2-3/CRF₂R participan en la modulación de la frecuencia y gasto cardíacos regulando la contractibilidad de los cardiomiocitos.



Mediante análisis por PCR cuantitativa, se indicó, por una parte, que el CRF₂R es uno de los GPCRs más abundantes en los cardiomiocitos de roedores adultos, mientras por otra, que existe una expresión diferencial de las isoformas y del CRF₂R en las cámaras de corazón humano, además de que la expresión del CRF₁R no resultó evidente en este tejido [18, 41]. En ensayos *in vitro*, la administración de las Ucn2 y Ucn3 aumentó significativamente la contractilidad de los cardiomiocitos de manera dependiente de la concentración, involucrando vías de señalización dependientes del segundo mensajero AMPc y de la cinasa de proteínas dependiente de Ca²⁺/calmodulina tipo II, además de inducir efectos arritmogénicos [18]. La administración de Ucn2 y Ucn3, los modelos KO del CRF₂R, y el uso de antagonistas selectivos, como la astresina 2-B, sugieren que los efectos mencionados se deben principalmente a la activación del CRF₂R (Figura 4).

Biocientífica

Línea Schep

Fácil detección por PCR en tiempo real

En Biocientífica celebramos 40 años renovando el compromiso de hacer biotecnología para mejorar la calidad de vida. Conocé la línea completa de productos Schep para diagnóstico molecular, 100% I+D y producción argentina.

Schep Dengue Screen



Schep Flurona Type



Schep SARS-CoV-2 Multi-FAST



Schep BCR-ABL1 p210 Cuantiplex



40
ANIVERSARIO
1983-2023

#ADNdeInnovación

Conocé la línea completa de productos:

- Detección del virus dengue: Schep Dengue Screen (IVD)
- Monitoreo de leucemia:
 - Schep BCR-ABL1 p210 Cuantiplex (IVD)
 - Para leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia mieloide aguda (LMA) y leucemia linfoblástica aguda (LLA)
- Detección de los virus SARS-CoV-2, Influenza A y B:
 - Schep Flurona Type (IVD)
- Detección de SARS-CoV-2:
 - Schep SARS-CoV-2 Multi-FAST (IVD)

Los kits incluyen todos los componentes necesarios para realizar la PCR en Tiempo Real.

Más información escanée acá:

+54 11 4857-5005
biocientifica.com.ar
ventas@biocientifica.com.ar

¡Seguinos!



También se han investigado las posibles acciones terapéuticas de las Ucn en enfermedades cardio-vasculares. Se ha mostrado que la administración de Ucn2 puede reducir el área de infarto y la insuficiencia cardíaca en modelos de roedores, mientras que en ovinos la Ucn1 evitó un mayor deterioro de la disfunción cardíaca inducida por la estimulación rápida del ventrículo izquierdo. Además, la infusión intravenosa de Ucn2 en corazones normales y con insuficiencia mejoró el gasto cardíaco [43]. Sin embargo, los efectos de la activación a largo plazo del CRF₂R siguen sin ser claros. Por ejemplo, la infusión continua de Ucn2 resultó en disfunción cardíaca, mientras que los antagonistas del CRF₂R suprimieron la disfunción cardíaca crónica inducida por sobrecarga de presión, lo que sugiere que a largo plazo la Ucn2 puede tener efectos cardiotóxicos [18, 41].

El CRF y las Ucn en la respuesta inflamatoria. En relación con la función del CRF y las Ucn en la inflamación, existe evidencia experimental y clínica de la participación de estos péptidos en la regulación de efectos pro y antiinflamatorios [44].

Acciones proinflamatorias. El CRF participa indirectamente en la respuesta inmunitaria/inflamatoria del estrés al activar la secreción de GC y catecolaminas por medio del eje HPA. Además, a nivel periférico el sistema CRF participa directamente como un elemento crucial en la modulación endocrina (autocrina/paracrina) de la respuesta inflamatoria [45, 46]. En este sentido, se ha observado la expresión del sistema CRF en tejidos con procesos inflamatorios y en órganos y células del sistema inmune como el timo, el bazo y los linfocitos T [45, 46]; además, se han descrito efectos proinflamatorios de la familia del CRF en varios modelos de inflamación intestinal [47, 48]. La exposición a la toxina A de *Clostridium difficile* o al factor de necrosis tumoral- (TNF-) de células de colon humano HT-29, xenoinjertos humanos y células de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal aumenta la expresión del mRNA y de la proteína del CRF₂R y de la Ucn2, mientras que la estimulación de colonocitos con Ucn2 incrementó la expresión y secreción de la interleucina-8, un poderoso quimioatrayente y activador de neutrófilos en regiones con inflamación [48]. Además, la administración intravenosa de CRF a ratas adrenalectomizadas aumentó la concentración plasmática de interleucina-6, un mediador clave de la

respuesta inflamatoria, mientras que en ratas normales se observó el efecto contrario, probablemente por activación del eje HPA y la liberación de GC, con acciones antiinflamatorias (Figura 4) [49].

Acciones antiinflamatorias: En contraste con lo antes mencionado, se ha reportado que las Ucn pueden ejercer efectos antiinflamatorios importantes en el organismo [50]. Por ejemplo, en biopsias gástricas de pacientes con gastritis inducida por *Helicobacter pylori*, la síntesis de Ucn1 aumenta de manera significativa durante la etapa de erradicación de *H. pylori* con mejora en la respuesta inflamatoria [51]. Además, en un modelo de inflamación sistémica inducida por lipopolisacárido, la Ucn1 suprime la producción de TNF- α de manera independiente del efecto central de la corticosterona [52]. También se evidenció que la activación del CRF₂R por las Ucn1 y Ucn2 regula la respuesta inflamatoria al promover apoptosis en macrófagos, efecto dependiente de las proteínas proapoptóticas Bad y Bax [53].

La administración de Ucn1 en el corazón de ratas diabéticas suprime, mediante la activación del CRF₂R, la respuesta inflamatoria asociada a la disfunción del miocardio y la fibrosis cardíaca [54], y elimina la respuesta proinflamatoria inducida en adipocitos maduros [36]. De manera relevante, las células del endotelio vascular humano sintetizan y secretan Ucn1 en respuesta a citocinas inflamatorias, como IFN- γ y TNF- α , y se ha planteado que esta respuesta disminuye los efectos dañinos del estrés oxidativo ya que la incubación de células HUVEC con Ucn1 suprime la acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS) inducida por Ang II (Figura 4) [55]. Así, se ha propuesto que, al mediar respuestas antiinflamatorias, las Ucn ejercen efectos cardioprotectores mediante la disminución de ROS y el aumento en la producción de NO [40].

CRF, Ucn, estrés postraumático y COVID-19. La emergencia sanitaria a nivel mundial por el coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), causante de la enfermedad por coronavirus-2019 (COVID-19), ha alcanzado una alta tasa de mortalidad, costando, hasta el mes de abril del 2023, la vida a cerca de 7 millones de personas. Además de la sintomatología y las afecciones pulmonares y cardiovasculares reportadas en pacientes con COVID-19, se ha reportado

ISO 9001:2015

CERTIFICAMOS GESTIÓN DE CALIDAD



Somos la primera empresa argentina certificada por TÜV en comercialización, desarrollo, implementación y soporte de software para laboratorios.

COYA
SOFTWARE



En COYA Software nos enfocamos en brindar soluciones integrales a los requerimientos de software y transformación digital, con más de 20 años de trayectoria en el mercado de IT.



www.coyalab.com



www.coyasoftware.com



+54 9 342 417 2692



info@coyasoftware.com



Parque Tecnológico del Litoral
Centro, Edificio TIC. Oficina 1.
Santa Fe, Argentina.

que la enfermedad puede desregular al eje HPA, desarrollando una serie compleja de respuestas y desórdenes asociados al estrés que podrían condicionar el desarrollo de enfermedades mentales [56]. En este sentido, la información actual proviene de la infección provocada por la variante SARS-CoV, reportada en el año 2003 por la Organización Mundial de la Salud, identificándose entre los órganos afectados las glándulas pituitaria y suprarrenal, importantes componentes del eje HPA [57]. Asimismo, los virus han desarrollado estrategias de evasión del sistema inmune del hospedero para garantizar su replicación dentro del organismo. Una de las principales estrategias de inmunoevasión empleada por el SARS-CoV implica un mecanismo conocido como mimetismo molecular, que involucra secuencias de aminoácidos en proteínas inmunogénicas virales, como las proteínas *spike* (S) y de la envoltura (E), las cuales presentan una alta homología con secuencias de proteínas del huésped, en particular con la ACTH. Cuando el huésped produce anticuerpos contra los antígenos virales (proteínas S y E), estos anticuerpos también pueden reconocer y unirse a la ACTH del huésped, limitando la actividad del eje HPA al disminuir la producción y secreción de cortisol (hipocortisolismo) y, en general, de GC, conduciendo a insuficiencia suprarrenal [56, 58]. El hipocortisolismo se ha asociado a la persistencia de síntomas observados en pacientes post-SARS o con COVID crónico, como la apatía, el letargo, el síndrome de fatiga crónica, debilidad, fibromialgia, y anorexia [59, 60]. A pesar de lo anterior, se ha sugerido que los corticosteroides reducen los signos clínicos de los pacientes infectados con coronavirus y con insuficiencia suprarrenal, lo que conlleva a disminuir la hiperreactividad del sistema inmune [61]; sin embargo, aún existe controversia sobre su uso en el tratamiento de pacientes con COVID-19 ya que varios estudios indican que el tratamiento con corticosteroides puede ser perjudicial [62].

La infección viral de células humanas por SARS-CoV o SARS-CoV-2 depende de la unión de la glicoproteína viral S a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), que el virus utiliza como receptor de entrada. Diferentes estudios han mostrado que la ACE2 tiene efectos en la respuesta al estrés y la ansiedad. Por ejemplo, la sobreexpresión de la ACE2 disminuye conductas sugerentes de ansiedad en ratones macho, quienes

muestran concentraciones plasmáticas reducidas de corticosterona y menor expresión hipofisaria de propiomelanocortina (POMC, proteína precursora de la hormona estimulante de los melanocitos, MSH, de la ACTH y de la β -endorfina) [63, 64]. Adicionalmente, se observó un efecto similar cuando la ACE2 se sobreexpresó en el PVN, suprimiendo la síntesis del CRF, atenuando la actividad del eje HPA, y alterando la respuesta al estrés [65]. Por otra parte, mediante la generación de ratones transgénicos para expresar la ACE2 humana, se encontró que el bulbo olfatorio se convierte en un órgano blanco importante para la infección por SARS, conduciendo a la diseminación del virus de manera transneuronal [56, 66].

Se ha confirmado que el SARS-CoV-2 puede cruzar la barrera hematoencefálica (BH) e infectar neuronas y células gliales que expresan ACE2, lo que provoca neuroinflamación y neuropatogénesis en diferentes regiones del cerebro, incluidos el hipotálamo y la pituitaria, por lo que el eje HPA se considera un blanco directo de la infección por coronavirus [56, 58]. Lo anterior está además relacionado con el hipocortisolismo detectado en sobrevivientes de la infección viral por SARS-CoV-2 [58, 67]. De esta forma, la liberación de GC por las glándulas suprarrenales se ve severamente comprometida, así como la retroalimentación negativa dada por los GC sobre las células inmunitarias para suprimir la síntesis y liberación de citocinas, por lo que el huésped pierde protección ante los efectos perjudiciales de una respuesta inmunitaria hiperactiva (como daño tisular, autoinmunidad o choque séptico) aunado a la disminución de los niveles de ACTH provocada por una respuesta autoinmune [56].

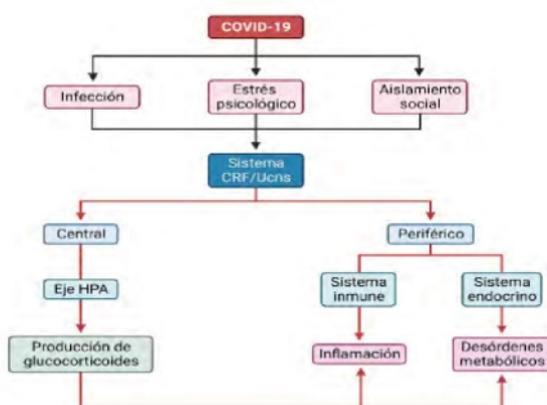
La pandemia también ha tenido un impacto negativo en la sociedad a nivel psicológico. El estrés psicológico induce la activación del eje HPA que, dependiendo de la duración, la intensidad y la capacidad de recuperación fisiológica del eje, tiene como consecuencias la ansiedad, el PTSD, depresión y alteraciones de la respuesta inmune [56, 68]. El PTSD es el resultado de la exposición a un evento traumático, y se caracteriza por un trastorno de ansiedad crónico, que implica varios sistemas de neurotransmisión como el noradrenérgico, serotoninérgico, cannabinoide, opioide y el eje HPA [69]. El PTSD también puede ser consecuencia del hipocortisolismo detectado en pacien-

tes post-SARS o con COVID crónico o extendido, ya que niveles plasmáticos bajos de cortisol son un rasgo característico del PTSD [56, 67].

Sin duda, la infección por SARS-CoV-2 es altamente estresora y ha afectado de manera significativa la salud física y mental de los pacientes a través de la desregulación de la respuesta al estrés, impactando directamente en la homeostasis endocrina del organismo. Alteraciones en las respuestas inmune, metabólica y mental, son atribuidas a desórdenes en el sistema CRF y el eje HPA (Figura 5). Estos sistemas son los principales reguladores de la homeostasis cuando ésta se ve amenazada o alterada, por lo que adquiere relevancia continuar el estudio del sistema CRF y el eje HPA para profundizar su comprensión y desarrollar nuevos tratamientos dirigidos a este sistema neuroendocrino.

>> **Figura 5.** Relación entre la regulación central y periférica del sistema CRF en las impli

caciones derivadas del COVID-19. Los factores estresantes, como la infección por SARS-CoV-2, y los problemas mentales provenientes de la pandemia por COVID-19, afectan el sistema CRF provocando desórdenes metabólicos e inflamatorios por alteración de la concentración plasmática de corticosteroides, consecuencia de la desregulación del eje HPA. A nivel autocrino/paracrino, el sistema del CRF podría tener efectos reguladores en las alteraciones inflamatorias y desórdenes metabólicos.



μGASES

Analizador de pH y Gases en Sangre

pH pCO₂ pO₂

BAJO CONSUMO DE REACTIVOS

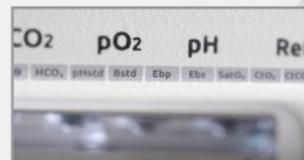
INGRESO DE MUESTRA POR ASPIRACIÓN DE TUBO O JERINGA, INYECCIÓN Y MICROMÉTODO.

ELECTRODOS Y REACTIVOS INDIVIDUALES

FÁCIL MANTENIMIENTO

DATOS DE ALMACENAMIENTO ILIMITADOS

DISPLAY INTERACTIVO DE 10 "



SERVICIO TÉCNICO ESPECIALIZADO



www.aadee.ar info@aadee.com.ar [company/aadee-s.a](https://company.aadee-s.a)

Av. Triunvirato 4135 5º piso - C1431FBD - Buenos Aires - Argentina (54-11) 4523-4848 (Rot.) (54-11) 4523-2291



>>> CONCLUSIONES

Esta revisión aborda la función crítica del sistema CRF en el SNC y en tejidos periféricos como mediador clave de las respuestas al estrés. El estudio del sistema CRF ha adquirido un interés creciente debido a su participación en una amplia gama de eventos metabólicos, proinflamatorios, antiinflamatorios y conductuales. La amplia diversidad de respuestas moduladas por el CRF y las Ucns sugiere la existencia de numerosos mecanismos reguladores activados a diferentes niveles en el organismo, muchos de los cuales aún no se conocen en su totalidad.

Gran parte de la comprensión de las acciones del CRF y las Ucns se debe a estudios con animales modificados genéticamente para eliminar estos péptidos o sus receptores, y antagonistas de los CRF₁R/CRF₂R. Sin embargo, aún no se conocen totalmente las respuestas autocrinas y paracrinas de las Ucns a nivel molecular, por lo que son necesarios modelos fisiológicos que proporcionen más información sobre la función de estos sistemas en el organismo.

Un ejemplo destacado de un área de investigación en evolución es el impacto de las secuelas del COVID-19, en donde es necesario determinar si los niveles de cortisol se ven afectados en pacientes que han experimentado esta enfermedad. Existe evidencia de que en individuos expuestos a estrés severo o que padecen trastornos relacionados con el estrés (inducido por agentes etiológicos), la secreción de cortisol puede estar disminuida en lugar de aumentada a largo plazo, a causa de alteraciones en los mecanismos reguladores del eje HPA.

Finalmente, las investigaciones futuras del sistema CRF/Ucns se deben enfocar en conocer cómo se modulan las respuestas autocrinas y paracrinas en tejidos periféricos en condiciones fisiológicas, y contrastarse bajo condiciones patológicas. Uno de los campos clave de estudio son las alteraciones metabólicas, en donde es necesario conocer las implicaciones del CRF/Ucns particularmente a nivel cardiovascular en condiciones del síndrome metabólico. Por otra parte, se han iniciado estudios para determinar la posible participación de las Ucns y los CRF₂Rs, en particular la variante 2, en la fisiopatología del cáncer bajo

condiciones de estrés crónico, lo cual podría vincularse con el estudio de la función del estrés en el desarrollo del cáncer.

>>> AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Centro de Investigación y de Estudios Avanzados, Cinvestav, por el apoyo recibido (JAO-R) y al CONAHCyT por las becas otorgadas (DEC-V, CVU:1002080 y CDJ-Q,

CVU:1002001) y por el apoyo al proyecto No. 167673 (aJAO-R). También dan las gracias al Dr. José Antonio Gilberto Arias Montaña por la revisión crítica y sugerencias para la mejora del texto.

>>> CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

>>> REFERENCIAS

1. Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol.* 2009; 5(7):374-381.
2. Dai S, Mo Y, Wang Y, Xiang B, Liao Q, Zhou M, et al. Chronic Stress Promotes Cancer Development. *Front Oncol.* 2020;10.
3. Dallman MF, Pecoraro N, Akana SF, La Fleur SE, Gomez F, Houshyar H, et al. Chronic stress and obesity: a new view of "comfort food". *Proc Natl Acad Sci.* 2003; 100(20):11696-11701.
4. Olivares-Reyes AJ, Hauger RL. Señalización y Estrés: Mecanismos de Acción y Regulación del Factor Liberador de Corticotropina. 2012. En: 7º Congreso de Biología Oral. México, D. F.: Buena Onda; [11-21].
5. Godoy LD, Rossignoli MT, Delfino-Pereira P, Garcia-Cairasco N, de Lima Umeoka EH. A Comprehensive Overview on Stress Neurobiology: Basic Concepts and Clinical Implications. *Front Behav Neurosci.* 2018;12.
6. Tsigos C, Kyrou I, Kassi E, Chrousos GP. Stress: Endocrine Physiology and Pathophysiology. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., editors. *Endotext.* South Dartmouth(MA)2000.
7. Rivier C, Vale W. Modulation of stress-induced ACTH release by corticotropin-releasing factor, catecholamines and vasopressin. *Nature.* 1983; 305(5932):325-327.
8. Deussing JM, Chen A. The Corticotropin- Releasing Factor Family: Physiology of the Stress Response. *Physiol Rev.* 2018; 98(4):2225-2286.
9. Dedic N, Chen A, Deussing JM. The CRF Family of Neuropeptides and their Receptors- Mediators of the Central Stress Response. *Curr Mol Pharmacol.* 2018; 11(1):4-31.
10. Hauger R, Risbrough V, Brauns O, Dautzenberg F. Corticotropin Releasing Factor (CRF) Receptor Signaling in the Central Nervous System: New Molecular Targets. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2006; 5(4):453-479.
11. Stengel A, Taché YF. Corticotropin-releasing factor signaling and visceral response to stress. *Exp Biol Med.* 2010; 235:1168-1178.
12. Smith SM, Vale WW. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. *Dialogues Clin Neurosci.* 2006; 8(4):383-395.
13. Vuppalladhadiam L, Ehsan C, Akkati M, Bhargava A. Corticotropin-



El alcance de Montebio SRL. está creciendo...

Luego de más de 15 años de trayectoria, hoy ofrecemos soluciones al sector diagnóstico y de investigación & desarrollo de la mano de renombradas marcas y nos proponemos incorporar más productos innovadores. Nuestros test rápidos MONTEBIO® merecen un lugar especial dentro de nuestro portafolio. Es por ello que les presentamos a CELEREST®, la nueva marca que identificará a nuestros ya conocidos test.

Nuestros test rápidos MONTEBIO® son ahora CELEREST®.



MERCK

Control lab
Codo con codo contigo

SIEMENS

MEDCAPTAIN

SD BIOSENSOR

Los tests CELEREST® vienen en las mismas presentaciones que los tests MONTEBIO®
y cuentan con la aprobación de ANMAT.
CELEREST®, la evolución de MONTEBIO®

- Releasing Factor Family: A Stress Hormone-Receptor System's Emerging Role in Mediating Sex-Specific Signaling. *Cells*. 2020; 9(4):839.
14. Halmos G, Dobos N, Juhasz E, Szabo Z, Schally AV. Hypothalamic Releasing Hormones. In: Litwack G, editor. *Hormonal Signaling in Biology and Medicine*: Academic Press; 2020. p. 43-68.
15. Squillaciotti C, Pelagalli A, Liguori G, Mirabella N. Urocortins in the mammalian endocrine system. *Acta Vet Scand*. 2019; 61(1):46.
16. Oki Y, Sasano H. Localization and physiological roles of urocortin. *Peptides*. 2004; 25(10):1745-1749.
17. Calderón-Sánchez EM, Falcón D, Martín- Bórnez M, Ordoñez A, Smani T. Urocortin Role in Ischemia Cardioprotection and the Adverse Cardiac Remodeling. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(22):12115.
18. Takefuji M, Murohara T. Corticotropin- Releasing Hormone Family and Their Receptors in the Cardiovascular System. *Circ J*. 2019; 83(2):261-266.
19. Balogh B, Vecsernyés M, Stayer-Harci A, Berta G, Tarjányi O, Sétáló G. Urocortin stimulates the ERK1/2 signaling pathway and the proliferation of HeLa cells via CRF receptor 1. *FEBS Open Bio*. 2023.
20. Henckens MJAG, Deussing JM, Chen A. Chapter 16 - The role of the CRF-urocortin system in stress resilience. In: Chen A, editor. *Stress Resilience*: Academic Press; 2020. p. 233-256.
21. Vasconcelos M, Stein DJ, Gallas-Lopes M, Landau L, De Almeida RMM. Corticotropin- releasing factor receptor signaling and modulation: implications for stress response and resilience. *Trends Psychiatry Psychother*. 2020; 42(2):195-206.
22. Hauger RL, Risbrough V, Oakley RH, Olivares-Reyes JA, Dautzenberg FM. Role of CRF Receptor Signaling in Stress Vulnerability, Anxiety, and Depression. *Ann N Y Acad Sci*. 2009; 1179(1):120-143.
23. Hauger RL, Olivares-Reyes JA, Braun S, Hernandez-Aranda J, Hudson CC, Gutknecht E, et al. Desensitization of human CRF2(a) receptor signaling governed by agonist potency and β arrestin2 recruitment. *Regul Pept*. 2013; 186:62-76.
24. Oakley RH, Olivares-Reyes JA, Hudson CC, Flores-Vega F, Dautzenberg FM, Hauger RL. Carboxyl-terminal and intracellular loop sites for CRF1 receptor phosphorylation and β -arrestin-2 recruitment: a mechanism regulating stress and anxiety responses. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007; 293(1):R209-R222.
25. Kohout TA, Lefkowitz RJ. Regulation of G Protein-Coupled Receptor Kinases and Arrestins During Receptor Desensitization. *Mol Pharmacol*. 2003; 63(1):9-18.
26. Moore CAC, Milano SK, Benovic JL. Regulation of receptor trafficking by GRKs and arrestins. *Annu Rev Physiol*. 2007; 69:451-482.
27. Binder EB, Nemeroff CB. The CRF system, stress, depression and anxiety-insights from human genetic studies. *Mol Psychiatry*. 2010; 15(6):574-588.
28. Henckens MJ, Deussing JM, Chen A. Region- specific roles of the corticotropin-releasing factor- urocortin system in stress. *Nat Rev Neurosci*. 2016; 17(10):636-651.
29. Hauger RL, Olivares-Reyes JA, Dautzenberg FM, Lohr JB, Braun S, Oakley RH. Molecular and cell signaling targets for PTSD pathophysiology and pharmacotherapy. *Neuropharmacology*. 2012; 62(2):705-714.
30. Bale TL, Contarino A, Smith GW, Chan R, Gold LH, Sawchenko PE, et al. Mice deficient for corticotropin-releasing hormone receptor-2 display anxiety-like behaviour and are hypersensitive to stress. *Nature Genetics*. 2000; 24(4):410-414.
31. Kuperman Y, Chen A. Urocortins: emerging metabolic and energy homeostasis perspectives. *Trends Endocrinol Metab*. 2008; 19(4):122-129.
32. Chen A, Brar B, Choi CS, Rousso D, Vaughan J, Kuperman Y, et al. Urocortin 2 modulates glucose utilization and insulin sensitivity in skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci*. 2006; 103(44):16580-16585.
33. Chao H, Li H, Grande R, Lira V, Yan Z, Harris TE, et al. Involvement of mTOR in Type 2 CRF Receptor Inhibition of Insulin Signaling in Muscle Cells. *Molecular Endocrinology*. 2015; 29(6):831-841.
34. Li C, Chen P, Vaughan J, Lee KF, Vale W. Urocortin 3 regulates glucose-stimulated insulin secretion and energy homeostasis. *Proc Natl Acad Sci*. 2007; 104(10):4206-4211.
35. Van Der Meulen T, Donaldson CJ, Cáceres E, Hunter AE, Cowing-Zitron C, Pound LD, et al. Urocortin3 mediates somatostatin-dependent negative feedback control of insulin secretion. *Nat Med*. 2015; 21(7):769-776.
36. Dermitzaki E, Liapakis G, Androulidaki A, Venihaki M, Melissas J, Tsatsanis C, et al. Corticotrophin-Releasing Factor (CRF) and the Urocortins Are Potent Regulators of the Inflammatory Phenotype of Human and Mouse White Adipocytes and the Differentiation of Mouse 3T3L1 Pre-Adipocytes. *PLoS ONE*. 2014; 9(5):e97060.
37. Xiong Y, Qu Z, Chen N, Gong H, Song M, Chen X, et al. The local corticotropin-releasing hormone receptor 2 signalling pathway partly mediates hypoxia-induced increases in lipolysis via the cAMP-protein kinase A signalling pathway in white adipose tissue. *Mol Cell Endocrinol*. 2014; 392(1-2):106-114.
38. Lu B, Diz-Chaves Y, Markovic D, Contarino A, Penicaud L, Fanelli F, et al. The corticotrophin- releasing factor/urocortin system regulates white fat browning in mice through paracrine mechanisms. *Int J Obes*. 2015; 39(3):408-417.
39. Diaz I, Smani T. New insights into the mechanisms underlying vascular and cardiac effects of urocortin. *Curr Vasc Pharmacol*. 2013; 11(4):457-464.
40. Popov SV, Prokudina ES, Mukhomedzyanov AV, Naryzhnaya NV, Ma H, Zurmanova JM, et al. Cardioprotective and Vasoprotective Effects of Corticotropin-Releasing Hormone and Urocortins: Receptors and Signaling. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2021; 26(6):575-584.
41. Tsuda T, Takefuji M, Wettschureck N, Kotani K, Morimoto R, Okumura T, et al. Corticotropin releasing hormone receptor 2 exacerbates chronic cardiac dysfunction. *J Exp Med*. 2017; 214(7):1877-1888.
42. Monteiro-Pinto C, Adão R, Leite-Moreira AF, Brás-Silva C. Cardiovascular Effects of Urocortin- 2: Pathophysiological Mechanisms and Therapeutic Potential. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2019; 33(5):599-613.
43. Chatzaki E, Kefala N, Drosos I, Lalidou F, Baritaki S. Do urocortins have a role in treating cardiovascular disease? *Drug Discovery Today*. 2019; 24(1):279-284.
44. Gravanis A, Margioris AN. The corticotropin- releasing factor (CRF) family of neuropeptides in inflammation: potential therapeutic applications. *Curr Med Chem*. 2005; 12(13):1503-1512.
45. Vecsernyés M, Kovács KJ, Tóth BE, Welke L, Nagy GM. New Aspects of the Immunoregulation by the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis. *Adv Neuroimmune Biol*. 2012; 3:287-295.
46. Nezi M, Mastorakos G, Mouslech Z. Corticotropin Releasing Hormone And The Immune/Inflammatory Response: MDText.com, Inc., South Dartmouth (MA); 2015 2000.
47. Im E. Multi-facets of Corticotropin-releasing Factor in Modulating Inflammation and Angiogenesis. *J Neurogastroenterol Motil*. 2015; 21(1):025-032.
48. Moss AC, Anton P, Savidge T, Newman P, Cheifetz AS, Gay J, et al. Urocortin II mediates pro- inflammatory effects in human colonocytes via corticotropin-releasing hormone receptor 2. *Gut*. 2007; 56(9):1210-1217.
49. Baigent SM. Peripheral corticotropin-releasing hormone and urocortin in the control of the immune response. *Peptides*. 2001; 22(5):809-820.
50. Gonzalez-Rey E, Delgado M. Anti- inflammatory neuropeptide receptors: new therapeutic targets for immune disorders? *Trends Pharmacol Sci*. 2007; 28(9):482-491.
51. Chatzaki E, Charalampopoulos I, Leontidis C, Mouzas IA, Tzardi M, Tsatsanis C, et al. Urocortin in Human Gastric Mucosa: Relationship to Inflammatory Activity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(1):478-483.
52. Agnello D, Bertini R, Sacco S, Meazza C, Villa P, Ghezzi P. Corticosteroid-independent inhibition of tumor necrosis factor production by the neuropeptide urocortin. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 1998; 275(5):E757-E762.
53. Tsatsanis C, Androulidaki A, Dermitzaki E, Charalampopoulos I,

Spieß J, Gravanis A, et al. Urocortin 1 and Urocortin 2 induce macrophage apoptosis via CRFR2. *FEBS Lett.* 2005; 579(20):4259-4264.

54.Liu X, Liu C, Li J, Zhang X, Song F, Xu J. Urocortin attenuates myocardial fibrosis in diabetic rats via the Akt/GSK-3 β signaling pathway. *Endocr Res.* 2016; 41(2):148-157.

55.Honjo T, Inoue N, Shiraki R, Kobayashi S, Otsui K, Takahashi M, et al. Endothelial Urocortin Has Potent Antioxidative Properties and Is Upregulated by Inflammatory Cytokines and Pitavastatin. *J Vasc Res.* 2006; 43(2):131-138.

56.Steenblock C, Todorov V, Kanczkowski W, Eisenhofer G, Schedl A, Wong M-L, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and the neuroendocrine stress axis. *Mol Psychiatry.* 2020; 25(8):1611-1617.

57.Ding Y, He L, Zhang Q, Huang Z, Che X, Hou J, et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol.* 2004; 203(2):622-630.

58.Bellastella G, Cirillo P, Carbone C, Scappaticcio L, Maio A, Botta G, et al. Neuroimmunoendocrinology of SARS-CoV-2 Infection. *Biomedicine.* 2022; 10(11):2855.

59.Agarwal S, Agarwal SK. Endocrine changes in SARS-CoV-2 patients and lessons from SARS-CoV. *Postgrad Med J.* 2020; 96(1137):412-416.

60.Yavropoulou MP, Tsokos GC, Chrousos GP, Sfikakis PP. Protracted stress-induced hypocortisolemia may account for the clinical and immune manifestations of Long COVID. *Clin Immunol.* 2022; 245:109133.

61.Ho JC, Ooi GC, Mok TY, Chan JW, Hung I, Lam B, et al. High-Dose Pulse Versus Non pulse Corticosteroid Regimens in Severe Acute Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168(12):1449-1456.

62.Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: Systematic Review of Treatment Effects. *PLoS Med.* 2006; 3(9):e343.

63.De Kloet AD, Cahill KM, Scott KA, Krause EG. Overexpression of angiotensin converting enzyme 2 reduces anxiety-like behavior in female mice. *Physiol Behav.* 2020; 224:113002.

64.Alenina N, Bader M. ACE2 in Brain Physiology and Pathophysiology: Evidence from Transgenic Animal Models. *Neurochem Res.* 2019; 44(6):1323-1329.

65.Wang LA, De Kloet AD, Smeltzer MD, Cahill KM, Hiller H, Bruce

EB, et al. Coupling corticotropin-releasing-hormone and angiotensin converting enzyme 2 dampens stress responsiveness in male mice. *Neuropharmacology.* 2018; 133:85-93.

66.Netland J, Meyerholz DK, Moore S, Cassell M, Perlman S. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection Causes Neuronal Death in the Absence of Encephalitis in Mice Transgenic for Human ACE2. *J Virol.* 2008; 82(15):7264-7275.

67.Leow MK-S, Kwek DS-K, Ng AW-K, Ong K-C, Kaw GJ-L, Lee LS-U. Hypocortisolism in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Clin Endocrinol.* 2005; 63(2):197-202.

68.Rajkumar RP. Harnessing the Neurobiology of Resilience to Protect the Mental Well-Being of Healthcare Workers During the COVID-19 Pandemic. *Front Psychol.* 2021; 12(745):1-15.

69.Bailey CR, Cordell E, Sobin SM, Neumeister A. Recent Progress in Understanding the Pathophysiology of Post-Traumatic Stress Disorder. *CNS Drugs.* 2013; 27(3):221-232.

DIAGNOS MED S.R.L. 

**NUEVOS KITS BUHLMANN LABORATORIES AG ADAPTABLES
A MÚLTIPLES PLATAFORMAS KITS TURBIDIMÉTRICOS, POR ELISA,
CITOMETRÍA DE FLUJO, PARA DIFERENTES ÁREAS.**

PRODUCTOS DISPONIBLES:

CALPROTECTINA, ELASTASA, ACE, GANGLIOSIDOS,
MAG, GM1, BASOFILOS, ALERGENOS

www.buhlmannlabs.ch

PARA MAYOR INFORMACIÓN COMUNICARSE A:

info@diagnosmed.com
promocion2@diagnosmed.com
o al (011)4552-2929 Líneas rotativas
www.diagnosmed.com



 **BUHLMANN**