



Rektor

Ärende om misstanke om oredlighet i forskning angående professor Paolo Macchiarini

Bakgrund

Anmälan om misstanke om oredlighet i forskning har den 24 juni 2014 inkommit till Karolinska Institutet från Oscar Simonson, doktorand vid Karolinska Institutet och läkare vid Karolinska universitetssjukhuset, Matthias Corbascio, docent vid Karolinska Institutet och läkare vid Karolinska universitetssjukhuset och Karl-Henrik Grinnemo, forskare vid Karolinska Institutet och läkare vid Karolinska universitetssjukhuset (hädanefter anmälarna). Anmälan avser den vetenskapliga originalartikeln "Experimental orthotopic transplantation of a tissue-engineered oesophagus in rats", författad av Sebastian Sjöqvist, Philipp Jungebluth, Mei Ling Lim, Johannes C Haag, Ylva Gustafsson, Greg Lemon, Silvia Baiguera, Miguel Angel Burguillos, Constantino Del Gaudio, Antonio Beltrán Rodríguez, Alexander Sotnichenko, Karolina Kublickiene, Henrik Ullman, Heike Kielstein, Peter Damberg, Alessandra Bianco, Rainer Heuchel, Ying Zhao, Domenico Ribatti, Cristián Ibarra, Bertrand Joseph, Doris A Taylor och Paolo Macchiarini och publicerad i tidskriften Nature Communications (2014;5:3562) (hädanefter artikeln).

Artikeln beskriver tillverkningen av en syntetisk matstrupsprotes och funktionen hos denna protes efter att den transplanterats på råtta. Anmälarna ifrågasätter flera komponenter i artikeln och därmed också de slutsatser som dragits om en funktionell matstrupsprotes. Anmälan avser bl.a. en CT-undersökning och tolkningen av denna samt om det föreligger morfologiskt stöd för att säga att den inopererade protesens täckts med epitel. Anmälarna ifrågasätter också om viktutvecklingen och det allmänna tillståndet hos djuren efter insättande av matstrupsprotesen var sådant att man kan tala om att de transplanterade djuren hade en fungerande matstrupe. Vidare ifrågasätts transplantatets funktion på längre sikt. Det sägs vidare föreligga datortomografiska bilder som visar att matstrupen inte var funktionell och man framför invändningar mot att samtliga bilder i artikelns figurer visar en syntetisk eller normal matstrupsprotes (bilaga 1).

Ytterligare anmälningar om misstanke om oredlighet i forskning inkom därefter den 18 augusti och den 24 september 2014 från Matthias Corbascio, docent vid Karolinska Institutet och läkare vid Karolinska universitetssjukhuset, Thomas Fux, forskarstuderande vid Karolinska Institutet och läkare vid Karolinska universitetssjukhuset, Karl-Henrik Grinnemo, forskare vid Karolinska Institutet och läkare vid Karolinska universitetssjukhuset, och Oscar Simonson, doktorand vid Karolinska Institutet och läkare vid Karolinska universitetssjukhuset, och avser sex andra

vetenskapliga arbeten. Dessa anmälningar omfattas inte av det föreliggande rektorsbeslutet, utan kommer att behandlas i annat beslut.

Ärendets handläggning

Karolinska Institutet har, enligt 1 kap. 16 § högskoleförordningen (1993:100), genomfört en utredning om misstanke om oredlighet i forskning. Med anledning av den första anmälan påbörjades rektors utredning den 7 juli 2014 genom att professor Paolo Macchiarini (hädanefter Macchiarini) tillskrevs och ombads yttra sig över anmälan. Macchiarinis yttrande över anmälan inkom den 3 augusti 2014 till Karolinska Institutet (bilaga 2). Efter att de två ytterligare anmälningarna inkommit enligt ovan initierade Karolinska Institutet sökandet efter en oberoende, extern, svenskspråkig sakkunnig, med erfarenhet av såväl experimentell som klinisk patientnära forskning, utan bindningar till de inblandade forskarna, som kunde åta sig uppdraget att granska huruvida de kritiserade artiklarna kunde bedömas vara uttryck för oredlighet i forskning. Beslutet att ge Bengt Gerdin, professor emeritus vid Uppsala universitet (hädanefter Gerdin), uppdraget att sammanställa ett särskilt yttrande fattades den 25 november 2014. Advokat Christian Olofsson ombads i januari 2015 att biträda Gerdin med juridiska aspekter på bedömningen av påståenden om oredlighet i forskning eller det av Vetenskapsrådet därutöver använda synonyma begreppet vetenskaplig oredlighet. Efter att det särskilda yttrande inkommit till Karolinska Institutet den 13 maj 2015 (bilaga 3) bereddes samtliga författare till de sammantaget sju kritiserade artiklarna tillfälle att yttra sig över det särskilda yttrandet. Trettioen (31) yttranden inkom därvid till Karolinska Institutet per den 24 juni 2015, varav fjorton (14) berör anmälan som behandlas i detta beslut (bilagorna 4–17).

Invändningar om jäv har riktats mot Gerdin.

Macchiarinis yttrande över den anmälan som inkom till Karolinska Institutet den 24 juni 2014

I sitt svar på anmälarnas första fråga avfärdar Macchiarini, på bas av återundersökningar av rådata, de bilder som då erhålls och den aktuella proben, anmälarnas uppfattning att den probe som använts vid CT-undersökningen helt fyller ut graftets volym. Han framhåller också att resultaten från CT-undersökningen inte är nödvändiga som underlag för den slutsats som ifrågasatts. Beträffande anmälarnas kommentarer om djurens viktutveckling föreligger ingen diskrepans i uppfattning hos Macchiarini beträffande vad som observerats. Macchiarini framhåller dock även i detta sammanhang att arbetets slutsatser rörande graftets funktionalitet inte baserade sig på skillnader i viktminskning mellan de två studerade grupperna av råttor. Han avfärdar även signifikansen av fyndet av förekomst av hår i oesophagus och hållpunkter för pneumoni hos ett djur som uttryck för en dysfunktionell matstrupe. Vidare avfärdar Macchiarini anmälarnas beskrivning av och kommentarer kring vissa designdetaljer.

Det särskilda yttrandet från Gerdin

Det arbetssätt som använts av Gerdin har omfattat analys av vid utredningens början tillgängligt skriftligt material samt av skriftligt material som därefter efterfrågats av

Gerdin. Detta arbetssätt har av Gerdin bedömts vara tillfyllest för att besvara huvudfrågan huruvida oredlighet i forskning förekommit eller ej, såsom detta begrepp definierats för svenska förhållanden av Vetenskapsrådet. Intervjuer av de inblandade skulle, enligt Gerdin, inte ha kunnat förändra bedömningen av de sakfrågor som har relevans i relation till frågan om oredlighet i forskning.

Vid bedömning av ansvarsförhållanden för innehållet i den vetenskapliga publikationen anser Gerdin att huvudförfattaren har ett stort ansvar och att detta är större än det ansvar som åvilar övriga författare. Han framhåller samtidigt att omfattningen av huvudförfattarens ansvar inte i alla vetenskapliga sammanhang definieras på ett identiskt sätt. Beskrivningen av huvudförfattarens ansvar varierar t.ex. mellan olika vetenskapliga tidskrifter samt beror det på huruvida huvudförfattaren även är ytterst ansvarig för hela forskningsprojektet.

Av Gerdins särskilda yttrande framgår bl.a. följande:

Det föreligger ett signifikant avsteg från vad som är god sed i forskning och dessutom ett antal basala vetenskapliga brister i uppsatsen. Avsteget från god sed i forskning är att använda sig av forskningsresultat som annan forskare än någon av författarna tagit fram och vars kvalitet och ursprung inte någon av författarna kan ta ansvar för. Författarna presenterar också resultaten på ett felaktigt sätt, som ogrundat ger ett stöd för uppsatsens huvudtes. Detta är, i vart fall, oaktsamt, enligt Gerdin. Huvudförfattaren (Macchiarini) har ansvar för detta förhållande, vilket utgör vetenskaplig oredlighet. Övriga synpunkter som lyfts fram av anmälarna (punkterna 2–4 i anmälan), och som behandlas av Gerdin, speglar vetenskapliga brister, som borde ha hanterats av den välrenommerade tidskriftens (Nature Communications) system för "peer review". Dessa brister kan tolkas såsom uttryck för slarv, brådska, okunskap eller oaktsamhet. Gerdin ger dock uttryck för att han saknar grund för att otvetydigt säga att dessa brister speglar just sådan oaktsamhet, som utgör ett avsteg från god forskningssed. Bristerna är dock sådana, anser Gerdin, att uppsatsens läsare riskerar att göra feltolkningar av de resultat som presenteras. Det är huvudförfattaren (Macchiarini) som bär ansvar för detta, menar Gerdin. Gerdin konstaterade också att de försöksprotokoll som översänts till honom för granskning var mycket bristfälligt förda och ofullständiga.

Macchiarinis och övriga medförfattares yttranden över Gerdins särskilda yttrande

Av Macchiarinis yttrande framgår bl.a. följande (bilaga 4):

Macchiarini bestrider Gerdins bedömning att ingen av medförfattarna medverkat vid CT-undersökningen och att ingen av författarna hade kunskap om denna metodik. Han hävdar att både Sebastian Sjöqvist och Johannes Haag var närvarande, vilket kan verifieras i djuravdelningens loggbok. Vidare ska Oscar Simonson ha demonstrerat tekniken för Sebastian Sjöqvist (och även för Johannes Haag, se nedan), så att denne skulle kunna upprepa undersökningen i framtiden. Oscar Simonson har också medverkat aktivt i utformningen av manuskriptet, varför det inte är korrekt att hävda att författarna saknade tillgång till den tekniska information som fordrades för tolkning av CT-bilderna. Macchiarini förnekar därutöver att han tidigare hävdat att han inte tagit ansvar för uttolkningen av CT-bilderna och att endast Oscar Simonson ensam skulle besitta detaljkunskaper om hur studien genomförts. Följaktligen bestrider han att författarna

presenterat data för vilka ingen inom författargruppen kan ta ansvar och, i konsekvens därmed, att han gjort sig skyldig till oredlighet i forskning.

Macchiarini avfärdar även merparten av den övriga kritik som Gerdin riktar mot arbetet och som Gerdin betecknar som vetenskapliga brister.

Av övriga medförfattares yttranden om den kritiserade artikeln framkommer därutöver bl.a. följande:

De yttranden som inkommit stödjer den bild som Macchiarini i sitt yttrande givit av arbetet. Detta gäller inte minst Macchiarinis beskrivning av hur arbetet med CT-undersökningen har ägt rum (Philipp Jungebluth, Johannes Haag). Utöver Sebastian Sjöqvist och Johannes Haag har även Ying Zhao och Rainer Heuchel, båda medförfattare till artikeln, arbetat med den aktuella CT-tekniken. Ytterligare stöd lämnas också till Macchiarinis påpekande om att det under arbetet med den aktuella artikeln inte förekom några diskussioner kring datakvalitet eller anklagelser om oredlighet i forskning. Det senare inträffade tidsmässigt först efter det att en anmälan om misstanke om oredlighet i forskning inkommit till Karolinska Institutet från doktor Philipp Jungebluth avseende doktor Karl-Henrik Grinnemo, en anmälan som sedermera resulterade i att Karl-Henrik Grinnemo befanns vara skyldig till plagiering (Karolinska Institutets dnr 2-1309/2014). Oscar Simonson var således en aktiv medförfattare till artikeln när den första versionen skickades till Nature Medicine för bedömning i juli 2013 samt i den omarbetade versionen som sedan skickades in till Nature Communications i december 2013. Han stod fortfarande som medförfattare när artikeln accepterades för publicering den 5 mars 2014 samt när korrekturet returnerades den 10 mars 2014. Det är alltså dokumenterat att det fanns en medförfattare med ansvar för CT-undersökningen när artikeln accepterades samt när den i korrekturform skickades för tryckning. Under hela denna del av publiceringsprocessen uttryckte Oscar Simonson inga tveksamheter om bilden eller beskrivningen av resultaten från CT-undersökningen. Först den 13 mars 2014 meddelade han i epost till Sebastian Sjöqvist att han inte längre önskade vara medförfattare till artikeln, eftersom han inte enligt egen åsikt bidragit vetenskapligt till arbetet. I det skriftliga meddelandet nämndes inte några tveksamheter kring CT-bilden eller tolkningen av resultaten och Oscar Simonson begärde inte heller att bilden skulle återkallas. Det är först en månad senare som så sker, när Karl-Henrik Grinnemo och medarbetare skickar ett brev till redaktören vid Nature Communications.

Karolinska Institutets överväganden och bedömning

Karolinska Institutet finner att ärendet kan avgöras på bas av befintligt material såsom bl.a. anmälan om oredlighet i forskning daterad den 24 juni 2014, Macchiarinis svar på denna anmälan, tillämpliga delar av det särskilda yttrandet från Gerdin och de yttranden som inkommit från Macchiarini och de övriga författarna till det kritiserade arbetet samt övriga handlingar i ärendet.

Karolinska Institutet anser att det inte föreligger några omständigheter, som medför att Gerdin är jävig.

Karolinska Institutet konstaterar att författarnas yttranden över den externa utredningen tillför nytt material som ej berörts i det särskilda yttrandet och som har avgörande betydelse för bedömningen av anmälan.

I Gerdins yttrande över artikeln "Experimental orthotopic transplantation of a tissue-engineered oesophagus in rats" konstateras att det får betraktas som ett avsteg från god sed i forskning att använda sig av forskningsresultat som annan forskare än någon av författarna tagit fram och vars kvalitet och ursprung inte någon av författarna kan ta ansvar för. Karolinska Institutet delar denna principiella uppfattning liksom bedömningen att det är Macchiarini som bär ansvaret för att det bland författarna finns kompetens att korrekt presentera och tolka samtliga data som inkluderats i artikeln.

Karolinska Institutet konstaterar samtidigt att en kontrastförstärkt CT-undersökning av matstrupen har utförts av Oscar Simonson, vilken lämnade författargruppen före publiceringen av artikeln, men detta gjordes i ett läge när artikeln accepterats för publicering och ett korrektur förelåg. Således fanns en medförfattare, som var ansvarig för undersökningen och tolkningen av bilden när artikeln accepterades för publicering samt när korrektur returnerades till tidskriften. Av korrekturet framgick vidare att Oscar Simonson delade ansvaret för CT-undersökningen med Rainer Heuchel och Ying Zhao, vilka båda är medförfattare på den publicerade artikeln. Enligt den artikeltext som publicerades (i avsnittet "Author contributions") framstår det dock, vilket Gerdin konstaterar, som om inte någon av författarna tar ansvar för den datortomografiska undersökningen.

I yttrandena från både Macchiarini och flera medförfattare bestrids på ett trovärdigt sätt Gerdins bedömning i det särskilda yttrandet att ingen av medförfattarna medverkat vid CT-undersökningen och att ingen i författargruppen hade kunskap om denna metodik. Det är också viktigt att notera att Oscar Simonson lämnade skrivprocessen i egenskap av medförfattare först när manuskriptet accepterats och förelåg i korrektur. Han framförde inte heller vid den tidpunkt då han avsåg sig medförfattarskap några önskemål om förändringar i manuskriptet.

Beträffande frågan om försöksdjurens viktutveckling konstaterar Karolinska Institutet att viktutvecklingen hos de transplanterade djuren varit minst lika bra som hos de "sham"-opererade djuren. Vidare publicerades en videosekvens tillsammans med artikeln i Nature Communications, som visar att de transplanterade djuren rör sig obehindrat, äter samt "groomar sig", dvs betar sig på ett normalt sätt.

Vad gäller övriga vetenskapliga brister som diskuterats av Gerdin, av vilka merparten dock avfärdas av Macchiarini, instämmer Karolinska Institutet i Gerdins bedömning att de inte representerar otvetydiga avsteg från god sed i forskning utan snarast kan relateras till slarv, okunskap eller oaktsamhet. Dessa omständigheter är dock uttryck för bristande kvalitet i både forskningsprocessen och det sätt på vilket forskningen och dess resultat presenterats.

Karolinska Institutet konstaterar också att en från början sammanhållen och fungerande forskningsmiljö (Advanced Center for Translational Regenerative Medicine [ACTREM]) successivt har sönderfallit och att detta förhållande bidragit till den uppkomna situationen.

Karolinska Institutet finner sammanfattningsvis att Macchiarini i vissa avseenden har agerat oaktsamt under den process som resulterat i den vetenskapliga originalartikel som publicerats i Nature Communications, eftersom det bl.a. lämnas ofullständiga uppgifter i artikeln, särskilt beträffande detaljerna kring djurförsöken. Oredlighet i forskning har däremot inte förekommit, då det framkommit att en av anmälarna var medförfattare och ansvarig för den del av studien som involverade den publicerade CT-undersökningen i den version av artikeln som accepterades för publicering samt att flera medförfattare på den publicerade artikeln medverkat vid och äger kunskap om CT-undersökningen.

Beslut

Karolinska Institutet konstaterar vid en sammantagen bedömning att professor Paolo Macchiarini har uppvisat oaktsamhet. Han har däremot inte gjort sig skyldig till oredlighet i forskning.

Mot bakgrund av lärosätets uttalade strävan efter att värna vetenskapens trovärdighet och god sed i forskningen beslutar rektor om följande åtgärder:

- Karolinska Institutet konstaterar att vissa förhållanden som har framkommit rörande professor Paolo Macchiarinis forskning inte uppfyller högt ställda krav på kvalitet.
- Paolo Macchiarini ska tillse att ett erratum tillställs tidskriften baserat på de anmärkningar som gjort i utredningen och som ej kunnat bemötas tillfredsställande i de yttranden som inkommit från författargruppen.
- Ett möte genomförs med deltagande av rektor, prefekten för institutionen för klinisk vetenskap, intervention och teknik (CLINTEC), chefen för enheten för öron-, näs- och halssjukdomar inom CLINTEC och professor Paolo Macchiarini, där aktuella omständigheter och beslutade åtgärder genomgås.
- Det åligger prefekten på CLINTEC-institutionen att ta ställning till om detta beslut ska få konsekvenser för professor Paolo Macchiarini och andra författare till den aktuella artikeln.

Beslut i detta ärende har fattats av undertecknad rektor i närvaro av universitetsdirektör Per Bengtsson, efter föredragning av jurist Lisen Samuelsson. Närvarande därutöver var bitr. universitetsdirektör Marie Tell samt Medicinska föreningens vice ordförande Andrea Montano Montes. I ärendets slutliga handläggning har dekanus för forskning professor Hans-Gustaf Ljunggren och rektorsråd professor Jan Carlstedt-Duke deltagit.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Anders Hamsten".

Anders Hamsten

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Lisen Samuelsson".

Lisen Samuelsson

Bilagor:

1. Anmälan inkommen till Karolinska Institutet den 24 juni 2014 från Oscar Simonson, Matthias Corbascio och Karl-Henrik Grinnemo,
2. Yttrande över anmälan från Paolo Macchiarini inkommet den 3 augusti 2014
3. Särskilt yttrande från Bengt Gerdin inkommet den 13 maj 2015
4. Paolo Macchiarinis yttrande över det särskilda yttrandet inkommet den 24 juni 2015
5. Yttrande över det särskilda yttrandet från Antonio Beltrán Rodríguez
6. Yttrande över det särskilda yttrandet från Miguel Burguillos
7. Yttrande över det särskilda yttrandet från Peter Damberg
8. Yttrande över det särskilda yttrandet från Johannes Haag
9. Yttrande över det särskilda yttrandet från Rainer Heuchel
10. Yttrande över det särskilda yttrandet från Cristián Ibarra
11. Yttrande över det särskilda yttrandet från Bertrand Joseph
12. Yttrande över det särskilda yttrandet från Philipp Jungebluth
13. Yttrande över det särskilda yttrandet från Karolina Kublickiene
14. Yttrande över det särskilda yttrandet från Greg Lemon
15. Yttrande över det särskilda yttrandet från Mei Lim Ling
16. Yttrande över det särskilda yttrandet från Sebastian Sjöqvist
17. Yttrande över det särskilda yttrandet från Ying Zhao