

ESPORULACIÓN

en micobacterias: ¿Nuevo paradigma o fraude científico?

Oriani, D.S.¹; Oriani, A.S.²

Resumen: Este artículo intenta evidenciar mediante el análisis de dos publicaciones referidas a la esporulación en micobacterias, la necesidad de mantener la rigurosidad en la aplicación del método científico y la importancia del trabajo real de los evaluadores y editores de las revistas científicas para evitar el fraude a tal punto que llegue a confundirse con el establecimiento de un nuevo paradigma.

Palabras claves: fraude, nuevo paradigma, publicaciones científicas.

Sporulation in mycobacteria: New paradigm or scientific fraud?

Abstract: This article shows the need to maintain rigueur in applying the scientific method through the analysis of two publications on the topic of mycobacterium sporulation. It also shows the importance of the evaluators and editors of scientific magazines real work to avoid the fraud and confusion in establishing a new paradigm.

Key words: fraud, new paradigm, scientific publications.

Introducción

Pocas veces cuando se lee una noticia del mundo de la ciencia se instaura una amenaza en nuestros conocimientos científicos. La duda y la controversia se acentúan aun mas cuando se comprueba que la publicación proviene de universidades de muchísimo renombre, como lo es en este caso puntual la Universidad de Uppsala en Suecia o como en muchos otros ejemplos publicados en revistas de alto impacto tales como Science o Nature, que han sufrido numerosas retractaciones por parte de la comunidad científica (Bär, 2014). Esta publicación pretende resaltar la importancia de la rigurosidad en la evaluación de los resultados de ensayos científicos tanto de los autores como de los editores, para evitar posibles fraudes o falsos paradigmas tomando como ejemplo una publicación referida a la esporulación en micobacterias.

El género *Mycobacterium* caracterizado por ser bacilos ácido alcohol resistentes, aerobios de crecimiento lento, con alto contenido de G-C, comprende numerosas especies entre ellas el agente etiológico de la tuberculosis en el humano y animales, la lepra y un grupo muy numeroso de

1 Facultad de Ciencias Veterinarias, UNLPam.

2 Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, UNS.

especies, algunas potencialmente patógenas y otras saprofitas (Kazda *et al.*, 2009). Uno de los interrogantes que nos ofrecen estos microorganismos es la capacidad de acompañar a la humanidad desde tiempos remotos como casi ningún otro microorganismo; evidencia de esto son los hallazgos de lesiones compatibles con tuberculosis en momias egipcias, los relatos bíblicos referidos a la lepra, la peste blanca en la edad media, así como la asociación de la tuberculosis en el renacimiento y la edad moderna con personalidades de la cultura (Waksman, 1964).

En la actualidad, la tuberculosis sigue siendo una de las enfermedades de mayor impacto en los sistemas de salud, tal es así que en el año 2013 se registraron 9 millones de enfermos de tuberculosis en el mundo, de los cuales el 16,6% murieron (OMS, 2013). En los últimos años se ha incrementado el número de aislamientos de otras especies de micobacterias tanto en individuos inmunodeprimidos como inmunocompetentes. Dichas afecciones son conocidas como micobacteriosis y obedecen en general a la práctica de tratamientos cosmetológicos como la mesoterapia y tatuajes realizados en ambientes sin las condiciones de asepsia necesarias, o por la aplicación de productos no controlados por la autoridad competente (Cooksey *et al.*, 2004; Herreros *et al.*, 2009; Kennedy *et al.*, 2012).

Una característica distintiva de las infecciones por micobacterias, específicamente *M. tuberculosis* es la capacidad que presentan estos microorganismos de persistir asintomáticamente por largos períodos en el hospedador y posteriormente causar enfermedad. Esto se debe a la permanencia de las micobacterias en el centro de la lesión granulomatosa, donde prevalecen las condiciones de anaerobiosis y acidez. Resulta difícil comprender la sobrevivencia de estas bacterias aerobias en un ambiente tan hostil. Algunos autores atribuyen dicha latencia o estado de dormancia a la expresión de genes que intervienen en la respiración anaeróbica de las micobacterias (Maulén, 2011). Otros asignan la adaptación a las condiciones de hipoxia presentes en los granulomas a las proteínas de unión al ADN micobacteriano (Kunisch *et al.*, 2012). En algunas situaciones como consecuencia de la agresividad de la respuesta del hospedador se produce la licuefacción del centro del granuloma, restableciéndose las condiciones aeróbicas necesarias para activar el metabolismo micobacteriano, multiplicarse y culminar con una tuberculosis clínica que en algunos casos puede lograr diseminarse (Dannenberg, 1991).

En un intento de explicar el estado de dormancia en la patogenia de la tuberculosis Ghosh *et al.* (2009) de la Universidad de Uppsala publicaron un artículo en la revista *PNAS*, donde afirmaron que algunas especies de

micobacterias contenían esporas similares a las producidas por las especies del género *Bacillus*. Los autores trabajaron principalmente con *M. marinum*, de crecimiento relativamente rápido con un tiempo de duplicación de 4 - 6 horas. En cultivos viejos de *M. marinum* observaron formas que se asemejaban a las esporas tanto en su morfología y resistencia, así como en la acumulación de ácido dipicolínico (molécula asociada con esporas de especies de *Bacillus*). *Estas supuestas esporas, una vez expuestas a un medio de cultivo fresco, germinaban en células vegetativas y volvían nuevamente a la fase estacionaria a través de la formación de la endospora. También describieron estas estructuras en cultivos viejos de M. bovis y de M. tuberculosis.* Además, afirmaron que los genomas de algunas micobacterias, incluido el de *M. tuberculosis*, contenían homólogos de genes importantes para la esporulación.

Cuando este artículo se divulgó, la comunidad científica comenzó a cuestionarse la posibilidad de estar frente a un nuevo paradigma científico que permitiría comprender los interrogantes antes planteados sobre el estado de dormancia.

Es oportuno recordar que el término paradigma científico obedece al historiador y filósofo de la ciencia Thomas Kuhn (1922-1996), quien lo define como el conjunto de realizaciones científicas reconocidas universalmente que, proporcionan modelos de problemas y soluciones a una comunidad científica, durante cierto tiempo (Kuhn, 1977). El término paradigma está constituido por supuestos teóricos, leyes y técnicas de aplicación que deben adoptar los científicos dentro de una determinada comunidad científica. Según el pensamiento de Kuhn el progreso de la ciencia no procede de manera acumulativa, sino que es debido a revoluciones científicas en las cuales un nuevo paradigma deroga a otro anterior (Chalmers, 1999).

Es posible aplicar el pensamiento de Kuhn respecto al interrogante de la persistencia micobacteriana en el hospedador como una situación de crisis científica, generada por la dificultad para encontrar una explicación debido a que según los conceptos de Kuhn el fracaso persistente en la resolución de las dificultades, así como la acumulación de problemas y la afectación de los fundamentos del paradigma existente, conducen a un sentimiento de pérdida de fe, descontento e inseguridad en el mismo (Gaeta y Gentile, 1998).

Se puede decir entonces, que el estado de crisis en la ciencia es la oportunidad para pasar de un paradigma a otro mejor, siendo esta transición esencial para el progreso de la ciencia. Es decir que en esta etapa, el progreso surge a través de las revoluciones y no a través del conocimiento acumulativo.

Sin “revoluciones”, la ciencia quedaría aferrada a un solo paradigma y no progresaría más allá de él, lo que para Kuhn constituiría un grave defecto.

La conversión consolidada a un nuevo paradigma se lleva a cabo porque el nuevo modelo permite resolver las dificultades que el tradicional no resolvía. El nuevo paradigma enmarcará la actividad científica normal, hasta que tropiece con dificultades y salga a la luz otro modelo que lo opaque. El desarrollo de una ciencia se fundamenta en una sucesión cíclica de períodos de tradición (ciencia normal) eslabonados por rupturas no acumulativas (crisis y revolución) que son condiciones previas y necesarias para el nacimiento de nuevos modelos (Chalmers, 1999).

Sin embargo en esta oportunidad el supuesto nuevo paradigma no ha podido establecerse ya que a pocos meses de la aparición del artículo de Ghosh *et al.* en 2009, la misma revista científica, publica un artículo de Traag *et al.* (2010) donde refutan las evidencias de Ghosh, basándose en 5 consideraciones.

Primeramente lugar hacen mención a que las endosporas siempre se han informado en los grupos de bacterias Gram-positivas (Firmicutes) de bajo contenido de G + C (géneros *Bacillus* y *Clostridium*), pero no en el grupo de alto contenido en G + C como son los actinomicetes al que pertenece el género *Mycobacterium*.

En segundo lugar Traag *et al.* llevaron a cabo el análisis de la secuencia del genoma para la producción de endosporas y para la resistencia al calor por *M. marinum* tanto *in vitro* como en un modelo en rana. El análisis de secuencia del genoma reveló la ausencia de ortólogos de cualquiera de los genes para la formación de endospora.

En tercer término, los autores cuestionaron la sorprendente similitud de la micrografía electrónica publicada por Ghosh *et al.* referida a micobacterias esporuladas con una endospora de *B. subtilis* madura dentro de una célula madre.

En cuarto lugar, los autores no detectaron la presencia de endosporas por microscopía ni mediante los ensayos de resistencia al calor en los cultivos viejos de *M. marinum*.

Por último no pudieron recuperarse unidades formadoras de colonias resistentes al calor en las ranas leopardo infectadas crónicamente con *M. marinum*, lo que resulta en una infección asintomática, que recuerda a los seres humanos infectados con *M. tuberculosis* y *M. bovis* entre otros, concluyendo que es poco probable que la “latencia” de las micobacterias se deba a la esporulación propuesta por Ghosh *et al.*

\ Discusión y Conclusiones \

Se desconocen las razones que condujeron a Ghosh *et al.*, así como a tal prestigiosa revista a publicar dicho artículo, supuestamente después de haber sido sometido a una rigurosa evaluación, la cual debería haber previsto el impacto que causaría tanto en la comunidad científica como el efecto desprestigianete que ocasionaría para el grupo de autores, de comprobarse la irrepitibilidad de los resultados. Actualmente es reconocido que tanto en las universidades como en los institutos de investigación existe una mayor exigencia en la producción científica, mayor difusión de los trabajos y más necesidad de reconocimiento y promoción personal. Los científicos dependen de una buena reputación para seguir recibiendo apoyo y fondos, y la misma depende en parte que las publicaciones científicas sean efectuadas en revistas de alto impacto.

Bekinschtein, investigador del Instituto de Biología Celular y Neurociencias de la Facultad de Medicina de la UBA expresa que como el sistema “publish or perish” (publica o perece) seguirá existiendo, quizás las ciencias biomédicas deberían adoptar un sistema de repositorio de datos “crudos”, abierto a toda la comunidad científica. “Así, sería mucho más difícil que una manipulación estadística o una falsificación de datos pase desapercibida” (Bär, 2014).

En los Estados Unidos existe la Office of Research Integrity (ORI) que se encarga de la evaluación ética de los proyectos y trabajos de investigación. Se han creado además Programas de Conducta de Investigación Responsable (RCR), así como programas informáticos como el “Cross Check” que está dirigido a comparar los textos que se envían a publicar con los ya existentes, con el fin de detectar plagios o utilizaciones indebidas de trabajos anteriores (Tudela y Aznar, 2013) .

Si bien el mundo científico no está ajeno a las conductas de los seres humanos, tanto el fraude como aquellos comportamientos alejados de la rectitud moral y ética no deberían ni siquiera rozar las investigaciones y sus resultados, y coincidiendo con el pensamiento del filósofo argentino Mario Bunge el mayor daño del fraude científico es social, debido a que consiste en la depreciación de la confianza, no sólo dentro de la comunidad científica, sino también en el seno del público (Bunge, 2000).

\ Bibliografía \

- Bär, N. 2014. La ciencia se retracta: crece el número de errores y fraudes. *La Nación* 9 Junio 2014.
- Bunge, M. 2000. El fraude científico. *La Nación* 23 octubre 2000.
- Chalmers, A. 1999. ¿Qué es esa cosa llamada Ciencia? 3^{ra} Ed. Siglo XXI, Madrid.
- Cooksey, R; de Waard, J; Yakrus, M; Rivera, I; Chopite, M; Toney, S; Morlock, G; Butler, W. 2004. *Mycobacterium cosmeticum* sp. a novel rapidly growing species isolated from a cosmetic infection and from a nail salon. *Int J Syst Evol Microbiol.*, 54(6): 2385-2391.
- Dannenber, A. 1991. Delayed-type hypersensitivity and cell-mediated immunity in the pathogenesis of tuberculosis. *Inmunol. Today* 12:228.
- Gaeta, R y Gentile N. (1998). Thomas Kuhn: De los Paradigmas a la Teoría Evolucionista Editorial, Eudeba (1^a.ed).
- Ghosh, J; Larsson, P; Singh, B; Pettersson, F; Islam, N; Sarkar, S; Dasgupta, S; Kirsebom, L. 2009. Sporulation in mycobacteria. *PNAS .US A.* 106(26): 10781–10786.
- Herreros, F; Velho, P; De Moraes, A; Cintra, M. 2009. Cutaneous atypical mycobacteriosis after ultrasound hydrolypoclasia treatment. *Dermatol Surg*; 35(1):158-60.
- Kazda, J; Pavlik, I; Falkinham III, J; Hruska, K. 2009. *The Ecology of Mycobacteria: Impact on Animal's and Human's Health.* Springer Dordrecht Heidelberg London New York.
- Kennedy, B; Bedard, B; Younge, M; Tuttle, D; Ammerman, E; Ricci, J; Doniger, A; Escuyer, V; Mitchell, K; Noble-Wang, J; O'Connell, H; William, A; Lanier, W; Katz, L; Betts, R; Gail Mercurio, M; Scott, G; Lewis, M; Goldgeier, M. 2012. Outbreak of *Mycobacterium chelonae* Infection Associated with Tattoo Ink. *N Engl J Med.*, 367:1020-1024.
- Kuhn T. (1977) La estructura de las revoluciones científicas. Editorial: Fondo de cultura económica.
- Kunisch, R; Kamal, E; Lewin, A. (2012). The role of the mycobacterial DNA-binding protein 1 (MDP1) from *Mycobacterium bovis* BCG in host cell interaction. *BMC Microbiology*, 12:165, on line.
- Maulén, N.P. (2011). Factores de virulencia de *Mycobacterium tuberculosis* *Rev Med Chile* 139: 1605-1610.
- OMS (2013) <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/es/>.
- Traag, B; Driksb, A; Stragienc, P; Bitterd, W; Broussarde, G; Hatfuelle, G; Chuf, F; Adamsf, K.; Ramakrishnanf, L; Losicka, R. (2010). Do mycobacteria produce endospores? *PNAS* 107(2): 878-881.
- Tudela, J; Aznar, J. (2013). ¿Publicar o morir? El fraude en la investigación y las publicaciones científicas. *Persona y bioética* 17 (1), on line.
- Waksman, S. (1964). *La conquista de la tuberculosis.* Ed. Hobbs-sudamericana.