

V. Año 1. Novedades científicas: “Reprogramación nuclear y celular” por la Dra. Lilia Cruz de Montbrun, Miembro Correspondiente Nacional

RESUMEN

La posibilidad de usar células sanas para reemplazar las que están enfermas (terapia celular) en el tratamiento de numerosas enfermedades degenerativas y genéticas ha estimulado intensos esfuerzos de investigación en todo el mundo con el fin de desarrollar métodos que permitan obtener la gran variedad de células necesarias, que sean seguras y eficaces para los pacientes y aceptables desde el punto de vista ético.

Avances en esa dirección se han logrado recientemente con la introducción de nuevas técnicas de reprogramación nuclear y celular: cambios provocados en la expresión genética de un tipo de célula permiten que ésta se convierta en un tipo diferente. Así, por ejemplo, una célula cutánea se convierte en una neurona o una de páncreas exocrino en una célula beta productora de insulina (1).

En este trabajo nos referimos a la reprogramación de células diferenciadas a un estado pluripotencial para generar las llamadas **células madre pluripotentes inducidas, CMPi**, (en inglés iPSC), similares en morfología y función a las células madre embrionarias:

1. Reprogramación por genes de factores de transcripción introducidos a las células por vectores virales.

Genes de Oct4, Sox2, c-Myc y Klf4 y retrovirus fueron utilizados con éxito por primera vez en la literatura para reprogramar fibroblastos de ratón (2). Con diversas combinaciones de factores de transcripción y vectores, en varios tipos celulares y especies, incluyendo humana, y con amplias variaciones en eficiencia y rapidez se ha obtenido **CMPi** (3-5). Destaca la alta eficiencia y rapidez de reprogramación a **CMPi** de queratinocitos primarios provenientes de biopsias de piel y de un solo pelo arrancado de la cabeza de un adulto, fuentes potencialmente muy favorables (4). Es muy

interesante que la reprogramación de células madre neurales del adulto a **CMPi** puede lograrse con el solo factor **OCT4**, puesto que expresan en forma endógena Sox2, c-Myc y Klf4 (5).

Existe riesgo de que los factores genéticos extraños insertados en el genoma de la célula blanco ocasionen mutaciones y otros cambios. CMyc and Klf4 son oncogénicos. Estos riesgos se pueden reducir con el uso de vectores que no se integran al genoma y que se eliminan espontáneamente de las células después de varios pasos en el cultivo (6).

2. Reprogramación por proteínas recombinantes

H. Zhou y col. (7) utilizaron, en vez de material genético, **los factores de transcripción Oct4, Sox2, c-Myc y Klf4, que son proteínas, combinadas por su extremo carboxílico con el péptido poliarginina (11R)** capaces de atravesar las membranas celular y nuclear, para obtener células madre pluripotentes inducidas a partir de fibroblastos murinos, sin los riesgos antes mencionados.

Sería muy recomendable utilizar las proteínas recombinantes en los queratinocitos primarios, los cuales, según Assen y col. (4) son mucho más fáciles de reprogramar que los fibroblastos o en células madre neurales, las cuales requieren un solo factor (5).

Perspectiva: Los avances logrados en reprogramación celular son de alta significación para la investigación básica y clínica y hacen cada vez más factibles las tan esperadas terapias celulares con células específicas para pacientes específicos.

REFERENCIAS

1. Gurdon JB, Melton DA. Nuclear reprogramming in cells. Science. 2008;322:1811-1815.
2. Yu J, Vodyanik MA, Li C, Zhou J, Shi G, Ma Y, et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human

- somatic cells. *Science*. 2007;318(5858):1917-1920.
3. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006;126(4):663-676.
 4. Aasen T, Raya A, Barrero MJ, Garreta E, Consiglio A, González F, et al. Efficient and rapid generation of induced pluripotent stem cells from human keratinocytes *Nature Biotech*. 2008;26(11):1276-1284.
 5. Kim JB, Zachres H, Wu G, Gentile L, Ko K, Sebastiano V, et al. Oct4-Induced pluripotency in adult neural stem cells. *Cell*. 2009;136:411-419.
 6. Yu J, Hu K, Smuga-Otto K, Tian S, Stewart R, Slukvin II, et al. Human Induced Pluripotent Stem Cells Free of Vector and Transgene Sequences. *Science*. 2009;324:797-801.
 7. Zhou H, Shili Wu, Jier Young J, Saryong Z. Generation of induced pluripotent stem cells using recombinant proteins. *Cell Stem Cell*. 2009;4(5):381-384.

CARTA AL EDITOR

Gac Méd Caracas 2010;118(1):69-73

Errores comunes en la redacción científica estudiantil

Br. Carolina Franco*, Prof. Alfonso J. Rodríguez-Morales**

Sr. Editor:

Como ha sido previamente discutido en este espacio (1), consideramos que el proceso de formación concerniente a la publicación científica es de vital importancia en la investigación médica, pero que dicho proceso debe iniciarse tempranamente, desde el pregrado, en la Facultad de Medicina (1-3). En tal sentido, existen una serie de aspectos a considerar en la mencionada enseñanza de la publicación científica que va desde los elementos técnicos de cómo escribir correctamente un manuscrito (4,5), hasta las implicaciones éticas de la investigación o del contenido científico del trabajo (6).

Por estas razones quisiéramos revisar los errores más frecuentes que han sido observados durante la evaluación de manuscritos realizados por estudiantes de medicina sometidos a la consideración de la revista *Acta Científica Estudiantil* (1,7), y de los congresos científicos nacionales e internacionales de estudiantes de medicina organizados bajo

el marco de la Federación Latinoamericana de Sociedades Científicas de Estudiantes de Medicina (FELSOCEM) (8), con el fin de orientar a estos jóvenes investigadores en la redacción científica y brindar un apoyo al potencial mejoramiento en la elaboración del documento científico *in extenso*.

En primer término debemos recordar a los estudiantes las partes básicas del trabajo de investigación en el texto: título, autores, datos de afiliación de los autores, resumen, palabras clave, introducción, materiales y métodos, resultados, discusión y conclusiones, agradecimientos, referencias, figuras y cuadros. Antes de iniciar la redacción de cada una de las partes que componen el manuscrito es de vital importancia el haber revisado cuidadosamente las Normas de Vancouver actualizadas (9), pero también las normas del lugar al cual se someterá el manuscrito, la revista o el congreso en particular.

Sobre el título del trabajo es importante recordar que más allá de que idealmente no debería tener más de 15 palabras, debe ser lo suficientemente explícito, claro y conciso. A pesar de ello existen muchas formas de plantear en el título un mismo contenido y es siempre preferible que sea lo más directo posible, tratando de no dejar dudas acerca de la orientación del trabajo, de lo que evaluó y de lo que encontró y concluyó. Sobre los autores hay que tener presentes

* Estudiante de Medicina, Escuela José María Vargas, UCV, Editor en Jefe, Revista *Acta Científica Estudiantil*, SOCIEM-UCV, Caracas, Venezuela.

** Profesor Instructor, Cátedra de Salud Pública, Escuela Luis Razetti, UCV, Editor, *Journal of Infection in Developing Countries*. Asesor de SOCIEM-UCV, Caracas, Venezuela.