



Integridad profesional en la investigación biomédica

Sofía Salas Ibarra

Centro de Bioética, Facultad de Medicina
Clínica Alemana Universidad del Desarrollo



Declaración inicial

- Los contenidos de esta presentación y las opiniones expresadas son de mi exclusiva responsabilidad y no representan las opiniones o políticas del Centro de Bioética de la UDD ni las del Depto. de Ética del COLMED.
- No trabajo para la industria farmacéutica o de servicios médicos, ni he recibido financiamiento directo de éstos.



Justificación ética de la investigación en salud humana

- Perspectiva de generar el conocimiento y los medios necesarios para **proteger y promover la salud** de las personas.
- **Resultados confiables** que permitan tomar decisiones que repercutan en la salud de las personas y comunidades.
- PERO estos valores **no están por sobre** la protección y respeto a la dignidad de los individuos.

La noticia bioética de actualidad!

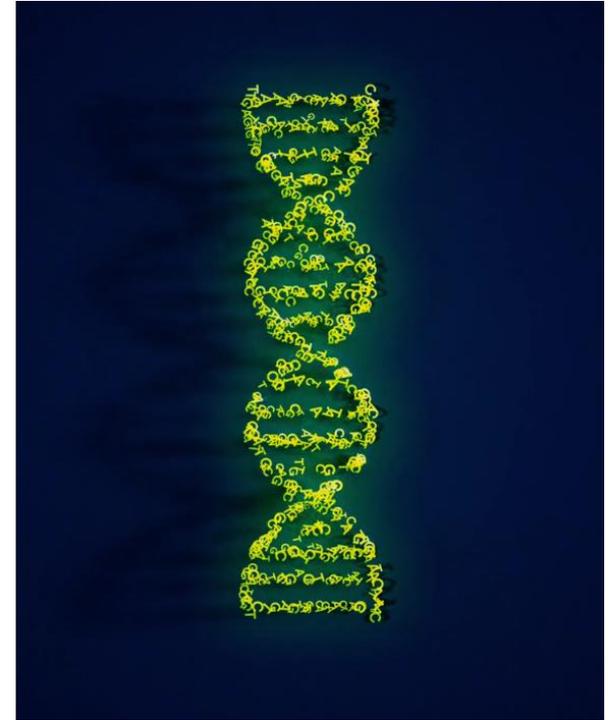
IN THE LAB

Claim of CRISPR'd baby girls stuns genome editing summit

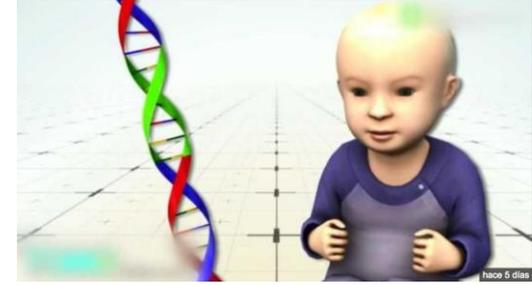
By SHARON BEGLEY @sxbegle / NOVEMBER 26, 2018



ADOBE



En síntesis



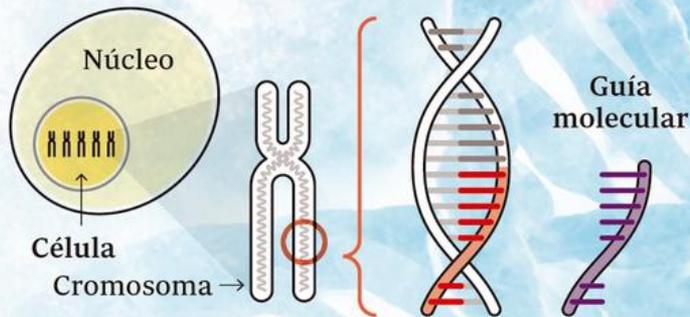
- Parejas infértiles, a quienes el Dr. He les ofreció hacerles FIV sin costo, accedieron a que se realizara edición génica de sus embriones, para hacerlos resistentes al VIH.
- Usó técnica CRISPR CAS9, para desactivar uno de los genes que requiere el VIH para entrar a las células.

Edición de ADN usando CRISPR

Edición de ADN

La nueva técnica permite borrar, añadir o cambiar genes. Trabaja como la función «buscar y reemplazar» de un procesador de texto. Detecta los genes mutados y los elimina

- 1 Se le añade a la célula un complejo enzimático que contiene: una guía molecular, copia de ADN sano y una enzima cortadora de ADN

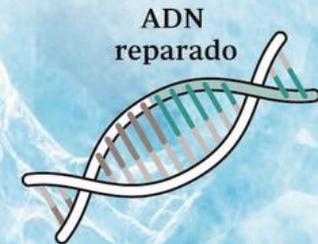


- 2 Una molécula sintética sirve de guía para localizar la parte afectada del ADN

Enzima cortadora de ADN



- 3 Una enzima se encarga de recortar el extracto defectuoso

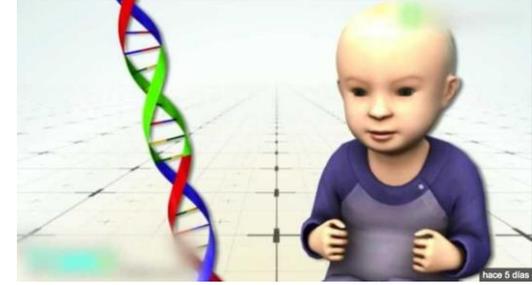


- 4 Se reemplaza por una copia sana del extracto de ADN



La modificación genética la herederá su descendencia

Dos hipótesis:



Hipótesis I

- Este “experimento” es real y se logró la edición génica, naciendo dos niñas que traspasarán el cambio genético a futuras generaciones.
- Investigador antepone su interés por sobre el bienestar y seguridad del sujeto de investigación.

Hipótesis II

- Posibilidad que sea un fraude, el experimento no fue realizado.
- Esto tiene importantes consecuencias para la investigación biomédica.



Problemas con la hipótesis I

Los experimentos sí se hicieron!

Qué hace ética una investigación?



- Valor social
- Validez Científica
- Justa selección
- Balance R/B
- Revisión Independiente
- Consentimiento Informado
- Respeto por los participantes
- Colaboración

Crterios de E. Emanuel (interdependientes).

¿Qué entendemos por valor social?

- **Quiénes** serán beneficiados:
 - Por participar en la investigación?
 - Por sus resultados?
- **Cuál** sería el potencial beneficio para ellos?
- Cómo podríamos disminuir potenciales impactos negativos?

El valor social de este expto.



- Los embriones (y luego las niñas), eran sanas y no requerían esta terapia.
- Consecuencias para ellas:
 - Serán monitoreadas de por vida.
 - Los efectos serán traspasados a las futuras generaciones.
- De resultar la técnica, podrían protegerse de una forma de entrada del VIH, pero no de todas.

El valor social de este expto.



- Existen formas más seguras de protección al VIH; ellas no estaban expuestas al riesgo.
- Cuáles serían las consecuencias para la sociedad de tener a unos pocos privilegiados inmunes al VIH, pero que podrían contagiar a 3eros?
- Obliga a preguntarnos si el “enhancement” debe ser permitido (distinto a “terapia”) y cómo debe ser regulado.

Validez científica



- Capacidad del estudio para generar información confiable y válida.
- Los estudios deben preservar un nivel científico alto para mantener la integridad del esfuerzo de investig. y su capacidad para cumplir con su función social.
- Hasta la fecha no se conoce el protocolo preciso ni hay certeza de que el experimento resultó.
- Resultados fueron conocidos por la prensa, antes de revisión por pares.

Selección justa participantes



- Plantea como pregunta la **asignación o distribución de los beneficios** de la investigación *versus* la **carga** que soportarán los voluntarios.
- Es dudoso que las niñas obtengan real beneficio que compense los riesgos.
- Distinto sería si se hubiese experimentado con embriones humanos portadores de enf. Genética letal.

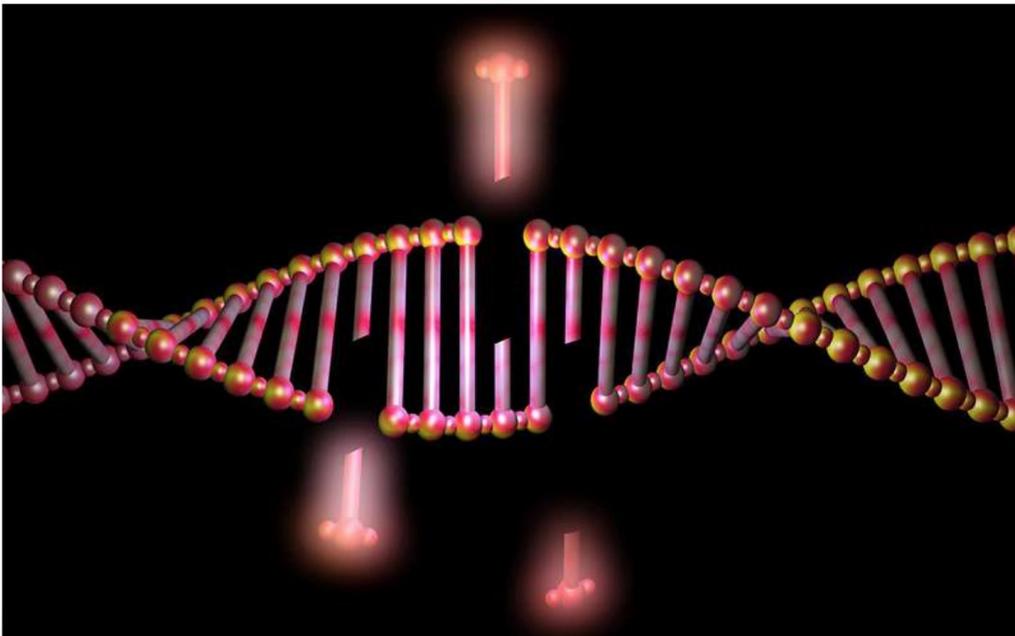
Balance R/B favorable



- Sujetos humanos no deben ser dañados.
- La investigación debe maximizar posibles beneficios, y minimizar posibles daños.
- Requiere evaluación sistemática de R/B.
- Embriones humanos sanos.
- Si bien padre era portador de VIH, virus indetectable al momento de la FIV.
- Existen otras formas de prevenir VIH. Se inactivaría una puerta de entrada, no la única.

Técnica aún en etapa experimental

CRISPR gene editing is not quite as precise and as safe as thought



Junto con “cortar” el DNA en puntos específicos y repararlo, se ha visto que CRISPR causa deleciones o rearrreglos de letras, de variada longitud en un 20% de las cels.

Riesgo de cáncer a largo plazo.

Riesgo contraer otras enf (Fiebre del Nilo).

Existe consenso que aún no debe usarse en embriones humanos con fines reproductivos.

Consentimiento informado válido

- Información suficiente
- Capacidad para consentir
- Voluntariedad



Las parejas eran infértiles y se les ofreció FIV gratuita a cambio de este “tratamiento”. Se desconoce qué se les informó en el documento de consentimiento.

Necesidad revisión por CEC



- Todos los proyectos de investigación deben ser aprobados por CEC.
- Los proyectos aprobados deben cumplir con los códigos internacionales, leyes nacionales y normas institucionales.
- Univ. China no estaba al tanto de los experimentos ni los aprobó.
- Moratoria internacional para usar la técnica con fines reproductivos, por afectar futuras generaciones.

Chinese University 'Shocked' By Researcher's Report of First CRISPR Gene-Edited Human Babies



A Chinese researcher claims that he helped make the world's first genetically edited babies

Time.com Nov 26, 2018

Declaración oficial

Southern University of Science and Technology Statement On the Genetic Editing of Human Embryos Conducted by Dr. Jiankui HE

Nov 26, 2018 Latest News

Se informa por la prensa!

On November 26, 2018, the Southern University of Science and Technology (hereafter SUSTech or the University) was informed through media news reports that Dr. Jiankui HE (who has been on no-paid leave from February 2018 through January 2021) released a public announcement that he has carried out genetic editing on human embryos.

The University was deeply shocked by this event and has taken immediate action to reach Dr. Jiankui HE for clarification. Dr. Jiankui HE's previous affiliation, the Department of Biology (hereafter the Department) called an emergency meeting of the Department Academic Committee.

Based on the information collected by the time of this release, SUSTech hereby wishes to make the following preliminary statement:

1. The research was conducted outside of the campus and was not reported to the University or the Department. The University and the Department were unaware of the research project and its nature.
2. The SUSTech Department of Biology Academic Committee believes that Dr. Jiankui HE's conduct in utilizing CRISPR/Cas9 to edit human embryos has seriously violated academic ethics and codes of conduct.
3. All research conducted at SUSTech is required to abide by laws and regulations, and comply with international academic ethics and codes of conduct.

The University will call for international experts to form an independent commission to investigate the event and report to the public.

La investig no fue reportada!

Considera que se violaron los códigos de conducta y no se cumplió con las regulaciones vigentes



Problemas con la hipótesis II

Los experimentos son falsificados!

Otras historias de fraude

El engaño de la clonación humana de Hwang Woo-suk

- El científico coreano hizo creer al mundo en 2004 que había conseguido clonar células madre embrionarias por primera vez



El propio científico admitió haber falsificado algunos datos de sus investigaciones. El caso del “doctor clon”, provocó numerosas reacciones y perjudicó la investigación en células madres embrionarias.

Dos importantes artículos:

Science. 2004 Mar 12;303(5664):1669-74. Epub 2004 Feb 12.

Evidence of a pluripotent human embryonic stem cell line derived from a cloned blastocyst.

Hwang WS¹, Ryu YJ, Park JH, Park ES, Lee EG, Koo JM, Jeon HY, Lee BC, Kang SK, Kim SJ, Ahn C, Hwang JH, Park KY, Cibelli JB, Moon SY.

+ Author information

REPORT

Patient-Specific Embryonic Stem Cells Derived from Human SCNT Blastocysts

Woo Suk Hwang^{1,2,*}, Sung Il Roh³, Byeong Chun Lee¹, Sung Keun Kang¹, Dae Kee Kwon¹, Sue Kim¹, Sun Jong Kim³, Sun Wo...

+ See all authors and affiliations

Science 17 Jun 2005:
Vol. 308, Issue 5729, pp. 1777-1783
DOI: 10.1126/science.1112286

Terminaron siendo un fraude

Erratum in

Science. 2005 Dec 16;310(5755):1769.

Retraction in

Editorial retraction. [Science. 2006]

Expression of concern in

Editorial expression of concern. [Science. 2006]

Luego de investigación, se demostró que los autores tuvieron conducta inapropiada, [al fabricar los datos](#).

“the editors of *Science* feel that an immediate and [unconditional retraction](#) of both papers is needed. We therefore retract these two papers and advise the scientific community that the results reported in them are deemed to be [invalid](#)”.

Harvard Calls for Retraction of Dozens of Studies by Noted Cardiac Researcher

Some 31 studies by Dr. Piero Anversa contain fabricated or falsified data, officials concluded. Dr. Anversa popularized the idea of stem cell treatment for damaged hearts.



Dr. Piero Anversa, affiliated with the Harvard Medical School, above, and Brigham and Women's Hospital in Boston, departed in 2015 following questions about his research.

Hattanas Kumchai, via Getty Images

A prominent heart researcher formerly at Harvard Medical School and Brigham and Women's Hospital in Boston fabricated or falsified data in 31 published studies that should be retracted, officials at the institutions have concluded.

Fabricó o falsificó datos de 31 estudios.

The scientist, Dr. Piero Anversa produced research suggesting that damaged heart muscle could be regenerated with stem cells, a type of cell that can transform itself into a variety of other cells.

Although other researchers were skeptical, Dr. Anversa's work led to the formation of start-up companies to develop new treatments for heart attacks and stroke, and inspired a clinical trial funded by the National Institutes of Health.

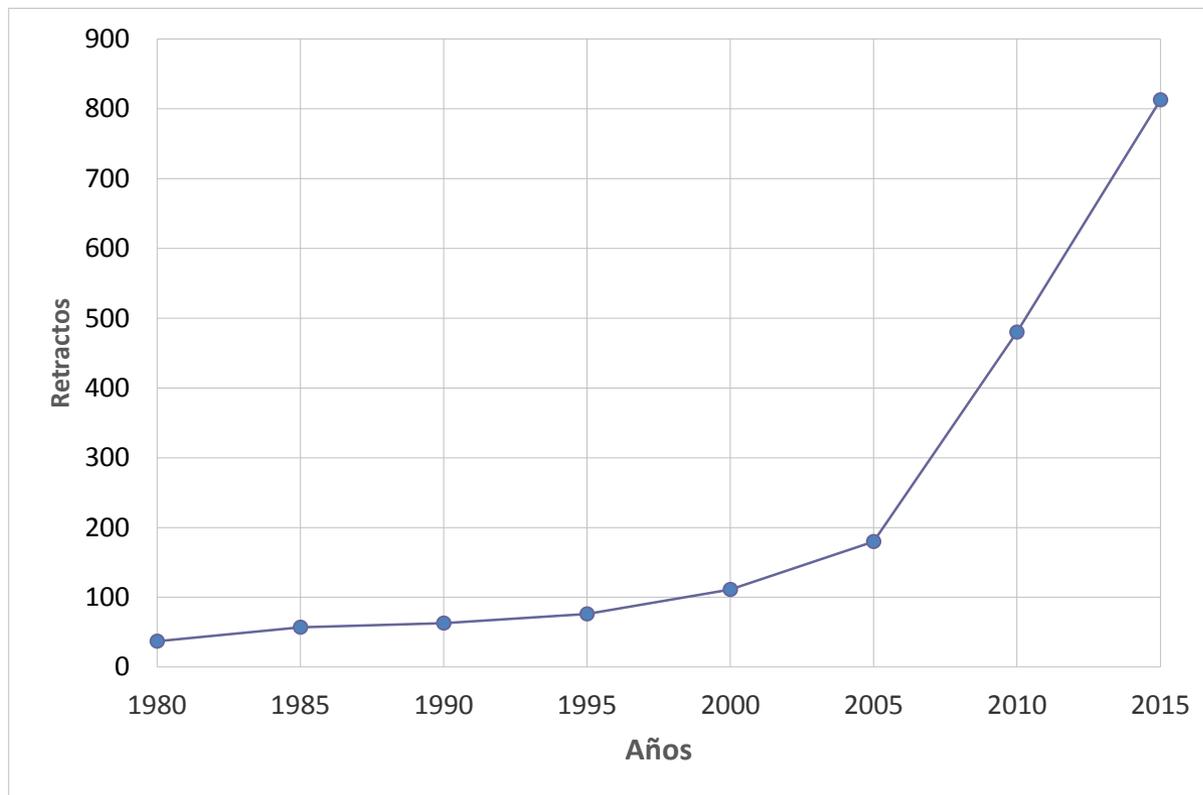
“A couple of papers in the field are almost unheavily questioned.”

Los estudios no pudieron ser replicados, pero estimularon creación de empresas para implementar la tecnología.

cardiovascular research at the Gladstone Institutes in San Francisco. “It is a lab's almost entire body of work, and therefore almost an entire field of research, put into question.”

Pone en cuestionamiento todo un campo de investig.

Evolución de los Retractos

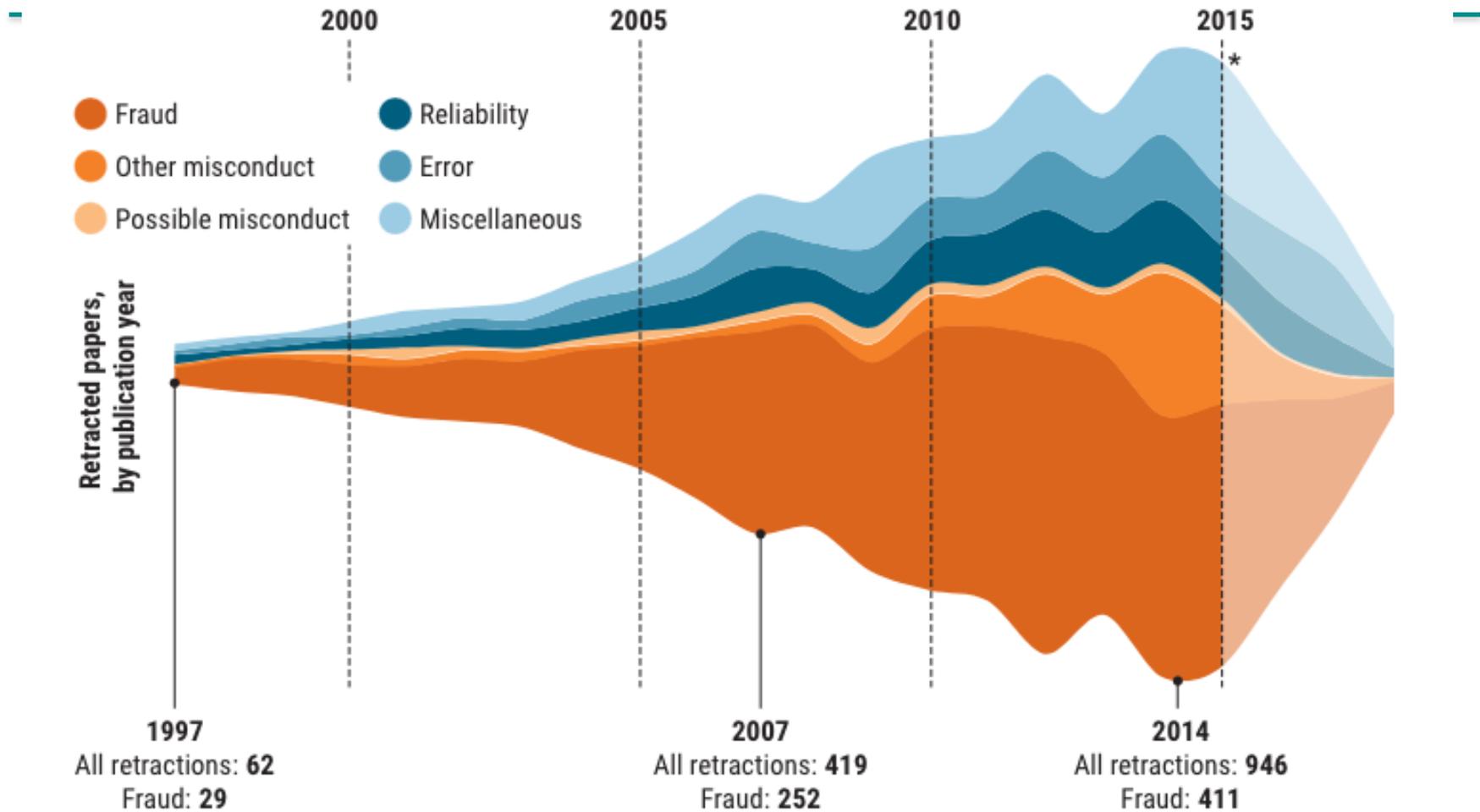


Qué esconde el mundo sumergido de los retractos?



The burden of misconduct

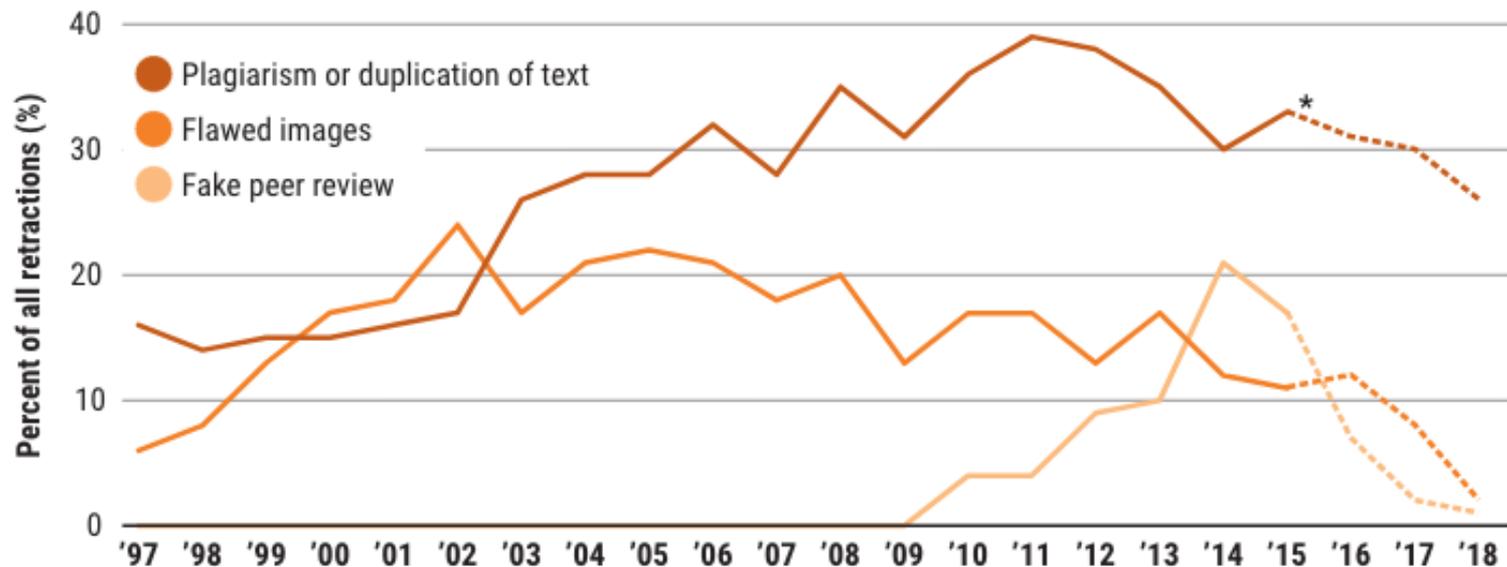
The majority of retractions have involved scientific fraud (fabrication, falsification, and plagiarism) or other kinds of misconduct (such as fake peer review).



El problema del plagio y duplicación

Changing infractions

The proportion of retractions involving plagiarism of text—stealing someone else’s or duplicating one’s own—has risen; one cause appears to be the introduction in 2004 of iThenticate, an internet-based plagiarism detection service. Fake peer reviews occur when authors give journals email addresses that they control, allowing them to review their own manuscripts. Flawed images include instances of intentional manipulation and of error.



*Retraction numbers appear to decline after 2015, but are almost certainly incomplete; journals typically take several years to publish retractions.

Consecuencias de estas faltas a la integridad

- Resultados fraudulentos ponen a pacientes en riesgo.
- Se pierden recursos en tratamientos innecesarios.
- Se vulnera el “fair play” de la carrera académica.
- Se pierde la fe pública en la investigación.

Comment

Retraction—Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children

The Editors of The Lancet ^a

 Show more

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60175-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60175-4)

[Get rights and content](#)

Refers to

AJ Wakefield, SH Murch, A Anthony, J Linnell, DM Casson, M Malik, M Berelowitz, AP Dhillon, MA Thomson, P Harvey, A Valentine, SE Davies, JA Walker-Smith

RETRACTED: Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive de...

The Lancet, Volume 351, Issue 9103, 28 February 1998, Pages 637-641

 [Download PDF](#)

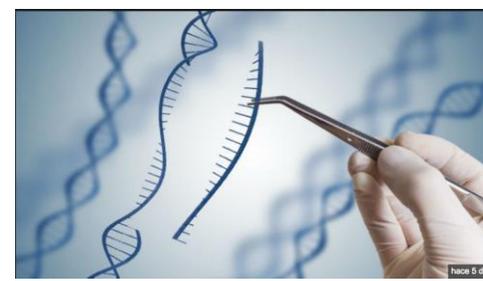
Importantes consecuencias generó el falso trabajo de Wakefield, que relacionó el autismo con las vacunas.

Conclusiones



- Conducta ética responsable de los IR es fundamental para contribuir a la confianza pública en la investigación.
- Importante que los mecanismos de control (CEC, pautas institucionales) funcionen para así proteger a los sujetos que participan en ésta.

Conclusiones



- Comunidad científica internacional debe dar garantías que cuando se traslada la investigación desde el laboratorio a su aplicación en humanos, se haga de manera responsable.
- Debe existir fuerte sanción a aquellos que violan los principios éticos de la investigación en seres humanos, incluyendo a los que hacen fraude.



¡Gracias!
sofiasalas@udd.cl



Retraction rate levels off

Although the number of retractions ballooned after 1997, the percentage of all papers retracted rose more slowly and leveled off after 2012.



*The rate appears to decline after 2015, but numbers are almost