Revista Peruana de Divulgación Científica en Genética y Biología Molecular

Instituto de Genética Barbara McClintock

www.igbmperu.es.tl

Volumen 1, Número 1, 21 de Marzo 2016

ISSN: 2415-234X

revista.igbmperu@outlook.com.pe

2016/Vol.1/Núm.1/RDGBM/Lima-Perú

***ISSN*: 2415-234X**
DOI: https://dx.doi.org/10.6084/m9.figshare.3119032.v2
Título clave abreviado: Rev. peru. divulg. cient. genét. biol. mol.
Título paralelo: RDGBM

***Oficina editorial*:**
revista.igbmperu@outlook.com.pe
Instituto de Genética Barbara McClintock (IGBM)
Área de Divulgación Científica
Lima, Perú

***Publicidad editorial*:**
instituto.genetica.igbm@gmail.com

***Periodicidad de la revista RDGBM*:**
La Revista Peruana de Divulgación Científica en Genética y Biología Molecular (RDGBM) cuenta con dos volúmenes por año, en Junio y en Diciembre. Se encuentra disponible de forma gratuita en la página web del Instituto de Genética Barbara McClintock, sección de Divulgación científica.
www.igbmperu.es.tl

***Comité editorial y científico*:**
Disponible en cada número de la revista y en el siguiente enlace
https://www.dropbox.com/s/gthjsc1v7q9i95v/COMIT%C3%89%20CIENTIFICODE%20RDGBM.pdf?dl=0

***Derechos de autor*:**
Logo diseñado por Jaider Junior Huamaní Gonzales. Fotos de la portada pertenecen a Michelle Chirinos, José Chirinos y Carmen Lucía Chirinos.

Fotos en el contenido de las publicaciones:
Las fotos de las reseñas de investigación, artículos de reflexiones originales sobre un problema o tópico particular, artículos originales, originales breve, artículos de revisión, comentarios y artículos científicos sugeridos son propiedad del autor que ha cedido el derecho de las fotos a la revista RDGBM. Si las fotos no pertenecieran o no han sido tomadas por el autor, como normativa establecida por la revista RDGBM estas fotos serán citadas en el artículo en mención. De tal forma de no infringir ninguna política de derechos de autor y propiedad intelectual.

Sistema de arbitraje:
Los manuscritos enviados son sometidos a revisión por pares externos tanto peruanos como extranjeros que NO pertenecen al Instituto de Genética Barbara McClintock.

Valor añadido:
La Revista también se distribuye en el grupo "Revista Peruana de Divulgación Científica en Genética y Biología Molecular" de Facebook, por correo electrónico a los suscritos y en nuestra página web www.igbmperu.es.tl

DIRECTORA EDITORIAL
Michelle Christine Chirinos Arias
Universidad Nacional Agraria La Molina. Instituto de Genética Barbara McClintock, Perú.

COMITÉ EDITORIAL
Ada Patricia Mendoza Farro
Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Instituto de Genética Barbara McClintock, Perú.

Estefanía Sánchez Vásquez
Instituto de Investigaciones Biotecnológicas-Instituto Tecnológico de Chascomús (IIB-INTECH), Universidad Nacional de General San Martín. Argentina.

Roberto Adolfo Ubidia Incio
Universidad Nacional Federico Villareal. Universidad Peruana Cayetano Heredia, Perú.

Ruth Estefany Quispe Pilco
Universidad Nacional Agraria La Molina, Perú.

Vilma Giuliana Chávez Pasco
Universidad Peruana Cayetano Heredia, Perú.

COMITÉ CIENTÍFICO

Ana María Huamán Reyes
Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Perú.

Carlos Soto Álvarez
Université Pierre et Marie Curie (UPMC), France.

Daniel Leoncio Andrade Sánchez
University of Utah. University of Oklahoma Health Sciences Center, EE.UU.

Dante Poggi Parodi
Univesité Paris VI - Sorbonne Universités, Francia.

Dario Ceferino Ramírez
Experimental and Translational Medicine-IMIBIO-SL-CONICET, Universidad Nacional de San Luis, Chacabuco y Pedernera, Argentina.

Gabriella Giannina Zarkovic Handabaka
Université Paris Sud, Francia.

Jacqueline María Valverde Villegas
Universidade Federal do Rio do Sul, Brasil.

Jeel Junior Moya Salazar
Universidad Peruana Cayetano Heredia, Hospital Nacional Docente Madre Niño "San Bartolome", Perú.

Jorge Hau Camoretti
Universidad Ricardo Palma. Laboratorio de ADN forense Polícia Nacional del Perú, Perú.

Julio Eduardo Juscamayta López
Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Instituto Nacional de Salud, Perú.

Luis Hernán Ñopo Olazábal
Arkansas State University (ASU). Arkansas Biosciences Institute (ABI). Jonesboro, Arkansas, EE.UU.

Marco Enrique Mechan
Virginia Polytechnic Institute and State University, EE.UU.

María Lisette Delgado Aquije
Michigan State University, EE.UU. Dalhouise University, Canadá.

Martha Valdivia Cuya
Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Perú.

Silvia Vásquez Atachagua
Instituto Peruano de Energía Nuclear, Perú.

Willy Bustillos Torrez
Universidad de Talca, Chile.

PRESENTACIÓN

La Revista Peruana de Divulgación en Genética y Biología Molecular (RDGBM) de periodicidad semestral, es un esfuerzo del Instituto de Genética Barbara McClintock y de sus colaboradores nacionales e internacionales por divulgar la ciencia en el Perú y países hermanos a profesionales biólogos, médicos, genetistas, microbiólogos, tecnólogos médicos y profesionales afines. El objetivo de la revista RDGBM es fomentar y divulgar los avances científicos e investigaciones en las áreas de genética, biotecnología, biología molecular, células madre y ciencias afines tanto en el estudio humano, animal, vegetal y microbiano.

En este número de lanzamiento, tenemos el artículo original breve del doctor Verano-Zelada y colaboradores sobre el análisis citogenético como una herramienta pronóstica y diagnóstica que permite individualizar la terapia en perros con cáncer. En cuanto a la sección reseñas de investigación, el doctor Ramírez y la doctora Gomez nos presentan su investigación desarrollada en Argentina sobre los mecanismos moleculares y terapéuticas para reducir la inflamación del tejido adiposo en la obesidad. Por otro lado, el doctor Valdivia investigador de la NASA y del INICTEL-UNI nos muestra la importancia de su estudio sobre la microgravedad y la astrobiología, él junto a su grupo han implementado y validado un sistema automatizado de cultivo celular dentro de una máquina de microgravedad, donde se hacen estudios de transcriptoma de mosca de la fruta usando microarreglos. Para terminar esta sección el doctor Moya-Salazar y colaboradores nos exponen la dinámica de investigación sanitaria que se realiza en el Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé y las expectativas que tienen de desarrollar nuevos convenios para seguir investigando en salud.

En la sección de artículos de revisión, el biólogo genetista biotecnólogo Murillo y colaboradores del laboratorio de genética humana de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, realizan una breve revisión sobre las mutaciones en el gen TP53 y su relación como marcador de predisposición a cáncer.

Todas las ciencias se encuentran relacionadas y dependen de otras para ser validadas, por ejemplo la biología y genética necesitan de las matemáticas y fundamentalmente de la estadística. Por ello, en la sección de eventos científicos, el doctor Advíncula hace un resumen de los temas más resaltantes que se trataron en el curso "Estadística para la investigación en biología" organizado por el Instituto de Genética Barbara McClintock (IGBM). Él describe que es el método científico, los principios de la inferencia estadística, los diseños experimentales y el análisis multivariado con el fin de resumir el curso y los puntos más resaltantes.

Este primer número cuenta con una sección especial de motivación para que el lector comprenda que con esfuerzo, dedicación y amor por lo que uno hace se pueden alcanzar los objetivos deseados. Un claro ejemplo es el biólogo genetista biotecnólogo Julio Miranda de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos y que actualmente investiga en el laboratorio de malaria de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, el cual nos comenta sobre sus investigaciones y como su dedicación lo llevó a ser ganador del concurso Bayer Young Community Innovators (BYCI) o el de la bióloga Lina Laymito de la Universidad Nacional Federico Villarreal que realizó una pasantía de investigación en la Universidad de Texas en San Antonio (Estados Unidos) ambos nos dejan un claro mensaje "el que no arriesga no gana". No solo mostramos este par de ejemplos de peruanos emprendedores y luchadores, también queremos que el lector se capacite y se motive a investigar y como no lograrlo con la doctora Ríos de la Universidad de Queensland (Australia) quien nos presenta su proyecto Ekpapalek que tiene un programa de pasantías, mentorías y un programa para mujeres.

Finalmente agradezco la ayuda brindada por contribuir con la difusión de la ciencia en el Perú al comité editorial, comité científico y a los autores.

Michelle C. Chirinos Arias
Directora de RDGBM

CONTENIDO

Datos de la revista 1

Datos del comité editorial y científico 2

Presentación 3

Sección Original breve

Análisis citogenético en *Canis lupus familiaris* con neoplasias 6
Mario Verano-Zelada, Jeel Moya-Salazar, Rafael Vega-Vera

Sección de reseñas de investigación

Mecanismos Moleculares y Terapéuticas para Reducir la Inflamación del Tejido Adiposo en la Obesidad 10
Dario C. Ramirez, Sandra E. Gomez Mejiba

La microgravedad y la Astrobiología: un enfoque multidisciplinario 13
Julio E. Valdivia-Silva

Dinámica en la investigación sanitaria del Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé 23
Jeel Moya-Salazar, Ronald Torres-Martínez, Víctor Rojas-Zumaran

Sección de artículos de revisión

Mutaciones en TP53: Una breve revisión 27
Alexis Murillo, Ela Contreras, Erick Figueroa, Margarita Velásquez, Jaime Descailleaux

Sección de reseñas de eventos científicos

Curso teórico-práctico: "Estadística para la investigación en Biología" 30
Orlando Advíncula Zeballos

Comentarios

Malaria submicroscópica en la Amazonía peruana 33
Julio Miranda Alban

Pasantía de investigación en The University of Texas at San Antonio "El que no arriesga no gana" 35
Lina Laymito-Chumbimuni

El proyecto Ekpapalek: programas gratuitos que promueven el desarrollo profesional de estudiantes latinoamericanos 37
Clarissa Ríos Rojas

Artículos de investigación sugeridos 41
Estefanía Sánchez Vásquez

Instrucción para los autores 44

Revista Peruana de Divulgación Científica en Genética y Biología Molecular

RDGBM

Sitio web: www.igbmperu.es.tl

Instituto de Genética Barbara McClintock

IGBM

ORIGINAL BREVE

Análisis citogenético en *Canis lupus familiaris* con neoplasias
Cytogenetic analysis in *Canis lupus familiaris* with neoplasm

Mario Verano-Zelada[1]; Jeel Moya-Salazar[2]*; Rafael Vega-Vera[3];

[1]D.V.M. Oncología veterinaria, Departamento de Diagnóstico y Laboratorio Clínico, Veterinaria Clini-Vet;
[2] M.T., Facultad de Ciencias y Filosofía, Universidad Peruana Cayetano Heredia;
[3]M.T., Área de Citogenética Humana y Biología Molecular, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Nacional Docente Madre-Niño San Bartolomé, Lima, Perú.

* Correspondencia: Jr. Pacifico 957, Urb. San Felipe, Lima 07, Lima, Perú. Tel.: 51 1487 3681, e-mail: *jeel.moya.s@upch.pe*

Recibido 18 enero 2016, Aceptado 1 febrero 2016.
DOI: https://dx.doi.org/10.6084/m9.figshare.2375371.v3
© 2016 Todos los derechos reservados

Resumen
El presente estudio busca correlacionar la presencia de neoplasias y el ordenamiento cromosómico en perros con aproximación al pronóstico. Se diseñó una investigación experimental, prospectiva de corte transversal en el laboratorio de genética y genómica «Golberd Hognes» de la clínica veterinaria «Clini-Vet». El procesamiento citogenético convencional fue en medio de cultivo PB-MAX™, el bandeo GTG y el reporte con ISCN según el *Committee for the Standardized Karyotype of the Dog*. De siete pacientes evaluados, 71,4% presentaron neoplasias malignas, el 84,8 % de pacientes con neoformaciones presentaron alteraciones cromosómicas, el 14,2% presentó cariotipo normal, el 28,6 % correspondieron a neoformaciones benignas y el 28,6 % de pacientes presentaron más de un tipo diferente de neoplasias durante su vida. La aberración cromosómica de mayor aparición fue la trisomía (57,1%), seguido de dos heterocromatinas constitutivas (28,5%), deleciones terminales (14,2%) y cromosomas en anillo (14,2%); todos los pacientes del estudio estuvieron vivos durante el periodo (2015-2016). Este estudio citogenético permite la determinación de aberraciones cromosómicas y es una herramienta pronóstica.

Palabras clave: análisis citogenético, oncología veterinaria, cromosoma canino, neoplasia.

Abstract
This study aims to correlate the presence of neoplasms and the chromosomal arrangement in dogs with an approach to the prognosis. An experimental, cross-sectional prospective study was designed in the laboratory of genetics and genomics "Golberd Hognes» of veterinary clinic "Clini-Vet". Conventional cytogenetic processing was done in culture medium PB-MAX™, GTG banding and the report with ISCN according to the Committee for the Standardized Karyotype of the Dog. From seven evaluated patients, 71.4% had malignant neoplasms, 84.8% of patients with neoplasms had chromosomal abnormalities, 14.2% showed normal karyotypes, 28.6% had benign neoplasms and 28.6% of patients had more than one different type of neoplasm during their lifetime. The chromosomal aberration with the higher occurrence was trisomy (57.1%), followed by two constitutive heterochromatin (28.5%), terminal deletions (14.2%) and ring chromosomes (14.2%). All patients were alive during the study period (2015-2016). This cytogenetic study allows the determination of chromosomal aberrations and it is a predicted tool.

Key words: cytogenetic analysis, veterinary oncology, canine chromosome, neoplasm.

Introducción

En la actualidad el abordaje de los problemas oncológicos en caninos ha mejorado con respecto a décadas anteriores, debido a la disponibilidad de pruebas de laboratorio, imágenes, así como el aumento de investigaciones y preparación de los profesionales en esta rama de la medicina veterinaria.
El cáncer es el crecimiento celular desordenado caracterizado por una excesiva proliferación del tejido sin aparente relación con las demandas fisiológicas de un organismo implicado. El cáncer se origina por la acumulación de desarreglos genéticos y epigenéticos dentro de la célula, acompañado de una progresiva pérdida de regulación del crecimiento celular (1). El cáncer es el mayor problema de salud en perros y gatos. Se calcula que uno de cada cuatro perros morirá de cáncer o alguna enfermedad relacionada a esta patología (2, 3).

Algunas razas de perro han sido asociadas a tipos específicos de tumores, como el boyero de Berna (histiocitosis sistémica maligna) y el Lobero irlandés (osteosarcoma); otros como el bóxer, el *Golden Retriever* y el *rotwiller* están asociados con mayor riesgo de tumores en general. Esta observación presenta, asimismo, importantes implicaciones genéticas, sugiriendo que lo que sucede en algunas razas puede ser similar al raro síndrome Li-Fraumeni humano, en él una mutación de la línea germinal en un gen supresor de tumores (P53) resulta en predisposición hereditaria a sufrir determinadas formas de cáncer (4). Las características que estas enfermedades presentan son el crecimiento descontrolado y la proliferación de células huésped, con poca diferenciación celular, frecuentemente en detrimento del hospedador.

Es así que en la búsqueda de la estatidificación de la enfermedad neoplásica, intentamos también aproximarnos al conocimiento de la carga genética del paciente, mediante el uso de la citogenética veterinaria como una manera de aumentar el porcentaje de éxito en la emisión de un pronóstico de acuerdo al tratamiento a realizar porque para proponer un estadiaje, tratamiento y estimación del pronóstico y sobrevida de los pacientes se depende de la diferenciación entre tumores malignos y benignos, generalmente en base a los siguientes criterios: invasión, metástasis, diferenciación celular, rango de crecimiento tumoral, iniciación, expansión y progresión (1).

Este estudio busca correlacionar la presencia de neoplasias y el ordenamiento cromosómico de los pacientes en mención, aproximándonos al pronóstico.

Materiales y Métodos

Se diseñó una investigación experimental, prospectiva de corte tranversal en el laboratorio de genética y genómica «*Golberd Hognes*» del departamento de diagnóstico y laboratorio clínico, de la clínica veterinaria «Clini-Vet» en Lima, Perú. En base a los criterios de inclusión y exclusión establecidos, se seleccionaron únicamente pacientes (*Canis lupus familiaris*) con neoplasias, el tamaño muestral se determinó con EPIDAT 4.1 (Xunta de Galicia, España) considerando una sensibilidad de 0,95, una heterogeneidad de 50%, una prevalencia de 74% y una precisión de 0,04.

Técnica de recolección de datos y procesamiento de la muestra:

El cultivo de sangre periférica para el análisis cromosómico tuvo tres fases de procesamiento: la fase pre-analítica que consistió en la recolección de sangre periférica (heparina sódica), almacenamiento y transporte de la muestra, las cuales fueron procesadas frescas y en el menor tiempo posible, o almacenadas en refrigeración por 2±1 horas como máximo. La fase analítica comprende el cultivo, cosecha, bandeo y lectura de los preparados celulares. El cultivo celular se realizó en PB-MAX™ Karyotyping Medium (Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, USA) manteniéndose en incubación a 37±1°C por 96 horas (5).

La cosecha se realizó de manera convencional bajo la colchinización inicial (colcemid 0.1 ug/ml), hipotonización (cloruro de potasio 0.075 M) y fijación (fijador Carnoy). Para el bandeo y coloración de los preparados cromosómicos se utilizó bandeo GTG con coloración giemsa (*Leishman's stain*). La lectura se realizó por microscopía de luz a 100X para observar anormalidades cromosómicas de acuerdo con ~~a~~ los ideogramas establecidos con patrones de bandas. Finalmente, la fase post-analítica comprendió el reporte de resultados mediante el sistema ISCN (*International System for Cytogenetics Nomenclature*) articulado para reportes citogenético de animales domésticos por el *Committee for the Standardized Karyotype of the Dog* en 1994 (6). Asimismo, los resultados entregados a los dueños de los pacientes en los tiempos estipulados (6-8)

Los datos fueron analizados utilizando IBM SPSS v21.0 (Armonk, USA) y Microsoft Excel para Windows (Redmond, USA).

Resultados y Discusión

De las evaluaciones en curso se han logrado obtener siete análisis citogenéticos concluidos. Los hallazgos en pacientes evaluados corresponden a trisomía del cromosoma 13 presente en varias neoplasias, como en la del linfoma donde es considerado como factor de mejor pronóstico (9). Así mismo trisomía del cromosoma 18; 24 y cromosoma 2 en anillo, deleción del cromosoma 1, translocaciones recíprocas balanceadas, entre otras (Tabla 1).

Los pacientes con neoplasias malignas fueron 71,4 %, el 84,8 % de pacientes con neoformaciones presentaron alteraciones cromosómicas, el 14,2% presentó cariotipo normal, el 28,6 % correspondieron a neoformaciones benignas y el 28,6 % de pacientes presentaron más de un tipo diferente de neoplasias durante su vida.

La aberración cromosómica de mayor aparición es la trisomía (57,1%), principalmente la del cromosoma 13, seguido de dos heterocromatinas constitutivas (28,5%), deleciones terminales (14,2%) y cromosomas en anillo (14,2%); todos los pacientes del estudio estuvieron vivos durante el periodo (2015-2016).

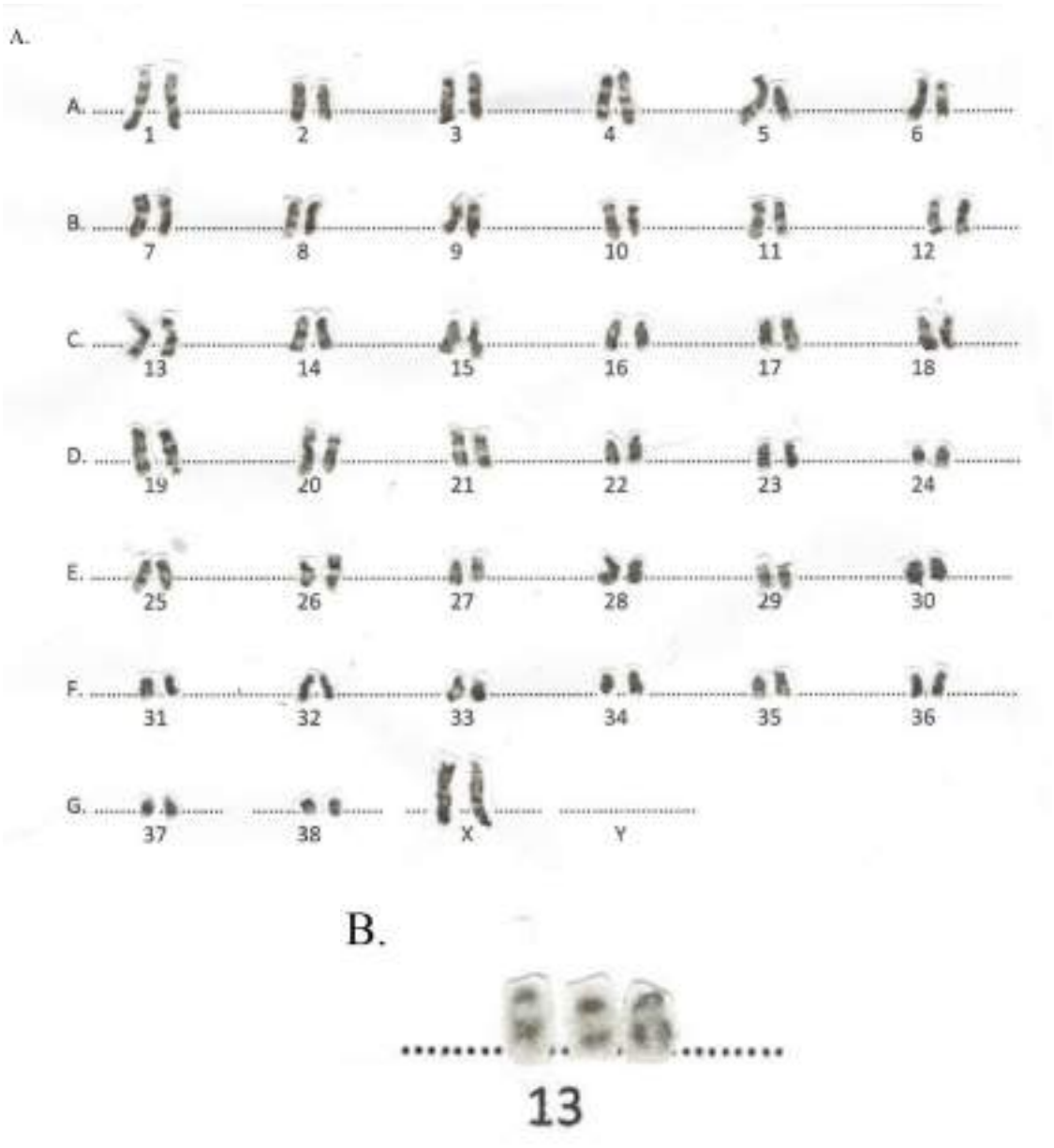
Dentro de las neoplasias observadas y correlacionadas con el cariotipo observamos: adenocarcinomas mamarios, linfoma cutáneo, mastocitomas sarcoma oral de bajo grado, melanosarcoma, adenocarcinoma de glándulas de hepatoides y casos de hiperplasia prostática y mamaria, algunos individuos presentaron más un tipo de tumor a lo largo de su vida. Todos estuvieron vivos en un periodo de seis meses a un año post diagnóstico y evaluación, es importante señalar que dos pacientes presentaron neoplasias con un cariotipo normal (Figura 1A) con una enfermedad de comportamiento benigno y de mejor respuesta, corroborando el hecho de que a menores alteraciones

cromosómicas mejor pronóstico, así mismo las neoplasias pueden aparecer de manera espontánea sin necesidad de alteración genética previa y por factores ambientales como virus, radiaciones, insecticidas, entre otros (10-12).

Tabla 1. Epítome de hallazgos citogenéticos

Paciente	Edad	Sexo	Tipo de tumor	Alteración
1. Maltes	8 años	H	adenocarcinoma mamario; mastocitoma grado 2	79, XX, +13,+r2
2. Golden retriever	7 años	H	CCT vejiga	80, XX,+18,+24
3. Golden retriever	6 años	H	Linfoma epiteliotropico	80, XX, +13, +18
4. Bealge	8 años	M	Metaplasia escamosa prostática	79, XY,+13, t(10;18)
5. Pekines	5 años	H	Quiste mamario	78, XX, 2qh++
6. Shi tzu	6 años	M	Sarcoma oral Bajo grado	78,XY
7. Mestizo	16 años	M	Adenocarcinoma de hepatoides; Melanosarcoma	78, del(1p), 13qh+

Figura 1. Estudio citogenético. **A.** Cariotipo 78, XX, 26qh+ obtenido mediante técnica de bandas GTG. **B.** Cromosomas 13 de paciente con linfoma epiteliotrópico (80, XX, +13, +18)



Estas aberraciones cromosómicas se correlacionan con otros parámetros clínicos e histopatológicos de un tipo determinado de tumor. En ese sentido, las aberraciones recurrentes más comunes son las ligadas al cromosoma 13, y las ganancias genéticas (por translocaciones y adiciones) y finalmente las deleciones, resultados que coinciden con diversos estudios (4, 7, 13). La evaluación de las alteraciones del cromosoma 13 resultan significativas ya que los datos ofrecen importante evidencia sobre la homología del cromosoma 13 con las regiones HSA4 y HS8 humanos relacionados con los proto-oncogenes c-KIT y c-MYC implicados en el desarrollo y progresión carcinogénica (14).
Aunque el análisis citogenético convencional de anomalías cromosómicas en neoplasias, se ve obstaculizada por el bajo índice mitótico y la mala calidad de metafases, resulta en una herramienta diagnóstica accesible e inicial que brinda aproximaciones del pronóstico, de manera general, y sobrevida en especial de los pacientes (15, 16). En ese sentido el impacto de los estudios citogenéticos proporcionan un mejor entendimiento de la biología de la tumorogénesis y permiten un mejor estadiaje, estimación del pronóstico y terapéutica (17).

Conclusiones

La importancia del estudio citogenético radica en conocer de manera aproximada el ordenamiento cromosómico con el posible desempeño genético del paciente ante el cáncer, principalmente como herramienta pronóstica, pero también como herramienta terapéutica. Buscando una aproximación a individualizar la terapia contra el cáncer en caninos, se está desarrollando la citogenética veterinaria con gran precisión clínico-científica que permita un mejor entendimiento del cáncer y para la decisión diagnóstica- pronóstica para el manejo del paciente canino con neoplasia.

Referencias Bibliográficas

1. Hahn KA, Richardson RC. Cancer Chemotherapy, a veterinary book. Pennsylvania: Williams & Wilkins; 1995.

2. Morris J, Dobson J. Small Animal Oncology. Osney Mead, Oxford: Blackwell Science; 2001: 125.

3. González-Chávez M, Peraza GB, Fabré RY, Rodríguez AJ, Calaña SL, Márquez AM, et al. Frequency of neoplasm presentation in canines of the municipality of San Miguel del Padrón, Havana, Cuba. Rev Salud Anim. 2015;37(1):39-46.

4. Tabori U, Malkin D. Risk stratification in cancer predisposition syndromes: lesson learned from novel molecular developments in Li-Fraumeni syndrome. Cancer res. 2008;68(7):2053-7.

5. Czepulkwski B. Analyzing Chromosomes. Oxford: Bios Scientific Publishers Ltd; 2001: 19.

6. Switonski M, Reimann N, Bosma AA, Long S, Bartnitzke S, Pienkowska A, et al. Report on the progress of standardization of the G-banded canine (Canis familiaris) karyotype. Committee for the Standardized Karyotype of the Dog (Canis familiaris). Chromosome Res 1996;4:306–309.

7. Reiman N, Bartnitzke S, Nolte I, Bullerdiek J. Working with canine chromosomes: Current recommendation for Karyotype description. J Hered. 1999;90(1):31-34.

8. Langford CF, Fischer PE, Binns MM, Holmes NG, Carter NP. Chromosome-specific paints from a highresolution flow karyotype of the dog. Chromosome Res. 1996;4:115–123.

9. Moore AS, Ogilvie GK. Manejo del paciente canino oncológico: Guía práctica para la atención compasiva. Argentina: Editorial Inter-Médica S.A.I.C; 2008.

10. Hayes HM, Tarone RE, Cantor KP, Jessen CR, McCurnin DM, Richardson RC. Case- control Study of Canine malignant Lynphoma: Positive association whit dog owners use of 2,4-dichlophenoxyacetic acid herbicides. J Natl Cancer inst 1991;83:1126-31.

11. Breen M. Canine Cytogenetics - From band to basepair. Cytogenet Genome Res. 2008 ; 120(1-2): 50–60

12. Milne BS, Hoather T, O'Brien PC, Yang F, Ferguson-Smith MA, Dobson J, et al. Karyotype of canine soft tissue sarcomas: a multi-colour, multi-species approach to canine chromosome painting. Chromosome Res. 2004;12(8):825-35.

13. Thomas R, Smith KC, Ostrander EA, Galibert F, Breen M. Chromosome aberrations in canine multicentric lymphomas detected with comparative genomic hybridisation and a panel of single locus probes. Brit J Cancer 2003; 89:1530–37.

14. Reimann-Berg N, Murua Escobar H, Nolte I. Relevance of chromosome 13 aberrations in canine tumours. Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere. 2012;40(4):267-70.

15. Kolialexi A, Tsangaris GT, Kitsiou S, Kanavakis E, Mavrou A. Impact of cytogenetic and molecular cytogenetic studies on hematologic malignancies. Anticancer Res. 2005;25(4):2979-83.

16. Murua Escobar H1, Becker K, Bullerdiek J, Nolte I. The canine ERBB2 gene maps to a chromosome region frequently affected by aberrations in tumors of the dog (Canis familiaris). Cytogenet Cell Genet. 2001;94(3-4):194-5.

17. Breen M, Modiano JF. Evolutionarily conserved cytogenetic changes in hematological malignancies of dogs and humans-man and his best friend share more than companionship. Chromosome Res. 2008;16 (1):145-54.

Revista Peruana de Divulgación Científica en Genética y Biología Molecular

RDGBM

Sitio web: www.igbmperu.es.tl

Instituto de Genética Barbara McClintock

IGBM

RESEÑA DE INVESTIGACIÓN

Mecanismos Moleculares y Terapéuticas para Reducir la Inflamación del Tejido Adiposo en la Obesidad

Molecular Mechanisms and Therapeutics to Reduce Adipose Tissue Inflammation in Obesity

Dario C. Ramirez, Ph.D.[1] & Sandra E. Gomez Mejiba, Ph.D.[2]

[1]Director of the Laboratory of Experimental & Transductional Medicine and
[2]Director of the Laboratory of Experimental Therapeutics. IMIBIO-SL-UNSL-CONICET, San Luis, San Luis, Argentina

- Correspondencia: Dr Dario C. Ramirez (ramirezlabimibiosl@ymail.com) and Dra Sandra E. Gomez Mejiba (sandraegomezmejiba@yahoo.com). IMIBIO-SL-CCT-San Luis. Universidad Nacional de San Luis. Chacabuco y Pedernera. San Luis Capital, 5700 San Luis, Argentina

Recibido 27 noviembre 2015, Aceptado 31 enero 2016.
DOI: https://dx.doi.org/10.6084/m9.figshare.2376688.v4
© 2016 Todos los derechos reservados

Resumen
La inflamación del tejido adiposo (TA) en obesidad es un proceso central que liga a la obesidad con la inflamación sistémica y el síndrome metabólico. En este proceso los mecanismos de adipogénesis/adiposidad como también la activación inflamatoria de los macrófagos, representan un punto crítico para la búsqueda de nuevas terapéuticas basadas en mecanismos para reducir la inflamación del TA en la obesidad. Basados en nuestros datos clínicos y bioquímicos, discutimos el rol de dos factores de transcripción claves en el proceso de adipogénesis en adipocitos (Nrf-2) y de activación inflamatoria de macrófagos (NF-κB). Se discuten estrategias para la búsqueda de nuevas estructuras químicas que induzcan la activación de la vía del Nrf-2 en adipocitos y reduzcan la activación del NF-κB en los macrófagos usando modelos celulares y moleculares. La elevada incidencia de obesidad y síndrome metabólico a nivel global garantizan la búsqueda de nuevas estructuras químicas de origen natural o sintético para efectivizar la adipogénesis y reducir la inflamación del TA.

Palabras clave: obesidad, inflamación del tejido adiposo, adipogénesis, macrófago, Nrf-2, NF-κB, terapéutica

Abstract
Adipose tissue (AT) inflammation in obesity is a key process linking obesity, systemic inflammation and metabolic syndrome. The understanding of the molecular mechanisms of adipogenesis/adiposity as well as inflammatory activation of macrophages is critical in the search of novel therapeutics to reduce AT inflammation in obesity. Herein, based on our clinical as well as biochemical data we discuss the role of two transcription factors involved in adipogenesis (Nrf-2) and inflammatory activation of macrophages (NF-κB). We focus our discussion on strategies aimed at screening libraries of natural and synthetic compounds in the search for novel structures able to induce Nrf-2 activation in adipocytes and to reduce NF-κB activation in macrophages by using molecular and cellular models. The growing incidence of metabolic syndrome in obesity justifies the search for novel chemical structures to enhance adipogenesis and to reduce AT inflammation.

Key words: Obesity, adipose tissue inflammation, adipogenesis, macrophage, Nrf-2, NF-κB, therapeutics

Introducción

La obesidad es una enfermedad inflamatoria crónica de bajo grado o parainflamación producida por un desbalance entre la cantidad de energía consumida y la gastada que conduce a un balance energético netamente positivo (1). Este balance energético positivo conduce a la acumulación de ácidos grasos libres (AGL) provenientes de la dieta o resultantes de lipogénesis en forma de triglicéridos (TG) en células especializadas llamadas adipocitos. Estas células acumulan TG en forma de vesículas lipídicas. La acumulación de TG en adipocitos y la determinación/diferenciación de células madres mesenquimales llevan a hipertrofia e hiperplasia del tejido adiposo (TA).
Por otro lado, el exceso de AGL localmente conduce a inflamación del TA, especialmente el TA visceral, a partir del cual numerosos mediadores de la inflamación y productos oxidados son liberados a la circulación sistémica (1-2).

Estos mediadores y los AGL son los responsables de muchas de las anormalidades metabólicas ligadas a la obesidad entre ellas el síndrome metabólico (SM), una de las consecuencias más serias del sobrepeso y obesidad. El SM es una constelación de anormalidades metabólicas que incluyen obesidad central, resistencia a la insulina, dislipidemia, hígado graso no alcohólico e hipertensión (3). Por lo tanto, la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas para reducir la inflamación del TA en obesidad es de crítica importancia para reducir la incidencia de SM en pacientes con sobrepeso u obesos.

El TA al igual que otros tejidos es constantemente patrullado por macrófagos que derivan de monocitos circulantes cuya principal misión es la reparación y homeostasis tisular. En la inflamación del tejido adiposo, varios mecanismos han sido considerados (1). La mayoría de ellos están ligados a una infiltración de monocitos, los que se diferencian bajo la presión del microambinete tisular en macrófagos polarizados hacia un fenotipo pro-inflamatorio (clásicamente activados o M1) que secretan gran cantidad de mediadores de la inflamación y especies reactivas del oxigeno (1, 4). Estudios previos han mostrado que en el TA de pacientes obesos los macrófagos con el fenotipo M1 están dispuestos en estructuras similares a coronas (*Crown-like structures*) alrededor de los adipocitos muertos (5). Aún no se sabe con exactitud si es la muerte del adipocito lo que conduce a la acumulación de macrófagos en esta disposición o si los macrófagos están allí para fagocitar los restos celulares de la célula ya muerta por hipoxia u otros mecanismos. Es interesante remarcar que la interacción entre vías proinflamatorias (NF-kB) y de respuesta celular al daño genómico (p53) coexisten en ese microambinete del TA obeso (2).

Es de destacar que la concentración de lipopolisacárido bacteriano (LPS), un componente de la pared de bacterias Gram negativas que escapa a la circulación por translocación a partir de la flora intestinal, así como también AGL resultantes del exceso de AGL absorbidos o neosintetizados, están incrementados en la circulación de pacientes obesos y su concentración se correlaciona con inflamación sistémica y la incidencia de anormalidades metabólicas asociadas a la obesidad (1, 6).

El entendimiento de las bases moleculares de la inflamación del TA es importante para el desarrollo de nuevas terapias basadas en mecanismos moleculares bien definidos para reducir la incidencia del SM en pacientes obesos.

La acumulación de AGL como TG en los adipocitos es un proceso anti-inflamatorio

Cuando la capacidad de acumulación de AGL en el TA ha sido saturada, estos pasan a circulación. Los AGL tales como mirístico (C14:0), palmítico (C16:0) y estreárico (C18:0) son pro-inflamatorios. Esto se debe a su capacidad para activar las vías de señales de traducción ligadas a receptores tipo-*Toll*, en particular Toll-like receptor-2 (TLR-2) que conduce a la activación del regulador maestro de la respuesta inflamatoria, NF-kB, especialmente en macrófagos que conforman el TA (5). La activación de esta vía de señalamiento conduce a la unión de las subunidades p65/p50 y de los co-activadores a los elementos de respuesta de varios genes proinflamatorios, incluyendo la oxido nítrico sintetasa inducible (iNOS), la ciclooxigenasa tipo 2, factor de necrosis tumoral-α (TNF-a), IL-6, IL-1β, IL-8, proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1), entre otros (4-5). Por lo tanto, terapéuticas dirigidas a reducir la activación inflamatoria de los macrófagos es de vital importancia para reducir la inflamación del TA y la consecuente inflamación sistémica.

En la obesidad un balance energético positivo lleva a la diferenciación de células madres del TA a adipocitos como una respuesta adaptativa al exceso energético. Varios factores de transcripción ligados al proceso de programación y diferenciación a adipocitos, como otros ligados al proceso inflamatorio han sido involucrados en la regulación del patrón de expresión génica (7). El PPAR-γ y CEBP-α son reguladores maestros del proceso de adipogenésis, sin embargo recientemente nuestros datos en poblaciones de niños obesos (3) además de estudios en biología celular y molecular (7) han mostrado que el Factor Nuclear Eritroide-2 (Nrf-2) tiene un rol clave en la adipogénesis y protección contra el SM en obesidad. Aquellos niños obesos que expresan menos Nrf-2 son más susceptibles al SM. El Nrf-2 ha sido considerado hasta recientemente el regulador maestro de la respuesta celular adaptativa al estrés oxidativo y electrofílico debido a que regula la expresión de varios genes de la fase 2 del metabolismo de xenobióticos (7). Sin embargo, estudios recientes de nuestro equipo de trabajo así como también de otros investigadores, han puesto de manifiesto su importancia en el proceso de adipogénesis y almacenamiento seguro de AGL (3, 7). Por lo tanto, al promover la incorporación de AGL en la forma de TG, el factor de transcripción Nrf-2 juega también un rol anti-inflamatorio (3).

Búsqueda de terapéuticas basadas en mecanismos moleculares para reducir la inflamación del TA en obesidad

Visto el rol fundamental de la adipogénesis y la activación inflamatoria de los macrófagos en el TA obeso, nuestros equipos de investigación han focalizado su atención en: 1) efectivizar la acumulación de AGL como TG en adipocitos, y 2) Interferir con la activación inflamatoria de los macrófagos focalizada en la inhibición de la activación del NF-κB.

Con este fin se dispone de una colección de compuestos tipo diterpenoides fraccionados a partir de extractos vegetales de la flora autóctona de la cordillera andina y también de compuestos tipo nitrona sintéticos. Estos compuestos son

seleccionados en base a la inducción de la síntesis de glutatión, expresión de la glutation-S-transferasa que es una enzima limitante en la síntesis de glutatión e ingreso de Nrf-2 al núcleo, y de la expresión de PPARγ en modelos de líneas celulares de adipocitos humanos y murinos. Por otro lado, estos estudios están siendo agilizados con el desarrollo de una línea celular reportera para Nrf-2 que permitirá el tamizaje inicial de la colección de compuestos.

En cuanto a la selección de compuestos con actividad anti-inflamatoria, nuestros estudios demostraron que el compuesto tipo nitrona, 5,5-dimetil-1-pirrolina *N*-oxido (DMPO), además de atrapar proteínas radicalizadas [(8) *y referencias citadas en el mismo*], puede inhibir la síntesis de oxido nítrico (NO) inducida por LPS en una línea celular tipo macrófago (RAW 264.7) (9). Nuestros datos experimentales demostraron que DMPO no interfiere con la síntesis de NO por la iNOS, una enzima que oxida L-arginina a L-citrulina y NO (10). La inhibición de la producción de NO se debe a la inhibición en la expresión de la iNOS causada por la disminución en el ingreso de NF-κB p65 al núcleo (10). DMPO no solo reduce la expresión de la iNOS, sino que también redujo la producción de los otros mediadores de la inflamación inducidos por LPS y bajo el control transcripcional del NF-κB (10). La disminución de la expresión de genes bajo el control del NF-κB se debe a una disminución en la fosforilación e inhibición de la proteólisis del sensor de la respuesta celular inflamatoria, IκBα. Esta inhibición se debe a una interferencia causada por DMPO en las vías de señales de traducción gatilladas por LPS ligada a MAPkinasas (Akt, JNK, ERK y p38) (10). El spin trap no afectó la unión del LPS-marcado fluorescentemente a su receptor en la superficie del macrófago. Nuestros datos aún no publicados indican que el DMPO causó disminución en la producción del radical anión superóxido, el cual es crítico como segundo mensajero en la cascada de señalamiento gatillada por LPS. Estos efectos podrían deberse a una inhibición causada por LPS en el ensamblaje de la NADPH oxidasa, que reduce oxígeno molecular a superóxido, o a la inhibición en el señalamiento entre el complejo TLR-4/PKCδ, la cual es crítica para la fosforilación de subunidad $p47^{phox}$ que es necesaria para el ensamblaje en la membrana de la NADPH oxidasa y activación de la producción de superóxido.
El análisis de los datos de microarray e interactoma (*Ingenuity Pathway Analisis*) sugieren que DMPO causa cambios en el patrón de expresión génica ligados a una interferencia no solo con TLR-4 sino también con TLR-3 y TLR-9. Estos tres receptores tienen en común dominios citoplasmáticos críticos en el señalamiento rio abajo denominados dominios TIR (*Toll* IL-1 receptor). Basados en estos hallazgos nuestros recientes estudios de modelado molecular indican que el spin trap se liga a tres residuos discretos en el dominio TIR y podrían ser los responsables de apagar la activación inflamatoria de los macrófagos por DMPO. El significado biológico de este hallazgo en la inhibición causada por DMPO en la respuesta inflamatoria gatillada por DMPO aún queda por ser definida.

Conclusiones

La inflamación del TA en la obesidad es un proceso central en la inflamación sistémica que conecta la obesidad con el SM. En el microambiente en el TA obeso tanto el LPS así como también los AGL, son factores de presión que afectan tanto el proceso de lipogenésis además de la activación inflamatoria de los macrófagos. El entendimiento de las bases moleculares de cómo estos factores afectan estos procesos llevará a la búsqueda racional de nuevas estructuras químicas que efectivicen los procesos de lipogénesis y reduzcan la activación inflamatoria de los macrófagos. De esta forma servirían como bases moleculares para el diseño de nuevos fármacos para reducir la inflamación del TA, inflamación sistémica e incidencia del SM en la obesidad.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido soportado por fondos de la UNSL a DCR (PROICO 2-3214) y a la SEGM (PROICO 10-0414). Otros fondos fueron provistos por la Agencia Nacional de Ciencia y Tecnología a DCR (PICT-2014-3369).

Referencias

1. McNelis JC, Olefsky JM. Macrophages, immunity, and metabolic disease. *Immunity* 2014; **41**:36-48.
2. Minamino T, Orimo M, Shimizu I, Kunieda T, Yokoyama M, Ito T, et al. A crucial role for adipose tissue p53 in the regulation of insulin resistance. *Nat Med.* 2009; **15**: 1082-1087.
3. Santillan LD, Moyano M, Frau M, Flores O, Siewert S, Zirulnick F, et al. Reduced blood nrf-2 mRNA in local overweight boys at risk of metabolic complications: a study in San Luis City, San Luis, Argentina. *Metab Syndr Relat Disord.* 2013; **11**:359-365.
4. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003; **112**:1796-1808.
5. Chawla A, Nguyen KD, Goh YP. Macrophage-mediated inflammation in metabolic disease. *Nat Rev Immunol.* 2011; **11**:738-749.
6. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes.* 2007; **56**:1761-1772.
7. Xue P, Hou Y, Chen Y, Yang B, Fu J, Zheng H, et al. Adipose deficiency of Nrf2 in ob/ob mice results in severe metabolic syndrome. *Diabetes.* 2013; **62**:845-854.

8. Gomez-Mejiba SE, Zhai Z, Della-Vedova MC, Munoz MD, Chatterjee S, Towner RA, et al. Immuno-spin trapping from biochemistry to medicine: advances, challenges, and pitfalls. Focus on protein-centered radicals. *Biochim Biophys Acta.* 2014; **1840**:722-729.
9. Zhai Z, Gomez-Mejiba SE, Gimenez MS, Deterding LJ, Tomer KB, Mason RP, et al. Free radical-operated proteotoxic stress in macrophages primed with lipopolysaccharide. *Free Radic Biol Med.* 2012; **53**:172-181.
10. Zhai Z, Gomez-Mejiba SE, Zhu H, Lupu F, Ramirez DC. The spin trap 5,5-dimethyl-1-pyrroline N-oxide inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory response in RAW 264.7 cells. *Life Sci*. 2012; **90**: 432-439.

Revista Peruana de Divulgación Científica en Genética y Biología Molecular

RDGBM

Sitio web: www.igbmperu.es.tl

Instituto de Genética Barbara McClintock

IGBM

RESEÑA DE INVESTIGACIÓN

La microgravedad y la Astrobiología: un enfoque multidisciplinario

The microgravity and Astrobiology: a multidisciplinary approach

Julio E. Valdivia-Silva MD., PhD[1,2]

1) Instituto de Investigación y Capacitación en Telecomunicaciones – Universidad Nacional de Ingeniería (INICTEL-UNI), Lima, Perú

2) NASA Ames Research Center, Life Sciences & Astrobiology Division, Moffett Field, CA94035, EEUU

* Correspondencia: INICTEL-UNI, Av. San Luis 1771, San Borja, Lima Perú

E-mail: jvaldivia@inictel-uni.edu.pe

Recibido 24 enero 2016, Aceptado 21 marzo 2016.
DOI: https://dx.doi.org/10.6084/m9.figshare.3118894.v2
© 2016 Todos los derechos reservados

Resumen

La Astrobiología es un campo multidisciplinario que pretende unir esfuerzos de diferentes campos del conocimiento científico con el fin de entender el origen de la vida, la presencia de los seres vivos en el Universo y el futuro de la vida. En este contexto, uno de los objetivos es buscar y estudiar los cambios biológicos a todo nivel de complejidad de los organismos vivos, incluidos los humanos, en condiciones extremas en el Espacio profundo donde la microgravedad y la radiación son condiciones constantes. En esta breve reseña, se muestra algunos avances en la comprensión de los efectos de la microgravedad a nivel genético y celular con efectos inhibitorios interesantes observados en células de cáncer sometidas a esta condición experimental. Nosotros discutimos resultados preliminares obtenidos en el laboratorio, llevando a nuestro país a la vanguardia de la comunidad de astrobiólogos en el mundo.

Palabras clave: astrobiología, microgravedad, células cancerígenas.

Abstract

Astrobiology is a multidisciplinary field that pretends joining forces of different scientific knowledges in order to understand the origin of life, the presence of living beings in the Universe, and the future of life. In this context, one of the goals is to seek and study biological changes at all level of complexity in living organisms, including humans, under extreme conditions in the deep Space where the microgravity and radiation are the constant conditions. In this brief review, it is shown some advances in the understanding of effects of microgravity at genetic and cellular level with interesting inhibitory signals in cancer cells subjected to this experimental condition. Importantly, we discussed the preliminary results which were made in my laboratory, taking our country to the cutting edge of the international community of astrobiologists.

Key words: astrobiology, microgravity, cancer cells

La Astrobiología y sus metas

La Astrobiología es una estrategia multidisciplinaria que pretende entender tres preguntas básicas en la ciencia: ¿de dónde somos y cuál es nuestro origen?, ¿existen organismos vivos fuera del planeta Tierra? y ¿hacia dónde nos dirigimos como organismos vivos?. Debido a que no podemos responder estas preguntas enfocando disciplinas únicas como la Física, la Matemática, la Química, la Geología, la Astronomía, etc., es que todas éstas se juntan para poder entender e investigar estas interrogantes de manera más integral (1). En este contexto, un *astrobiólogo* será aquel que, sin dejar de ser experto en su especialidad, se dedique a integrar diversos campos del conocimiento buscando el apoyo de otros colegas. A su vez esto generará nuevas teorías e hipótesis que en un principio no se hubieran podido originar.

Así, la nueva génesis de conocimiento desde diversos campos y experiencias soportan la moción que esta *multidisciplina* pueda ser considerada como una nueva ciencia multi, trans e interdisciplinaria.

Desde el punto de vista académico, para una mayor comprensión de los objetivos de la Astrobiología y para que los investigadores puedan ubicar su investigación en un contexto mayor, se ha construido un mapa de ruta donde se contemplan siete grandes metas que, como veremos brevemente a continuación, abarcan desde el entendimiento de nuestro origen hasta la posible adaptación de la vida fuera de nuestro querido planeta Tierra (**Figura 1**).

Estas siete metas inician con la cacería de planetas similares a la Tierra fuera de nuestro Sistema Solar (2). Para ello, numerosas estrategias de astrofísicos y el uso de radiotelescopios en Tierra o en órbita como *Kepler* buscan constantemente planetas más allá de nuestro Sistema que puedan estar localizados a una distancia "adecuada" a su estrella o sol que le permita ser un candidato potencial para la vida. A dicho intervalo de distancia que depende del tamaño de la estrella, su tipo y también la masa del planeta se le denomina *zona habitable estelar*. La zona habitable estelar es una franja estrecha donde un planeta puede presentar agua en estado líquido, buscando que no esté demasiado cerca para evaporar el agua, ni muy lejos de su calor para que ésta se encuentre congelada. Aquí remarcamos que el agua líquida es considerada un requisito para la presencia de vida como la conocemos y es esencial que todo planeta candidato la tenga presente para sugerir la existencia de una biósfera (3). En este punto podemos agregar que el agua es importante en estado líquido porque permite la cinética de todas las reacciones químicas y bioquímicas necesarias para la vida, cosa que no se puede lograr si se encuentra en estado gaseoso o congelado.

La segunda meta de la Astrobiología consiste en determinar si hubo vida pasada o presente en nuestro Sistema Solar. Para ello, cuatro importantes blancos de interés con características interesantes son evaluados: el planeta *Marte*, las lunas de Saturno *Titán* y *Encelado*, y la luna de Júpiter llamada *Europa*. Con respecto a Marte, es un planeta que ha compartido un origen común con la Tierra y aunque actualmente sea un desierto frío y seco, hubo tiempos en que pudo haber tenido grandes océanos, lagos y ríos como lo demuestra su geomorfología y minerales encontrados que solo pueden ser formados en presencia de agua líquida (4 - 6). Adicionalmente, Marte tiene escenarios que pueden ser posible hábitats actuales de microorganismos incluyendo diversas rocas de sales y el subsuelo que brindarían un excelente nicho de mayor protección a condiciones extremas (7). La luna Titán, por su parte, presenta increíbles escenarios de riachuelos y depósitos de hidrocarburos alrededor del planeta que podrían simular un planeta Tierra de miles de millones de años en el pasado, o un planeta con la posibilidad de albergar microorganismos extremófilos consumidores de esta gran fuente de carbono (8). La luna Encelado de Saturno, es otro posible candidato debido a que presenta pequeños bolsillos de agua que salen a la superficie como géiseres que han sido evidenciados en numerosas fotografías tomadas por la sonda Cassini (9). Esto indicaría la presencia de agua líquida que permanece en ese estado gracias a actividad geotérmica en el interior. De manera similar, la luna Europa de Júpiter ha mostrado poseer un océano interno cubierto por casi 10 km de hielo. Este hielo ha mostrado renovarse constantemente debido a que el agua del interior logra salir a la superficie por momentos gracias a la fuerza de fricción que ejerce el planeta sobre dicha luna (10).

La tercera meta de la astrobiología, comprende la búsqueda del origen de nuestra molécula de la vida: el ADN (o ácido desoxiribonucleico), que es el código de información presente en todos los seres vivos de nuestro planeta. Además, pretende encontrar las condiciones químicas y físicas que permitieron su ensamblaje y posteriormente el origen de sus contenedores: las primeras células (11, 12). La cuarta meta busca entender la co-evolución de la biósfera (biología, geología y atmósfera) con la aparición o exterminio de los organismos a lo largo de la historia de nuestra Tierra. En este punto, los grandes impactos de asteroides, cometas o meteoritos, además de factores externos que pudieron favorecer o no la aparición y progresión de la vida son agentes importantes de análisis (13).

La quinta meta es el estudio de la adaptabilidad de los organismos a diversos ambientes, buscando los límites de la vida. Aquí se estudian particularmente las bacterias *extremófilas* que han dado gran expectativa tanto para la biotecnología como para extrapolar su posible existencia en planetas o cuerpos celestes del espacio que tienen características "extremas" para la vida. Obviamente es importante recalcar que hablar de *extremo* es un término antropocéntrico, dado que nuestras condiciones como ser humano son extremas para un extremófilo y viceversa (14).

La meta seis está relacionada al estudio de la supervivencia de los organismos vivos fuera de nuestro planeta, involucrando desde la Medicina Espacial en los humanos, a todo lo relacionado con los cambios biológicos y bioquímicos que ocurren en células u otros organismos bajo esta condición extrema. Justamente, estudios evaluando los mecanismos fenotípicos (visibles) y genotípicos (a nivel del gen) son los objetivos secundarios de esta gran meta. Las condiciones de microgravedad y radiación están presentes y constantes en cualquier lugar fuera de la Tierra y es por ello que su comprensión requiere de gran interés si se desea algún día colonizar o permanecer largos periodos de tiempo en el Espacio o en algún otro planeta (15).

Finalmente, la meta siete está relacionada a investigar aquellas firmas físicas o químicas que puedan ser indiscutibles huellas de la vida presente o pasada: "*los biomarcadores*". Para ello, esta meta está relacionada con el desarrollo de tecnología e ingeniería de instrumentos que permitan detectar dichas huellas. Como es lógico, las misiones espaciales son consideradas parte de este gran objetivo (16).

Este breve repaso a la Astrobiología en esta sección permite enmarcar y ubicar la investigación en temas de microgravedad dentro del contexto de interés de la investigación espacial.

La microgravedad y la radiación

Los efectos de la microgravedad y la radiación son grandes desafíos que hay que vencer, en caso se desee permanecer por largos periodos de tiempo en el Espacio como el de crear un hábitat sostenible (**Figura 2**). En el caso de la radiación, al salir de nuestra atmósfera, esta se torna muchísimo más peligrosa debido a la falta de escudos protectores, como la capa de ozono y la magnetosfera terrestre, que evitan un ingreso masivo de iones y protones altamente cargados con capacidad de romper las cadenas de nuestro ADN. Dos tipos de radiación son las más peligrosas: los *rayos cósmicos* que son iones pesados altamente energéticos y las *partículas solares* que son protones también muy energéticos. Se estima que en un año de permanencia en el Espacio, un tercio de nuestro ADN sería atacado directamente por iones pesados y entre 6%-12% de la población total de núcleos de neuronas en el cerebro, dependiendo del tamaño y localización, serían golpeados por iones con $Z \geq 15$ aumentando el riesgo de cáncer. Este hecho demuestra el gran peligro de permanencia que se ve empeorado con la ausencia de un escudo artificial lo suficientemente bueno para evitar este bombardeo iónico. De manera importante, los escudos metálicos están prohibidos al respecto debido a que iones pesados como el de Hierro puede fragmentar los átomos del metal ocasionando más iones que a su vez podrían multiplicarse exponencialmente. Este proceso es conocido como radiación secundaria (17, 18).

Por otro lado, la microgravedad parece ejercer otros efectos sobre los seres vivos. Aunque fueron descritos efectos generales y no importantes en astronautas desde los primeros vuelos espaciales (15, 19), estudios a nivel genético desarrollados en diferentes modelos animales como la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* y células humanas, han llevado a demostrar cambios en la expresión genética que no pueden ser explicados únicamente por la ausencia simple de función. A este respecto, inicialmente los cambios de atrofia muscular o la baja actividad de los osteoblastos en la resorción ósea fueron atribuidos a procesos mecánicos funcionales, donde la ausencia de "uso" y estimulación mecánica permitía que los sistemas entraran también en ausencia de señales celulares (20). Estudios posteriores a nivel genético, demostraron que estos procesos de atrofia y otros fisiopatológicos en estas condiciones no podían ser explicados simplemente por señales de basopresores o ausencia de función, sino que se debían también a cambios más profundos en la expresión de genes (21, 22, 23).

En este punto es importante remarcar que no se debe confundir la definicion de gravedad con conceptos de presión atmosférica, del peso o incluso con el valor de su aceleración. La gravedad es una de las cuatro interacciones fundamentales de la materia y aunque hay teorías que intentan describirla y se acercan a una definición, es una de las interrogantes más interesantes de la Física (24). De la misma manera, los efectos que la variación de la gravedad ejerce sobre los sistemas biológicos son también una gran interrogante importante, dado que dichos sistemas siempre estuvieron bajo los efectos de ella (25).
Aunque no es motivo de esta reseña describir todos los experimentos que se realizan en diferentes laboratorios acerca de la microgravedad, en la siguiente sección se describe el trabajo que realiza mi laboratorio en temas de microgravedad.

Estudios en el laboratorio de microgravedad

Con el avance de la exploración humana fuera de nuestra atmósfera, diferentes adaptaciones sistémicas a diferentes niveles biológicos en el cuerpo humano son necesarias para poder sobrevivir frente a estas nuevas condiciones (15). Por tanto, es necesaria una comprensión de la respuesta del cuerpo humano al ambiente espacial a nivel sistémico, molecular y celular integrativo (26). A pesar de esta necesidad, la mayoría de investigación biológica en el espacio es limitada a experimentos y observaciones dentro de la Estación Espacial Internacional (IIS), o a experimentos que simulan los procesos físicos de la microgravedad en la Tierra como son el biorreactor de recipiente rotatorio hueco (Rotary Well Vessel Bioreactor) y el Clinostato de 3D (27). Desafortunadamente, los datos de microgravedad simulada deben ser extrapolados adecuadamente a experimentos en gravedad cero reales, por lo que sistemas más eficaces deben ser diseñados (28).

Una de las razones principales para el escaso conocimiento en este campo, el alto costo de fabricación, diseño y lanzamiento de plataformas experimentales al Espacio. Los requerimientos técnicos de sistemas de soporte de vida

(cultivos celulares o animales) representan un gran desafío debido a que el equipo usado para estos propósitos es de gran volumen y por ende de mayor costo. Adicionalmente, el manejo del equipo requiere frecuentemente que los astronautas tengan que estar involucrados por la falta de sistemas automatizados.

Por tanto la primera tarea realizada en mi laboratorio fue implementar y validar un sistema automatizado de cultivo celular dentro de una máquina simuladora de microgravedad construída totalmente en ambientes del Instituto Nacional de Investigaciones y Capacitación en Telecomunicaciones (INICTEL-UNI) cuyo módulo puede fácilmente ser un prototipo para futuros cultivos dentro de la ISS o en pequeños satélites. La máquina simuladora de microgravedad que se encuentra actualmente en el INICTEL-UNI es una máquina de plataformas giratorias de movimiento aleatorio con tres grados de libertad que se mueven a una velocidad máxima de 2.55 revoluciones por minuto (RPM) y que generan a 10 cm del centro de la plataforma una microgravedad calculada en de 1.1×10^{-7} veces la gravedad teórica (29). La validación de la máquina se realizan con experimentos que utilizan como modelo de estudio a la mosca de la fruta Drosophila *melanogaster*, que fue reportada anteriormente por el grupo del Dr. David Lavan en la Universidad Autónoma de Madrid (30, 19, 21). Este sistema evaluó los niveles de expresión genética de un homogenizado de pupas previamente expuestas al sistema simulado y fue comparado a resultados obtenidos en la Estación Espacial Internacional (30, 31). Los estudios en el nuevo equipo de INICTEL-UNI deben por tanto tener similitud estadística con los hallazgos previos para ratificar su validación.

De esta manera, en el laboratorio de microgravedad se realizan diversos estudios en el prototipo de la máquina a la que se le está por añadir un nuevo sistema de incubación celular. Las pupas de la mosca de la fruta bajo condiciones de microgravedad durante diferentes tiempos de experimento (entre 24 y 72 horas) son sometidas a una extracción de su material genético (ARN) para un posterior análisis por microarreglos (transcriptoma). Este tipo de análisis evalúa al mismo tiempo todos los genes que están siendo expresados, o no, bajo cierta condición en comparación a un estado control, que serían las pupas en gravedad normal.
Por otro lado, desde los inicios de la exploración espacial hasta el día de hoy, se viene desarrollando un gran número de experimentos biológicos con el objetivo futuro de evaluar nuestras capacidades y debilidades durante una estadía fuera de nuestro planeta. Importantes hallazgos mostraron que las células eucariotas son capaces de detectar y responder a la ausencia de la gravedad mediante la modificación de todo el sistema biológico (31). Las células de organismos más complejos, como las de la mosca Drosophila *melanogaster* que ha servido como un buen modelo experimental (23), han demostrado cambios genotípicos durante todo el proceso de desarrollo pero no han mostrado cambios fenotípicos (32). Por tanto, una hipótesis de que todos los organismos están evolutivamente adaptados a la gravedad de nuestro planeta no parecería tan alejada de la realidad (31).

Antecedentes más directos acerca de cambios en la expresión genética de células humanas expuestas a microgravedad son expuestas claramente por el trabajo de Hammond y col. (1999). En este trabajo se comparan los efectos de la microgravedad simulada y la casi ausencia de gravedad en la Estación Espacial Internacional (ISS-STS90) sobre células renales corticales. Se observaron 1632 genes con diferente expresión en la Estación y 914 genes en el sistema simulado por Clinostato 3D (33). Curiosamente casi el 90% de genes que alteraron su expresión en el sistema simulado están incluidos en el grupo de genes que cambiaron en la Estación Espacial, corroborando la utilidad del sistema a pesar de tener solamente dos ejes de libertad. El efecto de un eje de libertad adicional en nuestro equipo parece haber mejorado la simulación, sin embargo la adición de más ejes ya no muestra un efecto aditivo.

Por otro lado, diversos trabajos con células tumorales sometidas a microgravedad real y/o simulada, principalmente de carcinoma tiroideo, han demostrado resultados interesantes con respecto a diversos cambios funcionales profundos en comparación a las células sanas de similar origen, lo que indica directamente cambios en la expresión del ARN que se traduce a proteínas (transcriptoma a proteoma) (34 - 37). Un efecto muy frecuente es la disminución en la tasa de crecimiento y proliferación de las células tumorales. Los mecanismos para estos resultados son desconocidos aunque algunos autores sugieren cambios en la actividad mitocondrial (38), activación de programas de muerte celular (34), e inhibición de la expresión atribuidos a proteínas de membrana (datos no publicados). Así, la inhibición de blancos específicos encontrados con un análisis genético global en células cancerosas utilizando nuevas tecnologías, como la del ARN de interferencia, podrían dar grandes beneficios en el futuro (22, 39) y son uno de los objetivos centrales de nuestro trabajo.

De esta manera, el trabajo en el laboratorio pretende evaluar diferente líneas celulares de cáncer de mama que podrán ser cultivadas y monitoreadas en el sistema simulador de microgravedad y en una incubadora convencional como control. Además de ello se pretende comparar con una línea celular no cancerígena de mama para tener un mejor panorama de los cambios genéticos producidos. Todos los datos en bruto entraran a análisis matemáticos para encontrar cuales son los genes más relevantes dentro del transcriptoma. El transcriptoma analizado por microarreglos

podrá evidenciar las diferencias de expresión entre las células sometidas a microgravedad y aquellas de control en Tierra.

Pero ¿cómo es que llegamos a descubrir que las células de cáncer sufren cambios en microgravedad?. Aunque hay algunos artículos recientes que han iniciado el estudio a nivel genético buscando las causas de este efecto inhibitorio en las células cancerosas sometidas a microgravedad, los experimentos iniciales se realizaron buscando crear un modelo tridimensional de progresión tumoral. Sin embargo, a pesar de que las células tumorales creaban agregados en microgravedad su comportamiento no era el esperado: su índice de proliferación disminuía significativamente. Experimentos realizados en moscas de la fruta con microtumores abdominales y enviadas a la ISS para estudios del efecto de la radiación en la progresión del cáncer fueron los que dieron una señal más clara del proceso. Estas moscas contienen una mutación puntual que ocasiona el crecimiento tumoral espontaneo en todas las generaciones que las lleva a una muerte prematura. Sorprendentemente, el crecimiento tumoral en estas condiciones disminuyó significativamente y las nuevas generaciones a pesar de presentar la mutación, no generaron tumores. De alguna manera, el sistema reguló genéticamente la progresión del tumor e incluso las moscas de segunda y tercera generación que regresaron a la gravedad terrestre no mostraron crecimiento tumoral. Dado que estos experimentos no estaban diseñados para estos hallazgos en la ISS, es que se ha buscado luego de casi 6 años programar una nueva misión para repetir estos experimentos. Para tratar de entender más este proceso, se han utilizado líneas celulares de cáncer en simuladores de microgravedad donde se han obtenido datos coincidentes. A pesar de ello, un objetivo futuro de nuestro trabajo es poder construir satélites pequeños que tengan un instrumental capaz de darnos resultados en microgravedad “real” dado lo difícil del acceso a la ISS.

Resultados interesantes de nuestro laboratorio también vienen de los estudios del Dr. Lavan y *col*. (2015) que está demostrando la presencia de genes que podrían ser “sensores de gravedad”. Estos resultados, que sabemos son altamente controversiales, parecen haber encontrado los genes que son capaces de regular los efectos observados en las células tumorales. De ser comprobado este hecho y dado que los seres vivos siempre hemos estado bajo la influencia de la gravedad terrestre (o eso pensamos), nuevas evidencias de la teoría de la Panspermia podrían ser planteadas.

El laboratorio hasta el momento ha logrado en poco tiempo constituirse en un lugar modelo de trabajo multidisciplinario. Esto gracias a que se ha constituido un grupo diverso de ingenieros, biólogos, físicos, y médicos sin los cuales no se hubiera construido el simulador de microgravedad y ni se pensaría en construir el microscopio de fluorescencia que estará prontamente en dicha máquina con el objetivo de evaluar células marcadas con fluoróforos.

Finalmente, es importante remarcar que aunque la Astrobiología es relativamente joven en nuestro país, las colaboraciones y las oportunidades de proyectos en esta área pueden abrir la iniciativa de reunir múltiples disciplinas para solucionar retos específicos.

Agradecimientos
Los mayores agradecimientos a INNOVATE Perú que financia el proyecto de microgravedad y cáncer, también a la Unidad de Investigación del INICTEL-UNI que permitió la construcción de la máquina de microgravedad. Finalmente al equipo del laboratorio Microgravity and Space Biology Research Group por llevar estas investigaciones adelante.

Figura 1. Las metas de la Astrobiología. Las siete metas de la Astrobiología enmarcan el estudio multidisciplinario en el afán de entender la vida fuera de la Tierra, nuestro origen y las posibilidades que tenemos en el futuro como seres vivos. En la figura enmarcamos la meta 5 y 6 debido a que nuestras investigaciones se encuentran sustentadas en estas dos buscando procesos de adaptación de los seres vivos en el Espacio y el efecto de éste sobre ellos.

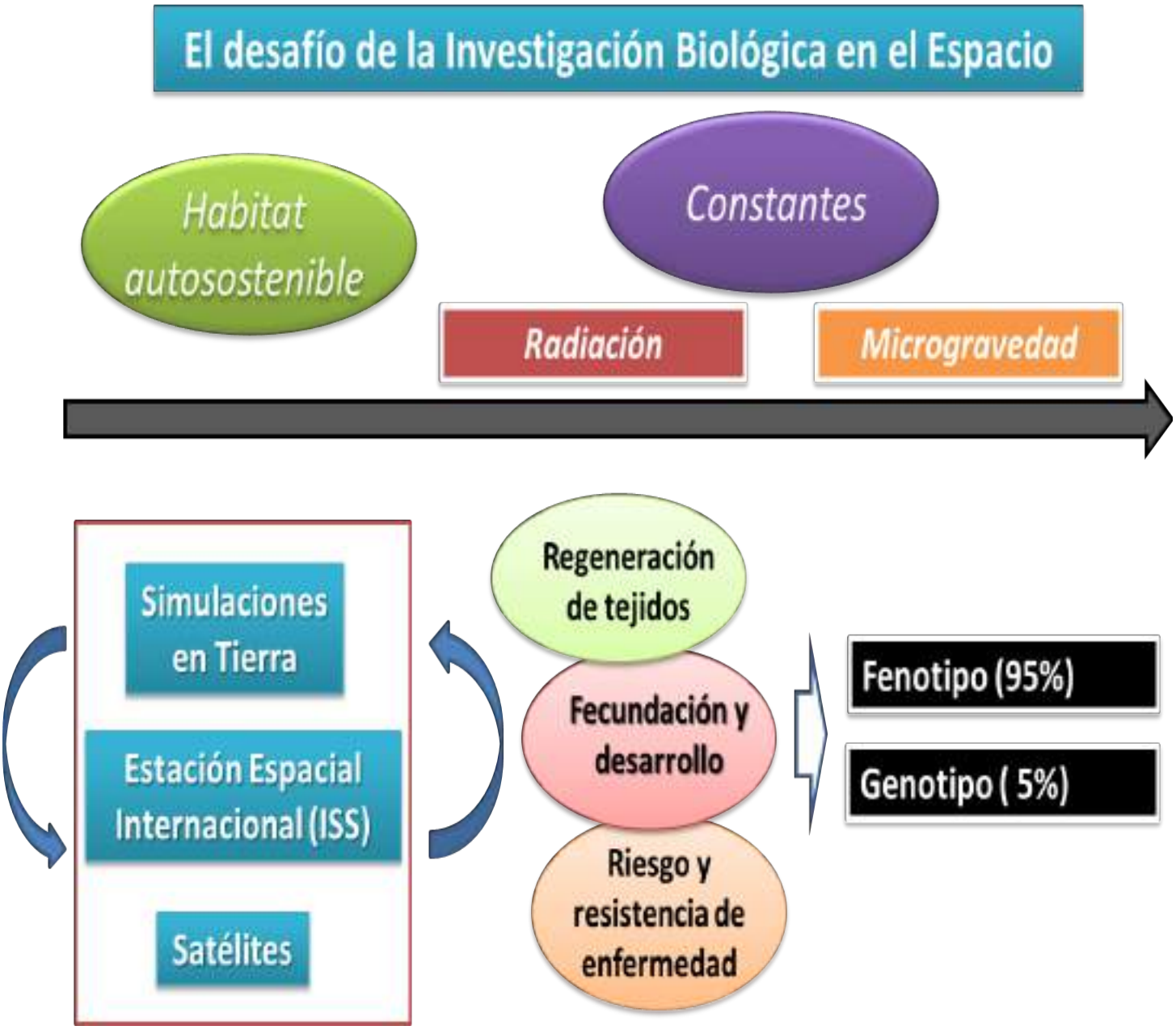


Figura 2. El desafío de la exploración biológica en el Espacio. Las dos grandes tareas en la investigación espacial son la búsqueda de un hábitat artificial sostenible que permita nuestra permanencia y la forma de supervivir en presencia de dos constantes: la radiación y la microgravedad. Para ello tenemos herramientas de apoyo que tratan de resolver preguntas de nuestra biología en el Espacio. Lastimosamente la mayoría de estudios hasta ahora han evaluado el fenotipo mucho más que el genotipo. En los siguientes años ya se observa una carrera por tratar de entender mejor la expresión genética en esas condiciones.

Referencias

1. Des Marais, D.J., Allamandola, L.J., Benner, S.A., Boss, A.P., Deamer, D., Falkowski, P.G., Farmer, J.D., Hedges, S.B., Jakosky, B.M., Knoll, A.H., Liskowsky, D.R., Meadows, V.S., Meyer, M.A., Pilcher, C.B., Nealson, K.H., Spormann, A.M., Trent, J.D., Turner, W.W., Woolf, N.J., Yorke, H.W., 2003. The NASA Astrobiology Roadmap. Astrobiology 3, 219-235.
2. Jontof-Hutter, D., Rowe, J.F., Lissauer, J.J., Fabrycky, D.C., Ford, E.B., 2015. The mass of the Mars-sized exoplanet Kepler-138 b from transit timing. Nature 522, 321-323.
3. Borucki, W.J., Agol, E., Fressin, F., Kaltenegger, L., Rowe, J., Isaacson, H., Fischer, D., Batalha, N., Lissauer, J.J., Marcy, G.W., Fabrycky, D., Désert, J.-M., Bryson, S.T., Barclay, T., Bastien, F., Boss, A., Brugamyer, E., Buchhave, L.A., Burke, C., Caldwell, D.A., Carter, J., Charbonneau, D., Crepp, J.R., Christensen-Dalsgaard, J., Christiansen, J.L., Ciardi, D., Cochran, W.D., DeVore, E., Doyle, L., Dupree, A.K., Endl, M., Everett, M.E., Ford, E.B., Fortney, J., Gautier, T.N., Geary, J.C., Gould, A., Haas, M., Henze, C., Howard, A.W., Howell, S.B., Huber, D., Jenkins, J.M., Kjeldsen, H., Kolbl, R., Kolodziejczak, J., Latham, D.W., Lee, B.L., Lopez, E., Mullally, F., Orosz, J.A., Prsa, A., Quintana, E.V., Sanchis-Ojeda, R., Sasselov, D., Seader, S., Shporer, A., Steffen, J.H., Still, M., Tenenbaum, P., Thompson, S.E., Torres, G., Twicken, J.D., Welsh, W.F., Winn, J.N., 2013. Kepler-62: A Five-Planet System with Planets of 1.4 and 1.6 Earth Radii in the Habitable Zone. Science 340, 587-590.
4. Andrews-Hanna, J.C., Lewis, K.W., 2011. Early Mars hydrology: 2. Hydrological evolution in the Noachian and Hesperian epochs. Journal of Geophysical Research: Planets 116, n/a-n/a.
5. Baucom, M., 2006. Life on Mars? Geological and biological processes observed on Earth provide hunky-dory explanations for methane on Mars. American Scientist 94, 119-120.
6. Carr, M.H., Head, J.W., 2003. Oceans on Mars: An assessment of the observational evidence and possible fate. Journal of Geophysical Research-Planets 108.
7. Ivo Alves, E., Teresa Barata, M., 2012. Mars habitability. Planetary and Space Science 72, 1-2.
8. Sagan, C., Thompson, W.R., Khare, B.N., 1992. Titan - A laboratory for prebiological organic-chemestry. Accounts of Chemical Research 25, 286-292
9. Carolyn, P., Daiana, D., Francis, N., 2014. How the Geysers, Tidal Stresses, and Thermal Emission across the South Polar Terrain of Enceladus are Related. The Astronomical Journal 148, 45.
10. Kivelson, M.G., Khurana, K.K., Russell, C.T., Volwerk, M., Walker, R.J., Zimmer, C., 2000. Galileo Magnetometer Measurements: A Stronger Case for a Subsurface Ocean at Europa. Science 289, 1340-1343.
11. Heinrich, M.N., Khare, B.N., McKay, C.P., 2007. Prebiotic organic synthesis in early Earth and Mars atmospheres: Laboratory experiments with quantitative determination of products formed in a cold plasma flow reactor. Icarus 191, 765-778.
12. Orgel, L.E., 2004. Prebiotic chemistry and the origin of the RNA world. Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology 39, 99-123.
13. Abramov, O., Mojzsis, S.J., 2009. Microbial habitability of the Hadean Earth during the late heavy bombardment. Nature 459, 419-422
14. Morozkina, E.V., Slutskaya, E.S., Fedorova, T.V., Tugay, T.I., Golubeva, L.I., Koroleva, O.V., 2010. Extremophilic microorganisms: Biochemical adaptation and biotechnological application (review). Applied Biochemistry and Microbiology 46, 1-14.
15. Blaber, E., Marçal, H., Burns, B.P., 2010. Bioastronautics: The Influence of Microgravity on Astronaut Health Astrobiology 10, 463-473.
16. Hegde, S., Paulino-Lima, I.G., Kent, R., Kaltenegger, L., Rothschild, L., 2015. Surface biosignatures of exo-Earths: Remote detection of extraterrestrial life. Proceedings of the National Academy of Sciences 112, 3886-3891.
17. Morgan, W.F., Sowa, M.B., 2015. Non-targeted effects induced by ionizing radiation: Mechanisms and potential impact on radiation induced health effects. Cancer Letters 356, 17-21.
18. Stein, T.P., 2012. Weight, muscle and bone loss during space flight: another perspective. European Journal of Applied Physiology 113, 2171-2181.
19. Herranz, R., Laván, D.A., Benguría, A., Duque, P., Leandro, L.J., Gasset, G., Medina, F.J., van Loon, J., Marco, R., 2007. The “gene” experiment in the spanish soyuz mission to the ISS. effects of the cold transportation step. Microgravity Sci. Technol 19, 196-200.
20. Fitts, R.H., Riley, D.R., Widrick, J.J., 2001. Functional and structural adaptations of skeletal muscle to microgravity. Journal of Experimental Biology 204, 3201-3208.
21. Leandro, L.J., Szewczyk, N.J., Benguría, A., Herranz, R., Laván, D., Medina, F.J., Gasset, G., van Loon, J., Conley, C.A., Marco, R., 2007. Comparative analysis of Drosophila melanogaster and Caenorhabditis elegans gene expression experiments in the European Soyuz flights to the International Space Station. Advances in Space Research 40, 506-512.

22.Ma, X., Pietsch, J., Wehland, M., Schulz, H., Saar, K., Hübner, N., Bauer, J., Braun, M., Schwarzwälder, A., Segerer, J., Birlem, M., Horn, A., Hemmersbach, R., Waßer, K., Grosse, J., Infanger, M., Grimm, D., 2014. Differential gene expression profile and altered cytokine secretion of thyroid cancer cells in space. The FASEB Journal 28, 813-835.
23.Unsworth, B.R., Lelkes, P.I., 1998. Growing tissues in microgravity. Nat Med 4, 901-907.
24.Penrose, R., 1976. The nonlinear graviton. General Relativity and Gravitation 7, 171-176.
25.Lineweaver, C.H., Egan, C.A., 2008. Life, gravity and the second law of thermodynamics. Physics of Life Reviews 5, 225-242.
26.Kalb, R., Solomon, D., 2007. SPace exploration, mars, and the nervous system. Archives of Neurology 64, 485-490.
27.Grimm, D., Wehland, M., Pietsch, J., Aleshcheva, G., Wise, P., van Loon, J., Ulbrich, C., Magnusson, N., Infanger, M., Bauer, J., 2014. Growing Tissues in Real and Simulated Microgravity: New Methods for Tissue Engineering Tissue Engineering Part B: Reviews ahead of print. doi:10.1089/ten.teb.2013.0704.
28.Herranz, R., Anken, R., Boonstra, J., Braun, M., Christianen, P.C.M., de Geest, M., Hauslage, J., Hilbig, R., Hill, R.J.A., Lebert, M., Medina, F.J., Vagt, N., Ullrich, O., van Loon, J.J.W.A., Hemmersbach, R., 2013. Ground-Based Facilities for Simulation of Microgravity: Organism-Specific Recommendations for Their Use, and Recommended Terminology Astrobiology 13, 1-17.
29.Van Loon, J.J.W.A., 2007. Some history and use of the random positioning machine, RPM, in gravity related research. Advances in Space Research 39, 1161-1165.
30.Herranz, R., BenguríA, A., LavÁN, D.A., LÓPez-Vidriero, I., Gasset, G., Javier Medina, F., Van Loon, J.J.W.A., Marco, R., 2010a. Spaceflight-related suboptimal conditions can accentuate the altered gravity response of Drosophila transcriptome. Molecular Ecology 19, 4255-4264.
31.Marco, R., Díaz, C., Benguría, A., Mateos, J., Mas, J., de Juan, E., 1999. The role of gravity in the evolutionary emergence of multicellular complexity: Microgravity effects on arthropod development and aging. Advances in Space Research 23, 2075-2082.
32.Herranz, R., Manzano, A.I., Medina, F.J., Serrano, P., van Loon, J.J.W.A., 2010b. Selection of Drosophila altered behaviour and aging strains for Microgravity Research.
33.Hammond, T., Lewis, E., Goodwin, T., Linnehan, R.M., Wolf, D., KP, H., Campbell, W., Benes, E., Kaysen, J., 1999. Gene expression in space. Nature Medicine 5, 359.
34.Grimm, D., Bauer, J., Kosmehl, P., Shakibaei, M., SCHÖNBERGER, J., PICKENHAHN, H., SCHULZE-TANZIL, G., VETTER, R., EILLES, C., PAUL, M., COGOLI, A., 2002. Simulated microgravity alters differentiation and increases apoptosis in human follicular thyroid carcinoma cells. The FASEB Journal 16, 604-606.
35.Pietsch, J., Ma, X., Wehland, M., Aleshcheva, G., Schwarzwälder, A., Segerer, J., Birlem, M., Horn, A., Bauer, J., Infanger, M., Grimm, D., 2013. Spheroid formation of human thyroid cancer cells in an automated culturing system during the Shenzhou-8 Space mission. Biomaterials 34, 7694-7705.
36.Ulbrich, C., Pietsch, J., Grosse, J., Wehland, M., Schulz, H., Saar, K., Hübner, N., Hauslage, J., Hemmersbach, R., Braun, M., van Loon, J., Vagt, N., Egli, M., Richter, P., Einspanier, R., Sharbati, S., Baltz, T., Infanger, M., Ma, X., 2011. Differential Gene Regulation under Altered Gravity Conditions in Follicular Thyroid Cancer Cells: Relationship between the Extracellular Matrix and the Cytoskeleton. Cellular Physiology and Biochemistry 28, 185-198.
37.Zhau, H., Goodwin, T., Chang, S.-M., Baker, T., Chung, L.K., 1997. Establishment of a three-dimensional human prostate organoid coculture under microgravity-simulated conditions: Evaluation of androgen-induced growth and psa expression. In Vitro Cell.Dev.Biol.-Animal 33, 375-380.
38.Takeda, M., Magaki, T., Okazaki, T., Kawahara, Y., Manabe, T., Yuge, L., Kurisu, K., 2009. Effects of simulated microgravity on proliferation and chemosensitivity in malignant glioma cells. Neuroscience Letters 463, 54-59.
39.Warnke, E., Pietsch, J., Wehland, M., Bauer, J., Infanger, M., Gorog, M., Hemmersbach, R., Braun, M., Ma, X., Sahana, J., Grimm, D., 2014. Spheroid formation of human thyroid cancer cells under simulated microgravity: a possible role of CTGF and CAV1. Cell Communication and Signaling 12, 32.

Revista Peruana de Divulgación Científica en Genética y Biología Molecular

RDGBM

Sitio web: www.igbmperu.es.tl

Instituto de Genética Barbara McClintock

IGBM

RESEÑA DE INVESTIGACIÓN

Dinámica en la investigación sanitaria del Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé

Dynamics in health research from the Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé

Jeel Moya-Salazar[1]*; Ronald Torres-Martínez[2]; Víctor Rojas-Zumaran[3]

[1] M.T., Facultad de Ciencias y Filosofía, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.
[2] O.R., Unidad de Investigación, Hospital Nacional Docente Madre-Niño San Bartolomé, Lima, Perú.
[3] M.T., Área de Citología, Hospital Nacional Docente Madre-Niño San Bartolomé, Lima, Perú.

* Correspondencia: Jr. Pacifico 957, Urb. San Felipe, Lima 07, Lima, Perú. Tel.: 51 1487 3681, e-mail: jeel.moya.s@upch.pe

Recibido 1 enero 2016, Aceptado 1 febrero 2016.
DOI: https://dx.doi.org/10.6084/m9.figshare.2379838.v6
© 2016 Todos los derechos reservados

Resumen
Esta reseña de investigación es una aportación no necesariamente para informar sobre los óptimos logros obtenidos e investigaciones en curso, sino para fomentar la integración de la investigación científica con la práctica clínica del Hospital Nacional Docente Madre Niño «San Bartolomé» (HONADOMANI SB) durante el 2015

Palabras clave: investigación clínica, centro de salud, investigación biomédica, ensayo clínico, investigación.

Abstract
This research review is a contribution not necessarily for reporting optimal achievements and current research, but to promote the integration of scientific research with clinical practice in the Hospital Nacional Docente Madre Niño «San Bartolomé» (HONADOMANI SB) during 2015.

Key words: clinical research, health centers, biomedical research, clinical trial, research.

Introducción

Las investigaciones sanitarias, de forma habitual, resuelven problemas de salud que presentan los pacientes y son fundamentales para el logro de cobertura sanitaria universal adaptada a las poblaciones propias de cada país. La investigación en salud se refiere a la amplia gama de pesquisas científicas y experimentales que tienen como objetivo responder preguntas, probar ideas y acrecentar el conocimiento sobre la salud humana, la enfermedad y la atención de la salud en todos sus aspectos (1).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) alienta a todos los países a seguir invirtiendo en investigaciones sanitarias de ámbito nacional con la finalidad de ampliar la cobertura, ya que sin la investigación sanitaria, no existirían los tratamientos médicos y los programas de salud médica disponible en la actualidad. Hoy en día es un desafío permanente encontrar nuevos métodos de prevención, diagnóstico y tratamiento de todas las enfermedades que afectan a los seres humanos, sin embargo, lo es más involucrar las investigaciones científicas y práctica clínica como un componente dicotómico de desarrollo del conocimiento e investigación clínica. La ciencia clínica es un espacio en el que se pueden poner a prueba los conocimientos y un ámbito donde se realizan investigaciones centradas en los pacientes. El ejercicio clínico se nutre de los resultados de la investigación científica, este dialogo dicotómico últimamente se ha distanciado inconveniente y significativamente debido a la tendencia de lo fundamental-aplicada y por lo cosmopolita de la pseudociencia (2, 3).

La potencialidad de poder encontrar preguntas que se puedan abordar mediante la investigación, para aplicarlos oportunamente a los pacientes es escasamente aprovechada en varias instituciones que tienen suficientes problemáticas sanitario-epidemiológicas en las cuales se pueden generar conocimiento. El proceso de generación de conocimiento médico puede incidir en mejorar la calidad de la investigación clínica que repercute directamente en la mejora de salud en general (2). Es por ello que las naciones con ingresos bajos y medios, principalmente, deben de participar más de las colaboraciones científicas internacionales, respaldar y fortalecer la formación y promoción de investigación en las instituciones.

La reseña de investigación sobre una institución sanitaria peruana es una aportación en ese sentido y no necesariamente para informar sobre los óptimos logros obtenidos e investigaciones en curso, sino para fomentar la integración de la investigación científica con la práctica clínica. El HONADOMANI SB está enmarcado en el Ministerio de Salud de la República del Perú y fue creado en 1656. Es un Hospital Nivel III de referencia y especializado en gestantes, neonatos y niños desde 1961 (Figura 1). Los objetivos funcionales generales asignados al Hospital son los siguientes: lograr la recuperación de la salud sexual y reproductiva de la mujer, de la salud del niño y el adolescente y la rehabilitación de las capacidades de nuestros pacientes, en condiciones de oportunidad, equidad, calidad y plena accesibilidad, en consulta extrema, hospitalización y emergencia; defender la vida y proteger la salud de la persona desde su concepción hasta su muerte natural; lograr la prevención y disminución de los riesgos y daños a la salud; apoyar la formación y especialización de los recursos humanos, asignando el campo clínico y el personal para la docencia e investigación, a cargo de las universidades e instituciones educativas, según los convenios respectivos, entre otros (4).

Figura 1. Fotografías antiguas del antiguo Hospital San Bartolomé.[4]

El organigrama institucional se muestra en la Figura 2:

Figura 2. Organigrama institucional del HONADOMANI SB modificado del Portal institucional

La Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación (OAID) es la unidad orgánica encargada de prestar apoyo a la docencia e investigación según los convenios con las universidades y/o instituciones educativas. La OAID depende de la Dirección General y tiene asignados objetivos funcionales como el de consolidar y proponer a la Dirección General la autorización de las investigaciones que se lleven a cabo en el hospital, manteniendo un registro de las mismas, en el marco de la política y normas sectoriales vigentes; el de orientar, fomentar y estimular el desarrollo de la investigación y la producción científica; apoyar la docencia universitaria y técnica para la formación y especialización de Recursos Humanos, en el marco de los convenios y normas pertinentes, proponer los planes y programas de perfeccionamiento y formación de los recursos humanos según corresponda a los convenios con universidades y/o instituciones educativas, entre otros (4).

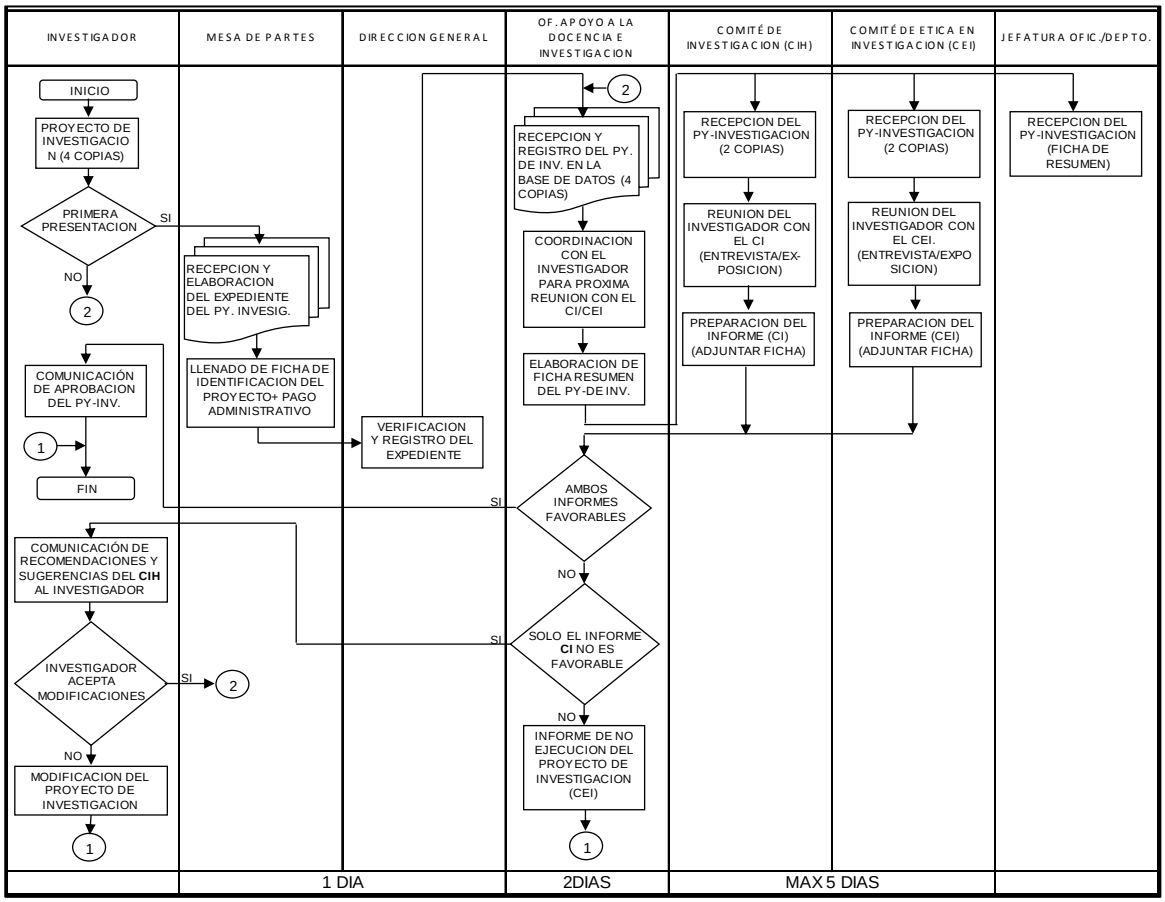
Actualmente coexiste un Comité de Ética e Investigación acreditada internacionalmente, ~~es~~ miembro de *Office for Human Research Protections* (OHRP) y *Food and Drug Administration* (FDA) que proporciona liderazgo en la protección de los derechos y el bienestar de los sujetos involucrados en investigaciones realizadas o apoyadas por el Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos (HHS); a nivel nacional es miembro activo de Instituto Nacional de Salud, órgano rector de investigación que realiza continuamente auditorias institucionales (5). Actualmente tienen aprobado la realización de Ensayos clínicos en fase III y IV, y han sometido a aprobación observacional estudios de seguridad farmacológica. El comité se reúne una vez al mes en reuniones extraordinarias (para absolver contingencias y situaciones extraordinarias), evaluar el cumplimiento de todos los reglamentos que constituye y, por otro lado, tiene preparación continua de acuerdo a la disposición presupuestal.

Las principales áreas de investigación materna-pediátrica son: Atención hospitalaria; Recursos humanos; Salud mental y enfermedad; Enfermedades transmisibles; Promoción y prevención de salud de madre niño; Salud sexual y reproductiva del adolescente; Salud comunitaria; Riesgo en la pubertad; Violencia familiar; Salud nutricional de la madre, niño y adolescente; Salud mental madre gestante-niño y adolescente; Salud bucal madre, niño y adolescente; Acción farmacológica y medicamentosa; Infecciones hospitalarias; Ensayos clínicos; Estudios transversales del usuario externo e interno y morbimortalidad gestante y puérperas, siendo la última, la línea más importante de investigación.

Durante el 2015, en promedio se han presentado, evaluado y aprobado aproximadamente 178 investigaciones (promedio anual entre 120 y 150 investigaciones).

El proceso de presentación de proyectos de investigación se muestra en la Figura 3.

Figura 3. Procedimiento para la presentación de Proyectos de Investigación del HONADOMANI SB.



Además durante el 2015, la proporción de trabajos presentados fueron mayoritariamente de investigadores externos, los cuales alcanzaron las 68 pesquisas (78.82%), seguido de 47 de internos de pregrado (10.82%), 27 de residentes médicos (5.9%) y 8 del personal asistencial de la institución (4.5%).

Tanto *Peruvian Clinical Research* como Medifarma S.A. constantemente desarrollan estudios longitudinales sobre los efectos adversos, seguridad clínica y tolerancia farmacológica en la institución (49 trabajos). Las investigaciones en la práctica clínica sobre condiciones, trastornos o afecciones directas o inversas relacionados con la salud madre gestante-niño y adolescente fueron 58 durante el 2015, en nutrición, violencia familiar y laboratorio médico fueron de ocho, dos y diez, respectivamente. Solamente dos ensayos clínicos e investigaciones sobre cáncer se realizan en el HONADOMANI SB en el 2015. Asimismo, hay una creciente importancia sobre la salud-social, sociobiología y/o epidemiología donde los principales estudios son sobre la satisfacción del paciente, factores socioeconómicos implicados en problemas de salud-enfermedad, problemas religiosos, éticos y salud mental (26 trabajos).

Por último, las expectativas del HONADOMAI SB hacia los próximos diez años son el de crear alianzas y estrategias con otros centros de salud, ampliar el centro de investigación para ensayos clínicos de Fase II, equipar el área de pediatría y ginecoobstetricia y promover la pesquisa en el servicio de patología clínica en genética, biología y patología molecular, solamente así, con la promoción de una cultura de investigación sanitaria se podrá conseguir la integración de la investigación científica con la práctica clínica y el desarrollo de la cultura científica.

Referencias Bibliográficas

1. Fathalla MF, Fathalla MMF. A practical guide for health researchers. WHO Regional Publications, Eastern Mediterranean Series. World Health Organization, Cairo; 2004.
2. Lifshitz A. Importance of the Dialogue between clinical practice and scientific research. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013; 51 (Suppl 1):S4-S5.
3. Bandiera G, Boucher A, Neville A, kuper A, Hodges B. Integration and timing of basic and clinical sciences education. Med Teach 2013;35(5):381-87
4. Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé. [homepage en Internet]. Lima: Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé c2015. [actualizada 5 de junio 2013; consultado 30 de Octubre 2015] Disponible en: http://www.sanbartolome.gob.pe/index.php/institucion/presentacion#objetivos-gene rales.
5. U.S. Department of Health and Human Services. Minutes of Institutional Review Board (IRB) Meetings: Guidance for Institutions and IRBs. Draft guidance, Office for Human Research Protections Food and Drug Administration; 2015.

Revista Peruana de Divulgación Científica en Genética y Biología Molecular
RDGBM

Sitio web: www.igbmperu.es.tl

Instituto de Genética Barbara McClintock

IGBM

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Mutaciones en *TP53*: Una breve revisión
Mutations in *TP53*: A short review

Alexis Murillo[1a*], Ela Contreras[1a], Erick Figueroa[1a], Margarita Velásquez[1b] y Jaime Descailleaux[1c]

1 Laboratorio de Genética Humana, Universidad Nacional Mayor de San Marcos
a Biólogo genetista biotecnólogo(c); b Biólogo con mención en genética; c Químico farmacéutico, MSc en Ciencias Biológicas.

*Correo electrónico: agmurilloc@gmail.com

Recibido 7 enero 2016, Aceptado 1 febrero 2016.
DOI: https://dx.doi.org/10.6084/m9.figshare.2380279.v3
© 2016 Todos los derechos reservados

Resumen
El gen *TP53* cumple con funciones muy importantes a nivel molecular y celular. Se ha observado que ciertas mutaciones en este gen provocan acciones que pueden desencadenar enfermedades como el cáncer. Las variantes más recurrentes de este gen son consideradas polimorfismos. En esta revisión hacemos un breve análisis sobre el gen *TP53*, sus funciones y algunas de las mutaciones más asociadas a cáncer.

Palabras clave: polimorfismo, cáncer, gen TP53.

Abstract
The TP53 gene fulfills important functions at the molecular and cellular level. It has been observed that mutations in this gene cause some actions that can trigger diseases like cancer. The most frequent variants of this gene are considered polymorphisms. In this review a brief analysis of the TP53 gene, its functions and some of the mutations associated with cancer were described.

Key words: polymorphisms, cancer, TP53 gen.

Introducción

El gen *TP53*, conocido como "guardián del genoma", es un gen supresor tumoral que codifica la proteína p53; ésta tiene un papel importante en la regulación del ciclo celular, en la apoptosis y protección del genoma **(1)**. Además, cumple un rol crítico en la angiogénesis y el desarrollo embrionario debido a que interactúa con un gran número de proteínas involucradas en el control del crecimiento, y en la regulación transcripcional e inflamatoria **(1, 2)**. Debido a todo esto, se han observado mutaciones en el gen *TP53* que se relacionan con una gran variedad de diferentes tipos de cáncer, esto ocasiona que la proteína p53 o su vía molecular no funcionen con normalidad y que las células puedan evadir el sistema innato de supresión tumoral (3,4).

Mecanismo de regulación

La proteína p53 humana es un regulador transcripcional compuesto de 393 aminoácidos en cinco dominios. El dominio N-terminal activa genes inducidos por p53. El dominio central facilita la unión específica de p53 con el ADN. El dominio de tetramerización facilita la interacción de los monómeros de p53 para la formación de tetrámeros con capacidad reguladora de expresión génica (5). Los productos de genes blancos median resultados downstream tales como la detención del ciclo celular (*CDKN1A*, *MIR34A*, etc), senescencia (*CDKN1A*, *PAI1*, etc), apoptosis (*PUMA*, *BAX*, etc.), y procesos metabólicos (*TIGAR*, *SCO2*, *GLS2*, etc.) (6).

Se ha reportado también, que p53 inhibe el consumo de cisteína y sensibiliza a las células a ferroptosis, una forma de muerte celular no apoptótica al reprimir la expresión del gen *SLC7A11* (7). También, se ha propuesto que el destino celular en respuesta a las señales de estrés (detención del ciclo celular o apoptosis) se diferencia por un umbral del nivel de expresión de p53 y sus blancos, la duración de su expresión y el contexto celular (8).

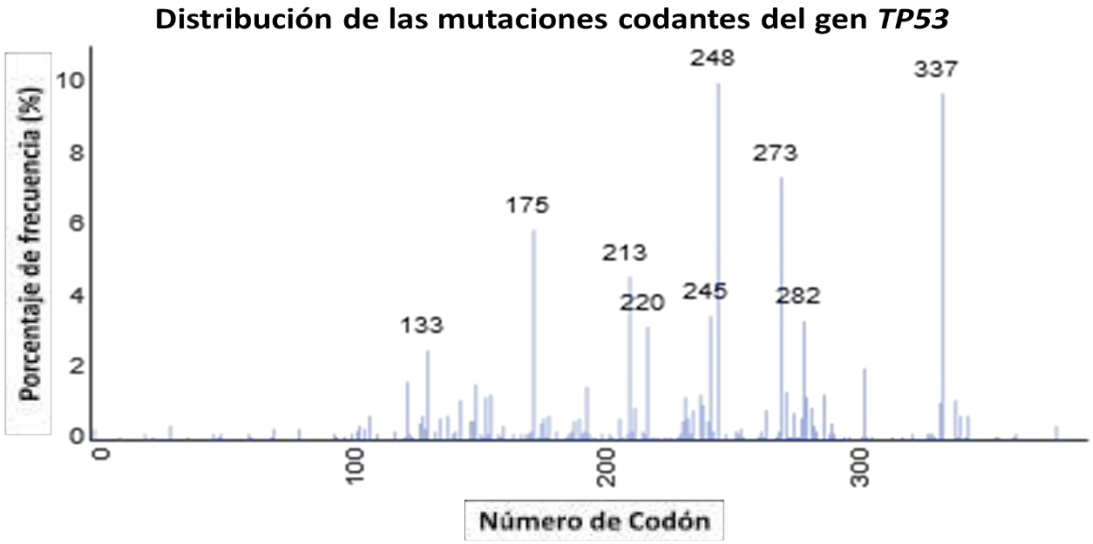
Estadística

Se han observado un total de 200 polimorfismos en el gen *TP53*, que conllevan consecuencias funcionales y clínicas (9). La mayoría de estos polimorfismos (Figura 1) se ubican en las partes intrónicas del gen *TP53*, sin embargo, las regiones exónicas son más estudiadas y existe un panorama más claro sobre los posibles efectos en el desarrollo de cáncer (10)

El polimorfismo del codón 72 es uno de los más comunes, en poblaciones humanas existen dos variantes: una que codifica prolina (CCC) y otra que codifica arginina (CGC); este residuo, aunque no está conservado, se encuentra ubicado en una región rica en prolina por lo que la variante arginina podría afectar la estructura de uno de los dominios de unión (10). En varios estudios realizados en algunas poblaciones, con una muestra bastante~~s~~ significativa, se ha observado que la variante arginina se encuentra hasta en más del 50% y además está relacionada con varios tipos de cáncer (12).

Adicionalmente, hay algunos polimorfismos presentes en la regiones intrónicas (no codantes) que también son muy recurrentes en la población; como las presentes en el intrón 6, asociada a cáncer de pulmón (13) y en el intrón 3, asociada a cáncer colorrectal y de mama (14).

Figura 1. Distribución de las mutaciones recurrentes en el gen *TP53* en la secuencia codificante. Extraído de la base de datos de *TP53* de la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer – IARC **(11).**



***TP53* como marcador de predisposición a cáncer**

Un factor clave en el análisis de mutaciones es el tipo y ubicación de la variación, por ejemplo, se conoce que más del 70% de variantes descritas en *TP53* son mutaciones *missense*, lo que afecta la estabilidad termodinámica de la proteína en su interacción con el ADN (15). Se conoce también que la presencia de mutaciones en regiones intrónicas puede modificar los puntos de corte en el *splicing* posterior a la transcripción, generando proteínas defectuosas, que han sido indicadas como blancos adecuados para el diseño de herramientas de detección temprana de cáncer (16).

En relación al tipo celular, las mutaciones pueden presentarse a nivel de células somáticas o en líneas germinales. El Síndrome de Li-Fraumeni (SLF) se caracteriza por ofrecer la mayor predisposición al desarrollo de distintos tipos de cáncer en individuos afectados por una mutación en línea germinal, sin embargo, existen otros loci que pueden conducir la formación de SLF sin involucrar a *TP53*, cuyas mutaciones constituyen el 70% de ocurrencia del síndrome (17).

Referencias Bibliográficas

1. Pflaum J, Schlosser S, Muller M. p53 Family and Cellular Stress Responses in Cancer. Frontiers in oncology. 2014;4:285.
2. Hong B, van den Heuvel AP, Prabhu VV, Zhang S, El-Deiry WS. Targeting tumor suppressor p53 for cancer therapy: strategies, challenges and opportunities. Current drug targets. 2014;15(1):80-9.
3. Amelio I, Melino G. The p53 family and the hypoxia-inducible factors (HIFs): determinants of cancer progression. Trends in biochemical sciences. 2015;40(8):425-34.
4. Eskander EF, Abd-Rabou AA, Yahya SM, El Sherbini A, Mohamed MS, Shaker OG. "P53 codon 72 single base substitution in viral hepatitis C and hepatocarcinoma incidences". Indian journal of clinical biochemistry: IJCB. 2014;29(1):3-7.
5. Mirzayans,R., Andrais, B., Scott, A., Murray, D. New Insights into p53 Signaling and Cancer Cell Response to DNA Damage: Implications for Cancer Therapy. J Biomed Biotechnol. 2012; 12
6. Freed-Pastor, W., Prives, C. Mutant p53: one name, many proteins. 2012
7. Jiang, L, Kon, N., Wang, S. et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression. Nature. 2015; 520, 57–62
8. Kracikova, M., Akiri, G., George, A., Sachidanandam, R., Aaronson, S. A threshold mechanism mediates p53 cell fate decisión between growth arrest and apoptosis. Cell Death Differ. 2013; 20, 576–588
9. Whibley C, Pharoah PD, Hollstein M. p53 polymorphisms: cancer implications. Nature reviews Cancer. 2009;9(2):95-107.
10. Muller PA, Vousden KH. Mutant p53 in cancer: new functions and therapeutic opportunities. Cancer cell. 2014;25(3):304-17.
11. P53.iarc.fr. IARC TP53 Search [Internet]. 2015 [citado el 27 Diciembre 2015]. Disponible en: http://p53.iarc.fr/TP53GeneVariations.aspx
12. Jing G, Lv K, Jiao X. The p53 codon 72 polymorphism and the risk of oral cancer in a Chinese Han population. Genetic testing and molecular biomarkers. 2012;16(9):1149-52.
13. Peller S, Kopilova Y, Slutzki S, Halevy A, Kvitko K, Rotter V. A novel polymorphism in intron 6 of the human p53 gene: a possible association with cancer predisposition and susceptibility. DNA and cell biology. 1995;14(12):983-90
14. Wu D, Zhang Z, Chu H, Xu M, Xue Y, Zhu H, et al. Intron 3 sixteen base pairs duplication polymorphism of p53 contributes to breast cancer susceptibility: evidence from meta-analysis. PloS one. 2013;8(4):e61662
15. Muller P, Vousden K. p53 mutations in cancer. Nature Cell Biology. 2013;15(1):2-8.
16. Marcel V, Tran P, Sagne C, Martel-Planche G, Vaslin L, Teulade-Fichou M et al. G-quadruplex structures in TP53 intron 3: role in alternative splicing and in production of p53 mRNA isoforms. Carcinogenesis. 2010;32(3):271-278.
17. Mai P, Malkin D, Garber J, Schiffman J, Weitzel J, Strong L et al. Li-Fraumeni syndrome: report of a clinical research workshop and creation of a research consortium. Cancer Genetics. 2012;205(10):479-487.

Revista Peruana de Divulgación Científica en Genética y Biología Molecular

RDGBM

Sitio web: www.igbmperu.es.tl

Instituto de Genética Barbara McClintock

IGBM

RESEÑA DE EVENTOS CIENTÍFICOS

Curso teórico-práctico: "Estadística para la investigación en Biología"
Statistics for biological research workshop

Orlando Advíncula Zeballos

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad Nacional Agraria La Molina

Correo: orlando_ad@outlook.com

Recibido 15 diciembre 2015, Aceptado 6 enero 2016.
DOI: https://dx.doi.org/10.6084/m9.figshare.2380939.v3
© 2016 Todos los derechos reservados

Resumen
Durante el mes de noviembre del 2015, el Instituto de Genética Barbara McClintock organizó el curso teórico-práctico de "Estadística para la investigación en Biología", con el objetivo de proporcionar a los participantes las herramientas básicas de la investigación científica. La temática desarrollada abarcó temas como la metodología de la investigación científica, la inferencia estadística, diseños experimentales y el análisis multivariado. En cada parte del curso se revisó el marco teórico de manera profunda, para luego resolver problemas a las aplicaciones en Ciencias Biológicas. Se usaron los software Infostat y Primer-E.

Palabras clave: estadística, biología, investigación.

Abstract
On November 2015, the Institute of Genetics Barbara McClintock organized "Statistics for biological research" workshop, with the aim of providing participants the basic tools of scientific research . The themes developed included the methodology of scientific research, inference statistical inference, experimental designs and multivariate analysis. In each part of the course the theoretical framework deeply, and then solve problems related to applications in Biological Sciences was reviewed. Softwares Infostat and Primer-E were used.

Key words: statistics, biology, research.

Método Científico

En la primera parte del curso, se desarrollaron los conceptos básicos de la investigación científica; el método científico, su importancia y trascendencia. Es necesario tener en cuenta el objetivo general de la investigación, así como los específicos, pues en base a ellos se escogerá la metodología. Por lo que debemos tener bien claro las condiciones respecto a la eficiencia y estandarización.

Esto implica que el trabajo será bien planificado antes de su ejecución. En esta etapa el método seleccionado deberá responder al objetivo, teniendo en cuenta las limitaciones, como éstas serán manejadas, y si el tamaño de muestra será el requerido para la evaluación (1).

Otro aspecto importante a la hora de realizar la investigación es evitar la pseudoréplica; que es un error bastante común (1,2), esto se da cuando las réplicas no son independientes entre sí. Por lo que es muy importante tener bien claras las nociones del diseño experimental. Estos casos fueron profundamente analizados con diversos ejemplos.

Inferencia Estadística

Se analizó los principios de la inferencia estadística, este es el procedimiento inductivo mediante el cual a partir de las observaciones realizadas, se describen las diversas características de la distribución bajo estudio, lo cual es la base para el modelamiento (3). Se explicó que para los casos en los cuales las variables poseen distribución normal, se usarán las pruebas paramétricas, de no haber normalidad se usará pruebas No Paramétricas.

Para el curso se analizaron ejemplos para dos muestras independientes, analizando sus diversas variantes. Se hizo gran énfasis en las pruebas de hipótesis.

Diseños Experimentales

Se analizaron los principios básicos del diseño experimental. Conceptos como la naturaleza de las unidades experimentales, número y clase de tratamientos (incluyendo controles), asignación de tratamientos a unidades experimentales, número de unidades experimentales (réplicas) que recibirán los tratamientos, arreglo espacial de las unidades experimentales y la secuencia temporal de la aplicación de tratamientos (1).

El primer diseño experimental analizado fue el DCA (Diseño Completo al Azar), el cual tiene una fuente de variabilidad (factor), que a su vez tiene sus niveles. Este modelo también se le denomina ANOVA de una vía.

Para la aplicación de este modelo, se tuvo que analizar los supuestos básicos como la distribución normal de los residuales y la homogeneidad de varianzas. En los casos que se encuentren diferencias entre los niveles del tratamiento, se analizaron las diversas pruebas de comparación. Pruebas como LSD, Dunnet y contrastes fueron usadas para este caso.

El segundo diseño experimental analizado fue el DBCA (Diseño de Bloques Completo al Azar), el cual tiene dos fuentes de variabilidad, uno de ellos es el tratamiento (factor) y la otra es aquella que se desea controlar, mediante el bloque (4). A este diseño también se le denomina ANOVA de dos vías. El cual reduce la probabilidad de un efecto influyente pero no detectado de gradientes presentes y de eventos azarosos (1). Debe cumplir con los mismos supuestos del DCA.

El tercer diseño experimental analizado fue el Experimento Factorial, el cual tiene dos fuentes de variabilidad, busca analizar las interacciones entre los diversos niveles de ambos factores (las mejores combinaciones). Para el curso se estudiaron modelos con dos factores.

Análisis Multivariado

Esta herramienta es muy usada para las investigaciones en Ecología y medio ambiente. El análisis multivariado permite analizar gran cantidad de información. Entre los métodos analíticos de ordenación y clasificación, permiten identificar similitud entre entidades: sitios de muestreo, comunidades, dietas, etc (1). La gran ventaja en el presente es que los softwares pueden ejecutar de manera muy rápida estos procedimientos, lo cual no era posible antiguamente.

Entre los métodos estudiados se empezó por el Análisis de Componentes Principales (PCA), el cual permite reducción de variables en dos componentes principales.

El segundo tema desarrollado fue el de Semejanza Ecológica, ideal para poder comparar diversos puntos de muestreo. Para este procedimiento se puede usar varios tipos de distancias: Bray-Curtis es el más usado en Ecología y Biología Marina, otro método usado es el Jaccard cuando se quiere analizar presencia/ausencia.

El Análisis Cluster permite realizar clasificación, por ejemplo entre zonas de muestreo. Es muy útil para poder encontrar patrones de agrupación en los ecosistemas, incluso puede incorporar factores abióticos en el Cluster para poder ver una clasificación más clara.

Finalmente, se usaron las pruebas no paramétricas ANOSIM (*Analysis of Similarity*) (5) para comparar dos o más lugares en torno a un factor, que podría ser por ejemplo la salinidad, profundidad, etc. De encontrar diferencias significativas podría usarse la prueba SIMPER (Similarity Percentages) (5), para poder analizar cuales son las especies que caracterizan a una determinada zona.

Agradecimientos

El autor quiere agradecer al Instituto de Genética Bárbara McClintock, por la confianza en la elaboración del curso Estadística para la investigación en Biología.

Referencias Bibliográficas

1. Galindo-Leal C. Diseño y Análisis de Proyectos para el Manejo y Monitoreo de la Diversidad Biológica. 2003; 2003:1–176.
2. Programa de Investigación Tropical del Centro para la Biología de la Conservación. El diseño de Proyectos de Conservación. Ecotono. 1996; 1996:12.
3. Di Rienzo J, Casanoves F, González L, Tablada E, Díaz M, Robledo C, et al. Estadística para las ciencias agropecuarias. 2005; 2005:372.
4. Balzarini MG, Gonzalez LA, Tablada EM, Casanoves F, Di Rienzo JA, Robledo CW. InfoStat, versión 2008. Córdoba, Argentina.; 2008.
5. Clarke KR. Non-parametric multivariate analyses of changes in community structure. Aust J Ecol. 1993; 18:117-142.

Revista Peruana de Divulgación Científica en Genética y Biología Molecular

RDGBM

Sitio web: www.igbmperu.es.tl

Instituto de Genética Barbara McClintock

IGBM

COMENTARIO

Malaria submicroscópica en la Amazonía peruana
Submicroscopic malaria in Peruvian Amazon

Julio Miranda Alban

Facultad de Ciencias y Filosofía. Universidad Peruana Cayetano Heredia.

julio.mirandaalban@gmail.com

Recibido 1 enero 2016, Aceptado 10 enero 2016.

DOI: https://dx.doi.org/10.6084/m9.figshare.2381554.v3

© 2016 Todos los derechos reservados

El pasado mes de setiembre tuve la oportunidad de ganar el concurso Bayer Young Community Innovators (BYCI) con el proyecto titulado "Impacto de las infecciones submicroscópicas de malaria en la Amazonía peruana", el cual propuse en co-autoría con mi colega y compañero de trabajo Gabriel Carrasco Escobar. Ambos trabajamos como asistentes de investigación en el Laboratorio de Malaria de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

El BYCI es un concurso organizado por la conocida empresa químico-farmacéutica BAYER para los países andinos y busca proyectos dentro de las áreas de agro o salud que tengan como objetivo mejorar la calidad de vida de poblaciones vulnerables. Los concursantes son de diversas áreas profesionales, sobre todo ingenieros, y los miembros del jurado son en su mayoría ingenieros. En este contexto, resulta un reto para alguien que trabaja en investigación básica, plantear un proyecto que pueda tener una aplicación directa y que sea capaz de convencer al jurado y conseguir fondos para la investigación propuesta en un concurso de esta naturaleza.

El proyecto planteado aborda un problema de salud pública bastante importante en la Amazonía peruana, la malaria. El Ministerio de Salud (MINSA) enfoca sus estrategias de detección de malaria en individuos que presentan síntomas característicos de la enfermedad y utiliza la microscopía como metodología de diagnóstico. La microscopía ha sido la única metodología aprobada por el gobierno durante años, hasta hace poco que modificaron la norma técnica, pero aún es la única accesible en muchas zonas remotas. Sin embargo, esta estrategia implica una falta de identificación y tratamiento de pacientes asintomáticos y también de aquellos que poseen infecciones no detectables por microscopía a causa de la baja sensibilidad de la técnica (infecciones submicroscópicas o "subpatentes"). El principal problema de esta situación, es que la mayor parte del reservorio de parásitos existente lo constituyen los portadores asintomáticos, quienes tienen el potencial de generar nuevas infecciones debido a la presencia de gametocitos.

Pero, ¿cuál es la relación que existe entre las infecciones asintomáticas y las submicroscópicas? En general, las infecciones sintomáticas son detectables por microscopía. Sin embargo, la situación de las infecciones asintomáticas varía de acuerdo al contexto. En zonas de alta transmisión, la mayoría de infecciones asintomáticas son detectadas por microscopía; sin embargo, en zonas de baja transmisión, como la Amazonía peruana, casi la totalidad de infecciones asintomáticas son submicroscópicas.

La definición de un paciente como sintomático o asintomático, es un tema controversial entre los distintos autores y además implica la presencia de algunos sesgos, debido a las imprecisiones en la información brindada por los

pacientes acerca de su sintomatología. Es por esto que enfocamos nuestro estudio en pacientes con infecciones submicroscópicas, los cuales pueden ser identificados de manera sencilla mediante la realización del diagnóstico molecular por PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa).

Este estudio fue propuesto para ser realizado en las comunidades amazónicas de Cahuide y Lupuna, donde se ha identificado que el número de infecciones submicroscópicas podría llegar a representar más de la mitad de la totalidad de infecciones de malaria (en un periodo de tiempo definido). Esta investigación plantea utilizar las fichas epidemiológicas de los pacientes para identificar los factores de riesgo asociados a infecciones submicroscópicas mediante el uso de softwares estadísticos. Además, utilizando la georreferenciación por GPS de las viviendas, se puede identificar la aparición de zonas de mayor riesgo significativo de adquirir estas infecciones ("*hot spots*").

La comunidad de Cahuide se encuentra ubicada en un entorno ribereño, mientras que Lupuna se encuentra situada junto a la carretera, permitiendo evaluar de esta manera el comportamiento de las infecciones submicroscópicas de malaria en dos contextos ecológicos contrastantes y característicos de la Amazonía peruana.

Si bien la malaria es una enfermedad bastante compleja, la identificación de la carga total parasitaria y caracterización de las infecciones submicroscópicas permitirá establecer estrategias adecuadas para el tratamiento y reducción de los reservorios parasíticos. El identificar los factores de riesgo nos permitiría brindar charlas informativas y educativas a los pobladores de una comunidad para disminuir la intensidad de transmisión que hay en esta, además de abrir una nueva ventana para la focalización del tratamiento, contribuyendo así a una futura erradicación de la enfermedad.

Además de brindarme el "fondo semilla" para la realización del proyecto, BAYER me otorgó un viaje a Medellín (Colombia) para asistir a un encuentro con los dos primeros puestos de este concurso en los países de Ecuador, Colombia, Venezuela y por supuesto Perú. Durante este viaje tuve la oportunidad de conocer la innumerable cantidad de proyectos de innovación social que se están realizando allí.

Medellín es una ciudad que hace más de 20 años se encontraba azotada por la violencia y el narcotráfico, y que sin embargo, ha presentado un progreso notable a nivel del desarrollo educativo, cultural y ambiental. Sus avances en infraestructura, distribución de los recursos y emprendimiento la llevaron a ser escogida en el 2013 como la ciudad más innovadora del mundo en un concurso realizado por el Wall Street Journal, superando a ciudades como Nueva York (Estados Unidos) o Tel Aviv (Israel). Sin lugar a duda fue una experiencia increíble que me llevó a pensar en el aletargamiento que existe en ciudades como Lima, mi querida Piura y en general en todo el Perú. En nuestro país es necesaria una innovación mucho mayor tanto a nivel social como a nivel de ciencia y tecnología.

Con respecto a los proyectos, el que más me gustó fue el que obtuvo el primer lugar en Ecuador. Este consistía en una aplicación para teléfonos que permitía a las personas con discapacidad visual utilizar su voz y el simple contacto con la pantalla para obtener información valiosa que le facilitase su movilización y la realización de distintas actividades, mejorando así la calidad de vida que poseían. Este proyecto fue diseñado por un Ingeniero de Telecomunicaciones y me pareció bastante sorprendente.

Quisiera agregar que este concurso es una gran oportunidad para incentivar el desarrollo del país en sus distintas áreas. En el Perú hay muchos jóvenes con buenas ideas, no solo para hacer investigación científica como es mi área, sino para diseñar aparatos sorprendentes, proponer programas ingeniosos y muchas otras ideas que ayuden a mejorar la calidad de vida en el país, y cuyos mayores beneficiados resulten siendo aquellos que se encuentran en mayor necesidad. Muchas veces estas ideas no se pueden concretar por motivos económicos. Entonces, pienso que así como Bayer, más empresas deberían sumarse a esta causa, porque el auspicio, la publicidad y la difusión de estas ideas, realmente contribuye a que los generadores del cambio, concreten esos proyectos de los cuales todos nos beneficiamos. El creciente apoyo a la ciencia y tecnología que ha presentado CONCYTEC (Concejo Nacional de Ciencia y Tecnología) durante los últimos años, no debe detenerse, al contrario, debe seguir creciendo progresivamente porque un país que no invierte en generar su propia ciencia y tecnología está condenado a permanecer en el subdesarrollo.

Revista Peruana de Divulgación Científica en Genética y Biología Molecular

RDGBM

Sitio web: www.igbmperu.es.tl

Instituto de Genética Barbara McClintock

IGBM

COMENTARIO

Pasantía de investigación en The University of Texas at San Antonio
"El que no arriesga no gana"
"nothing ventured, nothing gained"

Lina Laymito-Chumbimuni

Universidad Nacional Federico Villareal

Correo: lisdi_24@hotmail.com

Recibido 26 diciembre 2015, Aceptado 6 enero 2016.
DOI: https://dx.doi.org/10.6084/m9.figshare.2381845.v3
© 2016 Todos los derechos reservados

No hay mejor aprendizaje que la experiencia y las ganas de superación, mi nombre es Lina Laymito-Chumbimuni, soy bióloga, egresada de la Universidad Nacional Federico Villarreal, es grato comentarles mi experiencia en el campo de la investigación en el extranjero. Hace 3 años viajé a los Estados Unidos, gracias a una pasantía de intercambio estudiantil, por medio del *Exchange Visitor Program*, que te permite trabajar en un proyecto de investigación en un Laboratorio experimental.

Fig 1. Entrada de la Universidad de Texas en San Antonio

La historia comienza así, recuerdo bien cuando vi las publicaciones de convocatoria en la página principal solicitando estudiantes de último año, y entonces me pregunté ¿por qué no intentarlo?, me inscribí *online* y me contacté con el Dr. McCarrey. A pesar de mi poca experiencia en el laboratorio y los conocimientos teóricos adquiridos en la universidad, finalmente me aceptaron en la pasantía para realizar un proyecto de investigación en tres meses. Por lo cual, agradezco infinitamente a *The University of Texas at San Antonio* el haberme elegido.

A la semana de recibir la invitación, hice todos los documentos para obtener la visa, no es fácil este procedimiento, pasé por muchos obstáculos, muchas anécdotas, pero la experiencia fue increíble. A partir de ahí me entró ese deseo de continuar actualizándome en el área de ciencias biológicas.

…a veces las oportunidades llegan y no hay que cerrarle la puerta a nada, como dice la frase "el que no arriesga no gana"…

El proyecto que realicé en el Laboratorio de Biología Molecular & Celular tiene por nombre “análisis de las epimutaciones y la frecuencia mutacional en células somáticas de riñón de ratas transgénicas”. El tema se basó en la Epigenética, ciencia nueva que actualmente está tomando avances increíbles. En el laboratorio se realizan trabajos de epigenética, bioinformática, células madre y genética.

Fig 2. Laboratorio a cargo del Dr. McCarrey donde estudié los procesos epigenéticos

Cuando llegué por primera vez a EEUU, siempre está el miedo de saber si te van a tratar bien o como será estar en un lugar diferente, pero me di cuenta que si eres una persona responsable, humilde y con ganas de superación, las personas lo perciben y te valoran como tal. He conocido gente importante en mi vida, que en todo momento me aconsejó y a la cual agradezco.

Aprendí diversos métodos de Biología molecular como extracción de ADN mediante *drop dialysis*, PCR convencional, método del *Big Blue Transgenic Rodent System*, electroforesis de agarosa, etc. Cada semana en la Universidad se realizaban seminarios con distinguidos profesionales a nivel internacional que exponían su trabajo y sus avances científicos, charlas muy interesantes.
Gracias a lo que aprendí, gané un concurso de posters en el “Congreso de Estudiantes de Biología” en Ica - Perú, además obtuve un reconocimiento por mi Universidad Nacional Federico Villarreal.

Fig 3. Introduciendo los mix de PCR al termociclador

Lo importante de trabajar en el extranjero, no es solo visitar nuevos lugares, sino la experiencia de aprender y conocer el potencial que te brindan los trabajos de investigación.
Finalmente, mi recomendación para los actuales estudiantes de ciencias biológicas, es no limitarse por el miedo o por el idioma, porque al final uno mismo es el arquitecto de su vida y no por miedo a errar vas a dejar de intentar.

Revista Peruana de Divulgación Científica en Genética y Biología Molecular

RDGBM

Sitio web: www.igbmperu.es.tl

Instituto de Genética Barbara McClintock

IGBM

COMENTARIO

El proyecto Ekpapalek: programas gratuitos que promueven el desarrollo profesional de estudiantes Latinoamericanos

The Ekpapalek Project: free programmes to promote the professional development of Latin-American students

Clarissa Ríos Rojas

Universidad Nacional Mayor de San Marcos (Perú), Karolinska Institute University (Suecia), Universidad de Queensland (Australia)

E-mail: **ekpapalek.latinos@gmail.com**

Recibido 15 febrero 2016, Aceptado 28 febrero 2016.
DOI: https://dx.doi.org/10.6084/m9.figshare.2501545.v2
© 2016 Todos los derechos reservados

"Ekpa'palek es una palabra de la lengua indígena Shiwilu de la Amazonía Peruana y significa ayudar a caminar a un infante. Este verbo se usa para referirse a la manera en la que se ayuda a caminar a los niños pequeños que están empezando a caminar, por ello el adulto debe desplazarse lentamente junto a él o ella. Muchos hemos aprendido a caminar así pero en la lengua Shiwilu tenemos una palabra que describe esta acción"

Uno de los obstáculos que tenemos los latinoamericanos es la falta de recursos (dinero) y oportunidades para perseguir nuestros sueños profesionales. Ekpapalek tiene la misión de empoderar estudiantes latinos y promover el desarrollo social y económico de los pueblos latinoamericanos. Ekpapalek ofrece oportunidades para el desarrollo profesional por medio de tres programas. Todos nuestros programas son de libre acceso para cualquier estudiante que necesite impulsar su carrera académica. Somos la única organización que ofrece conectar estudiantes latinos con anfitriones en el extranjero que los pueden hospedar gratuitamente mientras hacen una pasantía, así como también los conectamos con expertos profesionales de todo el mundo que están dispuestos a apoyarlos por medio de nuestro programa de mentorías. Finalmente, Ekpapalek también busca empoderar mujeres desde temprana edad a través de un programa donde reescribimos el modelo a seguir de mujeres en la sociedad latinoamericana. Ekpapalek cree en el potencial académico y profesional de estudiantes latinos y por ello invierte en desarrollar estos programas gratuitos que pueden contribuir a su

desarrollo profesional. Juntos podemos crear un mundo donde los latinos ~~son~~ sean conocidos también por sus excelentes habilidades académicas y por ser profesionales de éxito.

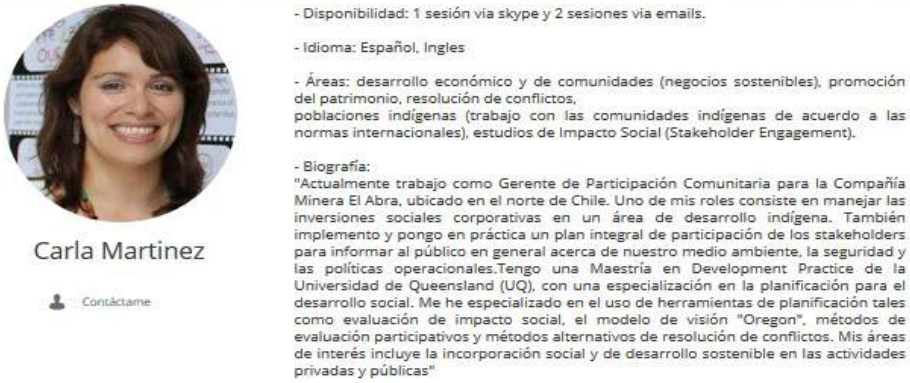
Programa Pasantías

Además de conectar estudiantes latinos con anfitriones que los albergan gratuitamente durante las pasantías en el extranjero, Ekpapalek también se compromete en ofrecer un curso intensivo de liderazgo, igualdad de género o de emprendimiento a cada uno de los estudiantes que van al extranjero bajo el programa de mentorías. De esa manera, no sólo Ekpapalek apoya a los estudiantes latinos a tener la oportunidad de aprender de otros países, sino también generar agentes de cambio que puedan regresar a sus respectivos países llenos de ideas, proyectos y con una mentalidad de una sociedad más igualitaria. Actualmente estamos buscando financiación que nos permita pagar el costo de los pasajes aéreos, gastos de manutención, transporte, etc por lo que si usted o su organización desean colaborar agradeceríamos que por favor nos contacten por cualquiera de las vías que dejamos al final de este comentario.

Programa Mentorías

Profesionales de todo el mundo están listos para conversar, escuchar y guiar a estudiantes latinos que deseen desarrollarse profesionalmente. Animamos a los estudiantes latinos a ponerse en contacto con la plétora de mentores a través de nuestro sitio web y aprender de sus experiencias y aventuras. Además de hacer un contacto internacional, los estudiantes latinos aprenderán directamente de los expertos.

Actualmente estamos en busca de más mentores que estén dispuestos a donar una hora de su tiempo al mes para tener una reunión de Skype con un estudiante latino. Además de dar impulso a tu CV te llevas una increíble satisfacción personal al colaborar con tu grano de arena al empoderamiento de Latinoamérica.



Programa Mujeres

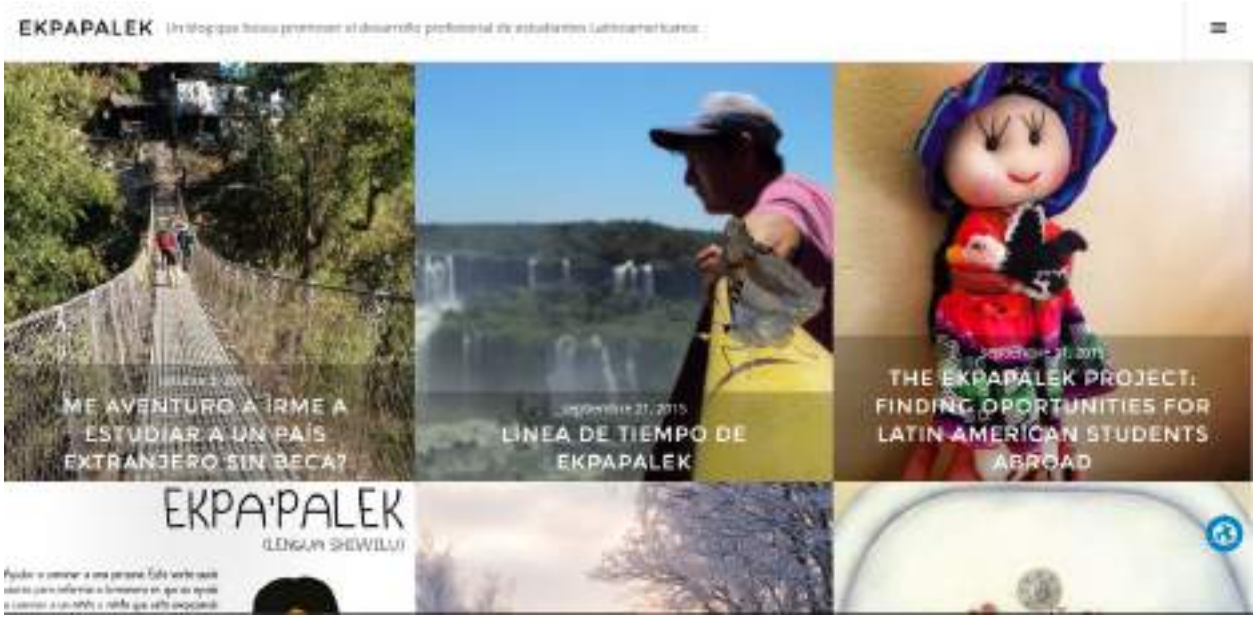
América Latina tiene una cultura predominantemente machista que hace más lento el desarrollo de las mujeres. A menudo, las únicas aspiraciones de niñas son las de casarse con un hombre que puede sacarlas de la pobreza. Su falta de motivación se basa en la falta de recursos y la falta de acceso fácil a la información. Estos factores aumentan el estereotipo de "mujer dependiente", de esa manera niñas y jovencitas no son capaces de explorar su potencial y capacidades ... limitando su futuro.

El programa de mujeres de Ekpapalek, busca cambiar los modelos a seguir de las mujeres en niño/as y adolescentes en América Latina. El programa está conformado por un grupo de mujeres profesionales que están comprometidas a compartir sus experiencias académicas (éxitos y obstáculos) en escuelas peruanas de bajos recursos. El programa también invita a formar un "colectivo de mujeres" en el colegio donde las jovencitas puedan reunirse y hablar de la situación de la mujer en su comunidad. Además, un pequeño taller se llevará a cabo con el fin de despertar sus sueños de independencia y su espíritu empresarial. Dependiendo de las necesidades de la comunidad el programa ofrece los siguientes talleres:

1. Mini negocios con plantas ornamentales.
2. Salud y educación sexual.
3. ¿Cómo construir un movimiento para el empoderamiento de la mujer? : Mujeres importantes en la historia.

Programas adicionales:

1. **El blog**: El proyecto también tiene un blog donde los estudiantes latinos pueden encontrar artículos sobre cómo abrirse oportunidades en el extranjero y otras formas de impulsar su desarrollo profesional. Además, también se incluye entrevistas con otros estudiantes latinos que han potenciado su carrera académica y ahora son buenos modelos a seguir para las generaciones más jóvenes. **www.ekpapalek.wordpress.com**



2. **El "club del Conocimiento"**: El acceso abierto al conocimiento. Dado que muchas personas no pueden acceder a una conferencia internacional o a revistas científicas, Ekpapalek ha puesto en marcha una nueva sección donde profesionales de distintas carreras pueden compartir videos de sus presentaciones académicas. Esta iniciativa invita a profesionales de todas las áreas a hacer un video de sí mismos haciendo una presentación de su investigación/trabajo y subirlo a la página web de Ekpapalek. De esta manera, cualquier estudiante con acceso a internet puede tener una ventana al conocimiento y a la información de vanguardia.

3. **Fireside chats**: Hemos inaugurado un canal de Youtube donde hacemos entrevistas y tenemos conversaciones con experimentados profesionales que nos cuentan sus historias en el extranjero y comparten recomendaciones acerca de como promover el desarrollo profesional de estudiantes latinoamericanos.

Invito a todos los lectores a seguir los siguientes enlaces y conocer un poco más acerca de cómo promover el desarrollo profesional de los estudiantes latinoamericanos.

Página web: www.ekpapalek.com
Página de Facebook: https://www.facebook.com/ekpapalek/
Twitter: https://twitter.com/ekpapalek
Youtube: goo.gl/DS5jbd
E-mail: ekpapalek.latinos@gmail.com

Revista Peruana de Divulgación Científica en Genética y Biología Molecular

RDGBM

Sitio web: www.igbmperu.es.tl

Instituto de Genética Barbara McClintock

IGBM

ESPECIAL

Artículos de investigación recomendados
Suggested research papers

Estefanía Sánchez-Vásquez

Instituto de Investigaciones Biotecnológicas IIB-INTECH
Universidad Nacional de General San Martín

* Correspondencia: estefania.sanchez.vasquez@gmail.com

Recibido 17 diciembre 2015, Aceptado 17 febrero 2016.
DOI: https://dx.doi.org/10.6084/m9.figshare.2382205.v3
© 2016 Todos los derechos reservados

Área de Medicina/Genética Humana

Enfermedad de Parkinson:
En esta hermosa investigación observaron que la estimulación de ciertas regiones del cerebro puede ser usada como terapia para la enfermedad de Parkinson.

Fuente: de Hemptinne C, Swann NC, Ostrem JL, Ryapolova-Webb ES, San Luciano M, Galifianakis NB, et al. Therapeutic deep brain stimulation reduces cortical phase-amplitude coupling in Parkinson's disease. Nature neuroscience. 2015;18(5):779-86.
doi:10.1038/nn.3997
Disponible en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4414895/

Tos ferina en Cajamarca:
Esta investigación realizada por un grupo peruano describe la elevada proporción de infectados por *B. pertussis* en el departamento de Cajamarca, evidenciando una población vulnerable y recalcando la importancia de tomar medidas preventivas como la vacunación.

Fuente: Del Valle-Mendoza J, Casabona-Ore V, Petrozzi-Helasvuo V, Cornejo-Tapia A, Weilg P, Pons MJ, et al. Bordetella pertussis diagnosis in children under five years of age in the Regional Hospital of Cajamarca, Northern Peru. Journal of infection in developing countries. 2015;9(11):1180-5.
doi: 10.3855/jidc.6803
Disponible en http://www.jidc.org/index.php/journal/article/view/26623626

Edición de genomas en embriones:
Investigación realizada por un grupo chino en el cual, mediante la técnica de edición del genoma CRISPR/Cas9, modifican embriones humanos no viables. Esta investifación abrió paso a la discusión sobre la modificación genética en humanos.

Fuente: Liang P, Xu Y, Zhang X, Ding C, Huang R, Zhang Z, et al. CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes. Protein & cell. 2015;6(5):363-72.
doi:10.1007/s13238-015-0153-5
Disponible en http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs13238-015-0153-5

Diagnóstico de tuberculosis:
Considerando la importante proporción de personas infectadas con *M. tuberculosis* en nuestro país, les presentamos esta revisión bibliográfica en la cual actualizan cuestiones importantes en el diagnóstico de esta enfermedad.

Fuente: Pai M, Schito M. Tuberculosis diagnostics in 2015: landscape, priorities, needs, and prospects. The Journal of infectious diseases. 2015;211 Suppl 2:S21-8.
doi: 10.1093/infdis/jiu803
Disponible en https://jid.oxfordjournals.org/content/211/suppl_2/S21.abstract

Genoma humano y cerebro:
Esta investigación aborda cómo la selección natural ha tomado parte en la evolución genómica del humano, especialmente en la del cerebro.

Fuente: Zhou H, Hu S, Matveev R, Yu Q, Li J, Khaitovich P, et al. A Chronological Atlas of Natural Selection in the Human Genome during the Past Half-million Years. bioRxiv. 2015.
doi: http://dx.doi.org/10.1101/018929
Disponible en http://biorxiv.org/content/early/2015/05/05/018929

Área de Genética Vegetal

Epigenética en plantas:
Esta investigación describe que los sistemas híbridos muestran que los patrones de metilación del ADN y los patrones de expresión de siARNs se encuentran alterados, y propone que estas variaciones pueden potencialmente contribuir al fenotipo de vigor híbrido.

Fuente: Greaves IK, Gonzalez-Bayon R, Wang L, Zhu A, Liu PC, Groszmann M, et al. Epigenetic Changes in Hybrids. Plant physiology. 2015;168(4):1197-205.
doi: http://dx.doi.org/10.1104/pp.15.00231
Disponible en http://www.plantphysiol.org/content/168/4/1197.long

La diversidad del fitocromo:
Usando tecnologías de última generación en transcriptómica y genómica, se analizó la evolución de los fitocromos; los resultados revelaron información interesante sobre la evolución de las plantas terrestres y las algas.

Fuente: Li FW, Melkonian M, Rothfels CJ, Villarreal JC, Stevenson DW, Graham SW, et al. Phytochrome diversity in green plants and the origin of canonical plant phytochromes. Nature communications. 2015;6:7852.
doi:10.1038/ncomms8852
Disponible en http://www.nature.com/ncomms/2015/150728/ncomms8852/full/ncomms8852.html

Área de Genética Animal

Registro fósil de artrópodos:
En esta investigación, utilizando recientes registros fósiles se analiza el sistema nervioso central de artrópodos primitivos con el fin de entender mejor la evolución de este linaje.

Fuente: Edgecombe GD, Ma X, Strausfeld NJ. Unlocking the early fossil record of the arthropod central nervous system. Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences. 2015;370(1684).
doi: 10.1098/rstb.2015.0038
Disponible en http://rstb.royalsocietypublishing.org/content/370/1684/20150038

Filogenia y taxonomía:
Primer versión virtual e interactiva del árbol de la vida.

Fuente: Hinchliff CE, Smith SA, Allman JF, Burleigh JG, Chaudhary R, Coghill LM, et al. Synthesis of phylogeny and taxonomy into a comprehensive tree of life. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2015;112(41):12764-9.
doi: dx.doi.org/10.5061/dryad.8j60q
Disponible en http://www.pnas.org/content/112/41/12764.abstract

Nichos microbianos debido a la transferencia genética horizontal:
Investigación en la cual desarrollan un modelo ecológico-evolutivo de la transferencia genética horizontal intentando explicar la evolución y ecología de los microbios.

Fuente: Niehus R, Mitri S, Fletcher AG, Foster KR. Migration and horizontal gene transfer divide microbial genomes into multiple niches. Nature communications. 2015;6:8924.
doi:10.1038/ncomms9924
Disponible en http://www.nature.com/ncomms/2015/151123/ncomms9924/full/ncomms9924.html

REVISTA PERUANA DE DIVULGACIÓN EN GENÉTICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR
Instituto de Genética Barbara McClintock
www.igbmperu.es.tl

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

La Revista Peruana de Divulgación Científica en Genética y Biología Molecular (RDGBM) del Instituto de Genética Barbara McClintock. Es una publicación arbitrada por pares, de periodicidad semestral y de distribución online, con acceso gratuito a texto completo. Acepta artículos enviados para su publicación en las secciones de:

- Reseña de investigación
- Artículos de reflexiones originales sobre un problema o tópico particular
- Original Breve
- Artículos de revisión
- Reseña de eventos científicos
- Artículos científicos sugeridos

Se tratará de temas de actualidad e investigaciones que se estén realizando en el área de genética, biotecnología, biología molecular, bioinformática, biología celular, células madre y ciencias afines tanto en el estudio humano, animal, vegetal y microbiano.

Documentación obligatoria

- Nombre completo de todos los autores con sus respectivos correos electrónicos y afiliación.
- Carta dirigida a la directora de la revista RDGBM, incluyendo la aceptación de las condiciones de publicación, con la firma del autor(a) principal, en representación del equipo de investigación. Incluir en la carta la aceptación del cede de derechos de las imágenes enviadas a la revista RDGBM.
- Declaración de ausencia de conflictos de intereses.

Envío de trabajos

Los manuscritos en formato Word se enviarán a revista.igbmperu@outlook.com.pe para su revisión y posterior publicación. Todos los artículos, para cualquier sección de las indicadas anteriormente, no deben de exceder los 8 000 caracteres (incluyendo referencia y fuentes) y serán escritos con letra Times New Roman 12 e interlineado 1.5. La configuración de la pagina debe ser tamaño carta (29 x 21 cm).

La aceptación o no de los artículos será evaluada inicialmente por el equipo editorial . En caso de cumplir los requisitos de publicación se iniciará el proceso de revisión, con el envío del trabajo a dos revisores cualificados pertenecientes al comité científico, de forma ciega. Todo contacto entre los escritores y la revista se hará con la directora de la revista al correo mencionado anteriormente. Los evaluadores podrán aprobar el artículo, solicitar modificaciones que requieran de nueva revisión o rechazar el artículo. En el caso de que uno de los revisores apruebe el artículo y otro lo rechace se solicitará la revisión de un tercero.

Para garantizar la revisión ciega la información de los autores será eliminada en el proceso de revisión. Además, el resto del artículo no incluirá ninguna información mediante la cual se pudiera identificar a los autores.

Aceptación, revisión y publicación de los trabajos

Reseñas de investigación

Se aceptarán reseñas de artículos ya publicados o de investigaciones en curso que se estén realizando en los diferentes laboratorios del Perú y del mundo, cuyos autores formen parte del equipo de investigación. Se incluye en esta sección la descripción de la línea de investigación que realiza el laboratorio o instituto. Este tipo de artículo será sometido a revisión por parte del comité editorial.

- Estructura (no mayor a 5 páginas):
  - Título. No mayor a 15 palabras. En español e inglés.

- Autores y afiliaciones. Además se deberá indicar nombre (incluir en todo caso un solo nombre y un solo apellido), afiliación (ciudad y país de la institución), profesión y grado académico. En el caso del autor corresponsal incluir su dirección postal y electrónica.
- Resumen en inglés y español.
- Palabras clave. En español e inglés.
- Cuerpo del artículo. Incluyendo referencia del trabajo de investigación al que se refiere la reseña.
- Agradecimientos. Colocar la fuente de financiamiento.
- Referencia bibliográfica: Formato Vancouver (ver apartado de referencias bibliográficas). Además de añadir la referencia bibliográfica del estudio sobre el que trate la reseña (en el caso esté publicado) y hasta 10 referencias más si fuera necesario.

Artículos de reflexiones originales sobre un problema o tópico particular

Documentos inéditos que reflejan los resultados de los estudios y el análisis sobre un problema teórico o práctico y que recurren a fuentes originales. Están incluidos en esta sección, la evaluación de técnicas moleculares o genéticas y las variaciones o hallazgos que se realizaron por experiencia del autor.

- Estructura (no mayor a 12 páginas):
    - Título. No mayor a 15 palabras.
    - Autores y afiliaciones. Además se deberá indicar nombre (incluir en todo caso un solo nombre y un solo apellido), afiliación (ciudad y país de la institución), profesión y grado académico. En el caso del autor corresponsal incluir su dirección postal y electrónica.
    - Resumen (Abstract). Estructurado en: Objetivos, Materiales y métodos, Resultados y Conclusiones. En español e inglés.
    - Palabras clave. En español e inglés. Deben proponerse un mínimo de tres y un máximo de siete.
    - Introducción. Exposición breve del estado actual del problema, antecedentes, justificación y objetivos del estudio.
    - Materiales y métodos.
    - Innovaciones. Se describe como era la técnica o problema anteriormente y como se ha logrado solucionar ese inconveniente.
    - Resultados y Discusiones.
    - Recomendaciones.
    - Conclusiones.
    - Perspectivas Futuras.
    - Referencia bibliográfica: Formato Vancouver (ver apartado de referencias bibliográficas).
    - Tablas, gráficas o imágenes, y el texto adjunto al final del documento. Cada una de ellas debe incluir una descripción.

Original Breve

Son artículos de investigación que por sus objetivos, diseño y resultados pueden ser publicados de manera abreviada. Sirve para comunicar o dar a conocer algo en particular, resultados obtenidos en un proyecto o parte del mismo. Entrega al lector una serie de hechos que invitan al lector a realizar investigaciones más profundas sobre el tema tratado. Se usa cuando se tiene un pequeño número de casos pero con un hallazgo importante. Son productos preliminares de investigaciones en curso o informes de brotes que por su importancia merecen ser difundidas.

- Estructura
    - Título. No mayor a 15 palabras.
    - Autores y afiliaciones. Además se deberá indicar nombre (incluir en todo caso un solo nombre y un solo apellido), afiliación (ciudad y país de la institución), profesión y grado académico. En el caso del autor corresponsal incluir su dirección postal y electrónica.

- Resumen (Abstract). Estructurado en: Objetivos, Materiales y métodos, Resultados y Conclusiones. En español e inglés.
- Palabras clave. En español e inglés. Deben proponerse un mínimo de tres y un máximo de siete.
- Introducción. Exposición breve del estado actual del problema, antecedentes, justificación y objetivos del estudio.
- Materiales y Métodos.
- Resultados. Presenta los resultados de forma clara, sin incluir opiniones ni interpretaciones, salvo en las de naturaleza estadística.
- Discusión.
- Conclusión.
- Referencia bibliográfica: Formato Vancouver (ver apartado de referencias bibliográficas).
- Tablas, gráficas o imágenes, y el texto adjunto al final del documento. Cada una de ellas incluye una descripción.

Artículos de revisión

Serán realizados por expertos en el área. Deben incluir una exploración exhaustiva, objetiva y sistematizada de la información actual sobre un determinado tema de interés relacionados con la genética y biología molecular.

- Estructura:
  - Título. No mayor a 15 palabras.
  - Autores y afiliaciones. Además se deberá indicar nombre (incluir en todo caso un solo nombre y un solo apellido), afiliación (ciudad y país de la institución), profesión y grado académico. En el caso del autor corresponsal incluir su dirección postal y electrónica.
  - Resumen (Abstract). Estructurado en: Objetivos, Materiales y métodos, Resultados y Conclusiones. En español e inglés.
  - Palabras clave. En español e inglés. Deben proponerse un mínimo de tres y un máximo de siete.
  - Cuerpo del artículo estructurado de manera lógica, incluyendo referencias y fuentes.
  - Agradecimientos (opcional).
  - Referencia bibliográfica: Formato Vancouver (ver apartado de referencias bibliográficas).
  - Tablas, gráficas o imágenes, y el texto adjunto al final del documento. Cada una de ellas incluye una descripción.

Reseña de eventos científicos

Se publicará reseñas de eventos científicos como congresos, cursos, simposios, etc de interés científico y relacionados al área de genética y biología molecular. Es un resumen de aproximadamente 4 páginas de lo que trató el evento, los acuerdos y conclusiones a los que se llegaron. Se acepta el manuscrito de grupos y sociedades científicas. Todas las reseñas serán revisadas por el comité editorial.

- Estructura (no mayor a 4 páginas):
  - Título. Nombre del evento. En español e inglés.
  - Autores y afiliaciones. Además se deberá indicar nombre (incluir en todo caso un solo nombre y un solo apellido), afiliación (ciudad y país de la institución), profesión y grado académico. En el caso del autor corresponsal incluir su dirección postal y electrónica.
  - Resumen en inglés y en español.
  - Palabras clave. En español e inglés. Deben proponerse un mínimo de tres y un máximo de siete.
  - Cuerpo del artículo incluyendo donde se realizó el evento, a cargo de que institución o instituciones estuvo a cargo. El o los temas que se trataron.
  - Agradecimientos. Colocar a los auspiciadores del evento.
  - Referencia bibliográfica: Formato Vancouver (ver apartado de referencias bibliográficas). Además de añadir la referencia bibliográfica del estudio sobre el que trate la reseña (en el caso esté publicado) y hasta 10 referencias más si fuera necesario.

Artículos científicos sugeridos
En esta sección se sugerirán artículos relacionados a los temas de genética y biología molecular que han causado gran impacto en los últimos años tanto en el área vegetal, animal, humana y microbiana. Serán citados estilo Vancouver y se pondrá a disposición el link donde se encuentra. El comité editorial es el responsable de su realización.

Sobre la inclusión de imágenes
En el caso de incluir una imagen, el formato aceptado será .jpg y los autores deberán indicar que los derechos de la imagen les pertenecen y autorizar la utilización de la imagen por parte de *RDGBM*. Se puede incluir imágenes tanto del estudio como del equipo de investigación en caso sea necesario.

Sobre la publicación
Una vez recibido el artículo, este será evaluado por el comité editorial para determinar si cumple con las normas de este documento y si pertenece a los temas de interés de la revista (usted recibirá un correo de confirmación). Posteriormente, será enviado a revisión por pares, una vez aceptado y realizadas las modificaciones sugeridas si las hubiera, se enviará al autor una prueba de imprenta, para su revisión y aprobación. Recuerde que los artículos publicados son su responsabilidad.
Los manuscritos serán publicados en las fechas pertinentes. La revista solo publica en los meses de **Junio y Diciembre**. Los números estarán disponibles en www.igbmperu.es.tl y serán de distribución gratuita.

Responsabilidades de los autores
Al enviar un trabajo a esta revista, los autores aceptan:

- Que el artículo es un trabajo original y no ha sido previamente publicado ni enviado a otra publicación simultáneamente.
- Que todos los autores han contribuido intelectualmente en el trabajo enviado.
- Que todos los autores han leído y aprobado la versión final.
- Se entiende que en el caso de las reseñas de investigación, si se trata de resúmenes de artículos ya publicados en otras revistas, la información no sea original. Sin embargo, si son avances de investigaciones o la descripción de la línea de investigación del laboratorio si lo será.

Además, los autores harán una declaración de **ausencia de conflictos de intereses,** firmada por todos los autores, que se anexará con el manuscrito. Para más información sobre los conflictos de intereses se puede consultar:
Drazen JM, et al. *Uniform format for disclosure of competing interests in ICMJE journals*. N Engl J Med. 2009 Nov 5;361(19):1896-7. doi: 10.1056/NEJMe0909052. Epub 2009 Oct 13. PubMed PMID: 19825973.
Drazen JM, et al. *Toward more uniform conflict disclosures—the updated ICMJE conflict of interest reporting form*. N Engl J Med. 2010 Jul 8;363(2):188-9. doi: 10.1056/NEJMe1006030. Epub 2010 Jul 1. PubMed PMID: 20627859.

Normas bibliográficas

Referencias bibliográficas en el texto
Dentro del texto principal las referencias bibliográficas se presentarán con números de acuerdo al orden en el que aparecen y con paréntesis, de acuerdo al sistema Vancouver. Puede ayudarse del gestor de referencias Zotero disponible en https://www.zotero.org/

Ejemplo:

… "Una vez recibido el artículo, este será evaluado por el comité editorial (1) para determinar si cumple con las normas de este documento (2, 3)."

Referencias
La información completa (autor, título, año, editorial o publicación, número) de las referencias bibliográficas se mostrará después del texto principal, bajo el epígrafe de "Referencias". En este apartado deben encontrarse

todas las referencias bibliográficas incluidas en el texto, del mismo modo que todas las referencias de la lista deben de mencionarse en el texto. Las referencias estarán ordenadas de acuerdo al orden de mención en el artículo.

Algunos ejemplos:

Libro
Autor/es. Título. Volumen. Edición. Lugar de publicación: Editorial; año.

Laín Entralgo P. Historia de la medicina. Barcelona: Ediciones científicas y técnicas; 1998.

Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. Harrison's principles of internal medicine. Vol 1. 17th ed. New York: McGraw Hill; 2008.

Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editores. Harrison principios de medicina interna. Vol 2. 18a ed. México: McGraw-Hill; 2012.

Capítulo de libro
Autor/es del capítulo. Título del capítulo. En: Director/Coordinador/Editor literario del libro. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: Editorial; año. Página inicial del capítulo-página final del capítulo.

Rader DJ, Hobbs HH. Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas. En: Barnes PJ. Longo DL, Fauci AS, et al, editores. Harrison principios de medicina interna. Vol 2. 18a ed. México: McGraw-Hill; 2012. p. 3145-3161.

Artículo de revista
Autores del artículo (6 autores máximo luego et al). Título del artículo. Abreviatura de la revista. Año; Volumen (número):páginas.

Vitoria JC, Bilbao JR. Novedades en enfermedad celíaca. An Pediatr. 2013;78(1):1-5.

Artículo de revista en Internet
Autores del artículo (6 autores máximo et al). Título del artículo. Abreviatura de la revista [Internet]. Año [fecha de consulta]; Volumen (número):páginas. Disponible en: URL del artículo

Vitoria JC, Bilbao JR. Novedades en enfermedad celíaca. An Pediatr [Internet]. 2013 [citado 14 Feb 2013];78(1):1-5. Disponible en: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403312003815

Responsabilidades éticas
Consentimiento informado. Los artículos en los que se lleva acabo investigación en seres humanos deben regirse por los principios acordados en la Declaración de Helsinki y manifestar en el apartado de métodos que tanto el procedimiento como el consentimiento informado fueron aprobados por el correspondiente Comité de Ética de la institución. Si en algún caso, especialmente en el de los artículos de Caso Clínico, es posible identificar a algún paciente o se desea publicar una fotografía de éste, deberá presentarse el consentimiento informado o, en caso de ser menor, el consentimiento de sus padres o tutores.
Experimentos con animales. En caso de presentar datos de experimentación con animales, deberá facilitarse la declaración del cumplimiento con la normativa, por el que se establecen las normas básicas aplicables para la protección de los animales utilizados en experimentación y otros fines científicos, incluyendo la docencia.