



Seminario: Lectura Crítica de un artículo científico de investigación básica

Autor: Dr. Sergi Guixé Muntet

Contenido

Introducción	1
1. Objetivos y tipo de estudio	2
2. Adecuación de la metodología	2
2.1. Traslacionalidad	2
2.2. Relevancia del modelo para las hipótesis de estudio	3
Consideraciones inter-especie.....	3
Consideraciones del modelo animal.....	3
Consideraciones del modelo in vitro	4
Relevancia de los tratamientos.....	4
Técnicas de laboratorio empleadas	4
3. Adecuación del análisis de resultados	4
4. Adecuación de las conclusiones.....	5
Conclusiones de este seminario	5
Bibliografía	5

Introducción

En esta presentación analizaremos aquellos aspectos a tener en cuenta cuando leemos un artículo de investigación básica o traslacional. La concordancia entre el objetivo del estudio y los métodos utilizados es clave para entender si los experimentos planteados son adecuados



o no. De la misma manera, el análisis de los resultados y la manera como se discuten pueden determinar la calidad y veracidad del artículo.

1. Objetivos y tipo de estudio

Para analizar un estudio básico, hay que entender bien el objetivo y el tipo de estudio que tenemos enfrente y qué experimentos son necesarios para validar las hipótesis. En un estudio más descriptivo, donde se pretenda evaluar, por ejemplo, la expresión de una proteína en la cirrosis, esperaríamos que se diera énfasis en la detección, la cuantificación y la caracterización de esta proteína. Mientras que en estudios más mecanísticos, estos parámetros no serían tan importantes como la inhibición y sobreexpresión de esta proteína para ver el efecto en el fenotipo celular. Ahí esperaríamos una buena caracterización del fenotipo celular. Y en un estudio traslacional, ya esperaríamos estudios con animales, con modelos in vivo. Entonces, según qué objetivos tenga el estudio, tenemos que pensar qué análisis habría que hacer.

2. Adecuación de la metodología

2.1. Traslacionalidad

Para analizar la metodología que propone el estudio en cuestión, primero podemos fijarnos en la traslacionalidad del estudio. Es decir, cómo de fácil sería, después de este estudio, llegar a un ensayo clínico. Proponemos tres escalas de niveles de traslacionalidad:

- Complejidad del organismo de estudio: líneas celulares, modelos in vivo como rata o ratón y muestra humana. Si un experimento utiliza muestras humanas, es más fácil que todo lo que derive de él sea más aplicable a la clínica.
- Complejidad de la muestra de partida. Podemos pensar en líneas celulares, células primarias (tanto de animal como de humano), co-cultivo de distintos tipos celulares o sistemas más avanzados como organoides y cultivos 3D o organ-on-a-chip, donde la estructura o la disposición de estas células in vitro ya se asemeja más a un tejido. Finalmente, tissue slices, que consiste en el cultivo de un tejido directamente in vitro.



A medida que avanzamos en esta escala, la disposición de esta muestra se asemeja más a las condiciones in vivo, dando una relevancia biológica.

- Complejidad de enfermedad o del modelo. Podemos partir de muestra sana, o enferma, que puede ser “enfermada” in vitro o muestra aislada de un individuo enfermo. Esta muestra enferma se puede tratar in vitro o también podemos aislarla de individuos tratados. A medida que avanzamos a esta escala, aumenta la relevancia patológica.

Hay que tener en cuenta que no siempre se puede conseguir el nivel máximo en las tres escalas a la vez, así que los estudios deben escoger los experimentos más óptimos según las limitaciones y los objetivos del estudio.

2.2. Relevancia del modelo para las hipótesis de estudio

Consideraciones inter-especie

Otro aspecto de la metodología que tenemos que tener en cuenta cuando analizamos un estudio es que el modelo animal sea relevante para estas hipótesis. Diferencias entre especies (humano, rata, ratón...), ya sean genéticas (expresión de diferentes genes), fisiológicas (diferente valor de parámetros como la presión portal basal), patológicas (enfermedades exclusivas de humanos) o anatómicas (diferente forma y distribución del hígado en humano que en ratón) hacen que la elección del modelo sea relevante o no para cada estudio.

Consideraciones del modelo animal

Además, también hay que considerar las diferencias en el desarrollo de las enfermedades en los modelos animales. Por ejemplo, de entre todos los modelos de cirrosis en rata, el modelo de ligadura del colédoco (BDL) no sería adecuado para estudiar la regresión de la cirrosis ya que no es un modelo con una etiología reversible como podrían serlo el de tioacetamida o tetracloruro. También hay que considerar la velocidad de desarrollo de la enfermedad, que en rata y ratón suele ser muy rápida y en humanos puede durar años. O la edad de los animales, ya que las ratas en muchos de los modelos animales son mucho más jóvenes que los humanos enfermos.



Consideraciones del modelo in vitro

Los modelos in vitro también tienen que ser relevantes. Deben reproducir el microambiente que encontramos in vivo, pero en una placa de cultivo. Las condiciones de cada experimento (medios de cultivo con diferente concentración de FBS y factores de crecimiento...) pueden afectar al desarrollo de las células y al resultado final. También es importante analizar si las células se han cultivado o no en presencia de otras células (co-cultivo) o si está presente algún estímulo mecánico como los que encontramos in vivo (stiffness, shear stress, presión...)

Relevancia de los tratamientos

Otro aspecto de la metodología a tener en cuenta es cómo se hacen las modulaciones de genes y proteínas. La modulación farmacológica de un gen puede tener efectos inespecíficos, mientras que la modulación genética es más dirigida, pero conlleva más tiempo de cultivo celular, lo cual también puede afectar al fenotipo. Entender bien las limitaciones de cada tipo de tratamiento es esencial para determinar si los resultados son más o menos relevantes.

Técnicas de laboratorio empleadas

Cada técnica tiene sus ventajas e inconvenientes. Por ejemplo, el Western Blot permite cuantificar la cantidad de proteína y de un peso molecular en concreto. En cambio, la inmunofluorescencia no permite ver diferentes pesos moleculares, pero permite determinar la localización de esta proteína y la colocalización con otras. El uso de técnicas complementarias debería abordar las limitaciones de cada técnica por separado.

3. Adecuación del análisis de resultados

Hay diferentes factores que influyen en la claridad y la corrección de los resultados:

- Imágenes representativas vs cuantificaciones.
- Representación distorsionada de los gráficos (ejes cortados o que no empiezan en el cero, escalas desiguales)
- Tamaño de la muestra y tipo de análisis estadístico utilizado



El análisis de estos factores es clave para entender las limitaciones de un estudio y la validez de sus datos.

4. Adecuación de las conclusiones

Hay artículos donde se describen dos sucesos como causa-efecto, cuando el diseño experimental solo permite evaluar asociación. Por otro lado, algunos estudios hacen una discusión de los resultados demasiado optimista por los resultados que presentan, o las referencias que presentan en la discusión no son adecuadas. Analizar estos factores con detenimiento es importante para discutir la validez del mensaje final de un artículo.

Conclusiones de este seminario

- 1- Para analizar críticamente un artículo básico o traslacional, no hay que perder de vista el objetivo de cada experimento. La relevancia traslacional, biológica y patológica, debe ir acorde con el subobjetivo de cada experimento.
- 2- Debido a las limitaciones técnicas y biológicas, no existe un diseño experimental perfecto. Múltiples experimentos con el mismo objetivo pueden ser complementarios.
- 3- El modelo experimental escogido debe reproducir los aspectos biológicos más importantes para la hipótesis.
- 4- Hay que prestar atención a los elementos gráficos que puedan distorsionar el mensaje
- 5- La discusión y las conclusiones deben adecuarse a los resultados obtenidos.

Bibliografía

Artículos mencionados en la presentación:

- Liraglutide improves liver microvascular dysfunction in cirrhosis: Evidence from translational studies. De Mesquita et al. Sci Rep 2017, 7(1):3255. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28607430/>
- Comparative transcriptomics in human and mouse. Breschi et al. Nat Rev Genet 2017, 18(7):425-440. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28479595/>



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA

- Endothelial p300 Promotes Portal Hypertension and Hepatic Fibrosis Through C-C Motif Chemokine Ligand 2-Mediated Angiocrine Signaling. Gao et al. Hepatology 2021, 73(6):2468-2483. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33159815/>
- Flow cessation triggers endothelial dysfunction during organ cold storage conditions: strategies for pharmacologic intervention. Gracia-Sancho et al. Transplantation 2010, 90(2):142-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33159815/>
- Hepatic stellate cells require a stiff environment for myofibroblastic differentiation. Olsen et al. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2011, 01(1):G110-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21527725/>
- Nuclear deformation mediates liver cell mechanosensing in cirrhosis. Guixé-Muntet et al. JHep Rep 2020, 2(5):100145. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32939447/>
- Cross-talk between autophagy and KLF2 determines endothelial cell phenotype and microvascular function in acute liver injury. Guixé-Muntet et al. J Hepatol 2017, 66(1):86-94. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27545498/>

Más información sobre distorsión de gráficos:

https://en.wikipedia.org/wiki/Misleading_graph