

## El des-engaño de las células STAP

**Lluís Montoliu**

*Centro Nacional de Biotecnología*

El día 2 de julio de 2014 la prestigiosa revista *Nature* anunció la retirada de dos trabajos científicos que habían sido publicados apenas cinco meses antes, tras constatar y confirmar las múltiples acusaciones de alteración y manipulación de datos que se habían acumulado sobre ellos. Este es un resumen personal de un muy desgraciado incidente que, lejos solamente de haberse llevado por delante la credibilidad de la persona hallada culpable de dichas manipulaciones, puede haber afectado, de forma irreversible, el prestigio de los investigadores, centros de investigación e instituciones implicadas, sin olvidar la innegable responsabilidad de la revista, que no detectó ninguna de estas múltiples alteraciones (algunas muy evidentes y de fácil detección), y que aceptó publicar unos resultados llamados a revolucionar la biomedicina regenerativa que, sin embargo, nunca jamás debieron ser publicados.

El día 30 de enero de 2014 dos manuscritos aparecieron publicados en *Nature*, un artículo [1] y una carta [2] (*letter*), firmados por un grupo de investigadores japoneses y americanos. En ambos casos la primera autora de los trabajos era la misma investigadora, Haruko Obokata, mientras que la responsabilidad científica de los mismos recaía en Charles Vacanti y Teruhiko Wakayama, investigadores del Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, en Boston, Massachusetts (USA) y del RIKEN Center for Developmental Biology en Kobe (Japón), respectivamente. Haruko Obokata había estado trabajando en ambas instituciones y retornado a Japón, al CDB de Kobe, tras una estancia en Boston.

Lo sorprendente del caso no era, solamente, que una misma investigadora lograra colocar dos manuscritos en el mismo número de *Nature* (algo que ocurre muy pocas veces), sino los resultados de los trabajos. En esencia, los artículos parecían demostrar que una célula somática, de bazo, del linaje hematopoyético, expuesta a una solución ligeramente ácida (pH=5.7) durante un breve espacio de tiempo (25 minutos) se convertía espontáneamente en otra célula con características y capacidad pluripotentes, lo cual, en el ratón, se podía comprobar

fácilmente mediante la obtención de quimeras que acababan transmitiendo el genotipo de dichas células a través de la línea germinal y eran capaces de colonizar no solamente los diversos tejidos del embrión en gestación sino también la placenta, algo que habitualmente no se observa con las células embrionales pluripotentes troncales (ES) o inducidas (iPS). Los autores de estos artículos probaron diferentes tipos de estímulos inductores de pluripotencia, aunque finalmente centraron su estudio en el tratamiento ligeramente ácido, procedimiento simple donde los haya, de ahí que estas sorprendentes células recibieron el nombre de células STAP, abreviación, en inglés, correspondiente a células con pluripotencia adquirida debido a estímulos (*Stimulus-Triggered Acquisition of Pluripotency*).

Estas células STAP generaron de inmediato una expectación formidable en la comunidad científica. Aparentemente se había conseguido la inducción de la pluripotencia sin factores de reprogramación, sin transferencia nuclear, sin tratamiento de las células con ningún fármaco ni el uso de ningún virus portador de los genes de reprogramación de Yamanaka, simplemente exponiéndolas a un tratamiento ligeramente ácido, lo cual, tendría, de ser cierto, una trascendencia descomunal en biomedicina regenerativa. Por ello, no fue nada sorprendente el constatar que multitud de investigadores especialistas en células troncales pluripotentes de todo el mundo pusieran a trabajar sus laboratorios para intentar reproducir estos increíbles resultados de Obokata y colaboradores. Y, rápidamente, se conoció la no reproducibilidad de estos experimentos, a través de blogs especializados [3] y de comentarios remitidos a la propia revista *Nature*. Ningún laboratorio conseguía obtener las células STAP que Obokata había descrito. Este hecho, por sí solo, aunque preocupante, no debería ser estrictamente problemático y podría explicarse debido a dificultades intrínsecas del método o a una descripción no exhaustiva ni pormenorizada del protocolo. Sin embargo, las sospechas de que algo no estaba bien empezaron a acumularse cuando se descubrieron diversos errores y manipulaciones en las figuras de los trabajos publicados.

La institución RIKEN, equivalente a nuestro CSIC, inició una investigación interna de estas alteraciones detectadas. De forma paralela, la propia revista *Nature*, que no había detectado estas alteraciones en su proceso de filtro y revisión editorial, también

inició otra investigación interna. El resultado del comité de investigación interna en RIKEN, hecho público a finales de marzo [4], fue incontestable. Haruko Obokata fue hallada culpable de errores, reutilizaciones de texto e imágenes de otras publicaciones sin permiso ni referencia, manipulaciones y fabricaciones de diversas figuras de los dos artículos y, por ello, el informe concluyó que Haruko Obokata era culpable de un comportamiento científico inadecuado (*research misconduct*), mientras que el resto de investigadores RIKEN implicados no eran objeto de la misma calificación, aunque se llevaron un reproche serio, en toda regla, por su falta de supervisión adecuada de la investigación que llevaba a cabo Haruko Obokata y por permitir y/o no haber impedido que dichas alteraciones llegaran a ser publicadas. El informe concluía también recomendando la retirada de ambas publicaciones. Haruko Obokata rechazó la acusación de conducta inapropiada y recurrió, sólo admitiendo algunos errores y negándose inicialmente a retirar sus publicaciones, algo que acabaría admitiendo ante todas las evidencias acumuladas y tras reafirmarse RIKEN en sus conclusiones en un segundo informe [5], tras el recurso presentado por la investigadora.

Las alteraciones y manipulaciones encontradas son múltiples y diversas, y pueden encontrarse fácilmente en la profusa información que sobre este caso hay en Internet. Además, *Nature*, en su nota editorial anunciando la retirada de los artículos [6] ha decidido mantener el acceso *online* a los mismos, por lo que cualquiera puede comprobar estas manipulaciones. Solamente me referiré a un par de ejemplos, uno de cada trabajo, para subrayar la gravedad de las mismas. En el panel "I" de la figura 1 del artículo en *Nature*, la figura central en la que pretendidamente se demuestra la obtención de células STAP a partir del tratamiento ácido de esplenocitos, que representa un gel de electroforesis de agarosa, con análisis de DNA genómico de diversas células mediante PCR, el carril que contiene el control positivo fue añadido posteriormente, a partir de otro gel, y ajustado para dar a entender, falsamente, que la imagen correspondía a un mismo gel y a un solo experimento. En su defensa, Haruko Obokata apunta, sorprendentemente, que ignoraba que no podían manipularse las figuras de esta manera y que lo hizo para ilustrar mejor el mensaje que quería transmitir en esa figura.

En relación a la carta en *Nature*, el segundo de los trabajos publicados, donde se detallaba la contribución de las STAP cells en la generación de quimeras y la transmisión de su genotipo mediante línea germinal, los análisis genéticos posteriores han demostrado que se usaron células distintas a las descritas [7]. El investigador Teruhiko Wakayama, responsable del segundo trabajo y famoso por sus múltiples trabajos en embriología

molecular y, en particular, por haber clonado ratones por vez primera en 1998 [8], remitió a Haruko Obokata una línea de ratones con el gen indicador GFP integrado en el cromosoma 18. Obokata preparó, supuestamente, STAP cells a partir de esplenocitos de dichos ratones y se las devolvió de nuevo a Wakayama, para que éste realizara los experimentos de generación de quimeras con ellas y demostrara su capacidad de colonizar todos los tejidos del embrión en desarrollo, incluida la línea germinal. Sin embargo, a posteriori, Wakayama constató, con ayuda de laboratorios independientes especialistas en análisis genéticos, que las células que Obokata le había retornado tenían el gen indicador GFP en el cromosoma 15, siendo por lo tanto de una procedencia distinta a la esperada y descrita en las publicaciones. Esta inesperada constatación por parte de Wakayama le reafirmó en su voluntad de retirar los trabajos, siendo uno de los primeros co-autores en solicitarlo. Por su parte, Obokata, argumentó, a través de su abogado, que no era posible dicha mezcla o error. De cualquier manera, solamente esta alteración/error/manipulación, lo que quiera que haya sido, es más que suficiente para retirar los dos artículos inmediatamente y supone un descrédito total a los experimentos publicados y pone en serias dudas que las células STAP hayan podido existir alguna vez.

Esta desgraciada y triste historia tiene, en mi opinión, solamente un aspecto positivo y una lección. Tardamos dos años (2004-2006) [9] en conocer que los artículos publicados por el científico surcoreano Woo Suk Hwang sobre células troncales pluripotentes humanas eran fraudulentos. En esta ocasión apenas cinco meses han mediado entre la publicación y la retirada de los trabajos publicados, ante la presión de la comunidad científica y la evidencia de las alteraciones. La lección que podemos obtener, todos, como miembros de la comunidad científica, es que no todo vale en ciencia, que cualquier experimento debe ser realizado y finalmente descrito de acuerdo a los estrictos criterios del método y la ética científicos, y que cuando se descubren hallazgos sorprendentes, inesperados y extraordinarios no menos extraordinarios, impecables y convincentes deben ser las evidencias que hay que aportar para demostrarlos.

Finalmente, una nota resumen de todo lo acontecido. Creo que cometeríamos un grave error si simplificáramos todo este monumental des-engaño de las células STAP y lo limitáramos a la conducta inadecuada y totalmente reprochable de Haruko Obokata. Co-responsables de este despropósito son los investigadores co-autores y/o autores principales de estos trabajos, quienes creyeron los experimentos presentados por su joven colaboradora, resultando engañados, aunque debieron

haber supervisado, monitorizado, comprobado y revisado las evidencias presentadas por esta investigadora, habiendo podido detectar las alteraciones incluidas en los manuscritos antes de ser remitidas a su publicación. Co-responsables son también, en parte, los centros de investigación e instituciones involucradas, al no haber funcionado los mecanismos de formación ética y respeto a las normativas internas de investigación, que claramente se incumplieron en este caso. Y, por último, co-responsable es la revista *Nature* [10], a través de los editores y revisores involucrados, quienes debieron haber detectado igualmente estas alteraciones antes de aceptar publicar estos resultados, por sorprendentes y potencialmente importantes que pudieran parecer.

*"Yoshiko Sasai acabó suicidándose el 5 de Agosto de 2014, colgándose en las escaleras del propio centro Riken CDB en Kobe, probablemente incapaz de aguantar la presión y apesadumbrado por el caso."*

## BIBLIOGRAFÍA

1. Obokata H., Wakayama T., Sasai Y., et al. *Stimulus-triggered fate conversion of somatic cells into pluripotency*. *Nature* 2014, 505(7485): 641-7.
2. Obokata H., Sasai Y., Niwa H., et al. *Bidirectional developmental potential in reprogrammed cells with acquired pluripotency*. *Nature* 2014, 505(7485):676-80.
3. Paul Knoepfer Lab Stem Cell Blog: <http://www.ipscell.com/>
4. Conclusiones de la investigación interna sobre este caso encargada por RIKEN <http://www3.riken.jp/stap/ef1document1.pdf>
5. Respuesta de RIKEN al recurso presentado por Haruko Obokata. <http://www3.riken.jp/stap/e/p2document14.pdf>
6. [http://www.nature.com/news/stap-retracted-1.15488?WT.ec\\_id=NATURE-20140703](http://www.nature.com/news/stap-retracted-1.15488?WT.ec_id=NATURE-20140703)
7. <http://www.nature.com/news/gene-tests-suggest-acid-bath-stem-cells-never-existed-1.15425>
8. Wakayama T., Perry A.C., Zuccotti M., et al. *Full-term development of mice from enucleated oocytes injected with cumulus cell nuclei*. *Nature* 1998, 394(6691): 369-74.
9. [http://www.sciencemag.org/site/feature/misc/webfeat/hwang2005/science\\_statement.pdf](http://www.sciencemag.org/site/feature/misc/webfeat/hwang2005/science_statement.pdf)
10. <http://www.nature.com/news/research-integrity-cell-induced-stress-1.15507>



sociedad española  
para las ciencias  
del animal de laboratorio

## PRINCIPIOS ÉTICOS EN INVESTIGACIÓN Y DOCENCIA CON MODELOS ANIMALES

1

SE DEBE EVITAR EL USO DE ANIMALES CUANDO EXISTA UN MÉTODO ALTERNATIVO QUE PROPORCIONE RESULTADOS SATISFACTORIOS.



[www.secal.es](http://www.secal.es)