

Datum: 2023-12-11
Dnr: 3.2-22/0064,
3.2-22/0109

Beslut i fråga om oredlighet i forskning

Beslut

Nämnden för prövning av oredlighet i forskning (nedan nämnden) beslutar att

och

gjort sig skyldiga till oredlighet i forskning.

Nämnden för prövning av oredlighet i forskning beslutar att

och

inte gjort sig skyldiga till oredlighet i forskning

Bakgrund

Den 10 maj 2022 inkom en anmälan om oredlighet i forskning till nämnden från . Den 7 september samma år inkom ytterligare en anmälan om oredlighet i forskning som gällde samma forskning av en anonym anmälare.

Forskningen avser ämnet medicin, specifikt cancerbiologi, och undersöker den molekylära och biologiska rollen för proteinet IGF-1R. Målet är att hitta nya behandlingar för olika typer av cancer.

Anmälan avser misstankar om oredlighet i forskning i samtliga artiklar med kommentarer på internetforumet Pubpeer författade av . Nämnden har begränsat vilka artiklar som ska prövas genom att kontrollera de som kommenteras på Pubpeer fram till det datum då anmälan inkom. Dels har nämnden bedömt vad kommentarerna gäller, dels gallrat sådant som är äldre än 10 år och som har prövats i andra ärenden hos nämnden. I samtliga fall gäller misstankarna manipulation av western blot-bilder där blottar har duplicerats och manipulerats. Det som kvarstår efter nämndens genomgång av materialet är misstankar som avser följande:

- Artikel 1 - (2022). IGF-1R is a molecular determinant for response to p53 reactivation therapy in conjunctival melanoma. *Oncogene*, 41(4), 600–611. <https://doi.org/10.1038/s41388-021-02111-x>

Misstankarna avser: förfalskning/fabricering genom att flera bilder i figur 2B inte visar det de påstås visa.

- Artikel 2 – [redacted] (2021). Inhibition of G Protein-Coupled Receptor Kinase 2 Promotes Unbiased Downregulation of IGF1 Receptor and Restrains Malignant Cell Growth. *Cancer research*, 81(2), 501–514. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-1662>

Misstankarna avser: förfalskning/fabricering genom att figur 1B och 3D inte visar det de påstås visa.

- Artikel 3 - [redacted] (2012). β -Arrestin-biased agonism as the central mechanism of action for insulin-like growth factor 1 receptor-targeting antibodies in Ewing's sarcoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(50), 20620–20625. <https://doi.org/10.1073/pnas.1216348110>

Misstankarna avser: förfalskning/fabricering genom att figur 1B, 2B, 3A, 3C och 4A inte visar det de påstås visa.

- Artikel 4 – [redacted] (2017). Unbalancing p53/Mdm2/IGF-1R axis by Mdm2 activation restrains the IGF-1-dependent invasive phenotype of skin melanoma. *Oncogene*, 36(23), 3274–3286. <https://doi.org/10.1038/onc.2016.472>

Misstankarna avser: förfalskning/fabricering/plagiering genom att figur 5A inte visar det den påstås visa.

I ett senare skede har ytterligare misstankar om förfalskning/fabricering tillkommit i och med sakkunnigs undersökning av artiklarna.

De författare som strukits under har utfört sin del av forskningen vid en forskningshuvudman i Sverige.

Författarnas bidrag enligt vad som anges i artiklarna

Nedan hänvisas till de olika författarna med deras initialer.

- Artikel 1 – Experimenten designades av [redacted] och [redacted]. Metoden utvecklades av [redacted] och [redacted]. Data samlades in av [redacted] och [redacted]. Data behandlades och validerades av [redacted] och [redacted]. Dataanalys och tolkning gjordes av [redacted] och [redacted].

och skrev, granskade och reviderade manuskriptet. och stod för administrativt och tekniskt stöd samt stöd med material. ansvarade för koncept- och projektdesign och -ledning.

- Artikel 2 - har bidragit med datainsamling, formell analys, validering och undersökning av data, visualisering, metod, skriva originalutkastet till manuskriptet, projektadministration, skriva, granska och ändra manuskriptet. och har bidragit med validering och undersökning av data, visualisering och metod. har bidragit med formell analys, validering och undersökning av data, visualisering, metod, skriva, granska och ändra manuskriptet. har bidragit med validering av data, visualisering och metod. har bidragit med formell analys, undersökning av data och metod. och har bidragit med validering och undersökning av data och har bidragit med formell analys, metod, skriva, granska och ändra manuskriptet. har bidragit med resurser, formell analys, handledning, forskningsmedel, skriva, granska och ändra manuskriptet. har bidragit med resurser, handledning, forskningsmedel, validering av data, metod, skriva, granska och ändra manuskriptet. har bidragit med koncept, resurser, behandling av data, formell analys, handledning, forskningsmedel, undersökning av data, visualisering, metod, skriva originalutkast, projektadministration, skriva, granska och ändra manuskriptet.
- Artikel 3 - och designade forskningsprojektet och bidrog med nya reagenser/analytiska verktyg. och har utfört forskningen. och analyserade data. har skrivit artikeln. och har delat förstaförfattarskap.
- Artikel 4 – Inte angett i artikeln.

är korresponderande författare för de fyra artiklarna. är korresponderande tillsammans med för artikel 4.

De anmäldas yttranden med anledning av anmälan

De författare som har utfört sin del av forskningen vid en svensk forskningshuvudman i Sverige har erbjudits möjlighet att yttra sig. De har ombetts enbart yttra sig angående de artiklar de är medförfattare till. Nämnden har inte kunnat nå eller . och har valt att inte yttra sig med anledning av anmälan.

ytrande

är medförfattare till artikel 1 och 2. Hon bestrider att oredlighet i forskning skulle ha förekommit under arbetet med artiklarna.

Gällande artikel 1 berättar hon att arbetet påbörjades innan hon började som doktorand i forskningsgrupp i mars 2019. Efter att hon hade börjat, tog hon över arbetet med artikeln tillsammans med förstaförfattaren och . Hon förklarar att hon satte ihop den misstänkta figuren, figur 2B, från gamla

och nya data. [REDACTED] och [REDACTED] hade tagit fram den äldre versionen av figuren och data enligt [REDACTED]. När hon gjorde figuren såg hon inte de misstänkta dupliceringarna. Hon anför att samma resultat visades konsekvent i upprepade experiment som utfördes vid tiden för arbetet. Författarna har, efter att felet uppmärksammats på Pubpeer, begärt och fått en rättelse godkänd för publicering i tidskriften där artikeln är publicerad. [REDACTED] anser att kommentaren på Pubpeer gällande den första uppsättningen misstänkt duplicerade paneler i figuren saknar grund och inte utgör en avvikelse från god forskningssed, eftersom det rör sig om tre paneler där inget detekterades. Gällande det andra felet håller hon med om att de första två banden är väldigt lika, men hävdar att resultatet som visas har varit samma i flera årtionden och att motivering saknas att byta ut bilderna. Hon anser att hon har haft ansvar för att kontrollera det som visas i figuren, men att felet är för små för att enkelt upptäckas.

[REDACTED] förklarar vidare i sitt yttrande att artikel 2 redan höll på att granskas inom forskargruppen när hon anslöt till projektet. Hon granskade figurer och rådata innan artikeln skickades för publicering. De upptäckte inte felet i figurerna förrän de uppmärksammades på Pubpeer. Hon hävdar att det inte finns fabricering eller förfalskning i artikeln utan att felet var oavsiktliga och inte har ändrat några resultat eller slutsatser i artikeln.

[REDACTED] yttrande

[REDACTED] är medförfattare till artikel 1, 2 och 4. Till artikel 2 är hon förstaförfattare. Hon anser att oredlighet i forskning inte har förekommit i arbetet med artiklarna. Snarare, tror hon, att felet har uppstått på grund av att gruppens forskning till stor del bygger på western-blot analys och att tekniken kräver stora bilddataset. Hon förklarar att hon menar att inget "har vunnits" på felet och att därför saknas skäl till att visa felaktiga bilder. Hon bemöter misstankarna om fabricering/förfalskning i figurerna i artiklarna var för sig.

Artikel 1 påbörjades innan hon började i forskningsgruppen av [REDACTED] och [REDACTED]. Sen övertogs den av [REDACTED] och under den tiden bidrog [REDACTED] till experimenten tillsammans med [REDACTED]. Artikeln slutfördes av [REDACTED] och [REDACTED] efter att [REDACTED] hade lämnat gruppen. Hon anför att det är svårt att avgöra om de misstänkt duplicerade panelerna, de där inget är detekterat, är duplicerade, eftersom de visar tomma bilder. När det gäller den andra uppsättningen misstänkt duplicerade blottar håller hon med om att de ser lika ut, men hävdar att upprepade experiment ger samma resultat. Hon påpekar också att en rättelse har skickats in och accepterats av tidskriften.

[REDACTED] anger att hon tog över arbetet med artikel 2, huvudsakligen från [REDACTED]. Därefter ledde hon arbetet med artikeln som förstaförfattare och hon var också ansvarig för de felaktiga figurerna som hon tror har uppstått genom "copy-paste-fel" när figurerna konstruerades. Hon förklarar att felet uppstod under en mycket intensiv period då de höll på att flytta laboratoriet och inte hade tillgång rådata. Hon hävdar att de felaktigt duplicerade figurerna inte har ändrat resultat eller slutsatser i artikeln.

Forskningsstudien som ligger till grund för artikel 4 startades av [REDACTED] och [REDACTED], tror [REDACTED], innan hon började arbeta i gruppen. Senare har [REDACTED] och [REDACTED] gjort ytterligare experiment som föreslogs av tidskriftens granskare av artikeln. [REDACTED] förklarar att en blot felaktigt har inkluderats i den nya figuren innan artikeln åter skickades in till tidskriften. Hon berättar att en begäran om rättelse har skickats till tidskriften.

[REDACTED] yttrande

[REDACTED] är medförfattare till artikel 4. Hon bestrider att hon har gjort sig skyldig till oredlighet i forskning. Under arbetet med artikeln var hon doktorand i [REDACTED] [REDACTED] grupp med fokus på kliniska studier. Hon förklarar att hon inte har haft tillgång till labdata och att hennes bidrag till manuskriptet gällde de kliniska aspekterna.

[REDACTED] yttrande

[REDACTED] är medförfattare till samtliga fyra artiklar och korresponderande författare till artikel 4. Hon bestrider att hon har gjort sig skyldig till oredlighet i forskning. Hon har yttrat sig med avseende på misstankarna mot de fyra artiklarna var för sig.

Angående figur 2B i artikel 1 anser [REDACTED] att det inte var något brott mot god vetenskaplig praxis, eftersom publicerade data stöds av originaldata och sanningsenligt representerar slutsatserna i artikeln.

Angående figur 1B och 3B i artikel 2 bekräftar [REDACTED] att de innehåller duplicerade bilder. Enligt hennes åsikt är det inte förfalskning utan ärliga misstag och anför att felen var mycket svåra att upptäcka.

Gällande artikel 3 hävdar [REDACTED] att figur 1B, 3A och 3C är korrekta. Angående figur 2B håller hon med om att de misstänkt duplicerade bilderna är väldigt lika, men anför att upprepade experiment ger samma resultat och att det finns starka skäl att anse att de data som publicerades visar det som hävdas. Hon menar att figur 4A innehåller duplicerade bilder, men att slutsatsen från experimentet fortfarande är giltig.

Angående figur 5A i artikel 4 bekräftar [REDACTED] att en bild är duplicerad. Hon betraktar det inte som förfalskning utan ett oavsiktligt misstag. Hon hävdar också att felet inte gick att upptäcka.

[REDACTED] yttrande

[REDACTED] är korresponderande författare till samtliga fyra artiklar. Han bestrider att han skulle ha gjort sig skyldig till oredlighet i forskning under arbetet med artiklarna. Han har yttrat sig med avseende på misstankarna mot de fyra artiklarna var för sig.

Angående de bilder som visas i figur 2B i artikel 1 där ingen signal är detekterad anser [REDACTED] att duplicering inte har skett. Gällande övriga misstänkt duplicerade bilder förklarar han att experimenten som visas utfördes av [REDACTED] som var på besök i gruppen under 2010 och att det var hon som satte ihop figuren. När hon lämnade gruppen överförde hon alla data till [REDACTED] som gjorde en ny version

av figuren och lämnade över den tillsammans med alla sina data till [REDACTED] när hon lämnade gruppen i december 2012. Senare vidareutvecklades studien av [REDACTED] och [REDACTED]. Bilderna i figuren verifierades av [REDACTED] och [REDACTED] 2013 och av [REDACTED] och [REDACTED] 2021. Varje gång behöll de bara data som var reproducerbara. För att ge de forskare som utförde de första experimenten erkännande ("give credit to", nämndens översättning), behöll de bilderna från 2011 i figuren när manuskriptet skickades för publicering. [REDACTED] uppger att han har undersökt originaldata och håller med om att bilderna är lika, men förklarar att han inte vet om data har modifierats. Han anför att bra data som bekräftar resultaten fanns när figuren gjordes och att det inte fanns någonting att vinna på att ändra i figuren. Därmed menar han att det finns goda skäl att tro att data inte medvetet har fabricerats och att det inte är fråga om en allvarlig avvikelse från god forskningssed.

Gällande de misstänkt duplicerade bilderna i figur 1B och 3D i artikel 2 förklarar [REDACTED] att bilderna är duplicerade och att detta missades av författarna trots flera kontroller, eftersom bilderna är så lika. De har nu publicerat ett erratum till artikeln. Han anser inte att fabricering eller förfalskning har förekommit, eftersom de kan förklara hur felet har uppkommit och de har data som visar korrekta resultat.

Gällande de misstänkt duplicerade figurerna i artikel 3 förklarar [REDACTED] att det inte går att hitta originaldata för figur 1B eller 2B, men bifogar bilder från experiment som han menar reproducerar samma resultat. För figur 3A och C anser han att misstankarna saknar grund. När det gäller figur 4A håller han med om att de misstänkt duplicerade banden är lika, men här finns rådata kvar. Hans undersökning av dessa rådata visar samma resultat som redovisades i artikeln. Sammanfattningsvis anser han att de data som har publicerats i artikel 3 är helt sanningsenliga, men förklarar att han inte kan garantera att bilder inte har ändrats, eftersom originaldata saknas för några figurer.

Gällande den misstänkt duplicerade bilden i figur 5A i artikel 4 håller [REDACTED] med om att bilderna är duplicerade. Han förklarar att felet uppstod av misstag strax innan artikeln skickades för publicering. Han anser inte att det är fråga om en allvarlig avvikelse från god forskningssed utan ett oavsiktligt och mänskligt fel ("honest human error", nämndens översättning).

[REDACTED] yttrande

[REDACTED] är medförfattare till artikel 1. Han bestrider att han har gjort sig skyldig till oredlighet i forskning. I sitt yttrande förklarar han att hans bidrag till artikeln har rört framför allt klinisk bakgrundskompetens. Detaljgranskning av figur som misstänks, 2B, ligger utanför hans specialistkompetens och han har inte haft tillgång till rådata. Han förklarar att han inte har haft skäl att anta att bilden skulle vara fabricerad eller förfalskad och påpekar också att samtliga medförfattare har läst och godkänt manuskriptet och att ingen då uppfattat att något varit felaktigt.

[REDACTED] yttrande

[REDACTED] är medförfattare till artikel 2. Han bestrider att fabricering eller förfalskning har förekommit under arbetet med artikeln. Han håller med om att de

misstänkta figurerna innehåller duplicerade bilder, men förklarar att den här typen av fel oftast uppstår när kopieringskommandot på datorn inte fungerar och en tidigare kopierad bild klistras in. Han anför att det inte går att se sådana fel när bilderna är väldigt lika.

██████████ listar flera skäl till att han inte anser att de duplicerade bilderna utgör en avvikelse från god forskningssed. Bland annat att resultaten verifierats flera gånger, att artikelns slutsatser inte ändras och att felen nästan är omöjliga att upptäcka.

██████████ yttrande

██████████ är medförfattare till artikel 1 och 2. Han är försteförfattare till artikel 1. Han bestrider att han gjort sig skyldig till fabricering eller förfalskning. Han bemöter misstankarna gällande de två artiklarna var för sig.

██████████ ger samma beskrivning som ██████████ (ovan) gällande arbetsfördelningen under arbetet med artikel 1. Han förklarar att det är normalt att bilder där ingen signal har detekterats ser likadana ut och berättar att liknande resultat har funnits vid upprepade experiment. Enligt hans åsikt har ingen fabricering eller förfalskning förekommit eftersom resultaten kan reproduceras och felen inte ändrade slutsatserna i artikeln.

Gällande artikel 2 berättar ██████████ att arbetet med artikeln var nästan klart när han började arbeta i forskningsgruppen. Han anför att hans bidrag var att verifiera vissa av resultaten innan artikeln skickades för publicering. När notifikationen angående artikeln dök upp på Pubpeer gick han, ██████████ och ██████████ igenom samtliga data och upptäckte då kopiera-klistra in-felen i figur 1B och 3D. Han anser inte att fabricering eller förfalskning har förekommit i artikeln eftersom slutsatserna inte ändras på grund av felen.

██████████ yttrande

██████████ är medförfattare till artikel 1, 3 och 4. Hon har deltagit i arbetet med att skriva artiklarna, men har sedan hon lämnade forskningsgruppen 2014 inte haft någon tillgång till data. Hon bemöter misstankarna gällande artiklarna var för sig.

Gällande artikel 1 tror hon inte att någon avsiktligt har försökt förfalska resultat eller vilseleda. Hon håller med om att de bilder som ska visa icke-detektion, verkar vara mer lika än förväntat. Hon anger att det har skickats en rättelse till tidskriften, som hon förstår det, och resultaten som visas i de misstänkt duplicerade bilderna kan reproduceras och inga slutsatser har ifrågasatts. Hon berättar att hon gick igenom och kontrollerade data, men att den misstänkta figuren inte har framställts av henne.

När det gäller artikel 3 skriver ██████████ i sitt yttrande att hon misstänker felaktigheter i figur 2B och 4A. Övriga misstänka figurer menar hon inte är mer lika än förväntat. Hon menar att det verkar som att förstaförfattaren ensam är den som har framställt de misstänkta figurerna. Därför kan hon inte förklara hur felaktigheterna har uppstått. Hon anger att varken hon eller någon annan i gruppen visste om felen förrän de noterades på Pubpeer såvitt hon känner till. Hon berättar att rättelser har skickats till tidskriften och att resultaten som visas i de misstänkt duplicerade bilderna kan

reproduceras och att inga slutsatser har ifrågasatts. Hon förklarar att vid tiden för arbetet hade hon högt förtroende för förstaförfattaren och hade inga skäl att misstänka felaktigheter i data.

Gällande den misstänkta figuren i artikel 4, figur 5A, förklarar [REDACTED] att det rör sig om en bild som oavsiktligt duplicerats utan någon avsikt att fabricera eller förfalska resultat. Hon berättar att en rättelse har skickats till tidskriften. Felet borde ha upptäckts under sista stadierna av förberedelserna av figuren och manuskriptet av henne och andra i gruppen, menar hon, men konstaterar att det tyvärr inte skedde.

Den sakkunniges bedömning

Nämnden har inhämtat ett sakkunnigutlåtande i ärendet. Den sakkunnige¹ har haft till uppgift att utreda och bedöma om artikel 1-4 innehåller fabricering och/eller förfalskning och i sådant fall om det är att betrakta som en allvarlig avvikelse från god forskningssed.

Den sakkunnige bedömer sammanfattningsvis att artiklarna innehåller flera exempel på manipulerade data. Han påpekar att originaldata inte längre finns att tillgå i flera fall och anser att data inte kan reproduceras på ett tillfredsställande sätt i vissa fall. Han anser att slutsatser i artiklarna är osäkra och att samtliga artiklar innehåller allvarliga avvikelser från god forskningssed.

Gällande artikel 1 anser den sakkunnige att misstankarna gällande de bilder där ingen signal detekterats i figur 2B är välgrundade, det vill säga att det är fråga om felaktigt duplicerade, därmed förfalskade, bilder och att inga slutsatser kan dras från experimentet. När de gäller övriga bilder i figuren anser han att misstankarna saknar grund.

Gällande figurerna i artikel 2 konstaterar den sakkunnige att bilder i figur 1B och 3D utgör förfalskning. Den sakkunnige har hittat ytterligare tveksamheter kring de data som presenteras i figur 1B, 1D, 3B och 3D utöver de bilder som de anmälda konstaterat är duplicerade i figur 1B och 3D. Den sakkunnige påpekar att vissa slutsatser som dras i artikeln kanske inte är korrekta på grund av detta och anser att bilderna utgör allvarliga avvikelser från god forskningssed.

Gällande de misstänkta figurerna i artikel 3 konstaterar den sakkunnige att:

- Originaldata saknas för figur 1B, men att data som presenteras verkar korrekt efter kontroll av den publicerade figuren.
- Misstankarna mot figur 2B är korrekta och de felaktiga bilderna för proteinet IGF-1R och cellinjen SKNMC utgör förfalskning.
- Misstankarna mot figur 3A är fel baserat på kontroll av den publicerade figuren.
- Misstankarna mot figur 3C är fel baserat på kontroll av den publicerade figuren. Han noterar dock problem med de försök att reproducera resultaten som författarna presenterar i sina yttranden och anser inte att resultaten har reproducerats.

¹ Professor Michael Welsh, Institutionen för medicinsk cellbiologi, Uppsala universitet

- Misstankarna mot figur 4A är korrekta och de felaktiga bilderna för β -arrestin 1 utgör förfalskning.

Utöver detta anser den sakkunnige också att figur 2C i artikel 3 innehåller felaktiga data.

Gällande artikel 4 och den misstänkta figur 5A anser den sakkunnige att misstankarna är korrekta och att felen inte kan ha uppstått av misstag. Han finner ytterligare problem med data som presenterats i figur 3A och 5B.

De anmäldas yttranden med anledning av sakkunnigutlåtandet

██████████ och ██████████ och ██████████ har valt att inte yttra sig med anledning av sakkunnigutlåtandet.

██████████ yttrande

██████████ inleder sitt andra yttrande med att informera om att hon stöder de svar som finns i ██████████ yttrande med anledning av sakkunnigutlåtandet. Hon upprepar förklaringar som hon gav i sitt första yttrande och anför att det inte finns några bevis för att fabricering eller förfalskning skulle ha skett avsiktligt. Avslutningsvis berättar hon om flera olika exempel på vad hon menar tydligt visar en hög grad av samvetsgrannhet inom gruppen.

██████████ yttrande

██████████ har yttrat sig över sakkunnigutlåtande och bemöter den kritik som den sakkunnige framför i sitt utlåtande.

Angående de bilder i figur 2B i artikel 1 som inte visar någon signal anser ██████████ att misstankarna inte stämmer och att den sakkunniges slutsatser är felaktiga. Han hävdar att figuren visar det som den påstås visa. Han lämnar ingen ytterligare kommentar gällande övriga misstänkta bilder i figuren, eftersom den sakkunnige anser att misstankarna är felaktiga.

Angående figur 1D och 3B i artikel 2 upprepar ██████████ att dupliceringarna uppstod på grund av oavsiktliga misstag och hävdar att de korrekta bilderna är så lika att man skulle behöva speciell mjukvara för att detektera skillnader. Han framhåller att data har inspekterats av flera personer under flera steg i projektet, men att ingen noterade att data var duplicerade i figuren, vilket tyder på att felen var omöjliga att upptäcka enligt honom. Han avvisar de ytterligare tveksamheter i figurerna 1B, 1D och 3D som den sakkunnige har hittat och menar att det som visas är korrekt.

Angående figurerna i artikel 3 upprepar ██████████ att han i sitt första yttrande anförde att det var svårt att veta om misstankarna mot figur 2B är korrekta eftersom originaldata saknas. Han påpekar att inga misstankar har framförts i anmälan mot figur 2C. När det gäller figur 3C förklarar ██████████ att den antikropp som behövs för experimenten inte längre finns i produktion och att de försökt reproducera experimenten med de antikroppar som sparats i frys på labbet sen 2010. Han anser att givet att protein naturligt sönderfaller över tid visar de nya experimenten att resultaten går att reproducera kvalitativt. Sammanfattningsvis anför ██████████ att

misstankarna mot figur 1A, 3A och 3C är felaktiga, att det inte går att avgöra för figur 2B och att de bara delvis stämmer för figur 4A. Han svarar inte på misstankarna den sakkunnige hittat gällande figur 2C.

Gällande artikel 4 avvisar [REDACTED] de felaktigheter den sakkunnige hittat i figur 3A och 5B. Angående figur 5A upprepar han att felet uppstått av misstag och att det var nära omöjligt att upptäcka.

[REDACTED] yttrande

[REDACTED] har yttrat sig över sakkunnigutlåtandet och meddelar att han inte har ytterligare kommentarer med anledning av det.

[REDACTED] yttrande

[REDACTED] har yttrat sig över sakkunnigutlåtande och bifogar bilder från nya experiment som stöder de slutsatser som dras i artikel 1. Han upprepar att han anser att misstankarna inte stämmer gällande artikel 1. Gällande artikel 2 förklarar han att han inte hade tillräckligt med erfarenhet vid tiden för arbetet med artikeln för att upptäcka de duplicerade blottarna i figur 1B och 3D.

[REDACTED] yttrande

[REDACTED] är medförfattare till artikel 1. Han har yttrat sig över sakkunnigutlåtandet och anför att hans expertis och bidrag till artikeln har rört de kliniska delarna, att han inte deltagit i utförandet av experimenten eller haft tillgång till rådata. Han har granskat och godkänt manuskriptet och har inte misstänkt att avsiktliga felaktigheter har förekommit.

[REDACTED] yttrande

[REDACTED] är förstaförfattare till artikel 3 och har yttrat sig rörande sakkunnigutlåtandet. Hon stöder [REDACTED] yttranden och anser att misstankarna är felaktiga. De publicerade resultaten producerades från originaldata för mer än 10 år sedan påpekar hon och föreslår att skillnader kan förklaras med att den skanner som fanns då hade lägre upplösning.

[REDACTED] och [REDACTED] har yttrat sig om sakkunnigutlåtandet genom att meddela sitt stöd för [REDACTED] yttrande med anledning av sakkunnigutlåtandet.

Slutligt yttrande

Den sakkunnige har framfört misstankar utöver de som angavs i den ursprungliga anmälan. Nämnden har även gjort en annan bedömning än den sakkunnige gällande ett av de misstänkta felen i figur 2B. De anmälda har ombetts att yttra sig specifikt rörande dessa nya misstankar. Misstankarna avser:

Artikel 1 – förfalskning/fabricering genom att de två första blottarna i bilden för proteinet IGF-1R är felaktigt duplicerade.

Artikel 2 – För figur 1D gäller misstankarna att resultaten för HEK och A673 celler inte kan bekräftas av uppgifter i anteckningarna från labbet. För figur 3B gäller misstankarna att data som de anmälda tillhandahållit nämnden inte bekräftar det som påstås i artikeln. Det innebär misstankar om förfalskning/fabricering genom att figur 1D och 3B inte visar det de påstås visa.

Artikel 3 - förfalskning/fabricering genom att figur 2C inte visar det den påstås visa utan att en bild är felaktigt duplicerad.

Artikel 4 - För figur 3A gäller misstankarna att inte samtliga experiment som påstås ligga till grund för figuren har utförts. För figur 5B gäller misstankarna att experimenten inte har utförts på det sätt som påstås. Det innebär misstankar om förfalskning/fabricering genom att figur 3A och 5B inte visar det de påstås visa.

De anmäldas slutliga yttranden

Författarna till respektive artikel har valt att yttra sig gemensamt med avseende på de ytterligare misstankar som har framförts. De avstår från att yttra sig vidare gällande artikel 1 utan hänvisar till sina tidigare yttranden.

[REDACTED] och [REDACTED] har yttrat sig rörande de nya misstankarna gällande artikel 2. Gällande figur 1D anser de att det finns flera möjliga anledningar till att det finns variationer i kvantitativa data från western-blot experiment. Kvantifieringen görs genom att mäta intensiteten hos olika blottar som ses i de bilder som tagits. Intensiteten kan exempelvis påverkas av vilken metod som använts för att subtrahera bakgrunden i bilden, exponering, vilken mjukvara som använts vid bildbehandling etcetera. De anför att det som visas i figur 1B överensstämmer med det som anges i artikeln inom felen i mätningarna.

Gällande figur 3B i artikel 2 bestrider de misstankarna och förklarar att mätningarna har gjorts på korrekt sätt med två parallella geler och med standard loading control för att kontrollera att lika stor mängd av olika prover har tillförts gelen.

[REDACTED] och [REDACTED] har yttrat sig rörande de nya misstankarna avseende artikel 3. De anför att misstankarna är felaktiga. De presenterar förstörade bilder där de visar på olikheter mellan bilderna som de anser bevisar att de inte är duplikat.

[REDACTED] och [REDACTED] har yttrat sig rörande de nya misstankarna avseende artikel 4. Gällande figur 3A anger de att de har utfört experimenten på det sätt som beskrivs i artikeln, men att de inte har kunnat hitta data. De anför att de har följt de riktlinjer som fanns vid tiden, men att det inte fanns specifika lagringsutrymmen vid institutionen där labbdata kunde sparas.

Gällande figur 5B i artikel 4 förklarar de att experimenten har utförts på det sätt som anges i artikeln och anser att den sakkunniges förslag på hur data borde ha presenterats är felaktigt.

██████████ slutliga yttrande

██████████ har inkommit med ett yttrande där hon förklarar att hon arbetade med experimenten innan hon lämnade KI, men att hennes resultat inte har inkluderats i artikeln. Hon anför också att hon inte har haft tillgång till eller haft några möjligheter att kontrollera data efter att hon lämnade KI.

Rättslig reglering

Nämnden ska pröva frågor om oredlighet i forskning enligt lagen (2019:504) om ansvar för god forskningssed och prövning av oredlighet i forskning (nedan lagen).

Definitionen av oredlighet i forskning är enligt 2 §:

en allvarlig avvikelse från god forskningssed i form av fabricering, förfalskning eller plagiering som begås med uppsåt eller av grov oaktsamhet vid planering, genomförande eller rapportering av forskning.

Nämndens prövning sker stegvis utifrån bestämmelsen ovan.

Nämndens motivering av beslutet

Forskare

Enligt 4 § i lagen ansvarar forskaren för att följa god forskningssed i sin forskning.

Som forskare räknas personer som genomgår eller har genomgått forskarutbildning och som deltar i forskning. Övriga personer som deltar i forskningsverksamhet, exempelvis studenter på grundnivå eller avancerad nivå samt teknisk och administrativ personal, bör inte räknas som forskare.¹

██████████ var grundstudent under arbetet med artiklarna och därmed inte en forskare som ska omfattas av nämndens prövning.

Övriga författare var antingen doktorander, postdoktorer eller mer seniora forskare när forskningen utfördes. Nämnden bedömer därför att övriga författare omfattas av lagen.

[REDACTED] (2004). Cyclolignans as inhibitors of the insulin-like growth factor-1 receptor and malignant cell growth. *Cancer research*, 64(1), 236–242. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-03-2522>

[REDACTED] (2004). The cyclolignan PPP induces activation loop-specific inhibition of tyrosine phosphorylation of the insulin-like growth factor-1 receptor. Link to the phosphatidylinositol-3 kinase/Akt apoptotic pathway. *Oncogene*, 23(47), 7854–7862. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208065>

[REDACTED] (2005). β -Arrestin is crucial for ubiquitination and down-regulation of the insulin-like growth factor-1 receptor by acting as adaptor for the MDM2 E3 ligase. *The Journal of biological chemistry*, 280(26), 24412–24419. <https://doi.org/10.1074/jbc.M501129200>

[REDACTED] (2006). The insulin-like growth factor-1 receptor inhibitor PPP produces only very limited resistance in tumor cells exposed to long-term selection. *Oncogene*, 25(22), 3186–3195. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209339>

[REDACTED] (2006). IGF-1R tyrosine kinase expression and dependency in clones of IGF-1R knockout cells (R-). *Biochemical and biophysical research communications*, 347(4), 1059–1066. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.07.006>

[REDACTED] (2007). Role of ubiquitination in IGF-1 receptor signaling and degradation. *PLoS one*, 2(4), e340. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000340>

[REDACTED] (2008). Picropodophyllin induces downregulation of the insulin-like growth factor 1 receptor: potential mechanistic involvement of Mdm2 and beta-arrestin1. *Oncogene*, 27(11), 1629–1638. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210797>

[REDACTED] (2008). Insulin-like growth factor type-I receptor-dependent phosphorylation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 but not Akt (protein kinase B) can be induced by picropodophyllin. *Molecular pharmacology*, 73(3), 930–939. <https://doi.org/10.1124/mol.107.040014>

[REDACTED] (2008). Inhibition of VEGF secretion and experimental choroidal neovascularization by picropodophyllin (PPP), an inhibitor of the insulin-like growth factor-1

receptor. *Investigative ophthalmology & visual science*, 49(6), 2620–2626.
<https://doi.org/10.1167/iovs.07-0742>

[REDACTED] (2008). Receptors for the liver synthesized growth factors IGF-1 and HGF/SF in uveal melanoma: intercorrelation and prognostic implications. *Acta ophthalmologica*, 86 Thesis 4, 20–25. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2008.01182.x>

[REDACTED] (2008). The insulin-like growth factor-I receptor inhibitor picropodophyllin causes tumor regression and attenuates mechanisms involved in invasion of uveal melanoma cells. *Acta ophthalmologica*, 86 Thesis 4, 26–34.
<https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2008.01183.x>

[REDACTED] (2008). Oral picropodophyllin (PPP) is well tolerated in vivo and inhibits IGF-1R expression and growth of uveal melanoma. *Investigative ophthalmology & visual science*, 49(6), 2337–2342.
<https://doi.org/10.1167/iovs.07-0819>

[REDACTED] (2008). Identification of c-Cbl as a new ligase for insulin-like growth factor-I receptor with distinct roles from Mdm2 in receptor ubiquitination and endocytosis. *Cancer research*, 68(14), 5669–5677.
<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-6364>

[REDACTED] (2008). Oral picropodophyllin (PPP) is well tolerated in vivo and inhibits IGF-1R expression and growth of uveal melanoma. *Acta ophthalmologica*, 86 Thesis 4, 35–41. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2008.01184.x>

[REDACTED] (2009). Aberrant intracellular IGF-1R beta-subunit makes receptor knockout cells (IGF1R-/-) susceptible to oncogenic transformation. *Experimental cell research*, 315(8), 1458–1467. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2009.01.008>

[REDACTED] (2012). Selective recruitment of G protein-coupled receptor kinases (GRKs) controls signaling of the insulin-like growth factor 1 receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(18), 7055–7060.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1118359109>

[REDACTED] (2012). Identification of the cathelicidin peptide LL-37 as agonist for the type I insulin-like growth factor receptor. *Oncogene*, 31(3), 352–365. <https://doi.org/10.1038/onc.2011.239> (Retraction published *Oncogene*. 2023 Feb;42(8):626)

Planering, genomförande eller rapportering av forskning

De avvikelser som kan utgöra oredlighet i forskning ska enligt definitionen i 2 § lagen ha begåtts vid planering, genomförande eller rapportering av forskning. Det innebär att begreppet oredlighet avser avvikelser under hela forskningsprocessen.³ Med rapportering avses både publicering och andra typer av offentliggöranden.⁴

Nämnden bedömer att artiklarna 1-4 utgör rapportering av forskning eftersom det rör sig om artiklar publicerade i vetenskapliga tidskrifter.

Fabricering, förfalskning eller plagiering

De former av oredlighet som nämnden ska pröva är fabricering, förfalskning och plagiering. Begreppen är inte definierade i lagen, men i förarbetena refereras till att de finns beskrivna i forskningsetiska kodexar och riktlinjer som till exempel Den europeiska kodexen för forskningens integritet^{5,6}

Förfalskning avser manipulering av forskningsmaterial, utrustning eller processer eller att data eller resultat ändras, utelämnas eller undanhålls utan att det är berättigat.

I artikel 1 misstänks figur 2B innehålla felaktigt duplicerade bilder och blottar. Författarna bestrider att bilderna utgör förfalskning. Den sakkunnige anser att de tre bilderna som inte visar någon signal är förfalskade, men att övriga bilder i figuren inte är det.

I artikel 2 misstänks figur 1B och 3D innehålla felaktigt duplicerade bilder. Författarna medger att bilderna är duplicerade. Den sakkunnige konstaterar att bilderna är duplicerade.

I artikel 3 misstänks figur 1B, 2B, 3A, 3C och 4A innehålla felaktiga bilder. Författarna anför att misstankarna gällande figur 1A, 3A och 3C är felaktiga, att det inte går att avgöra för figur 2B och att de bara är delvis korrekta för figur 4A. Den sakkunnige bedömer att misstankarna mot figur 1B, 3A och 3C är inkorrekta och att misstankarna mot 2B och 4A är korrekta, delvis baserat på författarnas första yttrande.

I artikel 4 misstänks en bild i figur 5A vara duplicerad och manipulerad. Författarna erkänner att bilden är duplicerad. Sakkunnig anser att bilden är duplicerad och manipulerad.

³ Prop. 2018/19:58, s. 100.

⁴ Prop. 2018/19:58, s. 49.

⁵ Den europeiska kodexen för forskningens integritet. Reviderad utgåva. Berlin: All European Academies (ALLEA); 2018, kap. 3.1.

⁶ Prop. 2018/19:58, s. 45, 100.

Nämnden bedömer att två av de tre bilder som saknar signal i figur 2B i artikel 1, det vill säga bilderna för proteinerna IGF-1R, pIGF-1R och pAKT för CM-1, är förfalskade. Vid noggrann granskning framgår att de tre bilderna är samma bild fastän de ska visa resultat från tre olika mätningar. Det innebär att åtminstone två av bilderna är felaktigt duplicerade och därmed förfalskade. När det gäller övriga misstänkta bilder i figur 2B anser nämnden att de två första blottarna i bilden för proteinet IGF-1R för CM-2 är identiska. Nämndens slutsats är att den andra blotten har duplicerats och klistrats in i stället för korrekt blot, eftersom den första blotten befinner sig på fel position i vertikal riktning. Detta innebär att den första blotten är förfalskad. När det gäller bilden för proteinkinaset AKT för CM-2 anser nämnden att misstankarna saknar grund.

När det gäller artikel 2 konstaterar nämnden att figur 1B och 3D innehåller förfalskade bilder då det rör sig om bilder som inte visar det de anges visa. Nämnden anser att det saknas grund för att figur 1D och 3B innehåller förfalskade bilder.

I artikel 3 anser nämnden att de misstänkta bilderna i figur 2B och 4A är förfalskade eftersom bilderna inte visar det de anges visa. Nämnden bedömer att det finns oklarheter kring de bilder som är misstänkta i figur 1B och 3A, exempelvis olika avstånd mellan band i bilderna, men att det inte går att fastställa att de utgör förfalskning eftersom originalbilderna saknas. Figur 3C innehåller inte förfalskade bilder enligt nämndens bedömning. Gällande figur 2C anser nämnden att den inte innehåller duplicerade bilder och därmed inte heller utgör förfalskning.

Slutligen konstaterar nämnden att figur 5A i artikel 4 innehåller förfalskade bilder eftersom en bild är duplicerad och manipulerad. För figur 3A går det inte att fastställa om den innehåller förfalskade bilder eftersom det inte går att kontrollera rådata. Nämnden anser inte heller att figur 5B innehåller förfalskning eftersom det snarare rör sig om olika synpunkter inom en vetenskaplig debatt.

Allvarlig avvikelse från god forskningssed

Det är endast allvarliga avvikelser från god forskningssed som kan utgöra oredlighet i forskning.

Fabricering och förfalskning är i princip alltid allvarliga avvikelser från god forskningssed.

Nämnden har bedömt att figur 2B i artikel 1, figur 1B och 3D i artikel 2, figur 2B och 4A i artikel 3 och figur 5A i artikel 4 innehåller förfalskade bilder.

Utgångspunkten för nämndens prövning är att förfalskning i princip alltid är en allvarlig avvikelse från god forskningssed. Någon anledning att göra avsteg från den utgångspunkten har inte framkommit i ärendet. Nämndens slutsats är därför att avvikelserna är allvarliga i samtliga fyra artiklar.

Uppsåt eller grov oaktsamhet

Sedan den 1 januari 2020 är forskarens ansvar att följa god forskningssed i sin forskning författningsreglerat enligt 4 §. Hur långtgående ett sådant ansvar kan eller ska vara måste prövas och bedömas i varje enskilt fall.

Enligt 2 § i lagen krävs att den allvarliga avvikelsen från god forskningssed begåtts med uppsåt eller av grov oaktsamhet för att det ska vara fråga om oredlighet i forskning.

Uppsåt innebär att forskaren ska ha förstått vad han eller hon har gjort medan oaktsamhet innebär att forskaren i vart fall borde ha förstått detta.

Grov oaktsamhet kräver att agerandet framstår som särskilt allvarligt eller klandervärt. Förbiseenden, slarv eller missförstånd bör som regel inte betraktas som grov oaktsamhet enligt förarbetena.⁷

Enligt internationella riktlinjer^{8,9} gäller att alla parter i ett samarbete ska ta ansvar för forskningens integritet. Det anges även att alla författare har fullt ansvar för publikationens innehåll om inte annat anges. Den svenska lagen bygger på denna internationella reglering.

Artikel 1

Nämnden har konstaterat att figur 2B innehåller förfälskade bilder, vilket är allvarliga avvikelser från god forskningssed. Det framgår av de anmäldas yttranden och det som angetts i artikeln att följande författare har deltagit i arbetet genom att bland annat insamla och kontrollera data som ligger till grund för artikeln: [REDACTED] och [REDACTED]. [REDACTED] har yttrat sig till nämnden och angett att han inte har deltagit i arbetet med experimenten eller haft tillgång till rådata. Enligt vad som anges i artikeln har han dock ansvarat både för insamling och kontroll av data. Nämnden har bedömt att dessa personer har haft ansvar och flera möjligheter att kontrollera att artikelns figurer var korrekta. De har även haft kompetens att göra detta. Nämnden bedömer därför att de var och en har agerat grovt oaktsamt när de inte uppmärksammat de förfälskade bilderna innan artikeln publicerades.

Enligt vad som anges i artikeln har [REDACTED] inte ansvarat för kontroll av data även om det kan bedömas ligga inom hennes kompetens. Nämnden bedömer att hon har agerat oaktsamt, men inte grovt oaktsamt, när hon inte har uppmärksammat de förfälskade bilderna.

⁷ Prop. 2018/19:58, s. 50-51, 100.

⁸ Den europeiska kodexen för forskningens integritet. Reviderad utgåva. Berlin: All European Academies (ALLEA); 2018, 2023 kap. 2.6.

⁹ Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly work in Medical Journals. Updated May 2022, International Committee of Medical Journal Editors. <http://www.icmje.org/recommendations>.

██████████ har förklarat att han har arbetat med de kliniska aspekterna i artikeln och inte haft tillgång till eller kompetens att bedöma data. Detta stämmer överens med vad som anges i artikeln. Nämnden bedömer därför att han inte har haft samma ansvar som ovanstående författare och att hans agerande inte har varit grovt oaktsamt.

Artikel 2

Nämnden har konstaterat att figur 1B och 3D innehåller förfalskade bilder som utgör allvarliga avvikelser från god forskningssed. Det framgår av de anmälans yttranden och det som angetts i artikeln att följande författare har deltagit i arbetet genom att bland annat undersöka och kontrollera data som ligger till grund för artikeln: ██████████

██████████ och ██████████. Dessa personer har haft ansvar och flera möjligheter att kontrollera att artikelns figurer är korrekta. De har även haft kompetens att göra detta. Nämnden bedömer därför att de var och en har agerat grovt oaktsamt när de inte uppmärksammat de förfalskade bilderna innan artikeln publicerades.

██████████ har yttrat sig till nämnden och uppgett att resultat från de experiment hon utförde inte har inkluderats i artikeln samt att hon inte har haft tillgång till de rådata som ligger till grund för det som presenteras i artikeln. I artikeln anges inte heller att hon har haft ansvar för kontroll av data. Eftersom kontroll av figurerna ändå kan bedömas ligga inom hennes kompetens, har nämnden bedömt att hon har agerat oaktsamt, men inte grovt oaktsamt, när hon inte uppmärksammat de förfalskade bilderna.

Artikel 3

Nämnden har konstaterat att figur 2B och 4A innehåller förfalskade bilder som utgör allvarliga avvikelser från god forskningssed. Det framgår av de anmälans yttranden och det som angetts i artikeln att följande författare har ansvarat för att sammanställa figurer och skriva artikeln ██████████ och ██████████. Dessa personer har haft ansvar och flera möjligheter att kontrollera att artikelns figurer är korrekta. De har även haft kompetens att göra detta. Nämnden bedömer därför att de var och en har agerat grovt oaktsamt när de inte uppmärksammat de förfalskade bilderna innan artikeln publicerades.

██████████ och ██████████ har enligt artikeln deltagit vid experiment och analys, men anges inte som ansvariga för kontroll av data. Nämnden har inte heller kunnat fastställa under vilken tidsperiod dessa forskare deltog i arbetet med artikeln och har därför bedömt att de har agerat oaktsamt, men inte grovt oaktsamt, när de inte uppmärksammat de förfalskade bilderna innan artikeln publicerades.

██████████ var en Erasmus-doktorand på tillfälligt besök i gruppen och nämnden bedömer att han inte har haft samma ansvar som ovanstående författare.

Artikel 4

Slutligen har nämnden konstaterat att figur 5A innehåller en förfalskad bild som utgör en allvarlig avvikelse från god forskningssed. Det rör sig om en bild som är felaktigt duplicerad och vänd upp och ned. Flera medförfattare har förklarat att felet uppstod av misstag när figurerna skulle färdigställas inför publiceringen av artikeln. Det framgår

av de anmälans yttranden att följande författare har deltagit i arbetet genom att bland annat ta fram och undersöka data som ligger till grund för artikeln: [REDACTED]

[REDACTED] och [REDACTED]. Dessa personer har haft ansvar och möjlighet att kontrollera att artikelns figurer är korrekta. De har även haft kompetens att göra detta. Eftersom det rör sig om ett enstaka fel som uppstod i slutskedet av arbetet med artikeln, bedömer nämnden att de var och en har agerat oaktsamt, men inte grovt oaktsamt, när de inte uppmärksammat de förfalskade bilderna innan artikeln publicerades.

[REDACTED] var en Erasmus-doktorand på tillfälligt besök i gruppen och nämnden bedömer därför att hon inte har haft samma ansvar som ovanstående författare.

[REDACTED] har förklarat att hon har arbetat med de kliniska aspekterna i artikeln och inte har haft tillgång till eller kompetens att bedöma data. Inget i utredningen motsäger detta. Nämnden bedömer därför att hon inte heller har haft samma ansvar som ovanstående författare.

Forskningsledarnas ansvar

Nämnden konstaterar avslutningsvis att forskningsledarna [REDACTED] och [REDACTED] har ett särskilt ansvar för att garantera kvaliteten i forskningsgruppens publikationer och att de har brustit i att ta detta ansvar fullt ut.

Sammanfattning av beslutet

Sammanfattningsvis finner nämnden att [REDACTED] och [REDACTED] gjort sig skyldiga till oredlighet i forskning.

Nämnden anser att [REDACTED] och [REDACTED] inte gjort sig skyldiga till oredlighet i forskning.

Nämnden bedömer att det i de aktuella forskningsprojekten har förekommit andra avvikelser från god forskningssed. Det gäller bland annat frågor om datahantering och bevaring. Nämnden överlämnar dessa misstankar till Karolinska institutet som enligt 1 kap 17 § högskoleförordningen (1993:100) har till uppgift att pröva andra avvikelser från god forskningssed än oredlighet i forskning.

Nämnden har fattat beslut i detta ärende efter föredragning av handläggaren Sofia Bergström. I den slutliga handläggningen har även Magnus Eklund deltagit.

Thomas Bull
Ordförande

Sofia Bergström
Handläggare