

La ricerca biomedica al tempo di “Publish or Perish”

Giuseppe Quintaliani¹, Ildo Nicoletti²

¹Società Italiana di Nefrologia, Roma

²Past Professor di Medicina Interna, Università degli Studi di Perugia, Perugia

Biomedical research at the time of “Publish or Perish”

“Publish or Perish” describes the pressure exerted on scientific researchers to continually and rapidly publish, to demonstrate academic talent, to obtain financial support for their research, and to progress in their career. The pressure to publish seems to be one of the main causes of the reduction in the quality of scientific work submitted for publication, and in some cases leads to scientific misconduct and fraud. The number of articles retracted for fraud has sharply increased in the last years, indicating a crisis of the “peer-review” system, producing a waste of financial resources, mining the reliability of researchers and in some cases posing risks for human health. Although the solution of this problem lies on the full recovery of “research ethics”, institutions should apply strict oversight to ensure research integrity. Furthermore, funders and research agencies must support and reward researchers who do solid science and hold to account those whose methods are questionable.

Keywords: Scientific misconduct, Retraction



Giuseppe Quintaliani

Il caso delle “cellule STAP”, riportato qualche mese fa da Duccio Lombardi in questo giornale (1), offre l’occasione per riconsiderare il significato della ricerca biomedica ed i meccanismi che definiscono la validità delle pubblicazioni scientifiche e dei loro autori.

Un breve riassunto dei fatti è doveroso: a gennaio 2014 un gruppo di ricercatori giapponesi del prestigioso RIKEN Center for Developmental Biology di Kobe, pubblicò su *Nature* due lavori su un nuovo metodo di “riprogrammazione staminale embrionale” di cellule differenziate, tema di notevole importanza in tema di rigenerazione tissutale (2, 3). Nei mesi successivi, vista l’incapacità di molti altri laboratori a riprodurre tali risultati, cominciarono a sorgere dubbi sulla veridicità di quanto pubblicato. I dubbi diventarono certezza quando due commissioni, una del RIKEN ed una indipendente, scoprirono che alcune delle immagini dei lavori erano state ad arte manipolate e che le cellule STAP erano in realtà (non

è stato possibile stabilire se per errore o deliberatamente) “contaminate” con cellule di altra natura.

Alla luce di tali fatti, *Nature* ha ritirato gli articoli, le autorità governative giapponesi hanno provveduto alla chiusura di alcuni dei laboratori coinvolti nel pasticcio, alla rimozione dei loro responsabili, ad un ridimensionamento del RIKEN stesso ed all’imposizione di nuovi e più rigorosi meccanismi di controllo all’intero sistema della ricerca del paese. La vicenda ha assunto aspetti tragici quando il Dr. Yoshiki Sasai, uno dei più prestigiosi ricercatori biomedici giapponesi, co-direttore del Center for Developmental Biology del RIKEN e coautore dei due lavori ritirati da *Nature*, pur non essendo stato ritenuto responsabile dei falsi ma solo di non aver adeguatamente controllato l’operato dei ricercatori coinvolti nella vicenda, si è tolto la vita nell’Agosto dello stesso anno (4).

Questa vicenda, dicevamo all’inizio, impone una riflessione sulle “regole” della corretta ricerca scientifica, in particolare di quella biomedica, e su un fenomeno in preoccupante incremento, quello delle “frodi scientifiche”.

Quali sono le ragioni che spingono un ricercatore alla frode? Ogni persona che lavora per la “scienza” non dovrebbe dimenticare l’aforisma di Nikola Tesla: *la scienza non è altro che una perversione se non ha come suo fine ultimo il miglioramento delle condizioni dell’umanità*. Pertanto, la veridicità dei risultati riportati, che presuppone l’integrità morale del ricercatore, va considerata condizione irrinunciabile. Questo è tanto più vero nella ricerca biomedica, le cui ricadute incidono su uno dei beni più preziosi dell’uomo, la salute.

Purtroppo, nel mondo d’oggi, insieme alla curiosità per il nuovo ed all’amore per la scienza, altre dinamiche condizionano l’attività di un ricercatore. Una delle maggiori è quella

Accepted: October 28, 2015

Published online: November 20, 2015

Indirizzo per la corrispondenza:

Dr. Giuseppe Quintaliani
Via Maturanzio 31
06124 Perugia
giuseppe.quintaliani@gmail.com

nota come "publish or perish" (5): i ricercatori, sia per continuare ad ottenere grant (pubblici o privati), sia per entrare o rimanere nel mondo accademico, sia per scalare carriere (vedi la idoneità italiana all'insegnamento universitario), o per assumere incarichi nelle società scientifiche (la SIN ha messo nel suo statuto, dopo una votazione discussa e movimentata, che il presidente debba avere un impact factor compatibile con quello di professore associato) sono costretti a pubblicare quanto più è possibile.

Ma il concetto che associa la progressione di carriera ed i relativi vantaggi alla capacità di pubblicare, presenta numerose distorsioni.

La prima è che alcuni sistemi di valutazione (quelli di alcune delle commissioni dell'ANVUR, ad esempio) tengono conto di indicatori legati più al numero delle pubblicazioni, piuttosto che alla qualità della ricerca prodotta. Per tale ragione molti articoli sono di bassa qualità od inutili. *The Lancet* stima che gli "articoli spazzatura" siano oltre l'85% di quanto prodotto, sia perchè le risposte ai problemi discussi sono già note, sia perchè di basso interesse, sia per i metodi inadeguati, sia per bias non adeguatamente controllati (6).

Altro pericoloso fenomeno associato alla necessità di pubblicare molto e rapidamente è il crescente numero di riviste che ogni mese nascono per pubblicare letteratura scientifica (o cosiddetta!), spesso con sistemi di "open access" e pagamento da parte del ricercatore, che moltiplicano a dismisura il numero di articoli disponibili (7). Per questo aumento esponenziale, Pub-Med la banca dati bibliografica della National Library, è in grave ritardo nella catalogazione degli stessi (in alcuni casi oltre i sei mesi).

Richard Smith, ex editor del BMJ, in un recente editoriale sul suo BMJ Blog, sottolinea che, negli ultimi 20 anni, si è assistito ad un cambiamento epocale nel processo di "peer-reviewing", il metodo da tempo usato per la valutazione e validazione degli articoli scientifici. Il cambiamento ha fatto sì che gli editors delle riviste scientifiche passassero da un ruolo di "giudici" della scienza a un puro ruolo di "servizio" per i ricercatori, in modo da diffondere velocemente le loro ricerche. Dato che i reviewers effettuano il loro lavoro gratuitamente, ma il numero di paper che arriva è sempre più numeroso e difficile da valutare, le revisioni appaiono sempre meno accurate e sempre meno trasparenti. Alla fine, dice Smith "... *it has become more important to publish than do good science.*"

E se pubblicare è così importante, se i processi di controllo della veridicità e della consistenza dei risultati pubblicati fanno acqua, è sempre maggiore il rischio che quanto leggiamo non derivi da dati reali, ma sia frutto di aggiustamenti dei risultati o da dati completamente inventati.

Il fenomeno delle frodi scientifiche è in forte crescita ed i dati raccolti dalla rivista *PNAS* mostrano uno scenario preoccupante (8): la percentuale di articoli scientifici "retracted" a causa di frodi è aumentato di circa 10 volte dal 1975. Secondo la rivista, la frode (dati fittizi o manipolati) è la causa prima

(43%) dei 2047 ritiri di articoli pubblicati in riviste mediche e biologiche a partire dal 1973. Seguono altre "cattive condotte" tra cui il plagio (24%). Insomma disonestà e scorrettezza, e non umanissimi errori materiali compiuti in buona fede, sono all'origine di circa due terzi delle *retractions*, quando la frode viene scoperta.

Per molti, la frode scientifica non è solo un crimine nei confronti degli standard della ricerca e del mondo scientifico, ma è soprattutto un crimine nei confronti della società. I falsi possono avere un impatto negativo sulla salute delle persone ed un costo rilevante per la comunità. Negli Stati Uniti la stima dei costi diretti è di 58 milioni di dollari per le ritrazioni tra il 1992 e il 2012, quasi 400 mila dollari per articolo. Quelli indiretti e quelli non meramente economici sono più difficili da calcolare e a volte pesantissimi. Viene stimato che sulla sola spesa sanitaria il peso delle frodi è di circa due miliardi di dollari, ma il costo più pesante è quello sulla credibilità della ricerca scientifica e sulle conseguenze che ne possono derivare.

Il caso Wakefield ne è un esempio. Nel 1998, la rivista *The Lancet* pubblica uno studio condotto dal medico britannico Andrew Wakefield su 12 bambini, che mette in relazione la vaccinazione trivalente contro morbillo-parotite e rosolia (MPR) con l'autismo (9). Alla conferenza stampa di presentazione del lavoro Wakefield, chiede la sospensione dell'utilizzo del vaccino trivalente. Il clamore della vicenda portò al crollo delle vaccinazioni in Inghilterra: il risultato fu un'epidemia di morbillo che causò oltre mille decessi. Più tardi si scoprì che Wakefield aveva brevettato un vaccino singolo che consigliava nelle sue conferenze. Oltre al conflitto d'interessi, si scoprì anche un finanziamento a Wakefield di oltre 500.000 sterline da parte di un avvocato che sosteneva cause di risarcimento contro lo stato per bambini autistici, con presunti danni da vaccino. Nel 2010, dopo evidenti prove che sottolineavano l'inconsistenza dello studio *The Lancet* ritirò il lavoro, ma i danni sono restati e restano tuttora. Cosa ne è stato di Wakefield? È stato radiato dall'ordine dei medici in Gran Bretagna ma vive da persona libera in Texas rastrellando ancora i soldi di vari gruppi anti-vaccini che lo considerano un guru.

Altri fanno addirittura ritorno alla vita accademica, come nel caso di Hwang Woo-suk, il ricercatore coreano costretto a dimettersi dalla Seoul National University, dopo che i suoi lavori sulle cellule staminali sono stati scoperti essere fraudolenti. A distanza di cinque anni, Woo-suk è tornato a fare il ricercatore continuando a pubblicare in maniera consistente.

Ma non sempre le cose vanno bene per chi bara: il primo di Luglio di quest'anno, Dong-Pyou Han, un ricercatore già espulso nel 2013 da Yowa State University per aver falsificato dati su un vaccino anti-HIV (falsificazione scoperta dall'US Office for Research Integrity, organismo che vigila sulla corretta gestione della ricerca finanziata dal NIH) è stato condannato da una corte federale a 57 mesi di carcere, ad una multa di 7.2 milioni di dollari e a tre anni di libertà vigilata all'uscita dal carcere (10).

Ora, se molti editoriali comparsi sulle più prestigiose riviste biomediche concordano sulla necessità di pene esemplari per chi si rende responsabile di “scientific misconduct” che danneggia i pazienti (11), è pacifico che non è la polizia o l'autorità giudiziaria che deve vigilare sulla correttezza della ricerca biomedica, nè è pensabile che la cattiva condotta dei ricercatori emerga, ma solo a posteriori, da Retraction Watch o da PubPeer.

Che fare allora? Un primo obiettivo è definire meglio cosa non va fatto e come non farlo, ovvero mettere a punto delle linee guida di buona condotta. Ai comportamenti indiscutibilmente riprovevoli, come la fabbricazione di dati e di risultati, la falsificazione e il plagio, si devono aggiungere le condotte ambigue, rischiose, dubbie, le distorsioni inconscie e gli sbagli in buona fede. Tra i comportamenti ambigui, in specie nella ricerca biomedica finanziata da terzi (industria) si inseriscono i conflitti di interesse, che vanno sempre esplicitati in quanto possono creare distorsioni ed intoppi nella correttezza dei processi di presentazione e diffusione dei risultati, con pubblicazione enfatica dei risultati positivi e mancata pubblicazione dei dati negativi. Questo porterà a dei bias quando altri autori procederanno a revisioni o metanalisi.

Ogni struttura di ricerca, accademica, governativa o privata dovrebbe dotarsi di un codice etico e controllare che i propri dipendenti a questo si attengano. Ogni ricercatore dovrebbe essere obbligato a registrare accuratamente i risultati degli esperimenti, a mantenere un record e gli originali degli stessi e ad esibirli ai responsabili del controllo ad ogni loro richiesta. Ogni ente finanziatore dovrebbe periodicamente procedere alla verifica della corretta gestione dei fondi ed al regolare procedere dei progetti finanziati. Ogni paese infine, dovrebbe fornirsi di un sistema di valutazione dell'integrità della ricerca con la possibilità di giudicare i ricercatori operanti nelle varie istituzioni e con capacità sanzionatorie se e quando necessario (12).

Purtroppo questo non avviene: molti paesi non hanno un sistema di controllo che funzioni e, ove presente, le risposte delle Università e degli Enti di Ricerca alle richieste sono lente od assenti. E' forte l'impressione che tali strutture tendano a nascondere eventuali condotte anomale nel loro interno, per il timore di una perdita di credibilità o di finanziamenti. E questo si verifica anche in nazioni di alta tradizione scientifica, quali ad esempio l'Inghilterra e la Germania (13).

Dato che qualsiasi sistema di “peer-review”, per quanto perfezionato, può non essere in grado di scoprire manipolazioni ben fatte se non viene messo in grado di verificare i risultati grezzi degli esperimenti, l'altra soluzione ipotizzabile è quella nota come “open science”: l'attuale evoluzione delle reti permetterebbe infatti, in teoria, l'accesso immediato e trasparente ai dati di chi fa ricerca, con possibilità immediata di verifica dell'integrità dei risultati delle pubblicazioni e dei

processi che li hanno generati (14). Contro tale iniziativa si sono però schierati alcuni dei publishers più noti, che con un accesso libero alle pubblicazioni scientifiche ed ai dati relativi vedrebbero venir meno il loro business.

Per concludere, non c'è a tutt'oggi un modo certo che protegga la comunità da chi per interesse e vantaggio personale continui a manipolare dati e pubblicarli come reali; solo l'incapacità di altri laboratori a riprodurli permetterà alla fine di scoprire l'inganno. Ma in fin dei conti, senza dubbi ed errori non ci sarebbe progresso scientifico. Ed anche se è logico sperare in un recupero assoluto dell'etica da parte di chi in questo campo opera, la ricerca biomedica avanza comunque anche in questi tempi difficili, proprio perchè l'autocorrezione di frodi ed errori, e la ricerca costante degli strumenti per contenerli od eliminarli segue le regole del metodo scientifico ed è anch'essa “scienza”.

Disclosures

Financial support: No financial support was received for this submission.

Conflict of interest: The authors have no conflict of interest.

Bibliografia

1. Lombardi D. Il progresso umano: quando la scienza non accresce la conoscenza. Il caso delle cellule STAP. *Giornale di Tecniche Nefrologiche e Dialitiche* 2015;27:42-4.
2. Obokata H, Sasai Y, Niwa H, et al. Retraction: Bidirectional developmental potential in reprogrammed cells with acquired pluripotency. *Nature* 2014;511:112.
3. Obokata H, Wakayama T, Sasai Y, et al. Retraction: Stimulus-triggered fate conversion of somatic cells into pluripotency. *Nature* 2014;511:112.
4. Cyranoski D. Collateral damage: How a case of misconduct brought a leading Japanese biology institute to its knees. *Nature* 2015 May 30;Sect. 600-3.
5. Editorial. Publish or perish. *Nature* 2015;521:259.
6. Macleod MR, Michie S, Roberts I, et al. Biomedical research: increasing value, reducing waste. *Lancet* 2014;383:101-4.
7. Beall J. Predatory publishers are corrupting open access. *Nature* 2012;489:179.
8. Fang FC, Steen RG, Casadevall A. Misconduct accounts for the majority of retracted scientific publications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:17028-33.
9. Wakefield AJ. MMR vaccination and autism. *Lancet* 1999;354:949-50.
10. Reardon S. US vaccine researcher sentenced to prison for fraud. *Nature* 2015 Jul 09;Sect. 138-9.
11. Editorial. Call the cops. *Nature* 2013;504:7.
12. Begley CG, Buchan AM, Dirnagl U. Robust research: Institutions must do their part for reproducibility. *Nature* 2015;525:25-7.
13. Gibney E. UK slack on misconduct reports. *Nature* 2015 Jun 21;Sect. 271.
14. Rabesandratana T. The seer of science publishing. *Science (New York, NY)* 2013 Oct 04;Sect. 66-7.