



## BOAS PRÁTICAS

# Desvios no labirinto da doença de Alzheimer

Autora de artigo da *Nature* que teve mais de 2,5 mil citações reconhece adulteração de imagens e pede retratação

**A** controvérsia em torno de um artigo que indicou uma possível causa da doença de Alzheimer, publicado em 2006 na revista *Nature*, deve ter um desfecho em breve com a retratação do estudo. A autora principal do *paper*, a neurocientista Karen Ashe, pesquisadora da Escola Médica da Universidade de Minnesota, em Minneapolis, nos Estados Unidos, reconheceu que o trabalho contém imagens adulteradas de resultados de testes *western blot*, método usado na biologia molecular para identificar proteínas, e anunciou ter pedido à *Nature*, juntamente com outros autores, que cancele sua publicação.

Em postagens no site PubPeer, Ashe sustentou que o problema nas figuras não afeta as conclusões do estudo e disse ter solicitado à revista primeiramente uma nota de correção, mas, como os editores acharam a solução insuficiente, o pedido de retratação se tornou “a única opção disponível para nós”. Em 2022, quando os problemas com o artigo vieram à tona, os editores da revista anexaram uma nota ao *paper* alertando os leitores de que as alegações estavam sendo investigadas e recomendando cautela ao usarem os resultados.

A retratação, uma vez confirmada, poderá desencadear cancelamentos ou correções de vários outros trabalhos. Isso porque a *paper* teve até hoje mais de 2,5 mil citações, ou seja, foi mencionado no texto e nas referências de ao menos 2,5 mil artigos. De acordo com o site Retraction Watch, que monitora retratações, seria a primeira vez que um estudo com tamanho número de citações é removido dos registros científicos.

A doença de Alzheimer é uma moléstia neurodegenerativa, que causa seis em cada 10 casos de demência e usualmente surge a partir dos 65 anos. O sintoma inicial costuma ser uma perda de memória recente, mas com o tempo evolui para dificuldades de linguagem, desorientação, alterações de comportamento e perda de controle das funções do corpo. Segundo os resultados do estudo do grupo de Karen Ashe, um peptídeo beta-amiloide denominado A $\beta$ \*56 foi encontrado em camundongos geneticamente modificados que desenvolviam um transtorno degenerativo muito semelhante ao Alzheimer.

Essa classe de peptídeo forma placas entre neurônios que são consideradas um dos marcadores de Alzheimer, ainda que tais aglomerados também sejam encontrados em pessoas que não manifestam a moléstia. O trabalho mostrou, ainda, que camundongos saudáveis que receberam injeções de A $\beta$ \*56 passaram a ter déficits de memória. Há muito tempo se busca, sem sucesso, um tratamento seguro e eficiente capaz de agir nessas placas para controlar ou reverter a doença. O artigo da *Nature* repercutiu porque parecia ter encontrado um alvo específico para o desenvolvimento de fármacos, o que até hoje não aconteceu.

Os problemas com o *paper* foram levantados no final de 2021 pelo neurocientista Matthew Shrag, da Universidade Vanderbilt, nos Estados Unidos, que investigava uma outra suspeita de má conduta relacionada à pesquisa da doença de Alzheimer. Ele foi contratado por um advogado para analisar artigos que embasaram o desenvolvimento de um medicamento experimental contra a enfermidade, o Simufilan, da empresa Cassava Sciences, que parece melhorar a cognição de pacientes ao reparar uma proteína capaz de bloquear os depósitos de peptídeos beta-amiloides no cérebro.

O advogado representava dois clientes, ambos neurocientistas, que viam falhas e fraudes nas pesquisas sobre o medicamento e fizeram operações de “venda a descoberto”, nas quais lucrariam caso as ações da Cassava caíssem. Em sua investigação, Shrag encontrou imagens duplicadas ou alteradas em diversos artigos relacionados ao fármaco. Dois desses *papers* foram retratados e está em curso uma investigação sobre uma possível manipulação de dados coordenada pelo Departamento de Justiça dos Estados Unidos, mas os ensaios clínicos do Simufilan, com mais de 400 pacientes, iniciados há três anos, não foram interrompidos.

Ao analisar a literatura científica sobre a enfermidade, o neurocientista observou que havia relatos sobre problemas também em outros estudos e o nome de um pesquisador chamou a atenção por aparecer em vários *papers* com imagens suspeitas: o francês Sylvain Lesné, da Universidade de Minnesota, que se incorporou ao grupo de Karen Ashe em 2002 como estagiário de pós-doutorado e hoje é líder de seu laboratório. Lesné é o primeiro autor do artigo da *Nature*, tendo sido responsável pela coleta de dados e imagens, enquanto Karen Ashe é a autora principal ou correspondente – seu nome é o último que aparece na lista. Lesné, que não se pronunciou sobre o caso, é o único dos sete autores do *paper* que não concordou com o pedido de retratação encaminhado à revista.

Uma investigação sobre o caso feita pela revista *Science* ampliou as dúvidas sobre a produção científica do grupo. Pesquisadores que tentaram reproduzir os resultados do artigo da *Nature* questionaram se a proteína A $\beta$ \*56 poderia ser mesmo detectada e obtida conforme foi descrito na publicação, colocando em dúvida se o efeito observado pode ser atribuído a ela. Karen Ashe sustenta que as conclusões do estudo são robustas. Recentemente, ela publicou um artigo na revista *iScience* em que afirma ter alcançado os mesmos resultados do trabalho de 2006.

Como a doença tem um elevado custo social e atinge com intensidade países desenvolvidos onde a expectativa de vida é maior, a pesquisa sobre ela atrai financiamento e mobiliza uma grande comunidade de cientistas. Segundo Shrag, as dificuldades de alcançar a cura ou o controle da enfermidade decorrem das suas características complexas e não têm relação com os casos de má conduta. Mas o neurocientista sustenta que os desvios éticos podem atrapalhar os esforços para combater a doença. O prejuízo se traduz em desperdício de dinheiro e de recursos humanos alocados para tentar replicar pesquisas fraudulentas.

Em outro caso recente de má conduta, foram retratados quatro artigos publicados pelo grupo de um especialista em Alzheimer, Domenico Praticò, da Universidade Temple, na Pensilvânia, Estados Unidos – três dos *papers* tinham indícios de manipulação de imagens e um evidências de autoplágio. Praticò está processando um ex-estudante de pós-graduação, a quem atribui a manipulação das imagens.

A microbiologista Elisabeth Bik, especialista em adulteração de imagens científicas (*ver* Pesquisa FAPESP n° 310), disse ao site Medscape Medical News que os episódios de fraude e manipulação de imagens em estudos sobre Alzheimer parecem ser um efeito colateral indesejado das recompensas, tais como bolsas, prestígio e dinheiro para pesquisa, oferecidas a quem publica trabalhos de impacto acerca da enfermidade. “Há falsas esperanças sendo dadas a pacientes de Alzheimer e a suas famílias”, afirmou. ■

Fabrcio Marques

## Fornecedora de animais para pesquisa paga multa recorde por maus-tratos a beagles

**A** empresa Envigo, uma das principais fornecedoras de animais para pesquisa nos Estados Unidos, declarou-se culpada por violar leis de bem-estar animal e de saneamento do país e reconheceu que tratou de forma negligente milhares de cães da raça beagle em um criadouro em Cumberland, no estado da Virgínia. “Ficamos aquém dos nossos padrões de bem-estar animal e ambiental e pedimos desculpas ao público pelos danos causados pela nossa conduta”, informou, em um comunicado, a Inotiv, controladora da Envigo.

Os responsáveis pela empresa fizeram um acordo na Justiça para pagar US\$ 35 milhões em multas, indenizações e investimentos na melhoria de instalações. Esse valor inclui uma multa de US\$ 11 milhões por negligência com os beagles – a mais alta já aplicada no país com base na Lei de Bem-estar Animal – e de outros US\$ 11 milhões por lançamento

em rios do esgoto não tratado do criadouro de cães. Também serão destinados mais de US\$ 13 milhões em projetos de defesa do bem-estar animal. A Envigo vai pagar US\$ 1,1 milhão à Força-tarefa de Combate aos Animais da Virgínia, US\$ 1,9 milhão à Humane Society dos Estados Unidos e US\$ 3,5 milhões à National Fish and Wildlife Foundation. A empresa ainda assumiu o compromisso de investir US\$ 7 milhões na modernização de seus criadouros.

Em 2022, uma operação do Departamento de Justiça dos Estados Unidos apreendeu 4 mil cães em instalações sujas e superlotadas da empresa em Cumberland. Antes do resgate, o Serviço de Inspeção de Saúde Animal e Vegetal do Departamento de Agricultura havia identificado uma série de irregularidades no criadouro, como condições insalubres, eutanásia de cães sem anestesia, cadelas mal alimentadas amamentan-

do filhotes e a morte de mais de 300 animais por “causas desconhecidas”. “Há registros de 25 filhotes que morreram por exposição ao frio, de larvas encontradas na comida de cachorro e de animais com problemas de saúde sem receber tratamento”, disse Lindsay Hamrick, diretora da organização não governamental Humane Society. Também havia queixas sobre a incompetência de um veterinário encarregado de tratar e fazer cirurgias em cães, que a Envigo se recusava a substituir.

O resgate causou comoção e mobilizou voluntários e entidades de defesa dos animais para encontrar lares para os animais. Alguns cães chegaram a ser adotados por personalidades públicas, como o príncipe Harry, do Reino Unido, que vive nos Estados Unidos, e o governador do estado de Nova Jersey, Phil Murphy. A Envigo fechou as instalações em Cumberland e não cria mais beagles.

## Pesquisador aposentado se diz discriminado em acordo para publicação em acesso aberto

**U**m professor emérito da London School of Economics (LSE) criticou os acordos para publicação de artigos científicos em acesso aberto celebrados por editoras e universidades do país por discriminarem pesquisadores aposentados como ele. Patrick Dunleavy, um especialista em políticas públicas, tem 72 anos. Ele trabalhou durante 45 anos como pesquisador na LSE e como executivo da editora da instituição, até se aposentar em novembro do ano passado, mas decidiu manter a atividade acadêmica. Há alguns meses, submeteu um artigo para publicação na revista *Political Quarterly*, mas foi alertado de que teria que pagar do próprio bolso uma taxa de publicação de £ 2,3 mil, o equivalente a mais de R\$ 15 mil. Isso porque, como ele não pertence mais aos quadros da LSE, não está coberto pelo acordo a partir do qual universidades financiam a publicação em acesso aberto de artigos de seus pesquisadores. Esse acordo foi celebrado entre o Joint Information Systems Committee, uma organização ligada a universidades do Reino Unido, e editoras como a Wiley, responsável pela *Political Quarterly*.

Dunleavy disse à revista *Times Higher Education* que seus trabalhos têm relevância. Ainda são lidos por pesquisadores e gestores de políticas públicas e foram incluídos na produção científica da LSE apresentada ao Research Excellence Framework, o sistema de avaliação de pesquisa do Reino Unido. Segundo ele, pesquisadores eméritos ainda podem contribuir para a academia e muitos querem seguir publicando. Por isso, considera injusto receber tratamento diferente dos colegas na ativa.

### CONTEÚDO EXTRA

Conhece a nossa newsletter de integridade científica?



Entre no QR Code para assinar nossas newsletters

