

SFAM ST-dagarna Nyköping 11 oktober 2024

Fuskarna

Om Macchiarinis och andras svek mot vetenskapen

Kjell Asplund

Professor emeritus i medicin, Umeå Universitet



- Vem blir fuskare och varför?
- I vilka miljöer frodas fusket?
- Vilka är offren?
- Vad kan göras för att stävja fusket?

Visselblåsare I Macchiarinisaken

2011



Pierre Delaere
Belgisk ÖNH-professor

2014



Matthias Corbaccio, Oscar Simonson,
Thomas Fux, Karl-Henrik Grinnemo
Thoraxkirurger och IVA-läkare,
KI och Karolinska universitetssjukhuset

2015



Johan Thyberg
Professor emeritus i
cell- och molekylär-
biologi, KI

Analys av svenska fall av visselblåsare

(socialtjänst, skola, sjukvård, kyrka)

- Före visslandet: Pålitlig, duktig medarbetare
Efter: Besvärlig, inkompetent, illojal
- Hälften har utsatts för repressalier: isolering, rykten, ändrade arbetsuppgifter
- Slutar ofta med att visselblåsaren säger upp sig
- Närmaste arbetsledarens reaktion avgörande

Hedin & Månsson: Socialvetenskaplig Tidskrift nr 3-4 2008: 276-294

Hur kunde de fyra visseblåsarna I Macchiariniärendet lyckas?

- Solid dokumentation av fusk, 6 artiklar
- Vetenskaplig ansats (etikgodkännande)
- Anmälde sina observationer till flera instanser (KI, Läkemedelsverket, Centala etikprövningsnämnden, Lancet)
- Draghjälp av media (New York Times, Uppdrag Granskning)



Tre typer av allvarligt forskningsfusk

- **Fabricering**
- **Förfalskning**
- **Plagiering**

Articles

Tracheobronchial transplantation with a stem-cell-seeded bioartificial nanocomposite: a proof-of-concept study

Philip Jongsomjit¹, Evren Aki¹, Silvio Bagutti¹, Per-Olof Börjesson¹, Billi Koojaly¹, Claire Gervais¹, Oskar Eriksson¹, Tomas Gullberg¹, Sylvia Le Guyader¹, Gert Nilsson¹, Ola Hermanson¹, Jan Erik Jula¹, Bertil Lindqvist¹, Tobias Lillja¹, Jan Liska¹, Tom Luedde¹, Wiktoria Lundin¹, Guido Christoph Raderburg², Stefan Seidenblad³, Tölgy Székely⁴, Emma Watz⁵, Alexandre Sefidari⁶, Paolo Macchiarini¹

Summary
Background: Tracheal tumours can be surgically resected but most are an inoperable size at the time of diagnosis. Therefore, new therapeutic options are needed. We report the clinical transplantation of the tracheobronchial airway with a stem-cell-seeded bioartificial nanocomposite.
Methods: A 36-year-old male patient, previously treated with debulking surgery and radiotherapy, presented with recurrent primary cancer of the distal trachea and main bronchi. After complete tumour resection, his airway was replaced with a tailored bioartificial nanocomposite previously seeded with autologous bone marrow mesenchymal cells via a bioreactor for 36 h. Postoperative granulocyte colony-stimulating factor (granulocyte colony-stimulating factor and epoetin beta [40000 U]) were given over 14 days. We undertook flow cytometry, scanning electron microscopy, confocal microscopy, epigenetics, multiplex, miRNA, and gene expression analysis.
Findings: We noted an extracellular matrix-like coating and proliferating CD105+ subpopulation in the scaffold after the reseeded and bioreactor process. There were no adverse events, and the patient was asymptomatic and tumour-free 5 months after transplantation. The bioartificial nanocomposite has patent anatomies, lined with a vascularised mesothelium, and was covered by nearly healthy epithelium. Postoperatively, we detected a mobilisation of peripheral cells displaying typical mesenchymal stromal cell phenotype, and upregulation of epoetin receptors, antiapoptosis genes, and miRNAs. miR-449 stem-cell markers. These findings, together with increased levels of regenerative-associated plasma factors, strongly suggest stem-cell homing and cell-mediated wound repair, extracellular matrix remodelling, and neovascularisation of the graft.
Interpretation: Tailor-made bioartificial nanocomposites can replace complex airway defects. The bioactive reseeded process and pharmacological modulation of specific and graft-specific regeneration and tissue protection are key factors for successful clinical.
Funding: European Commission, Knut and Alice Wallenberg Foundation, Swedish Research Council, StratRegyn, Vinnova Foundation, Ragn Sörensen, Clinica, EU Network of Excellence, Swedish Cancer Society, Centre for Biosciences (The Life Sciences Unit), and UCL Business.
Introduction
 Primary tracheobronchial tumours are neoplastic lesions characterised by a high mortality rate. The gold standard treatment of these lesions is surgical resection with preservation of the airway. However, epidemiological studies have shown that, because of difficulties in the definitive diagnosis, most patients with primary malignant tracheobronchial tumours present with local inoperable disease (exceeding 4 cm or >50% of the total tracheal length) and are, therefore, treated with palliative measures. For these patients, prognosis is poor with a reported 5-year survival rate of about 5%. Moreover, because safe reconstruction of the trachea is not possible, even in patients with operable tumours, the proportion of complete tumour resection is less than 60%.¹ This outcome would be greatly improved if a trachea substitute with similar anatomical, physiological, and biomechanical properties of the native trachea were available.
 In 2008, we reported the first fully tissue-engineered tracheal transplantation with a non-immunogenic decellularised human donor trachea reseeded with bone-marrow-derived mesenchymal stem cells (MSCs) and respiratory cells.² However, this approach is limited by the shortage of donor organs of an appropriate size and has other disadvantages (webappendix p 5). As a result, an alternative, tailor-made synthetic tracheal scaffold is an urgent clinical need. We report the clinical transplantation of the tracheobronchial airway in a patient with recurrent primary trachea cancer, with use of a tailor-made artificial scaffold seeded *ex vivo* with mesenchymal cells (MNCs)³ and a growth factor-induced endogenous stem cells mobilisation.
Methods
The recipient
 Webappendix pp 2–9 provides a detailed description of the methods. A 36-year-old man presented in May 2011, at the Karolinska University Hospital (Huddinge, Sweden) with stridor, cough, and respiratory difficulties. The patient, previously treated elsewhere with tumour

Nov 29, 2013, URL: 1003-2014
 Published Online
 November 26, 2013
 DOI:10.1016/S2468-2667(13)60750-7
 This online publication has been certified by the peer review process. This version of the article has not undergone final proof. The final corrected version of the article is available at [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667\(13\)60750-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667(13)60750-7). The article first appeared online in *Lancet* on March 8, 2014. The second corrected version appeared in *Lancet* on March 30, 2014.
 See Comment page 1037
 Advanced Center for Translational Regenerative Medicine (7, Department 102), Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden
 Prof P Macchiarini, MD, Cell and Gene Therapy Centre, Department of Medicine, Division of Neurology (3, A5102, T Sub, 19-0), Department of Medicine and Laboratory Medicine (3, M4105, E 102) MG, Center for Biosciences, Department of Biosciences and Health Innovation (3, Uppsala) MG, Prof V Jongsomjit, PhD, German Centre for Regenerative Biology for Regenerative Medicine, Department of Neuroscience (2, Hannover) PhD, T Lillja, MD, Department for Clinical Science, Intervention and Technology (3, Uppsala) MG, Department of Cell and Molecular Biology (3, Uppsala) MD, and European Airways Institute (3, Uppsala) MD, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; Division of Cell, Issue and Tissue (3, Uppsala) MD, Prof P Macchiarini, GeneVicon MD (3, Uppsala) MG, Vienna, Clinical Research Center (3, Uppsala) MD, Division of Pathology (3, Uppsala) MD, Department of Cardiothoracic Surgery and Anesthesiology (3, Uppsala) MD, Department of Radiology (3, Uppsala) MD, Division of Cell, Issue and Tissue (3, Uppsala) MD, and Department of Clinical Neurophysiology and Neurosurgery (3, Uppsala) MD

www.thelancet.com Vol 378 December 30, 2013 1937





Fuskbenägen personlighet

- Självupptagen (narcissistisk), uppblåst självbild
- Tar stora risker
- Besatt, beroende
- Vill motsvara omvärldens och tidens förväntningar





Engnestam/Umedalen:

”Stortävlingar fordrar storresultat. Det spelar väl ingen roll vem som kastade med den där lätta släggan. Huvudsaken att rekord sattes”

Ur Nordisk Familjeboks Sportlexikon:

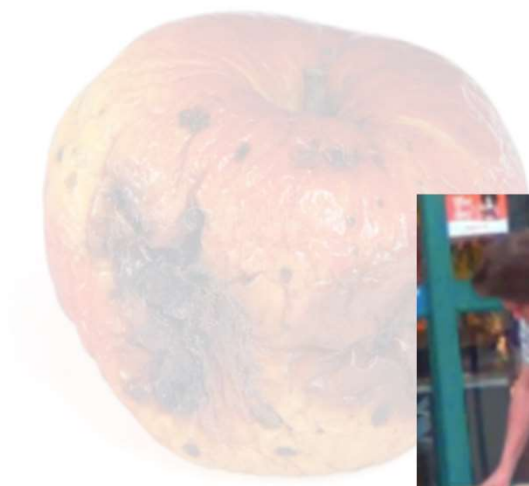
Umedalen gick lidelsefullt in för sin släggkastning, ville tillfredsställa publiken och nå toppresultat. [...] Hans ambition, energi och ärelystnad – i förening med svagt omdöme – kom honom att bryta mot idrottens omutliga krav på ärlighet.

Hur vanligt?

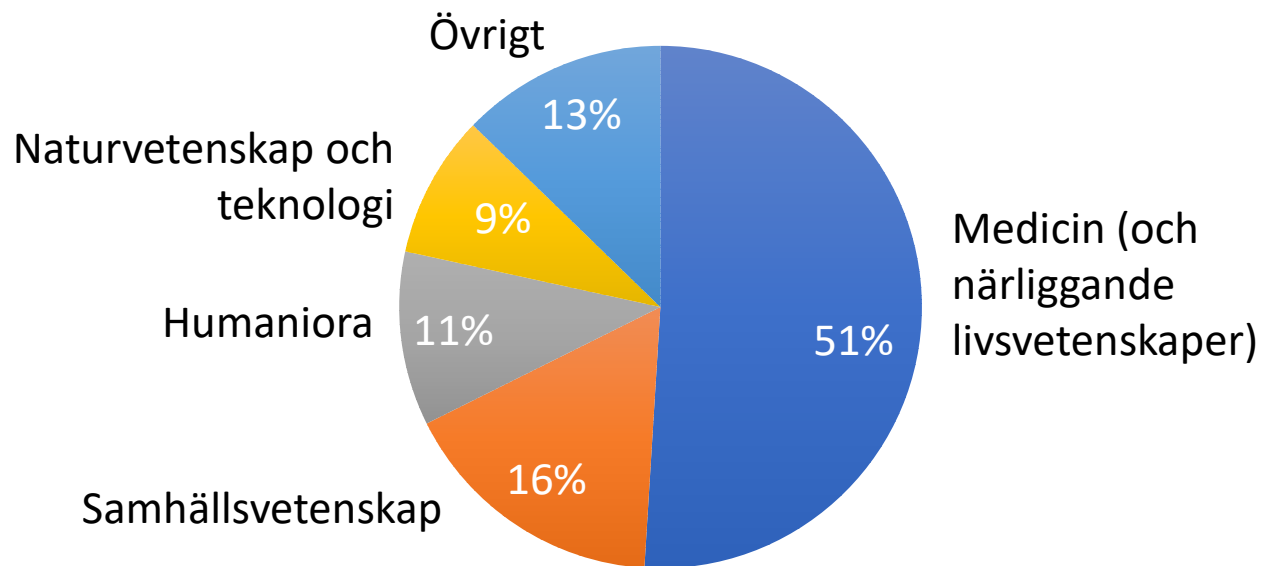
Tillbakadragna artiklar: 1-4 av 10 000

Har du själv fuskat? (anonyma enkäter): 1-2 %

Kollega som fuskat? (anonyma enkäter): 7-14 %

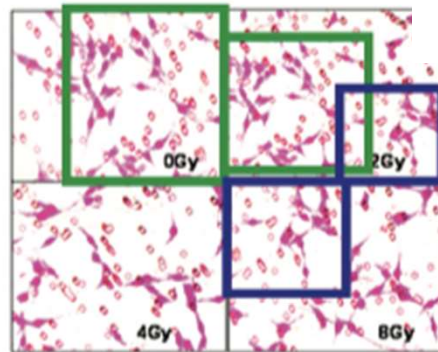
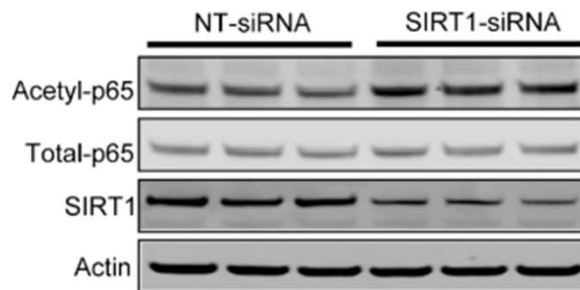


Oredlighet i svensk forskning 2002-2013 (kartlagd via vad som publiceras i media)



Data från Andersson U. Fusk och förtroende. SOM-institutet och Göteborgs universitet. SOM-rapport 2014:27

Bildmanipulation – särskilt omfattande fuskgenre



Låt fantasin visa
vägen.

isa

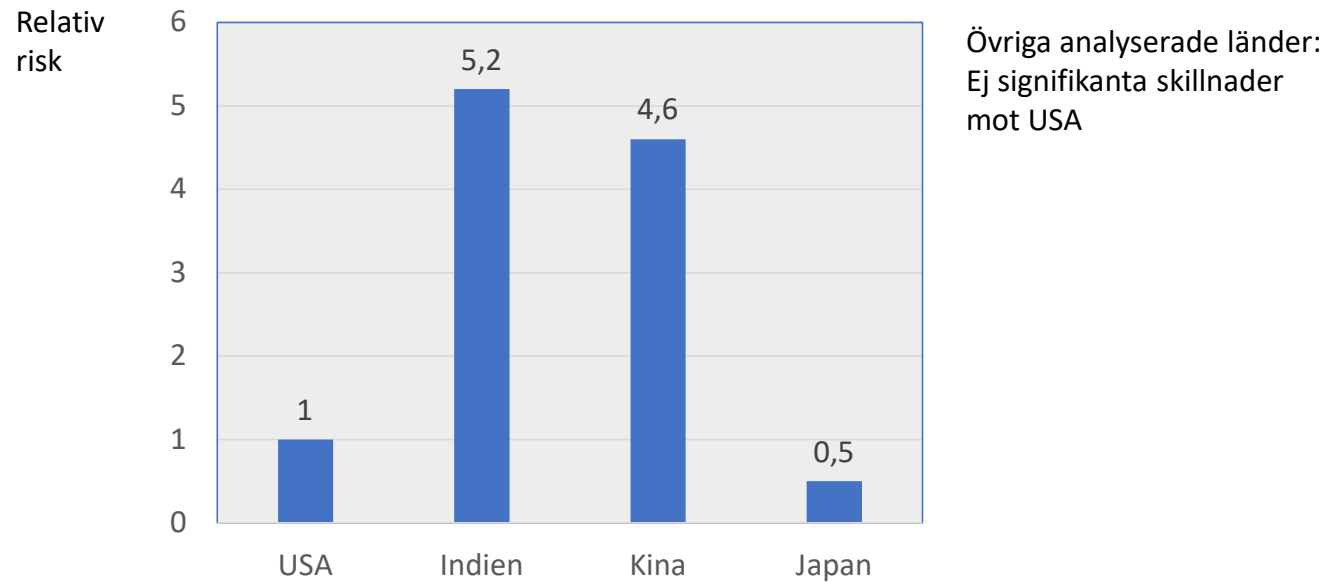


20 621 artiklar i 40 vetenskapliga tidskrifter 1995-2014:
3,6% manipulerade/tveksamma bilder

Bik & al.: mBio 2016



Risk för oredlig forskning (bildduplicering) i artiklar från olika länder (endast statistiskt signifikanta skillnader)



FINANCIAL TIMES

27 mars 2023

**China's fake science industry:
how 'paper mills' threaten
progress**

Risk för oredlig forskning: Global studie av bildduplicering

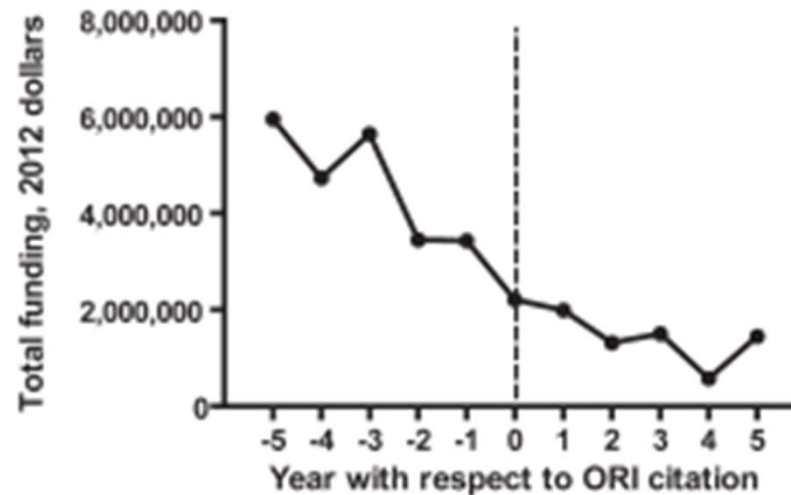
Variabel	Risk
Kön	Män = kvinnor
Akademisk kultur	“Tysk” > “Angloamerikansk”
Nationell lagstiftning	Saknas > finns
Förf-teamets storlek	Litet team > stort
Internationellt multicentersamarbete	Ökad risk

Fanelli et al. Sci Eng Ethics 2019;25:771-789

Fanelli et al. PLOS One 2022;17:0255334

En av många drivkrafter I forskningsmiljön: Publish or perish

USA: NIH-finansiering före resp efter det att fusket offentliggjorts



Stern, Casadevall,
Steen, Fang:
eLife 2014;e02956.

Kina och Sydkorea: Personlig ekonomisk ersättning för publikationer = ökad risk för forskningsoredlighet, gäller särskilt högproduktiva yngre forskare från lågprestigeuniversitet. Inga sådana samband i länder där ersättningen går till institutionerna (Fanelli et al. PLOS One 2022;17:0255334).

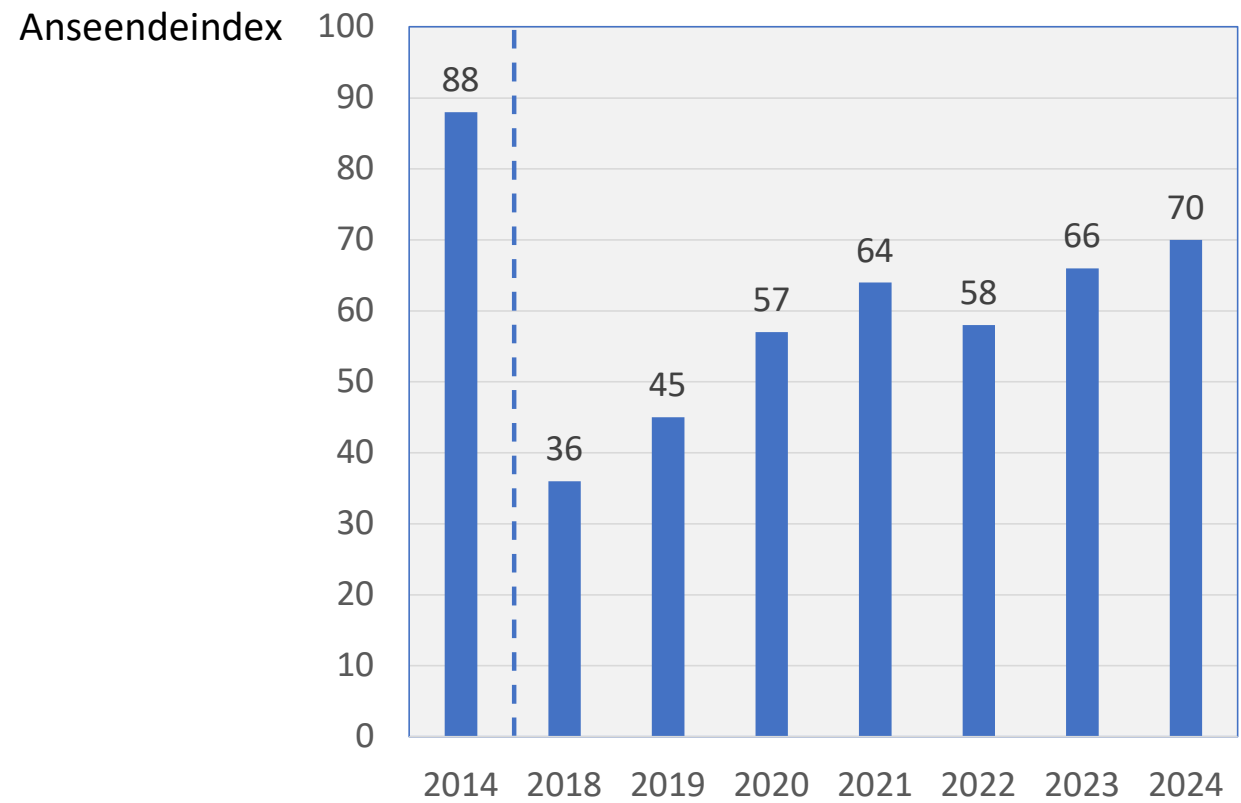
Vilka är offren?

- Forskaren själv + medarbetare, både seniora och juniora
- Institutioner
- Visselblåsare
- Klinisk forskning: patienter
- Folkhälsan
- Vetenskapen i stort, inklusive allmänhetens tillit

Vilka är offren?

- Forskaren själv + medarbetare, både seniora och juniora
- **Institutioner**
- Visselblåsare
- Klinisk forskning: patienter
- Folkhälsan
- Vetenskapen i stort, inklusive allmänhetens tillit

Karolinska Institutets anseende hos allmänheten 2014-2023



data från Sifo/Kantar/Verian

Vilka är offren?

- Forskaren själv + medarbetare, både seniora och juniora
- Institutioner
- **Visselblåsare**
- Klinisk forskning: patienter
- Folkhälsan
- Vetenskapen i stort, inklusive allmänhetens tillit

Vilka är offren?

- Forskaren själv + medarbetare, både seniora och juniora
- Institutioner
- Visselblåsare
- **Klinisk forskning: patienter**
- Folkhälsan
- Vetenskapen i stort, inklusive allmänhetens tillit

Plasmaersättningsmedlet HES (Hemohes®)



Joachim Boldt, tysk professor i anesthesiologi

Meta-analys av HES: När Boldts studier uteslöts var risken för njursvikt och död ökad med HES.

Nu 220 tillbakadragna artiklar (toppar listan)

Brittiska beräkningar: 200-300 extra dödsfall varje år i Storbritannien pga HES

Vilka är offren?

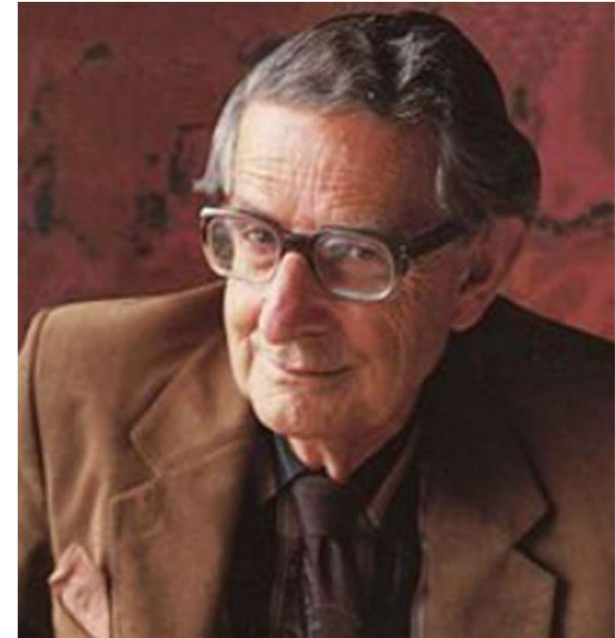
- Forskaren själv + medarbetare, både seniora och juniora
- Institutioner
- Visselblåsare
- Klinisk forskning: patienter
- **Folkhälsan**
- Vetenskapen i stort, inklusive allmänhetens tillit

Hans Eysenck (1916-1997)

Centralgestalt i psykologiforskningen
> 1600 vetenskapliga artiklar
c:a 80 böcker

Tobaksforskning:

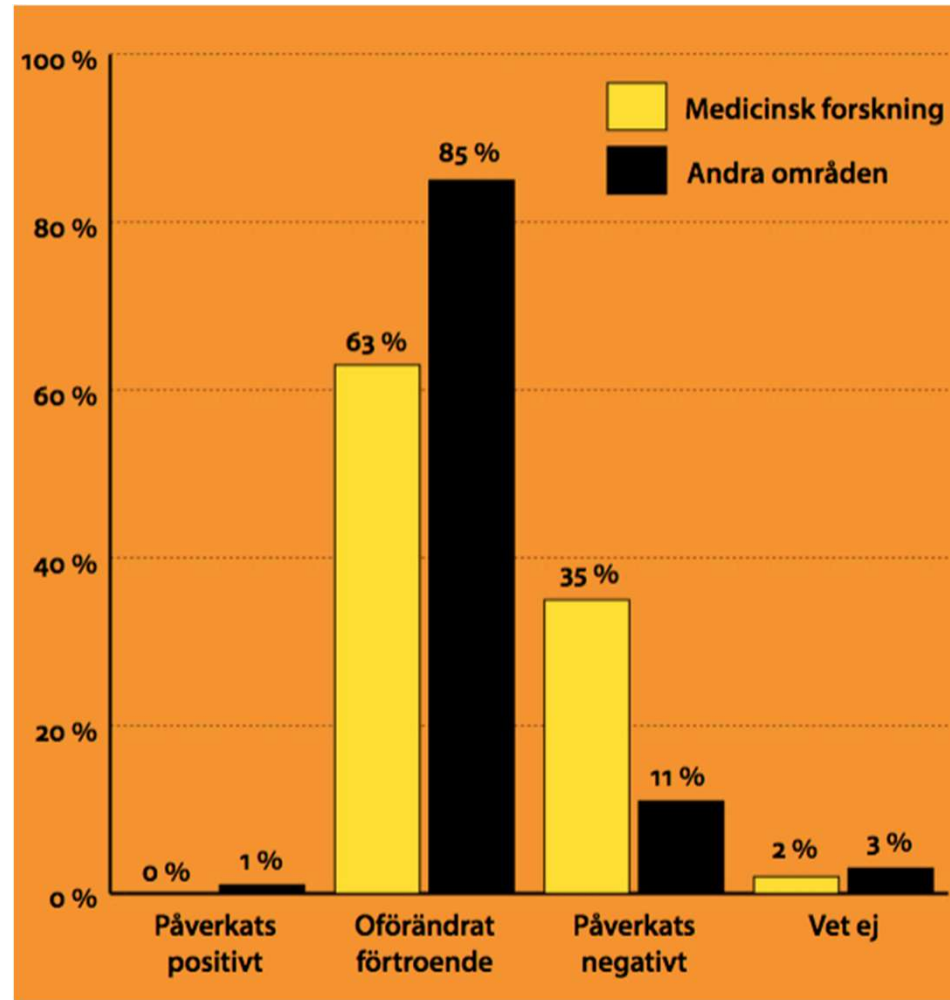
- Personlighetsfaktorer betyder 6 ggr mer än rökning för lungcancerrisken
- Psykoterapi reducerar risken till nära 0
- Stort genomslag i läroböcker och i marknadsföringen av cigaretter



Vilka är offren?

- Forskaren själv + medarbetare, både seniora och juniora
- Institutioner
- Visselblåsare
- Klinisk forskning: patienter
- Folkhälsan
- Vetenskapen i stort, inklusive allmänhetens tillit

Din tillit till forskningen: Har den påverkats av Macchiariniaffären?



Vetenskap och Allmänhet
Rapport 2016:4



Kampen mot oredlig forskning
handlar om kultur,
börjar i forskargruppen



Den europeiska kodexen för forskningens integritet
2017:
Oacceptabla beteenden ("parafraud")

Listar 14 oacceptabla beteenden, däribland ...

- Inte publicera resultat som inte bekräftar hypotesen
- Manipulera författarskap (inkl hedersförfattarskap)

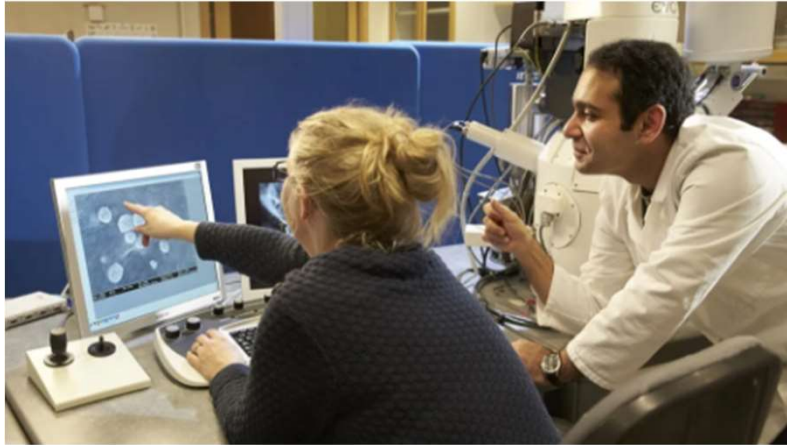
Misuse of Coauthorship in Medical Theses in Sweden

Gert Helgesson¹, Niklas Juth¹, Josephine Schneider¹,
Michael Lövtrub², and Niels Lvnøe¹

J Empirical Res Human res Ethics 2018;13:402

Enkäter till nydisputerade på medicinska fakulteter i Sverige

Vancouverregel som inte följts	2009 års enkät	2016 års enkät
Medförfattare har inte gjort betydande bidrag	30 %	39 %
Medförfattare har inte skrivit eller kritiskt reviderat artikeln	41 %	40 %
Medförfattare har inte slutgiltigt godkänt artikel för publicering	14 %	14 %
Brott mot någon av Vancouverreglerna	47 %	53 %
Brott mot alla Vancouverregler	9 %	8 %



Oacceptabla beteenden ("parafraud")



Den europeiska kodexen för forskningens integritet 2017

Listar 14 oacceptabla beteenden, däribland ...

- Överdriva betydelsen och den praktiska tillämpbarheten av forskningsresultat
- Inte slå larm om möjlig oredlighet som man får kännedom om
- Utan grund anklaga någon för fusk



... och ta tidiga signaler på oredlighet (och visselblåsare) på allvar!



SVERIGES
RIKSDAG



Nationellt

Lyssna Lättläst Teckenspråk

Sök på riksdager

Start Ledamöter & partier Utskotten & EU-nämnden Debatter & beslut Dokument & lagar

Start / Aktuellt / Ny lag för att främja god forskningssed och pröva oredlighet i forskning

Aktuellt

Ny lag för att främja god forskningssed och pröva oredlighet i forskning

Publicerad: 5 juni 2019 klockan 15.39

Utbildningsutskottet föreslår att riksdagen säger ja till regeringens förslag om nya regler mot fusk och grov oaksamhet i forskning. M och SD reserverar sig mot olika delar av förslaget.

Npof.

Fuskjägare

Elisabeth Bik, Stanford



- avslöjar bildmanipulation
- >8000 “problematiska” artiklar
- >1000 återkallade artiklar
- >1000 rättelser
- tar nu hjälp av AI



John Carlisle, Torquay



- statistiska metoder för att skilja
fabricerade data från naturliga
- bidragit till att avslöja 6 på 10-i-topp-
listan över forskare med flest
tillbakadragna artiklar

Misstänker du oredlig forskning?

Typ av oredlighet	Anmäl till
Fabrikation, förfalskning, plagiering Forskare verksam i Sverige	Anmäl till NPOF Gärna kopia till forskningshuvudmannen
Annan oredlighet Forskare verksam i Sverige	Forskningshuvudman och tidskrift Om 0 gensvar: Ev. debattinlägg i facktidskrift
Forskare utanför Sverige	Forskningshuvudman/lärosäte och tidskrift Ev. debattinlägg: Letter to the editor eller i PubPeer