

## EDITORIAL

# GENERACIÓN DE CÉLULAS MADRE POR ESTRÉS ÁCIDO ¿UN GRAN DESCUBRIMIENTO O UN GRAN ENGAÑO? Y UN PROBLEMA ÉTICO

En enero del presente 2014 la revista Nature dio una sensacional noticia, "Científicos logran que linfocitos de bazo de ratones se conviertan a células madre por métodos simples de laboratorio". Tan simple como someter a las células a incubaciones en soluciones con bajo pH únicamente con acidificación se puede cambiar el programa de una célula somática! Hay que señalar que estos cambios de desdiferenciación y adquisición de propiedades pluripotenciales sólo se habrían logrado con cambios importantes en la expresión genética, con tratamientos severos y con técnicas muy sofisticadas que generan apagamientos y encendidos de muchos genes, con consecuentes rearrreglos intensos en los cromosomas; por lo que, lograrlo con métodos tan simples sería en definitiva un gran avance tanto científico como tecnológico, lo que permitiría potenciar el estudio y el tratamiento de implante-trasplante de células madre para una gran cantidad de enfermedades crónico-degenerativas, de ahí la gran atención que provocó en el mundo científico.

Sin embargo el RIKEN Center for Development Biology de Kobe, Japon, laboratorio fundado y patrocinado por el gobierno japonés está ahora en el centro de la atención no por el descubrimiento, sino por una serie de cuestionamientos de credibilidad ética, e incluso alteración intencional de resultados que incluyen bandas de DNA, imágenes de células y las células empleadas en las diferentes fases de la investigación.

El trabajo "Bidirectional developmental potential in reprogrammed cells with acquired pluripotency" publicado en enero del 2014 en la revista Nature (vol 505), muestra como los investigadores en su mayoría japoneses logran reprogramar células diferenciadas a células pluripotenciales sin requerir transferencia de núcleos o modificaciones genéticas, usando estimulaciones hormonales con la adrenocorticotrofina (ACTH) y el factor inhibidor de leucemia (LIF).

Adicionalmente el artículo más revelador escrito por los mismos autores y que muestra resultados inesperados aparece en el mismo número de la revista con el título "Stimulus-triggered fate conversion of somatic cells into pluripotency (1)" donde se describe que es posible lograr la reprogramación con un estrés inducido a las células con pH ácido a concentraciones subletales. Los resultados indican que 30 minutos (el óptimo a los 2-4 días) a pH 5.4-5.8 es suficiente para que los linfocitos CD45 sobrevivientes adquieran características de células pluripotenciales y pierdan la diferenciación correspondiente. Los resultados de las diversas pruebas moleculares estudiadas son realmente sorprendentes, ante la simpleza de lograr regulaciones epigenéticas para la formación de células madre con un agente estresante y en muy poco tiempo.

Sin embargo, a la conmoción del hallazgo científico le siguió una cascada de hechos desafortunados con una gran cantidad de controversias; los primeros destellos del problema surgen ante la irreproducibilidad del método en otras especies, con otras células y la crisis del grupo de investigación estalla cuando solo dos de los seis laboratorios involucrados en las publicaciones declaran que pueden reproducir el fenómeno descrito. En tal sentido, la investigadora principal la Dra. Haruko Obokata acepta que hay imágenes usadas en la publicación que fueron recicladas de su tesis y no realizadas en el contexto del trabajo multidisciplinario que fue publicado, haciendo que alguno de los coautores ponga en duda si lo que analizó en su laboratorio fue derivado de las células estimuladas y transformadas como indicaba el protocolo, dudando si las células enviadas eran las correctas; rompiendo la confianza en sus colegas y asumiendo que posiblemente los estudios fueron realizados con distintas células. Entre los laboratorios involucrados se encuentra uno fuera de Japón, el de ingeniería de tejidos del Brigham and Women's Hospital/Harvard Medical School en Boston.

Ya para el 14 de marzo un Comité oficial de investigación del Instituto RIKEN de Japón, conformado por tres científicos del Instituto, dos investigadores universitarios y un abogado, concluyó que existían cuatro errores menores en las publicaciones aludidas y dos errores críticos que incluían manipulaciones intencionales de la información presentada. Una línea de una electroforesis fue cambiada por otra, y la imagen de una célula supuestamente transformada era en realidad de un teratoma. El dictamen final fue solicitar la retracción de los autores debido a fallas éticas, aunque evitó dictaminar sobre la tecnología y la existencia del fenómeno, insistiendo que el Comité no evaluó la viabilidad y reproducibilidad de los experimentos. Adicionalmente se analiza la posibilidad de retirar el título de doctorado a Obokata y otras sanciones administrativas; así mismo se está investigando la participación de otros coautores en el caso.

La revista Nature aun no expresa la decisión de retirar o corregir los artículos publicados, aunque ha declarado su vocero que tomarán muy en cuenta el dictamen del Instituto RIKEN.

La aun Doctora Obokata argumenta en su defensa que la manipulación de la presentación de la electroforesis fue para mejorar la claridad de la prueba y que la imagen de la célula se debió a un problema de etiquetado, insistiendo que la fenomenología demostrada es correcta e indicando que apelará el dictamen del Comité y las sanciones que se están preparando en su contra.

Por su parte los directivos del Instituto RIKEN aseguran que rediseñarán los programas escolares para fortalecer y garantizar una estricta formación ética en sus egresados.

En el caso de Harvard hasta el momento hay silencio, como si uno de sus investigadores y la adscripción de la propia Dra. Obokata no apareciera en la publicación como perteneciente a esa institución.

Aun falta conocer el desenlace de esta historia, pero su notoriedad en los resultados de investigación, las fallas de ética y la forma en que ha sido manejado por el Instituto RIKEN merecen algunos comentarios.

¿Es posible aceptar que se trata de un error de etiquetado o un inocente cambio de figura para dar claridad a un resultado? sin duda no es posible, una manipulación intencional siempre será una falla ética. Lo más increíble es que tal manipula-

ción de resultados se realice en un trabajo que se sabía tendría una notoriedad impresionante y que causaría una conmoción en el mundo científico y tecnológico; lo cual pondría a propios y extraños a tratar de reproducir el fenómeno y desmenuzar el trabajo hasta sus más profundas entrañas.

¿Si de verdad el fenómeno existe, no es por sí mismo lo suficientemente contundente, sin tener la necesidad de hacer un maquillaje del mismo? O acaso la prisa, la carrera contra el tiempo, la idea de posibilidad de plagio o la competencia con grupos impulsó estos actos. ¿Y si no existe el fenómeno? es casi impensable que alguien invente los datos necesarios para algo que revolucionaría la visión científica de la epigenética y que pensara que se podría ir a dormir tranquilo, con un engaño impune a la ciencia mundial, cuando está rompiendo paradigmas.

Si existe el fenómeno y se retractan los trabajos ¿Quién será y tendrá los reconocimientos, patentes y todo lo relacionado con un descubrimiento de tal magnitud?

Es evidente lo complejo de estas acciones y las múltiples áreas que toca y todos los elementos que mueve, la trascendencia de cada hecho y cada dicho y la intervención del quehacer científico en áreas éticas, legales, técnicas, educativas, entre muchas otras. Consecuencias que muchas veces no se pueden ni vislumbrar frente a un vaso de precipitado en un laboratorio o puliendo una publicación en la computadora.

Por supuesto que llama la atención la rapidez, la eficiencia y el profesionalismo en el manejo de crisis realizado por las autoridades del Instituto RIKEN, mostrando no sólo un estricto apego a las normas éticas, sino una clara vocación de castigo a las conductas incorrectas, sin temor a la crítica internacional y sin tratar de ocultar información o minimizarla para evitar repercusiones negativas para el Instituto.

Se conforma una Comisión encargada exclusivamente para analizar los aspectos éticos en la presentación de resultados y no se juzga el funcionamiento de la técnica, la veracidad del resultado y la factibilidad del fenómeno. El dictamen es claro, concreto, conciso y directo, sin rebuscamientos o eufemismos que traten de matizar o disfrazar responsabilidades o justificar al propio Instituto o a algunos de sus miembros. El Instituto asume responsabilidades en la formación, las acepta táci-

tamente e indica que tomará medidas para que sus egresados tengan conductas éticas cada vez más solidas.

Se usa está crisis para dar un mensaje ejemplar a los científicos japoneses y de todo el mundo.

Por el contrario, llama también la atención el silencio de Harvard, que ante el procedimiento ejemplar del Instituto RIKEN, parecen terriblemente lentos, sin comunicar las acciones al respecto, con un manejo de crisis muy pobre o ausente y sin una vía de acción clara y contundente al respecto.

La pregunta que debemos hacernos es si es posible que en México y nuestras instituciones aprendamos de estas experiencias y generemos protocolos de acción claros y definidos para contender con estas posibilidades y aun más ¿Cómo reflejaremos en la educación de nuestros estudiantes los aspectos éticos indispensables para realizar investigación?

#### Referencias

Haruko Obokata<sup>1,2,3</sup>, Yoshiki Sasai<sup>4</sup>, Hitoshi Niwa<sup>5</sup>, Mitsutaka Kadota<sup>6</sup>, Munazah Andrabi<sup>6</sup>, Nozomu Takata<sup>4</sup>, Mikiko Tokoro<sup>2</sup>, Yukari Terashita<sup>1,2</sup>, Shigenobu Yonemura<sup>7</sup>, Charles A. Vacanti<sup>3</sup> & Teruhiko Wakayama<sup>2,8</sup>. Stimulus-triggered fate conversion of somatic cells into pluripotency. 30 enero 2014. Nature. Vol. 505. 642.

(<sup>1</sup>Laboratory for Cellular Reprogramming, RIKEN Center for Developmental Biology, Kobe 650-0047, Japan. <sup>2</sup>Laboratory for Genomic Reprogramming, RIKEN Center for Developmental Biology, Kobe 650-0047, Japan. <sup>3</sup>Laboratory for Tissue Engineering and Regenerative Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts 02115, USA. <sup>4</sup>Laboratory for Organogenesis and Neurogenesis, RIKEN Center for Developmental Biology, Kobe 650-0047, Japan. <sup>5</sup>Laboratory for Pluripotent Stem Cell Studies, RIKEN Center for Developmental Biology, Kobe 650-0047, Japan. <sup>6</sup>Genome Resource and Analysis Unit, RIKEN Center for Developmental Biology, Kobe 650-0047, Japan. <sup>7</sup>Electron Microscopy Laboratory, RIKEN Center for Developmental Biology, Kobe 650-0047, Japan. <sup>8</sup>Faculty of Life and Environmental Sciences, University of Yamanashi, Yamanashi 400-8510, Japan)

David Cyranoski. Stem-cell scientist found guilty of misconduct. But Japanese researcher stands by her claim to be able to produce stem cells using an acid bath or mechanical stress. Nature|News 01 April 2014.

Laboratory in Japan weighs retraction of stem cell paper. Published on Research & Development. Source URL. Mari Yamaguchi, Associated Press (retrieved on 03/11/2014-6:21pm): <http://www.rdmag.com/news/2014/03/laboratory-japan-weighs-retraction-stem-cellpaper?type=cta>

Rafael Camacho Carranza  
Departamento de Medicina Genómica y  
Toxicología Ambiental  
Instituto de Investigaciones Biomédicas UNAM  
rcamacho@biomedicas.unam.mx

José Víctor Calderon Salinas  
Departamento de Bioquímica  
Centro de investigación y Estudios Avanzados  
Instituto Politécnico Nacional  
jcalder@cinvestav.mx  
Editor en Jefe