

Tilleggsrapport fra Redelighetsutvalget ved OUS/Ahus/Inst for klinisk medisin i sak om mulig uredelighet i en rekke publikasjoner utgått fra Avdeling for patologi ved Oslo universitetssykehus (Radiumhospitalet) med [REDACTED] (førsteamanuensis ved UiO og forsker ved Avdeling for patologi, OUS) som sentral forfatter på de fleste artiklene.

Innledning

Denne tilleggsrapport er en deluttalelse til en sak som Redelighetsutvalget den 15. februar 2018 fikk oversendt fra Oslo universitetssykehus HF (OUS) ved Klinikk for laboratoriemedisin (KLM).

Redelighetsutvalget leverte den 5. juli 2019 sin hovedrapport i saken (2018/1445 KORE). Rapporten omfattet 16 artikler. Utvalget valgte å ikke konkludere hva gjelder tre artikler som utvalget ville granske nærmere. De tre artiklene er i denne tilleggsrapport gjenstand for nærmere vurdering.

I tilknytning til arbeidet med å evaluere artiklene ble det den 26. august 2019 avholdt et heldagsmøte mellom Redelighetsutvalgets leder, professor Ole M Sejersted, oppnevnt sakkyndig professor Stig Linder, [REDACTED] (førsteamanuensis UiO og forsker ved Avdeling for patologi, OUS), representant fra Forskerforbundet (som bisto [REDACTED] og utvalgets sekretariat.

Den 4. september 2019 ble det avholdt møte mellom utvalgsleder Sejersted, utvalgets sekretariat, [REDACTED]. I dette møtet, hvis formål var å identifisere data som artiklene tok utgangspunkt i, deltok også sjefingeniør Martin Bore ved IT-direktørens stab, UiO.. hvis bidrag var å tilgjengeliggjøre datafiler på [REDACTED] lagringsmedium.

Redelighetsutvalget oppnevnte høsten 2019 forsker Andreas Romaine som sakkyndig. Romaine er ansatt ved Institutt for eksperimentell medisinsk forskning, Institutt for klinisk medisin, UiO. Han avga senhøsten 2019 en egen sakkyndig rapport der han vurderte artiklenes bruk av flowcytometri som metode og også datagrunnlaget for de tre artiklene. Se vedlegg 1 til denne rapporten.

Redelighetsutvalgets utgangspunkter ved vurderingen av de subjektive vilkår

Redelighetsutvalget har i denne tilleggsrapporten i flere tilfeller konkludert med at det foreligger handlinger som er å anse som uredelighet i forskning.

Vilkåret for en slik konklusjon om uredelighet i forskning er at det foreligger kvalifisert sannsynlighetsovervekt for at forsker (-e) har handlet forsettlig eller grovt uaktsomt. Utvalget har lagt til grunn at det foreligger slik kvalifisert sannsynlighetsovervekt i de tilfeller der det er konkludert med uredelighet.

Redelighetsutvalget har ved vurderingen av om det foreligger «forsett» tatt utgangspunkt i at forsett foreligger når handlingen (-e) bevisst er utført av én eller flere forskere. Utvalget har lagt til grunn at det foreligger tre hovedformer for forsett: (i) hensiktsforsett, (ii) sannsynlighetsforsett og eventualitetsforsett. I forhold til de handlinger der utvalget har konkludert med at det foreligger forsett, er det forutsatt at det foreligger hensiktsforsett og i alle fall sannsynlighetsforsett eller eventualitetsforsett.

I de tilfeller der Redelighetsutvalget har konkludert med at det foreligger «grov uaktsomhet», har utvalget lagt til grunn at forsker (-e) har handlet på et vis som er å anse som et «markert avvik fra forsvarlig handlemåte» i medisinsk forskning, jf Rt. 1989 s. 1318. Utvalget har lagt til grunn at forsker (-e) i nevnte tilfeller har utført forskningen på et vis som ligger langt under de krav eller normer som bør forventes ved utøvelse av medisinsk forskning, herunder at dette er alvorlige brudd på god vitenskapelig praksis. Det er videre lagt til grunn at det er tale om handlinger som direkte har påvirket - eller som indirekte -kan få betydning for - det vitenskapelige resultatet.

I vurderingen av om de ulike handlinger i denne saken er å anse som grovt uaktsomme, har redelighetsutvalget sett hen til forarbeider til forskningsetikkloven, Proposisjon 158 L (2015-2016). Departementet anfører i denne proposisjon i pkt 11.4 blant annet:

I vurderingen av om en forsker har handlet med nødvendig aktsomhet, må grensen mellom det aktsomme og det uaktsomme trekkes opp gjennom praksis ut fra en konkret vurdering i hvert enkelt tilfelle. Et vurderingsmoment vil være om forskeren har rimelig grunn til å være uvitende om normene. Det avgjørende vil være om forskeren kjente til eller burde kjent til relevante forskningsetiske normer. Det er ikke et krav at forskeren faktisk kjenner normene, det er tilstrekkelig at han/hun burde kjent dem. Gjennom et langt akademisk utdanningsløp skal alle forskere ha fått forskningsetisk opplæring som en del av utdanningen. Hovedregelen vil dermed være at en eventuell uvitenhet eller villfarelse om innholdet i forskningsetiske normer gjennom mangelfull opplæring eller uriktig praksis ved en institusjon ikke kan vektlegges i en aktsomhetsvurdering. Et annet vurderings-moment vil være alvorlighetsgraden og hvilken type normbrudd en står overfor. Det kan være ulik vurdering og terskel for aktsomhetsplikten for brudd på ulike normer. For de groveste tilfellene, som forfalskning, fabrikkering eller plagiat, vil en forsker i svært få tilfeller kunne påberope seg å være uvitende om normene. For mindre alvorlige tilfeller av brudd på anerkjente forskningsetiske normer vil dette kunne stille seg noe annerledes. Departementet vil imidlertid understreke at villedning om innholdet i forskningsetiske normer bare vil kunne påberopes i helt spesielle tilfeller. En forsker må selv bære ansvaret dersom vedkommende ikke har satt seg inn i relevante nasjonale og internasjonale forskningsetiske retningslinjer og gjeldende lovverk på området. Dette gjelder både norske og utenlandske forskere, faste og midlertidige ansatte. Her kan det imidlertid være grunn til også å se den enkeltes aktsomhetsplikt i sammenheng med forskningsinstitusjonenes ansvar for opplæring. (s. 54-55)

Vurdering av tre artikler

4. [REDACTED] Mitochondrial pyruvate carrier function is negatively linked to Warburg phenotype in vitro and malignant features in esophageal squamous cell carcinomas.
Oncotarget 8: 1058-1073, 2017; 27911865.

Utvalgets første vurdering av denne artikkelen

Utvalget vurderer at duplisering av kurver i Figur 4 ikke er i samsvar med anerkjente forskningsetiske normer. Det er brudd på god laboratoriepraksis at originaldata ikke beror på OUS – Radiumhospitalet. Utvalget finner ikke at det er kvalifisert sannsynlighet for at den påpekte duplisering av kurvene er gjort med forsett. Det kan dreie seg om dårlige rutiner og hastverksarbeid.

Utvalgets tilleggsgranskning

Følgende figurer ble gjennomgått:

Fig 1C som er et histogram med seks søyler som viser mitokondriell pyruvatproduksjon før og etter hemning av den mitokondrielle pyruvattransportøren med UK5099 i tre forskjellige cellelinjer (EC109, KYSE140 og KYSE450). Det er angitt at $n=3$.

Her forelå en datafil som var datert etter publisering (pyruvate.xlsx datert 14.02.2017), men før mistanke om feil i artikkelen var kommet opp. Filen inneholdt grunnlagsdata (pyruvatkonsentrasjon) og det lot seg gjøre å beregne middelerverdier og standardavvik som var grunnlaget for figuren. Noen av observasjonene var helt identiske eller nær identiske som gjør at standardavviket blir minimalt. Det synes utvalget er påfallende for denne type måling (produksjon av pyruvat fra isolerte mitokondrier) også tatt i betraktning at det ikke var foretatt noen normalisering i forhold til proteinkonsentrasjon (som er vanlig), og at antallet er så lite. Det fantes statistiske beregningene i de tilgjengelige SPSS-filene (pyruvate.sav og 109.spv og 104 450.spv). Selv om det er svært liten variasjon i noen av målingene er det ikke noe grunnlag for å tro at data er fabrikkert eller manipulert.

Fig 2C er også et histogram med seks søyler som viser ATP-produksjonen i isolerte celler fra de samme tre cellelinjene som i Figur 1C uten og med tilsetning av UK5099. Her er data normalisert til proteinkonsentrasjonen. Datafilen «ATP test 20160510 01.xlsx» er datert 01.09.2016. På denne filen finnes originale observasjonsdata av både ATP- og proteinkonsentrasjon, samt gjennomsnittsberegninger og standardavvik. Utvalget har ikke funnet den tilhørende SPSS-filen med statistiske beregninger, men legger ikke vekt på det. Det er ikke noe grunnlag for å tro at data er fabrikkert eller manipulert.

Fig. 4. har fire paneler hvorav tre hver viser fire kurver fra flowcytometriforsøk. Som bemerket i utvalgets første rapport, er det åpenbart at tre forskjellige kurver er duplisert. Det fjerde panelet er et histogram med seks søyler med gjennomsnittsdata. Utvalget har identifisert tolv forskjellige filer av typen fcs. Det er data fra et flowcytometer. Yaquin Li skriver «The raw data of the test can be found, as shown in the figure below, with the date marked 2016-09-01» og viser til noen “dump-screen” bilder som er sendt utvalget på epost. Utvalget gjenfinner de samme tolv filene, men de har en annen dato, nemlig den samme datoen som står i filnavnet:

Test 20160831_109 ST.fcs
Test 20160831_109 UK ST.fcs
Test 20160831_109 UK US.fcs
Test 20160831_109 US.fcs
Test 20160831_140 ST.fcs
Test 20160831_140 UK ST.fcs

Test 20160831_140 UK US.fcs
Test 20160831_140 US.fcs
Test 20160831_450 ST.fcs
Test 20160831_450 UK ST.fcs
Test 20160831_450 UK US.fcs
Test 20160831_450 US.fcs

Dette skal være filene med data for de tre panelene med kurver. Når man åpner filen Test 20160831_109 ST.fcs kommer det opp et prøvenavn som er forskjellig fra filnavnet, nemlig Test 20160831_KO G ST.fcs. Prøvenavnet skrives inn når analysen gjøres og i motsetning til filnavnet kan dette ikke endres i ettertid. Det kan derfor stilles spørsmål ved om de tilsendte filene virkelig representerer data som er brukt i figuren.

Utvalget har også fått en fil «ROS.xlsx» med grunnlagsdata for histogrammene. Romaine skriver i sin rapport:

“From the supplied excel file “ROS.xlsx” it is evident that the authors have transformed the geometric means from the channel labelled “CFSE” from the raw flow cytometry files to the natural logarithm (evidenced in column B and D of the aforementioned excel file). This is not stated in the methodology and the reasoning behind this transformation is unclear. The summary data plot in figure 4 states “relative fluorescence activity” on the y-axis, however this is misleading as the natural log transformed geometric means are plotted without any relative transformations to control values. [Dette er kommentert i utvalgets første rapport]

The authors have provided a single raw flow cytometry file for each condition represented in figure 4, rather than the triplicate data files that comprise the summary data. Whilst these files generally match the fluorescence intensities displayed in the representative plots of figure 4 there are some unexplained anomalies. Firstly, the representative plot for the KYSE140 line “UK5099 stain” is identical to that presented for KYSE450 line “control stain”. [I tillegg har utvalget i sin første rapport påpekt to andre dupliseringer av kurver i denne figuren]. Secondly, the counts represented in the histogram account for approximately 1/5th of all the acquired events for each sample, even after debris have been excluded on the FSC/SSC, therefore how these histograms were stratified from the raw data is unexplained. Thirdly, the channel used for calculating the DCFH-DA fluorescence is labelled “CFSE” in the raw flow cytometry files. The emission wavelength of CFSE overlaps with that of DCFH-DA, therefore the benefit of the doubt can be given that the authors have mislabelled the correct channel with CFSE.

Metadata for each flow file is embedded in the .FCS file. This revealed the samples provided by the authors were acquired on an LSRII model cytometry rather than the “BD FACSCalibur flow cytometer” stated in the material and methods of the publication. The raw files were also acquired on the 31st August 2016, two days before the publication was received by the journal, leaving little time for thorough analysis and co-author review.”

Det går altså ikke an å rekonstruere kurvene i de tre panelene fordi nesten 80% av punktene i råfilene er fjernet p.g.a. bruk av terskelverdier og annen filtrering av data som ikke kan dokumenteres. Det er også svært tvilsomt om de tilsendte rådata virkelig er grunnlagsdata for de tre panelene. Det er både fordi det i filen med grunnlagsdata er feil benevnelse på kanalen som er brukt (CFSE og ikke DCFH-DA som det står på figuren) og fordi dataene ble generert to dager før manuskriptet ble sendt inn. Det er derfor etter utvalgets oppfatning ganske klart at denne figuren er en forfalskning og at det ikke eksisterer originale grunnlagsdata for panelene med kurver. I tillegg kommer det at det ikke finnes grunnlagsdata for histogrammet slik at det er ikke kan utelukkes at data er fabrikkert.

Fig 7 og Tabell 1 og 2. Parafinblokker med pasientmateriale ble fraktet til Norge. Det foreligger ingen avtale om dette og heller ingen MTA. Det fantes en SPSS fil («ATHdataSPSS2011November MPC1 and MPC2.sav») og en resultatfil «results.spv») med data for 157 pasienter. Dataene er pseudonymisert og nøkkelen ble sagt å finnes i Kina. Kurvene kunne gjenfinnes på filer og synes å være korrekte (mpc 2 oso.tif, mpc 2 pfs0.tif, mpc1 pfs0.tif, mpc1 oso.tif). I tabellene er det gitt data for et varierende antall pasienter (mellom 141 og 157). Det fremgår av tabellen at det mangler data hos noen pasienter for enkelte parametre. Dette forklarer det varierende antallet.

Konklusjon.

Utvalget har ikke funnet vesentlige feil ved figurene 1C og 2C og heller ikke ved figur 7 og tabell 1 og 2 bortsett fra manglende avtale om utlevering av biologisk materiale fra Kina til Norge. Når det gjelder figur 4 er det klar sannsynlighetsovervekt for at den er forfalsket. Det er også klar sannsynlighetsovervekt for at dette er gjort forsettlig. Dette er vitenskapelig uredelig. Konklusjonen er basert på at det er mange feil ved figuren. Disse feilene hver for seg kunne skyldes slurv, men samlet sett er dette en systematisert falsk fremstilling av data. Artikkelen bør derfor trekkes tilbake.

ARTIKKEL 5

5. [REDACTED] PDHA1 gene knockout in prostate cancer cells results in metabolic reprogramming towards greater glutamine dependence. *Oncotarget* 7: 53837-53852, 2016; 27462778.

Utvalgets første vurdering av denne artikkelen

Utvalget er enig med den eksterne ekspertene i at gjenbruk av bilder i Fig 2 og 5 ikke kan betraktes som vitenskapelig uredelighet, men mest sannsynlig er et klart brudd på god laboratoriepraksis. Det er også brudd på god laboratoriepraksis at originaldata (i dette tilfellet fotografier) ikke befinner seg på OUS – Radiumhospitalet. Når det gjelder sammenklippingen og manipulasjonen som er gjort i Fig 3, er dette vanskelig å vurdere i lys av Forskningsetikkloven. Utvalget mener Fig 3 ikke er satt sammen i samsvar med anerkjente normer for god vitenskapelig praksis. Det er åpenbart gjort med forsett for å kompensere for skjønnhetsfeil, men neppe for å vilde leseren. Resultatene som presenteres er sannsynligvis riktige, men forfatterne har ikke lagt fram tilstrekkelige kontroller til at leseren kan gjøre en selvstendig vurdering. Det er også et spørsmål om kontrolldata finnes. Linder gir uttrykk for at dette må betraktes som manipulasjon.

Utvalgets tilleggsgranskning

Utvalget skrev til førsteforfatter [REDACTED] og ba om informasjon knyttet til de figurene som var valgt ut for nærmere granskning. Følgende ble etterspurt i epost av 25.10.2019:

“As you know some of the papers that you have authored together with Prof [REDACTED] are under scrutiny by The Commission on Research Integrity at Oslo University Hospital. You have kindly provided files containing original data, and that has been most helpful. However, it is not so easy to figure out which files that contain data for specific figures.

I have some questions regarding your paper in *Oncotarget* 7: 53837-53852, 2016. I hope you can help me out. I have attached a file with all the file names in the directory "2 publications". The question relates to the following figures:

Figure 4C. Each column in the histogram should be based on 3 independent experiments. Since there are 6 columns, this means there must be 18 fcs-files. Can you please identify those 18 files? Also, none of the fcs-files you have provided seem to contain threshold or gating data. It is therefore impossible to identify how you generated the data for the histograms. Can you please explain?

Figure 4D. I can identify the two files 20150519ATP Production.xlsx and 20150519ATP Production (2).xlsx. I am not sure if they are different. I can also identify the histogram with four columns that is used in the publication. However, the mean data and standard deviation seem to be copied or typed into the spreadsheet. There is no formula that point to the original data, and I am not able to identify them. Can you please do that. Also the data are normalized to protein concentration. Can you also please identify the protein data? That would be most helpful.

Figure 4E. Again, please identify the 12 fcs-files that is the basis for this histogram (and the threshold and gating settings) and the xlsx- and sav-file that contain the data for the histogram.

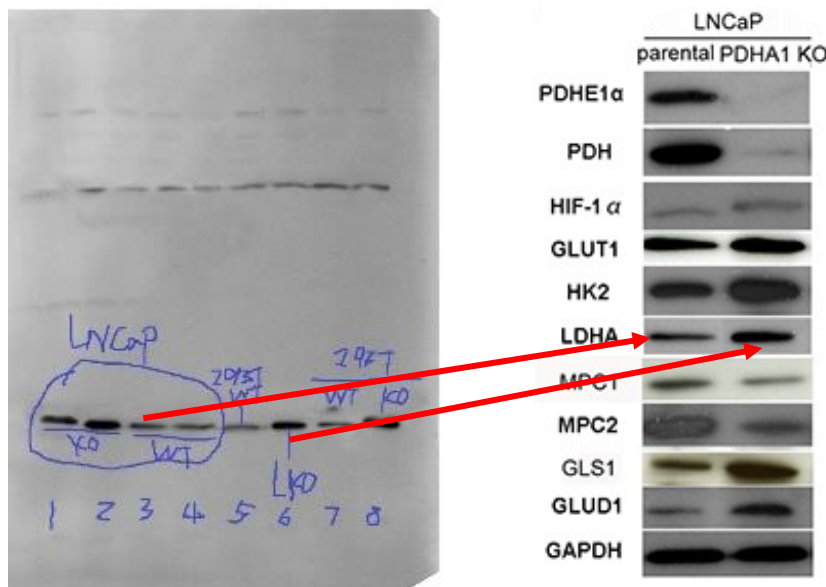
Figure 5B and C. Here you have presented several dot plots. The gating is different for the various conditions that are compared. I gather that when you analyzed these data you used the same gating setting for the various conditions that should be compared? Can you please

identify the fcs-files (and threshold and gating settings) and the corresponding xlsx- and sav-files?”

Utvalget fikk et utfyllende svar 31.10.2019. Der skriver [redacted] innledningsvis: «I performed at least three 3 independent experiments for all the flowcytometry tests. But I did not save all the fcs-files. I am not an expert at performing flowcytometry experiments, I don't know all the fcs-files are necessary for generating final results at that time. When performing the experiments, we can get results of the percentage of survival cells(for the apoptosis experiments) and mean fluorescence for ROS. I recorded the data when performing these experiments and typed them into an excel files for the histogram. When preparing the manuscript, I showed the typical pictures from one or two experiments. In addition, my personal computer had a problem during that time, a lot of useful fcs-files were lost, including the data of gating setting. I can try to analyze those saved fcs-files again, but I guess the gating setting can not be the same as those were used in this publication. The pictures used in this publication were exported by the FlowJo software with the remaining parts.” Deretter følger en nøye gjennomgang av data for de figurene hvor dette var etterspurt. Dette er tatt hensyn til i vurderingene av figurene i det følgende.

Fig 1. Figuren viser glucose og glutamine forbruk i LNCaP celledinjer (parental og PDHA1 knock out). Data foreligger i flere filer (Fig 1B 20150930glutamine uptake (2).xlsx, Fig 1A 20150910 glucose assay.xlsx, Fig 1A glucose consumption.sav, Fig 1B glutamine consumption.sav, Fig 1A glucose consumption data.sav). Figuren er korrekt.

Fig 3A western blot. Originale blot fantes på disk, men var ikke merket slik at de kunne identifiseres. Det må derfor finnes en laboratorieprotokoll med nærmere identifikasjon av filene. Utvalget har ikke hatt tilgang til denne. LDHA-bloppet var imidlertid identifisert med navn (img033-ldha.jpg datert 10.07.2019) og var påført identifikasjon av stripene i ettertid (se figur).



Det var en blanding av LNCaP og PC293 striper. To striper åpenbart klippet ut for presentasjon i figuren (røde piler illustrere hvilke striper utvalget mener er brukt i figuren). Det kan stilles spørsmål ved om de utklippede stripene representerer originaldata riktig, men det er ikke grunnlag for å si at de ikke gjør det. Den publiserte figuren (til høyre) er satt sammen med striper fra mange blot slik at GAPDH stripene nederst (som skal vise hvor mye

protein som er satt på gelen) ikke er relevante for flere av stripene slik utvalget tidligere har konkludert. Det er ikke grunnlag for ytterligere kritikk av denne figuren.

Fig 4 C. Figuren viser flowcytometridata fra LNCaP celler med og uten PDHA1 knock out under tre forskjellige betingelser. Det er gjengitt typiske dot-plots fra flowcytometrien fra alle seks forsøkene. Det er også et histogram med seks søyler. Yaquing Li har identifisert seks fcs-filer med grunnlagsdata, men uten noe informasjon om terskel- eller gatingverdier:

LNCaP Parental NO glutamine: TEST 20151123_WT DS.fcs
LNCaP Parental Glutamine 4mM: TEST 20151123_WT G 4mM.fcs
LNCaP Parental NO glutamine+dimethyl αKG: TEST 20151123_WT NO G+AKG.fcs
LNCaP PDHA1 KO NO glutamine: TEST 20151123_KO DS.fcs
LNCaP PDHA1 KO Glutamine 4mM: TEST 20151123_KO G DS2.fcs
LNCaP PDHA1 KO NO glutamine+dimethyl αKG: TEST 20151123_KO AKG.fcs

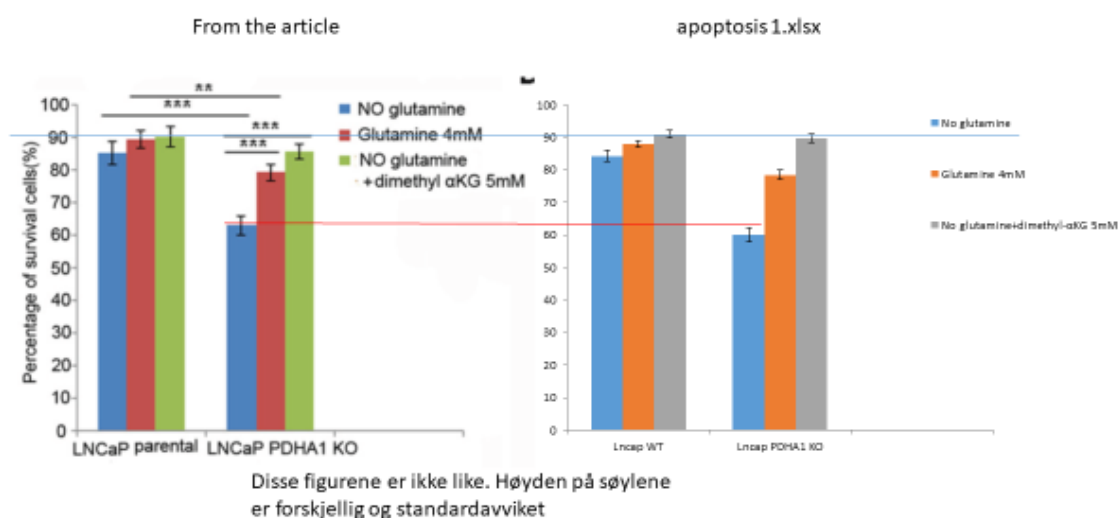
Det burde vært 18 filer (pluss filer fra kontrollforsøk) når det er opplyst at det er gjort triplikater under seks forskjellige betingelser. Det må bety at 12 filer med originaldata er gått tapt slik Yaquing Li beskriver.

De 6 fcs filene skal være originale data for Fig 4C. Fem av dem lar seg ikke åpne med FlowJo. Den som kan åpnes heter TEST 20151123_KO AKG.fcs men sample navnet er TEST 20151111_KO DS.fcs når den åpnes. Det er derfor tvilsomt om filnavnet reflekterer riktige grunnlagsdata. Ingen settinger er lagret med filen. Det er derfor svært vanskelig å avgjøre om dette er korrekte data.

Romaine har gjort en grundig analyse av hvordan data er analysert (se vedlagte ppt-fil). Han konkluderer: «Further, analysis of the raw fcs files demonstrated approximately 25% of total events (following debris exclusion) were likely doublets. Note the significant loss of PI high expression cells following doublet exclusion. Together, it is apparent that quantifying fluorescence intensities for these plots is therefore highly inaccurate».

oversendte også en fil «Figure 4C.png» som inneholder 12 dot-plots hvor også gating er satt inn. Seks av disse panelene ser ut som de er brukt til illustrasjon i figuren. oversendte også en «apoptosis.inhibitors.sav»-fil. Den inneholder 2x18 datasett. Det eksisterer også en fil «apoptosis.xlsx» som inneholder gjennomsnittsdatabar som ligger til grunn for histogrammet. Her er gjennomsnittsdatabar og standardavvik skrevet eller kopiert inn, men det er ingen tabell med originale observasjoner. Ved gjennomgang av sav-filen er det ikke sannsynlig at dette er de dataene som ligger til grunn for gjennomsnittsdatabarene i «apoptosis.xlsx»-filen. Dette kan sees av figuren nedenfor hvor det fremgår tydelig at den publiserte figuren ikke er identisk med den som finnes i den tilsendte filen.

Fig 4C forts



Utvalget kan derfor ikke se at de har fått seg forelagt de korrekte originaldata i triplikat. Gjennomsnittsdata har imidlertid svært mange desimaler, som kan tas til inntekt for at de er basert på en beregning og ikke er fabrikkerte.

Det er kritikkverdig at grunnlagsdata og innstillinger for beregninger mangler. Utvalget har imidlertid ikke grunnlag for å si at data er fabrikkerte. Det er også kritikkverdig at analysen av rådata fra flowcytometri er gjort slik at presentasjonen av resultatene neppe er korrekt («quantifying fluorescence intensities for these plots is therefore highly inaccurate»). Dette kan skyldes manglende kompetanse og kan betraktes som et faglig problem og ikke et uredelighetsproblem. Utvalget mener imidlertid at det foreligger så grove mistolkninger av data at dette er et alvorlig brudd på anerkjente forskningsetiske normer. Utvalget kan ikke utelukke at den publiserte figuren er en forfalskning siden utvalget har fått seg forelagt en versjon som er forskjellig fra den publiserte.

Fig 4D. Dette er også et histogram med fire søyler som viser ATP-produksjonen i kontroll og knockout celler uten og med 4 mM glutamine. ATP produksjon er angitt per mg protein. ATP data fantes i en excel-fil (20150519ATP Production.xlsx). Filer med proteindata kunne ikke finnes og dette ble bekreftet av [redacted]: “The original txt file of protein OD value was not found. I only found the file protein quantify.xlsx, which I was pretty sure it was the protein quantify file used for this ATP determination test. I calculated the results using spss software and typed the final values into this file to generate the histogram.” [redacted] har redegjort i detalj for hvordan analysen ble gjennomført i sin mail av 31. oktober 2019. Det foreligger også «protein quantify.xlsx»-fil som ikke var blant de opprinnelige filene utvalget fikk tilgang til. Her er det dels kinesisk tekst. Det ser imidlertid ut som det er gjort en reell kvantifisering av protein.

Det er kritikkverdig at originalobservasjoner for protein ikke eksisterer. Utvalget har imidlertid ikke grunnlag for å si at data er fabrikkerte.

Fig 4 E. Denne figuren består av fem paneler, fire av dem er dot-plots fra flowcytometri og det femte panelet er et histogram med fire søyler som viser gjennomsnittsdata fra

flowcytometri. Figuren viser ROS-produksjon i kontroll- og knockoutceller med og uten 4mM glutamine. [redacted] skriver at fire fcs-filer eksisterer:

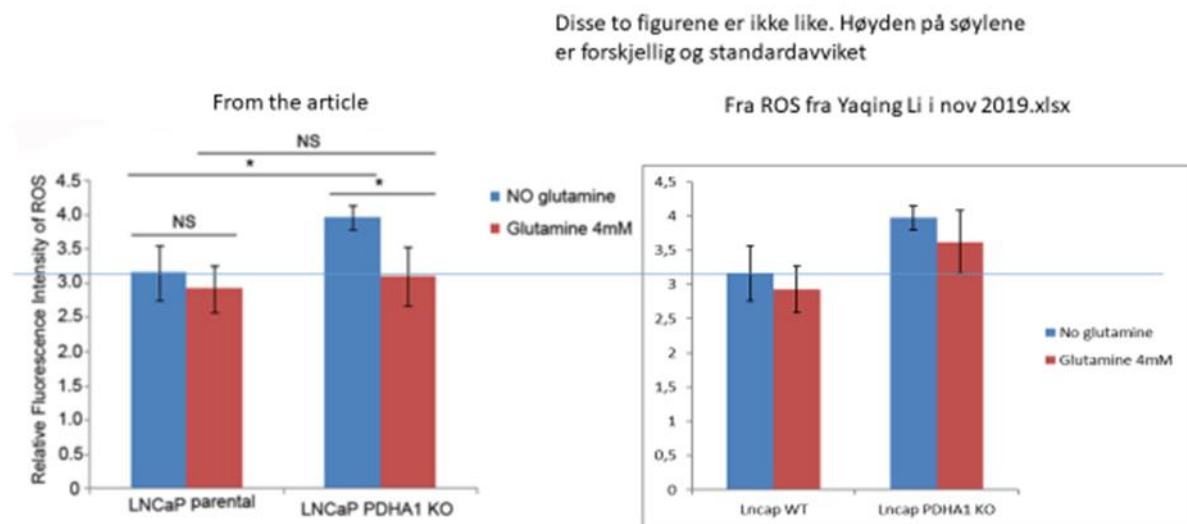
LNCaP Parental NO glutamine: 20151009_WT ROS Stain.fcs
LNCaP Parental Glutamine 4mM: 20151009_WT G Stain.fcs
LNCaP PDHA1 KO NO glutamine: 20151009_KO ROS.fcs
LNCaP PDHA1 KO Glutamine 4mM: 20151009_KO G Stain.fcs

“For figure 4E, there were some fcs files which were performed at two different time points. The files names were ROS 20151009 and ROS 20150713. The pictures showed in this publication were from ROS 20151009.” Disse fire filene inneholder ikke noe informasjon om terskel- eller gatingsettinger som gjør det mulig å se hvilke verdier som er brukt i den videre beregningen.

[redacted] har oversendt en png-fil (“Figure4E.png») som inneholder 11 paneler med dot-plots fra flowcytometri. Her fremgår gating settingene.

[redacted] skriver videre: “In the Figure 4E file, there was a xlsx file named ROS 1.xlsx. It is not a final version for this publication. Here, I find another file which contained the data for the histograms. The files were ROS.xlsx and YAQing ROS.sav.» Den oversendte “ROS.xlsx”-filen er ikke identisk med “ROS.xlsx”-filen som utvalget først fikk tilgang til. Den er datert 07.07.2019 og den tilsendte filen 31.10.2019. Det er ikke mulig å se når filene opprinnelig ble laget. Den tilsendte filen inneholder 12 originale datapunkter som er kopiert eller skrevet inn i filen og beregning av gjennomsnitt og standardavvik basert på disse dataene. «ROS.sav»-filen inneholder 18 datapunkter som ikke er de samme som i xlsx-filen. Det er derfor tvilsomt om dette er den riktige SPSS-filen for dette datasettet.

Den publiserte figuren er ikke identisk med den som finnes i de tilsendte filene (se nedenfor).



Det er kritikkverdig at originalobservasjoner for ROS produksjon i stor grad mangler. Utvalget kan ikke utelukke at den publiserte figuren er en forfalskning siden utvalget har fått seg forelagt en versjon som er forskjellig fra den publiserte. Utvalget har imidlertid ikke grunnlag for å si at data er fabrikkerte.

Fig 5 B og C Her er det til sammen 12 dot-plot paneler fra flowcytometri og to histogrammer med seks søyler i hver basert på tre målinger. I alt altså 36 observasjoner eller datapunkter. Figuren viser overlevelse i kontroll og knockout celler med bruk av to forskjellige inhibitorer. I disse panelene (dot plots) er det gjengitt gating-verdier for klassifisering av prikkene. Problemet er at disse verdiene synes å være ulike for plot som skal være sammenliknbare. Hvert forsøk må ha sin egen kontroll og settingene må være like i kontroll og intervensjonsgruppene.

■■■■■■ har funnet 12 fcs-filer med originaldata. De inneholder ingen terskel- eller gatingverdier. Det skulle vært 36 filer.

LNCaP Parental Glutamine 4mM: TEST 20151211_WT G0.fcs
LNCaP Parental BPTES 10µM: TEST 20151211_WT B10.fcs
LNCaP Parental BPTES 20µM: TEST 20151211_WT B20.fcs
LNCaP PDHA1 KO Glutamine 4mM: TEST 20151211_KO B20.fcs
LNCaP PDHA1 KO BPTES 10µM: TEST 20151123_KO BPTES 10.fcs
LNCaP Parental PDHA1 KO BPTES 20µM: TEST 20151211_KO B20.fcs
LNCaP Parental Glutamine 4mM: TEST 20151203_WT G.fcs
LNCaP Parental EGCG 25µM: TEST 20151211_WT E25.fcs
LNCaP Parental EGCG 50µM: TEST 20151211_WT E50.fcs
LNCaP PDHA1 KO Glutamine 4mM: TEST 20151203_KO G.fcs
LNCaP PDHA1 KO EGCG 25µM: TEST 20151211_KO E25.fcs
LNCaP Parental PDHA1 KO EGCG 50µM: TEST 20151211_KO E50.fcs

■■■■■■ skriver : «In figure5B, because the picture of LNCaP PDHA1 KO BPTES 10µM group was done on 20151123, so the gating setting is different from others. In figure 5C, the pictures of control groups were from the experiment of TEST 20151203, while others were from TEST 20151203, so the setting is different.» Det er altså brukt data fra forskjellige eksperimenter til illustrasjon. ■■■■■■ mener det forklarer forskjellene i setting.

■■■■■■ forklarer videre: “For the flowcytometry experiments done on TEST 20151211, the control groups were added some DMSO buffer, which was compared to the BPTES groups, as the BPTES was diluted with DMSO. But for the EGCG, it was diluted with PBS, and the experiments done on TEST 20151203, the control groups were added some PBS buffer. The EGCG drug powder was diluted with PBS, so they were used as the control groups. Because I calculated a wrong drug concentration for the test groups, so the results of the other tests were not reliable. I did not use them in this publication, but I am pretty sure the results of control groups were reliable.” Utvalget finner det vanskelig å vurdere om dette betyr at de forskjellige eksperimentene er gjort med adekvat kontroll og med identisk setting for dot-plots fra samme forsøk som skal sammenliknes.

Utvalget finner i filen “apoptosis inhibitors.xlsx” og «apoptosis inhibitors.sav» grunnlagsdata for histogrammene og selve histogrammene. Utvalget finner det kritikkverdige at grunnlagsdata i stor grad mangler.

Figur 5D Denne figuren er lik i struktur med Figurene 5B og C, men viser ROS produksjon i kontroll og knockout celler med bruk av to forskjellige inhibitorer (BPTES og EGCG). Det er seks paneler med originale flowcytometridata og et histogram med seks søyler. I alt skal det altså være 18 filer med originaldata som basis for histogrammet. Det finnes 18 filer med dato 20151014 og utskrift av disse filene finnes i filen «Figure 5D ROS.png». Seks av disse panelene fra png-filen gjenkjennes som de publiserte panelene:

20151014_WT G ST.fcs - (LNCaP parental, Glutamine 4mM, stained)
20151014_WT B Stain.fcs – (LNCaP parental, BPTES 10µM, stained)
20151014_WT E25 st.fcs – (LNCaP parental, EGCG 25µM, stained)
20151014_KO G ST.fcs – (LNCaP PDHA1 KO, Glutamine 4mM, stained)

20151014_KO B ROS.fcs - (LNCaP PDHA1 KO, BPTES 10 μ M, stained)
20151014_KO E25 ST.fcs - (LNCaP PDHA1 KO, BPTES 10 μ M, stained)

De øvrige 12 filene inneholder kontrolldata, seks filer med resultater fra ufargede celler (US viser bare autofluorescence):

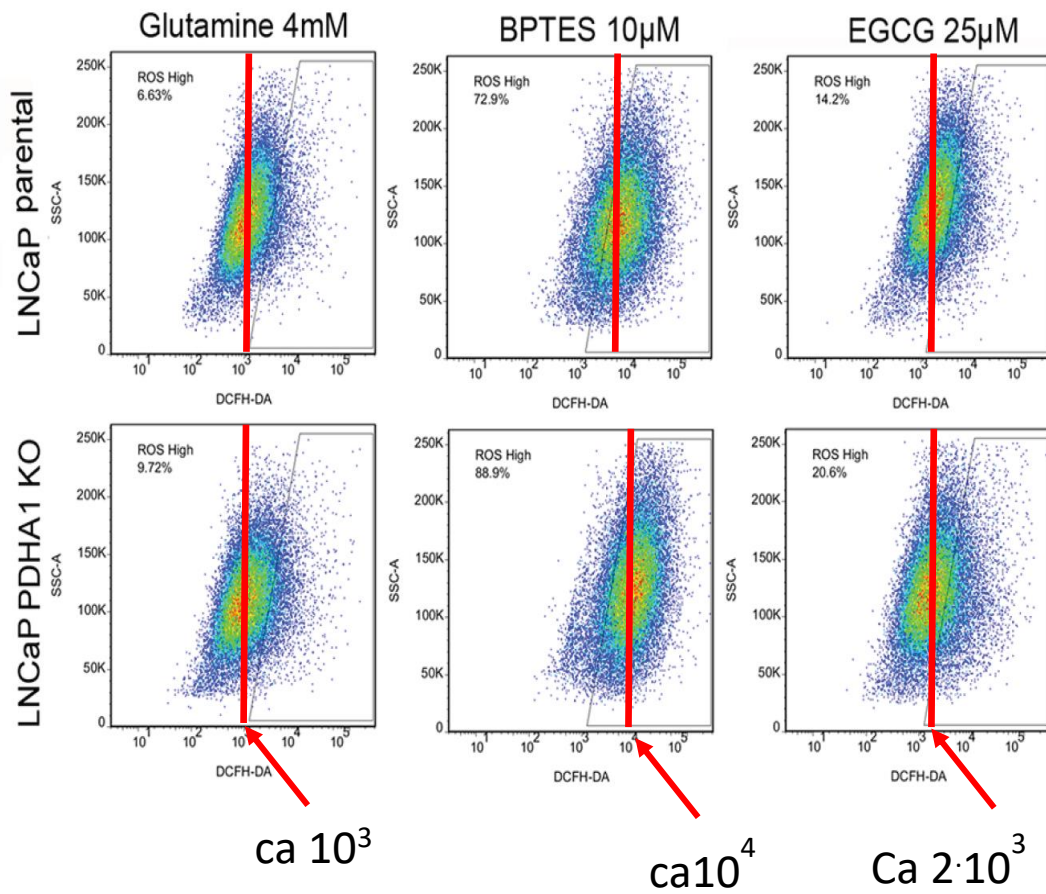
20151014_WT G US.fcs
20151014_WT B US.fcs
20151014_WT E25 US.fcs
20151014_KO G US.fcs
20151014_KO B US.fcs
20151014_KO E25 US.fcs

og seks filer med resultater fra positive kontroller (POS):

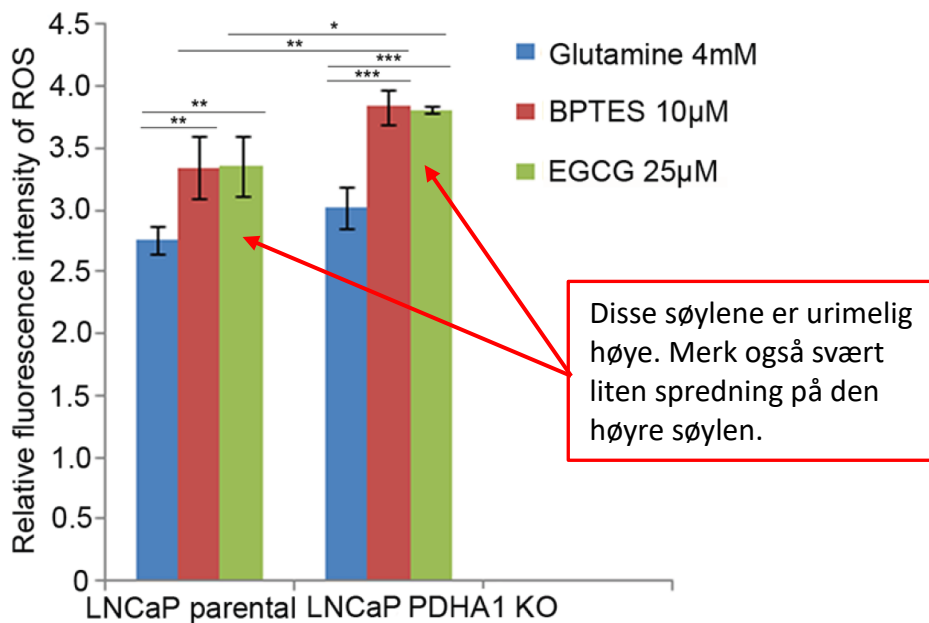
20151014_KO G POS.fcs
20151014_KO B ROS POS.fcs
20151014_KO E25 POS.fcs
20151014_WT G POS.fcs
20151014_WT B POS.fcs
20151014_WT E25 pos.fcs

Når det gjelder Figur 5D mangler altså data fra triplikatmålinger og man må bruke de seks panelene med eksempler som grunnlag for vurderingen av histogrammet. Romaine skriver «From the representative plots displayed for panel 5D, it appears EGCG results in a very modest increase in ROS, compared to the marked increase induced by BPTES. However, the summary plots depict a significant increase that is comparable for BPTES to EGCG. Clearly the representative plots do not reflect the summary bar graph data.»

For å illustrere dette har utvalget gjengitt de seks panelene og trukket røde linjer omtrent der hvor gjennomsnittsverdien ligger. Der hvor disse linjene treffer x-aksen er den gjennomsnittlige fluorescensen for alle punktene og er det resultatet som er gjengitt i histogrammet

D

Panelene viser altså at Glutamine 4mM og EGCG behandling har nokså lik gjennomsnittsverdi, mens BPTES behandling gir en langt høyre verdi. I histogrammet er det slik at EGCG behandling gir samme høye ROS verdi som BPTES (se nedenfor).



Samlet sett og siden grunnlagsdata ikke finnes må dette kategoriseres som en forfalskning eller en fabrikkering av data. Det er ikke grunnlag for å si at histogrammet i Figur 5D er korrekt.

Utvalget finner det sterkt kritikkverdig at grunnlagsdata for denne figuren ikke kan fremskaffes. Det er kvalifisert sannsynlighetsovervekt for å konkludere med at data er manipulert og at histogrammet i Figuren 5D er forfalsket. Det er også kvalifisert sannsynlighetsovervekt for at dette er gjort forsettlig.

Fig 6. Denne figuren viser i seks paneler snitt fra prostatavev farget med to forskjellige antistoffer (mot GLUD1 og GLS1) og med tre forskjellige Gleason scoringer. Det er også i to paneler vist Kaplan-Meier overlevelseskurver for grupper med lavt og høyt uttrykk av henholdsvis GLUD1 og GLS1. Ifølge Suo ble ufargede snitt ble bragt til Oslo for farging og mikroskopi. Det finnes ingen avtale eller MTA. Pasientdata fantes i en excelfil (生存期及 Gleason 评分-2.xls) som inneholdt data fra 87 pasienter. Alle pasientene var navngitt – riktignok på kinesisk.

Det hefter imidlertid andre problemer av mer faglig art ved disse dataene. Det er et for lite materiale til å gjøre fornuftige outcome-vurderinger. Gleason-klassifiseringen kan det stilles spørsmål ved. Gleason-score på under 5 (Tabell 1) hos over halvparten av pasientene rimer dårlig med mindre enn 50% overlevelse på 5 år. Med de særdeles høye PSA-verdiene burde man kunne forvente en Gleason-score på minst 7. Det kan være et brudd på anerkjente forskningsetiske normer at en studie ikke er dimensjonert riktig og at pasientmaterialet ikke er analysert og tolket på riktig måte. Utvalget mener imidlertid at selv om dette er kritikkverdig, er det ikke så alvorlig at det kan klassifiseres som brudd på forskningsetiske normer. Utvalget mener imidlertid at det burde foreligget avtaler om utlevering av pasientmateriale. Det er ikke i samsvar med norsk lov- og regelverk at data med fulle pasientnavn finnes lett tilgjengelig.

Konklusjon.

Utvalget har bare vært forelagt en liten del av datamaterialet som ligger til grunn for flere av figurene i artikkelen. Store deler av grunnlagsdata for publikasjonen eksisterer ikke slik førsteforfatter ██████████ skriver i sitt tilsvarende svar.

Når det gjelder Figur 1 finner ikke utvalget grunnlag for kritikk.

For Figurene 2 og 5A er det gjenbruk av bilder slik utvalget skriver i sin første rapport.

Når det gjelder Figur 3 er det fremskaffet en film av et blott som viser at de to sammenklippede stripene (LDHA-stripene) stammer fra samme blott. Det gjør at dette ikke kan betraktes som manipulasjon.

For Figur 4C er det kvalifisert sannsynlighet for at eksperimentene og behandlingen av data er gjort på en slik måte at presentasjonen av resultatene er feil. Dette reiser et viktig prinsipielt spørsmål om dette er et faglig spørsmål eller brudd på anerkjente forskningsetiske normer. Utvalget mener at det foreligger så grove mistolkninger av data at dette er et alvorlig brudd på anerkjente forskningsetiske normer. Utvalget kan ikke utelukke at den publiserte figuren er en forfalskning siden utvalget har fått seg forelagt en versjon som er forskjellig fra den publiserte.

Histogrammet i Figur 4D er ikke identisk med det som foreligger i grunnlagsmaterialet. Utvalget kan ikke utelukke en forfalskning, men uansett er det her tale om grov uaktsomhet

For Figurene 5B og C mangler mye grunnlagsdata. Utvalget mener dette er kritikkverdige.

Hva gjelder Figur 5D er det etter utvalgets oppfatning kvalifisert sannsynlighet for å si at data er manipulert og at histogrammet i figuren er forfalsket. Det er også kvalifisert sannsynlighetsovervekt for at dette er gjort forsettlig.

Figur 6 reiser også spørsmål av faglig art. Er studien gjort på en måte som gjør at resultatene ikke er holdbare? Utvalget mener at selv om dette er kritikkverdige, er det ikke så alvorlig at det kan klassifiseres som brudd på forskningsetiske normer. Utvalget mener imidlertid at det burde foreligget avtaler om utlevering av pasientmateriale. Det er ikke i samsvar med norsk lov- og regelverk at data med fulle pasientnavn finnes lett tilgjengelig.

Når det gjelder beviskravene mener utvalget at

1. det er kvalifisert sannsynlighetsovervekt for at det foreligger forfalskning (i flere figurer, men spesielt figur 5D).
2. det er kvalifisert sannsynlighetsovervekt for alvorlig brudd på anerkjente forskningsetiske normer når det gjelder krav til dokumentasjon og krav til etterrettelighet. Det er helt klart at det mangler dokumentasjon for representasjonen av resultatene i mange figurer i artikkelen. Når det gjelder dokumentasjonskravet mener utvalget at grunnlagsdata bør oppbevares i et rimelig antall år som bør være 10 år.

Utvalget mener også at noen av resultatene som er presentert (spesielt i Figur 4C som er grundig undersøkt, og Figur 6) ikke er etterrettelige fordi metode og dataanalyse ikke holder mål. Spørsmålet om etterrettelighet er prinsipielt vanskelig. Det må betraktes som en viktig forskningsetisk norm at publikasjoner er etterrettelige og at resultatene kan etterprøves. Dette kravet blir ivaretatt gjennom fagfelleevaluering og redaktøransvaret. I mange tidsskrifter er dette godt ivaretatt. Når det gjelder den foreliggende artikkelen stiller utvalget seg undrende til at tidsskriftet gjennom fagfelleevalueringen ikke har slått ned på en rekke svakheter i artikkelen. Det gjelder gjennomføring og fortolkning av flowcytometri og det gjelder de kliniske dataene. I utgangspunktet må det imidlertid være slik at forfatterne har det primære ansvaret for at de publiserte resultatene er etterrettelige, og at når fagfelleevalueringen svikter kan ikke det medføre en ansvarsfraskrivelse.

Siden det dreier seg om et grovt brudd på aktsomhetskravet, vil utvalget konkludere med at det foreligger kvalifisert sannsynlighet for brudd på anerkjente forskningsetiske normer.

Når det gjelder de subjektive vilkårene er det kvalifisert sannsynlighetsovervekt både for at manipulasjon av data har skjedd med forsett (spesielt Figur 5D) og at det foreligger grov uaktsomhet. Uaktsomheten knytter seg til en rekke forhold som manglende lagring av data, inadekvate metoder og analyser, og håndtering av kliniske data på en måte som ikke er i samsvar med norsk lov- og regelverk.

Utvalget vil derfor konkludere at det foreligger vitenskapelig uredelighet.

På bakgrunn av at det foreligger vitenskapelig uredelighet og mange feil i artikkelen som neppe lar seg rette opp, bør den trekkes tilbake. Utvalget har spesielt vurdert om mangel på dokumentasjon i seg selv er tilstrekkelig grunnlag for retraksjon. I prinsippet mener utvalget at svaret er ja. Hvis en redaktør etterspør grunnlagsdata for en innsendt artikkel og disse ikke finnes, vil ikke artikkelen kunne publiseres. Mange tidsskrifter krever derfor i dag at forfatterne også sender inn grunnlagsdata som kan gjøres tilgjengelig online for leserne (data repository) når en artikkel skal publiseres (dette gjelder ikke ubetinget for sensitive data). Legger man samme resonnement til grunn for en publisert artikkel, bør denne altså trekkes tilbake hvis ikke grunnlagsdata eksisterer og forfatterne ikke kan dokumentere hva de har publisert. Spørsmålet er om dette er en generelt anerkjent norm blant forskere. Utvalget mener at det i løpet av de siste to-tre decennier har vært en økende oppmerksomhet rundt dokumentasjon og reproduserbarhet av forskning som gjør at i hvert fall seniorforskere bør være klar over dokumentasjonskravet. Det er også slik at dette er del av pensum på grunnkurset i doktorgradsprogrammet ved Det medisinske fakultet. Har man gjennomført dette kurset har man kunnskap om krav til dokumentasjon og lagring av forskningsdata.

ARTIKKEL 9

9. [REDACTED]

ILs-3, 6 and 11 increase, but ILs-10 and 24 decrease stemness of human prostate cancer cells in vitro.

Oncotarget 6: 42687-42703, 2015; 26528857.

Utvalgets første vurdering av denne artikkelen

Utvalget mener at gjentatt bruk av samme data eller bilder i tre figurer (Figurene 3, 4 og 5) til å illustrere resultater fra forskjellige eksperimentelle betingelser er et alvorlig brudd på anerkjente forskningsetiske normer. Det er kvalifisert sannsynlighet for at dette er gjort med forsett. Dette er vitenskapelig uredelig.

Det er tvilsomt om så mange feil kan rettes opp selv om grunnlagsdata skulle finnes tilgjengelig. Utvalget ønsker å gå gjennom alle grunnlagsdata for å undersøke om presentasjonen av resultatene i artikkelen samsvarer med disse.

Utvalgets tilleggsgranskning

I en epost til [REDACTED] 27. Mai 2019 skrev utvalget følgende: "The Research Integrity Commission has now concluded on 13 of the 16 publications under scrutiny. The report will be available to you in the near future. Thank you very much for your cooperation. With regard to the three remaining publications, the Commission wants you to provide all the original data and observations and show how the published results were generated. We have asked Prof Stig Linder to assist in reviewing the data and the information you provide. I propose that this can be done in a meeting with you. We understand that this might imply that the first authors (or the persons who generated the data) also need to be present. That will be up to you to decide. You will probably need some time to collect all the information required. It is unlikely that we can accomplish this before the summer, but I would like to finish this in August."

I en ny epost 24. Juli skrev utvalgets leder: "As I wrote in my previous mail you should be prepared to provide the original datasets for the three papers under scrutiny and show us how tables and figures were constructed on the basis of these data. This will probably imply that you have spreadsheets or other material that show the connection. You should bring original data on a memory stick as well. If possible you must provide evidence that these are the original datafiles and that they have not been hampered with. We will not have time to go through all the data which means that Prof Linder and I will pick some tables or illustrations that we want to focus on.

It is not necessary that the responsible authors are present if you feel you have enough insight in the data to reproduce the representations in the published article.

Otherwise I recommend that you try to get them to Oslo.

[REDACTED] overleverte en ekstern harddisk med data på møtet. Denne harddisken ble undersøkt av Martin Bore ved USIT på UiO. Aktuelle filer ble kopiert og filer som ikke hadde latt seg åpne, ble åpnet.

Disse filene er i ettertid gransket av Stig Linder og Ole M Sejersted.

Alt originalt og ettersendt materiale når det gjelder flowcytometri data i alle tre artikler er også blitt gransket av Andreas Romaine, PhD student. Han har betydelig ekspertise med slike instrumenter og behandling av flowcytometri data. Hans vurderinger følger som vedlegg til denne rapporten og i tillegg er hans vurderinger lagt inn i rapportteksten der dette er relevant.

ILs-3, 6 and 11 increase, but ILs-10 and 24 decrease stemness of human prostate cancer cells in vitro

Oncotarget 6: 42687-42703, 2015; 26528857.

Utvalget har mottatt fra [redacted] en rekke filer med data og en fil med forklaringer fra [redacted]

Den 7. november 2019 skrev utvalget til [redacted]: «As you know some of the papers that you have authored together with [redacted] are under scrutiny by The Commission on Research Integrity at Oslo University Hospital.

I have some questions regarding your paper in Oncotarget 6:42687-42703, 2015. Professor [redacted] has transferred the files you provided in August to me. That has been most helpful. However, I have some additional questions.»

[redacted] svarte på den eposten 13. november 2019: «About the paper: Oncotarget 6:42687-42703, 2015. All the experimental data and materials have been reviewed again to ensure correctness..... I hope that my explanation is clear enough. If there are still problems, I can explain again.» Eposten inneholdt også 12 datafiler.

Detaljene i spørsmål og svar er gjengitt under hver figur som er gransket.

Fig 1A. Figuren gjengir vekstrate som funksjon av konsentrasjon i mediet av 5 forskjellige cytokiner for to cellelinjer. I alle kurvene er det en bifasisk respons. Det eksisterer en fil «Figure 1A SRB 数据.xlsx» som inneholder alle primærdata. Det er imidlertid påfallende at for begge celletyper og for alle cytokiner er det størst utslag ved samme konsentrasjon, 5 ng/ml. Det er også slik at hvis dette punktet strykes vil dose-responsen være svært lite uttalt i mange av panelene. Resultatene som presenteres i figuren er derfor helt urimelige, noe som burde vært påpekt i en reviewprosess. Det kan imidlertid skyldes en systematisk feil i måten forsøkene er gjort på og behøver ikke være datamanipulasjon. Det fantes excelfiler med data, men ingen statistiske beregninger.

Forsøkene er gjort med 10% føtalt serum. Det er et godt vekstmedium som allerede inneholder en rekke vekstfaktorer og cytokiner. Det virker også urimelig at tilsetting av ytterligere cytokiner som IL-3, IL-6 og IL-11 skulle øke vekstraten med 20-30%. Selv om dataene virker helt urimelige, er det ikke grunnlag for å si at det foreligger brudd på anerkjente forskningsetiske normer.

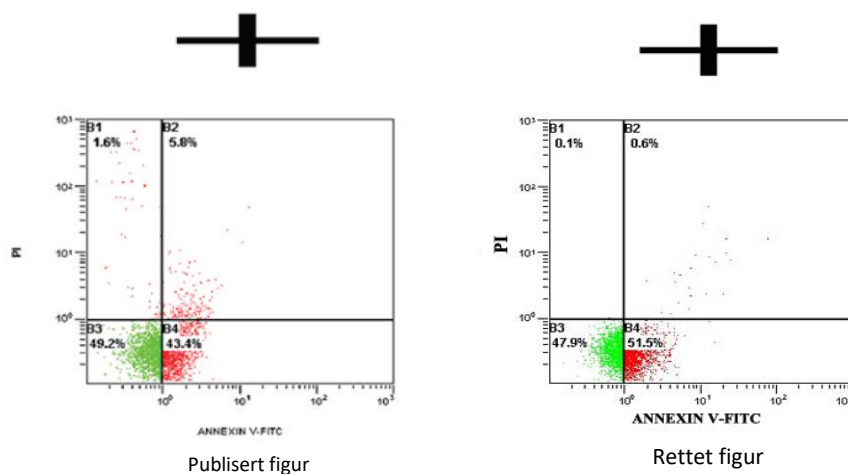
Fig 1C og D. Dette er to paneler med histogrammer som viser gjennomsnittsdata for behandling av to forskjellige cellelinjer med interleukiner. Her finnes en excelfil med originaldata («Figure 1 CD—EDU 数据.xlsx»), men utvalget kan ikke finne den statistiske beregningen. Utvalget har beregnet standardavvikene ut fra dataene og de stemmer med det som er vist i figuren. Utvalget legger derfor ikke mye vekt på at disse dataene mangler, og mener at denne figuren er i samsvar med grunnlagsdata.

Fig. 3 og Fig. 5D. Her er samme bilder brukt til å illustrere effekten av to forskjellige interleukiner, IL-6 og IL-11 som påpekt i den første rapporten. [redacted] skriver: Because of two samples has wrong label, the same IL-6 treated sample (Fig3A and Fig5D) were taken picture for IL-11. In the result folders of IL-6 and IL-11, the results of data statistics are similar, all of them were promote the migration ability and increase the expression of SOX2. Unfortunately, the same IL-6 samples were selected for IL-11 in Fig 3A and Fig 5D. I am sorry for this mistake. I had found the correct figures for IL-11 in my original data folders. Now, the

data of IL-11 was re-analysed and replaced as following. I have display the correction version as follows.” ████████ hevder altså at han har brukt IL-6 bilder der han skulle hatt IL-11 bilder og at han har de korrekte bildene. Utvalget har fått oversendt 14 bildefiler for Fig 3A, mens det bare er 12 bilder siden tre filer er identiske. Det foreligger 24 bildefiler for Fig 5C, men ikke for 5D. Derimot finnes det en fil Figure 5.jpg hvor IL-11 stripen med bilder er korrigert. Det er derfor grunn til å tro at det finnes korrekt bildemateriale både for Fig 3A og for Fig 5D

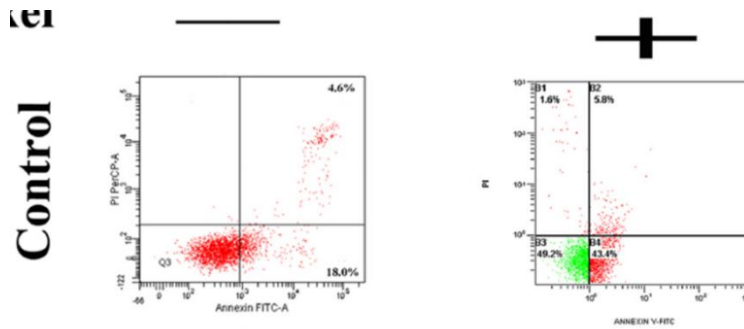
Fig 4A. Her gjengis i 24 paneler dot-plots fra flowcytometri hvor effekten av forskjellige interleukiner på apoptosegraden vises i de to cellelinjene uten og med docetaxel i mediet. Som tidligere påpekt er to av dem nesten identiske og må stamme fra samme datasett. ████████ skriver: «The important thing I need to explain is that the data was analysed first, and then select a representative picture from the result folder. So I am sure the data analysis and results are correct. However, because of my careless, it is possible that I open a wrong result folder (same is control, but for different cell lines), and random select a same picture for two kind of cell lines. I have found the correct picture in my result folder as follows:» Her viser han bilder av dot-plots som ikke gjengis her. Det ser ut til at det eksisterer korrekte kontroll dot-plots for begge cellelinjer med docetaxel i mediet.

Romaine skriver: “The published version of this article contains a duplicate representative plot for conditions LNCaP + docetaxel and PC-3 +docetaxel. This figure has been modified by the author file named “Figure 4.jpg” (path: A9_Oncotarget_2015\Fra ████████\Nye data fra ████████) such that the plot for PC-3 +docetaxel has been replaced and the quadrant data altered.”

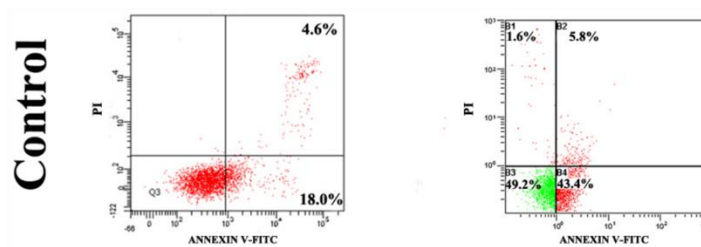


Utvalget har satt inn publisert og rettet versjon i figuren over. Det er åpenbart nye data i PC3+ docetaxel kontroll.

Romaine har imidlertid også sett på to andre paneler i Figur 4A. Han skriver: The representative plots for each cell line show inconsistencies between the docetaxel – and + groups.



^ Originally published Figure 4



^ updated Figure 4 (supplied by author)

Firstly, the plots appear to have been captured on different instruments at different times. Note firstly the style of the presented plots in the originally published figure, the font, axis legend proximity to the x and y-axis and the abbreviations for the quadrants (Q1 vs B1) and channel name are all distinctly different. Further, the axis is not at all consistent with the docetaxel negative group beginning at -66/-122 and compressing the 1st decade (10^0), whilst the docetaxel positive group axis begins at 0 and includes the 1st decade in a fixed logarithmic scale. Some attempts to improve these inconsistencies are observed in the updated figure 4 provided by the authors upon request, note the now standardized font and axis legend text.

As the authors cannot demonstrate that the docetaxel negative and positive groups were captured in the same experiment, due to an inability to provide the raw flow cytometry capture data, it is not appropriate to compare docetaxel positive values to the corresponding negative control group. A single cytometer, FACSCalibur, is stated as the sole cytometer utilized in this publication, which appears unlikely.

No isotype control plots were provided, therefore it is also impossible to determine whether the gating strategy between these experiments is appropriate. Note the variation in signal intensities between the docetaxel negative and positive groups and the several log scale difference in the placement of the quadrants.”

Utvalget ser at det eksisterte korrekte data for den dupliserte figuren og at denne kunne rettes (PC-3 +docetacel kontroll). Det er imidlertid svært sannsynlig at eksperimentene for å sammenlikne effekten av docetacel i de to cellegruppene er gjort på to forskjellige flowcytometre fra forskjellig fabrikant. Den kosmetiske endringen av aksetekstene i den tilsendte figuren demonstrerer at [redacted] sannsynligvis har vært klar over dette. Uten kontrolldata (isotype control) er derfor sammenlikningen mellom de to gruppene nesten verdiløs. Derfor er disse resultatene etter alt å dømme uetterrettelige og det foreligger kvalifisert sannsynlighetsovervekt for alvorlig brudd på forskningsetiske normer og god

laboratoriepraksis. Det er også kvalifisert sannsynlighetsovervekt for at dette er grovt uaktsomt.

Fig 4B og C. Dette er to paneller med histogrammer med 20 søyler hver. Hver søyle er gjennomsnitt og standard avvik for tre forsøk og angir % apoptotiske celler. Histogrammene er altså basert på 120 observasjoner (flowcytometriske analyser). I hver av de to figurene er det sett med fire søyler som gjengir verdiene for kontroll, interleukinbehandling, docetaxel behandling og kombinasjonen interleukin og docetaxel. Det finnes en xlsx-fil («Figure 4 B-C 凋亡数据图.xlsx») med grunnlagsdata og beregninger for histogrammet, men ikke noe statistikk. Utvalget har imidlertid ikke fått oversendt de originale fcs-filene (120 filer).

Flow-cytometriforsøkene er etter all sannsynlighet gjennomført, men det er et spørsmål om flowcytometri-datafilene eksisterer, og som utvalget konkluderer med ovenfor er det grunn til å tvile på holdbarheten av grunnlagsdata siden eksperimentene er gjort på to forskjellige instrumenter.

Spørsmål til [redacted] 7. november 2019: «Figure 4 B and C. I have got an xlsx-file containing original data and calculations, but no statistics (Figure 4 B-C 凋亡数据图.xlsx). I wonder whether you have the original fcs-files or any other documentation of the output from the flowcytometer (120 files with settings). I also would like to see the statistical calculations. Did you use SPSS. Are there any sav-files with data?»

Svar 13. november 2019: “Figure 4 B and C: The data provided in August is the original data. Regrettably, only the original data was copied (the fcs file was not copied) when doing the experiments. Regarding the statistical results, the calculated data is lost due to the loss of my U disk, but I have recalculated the original data, analyzed the statistical differences, and re-draw the Figure 4. The SPV file is in the attachment. All data is calculated by using spss (22 version).”

Det er korrekt som [redacted] skriver at det foreligger en ny Figur 4 inklusive histogrammet i Figur 4 B og C. Det er påfallende i den nye figuren at den statistiske sammenlikningen av effekten av interleukiner på docetaxel behandlede celler er fjernet. Det foreligger ikke grunnlagsdata i form av fcs-filer.

Utvalget finner det sterkt kritikkverdig at grunnlagsdata ikke finnes. Det er kvalifisert sannsynlighet for at eksperimentene og datainnsamlingen er gjort på en slik måte at presentasjonen av resultatene er uetterrettelig og dette derfor representerer et alvorlig brudd på anerkjente forskningsetiske normer og god laboratoriepraksis. Det er også kvalifisert sannsynlighet for at dette ikke bare er slurv, men er gjort med forsett.

Fig 5. Spørsmål til [redacted] 7. november 2019: “Figures 5A, B, E and F. I have got the xlsx files and jpg-files for the histograms. However, I would like to see the original rtPCR data (A) and also the western blots (B). The standard deviation is extremely small for this kind of data, and I cannot find the calculation in the files. Maybe I overlooked it? I could find what I recognize as p-values, but they were pasted or typed in. What is actually n? Where are the statistics? Any explanation?»

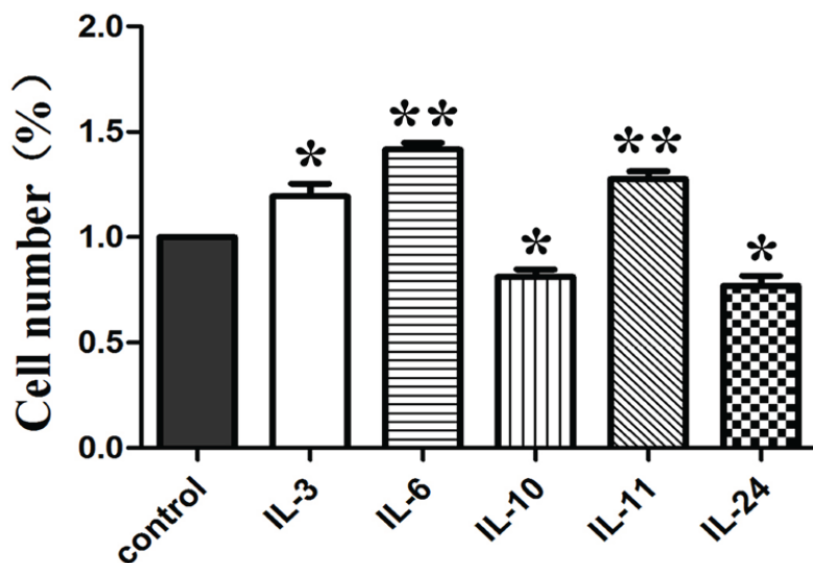
Svar 13. november 2019: “2. Figures 5A, B, E and F: Same with the first problem, I have recalculated and re-draw the Figure 5. n=3 (The excel table shows "1 组、2 组、3 组" "n1, n2, n3: n=3". Taking the control data as the baseline, all the data were normalized with the control data, respectively, and then the statistical analysis was performed, which is convenient for unified comparison and drawing graphics. The RT-PCR experiment was performed on a laboratory quantitative PCR machine. After the experiment, only the experimental data on the instrument was copied for analysis. Samely, after the end of the WB experiment, the PVDF film was developed, and then gray scale data was performed by using image J. The image on the instrument has not been found, I only keep the original data. So they are all original data. Additionally, The SPV file is in the attachment.”

Utvalget har problemer med formuleringen «I only keep original data. So they are all original data» når [REDACTED] samtidig skriver «The image on the instrument has not been found». De tilsendte filene inneholder imidlertid data som er skrevet eller kopiert inn. Det er ingen grunn til å tro annet enn at dette er data som stammer fra PCR maskinen (originale rtPCR data) eller kvantifisering av gråtonestriper i Western blot.

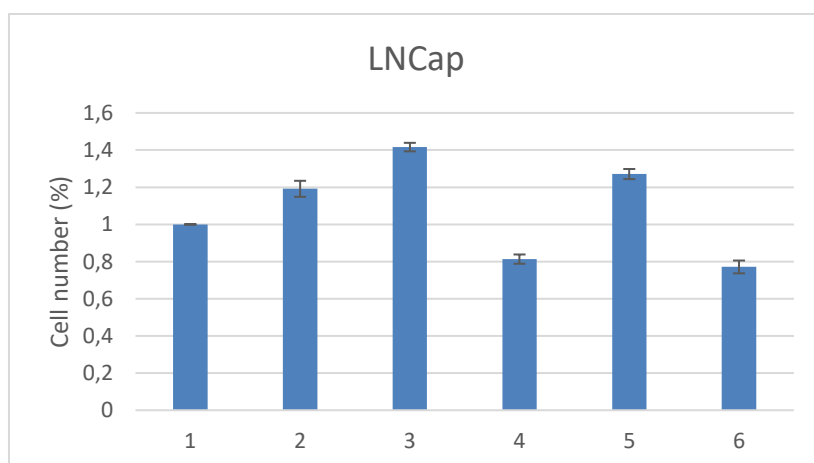
Fig 5 A. Dette er to paneler med histogrammer med til sammen 12 søyler hver basert på 3 observasjoner, i alt 36 datapunkter. Det er rtPCR data for uttrykket av SOX 2 som gjengis i figuren. [REDACTED] har sendt grunnlagsdata i flere filer, også statistiske beregninger. Det finnes en opprinnelig fil "Figure 5 A -RT-PCR 数据.xlsx» som inneholder det riktige antall observasjoner og beregning av gjennomsnittsdato og i den tilsendte filen med samme navn er det lagt til p-verdier. Standardavvikene er usedvanlig små og det finnes ingen opprinnelige statistikkfiler. [REDACTED] har også rekonstruert figuren. Det er noen ulikheter med den publiserte figuren. Noen standardavvik er blitt større og signifikansberegningene er nå angitt med tre stjerner mot bare en i den publiserte figuren. Flere stjerner pleier å bety at p-verdien er lavere (større signifikans). Utvalget må derfor konkludere at det ikke finnes opprinnelige statistikkfiler og de tilsendte beregningene er gjort etter at utvalget ba om mer informasjon. Utvalget finner ikke grunn til å tro at dette er fabrikkerte data selv om originalobservasjonene ikke er fremlagt. Det er imidlertid nokså foruroligende at den rekonstruerte figuren skiller seg fra den publiserte. Det kan ikke utelukkes at det opprinnelig ikke var gjort statistiske beregninger. Det forandrer imidlertid ikke resultatet.

Fig 5B. Dette er western blot data av ekspresjonen av SOX 2 i de to cellelinjene under stimulering med forskjellige interleukiner. Utvalget har fått filen «Figure 5 B3-B4 -WB 数据.xlsx» som inneholder samledata for histogrammene med i alt 12 søyler basert på 36 observasjoner. Det er bare gjennomsnittsdato. [REDACTED] har sendt en ny versjon av filen hvor det er lagt inn p-verdier. Utvalget har også mottatt filer med statistikkberegninger. Igjen virker det som at beregningene er gjort i ettertid. Det foreligger også fire jpg-filer med de blotene som er presentert i figuren. Også her mangler original-blotene for de øvrige observasjonene. Utvalget finner ikke grunn til å tro at data er fabrikkert selv om originalobservasjonene ikke er fremlagt.

Fig 5 E og F er histogrammer basert på celledetelling fra data som er eksemplifisert i panelene C og D (bilder). I alt 12 søyler som i utgangspunktet skulle være basert på 36 observasjoner. Utvalget har fått to filer «Figure 5EF 免疫荧光数据.xlsx» og «Figure 5 EF-免疫荧光数据.xlsx» De to filene ser helt like ut og inneholder data fra alle enkeltobservasjonene samt beregning av gjennomsnitt, men ikke standardavvik som er ekstremt små på figuren. Det er kopiert eller skrevet inn p-verdier, men det foreligger ikke filer som er basis for beregningene. Utvalget har heller ikke fått tilsendt noen nye filer. Ved gransking av den korrigerte figuren tilskendet i etterkant ser det ut til at Figurene 5E og 5F ikke er endret sammenliknet med den publiserte figuren. Ved nærmere gransking av filen ser det ut som bare to av observasjonene (og ikke alle tre) er brukt til konstruksjon av figur 5E. Utvalget har derfor beregnet på nytt med bruk av foreliggende data for alle tre eksperimenter. Dette endrer ikke mye på høyden av søylene, men standardavviket blir noe større (se figur nedenfor). Dette kan få konsekvenser for signifikansberegningene. Utvalget har ikke etterprøvd dette.



Figur 5E fra artikkelen



Utvalgets rekonstruksjon av Figur 5E basert på data fra filen «Figure 5EF 免疫荧光数据.xlsx»

Når det gjelder Figur 5F finner man bare data fra to eksperimenter for hver søyle. Det er ikke angitt i figurteksten hvor mange eksperimenter som er gjort. Statistiske beregninger med $n=2$ gir lite mening.

Når det gjelder Figur 5A, B, E og F hefter det en rekke småfeil ved disse figurene og det kan se ut som statistiske beregninger ikke ble gjort opprinnelig (filene kan ikke fremskaffes). Det kan derfor ikke utelukkes at markeringen av statistisk signifikans i de publiserte figurene er fabrikkert. Det er imidlertid ingen holdepunkter for å anta at øvrige data er fabrikkert eller forfalsket men det er kritikkverdig at anerkjente forskningsetiske normer og normer for god laboratoriepraksis ikke er fulgt.

Fig 7. Dette er flowcytometridata fra 108 forsøk. Det skal derfor finnes det samme antall filer, men utvalget fant bare 12 som gjengir data som er brukt som typiske eksempler i Fig 7A. Figuren viser uttrykk av CD44 og ABCG2 i de to cellelinjene under stimulering med

forskjellige interleukiner. I forrige rapport påpekte utvalget duplisering av to paneler (PC-3 og LNCaP IL-10 og IL-24). I sin redegjørelse skriver [redacted]: «The results of this flow cytometry experiment were saved in PDF format. After data statistics for all the results in PDF, the representative pictures in PDFs were cut out, and the results data in the PDF were added and saved separately. The same picture appeared in the Fig 7, may be due to so many pictures were cut out. then it is inevitable to mark wrong lable. Meantime, the picture of IL-10 and IL-24 were cut and marked successively, which maybe happened during that time. I am very sorry and guilty to hear this. Now I have found the original images, and correction all of them as follows:» Deretter følger en rekke bilder. Også de 12 pdf-filene med utskrift fra flowcytometeret som utvalget har gransket viser forskjellige dot-plots. To av dem er riktignok like (begge viser IL-10 i PC-3 forsøkene. Il-3 filen mangler). Det ser for utvalget ut som [redacted] har funnet en originalfil for LNCaP IL-24 bildet (som var identisk med IL-10 bildet) og for PC-3 IL-10 bildet (som var identisk med IL-24 bildet).

Det er imidlertid slik at data (tall) er skrevet inn manuelt i tre av kvadrantene (Q1, Q2 og Q4) i hvert panel. Dette er resultater som kommer frem i en tabell på skjermen når man analyserer dot-plotet med et egnet program og som finnes i de oversendte pdf-filene. Det ser ut som data er korrekt kopiert for alle panelene unntatt de to som er duplikater. Der er det faktisk skrevet inn tall fra den riktige filen som [redacted] nå har oversendt. Det betyr at selv om dot-plotene er duplisert er dataene som er skrevet på dem korrekte. Det er ett unntak. På panelet for PC-3 IL-10 er det skrevet 6.9%. Det korrekte tallet skal være 6.3. Merkelig nok er dette blitt til 7.8% i regnearket (Figure 7 图 B-G-----CD44 ABCG2 数据.xlsx).

Det er også slik at av de 12 panelene som er gjengitt som eksempler gjenfinnes data fra 8 i regnearket. Det betyr at av en eller annen grunn er det data fra tre andre eksperimenter som er brukt i 4 tilfeller.

Figur 7 B-G er seks paneler med histogrammer som oppsummerer data fra dot-plotene i Figur 7A. Det er slik at 7B er data fra Q4, 7C fra Q2 og 7D fra Q1 (altså LNCaP data). Tilsvarende for PC-3 data er Figur 7E data fra Q4, 7F fra Q2 og 7G fra Q1. Utvalget spurte i epost av 7. november 2019 om tilleggsinformasjon: «Fig 7 B-G. These histograms are based on 108 fcs files I believe. Could you please provide these files? In the file Figure 7 图 B-G-----CD44 ABCG2 数据.xlsx Again, I find the average data and probably also the p-values, but not the standard deviation or the statistical calculation.»

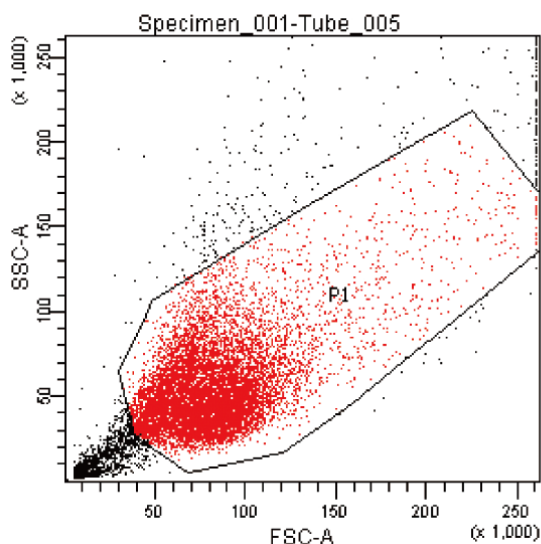
[redacted] svarte 13. November 2019: “3.Fig 7 B-G: It was sent to the laboratory's flow cytometer for operation, only the original data was copied, but the fcs files were not copied. The contents of the excel form have been translated in the attachment.”

Utvalget har gransket filen «Figure 7 图 B-G-----CD44 ABCG2 数据.xlsx» hvor det finnes 108 datapunkter som det er normalisert og beregnet gjennomsnitt av. Dette er grunnlaget for 6 paneler med histogrammer og seks søyler i hvert histogram. Det finnes også p-verdier i filen, men ikke standardavvik. Det er påfallende at standardavvikene i histogrammene er svært små, men utvalget har kunnet kontrollregne noen av disse standardavvikene og de er korrekte i figuren. [redacted] har ikke oversendt statistikkfiler, så det er uklart hvordan p-verdiene er fremkommet. Bortsett fra anomaliene beskrevet over (manglende representasjon av data fra fire paneler og i hvert fall en gal verdi), synes det altså som om data er basert på reelle eksperimenter, men at de originale fcs-filene med grunnlagsdata ikke eksisterer. Det kan derfor ikke utelukkes at data er fabrikkert, men utvalget finner det lite sannsynlig.

Settingen av gatingen (det svarte «korset» som deler dot-plotet i 4 kvadranter) er litt forskjellig i de 12 panelene som er vist i figuren. Den settingen må være lik for dot-plot som skal sammenliknes i samme forsøk. Utvalget kan ikke bekrefte at det har vært tilfelle fordi originalfilene mangler.

Romaine skriver i sin rapport:

“Gating strategy should be determined by the Isotype control staining of control samples, which is not displayed. The gating strategy for placing quadrants is markedly different for the representative plot for PC-3 IL-3 for the APC channel (measuring CD44) [d.v.s. Q2 og Q4] compared to the other plots [10^3 og ikke ca $2 \cdot 10^2$ som på de andre panelene. Akkurat dette panelet mangler i de ettersendte dataene.]. Do the authors have grounds for moving the quadrant gates based on the APC isotype control fluorescence signal for this experiment? Further, the authors state in the methodological section under “Flow cytometry analysis” that “Viable and single cells were gated for each sample before examination”. There is no evidence presented that supports that such gating occurred, indeed in the supplied fcs plots it is evident that only a single gate named “P1” was placed, based solely on the forward and side scatter (FSC/SSC) profile of all events that neither stratifies for viable or single cells.”



Eksempel på hvordan P1 gate settes Fra filen Figure-7A-CD44-ABCG2-PC3-Control.pdf

Det er altså særlig grunnlag for stille spørsmål ved påliteligheten av dataene i histogram 7E (CD44 expression) og 7F (CD44 og ABCG2 co-expression).

Utvalget bemerker at det mangler svært mye grunnlagsdata (fcs-filer) og at analysen av de flowcytometriske dataene er beheftet med til dels alvorlige feil. Det kan derfor stilles spørsmål ved etterretteligheten av presentasjonen av resultatene i artikkelen. Utvalget finner at det er kvalifisert sannsynlighetsovervekt for at dette er et alvorlig brudd på anerkjente forskningsetiske normer. Det er også kvalifisert sannsynlighetsovervekt for at dette er gjort med forsett.

Konklusjon.

Utvalget har bare vært forelagt en liten del av datamaterialet som ligger til grunn for flere av figurene i artikkelen. Store deler av grunnlagsdata for publikasjonen eksisterer ikke (f.eks. originale fcs-filer) slik førsteforfatter [redacted] skriver i sitt tilsvarende svar.

Utvalget mener at data i Figur 1 neppe kan være riktige, men dette kan skyldes en systematisk feil i gjennomføringen av eksperimentene. Det er kritikkverdig at forfatterne ikke har sett at disse dataene er urimelige, men det er ikke et alvorlig brudd på anerkjente forskningsetiske normer.

Når det gjelder Figur 1 C og D har utvalget ingen anmerkninger.

Figur 3 og 5D inneholder dupliserte figurer. Utvalget konkluderte i sin første rapport at dette måtte betraktes som vitenskapelig uredelig da figurene åpenbart var manipulert. Dandan Yu har fremskaffet riktige figurer og skylder på feilmerking av filene. Utvalget finner fortsatt at det er kvalifisert sannsynlighetsovervekt for at dette er et alvorlig brudd på anerkjente forskningsetiske normer.

Figurene 4A, B og C finner utvalget svært problematiske. ████████ har oversendt en korrigeret figur. Det er imidlertid åpenbart at analysene er gjort på forskjellige instrumenter med helt forskjellige settinger i analysen uten at det foreligger adekvate kontroller. Det gjør det umulig å sammenlikne data. Det er også åpenbart at ████████ har vært klar over dette. Statistikkberegningen for effekten av interleukiner i docetaxel behandlede celler er tatt ut i den reviderte figuren. Det er kvalifisert sannsynlighetsovervekt for at dette er alvorlige brudd på anerkjente forskningsetiske normer og god laboratoriepraksis. Det er også kvalifisert sannsynlighet for at dette ikke bare er slurv, men er gjort med forsett.

I figurene 5A, B, E og F har utvalget påvist en rekke mindre feil. Utvalget finner dette kritikkverdig, men det er ikke et alvorlig brudd på anerkjente forskningsetiske normer.

Hva gjelder Figur 7 var det helt klart en duplisering av to paneler og ████████ oversendte korrigererte bilder med nye originale dot-plots. Dataanalysen var beheftet med vesentlige feil og utvalget finner at det er kvalifisert sannsynlighetsovervekt for at dette er et alvorlig brudd på anerkjente forskningsetiske normer. Det er også kvalifisert sannsynlighet for at dette er gjort med forsett, eller i hvert fall grovt uaktsomt.

Samlet sett er derfor utvalget av den oppfatning at det i gjennomføring og analyse av mange av eksperimentene og når det gjelder presentasjonen av flere resultater er så alvorlige feil og mangler at det er kvalifisert sannsynlighetsovervekt for at det er alvorlige brudd på anerkjente forskningsetiske normer. Det er også kvalifisert sannsynlighetsovervekt for at dette er gjort med forsett eller at det er grovt uaktsomt.

Utvalget vil derfor konkludere at det foreligger vitenskapelig uredelighet.

Selv om ████████ har fremlagt korrigererte versjoner av de figurene som er publisert, hefter det så mange andre feil og mangler ved publikasjonen at det ikke er grunnlag for å sende noe erratum til tidsskriftet. Artikkelen bør derfor trekkes tilbake.

Samlet vurdering av medforfatteransvar i de tre artiklene

Når det gjelder medforfatteransvar legger utvalget Vancouveranbefalingen til grunn. I pkt 4 står det at alle medforfattere skal «gjennom forsikring om at nøyaktighet eller integritet i enhver del av arbeidet er formålstjenlig undersøkt og løst, være enig i å stå ansvarlig for alle aspekter av arbeidet». Etter utvalgets oppfatning er dette punktet spesielt viktig for de forfatterne som har et hovedansvar for utarbeidelsen og innsendelsen av manuskriptet. Det gjelder i første rekke førsteforfatter og etter sedvane i medisinske publikasjoner har også sisteforfatter et særskilt ansvar i egenskap av å være senior og svært ofte mentor og veileder for førsteforfatter. Det er tilfellet i disse tre artiklene. Utvalget har i sin vurdering derfor også sett hen til UiO's retningslinjer for veiledere, jf <https://www.uio.no/om/regelverk/etiske-retningslinjer/etiske-retningslinjer-veiledere.html>

I tillegg er sisteforfatter [REDACTED] også korresponderende forfatter. Bare når det gjelder artikkel nr 4 er det redegjort for enkeltforfatterens bidrag, men det endrer ikke at hovedansvaret for «alle aspekter av arbeidet» bæres av første- og sisteforfatter. Redelighetsutvalget legger til grunn at det anses for å være grovt uaktsomt at ikke de to sistnevnte avdekket om det er slik at noen av de andre medforfatterne har opptrådt uredelig. Når det gjelder hvordan pkt 4 skal oppfattes for de øvrige forfatterne ønsker utvalget å gjøre en presisering. Det er helt klart at den enkelte medforfatter bærer ansvaret for faglig kvalitet, etterrettelighet og etterprøvbarehet av de dataene vedkommende har bidratt med. Utvalget har ikke ettergått hver enkelt medforfatterens bidrag i så måte. Utvalget har heller ikke vurdert om medforfatterne oppfyller punktene 1-3 i Vancouveranbefalingen. Når det gjelder «å stå ansvarlig for alle aspekter av arbeidet» har utvalget i en annen sammenheng uttalt at «man kan ikke ta utgangspunkt i et absolutt objektivt ansvar for uredelighet og ellers feil i andre medforfatteres bidrag. Utgangspunktet må være at en medforfatter må kunne bebreides for at man ikke har avdekket slike forhold. Dette må vurderes individuelt for hver enkelt medforfatter. Stikkord i slike individuelle vurderinger er hvorvidt den enkelte medforfatter har faglige forutsetninger for å avdekke feil/uredelighet, herunder hvorvidt den enkelte medforfatter har/hadde faktiske muligheter til å avdekke slike forhold.» I den foreliggende sak er det etter utvalgets oppfatning helt klart at medforfatterne på de tre artiklene, spesielt artiklene 5 og 9 må kunne bebreides for at de ikke har avdekket manglende «nøyaktighet eller integritet». Utvalget har ikke gått inn på hver enkelt forfatteres «faglige forutsetninger for å avdekke slike forhold», men hvis de har fått seg forelagt manuskriptutkast og endelig versjon (som de bør ha fått), hadde de etter utvalgets vurdering «faktiske muligheter» til å avsløre flere av feilene.

Samlet vurdering av systemansvar i de tre artiklene

De tre artiklene det her dreier seg om utgår i hovedsak fra tre store institusjoner: Oslo universitetssykehus, Zhengzhou University, og Universitetet i Oslo (se vedlagte ppt-fil for detaljer). I tillegg er det medforfattere fra tre andre institusjoner: Anyang Tumor Hospital, Peking University og Capital Medical University Beijing. Eksperimenter har i hovedsak vært gjort i Oslo og i Zhengzhou, og de fleste forfatterne har oppgitt adresser ett eller begge steder. Utvalget har ikke undersøkt i detalj hva som er gjort hvor og hvor data befinner seg. Førsteforfatter [REDACTED] (artikkel 4 og 5) angir adresse både i Oslo og Zhengzhou, mens sisteforfatter [REDACTED] (artikkel 9) bare angir Zhengzhou som adresse. [REDACTED] er imidlertid medforfatter på artiklene 4 og 5 og angir der tilknytning både til Oslo og til Zhengzhou. Sisteforfatter [REDACTED] oppgir både Oslo og Zhengzhou som adresse. Som korresponderende forfatter på alle tre artiklene har han oppgitt sin norske epostadresse. Når det gjelder systemansvar er derfor utvalget av den oppfatning at Oslo universitetssykehus, Zhengzhou University, og Universitetet i Oslo bærer det klart største ansvaret. Det dreier seg om et langvarig samarbeid mellom disse institusjonene basert på et overordnet avtaleverk.

Systemansvar omfatter en rekke forhold. I dette tilfellet vil utvalget særlig peke på opplæring og datalagring. Utvalget mener det påhviler institusjonen et ansvar for å sikre seg at forskerne har den nødvendige kompetanse, og at de om nødvendig får opplæring i hva som er anerkjente forskningsetiske normer og god laboratoriepraksis, inklusive bruk av metoder og analyser og i hvordan data skal registreres og lagres. Det dreier seg i hovedsak om kvalitetssikring, men også om tilrettelegging av opplæringstilbud. Videre dreier det seg om å sørge for at forskerne har de nødvendige verktøy til å gjennomføre planlagte prosjekter. Dette kan omfatte system for gode laboratorieprotokoller og annen infrastruktur. Institusjonen bør legge til rette for lagring av data på en slik måte at data lett kan spores fra en publisert artikkel. Det er helt åpenbart at i dette tilfellet har forskerne ikke fulgt grunnleggende forskningsetiske rutiner og laboratoriepraksis.

Selv om det eksisterer et overordnet avtaleverk mellom institusjonene, burde det ha vært etablert avtaler knyttet til de konkrete prosjektene, særlig i de tilfellene hvor det har vært brukt sensitive pasientdata og humant biologisk materiale (artikkel 4 og 5). Ansvar for at slike avtaler etableres hviler etter utvalgets oppfatning i stor grad på prosjektleder, men på et institusjonelt nivå bør det være ledd i en kvalitetssikring at alle prosjektledere har kunnskap om at slike avtaler må etableres.

Utvalget mener det er kritikkverdig at institusjonene ikke har utøvet sitt systemansvar på en god måte.

Utvalgets samlede konklusjon for de tre artiklene

Redelighetsutvalget har ved en nøyere gransking av de tre artiklene

4. [REDACTED] Mitochondrial pyruvate carrier function is negatively linked to Warburg phenotype in vitro and malignant features in esophageal squamous cell carcinomas.
Oncotarget 8: 1058-1073, 2017; 27911865.
5. [REDACTED] PDHA1 gene knockout in prostate cancer cells results in metabolic reprogramming towards greater glutamine dependence.
Oncotarget 7: 53837-53852, 2016; 27462778.
9. [REDACTED].
ILs-3, 6 and 11 increase, but ILs-10 and 24 decrease stemness of human prostate cancer cells in vitro.
Oncotarget 6: 42687-42703, 2015; 26528857.

funnet at det er kvalifisert sannsynlighetsovervekt for at det foreligger forfalskninger og/eller grove brudd på anerkjente forskningsetiske normer i alle tre. Det er også utvalgets vurdering at det er kvalifisert sannsynlighet for at dette er gjort med forsett og/eller kan betraktes som grovt uaktsomt. Dette er vitenskapelig uredelig.

Hva angår medforfatteransvar bærer førsteforfatterne [REDACTED] og [REDACTED] samt sisteforfatter [REDACTED] et klart hovedansvar for alt innhold i alle tre publikasjonene, i samsvar med Vancouveranbefalingens fjerde punkt. De øvrige medforfattere har et særskilt ansvar for sine bidrag, men kan ikke uten videre klandres for ikke å ha avdekket feil de ikke har hatt faglige forutsetninger for å forstå. Utvalget legger imidlertid til grunn at de har hatt faktiske forutsetninger for å avdekke en rekke feil av mer generell karakter (f.eks. gjenbruk av figurer), feil som også burde vært avdekket av tidsskriftet i en fagfelle vurdering. Medforfatterne må kunne kritiseres for at de ikke har avdekket slike forhold.

Når det gjelder systemansvar forholder det seg slik at publikasjonene utgår fra flere institusjoner. Det er tre hovedinstitusjoner som er involvert. Det er Oslo universitetssykehus, Zhengzhou University, og Universitetet i Oslo. Det er åpenbart at forskerne ikke har etterlevet grunnleggende forskningsetiske normer og god laboratoriepraksis samt rutiner for etablering av avtaler med samarbeidspartnere. Det synes for øvrig klart at forskerne ikke har brukt adekvate verktøy/IT-løsninger spesielt for datalagring, men også datahåndtering. Utvalget mener det er kritikkverdig at de involverte institusjonene ikke har utøvet sitt systemansvar hva gjelder kvalitetssikring, infrastruktur og opplæring på en god måte.

Det er utvalgets oppfatning at artiklene ikke kan rettes opp. Alle tre artikler bør derfor trekkes tilbake.