

Til: Dekan ved Det medisinske fakultet Ivar Prydz Gladhaug og
Forskningsdirektør ved OUS Erlend Smeland

Dato: 05.07.2019
Saksnr.: 2018/14456 KORE

Unntatt offentlighet: offl § 13 jf fvl § 13

Rapport 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.

Kort saksframstilling

Redelighetsutvalget fikk saken oversendt i epost med vedlegg 15. februar 2018 fra Klinikk for laboratoriemedisin (KLM) ved forskningsleder Lars Eide. Av formelle grunner overtok professor Finn Olav Levy som sette-forskningsleder for KLM i denne saken fra 2018. Kronologisk oversikt over saksgangen finnes i Vedlegg 1. Oversendelsesbrevet finnes i Vedlegg 2.

Pubpeer.com

Mistanke om uredelighet er utløst av kommentarer til disse artiklene på nettstedet pubpeer.com/, et amerikansk nettsted for «post publication peer review». På pubpeer kan brukere anonymt legge inn kommentarer på enhver artikkel som har en DOI (identifikator for vitenskapelig publikasjon). Kommentarer på pubmed.com offentliggjør mistanke om vitenskapelig uredelighet i publikasjoner (manipulering av bilder, figurer og diagrammer) før forskere selv vet at det er oppdaget vitenskapelig uredelighet eller feil i deres publikasjoner.

16 artikler med mulige brudd på anerkjente forskningsetiske normer

I det følgende gjennomgås 16 artikler som er listet nedenfor. For hver artikkel er gjengitt bibliografisk identifikasjon, kommentarene fra PubPeer, kommentarer fra [REDACTED] fra møte med Klinikk for klinisk medisin 18. februar 2018, kommentarer fra [REDACTED] i møte med ekstern ekspert 14. januar 2019, vurderingen av ekstern ekspert professor Stig Linder og Redelighetsutvalgets vurdering og konklusjon. Etter møte i utvalget 20. mars 2019 ble det bestemt at man skulle gå nærmere inn i tre artikler for å sjekke at grunnlagsdata stemmer overens med publiserte resultater. Det er artiklene 4, 5 og 9 i listen nedenfor.



Klinikkens opprettelse av sak

På **møtet ved Klinikk for laboratoriemedisin 12. februar 2018** var følgende tilstede: Lars Eide (forskningsleder KLM), Ying Chen (avdelingsleder patologi, OUS), Frode Jahnsen (fagmiljøleder patologi UiO, forskningsleder patologi, UiO/OUS), [REDACTED] (førsteamanuensis UiO og forsker ved Avdeling for patologi, OUS) og Karly Eriksen (referent). Lars Eide innledet med å vise til nettsiden: [https://pubpeer.com/search?q=\[REDACTED\]](https://pubpeer.com/search?q=[REDACTED]) hvor det er fremkommet beskyldninger om uredeligheter knyttet til flere av [REDACTED] sine publikasjoner. Dette er en offentlig tilgjengelig nettside. Ledelsen ønsker å høre [REDACTED] sin forklaring på disse påstandene. Før gjennomgangen av de ulike publikasjonene gir [REDACTED] en generell beklagelse over det inntrufne og har tatt kontakt med de aktuelle medforfatterne for å finne ut av dette.

Ekspertens gjennomgang av saken

Redelighetsutvalget oppnevnte **28.11.2018** professor Stig Linder (Professor of Pharmacology, Department of Medicine and Health, Linköping University og Professor of Cancer Pharmacology, Department of Oncology-Pathology, Karolinska Institute). Mandat for granskingen fremgår av referat fra møtene hvor Linder var tilstede (Vedlegg 3).

På **møtet med ekspert og forsker 14. januar 2019** var følgende tilstede: Professor Stig Linder, Ole M Sejersted (leder av Redelighetsutvalget), [REDACTED] (førsteamanuensis UiO og forsker ved Avdeling for patologi, OUS), Katrine Ore og Arne Moland (sekretariat). Referat i Vedlegg 3. Linder skriver i sin rapport «Tillsammans med [REDACTED] [REDACTED] gicks den kritik igenom som publicerats på nätforumet PubPeer. Jag uppfattar den inte som min uppgift att bedöma skuldfrågor i ärendet utan endast bedöma huruvida den kritik som framkommit mot de olika publikationerna är adekvat. I många fall är det mycket svårt att visa huruvida felaktigheterna beror på slarv eller manipulation. [REDACTED] visade att han tar anklagelserna på allvar. Han var i stort sett på samtliga punkter enig med mig i bedömningarna, något som jag uppskattade och som gjorde genomgången konstruktiv.». Rapporten finnes i Vedlegg 4.

[REDACTED] har i et notat av 18. mars 2019 gitt et tilsvarende svar til rapporten fra Linder (Vedlegg 5). [REDACTED] skriver der at han på møtet med Linder uttrykte at han var enig i den faktuelle fremstillingen som Linder viste til på PubPeer, men at han ikke på et generelt grunnlag hadde sagt seg enig i Linders vurderinger. Det vil si at [REDACTED] mener det ikke var korrekt at han «generally agreed with me [Linder] in the assessments». I samme notat kommer [REDACTED] med kommentarer til hver enkelt artikkel. Disse er tatt inn under hver artikkel der det anses viktig for konklusjonen.

Følgende artikler har vært gransket:

1. [REDACTED]
Induction of hypoxia-inducible factor-1alpha overexpression by cobalt chloride enhances cellular resistance to photodynamic therapy.
Cancer Lett 244: 182-189, 2006; 16427735.
2. [REDACTED]
Prostate cancer cell lines under hypoxia exhibit greater stem-like properties.
PLoS One 6: e29170, 2011; 22216200.
3. [REDACTED]
[REDACTED]
PBX3 is targeted by multiple miRNAs and is essential for liver tumour-initiating cells.
Nat Commun 6: 8271, 2015; 26420065.
4. [REDACTED]
[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]
[REDACTED] PDHA1 gene knockout in prostate cancer cells results in metabolic reprogramming towards greater glutamine dependence.
Oncotarget 7: 53837-53852, 2016; 27462778.
6. [REDACTED]
Age-dependent sex hormone-binding globulin expression in male rat.
Ultrastruct Pathol 39: 121-130, 2015; 25879298.
7. [REDACTED]
[REDACTED]
SHBG is an important factor in stemness induction of cells by DHT in vitro and associated with poor clinical features of prostate carcinomas.

PLoS One 8: e70558, 2013; 23936228.

8. [REDACTED]
[REDACTED]
Generation of TALEN-mediated FH knockout rat model.
Oncotarget 7: 61656-61669, 2016; 27556703.
9. [REDACTED]
[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.
10. [REDACTED]
Growth of hepatocellular carcinoma in the regenerating liver.
Liver Transpl 17: 866-874, 2011; 21542129.
11. [REDACTED]
Oct3/4 and Sox2 are significantly associated with an unfavorable clinical outcome in human esophageal squamous cell carcinoma.
Anticancer Res 29: 1233-1241, 2009; 19414369.
12. [REDACTED]
[REDACTED] Identification and characterization of cells with cancer stem cell properties in human primary lung cancer cell lines. *PLoS One* 8: e57020, 2013; 23469181.
13. [REDACTED]
[REDACTED]
MtDNA depletion influences the transition of CD44 subtypes in human prostate cancer DU145 cells.
Tumour Biol 39: 1010428317713671, 2017; 28789597.
14. [REDACTED]
[REDACTED]
MtDNA depleted PC3 cells exhibit Warburg effect and cancer stem cell features.

Oncotarget 7: 40297-40313, 2016; 27248169.

[REDACTED]

[REDACTED]

Correction: MtDNA depleted PC3 cells exhibit Warburg effect and cancer stem cell features.

Oncotarget 8: 7208-7213, 2017; 28179591.

15.

[REDACTED]

[REDACTED]

Expression of HIWI in human esophageal squamous cell carcinoma is significantly associated with poorer prognosis.

BMC Cancer. 2009 Dec 8;9:426. doi: 10.1186/1471-2407-9-426.

1 comment on PubPeer (by: Eutetrappa Ocelota)

16.

[REDACTED]

Predictive value of EphA2 and EphrinA-1 expression in oesophageal squamous cell carcinoma.

Anticancer Res. 2005 Jul-Aug;25(4):2943-50. PMID: 16080548

De første 10 var med i oversendelsen fra KLM 15. februar 2018. De øvrige 6 er tilkommet i ettertid. Når det gjelder artiklene 4, 5 og 9 (merket rødt i listen) vil ikke utvalget komme med noen anbefaling før de er gransket i større detalj, og vil komme med en tilleggsrapport når denne granskingen er gjennomført.

ARTIKKEL 1

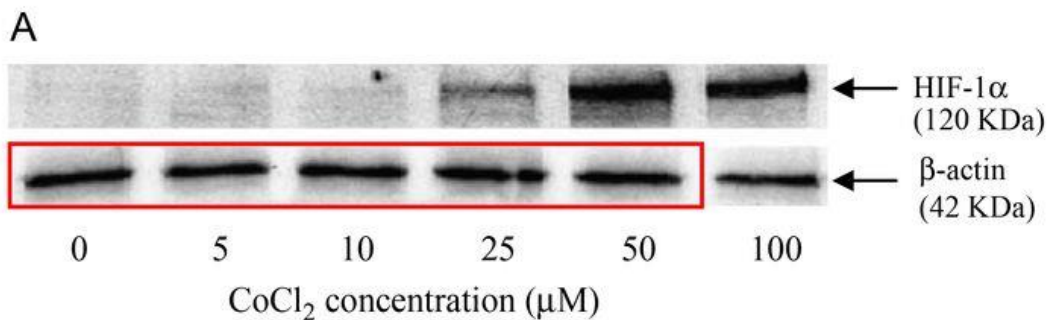
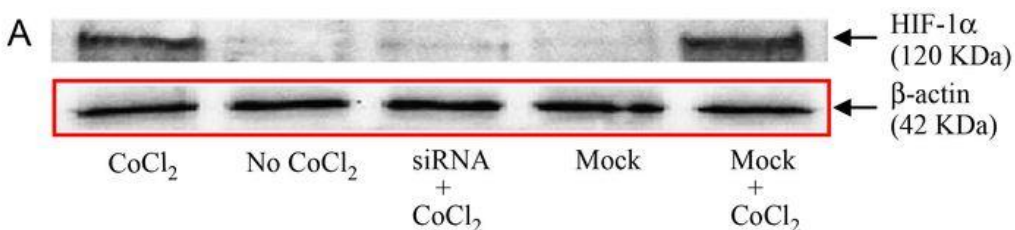
Induction of hypoxia-inducible factor-1alpha overexpression by cobalt chloride enhances cellular resistance to photodynamic therapy

Cancer Lett 244: 182-189, 2006; 16427735.

Pubpeer

#1 Stahnkeus Deserticola commented a year ago

Loading control immunoblots in Fig.2A and 4A are the same, although the samples are claimed to be different.

Fig.2A**Fig.4A****Fra møtet 12.februar 2018**

Deler av Fig. 2A og Fig. 4 A er identiske. Bildet av kontroll-rekken er strukket horisontalt og komprimert vertikalt i Fig. 4A for å tilpasses øvre rad. ████████ bekrefter at han er enig i at figurene er identiske. ████████ så det ikke når artikkelen var til gjennomlesning, men ser det nå når

han ble gjort oppmerksom på det.

Førsteforfatter ██████, █ var gjesteforsker på UiO/OUS. Doktorgraden er tatt i Kina. Bildet er tatt på █████ sin lab på Avdeling for patologi (PAT).

Stig Linders rapport:

PubPeer kritik: laddningskontrollerna för western blottarna (WBs) i Fig 2 och Fig 4 är desamma.

Svar från █: █ håller med om detta: det är samma bilder.

Bedömning: Detta gör att experimentet är svært att tolka eftersom man inte med sikkerhet kan säga att protein laddats på samtlige slots på elektroforesgelen.

████████ **skriver i sitt notat:** «I cannot be responsible for this experiment explanation since I was only a coauthor».

Redelighetsutvalgets vurdering og konklusjon:

Det foreligger åpenbar bruk av samme utklipp fra en western blot gel som kontroll (β -actin) for to ulike blot. I det ene er brukt forskjellige konsentrasjoner av CoCl_2 og i det andre vises effekten av transfeksjon med siRNA. Kontroll-stripen må være uriktig for det ene blottet og man kan derfor ikke vurdere om det er satt på protein på gelen i alle feltene (lanes). Kontrollstripen i den ene figuren er ett felt kortere enn i den andre figuren så ett felt må være kuttet ut. Stripen er dessuten manipulert for å tilpasses den andre stripen på blottet.

████ er nr. 5 av 7 forfattere og analysen er ikke gjort i hans laboratorium. Det er ikke redegjort for de enkelte forfatteres bidrag i artikkelen. █████ står som korresponderende forfatter.

Utvalget mener at bruk av samme kontrollstripe i to forskjellige western blot er alvorlige brudd på anerkjente forskningsetiske normer og at det er kvalifisert sannsynlighet for at det er gjort med forsett. Dette er vitenskapelig uredelig. Hvis det ikke kan sendes et korrigerendum bør artikkelen trekkes tilbake.

ARTIKKEL 2

Prostate cancer cell lines under hypoxia exhibit greater stem-like properties



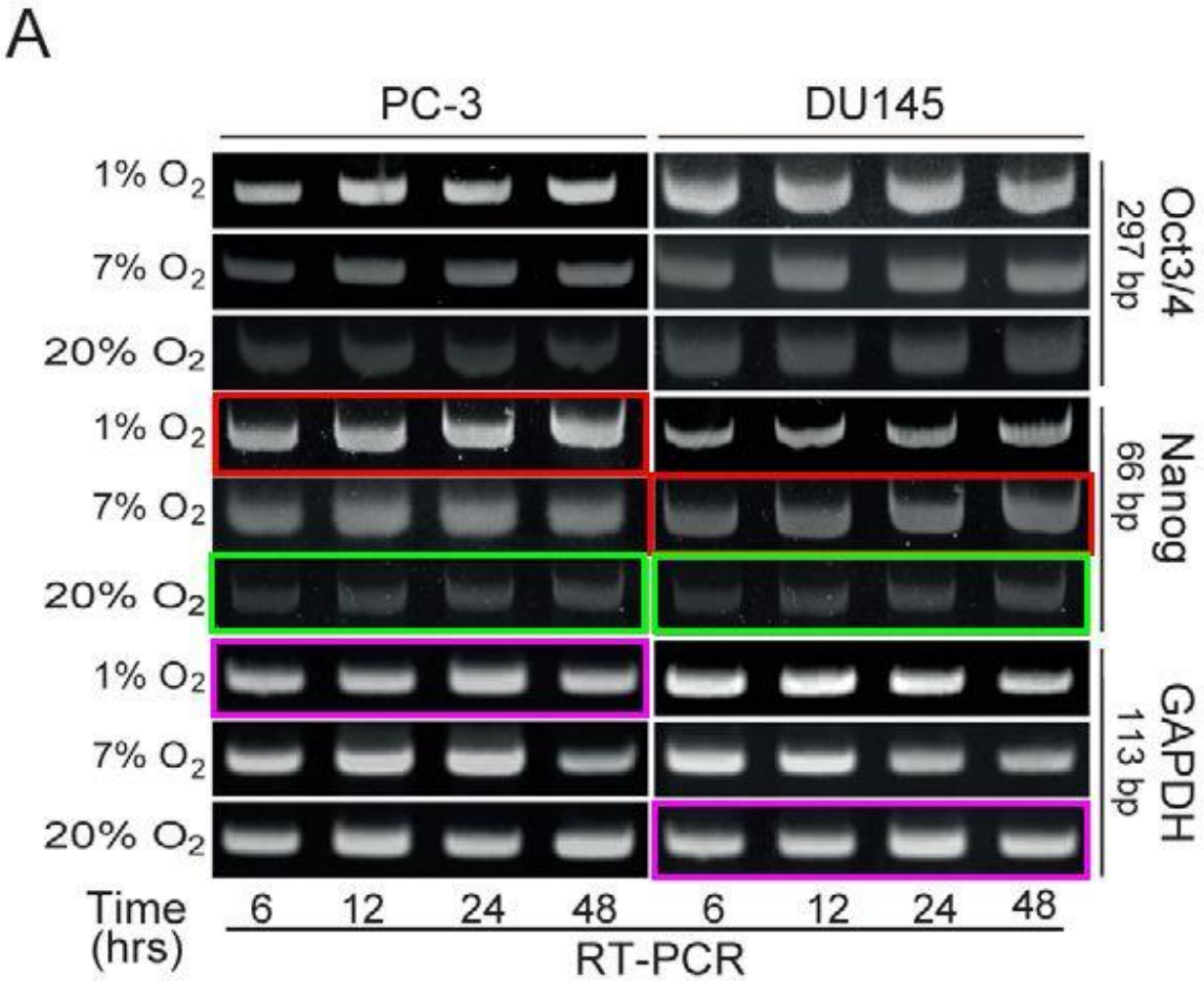
PLoS One 6: e29170, 2011; 22216200.

Pubpeer 2 comments (Fig 2A and Fig 2B)

#1 Stahnkeus Deserticola commented a year ago

RT-PCR bands in Fig.2A are the same, just with changes of brightness/contrast.

Fig.2A

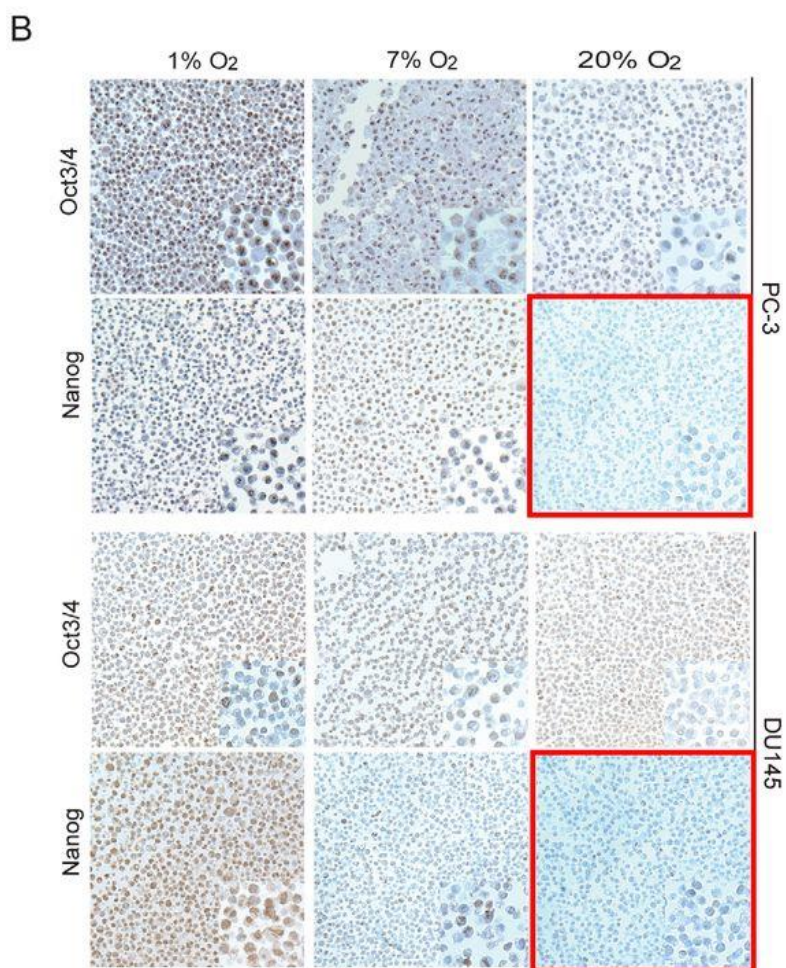


Pubpeer

#2 Stahnkeus Deserticola commented a year ago

Immunocytochemistry photos from different cell lines in Fig.2B are the same.

Fig.2B

**Fra møtet 12.februar 2018**

Deler av Fig. 2A og 2B er identiske. Fig 2A viser representative bilder av RT-PCR forsøkene. Fig 2B viser immunocytochemiske bilder, der det er benyttet identisk bilde for to separate cellelinjer.

██████████ så det ikke når artikkelen var til gjennomlesning, men ser det nå når han ble gjort oppmerksom på det. Han tror at det er dårlig tid og lite kvalitetssikring som er årsaken til dette. Førsteforfatter ██████████ var doktorgradsstipendiat på UiO fra 2009-2012, og har tatt PhD ved Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo. ██████████ (siste forfatter på en av disse publikasjonene, medforfatter på en annen) var 1.opponent (08.11.2012). Hennes mann er 2. forfatter. Begge jobbet hos ██████████ ved Avdeling for patologi PAT.

Stig Linders rapport:

PubPeer kritik (1): ett montage med agarosgeler där DNA fragment separerats med gelelektrofores innehåller ett antal dupliceringar.

Svar från ■■■: ■■■ håller med i sak. Säger att man vid tillfället använt Polaroidfilm till UV-kameran och att de olika bilderna klippts ut. Dessa verkar sedan ha blandats ihop. Bedömning: det är tydligt att bilderna är felaktiga och att de resultat som redovisats är meningslösa. Det är möjligt att olika exponeringar tagits i kameran och att den person som gjort figuren blandat ihop de olika bilderna – en annan möjlighet är att olika exponeringar gjort för att försöka dölja att det är fråga om samma bild. Det går inte säkert att avgöra vilket spm är fallet.

PubPeer kritik (2): i ett montage med histologibilder återfinns två identiska bilder, med något olika exponering.

Svar från ■■■: ■■■ håller med i sak.

Bedömning: det är tydligt att bilderna är likadana. Det faktum att olika exponeringar visas leder till misstanke om att det funnits en avsikt att dölja att bilderna är identiska.

■■■■ skriver i sitt notat at han har laboratedataene og at førsteforfatter Ma mener hunk an “find the right figures from the records”.

Redelighetsutvalgets vurdering og konklusjon:

I Fig 2A foreligger åpenbart tre dupliseringer av striper fra RT-PCR slik at samme striper foregir å illustrere forskjellige eksperimentelle betingelser. Det er også manipulert med intensitet/kontrast som gjør det vanskelig å se at det er identiske striper. I Fig 2B er det to identiske immuncytokjemiske bilder som også skal illustrere to forskjellige eksperimentelle betingelser. Det ene bildet har mindre intensitet/kontrast enn det andre.

■■■ er siste og korresponderende forfatter på artikkelen. I artikkelen er det opplyst følgende om forfatternes individuelle bidrag: Conceived and designed the experiments: ■■■. Performed the experiments: ■■■. Analyzed the data: ■■■. Contributed reagents/materials/analysis tools: ■■■. Wrote the paper: ■■■. (■■■ uthevet). ■■■ har derfor deltatt i alle fasene av arbeidet unntatt selve eksperimentene. Arbeidet er gjort i laboratoriet til ■■■.

Artikkelen inngår i doktorgraden til ■■■. Utvalget ser at det i møtet 12. februar 2018 ble sagt at medforfatter på andre artikler i doktorgraden til ■■■ var 1. opponent ved disputasen 8. november 2012. Utvalget vil bemerke at dette i så fall ikke kan ha vært i samsvar med doktorgradsreglement og habilitetsregler.

Utvalget mener manipuleringen i Fig 2A er et alvorlige brudd på anerkjente forskningsetiske normer og at det er kvalifisert sannsynlighet for at det er gjort med forsett. Dette er derfor vitenskapelig uredelig. Når det gjelder Fig 2B kan det ikke utelukkes at det er en sammenblanding av bilder under monteringen som ble gjort manuelt. Det er uaktsomt, men ikke grovt uaktsomt.

Hvis det finnes korrekte grunnlagsdata er det mulig å spørre tidsskriftet om det vil akseptere et korrigerendum. Hvis dette ikke er tilfellet mener utvalget at artikkelen bør trekkes tilbake.

ARTIKKEL 3

PBX3 is targeted by multiple miRNAs and is essential for liver tumour-initiating cells.

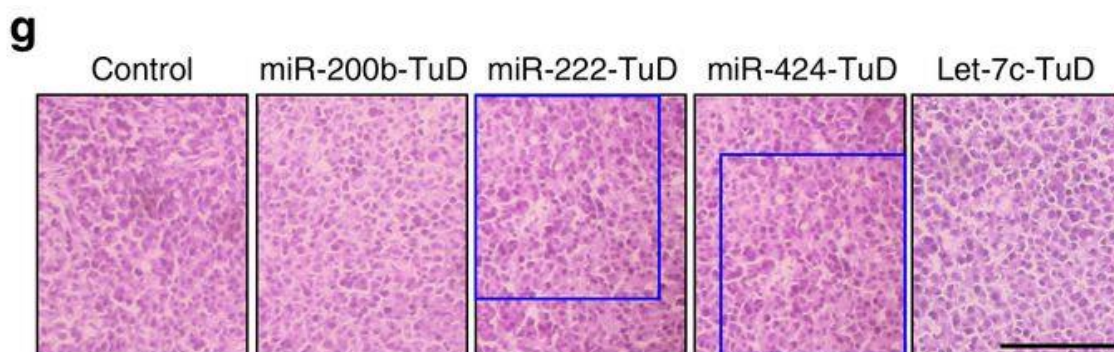
Nat Commun 6: 8271, 2015; 26420065.1 comment

Pubpeer

#1 **Stahnkeus Deserticola** commented a year ago

H&E staining of samples from differently treated mice in Fig.3G are actually the same sample with just shifted vision field.

Fig.3G

**Fra møtet 12.februar 2018**

Snitt som skal vise ulike behandlinger stammer fra samme bilde, med litt ulik beskjæring (Fig. 3G).
[redacted] så det ikke når artikkelen var til gjennomlesning, men ser det nå når han ble gjort oppmerksom på det.

Dette er et samarbeid mellom [redacted] (siste forfatter). Forsøkene ble gjort i Kina.

Stig Linders rapport

PubPeer kritikk: en histologibild i arbeidet är duplicerad (samma bild uppges visa resultatet av olika experimentella manipulationer).

Bedömning: Bilderna är av sådan art att det förefaller osannolikt att medveten manipulation gjorts. I avsnittet där olika bidrag av författarna beskrivs framgår att detta experiment inte gjorts i [redacted] laboratorium. [redacted] inte siste ff på arbetet.

Redelighetsutvalgets vurdering og konklusjon

Utsnitt av det samme mikroskopiske bilde er brukt til å illustrere tumordannelse under to forskjellige betingelser (Fig 3G).

■■■ er nr 8 i forfatterrekkefølgen av i alt 11 medforfattere. Forsøkene ble gjort i Kina og sisteforfatter ■■■ står som korresponderende forfatter. Det er redegjort for forfatternes bidrag slik: ■■■ and ■■■ designed and performed the experiments, analysed the data and wrote the manuscript; ■■■ and ■■■ performed the experiments and analysed the data; J.Z. and ■■■ assisted with ChIP-seq and RNA-seq data analyses ■■■ assisted with miRNA FISH experiments; ■■■ designed the experiments; ■■■ performed clinical study.

■■■ har derfor hatt en svært beskjeden rolle i dette arbeidet og har bare bidratt med assistanse på miRNA FISH (fluorescent in situ hybridization) eksperimenter. Disse resultatene er gjengitt i Fig 2 i Supplementary Information og beskrevet med en setning i teksten: «The downregulation of the four miRNAs in $\alpha 2\delta 1^+$ TICs was further confirmed by miRNA fluorescence in situ hybridization (Supplementary Fig. 2)». Gransking av denne figuren viser ikke noe unormalt.

Utvalget mener dupliseringen av bilder i Fig 3G ikke er i samsvar med god vitenskapelig praksis. Det er ikke grunnlag for å si at det er kvalifisert sannsynlighet for at dette er gjort med forsett eller er grovt uaktsomt. ■■■ har imidlertid ikke hatt noe med disse forsøkene å gjøre, men kunne ha sett dupliseringen ved gjennomlesning. Hovedforfatter ■■■ bør sende en korreksjon til tidsskriftet.

ARTIKKEL 4

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.

Pubpeer

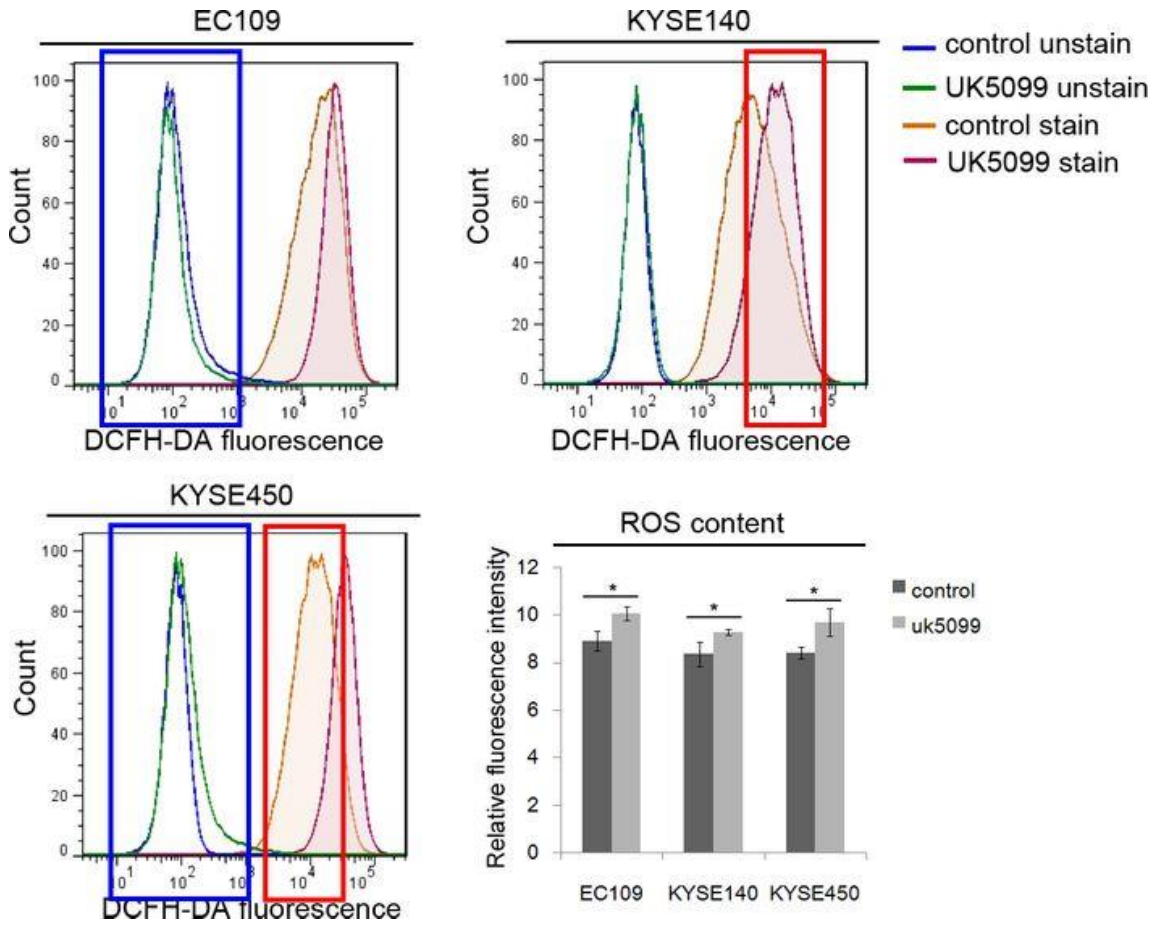
#1 **Stahnkeus Deserticola** commented a year ago

FACS plots of different cell lines in Fig.4 are the same although oppositely represent treatments (control vs UK5099).

#2 **Pseudobryomima Distans** commented a year ago

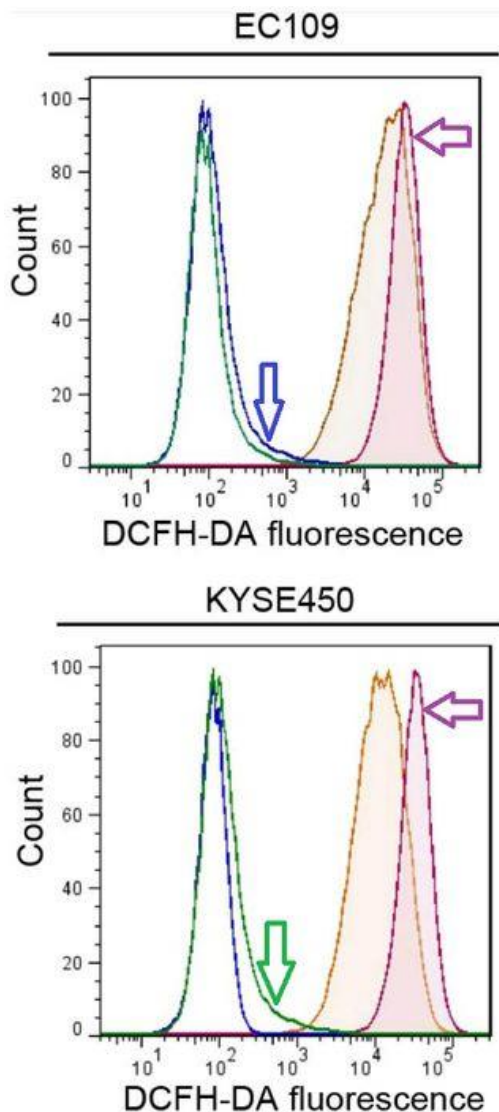
I can see using the same unstained controls, but it is odd that the multipeak curve is a UK5099 stained at the top and a control stained at the bottom. I trust you have contacted the authors.

Fig.4



#3 **Hoya Camphorifolia** commented 2 months ago

#1 In addition to the Control Unstain profile from the EC109 FACS run [blue] reappearing in the KYSE450 run as the UK5099 Unstain profile [green], I note that the UK5099 profiles in the two panels are the same [purple].



Fra møtet 12.februar 2018

Enkelte av histogrammene i Fig. 4 som representerer forskjellige celler og forskjellig farge er identiske. [redacted] så det ikke når artikkelen var til gjennomlesning, men ser det nå når han ble gjort oppmerksom på det. Han mener at dette kunne skyldes rot og dårlig tid, men at selve analysene som ligger til grunn for kvantitative målingene (gjennomsnitt med variasjon) var bra utført. Dette grunnet i at han hadde sett primærdata tidligere underveis.

■■■■■■ er gjesteforsker ved Avdeling for patologi, men har tatt doktorgraden i Kina. ■■■■■■ (andre forfatter) har gjort hoveddelen av flowcytometri analysene. Han forsvarte PhD ved Med.Fak, Universitetet i Oslo i høst 2017.

Brev fra ■■■■■■ 27. September 2018 til ■■■■■■ (■■■■■■ oversettelse):

The raw data of the test can be found, as shown in the figure below, with the date marked 2016-09-01. Due to the repeated updates and brushing of my laptop system, many experimental data to be sorted could not be found right now. The data of other repeated tests could not be found temporarily. The data was analyzed again and found to be still the figure, probably due to the sample during the test. The mark is caused by an error, and the result can be repeated for verification.

[«the figure below» er utskrift av innholdet (filer) på en Seagate expansion disk. De extension .fcs som betyr at det er originalfiler fra en FACS maskin (flow cytometer).]

Stig Linders rapport

PubPeer kritik: samme flowcytometrikurvor vises i ulike figurer og beskriver helt ulike experiment/cellinjer.

Svar från ■■■■■■: ■■■■■■ håller med om att så är fallet.

Bedömning: resultatene i detta arbete må anses som helt otillförlitliga. De figurer som vises beskriver inte de experimentella resultat som erhållits. Min egen bedömning är (utöver PubPeer kritiken) att resultatene är mycket osannolika. De fluorescenssignaler som vises är ytterst heterogena över cellpopulationen (skillnad i signal i storleksordning ca 100x) och det är i praktiken svært å bestemme ett tillförlitligt medelvärde (eller median, vilket som använts är ej oppgivet) med sådana resultat.

De mycket låga standardavvikelsene som anges i histogrammet 4D är osannolika. Det är oklart hur histogrammen i Fig 4D beräknats: vad betyder "relative expression"? Flowcytometrikurvorna viser på økninger i fluorescenssignal på 2-3 ganger. I figur 4D ses en økning med 10-15%. Om experimentene gjort 3 ganger og de øvrige experimentene visat mindre økninger så borde standardavvikelsene vara mycket stora.

Jag oppfatter dette som alvorlig – om inget annet framkommer bør man overvåge å dra tilbake denne artikkel.

■■■■■■ skriver i sitt notat at førsteforfatter ■■■■■■ gjentok flowcytometriforsøkene tre ganger og viste dem umiddelbart til ham. Det lille standardavviket i Fig 4D skyldes at data ble log-transformert før den statistiske bergeningene og at det er grunnlag for en slik prosedyre i litteraturen.

Redelighetsutvalgets vurdering og konklusjon:

Det er utvilsomt at samme kurver fra flow cytometeret er brukt til å illustrere angivelig forskjellige eksperimenter i Fig 4. Det er tre tilfelle av duplisering som beskrevet på PubPeer. Utvalget er også enig med Stig Linder i at standardavvikene på samlefiguren (nedre høyre panel i Fig 4) er urimelig små. Dette kan forklares med en log-transformasjon som er gjort. De små avvikene er derfor spørsmål om en faglig vurdering og kan ikke betraktes som uredelig.

■■■■ er siste og korresponderende forfatter. I artikkelen er angitt forfatternes bidrag slik: ■■■■ and ■■■■ designed the research, ■■■■ conducted the experiments, ■■■■ analyzed the data. ■■■■ and ■■■■ wrote the main text and prepared all the figures. **All authors** reviewed the manuscript. Suo har altså ikke bidratt til eksperimenter, dataanalyse eller skriving, men har godkjent manuskriptet. Han er imidlertid som siste og korresponderende forfatter ansvarlig for alle deler av artikkelen.

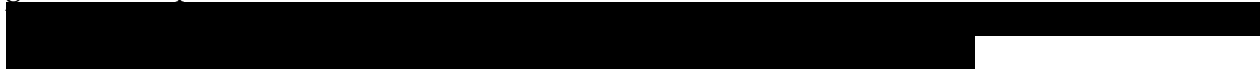
Ut fra brevet fra førsteforfatter ■■■■ kan det se ut som i hvert fall noen originaldata eksisterer og at forsøkene er gjort som beskrevet i artikkelen. ■■■■ hevder også at han har sett alle data under arbeidet med prosjektet. Originaldataene befinner seg imidlertid på en løs disk (Seagate Expansion Drive) i Kina hos ■■■■ og basert på hennes epost er det uklart om korrekte figurer kan konstrueres.

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.

Utvalget vil imidlertid ikke konkludere når det gjelder denne artikkelen, men vil gjøre den til gjenstand for nærmere gransking for å undersøke om de publiserte resultatene samsvarer med grunnlagsdata.

ARTIKKEL 5

PDHA1 gene knockout in prostate cancer cells results in metabolic reprogramming towards greater glutamine dependence



Oncotarget 7: 53837-53852, 2016; 27462778.

Pubpeer

#1 Stahnkeus Desertiicola commented a year ago

Microscope pictures in Fig.2A are from the same samples as completely different treatments in Fig.5A with just bigger vision field.

Fig.2

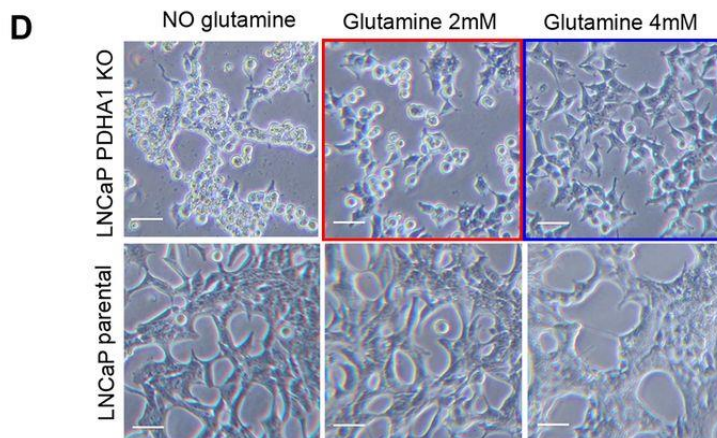
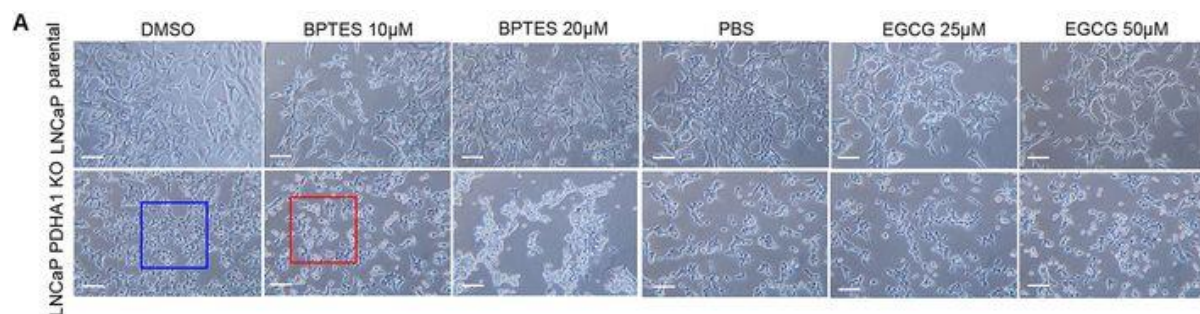
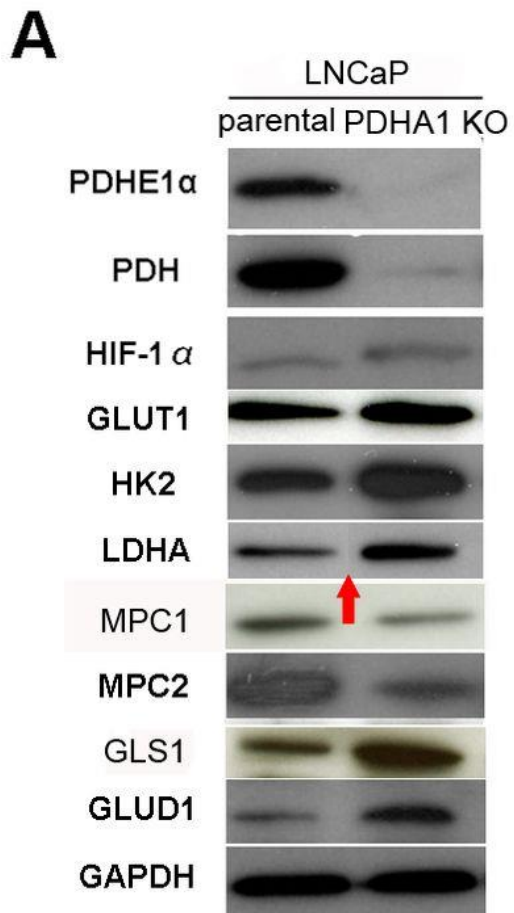


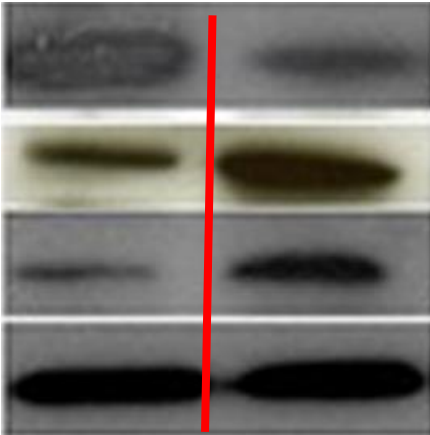
Fig.5



#2 **Stahnkeus Deserticola** commented a year ago
Improper cutting of WB pictures in Fig.3A, with no relation to the corresponding loading controls.

Fig.3





Utsnitt av de fire nederste stripene i Fig 3. Det er lagt inn en rød linje for å vise om stripene kan være fra samme blot.



Utsnitt av LDHA stripen i Fig 3. To forskjellige settinger av kontrast og intensitet for å se om det er

et skille der PubPeer har satt en pil.

Fra møtet 12.februar 2018

Representative bilder av celler i ulike forsøk med forskjellige behandlinger ((Fig. 2 og Fig. 5) er identiske. ██████ så det ikke når artikkelen var til gjennomlesning, men ser det nå når han ble gjort oppmerksom på det.

I Fig. 3 er western blottene manipulert (█████ deler denne oppfatningen). ██████ forklarte at det var greit dersom resultatene stammet fra samme blot, og hvor det var behov for å ta bort deler av bildet med lavere kvalitet, under forutsetning av at resultatets konklusjon var basert på gjentatte forsøk. Første og andreforfattere som i publikasjon 4). ██████ kontrollerte dette arbeidet nesten daglig. Han har mottatt en forklaring fra ██████ men er ikke fornøyd med forklaringen.

Brev fra ██████ 27. September 2018 til ██████ (█████ oversettelse):

The raw data for Figure 5A can be found in the attachment file 2. According to the lab record, the mark should be like follow:

LNcap PDHA1 KO DMSO image 1737 image1733-1737 ,1761-1772

LNcap PDHA1 KO BPTES 10 image 1750 image 1750-1760

LNcap PDHA1 KO BPTES 20 image 1821 image 1818-1822

LNcap PDHA1 KO PBS image 1740 image 1738-1742

LNcap PDHA1 KO EGCG 25 image 1745 image 1743-1746

LNcap PDHA1 KO EGCG 50 image 1749 image 1747-1749

[Det er gjengitt i faksimile et utsnitt fra innholdet i en mappe på en ekstern Seagate Expansion Drive hvor man kan se at disse filene finnes]

█████ skriver videre: Since the device is a self-made device of our research group (a camera attached to the microscope's eyepiece for taking photo, the photo cannot be named during the photographing process because it is not connected to the computer). The photographs of the cell morphology recorded for LNCAP using different concentrations of glutamine cultured cells were taken in different times, and the photos taken at different times were mixed together, which caused this error. Since LNCAP used different concentrations of glutamine to culture cells, the photos taken on the cell morphology were taken before the relocation of the early laboratory. Now we can't find those original photos. Because the results of this experiment was so important, we repeated several times before we started the next experiments. All the results were verified, but we did not safe the photos the. If necessary, the experiment can be repeated again.

Når det gjelder Fig 3 skriver ██████ I can't find the original data. For this inappropriate cropping, I can't find evidence to explain the specific process.

Stig Linders rapport

PubPeer kritikk (1): här visas samma bilder föreställande olika experimentella betingelser.

Svar från ██████: ██████ håller med om i sak.

Bedömning: resultatet blir otillförlitliga. Faskontrastbilder på celler i odling är lätta att producera och det förefaller sannolikt att det är fråga om slarv.

PubPeer kritik (2): klippet og klistrad WB figur. LDHA kommer från två olika filmer medan alla andra prover kommer från samma film.

Svar från ■: ■ håller med om i sak. ■ säger att den person som gjorde bilden satte ihop den från två olika (båda dessa hade skönhetsfel, genom att sätta ihop dem fikk man en bra panel).

Bedömning: att klippa og klistra band på detta sätt (istället for å göra om experimentet) är helt oacceptabelt og är enligt min oppfattning att betrakta som manipulation.

■■■■ skriver i sitt notat at førsteforfatter ■■■■ innrømmer å ha satt sammen LDHA stripene fra to forskjellige blot. Eksperimentet ble gjentatt tre ganger, men blottene var ikke «clean». Også en av medforfatterne, ■■■■ gjentok de samme eksperimentene i Kina og viste det samme mønsteret med økt uttrykk av LDHA i knock out cellene.

Redelighetsutvalgets vurdering og konklusjon

Når det gjelder bruk av samme bilder i Fig 2 og Fig 5 for å illustrere to forskjellige eksperimentelle situasjoner er dette åpenbart riktig. De originale papirbildene er gått tapt i forbindelse med flyttingen av laboratoriet. Det virker imidlertid som ■■■■ har digitale kopier på sin eksterne disk.

Utvalget har gjort en egen vurdering av Fig 3. Det er vanskelig definitivt å konkludere at LDHA-stripen er satt sammen fra to forskjellige blot. Det er antydning til en stripe midt på. Imidlertid har førsteforfatter erkjenner å klippet sammen striper fra to forskjellige blot. Det må også være gjort en bildemanipulasjon for å viske ut skillet. Utvalget er forundret over at tidsskriftet har akseptert denne figuren fordi stripene åpenbart må være fra forskjellige blot. Det er ikke teknisk mulig å reprobe samme blottet med så mange antistoffer. Suo erkjenner at stripene stammer fra to forskjellige blot, men det må være flere. Loading kontrollen (GAPDH i nederste stripe) er derfor ikke representativ for flertallet av stripene. Det er derfor umulig å vite om det er satt på protein i alle brønnene – altså om knock out cellene virkelig ikke uttrykker PDHA1 proteinet (øverste stripe, høyre felt). ■■■■ skriver at hun ikke kan finne originaldata, men ut fra ■■■■ kommentar virker det som at de likevel finnes.

■■■ er siste og korresponderende forfatter på artikkelen. Det er ikke redegjort for de forskjellige forfatteres bidrag. ■■■ er derfor ansvarlig for alt innholdet i artikkelen.

Utvalget er enig med den eksterne eksperten 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 villede 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.

Utvalget vil ikke konkludere når det gjelder denne artikkelen, men vil gjøre den til gjenstand for grundigere gransking for å se om presentasjonen av resultatene samsvarer med grunnlagsdata.

ARTIKKEL 6

Age-dependent sex hormone-binding globulin expression in male rat

Ultrastruct Pathol 39: 121-130, 2015; 25879298.

Pubpeer

#1 Stahnkeus Deserticola commented a year ago

Images of samples from rats of different age in Fig.1A are actually the same sample with just shifted vision field.

Fig.1A

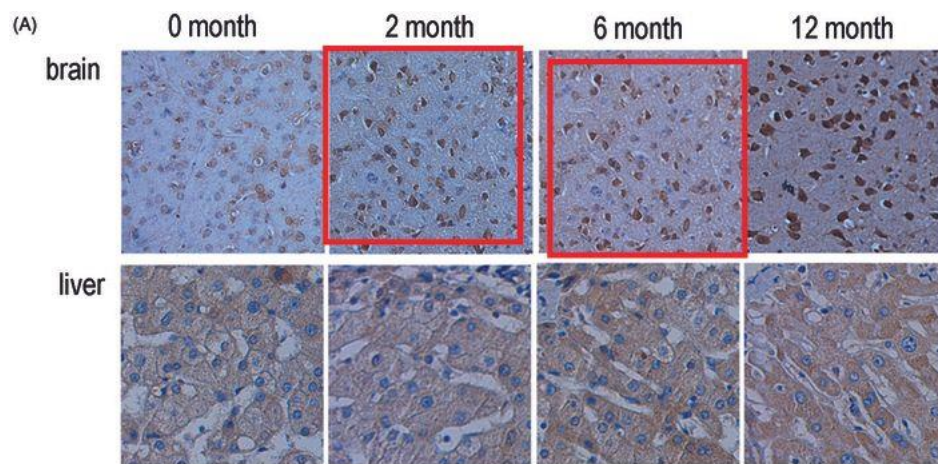
**Fra møtet 12.februar 2018**

Fig. 1 (a) Arbeidet er gjort i Kina av førsteforfatter (samme som publikasjon 4 og 5). [redacted] hadde ikke kontroll på bildene, selv om han hadde sett snittene fra forsøket. [redacted] er enig i at det er samme bilde som er brukt på alle stadiene i publikasjonen (fig. 1 a, «brain»).

Brev fra [redacted] 27. September 2018 til [redacted] ([redacted] oversettelse):

The original picture can be found, as shown in the figure below [det er gjengitt i faksimile et utsnitt fra innholdet i en mappe på en ekstern Seagate Expansion Drive hvor man kan se at disse filene finnes], the visible shooting date is 2014-08-31, the picture corresponding to 0 month is new born1, the picture corresponding to 2 month is 2-1, and the picture corresponding to 6 month is 6-1. The picture corresponding to 12 month is 12-1, and the folder where the original picture is located is shown in Attachment 1.

The fact that 2 month and 6 month figures are from the same picture was due to a mark error during shooting, because there were repeated trials and shootings, The original raw data and the correct figure can be seen in the attachment correction SHBG Brain.jpg.

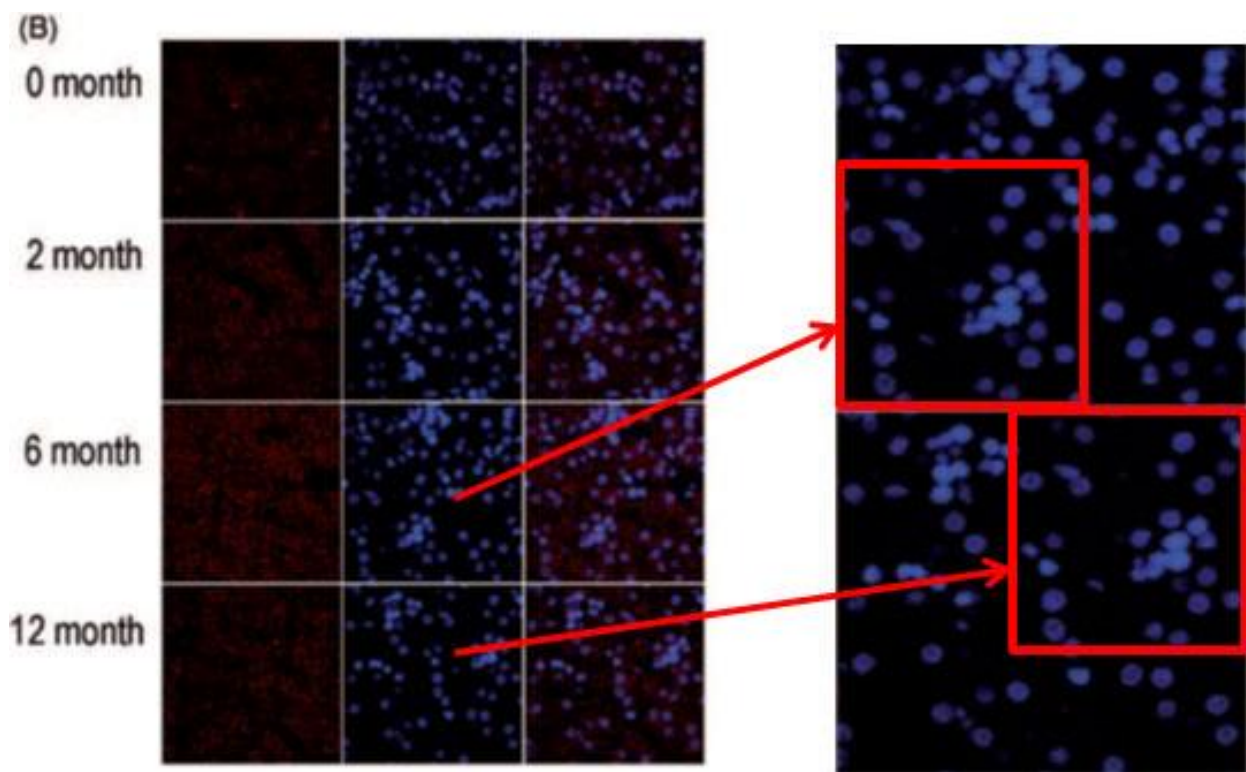
Stig Linders rapport

PubPeer kritik: Fig 1A, 2 och 6 månader är från samma preparat. Utredarens kritik: undertecknad upptäckte att Fig 2B, 6 och 12 månader, också är från samma preparat [se figur nedanför].

Svar från ■■■: ■■■ håller med i sak. Säger att arbetet är helt gjort i Kina (men ■■■ har lett arbetet och är siste författare).

Bedömning: resultaten blir otillförlitliga. Som i fallet ovan (arbete 5) så är det märkligt att man fotograferat samma preparat, måste anses som mycket slarvigt.

Fig 2B



Utvalget har vurdert Linders påpekning vedr Fig 2B. Det er utvilsomt at utsnitt fra samme immunhistokjemiske snitt fra lever er brukt til å illustrere resultater både ved 6 og 12 måneder. De tre horisontale panelene fra samme tidspunkt er betegnet SHBG, DAPI, SHBG, and +DAPI. Det er “sex hormone-binding globulin” (SHBG) og “nuclear was counterstained by DAPI (Beyotime, China)” og i siste panel er det en overlay (de to andre bildene lagt oppå hverandre). Forstørrete bilder med identiske utsnitt rammet inn med rød ramme er fra DAPI-fargingen.

■■■ skriver i sitt notat at førsteforfatter ■■■ har alle grunnlagsdata og vil gjerne sende korrigerendum til tidsskriftet.

Redelighetsutvalgets vurdering og konklusjon

Det er utvilsomt at samme bilde er brukt to ganger i Fig 1A (påpekt av PubPeer) og at i Fig 2B er forskjellige utsnitt fra samme immunhistokjemiske snitt fra lever brukt til hver sin stripe bilder (tre bilder i rekke) for å vise to forskjellige resultater ved henholdsvis 6 og 12 måneder (påpekt av Stig Linder). Når det gjelder Fig 1A har [REDACTED] en forklaring på hvorfor dette har skjedd (a mark error during shooting) og skriver at originalbildet finnes. Når det gjelder Fig 2B er hun ikke forelagt dette funnet.

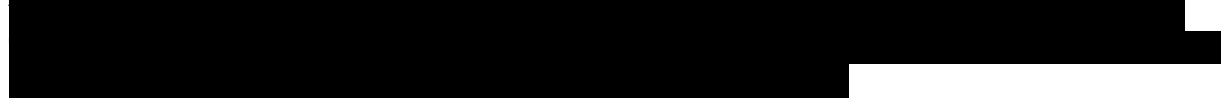
Alle eksperimentene er gjort i Kina og originaldata beror hos [REDACTED]. Suo er siste og korresponderende forfatter og oppgir både Zhengzhou University og OUS-Radiumhospitalet som adresse. Det er ikke angitt i artikkelen hva som er den enkelte forfatters bidrag. [REDACTED] har altså ikke vært tilstede under forsøkene, men har veiledet arbeidet og han har sett bildene før publisering. Han står derfor ansvarlig for alt innholdet.

Utvalget er enig med Stig Linder i at resultatene presentert i Figur 1A og i Figur 2B ikke er til å stole på og derfor representerer et alvorlig brudd på anerkjente forskningsetiske normer. Utvalget har vurdert om det er kvalifisert sannsynlighet for manipulasjonen av bilder, spesielt Fig 2B, er gjort med forsett. Det kan ikke utelukkes, men det er under alle omstendigheter grovt uaktsomt. Dette er vitenskapelig uredelig.

Hvis det ikke kan sendes et korrigerendum med riktige data, må artikkelen trekkes tilbake.

ARTIKKEL 7

SHBG is an important factor in stemness induction of cells by DHT in vitro and associated with poor clinical features of prostate carcinomas



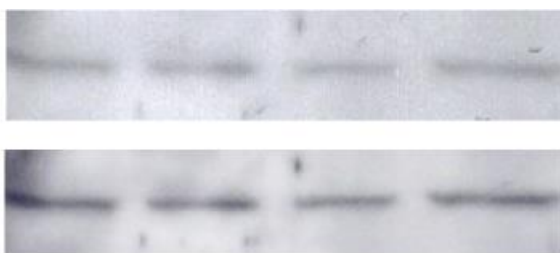
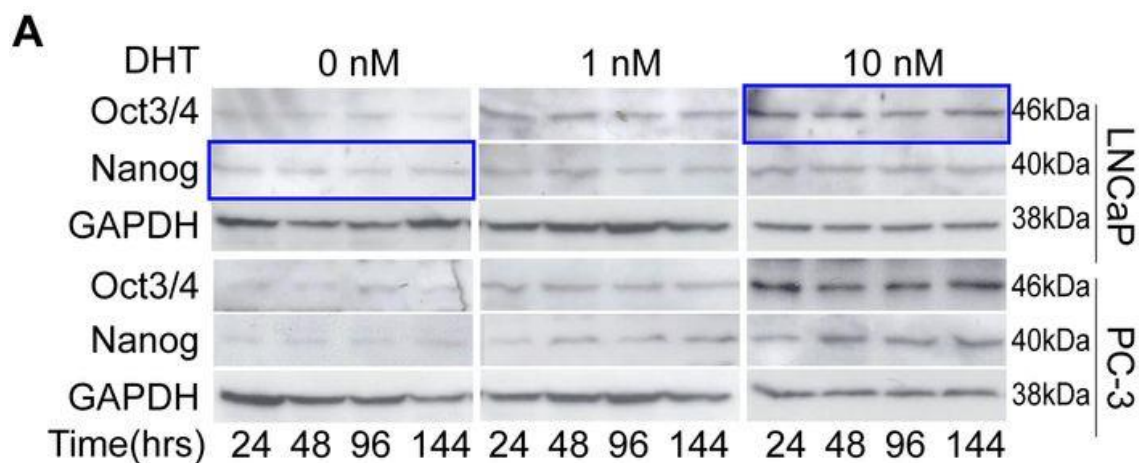
PLoS One 8: e70558, 2013; 23936228.

Pubpeer

#1 Stahnkeus Deserticola commented a year ago

WB bands in Fig.3A of differently treated samples and of proteins with distinct molecular weight are actually the same, just with various exposure time.

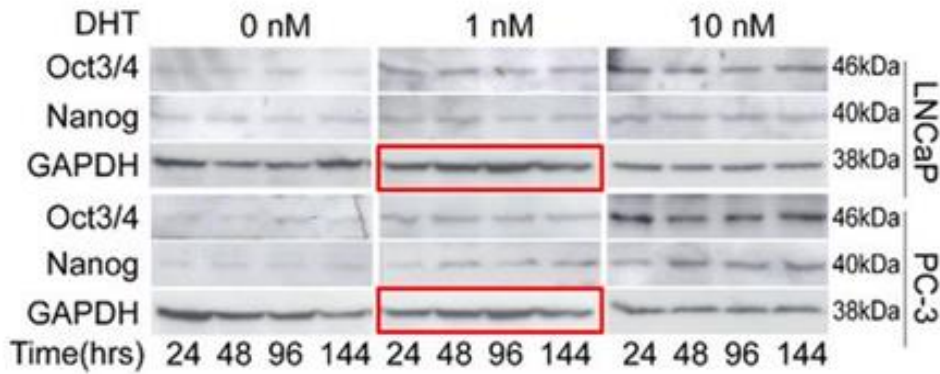
Fig.3A



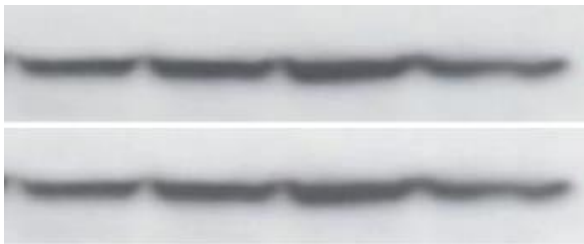
Utvalget har forstørret opp og endret intensitet/kontrast på de to stripene for bedre å kunne gjøre en sammenlikning. Med enda større forstørrelse kan man se at bildene ikke er identiske. D.v.s. at det ene neppe er en manipulasjon av det andre. Dette kan tyde på at det er tatt bilde/scan av samme film to ganger med forskjellig setting.

#3 **Eutetrappa Ocelota** commented 10 months ago
 Same loading control used for two different cell lines:

Figure 3A. DHT increases Oct3/4 and Nanog expressions in prostate cancer cell lines



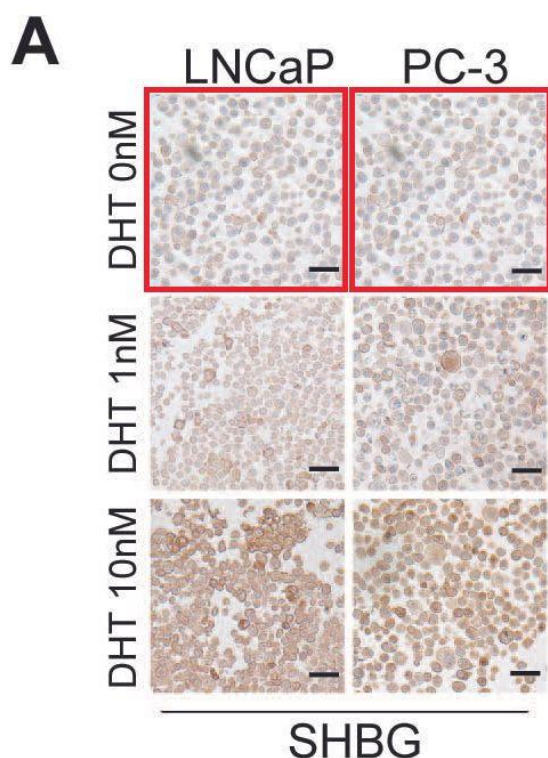
The integrity of the data are lost.



Utvalget har forstørret opp de to GAPDH stripene fra midfeltet for bedre å kunne vurdere om de to to stripene er identiske. Det er stor sannsynlighet for det.

#2 **Stahnkeus Deserticola** commented a year ago
Immunocytochemistry photos from different cell lines in Fig.5A are the same.

Fig.5A



Fra møtet 12.februar 2018

Førsteforfatter [redacted] var doktorgradsstipendiat ved UiO 2009-2012 og eksperimentene ble utført ved Avdeling for patologi, hos [redacted] laboratorium. I Fig. 3A er et bånd duplisert (brukt ulik kontrast) i western blot for ulike behandlinger. I Fig 5A er samme bilde benyttet for å angi to ulike cellyper. [Resten av teksten fra referatet fra møtet er fjernet her fordi den åpenbart var feilplassert. Finnes i kommentar til artikkel 9]

Stig Linders rapport

PubPeer kritik (1): WBs i Fig 3A viser samme blottar for "Nanog 0 nM" och "Oct3/4 10 nM" (DHT). GAPDH-blottar för 1 nM DHT desamma.

Svar från [redacted]: håller med om GAPDH-blottar, osäker om den andra kritiken.

Bedömning: möjligt att "Nanog 0 nM"/"Oct3/4 10 nM" panelerna är de samma (olika exponeringar). Min uppfattning är att detta är osäkert, men härom kan man tycka olika (jag har ändrat kontrasten på bilderna i Photoshop och tycker att det är svårt att säkert avgöra). Det kan ha varit korrekt att visa samma GAPDH-paneler om samtliga antikroppar körts på samma filter (det bästa hade ju varit att man då beskrivit detta i figurledganden). Jag anser att man bör fria i dessa fall.

PubPeer kritik (2): histologibilderna Fig 5A är desamma, uppges visa två olika cellyper.

Svar från ■■■: håller med i sak. Labdata finns inte lenger, labprotokoll saknas.

Bedømming: mærkligt och mycket slarvigt. Svært att se uppsåt. Det faktum att data saknas gör det svært att korrigera artikkeln.

■■■■ skriver i sitt notat at han har 6 "lab records" og at ■■■■■ har kopi av alle data og at han mente under samtalen at han ikke har elektroniske laboratorieprotokoller og skulle kunne fremlegge originale figurer. Parafin-blokkene med vevsbiter er også bevart.

Redelighetsutvalgets vurdering og konklusjon

Utvalget er enig med Linder i at det er usikkert om de to stripene i Fig 3A ("Nanog 0 nM" och "Oct3/4 10 nM") er identiske. De er imidlertid så like at det kan tyde på at det er samme stripe på en film som er avfotografert/scannet to ganger. Utvalget er også enig i at det kan ikke utelukkes at det er korrekt å bruke samme GAPDH kontroll på både LNCaP og PC-3 blottingen. I fig 5A er det ingen tvil om at samme figur er benyttet to ganger for å illustrere forskjellige cellelinjer.

■■■ er siste og korresponderende forfatter og eksperimentene er utført i hans laboratorium. I artikkelen står angitt forfatterens individuelle bidrag slik: Conceived and designed the experiments: ■■■■■. Performed the experiments: ■■■■■. Analyzed the data: ■■■■■. Contributed reagents/materials/analysis tools: ■■■. Wrote the paper: ■■■■■. ■■■ (■■■) står derfor ansvarlig for alle deler av artikkelen selv om han ikke deltok i gjennomføringen av eksperimentene. ■■■ skriver i sitt notat at alle originaldata finnes.

Det er usikkert om det er gjort forsettlig manipulasjon av western blot data (Fig 3A) og det kan være slurv at samme figur er brukt til å vise forskjellige eksperimenter (Fig 5A). Dette er imidlertid et alvorlige brudd på anerkjente forskningsetiske normer og det er grovt uaktsomt. Utvalget konkluderer derfor at det dreier seg om vitenskapelig uredelighet. Det bør sendes et korrigendum basert på eksisterende originaldata. Hvis dette ikke lar seg gjøre bør artikkelen trekkes tilbake.

ARTIKKEL 8

Generation of TALEN-mediated FH knockout rat model.

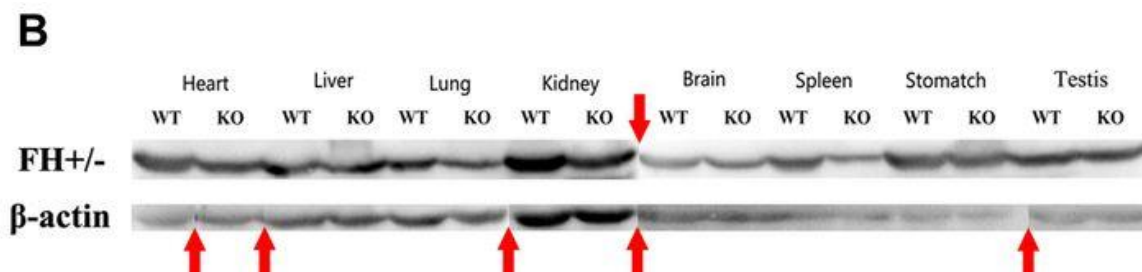
Oncotarget 7: 61656-61669, 2016; 27556703.

Pubpeer

#1 Stahnkeus Deserticola commented a year ago

Improper cutting of WB pictures in Fig.4B, with no relation to the corresponding loading controls.

Fig.4

**Fra møtet 12.februar 2018**

I western blotet som er presentert i Fig. 4, er prøvene i øverste rad satt sammen av 2 rader, mens internkontroll-rad er satt sammen av 6 deler.

██████████ var gjesteforsker ved OUS i to år og tok doktorgrad i Kina. Figuren er laget av førsteforfatter, som har lovet å sende primærdataene. ██████████ tror ikke dataene er fabrikkerte, og tror resultatet vil være det samme. Han viste til at han hadde sett flere forsøk som viste samme trend, og at det ikke var manipulasjon å trimme blottene ved å ta bort lav-kvalitetsdeler av bildene. Suo synes uansett at dette er problematisk, og innrømmet at han ikke visste eller hadde oppdaget dette.

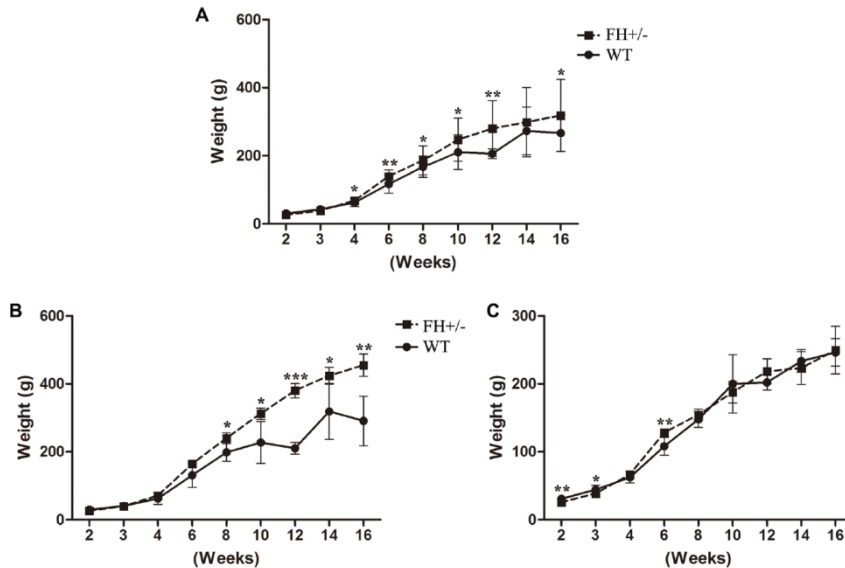
Stig Linders rapport

PubPeer kritik: WBs i Fig 4B är ihopklippta på ett felaktigt sätt (FH protein och beta-actin är inte överensstämmande, FH är felaktigt märkt som FH+/-). Det är därmed inte möjligt att evaluera resultatet.

Svar från ██████████: håller med i sak.

Bedömning: resultaten blir otillförlitliga. Om originaldata finns bör artikeln korrigeras.

Figur 5



Stig Linder til Figur 5B

Bedömmares kritik: ett centralt resultat i arbetet är att FH+/- hanrättor (male rats) är större än vildtypsrättorna. Skillnaden är helt beroende av vildtypsrättornas låga vikt vid 16 veckor (ca 300 gram). Jag har inte kunnat hitta något exempel i litteraturen av Sprague-Dawleyrättor (hanar) skulle väga 300 gram vid 4 månader (de väger 400 gram eller mer). Om vildtypsrättorna i själva verket vägde 400 gram skulle ingen skillnad finnas mellan vildtypsrättor och FH+/- rättor (och FH heterozygoti sakna fenotyp). Notera att honorna når upp till den förväntade vikten 250 gram vid 16 veckor.

Svar från ■: experimentet gjordes i Kina, de personer som gjorde försöket uppgav per Skype att FH+/- rättorna var större. ■ har sett data (men inte rättorna).

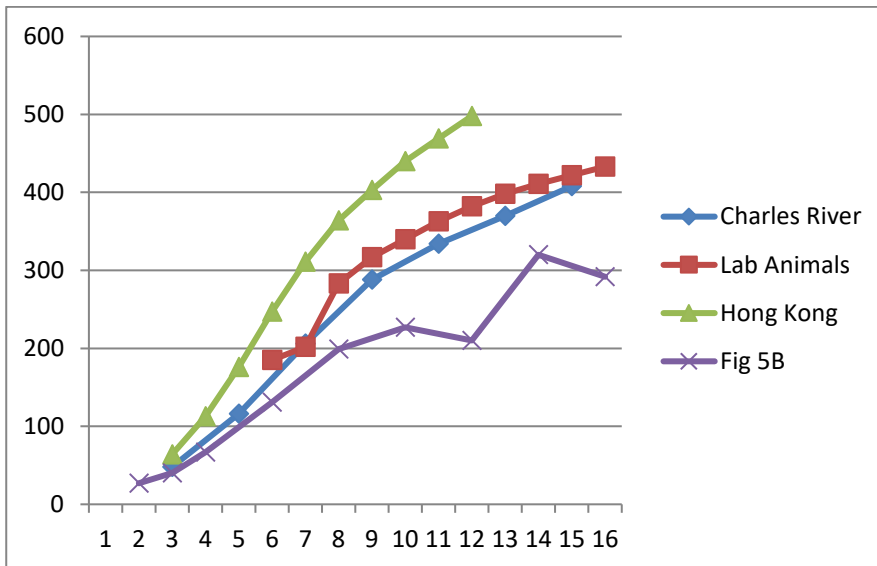
Bedömning: märkligt resultat, gör att förtroendet för arbetet urholkas. Att endast hanarna inte visar normal viktutveckling gör att faktorer som foder etc inte kan förklara detta. Man har inte fortsatt att studera denna intressanta fenotyp. Jag uppfattar det som sannolikt att skillnaderna i vikt inte är sann och att detta är ett fall av forskningsfusk. Viktskillnaden är avgörande för att skapa intresse och "publikationsvärde" hos artikeln.

Senere epost:

När det gäller rättorna så hittade jag ett antal uppgifter på vikten av hanrättor vid olika ålder (det är nog bra att inte endast hänvisa till Charles River), några av dessa ses nedan. Den vikturva som visas i arbete 8 har jag inte sett någonstans.

https://synapse.koreamed.org/ViewImage.php?Type=F&aid=53603&id=F1&afn=169_LAR_26_2_153&fn=lar-26-153-g001_0169LAR

<https://www.lau.hku.hk/en/Animals/Animals/Animal-Strains/Rat/SD>



Utvalget har laget ovenstående figur som viser tre eksempler på vektutvikling hos normale Sprague Dawley hanrotter (grønn, rød og blå kurver). Det er helt åpenbart at dataene fra artikkelen gjengitt i fiolett kurve ligger betydelig under (kontrolldyrene).

██████████ skriver i sitt notat at han er overbevist om at de misvisende vektene på rottene i Fig 5 ikke er resultat av forsettlig datamanipulasjon.

Redelighetsutvalgets vurdering og konklusjon

I Figur 4 er kontrollene med β -actin helt åpenbart klippet og limt inn uten at det er mulig å vite om de hører til selve prøven (FH-protein). Dette er ikke i samsvar med god laboratoriepraksis og gjør at man ikke kan stole på dataene. I tillegg kan dataene i Figur 5B neppe være korrekte. Veiingen av rottene ble gjort på laboratoriet i Kina og det er påfallende at han-rottene i kontrollgruppen viser unormalt lav vektutvikling og ikke er tyngre enn hun-kontrollene. Konklusjonen at «the FH+/- KO male rats showed significantly higher body weight in the 16-week observation period» hviler derfor på ukorrekt grunnlag. Stig Linder beskriver dette som «forskningsfusker».

Det er 17 forfattere og det er i artikkelen ikke angitt hva som er den enkelte forfatters bidrag. ■■■■■ står som siste og korresponderende forfatter og er ansvarlig for alt innholdet i artikkelen. Han veiledet forsøkene i Kina og vurderte dataene som ble presentert.

Utvalget er enig med Stig Linder. Dette er enten fabrikkering av data eller annet grovt brudd på forskningsetiske normer. Det er kvalifisert sannsynlighet for at manipulasjonen med kontrollstriper i Fig 4 er gjort med forsett. Det er derfor vitenskapelig uredelig. Når det gjelder innveining av rotter og presentasjon av resultatene i Fig 5B er det vanskelig å ta standpunkt til spørsmålet om forsett. Det er imidlertid uaktsomt at forfatterne ikke har sett at disse dataene er urimelige.

Det er ikke sannsynlig at det finnes data som kan brukes til å korrigere figurene 4 og 5B. Artikkelen bør trekkes tilbake.

ARTIKKEL 9

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



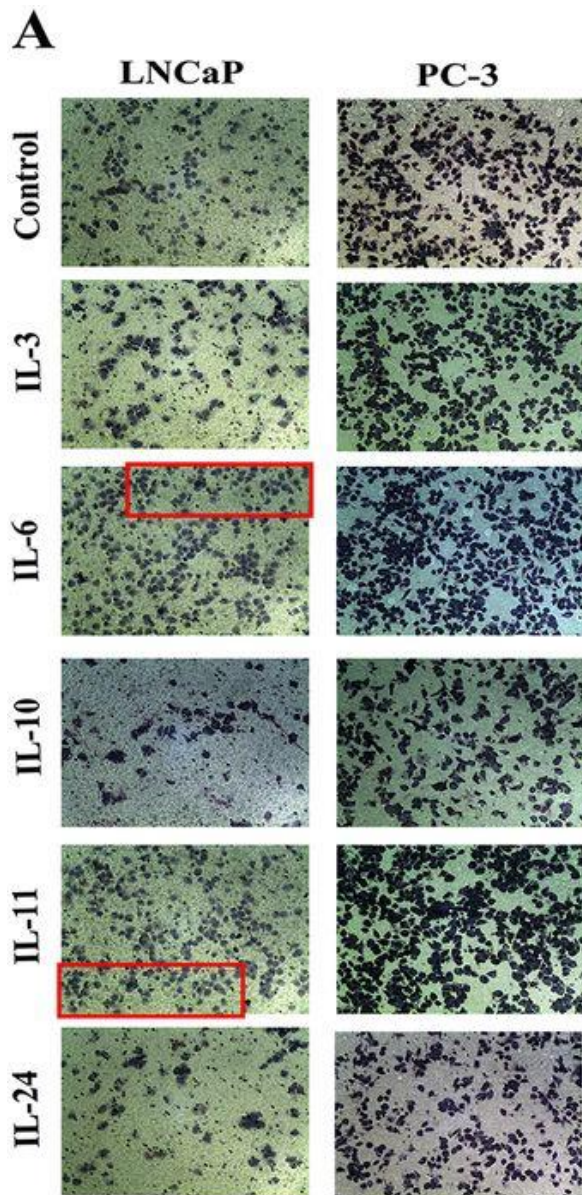
Oncotarget 6: 42687-42703, 2015; 26528857.

Pubpeer

#1 Stahnkeus Deserticola commented a year ago

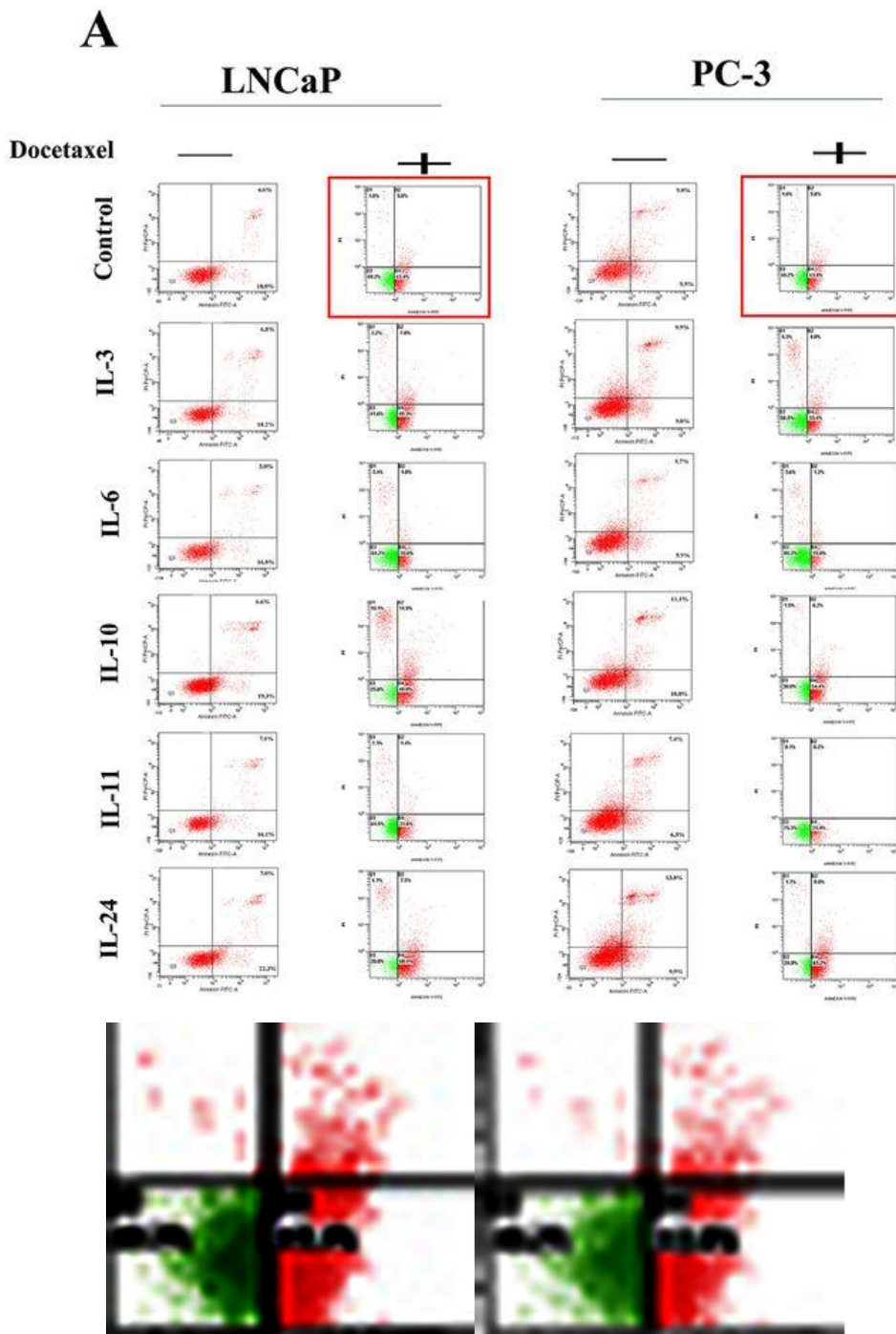
Images of samples from differently treated cells in Fig.3A are actually the same samples with just shifted vision field.

Fig.3



#2 Stahnkeus Deserticola commented a year ago
 FACS plots of differently treated samples in Fig.4A are exactly the same.

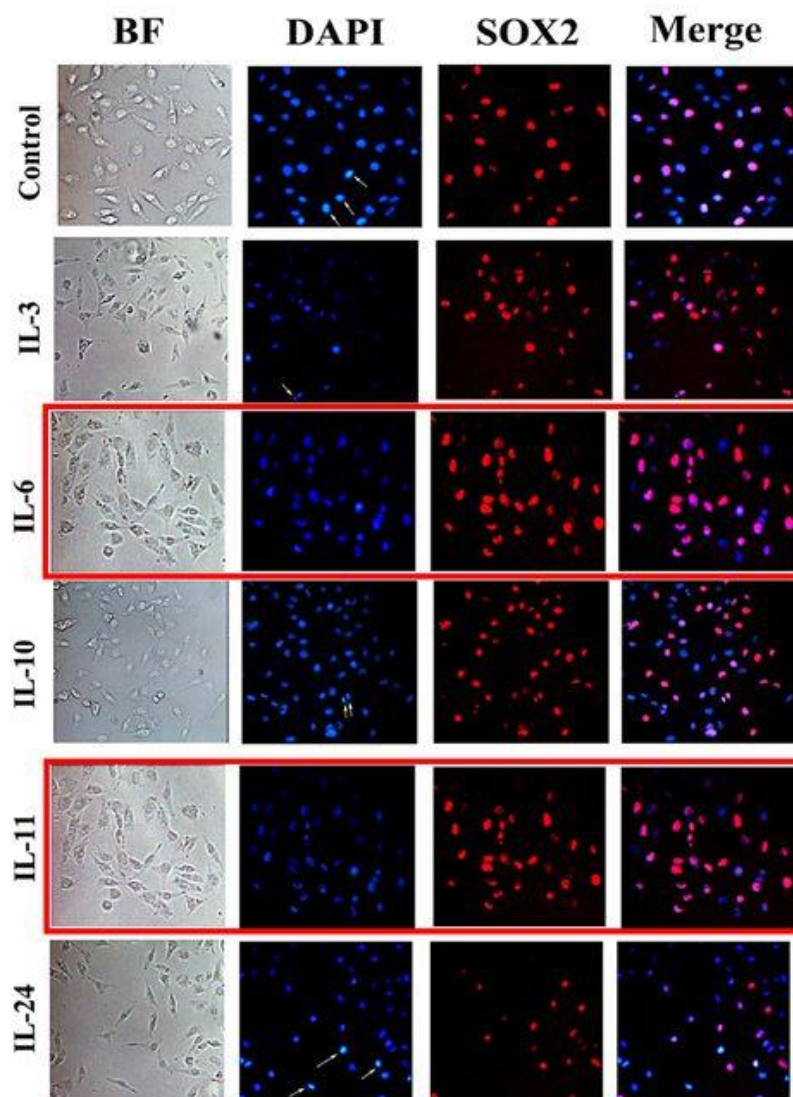
Fig.4



Utvalget har forstørret opp utsnitt og endret kontrast på de to innrammede figurene for å illustrere at påpekningen fra PubPeer er korrekt. De to FACS diagrammene må være identiske

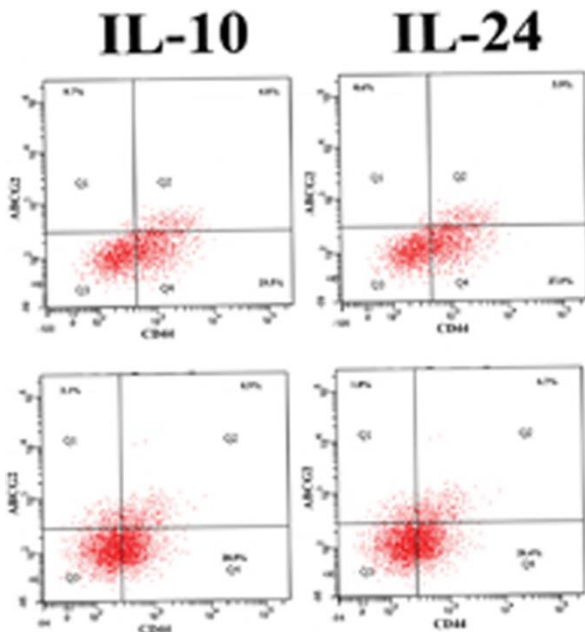
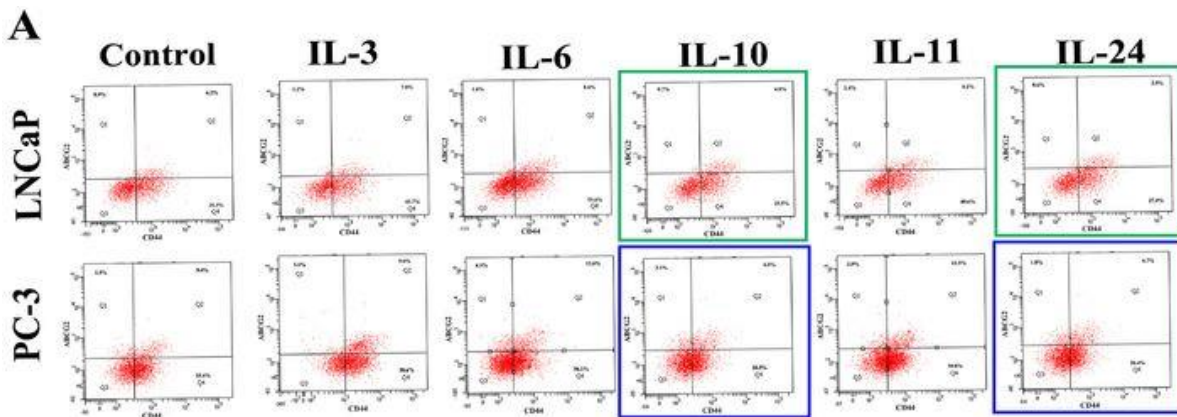
#3 Stahnkeus Deserticola commented a year ago
Images of samples from differently treated cells in Fig.5D are exactly the same samples.

Fig.5

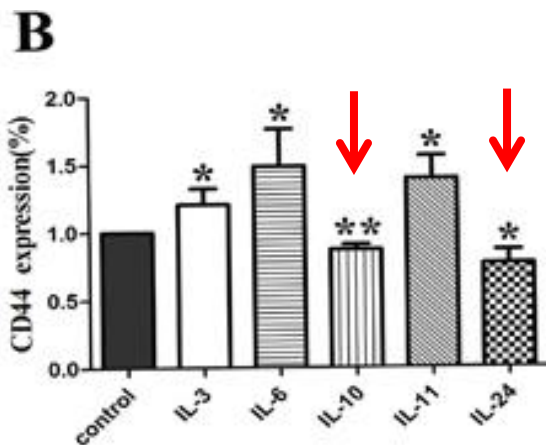
D

#4 Stahnkeus Deserticola commented a year ago
 FACS plots of differently treated samples in Fig.7A are the same although the percentage values are somehow different.

Fig.7



Til venstre har utvalget kopiert og forstørret de innrammede panelene fra Fig 7 (over). IL-10 og IL-24 plotene ser identiske ut. Likevel er prosentvis CD44 uttrykk forskjellig i histogrammet nedenfor som pilene viser.



Fra møtet 12.februar 2018

I Fig. 3A viser celler utsatt for forskjellig type behandling. Figuren inneholder ulike utsnitt av samme bilde. I Fig. 4 har det samme histogrammet (flow cytometri) blitt angitt for to ulike celletyper. I Fig 5D er panelene som angir to ulike behandlinger sammensatt av bilder som hver for seg er behandlet individuelt. I Fig. 7 er det samme datasettet (histogrammet) blitt analysert forskjellig for to angitte celletyper, som har ført til litt ulike resultat selv om underlagsdata var identiske. [redacted] er enig i at Figurene 3A, 4 og 5D ser ut som gjenbruk av bilder, og at Fig 7 er behandlet individuelt. Dette arbeidet er gjort i Kina. Kommentar etter møtet: [redacted] har fått primærdatane til Fig. 3. Det finnes på databok til Fig. 7 som Dandan Yu har sendt til han..

Stig Linders rapport

PubPeer kritikk: mikroskopbilder på celler (migrationsexperiment), Fig 3 viser bilder från samma preparat oppgivande olika behandlingar. Samma flowcytometribilder oppges visa olika behandlingar (Fig 4), panelerna visande IL6 och IL11 behandling är likadana.

Svar från [redacted]: håller med i sak. Allt material finns i Kina.

Bedömning: av de 7 figurer som visas är 3 felaktiga. De experiment som visas blir meningsløsa; resultatene går ikke å tolke. Slarv eller manipulation.

[redacted] skriver i sitt notat at [redacted] [førsteforfatter] har alle originaldata og «has clarified all the figures».

Redelighetsutvalgets vurdering og konklusjon

Det er åpenbart at i Figurene 3, 4 og 5 er det identiske bilder og data brukt til å illustrere forskjellige resultater. Når det gjelder Figur 7 er flowcytometerresultatene i Fig 7A vist som eksempel, mens histogrammene er basert på flere resultater i tillegg. Det kan forklare forskjellen i prosent. Det er imidlertid kvalifisert sannsynlighet for at utskriftene for IL-10 og IL-24 er identiske.

Det er i alt 15 forfattere på artikkelen. [redacted] er siste og korresponderende forfatter. Forsøkene er gjort i Kina og alle grunnlagsdata befinner seg der. Det er ikke redegjort for forfatternes individuelle bidrag. [redacted] står ansvarlig for alle deler av 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.

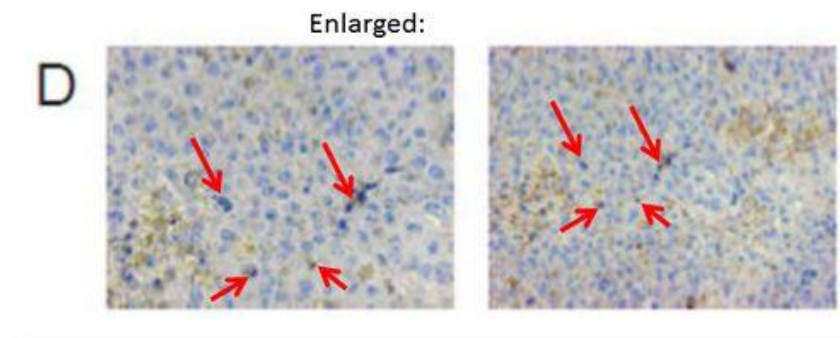
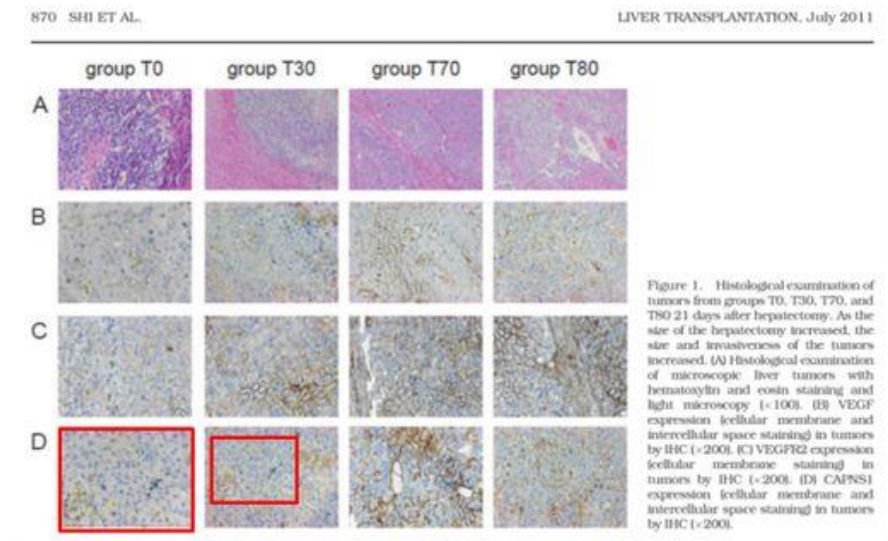
ARTIKKEL 10

Growth of hepatocellular carcinoma in the regenerating liver.
 Liver Transpl 17: 866-874, 2011; 21542129.

Pubpeer

#1 Eutetrapha Ocelota commented 9 months ago

Fig- 1 D: Internal duplication of IHC images (re highlighted), which are presented as two different

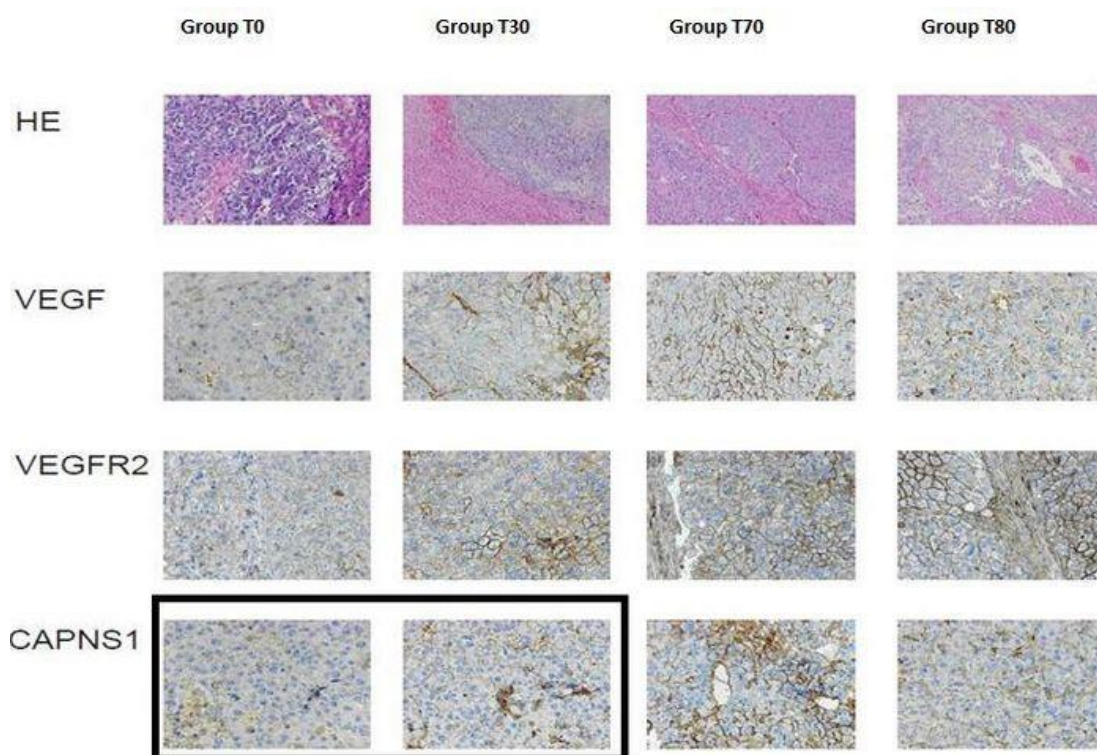


Group T0: Sham-operated animals that underwent laparotomy but not hepatectomy

Group T30: Animals that underwent 30% hepatectomy

experimantal groups.

#2 Depressaria Dictamnella commented 8 months ago
Wrong with the process of picture edition.



Kommentar fra sisteforfatter [REDACTED]

Epost av 12. mars 2019. Dette var jeg dårlig orientert om. [REDACTED] som også er medforfatter nevnte noe i denne gaten for et år siden, men jeg kjente ikke til det konkrete problemet og har ikke sett denne websiden. Dette må vi selvsagt ta alvorlig, og jeg må som sisteforfatter selvsagt ta et hovedansvar for å klarlegge årsaksforhold, og så langt mulig korrigere dette. Jeg har, straks etter å ha lest din mail, kontaktet førsteforfatteren som heter [REDACTED]. Han er akkurat nå i Kina, men kommer tilbake til Oslo. Jeg har bedt ham om å forklare det som åpenbart ser ut som en forbytting av bilder. Jeg forutsetter at vi fremdeles har arkivert histologisnittene med alle analysene, slik at det kan publiseres et erratum. Jeg skal holde deg løpende orientert og takk for at du kontaktet meg om denne saken.

Epost av 15. mai 2019. I denne eposten redegjør [REDACTED] for saken på en utfyllende måte, oversender korrigert figur med de originale data og konkluderer slik: «Årsaken til at det er feil i

den publiserte versjonen av Figur 1 klarer vi ikke med sikkerhet å fastslå, men vi mener det må ligge en forbygging/feilredigering til grunn, sannsynligvis ved submittering av den endelige versjonen. Dette kan ha skjedd ved redigering av bildene i Adobe Illustrator, da man her har jobbet med høyoppløselige enkeltbilder som så er blitt «limt inn» i dokumentet. Vi beklager selvsagt at dette har gått upåaktet forbi oss som ansvarlige forfattere og at editors/refrees heller ikke har sett det. Vi vil sende et erratum til liver transplantation og håper at dette publiserers.»

Stig Linders rapport

PubPeer kritikk: her finnes en bildduplikasjon, histologibilder viser samme preparat, ulike forstørrelser (oppges dock vara samma förstoring i figurtexten).

Svar från ■■■: håller med i sak.

Bedömning: Fig 1D går inte att tolka. Slarv eller manipulation.

■■■■ skriver i sitt notat at «I cannot be responsible for the explanation of this figure»

Redelighetsutvalgets vurdering og konklusjon

Det er utvilsomt en duplisering av bilde i figur 1D (CAPNS1 uttrykk) i gruppene T0 og T30 med forskjellig forstørrelse. Det er angitt at alle bildene i raden har forstørrelsen x 200. Det er uklart hva kommentar #2 på PubPeer er uttrykk for. Figuren for CAPNS1 uttrykk i gruppe T30 er ikke den samme som i den opprinnelige publikasjonen. Det er også uklart hva som menes med «wrong with the process of picture edition».

■■■ står som nest siste forfatter av fire forfattere. Siste og korresponderende forfatter er ■■■■. Det er ikke gjort rede for de individuelle bidragene til artikkelen.

Manipulasjonen av bildene i Figur 1D er brudd på god forskningspraksis, men kan ikke karakteriseres som grovt uaktsomt.

Det bør publiseres et korrigerendum. Hvis dette ikke er mulig, bør artikkelen trekkes tilbake.

ARTKKEKEL 11

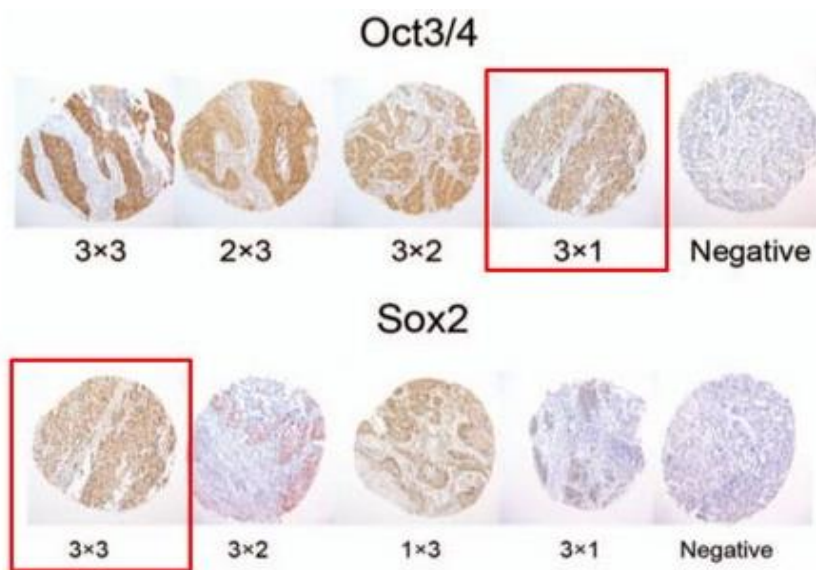
Oct3/4 and Sox2 are significantly associated with an unfavorable clinical outcome in human esophageal squamous cell carcinoma

Anticancer Res 29: 1233-1241, 2009; 19414369.

Pubpeer

#1 Eutetrappa Ocelota commented 10 months ago

Internal duplication of clinical IHC images in Fig. 3 (red highlighted)



■■■ i epost av 9.11.2018

For the anticancer paper, where a figure was discovered identical for the Oct4 and Sox2: for these figures, I remember clearly that those slides were immunostained by our technicians in our lab at the radium hospital, and both students and professor ■■■ and I evaluated the slides with a final consensus. The students and I prepared the slide figures in my office, and stored in a two 3-inch disket with different file names. However, due to the fact that our lab was moved from the old building to the current OCCI building two years ago, the disket and IHCslides were discarded, because those were already many years passed.

Stig Linders rapport

PubPeer kritikk: tissuearrayer där två snitt ser väldigt lika ut.

Svar från ■■■: mycket förvånad. Materialet är kastat och resultaten kan inte kontrolleras.

Bedömning: vi diskuterade om det kan vara fråga om angränsande snitt i tumören. Jag har studerat bilderna mycket noggrant och det synes mig osannolikt (även om det skulle vara angränsande snitt så är det ju osannolikt att formen blir identisk när snitten hamnar på glaset, preparaten är dessutom färgade med två olika antikroppar.

■■■ skriver i sitt notat det samme som ble sagt i epost av 9.11.2018 at diskettene med data er kastet. Han skriver at «it should NOT be possible to have such question, because it is a so simple IHC [immunohistochemistry] issue for us working in the pathology lab”. Videre “the only solution to prove that we did not commit fraud for these figures is to restain the slides with two antibodies”.

Redelighetsutvalgets vurdering og konklusjon

Utvalget mener at det dreier seg om en duplisering av et bilde (Figur 3). Samme bilde er brukt for å illustrere uttrykket av henholdsvis Oct3/4 (3x1) og Sox2 (3x3) i en kreftsvulst. Likheter mellom bildene er for stor til at det kan være tilgrensende snitt som er farget med forskjellige antistoffer. Samme snitt kan heller ikke være brukt to ganger med forskjellig farging.

Det er 8 forfattere og ■■■ er siste og korresponderende forfatter. Det er ikke angitt i artikkelen hva som er de individuelle bidrag. ■■■ er derfor ansvarlig for alle deler av arbeidet.

Utvalget mener at duplisering av et bilde (Figur 3) er kritikkverdigg og ikke i samsvar med god forskningspraksis. Det kan ikke konkluderes med grov uaktsomhet. Det er kritikkverdigg og ikke i samsvar med god forskningspraksis at materialet er kastet. Det bør sendes et korrigerendum til tidsskriftet for å klargjøre at dette ikke endrer konklusjonen i artikkelen.

ARTIKKEL 12

Identification and characterization of cells with cancer stem cell properties in human primary lung cancer cell lines

[REDACTED]

PLoS One 8: e57020, 2013; 23469181.

Pubpeer

#1 Eutrapha Ocelota commented 10 months ago

Most of the dots are identical and the difference in CD44 expression is marginal.

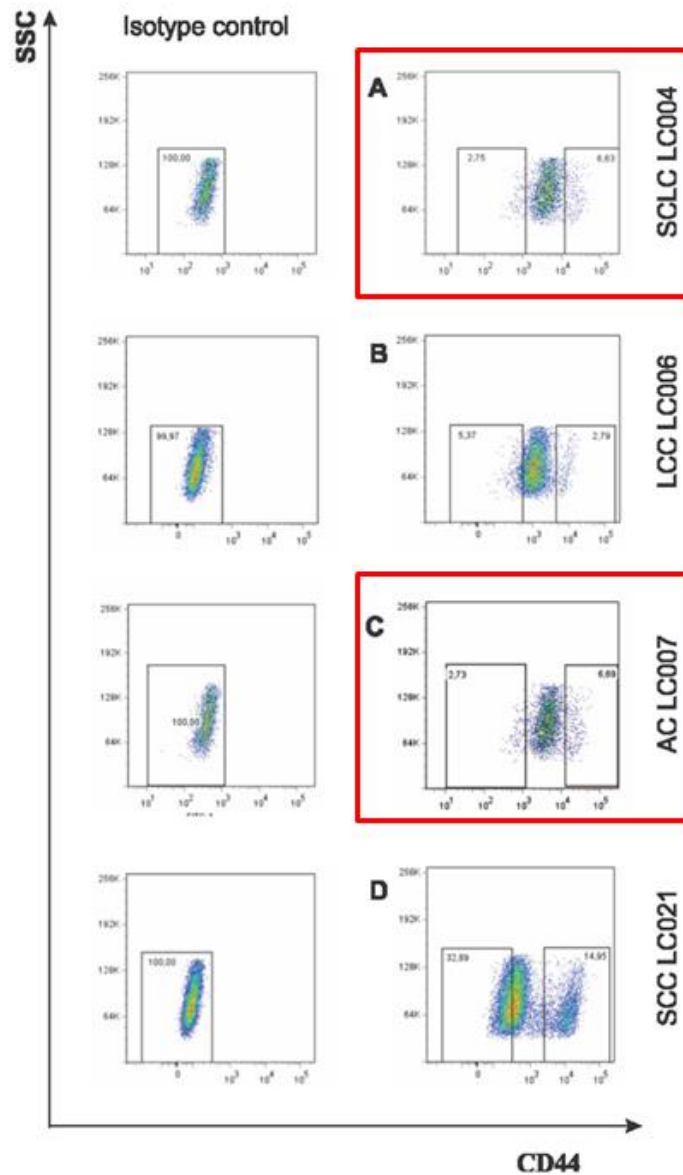
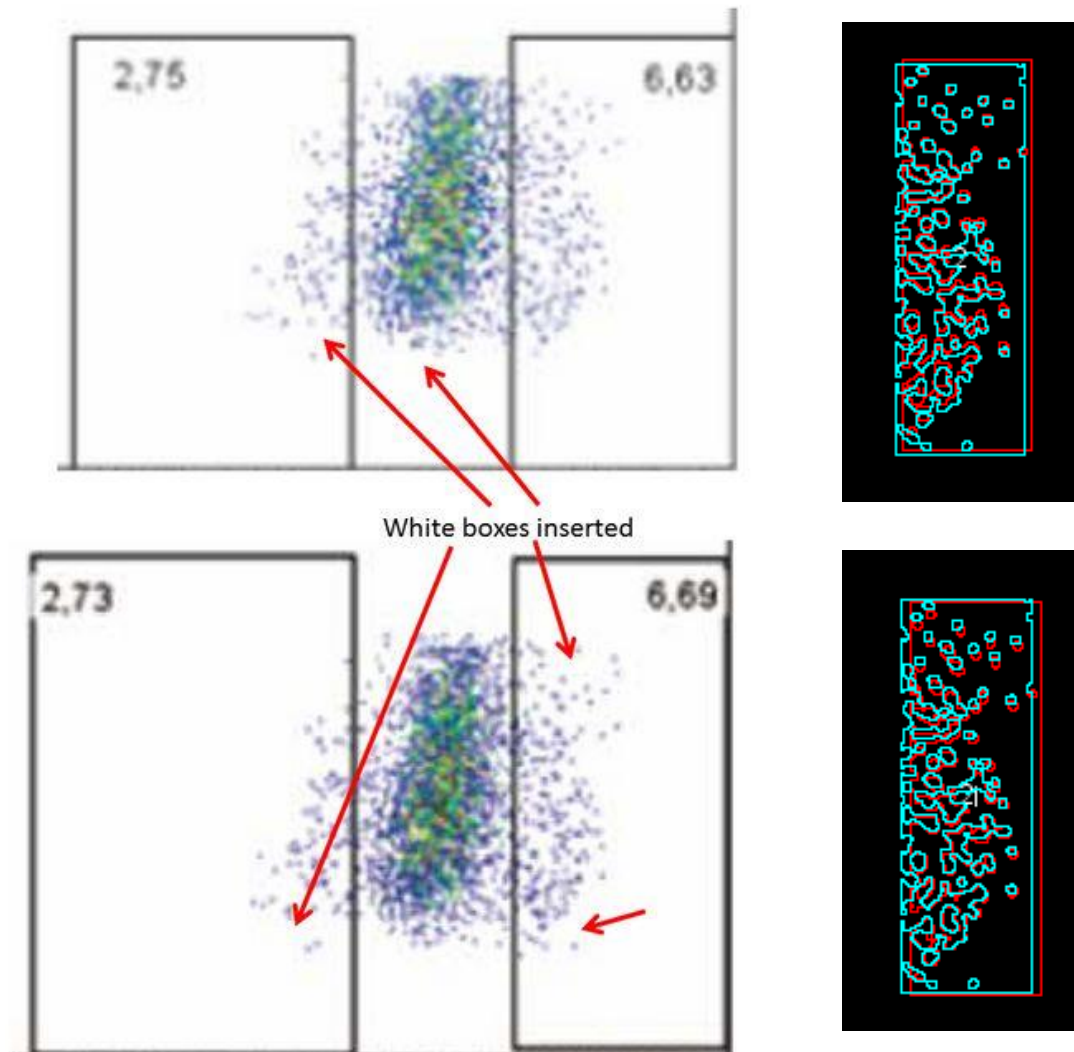
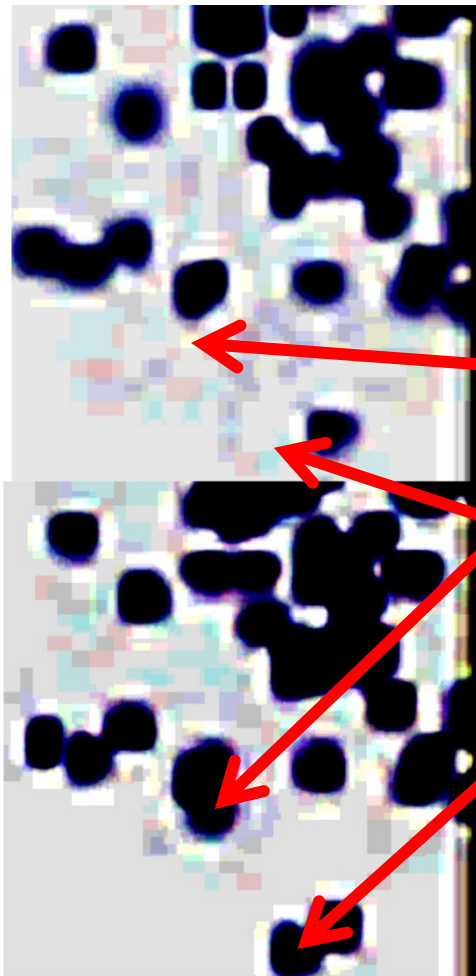


Figure 3. Identification of CD44^{high} cells in the PLCLs by flow cytometry analysis. A small sub-population of CD44^{high} cells could be identified in the SCLC cell line LC004 (6.63%) (A); the LCC cell line LC006 (2.79%) (B); the AC cell line LC007 (6.69%) (C) and the SCC cell line LC021 (14.95%) (D), respectively. Left panel: isotype control Ab; right panel: CD44 Ab. Data shown are from representative experiments (n>3). doi:10.1371/journal.pone.0057020.g003



Figuren til venstre er hentet fra PubPeer. Til høyre har utvalget gjort en transformering av høyre deler av de to bildene og lagt dem oppå hverandre. Rød er Fig 3A (øverst) og blå er Fig 3C (nederst). Siden de to bildene (A og C) har litt forskjellig forstørrelse er røde og blå konturer lagt oppå hverandre for å vise sammenfall i øverste del av figuren (øverst) og nederste del av figuren (nederst). Dette illustrerer at bildene er meget nær identiske.



Utvalget har forstørret opp og fått fram pikseleringen i områdene i Fig 3A (øverst og Fig 3C (nederst) hvor PubPeer påpeker at det er satt inn hvite bokser. Utvalget kan ikke se at det er satt inn hvite bokser, men på nederste figur er det noen flere punkter enn på den øverste (markert med røde piler). Det er mulig at punktene er fjernet i et bildebehandlingsprogram, men det kan også være en alternativ setting ved generering av dot plot'et med bruk av samme rådata. Figurene er for øvrig nær identiske.

Kommentar fra sisteforfatter [REDACTED] i epost av 27. februar 2019

Takk for din henvendelse. Jeg ble gjort oppmerksom på kommentaren du viser til av en av mine medforfattere. Redaksjonen i PLoS One hadde, på samme måte som du, prøvd å kontakte meg via min Forschernett adresse. Jeg ble dessverre kuttet fra denne adressen uten varsel sist sommer.

Det har tatt tid å få oppklart hva som hadde skjedd da den omtalte figuren ble sendt inn. Det var åpenbart at kommentatoren hadde rett i sin påstand, og jeg måtte kontakte førsteforfatter Wang (Uio stipendiat) og postdoc [REDACTED], som forlengst var tilbake i Kina. Det var disse to som hadde stått for det meste av arbeidet og databearbeidelsen. Flowcytometrien som lå bak figuren ble utført av [REDACTED] som var leder for flowcytometrienheten i Cancer Stem Cell Innovation senteret CAST, som prosjektet lå under. [REDACTED] er som meg pensjonist. Da feilen nå var påvist var oppgaven å finne frem til datafilene som omhandlet forsøkene i artikkelen. Det ble en komplisert jobb, som bl.a. dreide seg om å oppspore en bærbar PC (tilhørende [REDACTED] fra tiden forsøkene ble utført, prøve å finne frem til eventuelle datafiler lagret andre steder, etc. Alt dette ble gjort via [REDACTED], som kommuniserte direkte med saksbehandler i PLoS One. Jeg oversender relevante E-mailer fra denne

korrespondansen. Slik jeg forstår det nå, er tilfredstillende dokumentasjon stillet til rådighet for PLoS One, og jeg håper at en ny figur vil bli publisert som et "Corrigendum" med det første.

Stig Linders rapport

PubPeer kritik: här riktas allvarlig kritik om att det är samma bilder som visats och att man försökt maskera detta vid preparation av figuren.

Svar från ■■■: ■■■ har ingen expertis inom området flow cytometri. Arbetet utfördes i ett annat laboratorium.

Bedömning: Bilderna 3A och 3C är i stort sett identiska. Noggrann genomgång visat att det är samma bilder där några av punkterna i 3A avlägsnats (ex i övre högra hörnet). Olika kvantifieringar ges även. Detta resultat kan inte ha uppkommit genom slumpen eller genom slarv och beror med stor på manipulation (om inget annat framkommer). Det är i så fall fråga om grovt forskningsfus. ■■■ är här 3:e författare av totalt 10 författare och har ingen expertis inom området flow cytometri. Lämpligen inhämtas rådata från den person som gjort försöket och som får förklara vad som hänt.

■■■ skriver i sitt notat at han ikke er noen ekspert på flowcytometri og at han ikke var involvert i disse forsøkene.

Kommentar fra Redelighetsutvalget

Utvalget har fått oversendt en rekke eposter og datafiler fra ■■■. Dette er bl.a. kopi av eposter som ■■■ (førsteforfatter) har sendt til tidsskriftet PlosOne. Han skriver 24. januar 2019: «When I did the analysis of all the LCO04 FACS data in my hands, I found that the proportion of the CD44high cells is higher than the one shown in the published figure 3A, therefore, I think that it should be LCO04 that was used the wrong dotplots there! So, if later you need to replace the dotplots of figure 3A and 3C, it is also necessary to correct the proportion mentioned in the result part and the description under the figure 3.» Det er noe uklart fra korrespondansen om ■■■ har klart å finne originaldataene, men det er oversendt filer med rådata til tidsskriftet og også informasjon om hva slags settinger han har brukt under analysen (gating and analysis parameters). Tidsskriftet har selv ønsket å gjøre en analyse av rådataene. Utvalget har vært i kontakt med tidsskriftredaksjonen som ennå ikke har konkludert i saken.

Det er altså ingen tvil ut fra hva ■■■ skriver, at Figur 3 A og C er basert på de samme rådataene, men om det er panel A eller C som er feil, er uklart for utvalget. Forskjellene i antall punkter kan være en konsekvens av forskjellig setting under analysen. Det behøver ikke være manipulasjon av de ferdige dot-plotene.

Redelighetsutvalgets vurdering og konklusjon

Utvalget er enig med Stig Linder i at dette er vitenskapelig uredelig. Det er duplisering av bildemateriale i Figur 3 for å illustrerer to ulike eksperimenter. Det er også svært vanskelig å oppdage fordi det er noe færre punkter i det ene bildet.

Det er ti forfattere på artikkelen og ■■■ står som tredje forfatter. Siste og korresponderende forfatter er ■■■. Det er i artikkelen redegjort for individuelle bidrag slik: Conceived

and designed the experiments: [REDACTED]. Performed the experiments: [REDACTED]. Analyzed the data: [REDACTED]. Contributed reagents/materials/analysis tools: [REDACTED]. Wrote the paper: [REDACTED]. [REDACTED] bidrag er derfor begrenset og han har ikke kompetanse på flowcytometri. Utvalget har mottatt en epost fra [REDACTED] (gjengitt ovenfor). I tillegg har utvalget mottatt flere datafiler.

Utvalget har også mottatt kopi av epostutveksling førsteforfatter [REDACTED] har hatt med tidsskriftet PlosOne og har selv vært i kontakt med saksbehandler i redaksjonen som i epost av 9. mai 2019 skriver «I am currently in discussion with the senior Publication Ethics Editor familiar with this submission. Please note that our evaluation may take time as we consider this case thoroughly. We will reach out as soon as there is an update.»

Utvalget mener at billedupliseringen i Figur 3 er et alvorlig brudd på anerkjente forskningsetiske normer og at det er kvalifisert sannsynlighet for at det er gjort med forsett. Dette er derfor vitenskapelig uredelig.

Utvalget regner med på bakgrunn av mottatt materiale fra [REDACTED] at PlosOne vil akseptere et korrigerendum. I motsatt fall må artikkelen trekkes tilbake.

ARTIKKEL 13

MtDNA depletion influences the transition of CD44 subtypes in human prostate cancer DU145 cells

Tumour Biol 39: 1010428317713671, 2017; 28789597.

Pubpeer

#1 Eutetrappa Ocelota commented a year ago

“The developmental outcomes regarding each individual fluorophore of all the isolated cells can be found in Figure S1A with statistical analyses.” Figure S1A does not exist in suppl material.

“As shown in Figure S1B, the CD44Bright/CD26Bright subpopulation was significantly larger in the DU145MtDP cells compared to the wild type.” Figure S1B does not exist in suppl material.

<http://journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/1010428317713671>

In addition: Figure 4 B (G1) How is it possible to get **p < 0.01 when SD-bars are highly overlapping and population go from 1% to around 2%? “The data are presented as means from three independent experiments (mean ± SD; statistical significance: *p < 0.05, **p < 0.01, and ***p < 0.001).”

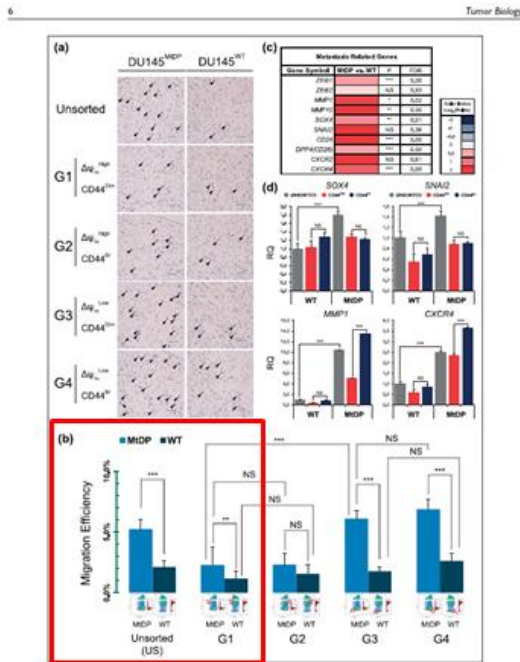
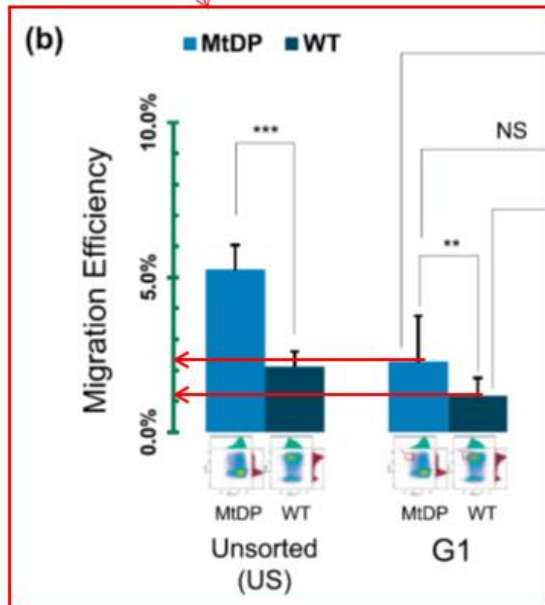


Figure 4. The transwell assays. (a) Images show evaluations of cells motility. Black arrows point out the cells penetrated through 8- μ m-pore polycarbonate membrane (bars = 50 μ m). (b) The migration efficiencies of different phenotypic cells were calculated based on the numbers of the penetrated cells/total input cells. The data are presented as means from three independent experiments (mean \pm SD). (c) Transcriptional analysis of metastasis-related genes according to previously published references. The Log₂ transformed ratio of FPKM values (MDP/WT) are indicated by color-coded index bars. (d) The relative gene expression level of metastasis-related genes. The data are presented as means from three independent experiments (mean \pm SD; statistical significance: *p < 0.05, **p < 0.01, and ***p < 0.001).



Stig Linders rapport

PubPeer kritik: Fig 4 visar stora standardavvikelser och ändå statistisk signifikans (vilket är uppenbarligen felaktigt).

Svar från ■: ansvarig författare är noggrann och har repeterat experimenten. En förklaring från denna person har inkommit. Repetition ledde till liknande resultat med statistisk signifikans. Bedömning: den figur som visats är uppenbart orimlig. Huruvida experimenten går att upprepas eller ej, och om signifikans då kan uppnås, är ju inte riktigt sakfrågan. Frågan är om histogrammet är felritat (med för stora SD-värden) eller är t-testet felaktigt (uppgivande signifikans som inte finns. Har detta i så fall gjorts med avsikt?

■■■■■■■■■■ skriver i sitt notat at spørsmålet om statistikk er en faglig diskusjon og ikke kan betraktes som uredelig.

Redelighetsutvalgets vurdering og konklusjon

Utvalget bekrefter at de to figurene det er henvist til i supplerende materiale ikke eksisterer (Figurene S1A og B). Det er publisert figurtekst. Utvalget er enig i at det virker som den statistiske beregningen i figur 4 er urimelig. Utvalget har mottatt en minnepinne fra Suo med nye beregninger.


■■■■ er siste og korresponderende forfatter av i alt 12 forfattere. Det er ikke angitt hva de individuelle bidrag til artikkelen er. ■■■■ står ansvarlig for alle deler av arbeidet.

Utvalget mener at utelatelse av bildemateriale i supplerende materiale sannsynligvis er en glipp. Urimelig eller feil bruk av statistikk i figur 4 er ikke et alvorlig brudd på anerkjente forskningsetiske normer.

Utvalget mener det må sendes et korrigerendium med figurene S1A og B og korrigert Figur 4.


ARTIKKEL 14

MtDNA depleted PC3 cells exhibit Warburg effect and cancer stem cell features



Oncotarget 7: 40297-40313, 2016; 27248169

Published Correction: MtDNA depleted PC3 cells exhibit Warburg effect and cancer stem cell features



Oncotarget 8: 7208-7213, 2017; 28179591.

Pubpeer

#1 Eutetrappa Ocelota commented a year ago

There is a general acceptance in the field of radiation biology that a colony of cells is “defined to consist of at least 50 cells. The assay essentially tests every cell in the population for its ability to undergo “unlimited” division.” Franken N.A.P. et al. Nature Protocols, 1, 2315-2319 (2006).

Hence, the colony formation assay performed in Figure 6B is not valid as single cells are counted according to the authors themselves. From the last part of the figure legend: “Showing on the right, histogram shows colonies/singular cells counted for both groups. The data are presented as means \pm S.D (n=3). Statistical significance: *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.” ![file]

(<https://pubpeer.com/storage/image-1518601388970.PNG>)

In addition, the arrows at 10 Gy (for the MtDP) point at something that is not visible. The authors needs to disclose high resolution micrographs to demonstrate that these are real colonies and not singular cells

Pubpeer comment to correction

#1 Eutetrappa Ocelota commented a year ago

From the authors: "The authors regret to inform that DU145 human castration resistant prostate cancer (CRPC) cells were used instead of human CRPC PC3 cells in this paper. The authors pointed out that the mistake was due to the incorrect tube labeling, and such a mistake was discovered by a series of cell line genotyping after the publication of this manuscript." + "Therefore, the correct title for this paper should be: “MtDNA depleted DU145 cells exhibit Warburg effect and cancer stem cell features.”

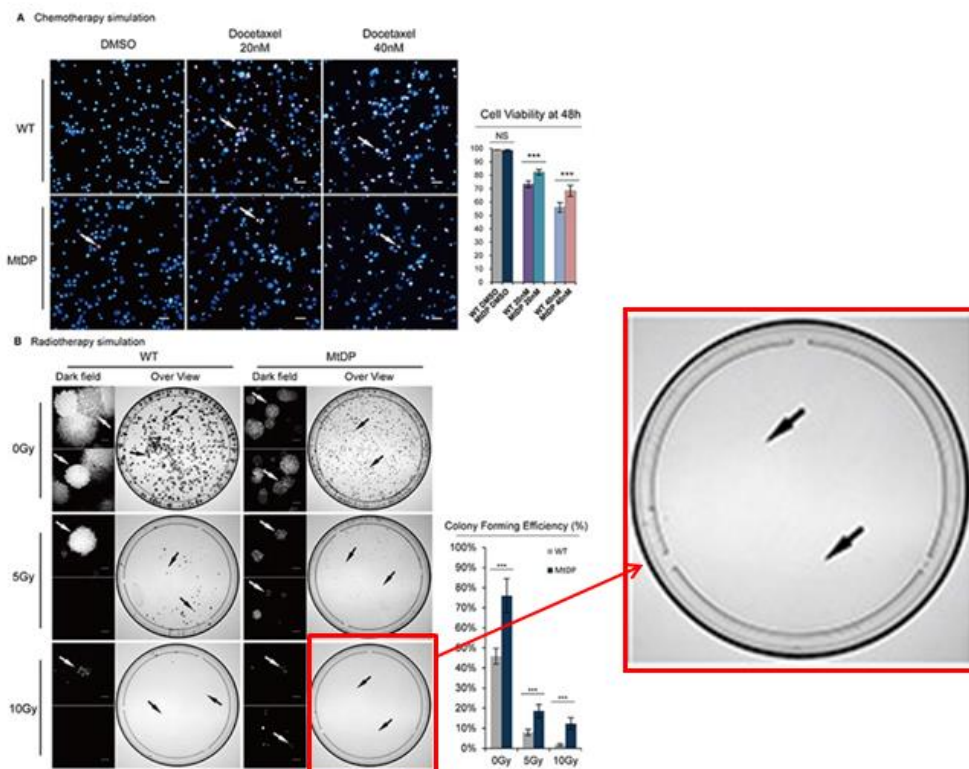
Check recent Pubpeer comment on original

paper: <https://pubpeer.com/publications/3F5C89CF540EF13EB6AD3BC967D162>

PMC full text: [Oncotarget_2016_Jun_28_7\(26\)_40297-40313](#)
 Published online 2016 May 26. doi: [10.18632/oncotarget.9610](#)
[Copyright/License](#) ▶ [Request permission to reuse](#)

<< Prev Figure 6 Next >>

Figure 6



PC3 MDP cells exhibit therapeutic resistance

A. Both WT and MDP PC3 cells were treated with 0nM (untreated, with equal volume DMSO), 20nM and 40nM docetaxel for 48h, respectively, and then the cells were stained with 5µg/ml PI and Hoechst33342 and visualized under fluorescent microscopy. The viable cells are only shown in blue (normal nuclei morphology) and dead cells are shown in a range of pink to white color (fragmented nucleus). Arrows point to representative dead/apoptotic cells. Scale bar = 50µm. Cell viabilities are showing in the histograms on the right. Data are presented by mean ± S.D (n=3). B. Representative images of irradiation examinations are showing on the left. 0Gy, 5Gy and 10Gy X-ray irradiations were given to WT and MDP PC3 cells respectively, before the cells were incubated for modified colony formation assay for 16 days. Then, the cells were fixed and stained with 0.1% (w/v) crystal violet. The cell colonies were counted in a G: BOX multifunction imaging instrument (indicate by black arrow). For those dishes where the cells were irradiated at 5Gy and 10Gy, cell or small colony counting was performed under a dark field microscopy. Scale bar = 300µm. Showing on the right, histogram shows colonies/singular cells counted for both groups. The data are presented as means ± S.D (n=3). Statistical significance: *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

Image in this article

Stig Linders rapport

PubPeer kritik: kritik framförs att man räknat för små kolonier (eller enskilda celler) som kolonier. Bedömning: jag oppfattar detta som en vetenskaplig diskussion. Försöket är gjort på ett visst sätt och detta är beskrivet i artikeln. Det är således inte en fråga om oredlighet.

Redelighetsutvalgets vurdering og konklusjon

Utvalget mener det ikke er i samsvar med god forskningspraksis ikke å ha korrekt merking av rør med cellelinjer slik at man publiserer en artikkel med feil navnsetting på de benyttede cellene. Det er særlig graverende fordi navnet på cellelinjen også inngår i tittelen på arbeidet. For øvrig er utvalget enig med Stig Linder i at dette først og fremst dreier seg om en faglig diskusjon og ikke uredelighet.

■ er siste og korresponderende forfatter av i alt 13 forfattere. Det er ikke redegjort for de individuelle bidragene i artikkelen.

Utvalget mener det er en alvorlig systemfeil at feilmerking av rør med celler har skjedd. Det er ikke grunnlag for ytterligere korrigerendium eller retraksjon av artikkelen.

ARTIKKEL 15

Expression of HIWI in human esophageal squamous cell carcinoma is significantly associated with poorer prognosis.

BMC Cancer. 2009 Dec 8;9:426. doi: 10.1186/1471-2407-9-426.

Pubpeer

#1 Eutetrappa Ocelota commented 3 months ago

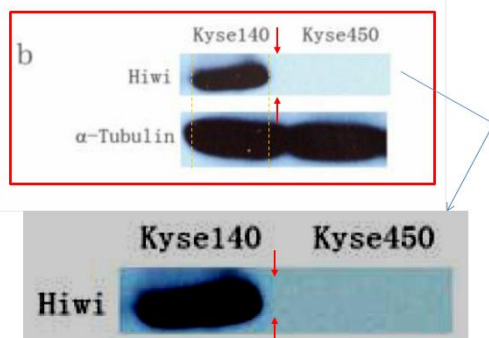
Concerns about WB in Fig. 1 B

Sharp edge between the two Hiwi bands (indicated by red arrows) indicates that the samples are not from the same blot even though it is presented so since:

The loading controls included are fused together (over saturated signal) and appears to be from the same blot.

In addition, the loading band for the Kyse140 is not aligned with the Hiwi band (indicated by orange dashed lines). And, the loading band is broader and with a different angle than the Hiwi band.

Question to the authors: Are they from the same blot at all? Could you provide raw data?

**Stig Linders rapport**

PubPeer kritik: man beskriver en skarp gräns mitt i den övre panelen (misstanke om klippaklistra).

Svar från ■: ansvarig författare har skickat in en bild med högre resolution.

Bedömning: det framgår tydligt att detta inte är en manipulerad bild – experimentet är korrekt.

Redelighetsutvalgets vurdering og konklusjon

Utvalget er enig med Stig Linder i at det ikke er noe bildemanipulasjon. Det er ikke noe grunnlag for kritikk av denne artikkelen.

ARTIKKEL 16

Predictive value of EphA2 and EphrinA-1 expression in oesophageal squamous cell carcinoma.

Anticancer Res. 2005 Jul-Aug;25(4):2943-50.PMID: 16080548

Pubpeer

#1 Eutetrappa Ocelota commented 3 months ago

More concerns about data from ██████████ lab. Based on findings, raw data needs to be disclosed.

Figure 2 (PCR blot):

1. Irregular pixels in the lane of N (Negative control, orange arrow). At 586 bp , it seems that there has been a copy paste of a rectangle with various gray pixels to remove a positive signal?
2. Large area with homogenous gray boxes, inserted?
3. The GAPD bands are not aligned (yellow dashes) with the EphA2 bands.

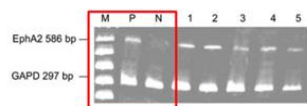


Figure 2. RT-PCR result of EphA2 mRNA in ESCC. (M): 100 bp ladder marker; (P): positive control; (N): negative control; Lanes 1-5 showing different EphA2 mRNA expressions.

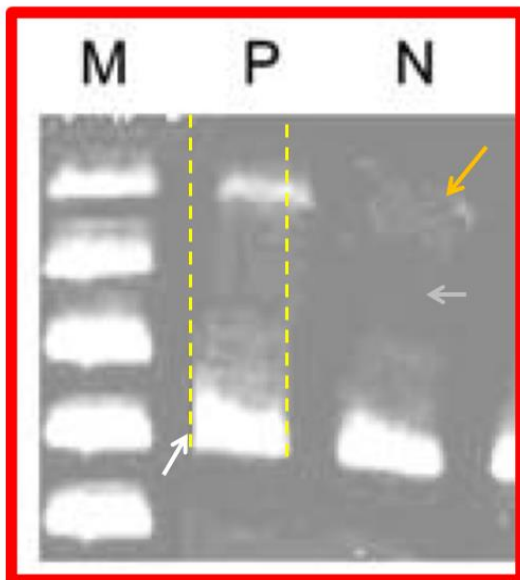


Figure 3 (PCR blot):

1. Large area with homogenous gray boxes (grey arrows) inserted?
2. One gray box inserted in the area of N (Negative control, orange arrow).
3. Duplication (red rectangles) of EphrineA-1 bands: lane 3 and 4.
4. A very sharp edge between lane 2 and 3 (red arrow)

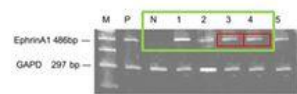
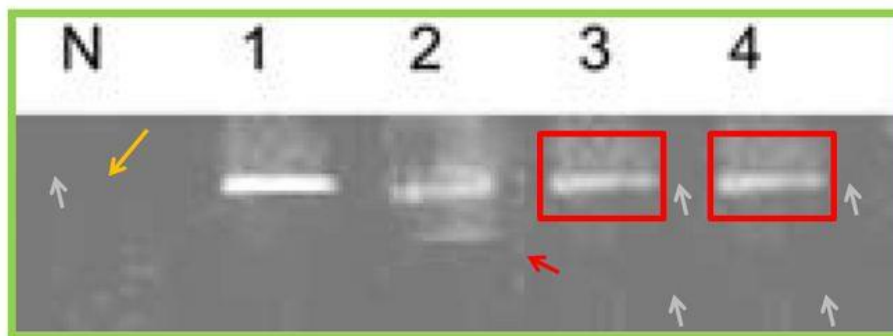


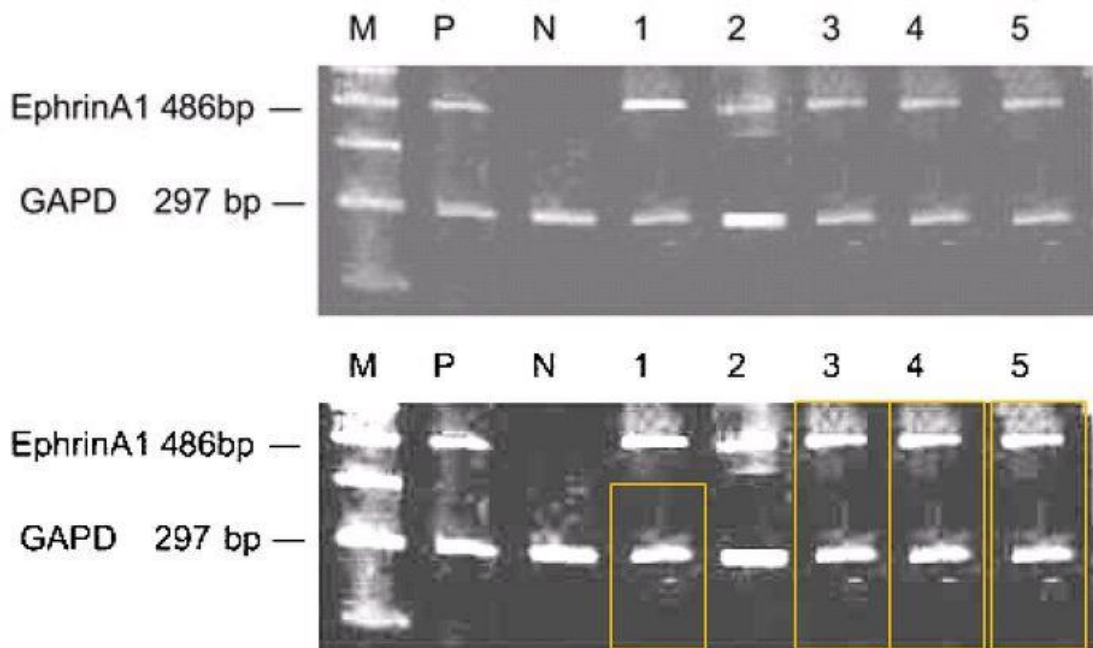
Figure 3. RT-PCR result of EphrinA-1 mRNA in ESCC. (M): 100 bp ladder marker; (P): positive control; (N): negative control; Lanes 1-5 showing variable EphrinA-1 mRNA expressions.



#2 Hoya Camphorifolia commented 4 months ago

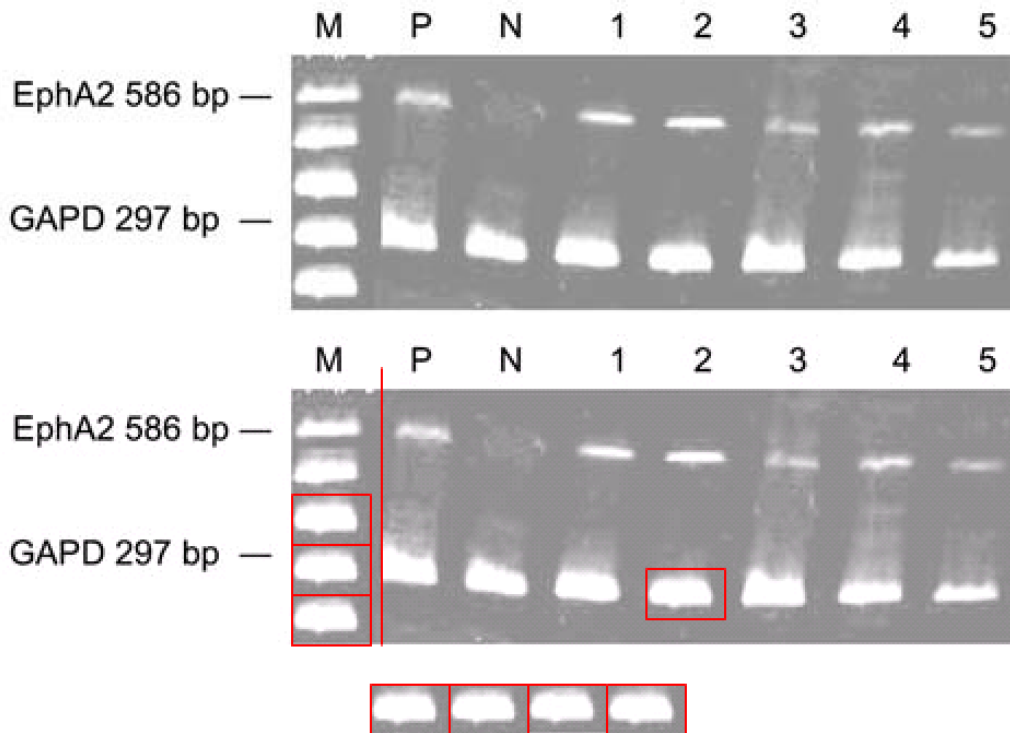
#1

At the low resolution and high image compression preferred by the publisher, I am loath to draw strong conclusions from areas of homogeneous grey. On the other hand, one can justifiably wonder why three lanes of Figure 3 (and most of a fourth lane) are identical.

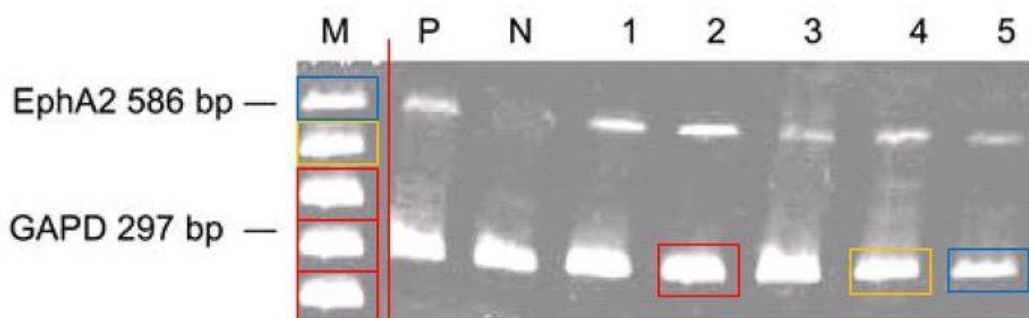


#2

For me, the most salient aspects of Figure 2 are the sharp vertical edge between the vertical molecular-weight ladder M and the slanting P lane; and the similarities among three 'rungs' of that ladder, and the GAPD blot of lane 2.



#3
Whoops, I missed the rest of the molecular-weight ladder.



Stig Linders rapport

PubPeer kritik: agarosgeler med PCR-amplifierade DNA band anses manipulerade (återanvända band där molekylviktsstege och PCR amplifikationer anses identiska.

Svar från ■: den person som gjort detta är noggrann och ■ vet att han gjort försöken. Däremot så har det framkommit att molekylviktsstegen klistrats in i bilden.

Bedömning: det kan inte säkert beläggas att manipulation föreligger. Dessutom: det finns ingen anledning för någon att manipulera dessa bilder de inte beskriver kvantitativa resultat utan endast exempel på data. Experimentet är inte sofistikerat (man har PCR amplifierat med 40 cykler,

spådnings av cDNA verkar inte ha gjorts), resultatene er i bästa fall semi-kvantitative. Huvudspåret i arbeidet er at man har undersøkt 173 tumörer med immunohistokemi - endast undersøkt 20 av dessa med RT-PCR. Resultatene viser at det ikke finnes en god korrelasjon mellom RNA og proteinuttrykk, ikke så forvånande med tanke på at PCR analysen viser opppenbare brister. Jag anser dels at det er oklart angående huruvida manipulation föreligger, dels att eftersom de misstänkta bilderna endast tjänar som exempel på resultatene så saknas uppsåt.

Redelighetsutvalgets vurdering og konklusjon

Utvalget forstår det slik at molekylvektstigen er satt inn i bildet av agarosegelen i ettertid. Det er ikke i samsvar med god laboratoriepraksis, men har neppe konsekvens for resultatene. Det er på PubPeer også kommet ytterligere kommentarer. Utvalget har gjort en egen gjennomgang av Figur 2 og 3 (Vedlegg 6). Dessverre har det ikke vært mulig å få fatt i originalbildene. Utvalget har derfor måttet basere seg på den publiserte pdf-versjonen. Ved pdf-konvertering komprimeres bildene og områder med lik intensitet vil fremstå som homogene ensfargede områder. Det kan føre til at det kan synes som de forskjellige flekkene kan være limt inn. Utvalget legger derfor ikke så mye vekt på det. Imidlertid ser det ut som de samme hvite båndene (spots) er brukt flere ganger både i Figur 2 og 3. Pdf-konverteringen kan gjøre at de ikke er helt identiske, men ved en vurdering av konturer og andre egenskaper ved profilene på flekkene/båndene er det overveiende sannsynlig at samme flekk/bånd eller også stripe er brukt gjentatte ganger både i Figur 2 og 3. Begge figurene ser derfor ut til å være mer eller mindre helt konstruert. Dette er fabrikasjon av data og en grov bildemanipulasjon.

■ er siste og korresponderende forfatter av i alt 7 forfattere. Det er ikke redegjort for individuelle bidrag. ■ står ansvarlig for alle delene av arbeidet.

Utvalget mener det er kvalifisert sannsynlighet for at Figur 2 og 3 er forsettlig fabrikkert og at det foreligger en grov bildemanipulasjon. Selv om bildene bare er eksempler, gjør dette at man ikke kan stole på resultatene i artikkelen selv om det er histokjemiresultatene og ikke rt-PCR som er de viktigste funnene. Det dreier seg derfor om vitenskapelig uredelighet. Artikkelen bør trekkes tilbake.

SAMMENFATNING

Fra møtet 12. februar 2018

I tillegg til kommentarene overfor ønsker [REDACTED] å gi en samlet oppsummering:

- [REDACTED] tar ansvar de feil som er kommet frem og beklager at feilene ikke har blitt oppdaget tidligere.
- [REDACTED] mener at de rutiner han har hatt, har vært tilstrekkelig for å forebygge forskningsuredelighet; 1) alle studenter må føre lab-bok, 2) alle forsøk må gjentas, 3) alle studentene har fått informasjon om Sudbø-saken og blitt fortalt hva som er gode etiske standarder 4) alle spørsmål og uklarheter skulle rettes til han selv.

Stig Linders kommentarer

Vid gjennomgang av 16 arbeiten konkluderes at 13 av dessa visar tecken på olika typer av slarv, i vissa fall manipulationer och även forskningsfusk. Därmed kan slutsatsen dras att den verksamhet [REDACTED] varit direkt ansvarig för samt verksamhet i olika samarbeten ofta varit av låg kvalitet. Upprörande slarv har förekommit i ett stort antal fall, ibland upp till 3 felaktiga bilder i samma arbete. Detta är klandervärt. I några fall är det fråga om mer än slarv.

Arbete 2: här misstänks att kontrasten ändrats i avsikt att förleda läsaren. Detta är svårt att leda i bevis.

Arbete 4: de flowcytometrikurvor som visas kan inte alltid härstamma från de uppgivna experimenten då de visas dubbelt. Allt tyder på att man varit grovt oaktsam vid preparationen av dessa bilder. Jag har svårt att förstå hur de kurvor som visas kan ge upphov till de sammanfattande resultaten i Fig 4D och jag anser det mycket osannolikt att man kan få så små standardavvikelser i denna typ av experiment.

Arbete 5: sammansättningen av banden för LDHA från två olika experiment är oacceptabel. Möjligen berodde detta delvis på okunskap från personen som gjorde denna manipulation (problemet kan då härledas till dålig handledning i en situation där senior och junior forskare befinner sig i olika världsdelar).

Arbete 8: det är ytterst osannolikt att skillnaderna i kroppsvikt som beskrivs är korrekta. Här misstänks manipulation, dock svårt att bevisa.

Arbete 12: bilder ser manipulerade ut. Detta bör utredas vidare då det potentiellt är fråga om allvarligt fusk. Jag kan dock inte se att [REDACTED] har någon roll i detta (förutom den roll alla medförfattare har), manipulationerna är delvis maskerade.

Arbete 13: statistisk signifikans uppges i en figur med stora standardavvikelser. Huruvida detta beror på avsikt eller felritning av figuren är svårt att veta – misstanke finns om manipulation.

Tilleggsspørsmål til Stig Linder

I hvilken grad vil du si det foreligger en "systemfeil" (lov om forskningsetikk bruker dette begrepet) - altså at institusjonen kan klandres for manglende infrastruktur, sviktende kontrollrutiner, dårlige tilrettelegging for eksempel for datalagring/protokoller, m.m. Det er et punkt utvalget må ta standpunkt til.

Linder svarer:

(1) Enligt min oppfattning kan det inte anses vara universitetets/fakultetens roll att kontrollera figurer i publicerade artiklar. Det finns en balans mellan att utveckla ökade kontrollfunktioner/ökad administration och att forskare ges akademisk frihet. Utvecklingen inom området djurförsök avskräcker: man kommer till en punkt där det etiska regelverket blir så tungrott att forskarna inte förmår att driva forskningen framåt.

(2) Upplägget med att så mycket arbete gjorts i Kina med bristande uppsyn är inte bra. Men att kalla det för ett systemfel tycker jag är tveksamt. Forskare samarbetar internationellt - hur ska samarbeten organiseras? Man kan knappast skapa ett regelverk som förbjuder samverkan/samarbeten baserat på att inte tillräckligt många medarbetare på ett av laboratorierna är disputerade.

(3) Jag är förvånad över att inte opponenter och andra akademiska granskare upptäckt dessa ofta ganska uppenbara fel. Som jag förstod saken så har flera av arbetena ingått i akademiska avhandlingar och bör ha granskats av opponenter och betygsnämnder. Har ni ett system för förhandsgranskning av avhandlingar (disputation tillåts inte innan betygsnämnden godkänt avhandlingen)? Här skulle man ju kunna tänka sig att betygsnämnderna får ett ökat ansvar att läsa igenom arbeten i syfte att hitta felaktigheter. Disputationer är ju det tillfälle då vetenskapliga artiklar verkligen ska nagelfaras och diskuteras i detalj. Felaktigheterna borde där ha upptäckts för länge sedan.

(4) Medförfattarnas ansvar: jag anser personligen inte att det svenska Vetenskapsrådet gjorde rätt när man ansåg att alla Macchiarinis medförfattare var på olika grad skyldiga till forskningsfusk - det var praktiskt omöjligt för de flesta av dem att veta hur det gått för de "transplanterade" patienterna. I fallet ██████████ är det ju ofta ganska lätt för medförfattarna att se att samma bilder förekommer i olika sammanhang och man misstänker att de inte läst artiklarna ordentligt. Det anser jag är klandervärt (men inte fusk, enligt min personliga uppfattning).

Andre forhold


Når det gjelder artikkel 2 (Ma et al., Prostate cancer cell lines under hypoxia exhibit greater stem-like properties, PLoS One 6: e29170, 2011; 22216200) er det også kommet en forespørsel fra redaktøren i PlosOne 15 August 2018 til Suo og gjentatt i epost av 15. januar 2019 til Frode Jahnsen og Lars Eide om forfatterne kan redegjøre for disse mulige feilene. Leder av Redelighetsutvalget har svart at saken blir konkludert på et senere møte.

Redelighetsutvalgets vurdering av de enkelte artiklene


Utvalget har vurdert konsekvensene av datamanipulasjon og feil datarepresentasjon noe strengere enn den eksterne ekspertten Sten Linder.

- Artikkel 8 og 16 bør trekkes tilbake.
- For artiklene 1, 2, 6, 7, 10 og 12 bør det sendes et korrigerendium til tidsskriftene hvis mulig. Hvis data for et korrigerendium ikke kan fremskaffes, eller tidsskriftet ikke aksepterer dette, bør artiklene trekkes tilbake.
- Når det gjelder artiklene 3, 11 og 13 bør det sendes et korrigerendium.
- Artiklene 14 og 15 fant ikke utvalget noe kritikkverdig ved.
- Utvalget ønsker å gjøre en ytterligere gransking av artiklene 4, 5 og 9.

Følgende artikler har vært gransket:

1. 
Induction of hypoxia-inducible factor-1alpha overexpression by cobalt chloride enhances cellular resistance to photodynamic therapy.
Cancer Lett 244: 182-189, 2006; 16427735.

Utvalget mener at bruk av samme kontrollstripe i to forskjellige western blot er alvorlige brudd på anerkjente forskningsetiske normer og at det er kvalifisert sannsynlighet for at det er gjort med forsett. Dette er vitenskapelig uredelig. Hvis det ikke kan sendes et korrigerendium bør artikkelen trekkes tilbake.

2. 
Prostate cancer cell lines under hypoxia exhibit greater stem-like properties.
PLoS One 6: e29170, 2011; 22216200.

Utvalget mener manipuleringen i Fig 2A er et alvorlige brudd på anerkjente forskningsetiske normer og at det er kvalifisert sannsynlighet for at det er gjort med forsett. Dette er derfor vitenskapelig uredelig. Når det gjelder Fig 2B kan det ikke utelukkes at det er en sammenblanding av bilder under monteringen som ble gjort manuelt. Det er uaktsomt, men ikke grovt uaktsomt. Hvis det finnes korrekte grunnlagsdata er det mulig å spørre tidsskriftet om det vil akseptere et korrigerendium. Hvis dette ikke er tilfellet mener utvalget at artikkelen bør trekkes tilbake.

3.

PBX3 is targeted by multiple miRNAs and is essential for liver tumour-initiating cells.
Nat Commun 6: 8271, 2015; 26420065.

Utvalget mener dupliseringen av bilder i Fig 3G ikke er i samsvar med god vitenskapelig praksis. Det er ikke grunnlag for å si at det er kvalifisert sannsynlighet for at dette er gjort med forsett eller er grovt uaktsomt. Suo har imidlertid ikke hatt noe med disse forsøkene å gjøre, men kunne ha sett dupliseringen ved gjennomlesning. Hovedforfatter Zhiqian Zhang bør sende en korreksjon til tidsskriftet.

4.

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.

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.

Utvalget vil imidlertid ikke konkludere når det gjelder denne artikkelen, men vil gjøre den til gjenstand for nærmere granskning for å undersøke om de publiserte resultatene samsvarer med grunnlagsdata.

5.

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

Utvalget er enig med den eksterne eksperten 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 villedes 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.

Utvalget vil ikke konkludere når det gjelder denne artikkelen, men vil gjøre den til gjenstand for grundigere gransking for å se om presentasjonen av resultatene samsvarer med grunnlagsdata.

6.

Age-dependent sex hormone-binding globulin expression in male rat.
Ultrastruct Pathol 39: 121-130, 2015; 25879298.

Utvalget er enig med Stig Linder i at resultatene presentert i Figur 1A og i Figur 2B ikke er til å stole på og derfor representerer et alvorlig brudd på anerkjente forskningsetiske normer. Utvalget har vurdert om det er kvalifisert sannsynlighet for manipulasjonen av bilder, spesielt Fig 2B, er gjort med forsett. Det kan ikke utelukkes, men det er under alle omstendigheter grovt uaktsomt. Dette er vitenskapelig uredelig. Hvis det ikke kan sendes et korrigendum med riktige data, må artikkelen trekkes tilbake.

7.

SHBG is an important factor in stemness induction of cells by DHT in vitro and associated with poor clinical features of prostate carcinomas.
PLoS One 8: e70558, 2013; 23936228.

Det er usikkert om det er gjort forsettelig manipulasjon av western blot data (Fig 3A) og det kan være slurv at samme figur er brukt til å vise forskjellige eksperimenter (Fig 5A). Dette er imidlertid et alvorlige brudd på anerkjente forskningsetiske normer og det er grovt uaktsomt. Utvalget konkluderer derfor at det dreier seg om vitenskapelig uredelighet. Det bør sendes et korrigendum basert på eksisterende originaldata. Hvis dette ikke lar seg gjøre bør artikkelen trekkes tilbake.

8.

Generation of TALEN-mediated FH knockout rat model.
Oncotarget 7: 61656-61669, 2016; 27556703.

Utvalget er enig med Stig Linder. Dette er enten fabrikkering av data eller annet grovt brudd på forskningsetiske normer. Det er kvalifisert sannsynlighet for at manipulasjonen med kontrollstriper i Fig 4 er gjort med forsett. Det er derfor vitenskapelig uredelig. Når det gjelder innveining av rotter og presentasjon av resultatene i Fig 5B er det vanskelig å ta standpunkt til spørsmålet om forsett. Det er imidlertid uaktsomt at forfatterne ikke har sett at disse dataene er urimelige.

Det er ikke sannsynlig at det finnes data som kan brukes til å korrigere figurene 4 og 5B. Artikkelen bør trekkes tilbake.

9.

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 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.

10.

Growth of hepatocellular carcinoma in the regenerating liver.

Liver Transpl 17: 866-874, 2011; 21542129.

Manipulasjonen av bildene i Figur 1D er brudd på god forskningspraksis, men kan ikke karakteriseres som grovt uaktsomt.

Det bør publiseres et korrigendum. Hvis dette ikke er mulig, bør artikkelen trekkes tilbake.

11.

Oct3/4 and Sox2 are significantly associated with an unfavorable clinical outcome in human esophageal squamous cell carcinoma.

Anticancer Res 29: 1233-1241, 2009; 19414369.

Utvalget mener at duplisering av et bilde (Figur 3) er kritikkverdig og ikke i samsvar med god forskningspraksis. Det kan ikke konkluderes med grov uaktsomhet. Det er kritikkverdig og ikke i samsvar med god forskningspraksis at materialet er kastet. Det bør sendes et korrigendum til tidsskriftet for å klargjøre at dette ikke endrer konklusjonen i artikkelen.

12.

Identification and characterization of cells with cancer stem cell properties in human primary lung cancer cell lines.

PLoS One 8: e57020, 2013; 23469181.

Utvalget mener at bildedupliseringen i Figur 3 er et alvorlige brudd på anerkjente forskningsetiske normer og at det er kvalifisert sannsynlighet for at det er gjort med forsett. Dette er derfor vitenskapelig uredelig.

Utvalget regner med på bakgrunn av mottatt materiale fra Gustav Gaudernack at PlosOne vil akseptere et korrigerendum. I motsatt fall må artikkelen trekkes tilbake.

13.

MtDNA depletion influences the transition of CD44 subtypes in human prostate cancer DU145 cells.

Tumour Biol 39: 1010428317713671, 2017; 28789597.

Utvalget mener at utelatelse av bildemateriale i supplerende materiale sannsynligvis er en glipp. Urimelig eller feil bruk av statistikk i figur 4 er ikke et alvorlig brudd på anerkjente forskningsetiske normer.

Utvalget mener det må sendes et korrigerendum med figurene S1A og B og korrigert Figur 4.

14.

MtDNA depleted PC3 cells exhibit Warburg effect and cancer stem cell features.

Oncotarget 7: 40297-40313, 2016; 27248169.

Correction: MtDNA depleted PC3 cells exhibit Warburg effect and cancer stem cell features.

Oncotarget 8: 7208-7213, 2017; 28179591.

Utvalget mener det er en alvorlig systemfeil at feilmerking av rør med celler har skjedd. Det er ikke grunnlag for ytterligere korrigerendum eller retraksjon av artikkelen.

15.

Expression of HIWI in human esophageal squamous cell carcinoma is significantly associated with poorer prognosis.

BMC Cancer. 2009 Dec 8;9:426. doi: 10.1186/1471-2407-9-426.

Utvalget er enig med Stig Linder i at det ikke er noe bildemanipulasjon. Det er ikke noe grunnlag for kritikk av denne artikkelen.

16.

Predictive value of EphA2 and EphrinA-1 expression in oesophageal squamous cell carcinoma. *Anticancer Res*. 2005 Jul-Aug;25(4):2943-50. PMID: 16080548

Utvalget mener det er kvalifisert sannsynlighet for at Figur 2 og 3 er forsettlig fabrikkert og at det foreligger en grov bildemanipulasjon. Selv om bildene bare er eksempler, gjør dette at man ikke kan stole på resultatene i artikkelen selv om det er histokjemiresultatene og ikke rt-PCR som er de viktigste funnene. Det dreier seg derfor om vitenskapelig uredelighet. Artikkelen bør trekkes tilbake.

Vurdering av medforfatteres ansvar

Det er vanlig praksis når det gjelder artikler innen medisinsk forskning at posisjon i rekkefølgen av forfattere gjenspeiler vedkommendes bidrag til artikkelen. Førsteforfatter er gjerne en yngre forsker som har gjort det meste av arbeidet med artikkelen og som har et hovedansvar for skrivingen. I norsk sammenheng er ofte førsteforfatter en doktorgradsstudent som skal bruke artikkelen i sin avhandling. Sisteforfatter er gjerne en senior og ofte også veileder og mentor for førsteforfatter. I mange tilfelle vil vedkommende også være leder av en forskningsgruppe og har derfor et hovedansvar for tematikk og metodikk.

Korresponderende forfatter har også et hovedansvar for artikkelen og vil som regel være første- eller sisteforfatter

I denne saken er ■■■ siste- og korresponderende forfatter på 12 av de 16 artiklene. Når det gjelder artiklene 1,3,10 og 12 står ■■■ midt blant de øvrige forfatterne og kan ikke sies å ha hatt noe hovedansvar for artiklene. Når det gjelder artiklene 10 og 12 har utvalget hatt kontakt med sisteforfatter slik det er referert i gjennomgangen av hver enkelt artikkel. For artiklene 1 og 3 inndel er henholdsvis ■■■■■■■■■■ og ■■■■■■■■■■ siste- og korresponderende forfattere. Utvalget har ikke kontaktet dem og vil be klinikkledelsen gjøre dette og sørge for at det blir sendt inn korreksjoner til tidsskriftene slik utvalget anbefaler, eventuelt at artiklene trekkes tilbake.

Utvalget har ikke gått inn på medforfatteres bidrag og ansvar i den enkelte artikkel. I flere av artiklene er det nokså summarisk gjengitt hva de forskjellige bidrag har vært. Dette reflekterer imidlertid ikke hva slags informasjon den enkelte har hatt tilgang til og hva de reelt sett har bidratt med eller kunnet vurdere eller påvirke. Utvalget har forstått det slik at utarbeidelsen av manuskript inklusive figurer og tabeller har vært gjort av første- og sisteforfatter i samarbeid på basis av bidragene fra de enkelte medforfatterne. Det har ikke fremkommet informasjon som tyder på at andre medforfattere har deltatt veldig aktivt i denne prosessen. Utvalget vil imidlertid påpeke at flere av de feilene som utvalget har vurdert er nokså åpenbare (f.eks. gjenbruk av de samme figurene) og burde vært avslørt ved en grundig gjennomlesning av manuskriptet før innsendelse. Det er varierende praksis internasjonalt med hensyn til hvordan medforfatteres ansvar vurderes. Vancouver-anbefalingene går langt i å tillegge hver forfatter like stort ansvar for artikkelens innhold i medforfatterkriterium nr. 4: «Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved». *Selv om utvalget ikke har gjort individuelle vurderinger av grunnlaget for medansvar for de foreliggende bruddene på anerkjente forskningsetiske normer, er det utvilsomt at medforfatterne i flere tilfelle hadde god mulighet for å avsløre at slike brudd har foreligget.*

Utvalget er også kjent med at flere av artiklene som har vært gransket har vært del av doktorgradsavhandlinger. Utvalget har ikke vurdert om eventuell tilbaketreking av artikler bør få konsekvenser for doktorgradstildelingen. En innlevert avhandling er et selvstendig juridisk dokument og en eventuell underkjennelse av en avhandling i etterkant må baseres på en individuell vurdering av hver enkelt avhandling.

Vurdering av mulig systemsvikt

Utvalget er enig med Stig Linder i at den enkelte forsker har et betydelig ansvar for at forskningsarbeidet følger anerkjente forskningsetiske normer. Linder påpeker at institusjonen ikke kan ha ansvar for å kontrollere innholdet i enkeltartikler som publiseres, men at i forbindelse med vurdering av doktorgradsavhandlinger bør komiteen ha et skjerpet blikk for mulig uredelighet. Flere av de 16 artiklene har vært del av avhandlinger og Linder er forbauset over at komiteene ikke har oppdaget åpenbare feil. Utvalget slutter seg til dette og mener det bør innskjerpes overfor bedømmelseskomiteer at de må se etter mulig uredelighet.

Forskningsetikkloven §8b sier at det i uttalelser fra utvalget alltid skal tas stilling til om det foreligger systemfeil ved institusjonen. Med systemfeil menes etter lovens forarbeider «om det er forhold ved forskningsinstitusjonen som har vært (medvirkende) årsak til at en sak om mulig brudd på anerkjente forskningsetiske normer har oppstått. Systemfeil kan være alt fra større forhold, som uriktig praksis og feil lovtolkning, til mangelfulle rutiner for opplæring og oppfølging av veiledere og lignende. Institusjonens ansvar må vurderes opp mot kravene i §§ 5-6 og ulike forskningsetiske normer. Det kan også være relevant å vurdere kravene i helseforskningsloven.» Helseforskningsloven omfatter bare forskning på mennesker, humant biologisk materiale eller helseopplysninger, og sammen med personvernforordningen settes det klare krav til håndtering og lagring av personsensitive data. I § 5 står det at «Medisinsk og helsefaglig forskning skal organiseres og utøves forsvarlig». I lovkommentaren står det at «det ikke bare er selve forskningen som må være forsvarlig, men også organiseringen av forskningen. Dette stiller bl.a. krav til fasiliteter, utstyr, internkontroll og kvalitetssikringsrutiner, oppbevaring av forskningsmateriell, ledelsesopplæring og bruk av forskningsmedarbeidere mv., jf. § 6». Utvalget mener at det i dette også ligger at institusjonen blant annet må gi tilgang til forsvarlige datasystemer og sørge for at disse benyttes av involverte forskere. Utvalget mener at dette ikke bare omfatter humane data, men også andre typer forskningsdata (f.eks. eksperimentelle data).

Utvalget legger også til grunn Forskningsinstruksen ved OUS og Instruks om forskningsgrupper og gruppeleders ansvar. I tillegg har ALLEA (All European Academies) publisert en «European Code of Conduct for Research Integrity» som også er inneholder viktige retningslinjer.

I Forskningsinstruksen vektlegges opplæring, faglig og administrativ forankring av prosjekter, og adekvate ressurser, pasientgrunnlag, infrastruktur og støttepersonell samt forsvarlig behandling av forskningsdata og humant biologisk materiale. Prosjektleder skal «påse at all prosjektdokumentasjon og forskningsdata samles inn, lagres og behandles i henhold til de til enhver tid gjeldende rutiner ved OUS». I Instruks om forskningsgrupper blir gruppeleder tillagt ansvar for adekvat opplæring og å sørge for at forskerne har kjennskap til regelverk. ALLEA påpeker behovet for «proper infrastructure for the management and protection of data and research materials in all their forms (encompassing qualitative and quantitative data, protocols, processes, other research artefacts and associated metadata) that are necessary for reproducibility, traceability and accountability», og at data må lagres i en «reasonable period». Hva som er rimelig krav til hvor lenge data skal oppbevares er ikke entydig, men utvalget mener 10 år er rimelig hvis det ikke foreligger krav om sletting på et tidligere tidspunkt. For legemiddelstudier er kravet 15 år. På bakgrunn av ovenstående mener utvalget at det institusjonelle ansvaret som kan knyttes til eventuelle systemfeil omfatter særlig to forhold i den aktuelle saken: 1) har opplæringen vært god nok og 2) har det vært gode nok rutiner og tilgjengelige datasystemer for datahåndtering og lagring? Det må tas i betraktning at Forskningsetikkloven ble vesentlig revidert i 2017.

Det formelle gruppelederansvaret har ligget hos ██████████ etter det utvalget erfarer. ██████ har imidlertid, i hvert fall etter at ██████ ble pensjonert, vært en de facto gruppeleder. ██████ selv har påpekt at han mener han har hatt gode rutiner for opplæring og han har brukt Sudbø-saken som eksempel i opplæringen (se referat fra møtet 12. februar 2018 over). Utvalget mener imidlertid at når det kan påpekes slurv eller vitenskapelig uredelighet i såpass mange artikler med så mange forskjellige forfattere som det her er snakk om, må det foreligge en manglende opplæring og/eller manglende kontroll med datahåndtering. *Utvalget mener derfor at det er kvalifisert sannsynlighet for at det har foreligget en institusjonell systemfeil når det gjelder opplæring. Utvalget mener at gode rutiner for opplæring er et linjeansvar og ikke bare kan tillegges gruppe- eller prosjektleder.*

Utvalget har i sin gransking og samtaler med ██████ brakt på det rene at det for flere artikler – også de som er publisert for mindre enn ti år siden – ikke kan fremlegges grunnlagsdata. Utvalget har fått overlevert laboratorieprotokoller fra ██████, men det har ikke vært mulig å knytte nedtegnelser og data i protokollene til de publiserte resultatene. For flere av arbeidene eksisterer det åpenbart data og resultater som den enkelte stipendiat/forsker har på sin PC, på en stick eller på en ekstern harddisk og noe av dette befinner seg i Kina. Utvalget har derfor grunn til å tro at det kan sendes korrigerede resultater til tidsskriftene for flere av artiklene. *Utvalget mener imidlertid at det må anses som en systemfeil at ikke grunnlagsdata og bearbejdede resultater finnes på OUS eller er oppbevart på en sikker måte, dog slik at de er tilgjengelige som dokumentasjon for at publiserte resultater er korrekte. Utvalget mener det ligger et stort ansvar på gruppe- eller prosjektleder for at slik datalagring er rutine. Utvalget mener videre at det er en institusjonell systemfeil at ikke bruk av standardiserte laboratorieprotokoller er satt i system og/eller at forskerne har tilgjengelig IT-verktøy for innsamling og lagring av laboratoriedata. Utvalget mener dette er et linjeansvar.*

Vedlegg

1. Kronologisk oversikt over saksgangen
2. Oversendelsesbrev fra Klinikk for laboratoriemedisin
3. Referat fra møte 14. januar 2019
4. Rapport fra ekstern ekspert professor Stig Linder
5. Tilsvar fra ██████████ av 18. mars 2019
6. Nærmere analyse av figur 2 og 3 i artikkel 16

Med hilsen

Ole M. Sejersted (signering)
Leder av felles redelighetsutvalg

Dette dokumentet er godkjent elektronisk ved UiO og er derfor ikke signert.

Saksbehandler:
Katrine Ore
+4722845517, katrine.ore@medisin.uio.no