

**INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS
CENTRO DE ESTUDIOS AVANZADOS
UNIDAD CONTROL DE ESTUDIOS**

NORMAS PARA LA ELABORACIÓN DE TRABAJOS Y TESIS DE GRADO

Normas aprobadas por la Comisión de Estudios
del Centro de Estudios Avanzados, en su sesión del **15/06/2011**
Actualizadas por disposición de Comisión de Estudios de fecha **24-10-2012**

INTRODUCCIÓN

Estas normas están dirigidas a los estudiantes graduados del Centro de Estudios Avanzados y tienen por objeto homogeneizar la presentación de estos trabajos, siendo su cumplimiento obligatorio para todos los estudiantes de este Centro, aunque en oportunidades habrá flexibilidad por los diferentes estilos utilizados en las diversas áreas de la ciencia.

En cualquier caso, antes de entregar la versión definitiva, el estudiante debe llevar a la Unidad de Admisión del CEA, un borrador del Trabajo o Tesis de Grado para la revisión del formato.

La redacción del Trabajo o Tesis de Grado será en idioma español, siguiendo el criterio de que sean autocontenidos, es decir, que no sea necesario recurrir a ninguna otra fuente bibliográfica para que un profesional no especializado en la materia pueda entender el tema tratado. Además, los Trabajos o las Tesis de Grado deben dar cuenta de manera detallada de toda la labor realizada, conteniendo todos los detalles experimentales que permitan repetir las experiencias y una revisión exhaustiva de la bibliografía sobre el tema.

El contenido del Trabajo de Grado o de la Tesis debe ser inédito.

DEFINICIÓN

El Trabajo de Grado (M.Sc.) consiste en la ejecución de una tarea de investigación científica que implique un efectivo aporte al conocimiento.

La Tesis de Grado (Doctorado) consiste en la planificación y ejecución de un trabajo de investigación que compruebe suficientemente la capacidad del aspirante para la creación científica y para hacer aportes originales al conocimiento en la respectiva especialidad.

PRESENTACIÓN

1. Los manuscritos deben ser presentados por escrito, en original y tres (3) copias, ordenados y separados por ejemplar, de acuerdo a su presentación final (sin ningún tipo de encuadernación).
2. Fuente: El texto del manuscrito debe estar escrito en Times New Roman, Arial u otra fuente común con un tamaño de letra de 12 puntos, con la excepción de figuras y tablas (9, 10 u 11 puntos según su tamaño). Se sugiere un espacio entre línea de 1,15.
3. Papel: los manuscritos se deberán presentar en papel blanco de buena calidad. Para el original se recomienda papel de 25% algodón (se sugiere marca Kimberly, acabado soft). Las copias deben ser hechas en papel de buena calidad (tamaño carta - 21,6 cm. x 27,9 cm). El acabado debe ser nítido.
4. Márgenes: para que el texto sea completamente visible después de la encuadernación, se deben respetar los siguientes márgenes: Izquierdo: 3,9 cm. Superior, inferior y derecho: 2,5 cm.
5. Numeración de páginas: los manuscritos tendrán dos tipos de numeración:
 - Numeración en romano (minúsculas): Las primeras páginas no deben ser numeradas.

A partir de la página del agradecimiento, se colocará el primer número romano en minúscula y su magnitud indicará el número de páginas que lo anteceden. Secuencialmente, hasta la página de la introducción, las páginas tendrán en su parte inferior central numerales romanos en minúsculas (ver anexo 4).

- Numeración en arábigo: La página de la introducción llevará el número arábigo 1. A partir de ella, las páginas se identificarán con números arábigos en el margen superior derecho, respetando el margen lateral (ver anexo 5).

6. Figuras: las figuras deben hacerse con un programa adecuado que garantice su calidad y deben estar incluidas en el texto. No es necesario separarlas en una hoja aparte. Deben llevar un título y una leyenda (ver anexo 10).
7. Tablas: las tablas deben estar incluidas en el texto y deben contener una leyenda. No es necesario separarlas en una hoja aparte. Se identificarán con números romanos en mayúsculas y deben llevar un título. El criterio de uniformidad es importante a través del manuscrito. En caso de que la tabla fuera mayor que los márgenes de la página, se puede organizar en forma vertical o en dos o más páginas secuenciales, evitándose el plegado de las hojas (ver anexo 9).

ORGANIZACIÓN

La organización de los Trabajos o Tesis de Grado debe ajustarse al siguiente orden:

1. En la primera página debe aparecer el nombre del Trabajo o Tesis de Grado, su autor, título al cual aspira el estudiante, especificación del IVIC y del CEA y la fecha (ver anexos 1-1A).
2. La segunda página es el acta de aprobación del Trabajo o Tesis de Grado. En el acta sólo deben firmar los miembros del jurado correspondiente; el(los) Director(es) firmarán la misma sólo por cortesía, ya que ellos no forman parte del jurado. La firma de los jurados que incluye esta página debe ser en original en los cuatro ejemplares del Trabajo o Tesis que se entregan al C.E.A. (o el número de ejemplares que el estudiante desee encuadernar). El nombre de los jurados deberá indicar la adscripción de los mismos (ver anexos 2-2A).
3. Resumen: las páginas siguientes corresponden a un resumen, cuya primera página debe estar encabezada conforme al anexo 3. Debe tener un máximo de 500 palabras. El(los) Director(es) debe ser indicado en esta página.
4. Dedicatoria: cuando se desee dedicar el trabajo, ésta se colocará en una hoja aparte.
5. Agradecimientos: los agradecimientos deben ser breves y con una extensión no mayor de una página. El apoyo económico y/o la colaboración prestada por otras instituciones, así como al IVIC y al CEA, deben ser mencionados y agradecidos en esta sección (ver anexo 4).
6. Índice: el índice debe señalar la ubicación de las diferentes partes del trabajo tal y como se indicará más adelante (ver anexo 6).
7. La lista de tablas: con la especificación de su número, nombre y ubicación en el texto (ver anexo 7).
8. Lista de figuras: en forma similar a la de tablas (ver anexo 8).
9. Introducción del Trabajo o Tesis de Grado y seguidamente contenido del mismo (ver anexo 5).
10. Bibliografía (ver anexo 11).
11. Apéndices o anexos.
12. Hoja curricular: debe ser breve y redactada en forma esquematizada, no ocupando más de una página (ver anexo 12).

De acuerdo a esta ordenación, el índice debe especificar las siguientes partes:

- a Resumen
- b Agradecimientos
- c. Lista de tablas
- d. Lista de figuras
- e Introducción
- f Objetivos
- g Materiales y Métodos
- h Resultados
- i. Discusión
- j Conclusión
- k Bibliografía
- l Apéndice
- m Curriculum Vitae.

Nota: en algunas Áreas se estila dividir la tesis y/o trabajos en Capítulos, lo cual es válido y aceptado.

PROCEDIMIENTO

1. La inscripción de los proyectos de Trabajo o Tesis de Grado, se realizará en los periodos especificados en el reglamento, para cada categoría. Esta inscripción se hará en planilla especialmente elaborada para estos efectos, la cual puede ser descargada de la página web del CEA.
2. Es responsabilidad del estudiante contactar a los miembros del jurado para entregarles un ejemplar del trabajo o tesis, con un mes de anticipación y acordar la fecha, lugar y hora de la defensa. **Se sugiere utilizar en lo posible copias electrónicas del texto para reducir el gasto de papel.**
3. Con quince días mínimos de anticipación a la fecha de la defensa del Trabajo o Tesis de Grado, el candidato deberá notificar por escrito al CEA, el día, lugar, hora, así como el nombre del Trabajo o Tesis y el jurado del mismo.
4. La defensa oral del Trabajo o Tesis de Grado se realizará en forma pública y será conducida por el Coordinador Académico de Centro. Los Trabajos y Tesis de Grado son evaluados por un jurado previamente designado por la Comisión de Estudios y sus decisiones son inapelables. Al concluir la defensa oral, el jurado hará las deliberaciones en ausencia del estudiante y emitirá el veredicto en forma conjunta.
5. El estudiante está en la obligación de consignar el Acta de la Defensa en el Centro de Estudios Avanzados, en un periodo no mayor de tres días después de la defensa, así como la planilla de "Confirmación de Defensa". El estudiante entregará al CEA el manuscrito original para su revisión. Luego de realizado este trámite, consignará la versión original definitiva y tres copias de la misma. Este trámite no deberá exceder un plazo de treinta días, contados a partir de la fecha de la defensa.
6. Los ejemplares entregados al CEA, serán distribuidos en la siguiente forma: Original para el CEA.
 - 1 ejemplar para la Biblioteca "Marcel Roche".
 - 1 ejemplar para el Tutor.
 - 1 ejemplar para el Director (sí es el caso).
7. El estudiante deberá consignar en idioma inglés y español en forma electrónica al momento de entregar la versión definitiva con sus respectivas copias, el Resumen del Trabajo o Tesis de Grado. Se podrá hacer sin respetar los márgenes ni la estructura formal del trabajo. También debe entregar un curriculum vitae ampliado y sin soporte.

Anexo 1

**FUSIÓN MOLECULAR DE UN ANTICUERPO ANTI-HER2 A C5a o
C5adesArg: POTENCIACIÓN DE SU EFECTO SOBRE CULTIVOS
DE CÉLULAS TUMORALES SKBR-3**

Por

Jaheli Fuenmayor Reverón.

Tesis de Grado presentada como requisito parcial para optar
al título de Doctor en Ciencias, mención Inmunología.

INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

I.V.I.C

CENTRO DE ESTUDIOS AVANZADOS

ALTOS DE PIPE

DICIEMBRE, 2.007.

Anexo 1-A

**FUSIÓN MOLECULAR DE UN ANTICUERPO ANTI-HER2 A C5a o
C5adesArg: POTENCIACIÓN DE SU EFECTO SOBRE CULTIVOS
DE CÉLULAS TUMORALES SKBR-3**

Por

Jaheli Fuenmayor Reverón.

Trabajo de Grado presentado como requisito parcial para optar
al título de Magister Scientiarum, mención Inmunología.

INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

I.V.I.C

CENTRO DE ESTUDIOS AVANZADOS

ALTOS DE PIPE

DICIEMBRE, 2.007.

Anexo 2

La Tesis de Grado de Jaheli Fuenmayor Reverón, titulada “FUSIÓN MOLECULAR DE UN ANTICUERPO ANTI-HER2 A C5a o C5adesArg: POTENCIACIÓN DE SU EFECTO SOBRE CULTIVOS DE CÉLULAS TUMORALES SKBR-3”, ha sido aprobada por el jurado, quien no se hace responsable de su contenido, pero la ha encontrado correcta en su calidad y en su forma de presentación en fe de lo cual firman,

Dr. Peter Taylor
IVIC

Dr. José Cardier
IVIC

Dr. Reneé Utrera
USB

Dr. Héctor Pons
LUZ

Dr. Ramón Montaña
Tutor de la Tesis de Grado
IVIC

Centro de Estudios Avanzados, IVIC.
Altos de Pipe, diciembre de 2007

Anexo 2-A

El Trabajo de Grado de Jaheli Fuenmayor Reverón, titulado “FUSIÓN MOLECULAR DE UN ANTICUERPO ANTI-HER2 A C5a o C5adesArg: POTENCIACIÓN DE SU EFECTO SOBRE CULTIVOS DE CÉLULAS TUMORALES SKBR-3”, ha sido aprobado por el jurado, quien no se hace responsable de su contenido, pero lo ha encontrado correcto en su calidad y en su forma de presentación en fe de lo cual firman,

Dr. Peter Taylor
IVIC

Dr. René Utrera
USB

Dr. Ramón Montaña
Tutor del Trabajo de Grado
IVIC

Centro de Estudios Avanzados, IVIC.
Altos de Pipe, diciembre de 2007

Anexo 3

Resumen de la Tesis de Grado presentada como requisito parcial para optar
al título de Doctor en Ciencias, mención Inmunología

**FUSIÓN MOLECULAR DE UN ANTICUERPO ANTI-HER2 A C5a o
C5adesArg: POTENCIACIÓN DE SU EFECTO SOBRE CULTIVOS
DE CÉLULAS TUMORALES SKBR-3**

Por

Jaheli Fuenmayor Reverón.

CENTRO DE ESTUDIOS AVANZADOS

INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

I.V.I.C

ALTOS DE PIPE, DICIEMBRE, 2.007

Ramón Montaña

Tutor de la Tesis de Grado

Rafael Villegas

Director de la Tesis de Grado

La inmunoterapia con anticuerpos monoclonales constituye uno de los avances más recientes en el tratamiento del cáncer de mama. A pesar de que los beneficios de esta terapia son bien reconocidos, la tasa de sobrevida total resulta insatisfactoria. Estudios realizados en pacientes con remisión total o

Anexo 4

AGRADECIMIENTOS

Al IVIC por el apoyo logístico y financiero que permitió el desarrollo y culminación de esta tesis doctoral.

Al CEA y al Área de XXXXXXXX.

Al FONACIT y al XXXXX por su aporte económico.

A mi tutora, Dra. XXXXX, por XXXX.

Al Dr. XXXX por habernos facilitado los vectores necesarios para la realización de las quimeras genéticas y la asesoría en el diseño de las estrategias de biología molecular.

A todos los miembros del Laboratorio de XXXXXX

Anexo 5

INTRODUCCIÓN

A. El cáncer de mama

El cáncer de mama es la primera causa de muerte por cáncer en mujeres en el mundo (Bosetti, Malvezzi *et al.*, 2005) y la segunda en Venezuela, después del cáncer de útero.....

Anexo 6

INDICE GENERAL

| | Página |
|------------------------------|---------------|
| Resumen | iii |
| Agradecimientos | vi |
| Lista de tablas | ix |
| Lista de figuras | x |
| Introducción | 1 |
| Objetivos | 21 |
| Materiales y métodos | 22 |
| Resultados | 71 |
| Discusión | 71 |
| Conclusiones | 89 |
| Bibliografía | 152 |
| <i>Hoja Curricular</i> | 166 |

Objetivos / Materiales y métodos / Resultados / Discusión pueden ser formateados como **Capítulos**, según las normas propias del Área.

Anexo 7

LISTA DE TABLAS

| Tabla | | Página |
|--------------|---|---------------|
| I | Cebadores específicos empleados en las reacciones de RT-PCR y PCR | 36 |
| II | Detección por ELISA de la proteína de fusión anti-HER2:C5a | 91 |
| III | Detección por ELISA de la proteína de fusión anti-HER2:C5adesArg | 93 |
| IV | Estudio comparativo de transfectomas productores de las proteínas de fusión | 95 |
| V | Tabla de purificación parcial del anticuerpo anti-HER2 | 97 |
| VI | Tabla de purificación parcial de la proteína de fusión anti-HER2:C5a | 99 |
| VII | Tabla de purificación parcial de la proteína de fusión anti- HER2:C5adesArg | 101 |

Anexo 8

LISTA DE FIGURAS

| Figura | | Página |
|--------|---|--------|
| 1 | Cinco principales causas de muerte por cáncer en mujeres en Venezuela | 2 |
| 2 | Estadios de progresión del cáncer de mama | 3 |
| 3 | Relación entre los aspectos intrínsecos y extrínsecos del desarrollo de tumores | 6 |
| 4 | Estrategia de construcción de los vectores de expresión de los genes quiméricos <i>γ anti-HER2:C5a</i> y <i>γ anti-HER2:C5adesArg</i> | 45 |
| 5 | Construcción del vector que contiene al gen de la anafilatoxina (AT) (porción 3' de la quimera) | 46 |
| 6 | Construcción del intermediario que contiene la secuencia <i>γ3 anti-HER2</i> (porción 5' de la quimera) . | 49 |
| 7 | Fusión de los genes de interés y transferencia al vector de expresión final | 51 |

Anexo 9

..... Continuación del texto.....

Tabla V. Efecto de la hemolinfa de la oruga *Lonomia achelous* sobre parámetros hematológicos en ratones C57BL/6 y BALB/c.

| Parámetros | C57BL/6 | | BALB/c | |
|-----------------------------------|------------|-------------|------------|------------|
| | C | E | C | E |
| Hemoglobina (g/l) | 13,3 ± 1,1 | 11,3 ± 0,4* | 14,2 ± 0,6 | 14,6 ± 0,2 |
| Hematocrito (%) | 38 ± 1 | 32 ± 2* | 40 ± 2 | 40 ± 1 |
| Leucocitos (x10 ³ /μl) | 6,9 ± 1,2 | 7,8 ± 0,9* | 6,7 ± 1,5 | 5,7 ± 1,2 |
| Plaquetas (x10 ³ /μl) | 951 ± 139 | 993 ± 121 | 948 ± 164 | 969 ± 116 |

Grupos de ratones de las cepas C57BL/6 y BALB/c inoculados por vía intradérmica con 1,6 mg de hemolinfa en 100 μl de PBS estéril (ratones experimentales) o con 100 μl de PBS estéril (ratones controles). Los parámetros fueron determinados 96 horas posteriores a la inyección. Los datos representan la media ± desviación típica de 3 experimentos. Se utilizaron 4 ratones de cada cepa por experimento; *p < 0,05. Ratones controles (**C**); Ratones experimentales (**E**).

..... Continuación del texto.....

Tabla I. Efecto de los extractos etanólicos de *U. tomentosa* y *L. paludosa* sobre la actividad enzimática de LAP en tres líneas celulares

| Tiempo (min) | HT29 | | | A549 | | | K1735 | | |
|-------------------|------------|-------------|------------|------------|--------------|-------------|------------|-------------|--------------|
| | Control | U.t. | L.p. | Control | U.t. | L.p. | Control | U.t. | L.p. |
| 30 | 11.2 ± 0.7 | 10.9 ± 1.0 | 10.6 ± 1.0 | 23.9 ± 0.2 | 21.8 ± 0.2** | 22.0 ± 0.3* | 9.3 ± 0.2 | 8.9 ± 0.4 | 8.0 ± 0.5* |
| 60 | 16.5 ± 0.7 | 15.3 ± 0.6* | 16.5 ± 0.8 | 38.1 ± 0.2 | 33.3 ± 0.2** | 34.6 ± 1.2* | 14.8 ± 0.2 | 13.3 ± 0.6* | 11.9 ± 0.4** |
| 90 | 21.8 ± 0.6 | 19.7 ± 0.2* | 22.4 ± 1.2 | 52.4 ± 0.2 | 44.9 ± 0.2** | 47.2 ± 1.2* | 20.3 ± 0.3 | 17.6 ± 0.8* | 15.9 ± 0.4** |
| 120 | 25.0 ± 0.3 | 23.3 ± 0.5* | 26.4 ± 2.1 | 58.5 ± 0.2 | 52.8 ± 0.3** | 53.8 ± 1.0* | 23.1 ± 0.8 | 21.2 ± 0.4* | 19.5 ± 0.5** |

Los ensayos se realizaron por triplicado (X ± D.E.). Los resultados se expresan en nmol/10⁴ células (Leucina *p*-nitroanilida).

Anexo 10

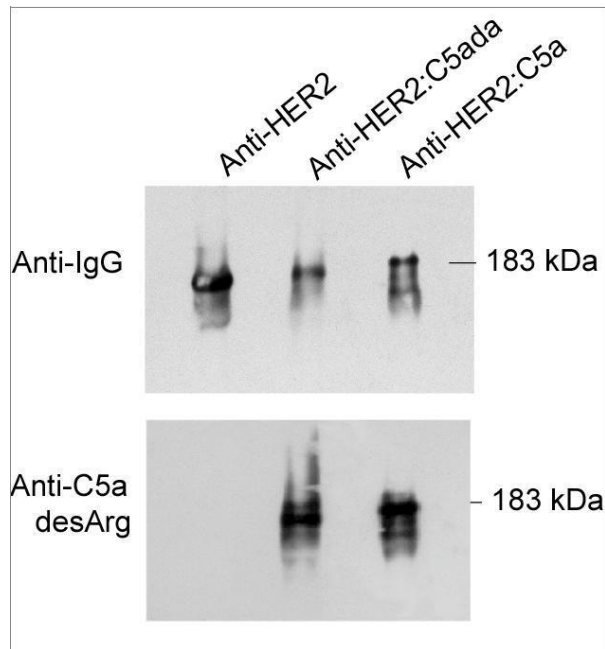


Figura 16. Inmunoblot de las proteínas recombinantes separadas por electroforesis (SDS-PAGE) bajo condiciones no reductoras. Panel superior: revelado con anti-IgG humana. Panel inferior: revelado con anti-C5adesArg.

..... Continuación del texto.....

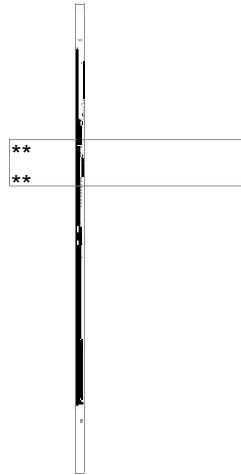


Figura 21. Interferencia en el enlace de un anticuerpo anti-CD88 a granulocitos de sangre periférica por parte de las proteínas de fusión. Leucocitos totales de sangre periférica fueron incubados en presencia de S/N de las proteínas de fusión o controles y luego marcados con anti-CD88 hecha en conejo seguido de anti-IgG de conejo conjugada a FITC. Se analizó por citometría de flujo la población correspondiente a los granulocitos. Se muestra el promedio de tres experimentos \pm DS. $**p \leq 0,001$ con respecto al control y anti-HER2 (test de comparaciones múltiples de Bonferroni, luego de una prueba $F_{3,11}=46,64$; $p \leq 0,0001$ para datos normalizados como se explica en materiales y métodos).

Anexo 11

BIBLIOGRAFIA

Adams GP y Weiner LM. 2005. Monoclonal antibody therapy of cancer. *Nature Biotechnology* 23(9):1147-1157.

Allendorf DJ, Yan J, Ross GD, Hansen RD, Baran JT, Subbarao K, Wang L y Haribabu B. 2005. C5a-mediated leukotriene B4-amplified neutrophil chemotaxis is essential in tumor immunotherapy facilitated by anti-tumor monoclonal antibody and b-glucan. *Journal of Immunology* 174(11):7050-7056.

Ausubel FB, Kingston R, Moore R, Seidman JG, Smith J y Struhl K (eds) 1994. *Short Protocols in Molecular Biology*. John Wiley & sons, Inc., EUA.

Baumann U, Kohl J, Tschernig T, Schwerter-Strumpf K, Verbeek JS, Schmidt RE y Gessner JE. 2000. A codominant role of FcγRI/III and C5aR in the reverse arthus reaction. *Journal of Immunology* 164(2):1065-1070.

Eidelman M, Haugerud A. 2005. Introduction: The anthropology of development and globalization. En: *Anthropology of development and globalization. From classical political economy to contemporary neoliberalism*. Eddelman M, Haugerud A (eds.) Pp 1-74. Massachusetts: Blackwell Publishing.

Anexo 12

Curriculum Vitae

Nombre:

Lugar y fecha de nacimiento:

Nacionalidad:

Estudios Realizados:

Maestría en Inmunología y Microbiología (1995-1997): State University of New York, EUA.

Licenciada en Biología (1987-1994): Universidad Simón Bolívar, Caracas, Venezuela.

Cargos desempeñados:

Estudiante Graduado, Doctorado en Inmunología (Septiembre 2000- Diciembre 2007), Centro de Medicina Experimental, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC). Tutor: Dr. Ramón Montaña.

Profesional en entrenamiento (Marzo-Septiembre, 2000), Centro de Bioquímica y Biofísica, Laboratorio de Fisiología Gastrointestinal, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), Caracas, Venezuela. Supervisor: Dra. Pulcherie

Campo en que ha trabajado y/o publicado:

Investigación en Inmunología

Honores y Distinciones

Beca de Excelencia. (2004-2005). Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Altos de Pipe, Estado Miranda, Venezuela.

Beca para Estudios de Post-grado. (2001-2004). FONACIT, Caracas, Venezuela.

Nivel Candidato. (1999-2001). Programa de Promoción al Investigador (PPI), FONACIT, Caracas, Venezuela.