

Datum: 2023-06-16
Dnr: 3.2-22/0161

Beslut om oredlighet i forskning

Beslut

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

och

inte gjort sig skyldiga till oredlighet i forskning.

Bakgrund

Den 22 maj 2022 inkom en anmälan om oredlighet i forskning till nämnden. Misstanken gäller, så som nämnden uppfattar anmälan, förfalskning.

Anmälan avser 12 artiklar som uppmärksammats på webbplatsen PubPeer¹.

Följande tre artiklar har publicerats de senaste tio åren och avser genen Wig-1 och hur den kan hämma tumörtillväxt:

- Artikel 1:

(2016). Genome-wide identification of Wig-1 mRNA targets by RIP-Seq analysis. *Oncotarget*, 7(2), 1895–1911.

På PubPeer noteras att det finns en diskontinuitet mellan Western Blot-panelerna för Wig-1 i figur 5 och supplement figur 7 i jämförelse med de paneler som presenteras i supplement figur 6. Även en diskontinuitet noteras i en jämförelse mellan panelerna för β -actin i figur 5 och supplement figur 7. Enligt noteringen kan de vara hämtade från samma gel.

Det noteras också att det i figur 5 och i supplement figur 6 och 7 finns synliga klipp i Western Blot-panelerna, något som enligt noteringen inte följer accepterad standard.

Nämnden förstår anmälan som att de påtalade diskontinuiteterna och de klippta Western Blot-panelerna väcker misstanke om förfalskning.

¹ <https://pubpeer.com/>

- Artikel 2:

[REDACTED] (2014). Wig-1 regulates cell cycle arrest and cell death through the p53 targets FAS and 14-3-3 σ . *Oncogene*, 33(35), 4407–4417.

På PubPeer noteras att det finns en diskontinuitet mellan Western Blot-paneler i figur 5b rörande Flag-Wig-1 och CNOT6, men att det inte finns någon jämförande diskontinuitet när det gäller kontrollpanelen β -actin.

Rörande figur 1e så noteras synliga klipp i Western Blot-panelerna för p53 och GAPDH.

Det finns även ett påpekande om att några paneler i supplement figur 1e, figur 1 b, c och e, samt i figur 4 skulle vara duplikat.

Nämnden förstår den misstänkta diskontinuiteterna, de klippta Western Blot-panelerna och de misstänkta duplikaten som misstänkt förfalskning.

- Artikel 3:

[REDACTED] (2013). APR-246/PRIMA-1MET inhibits thioredoxin reductase 1 and converts the enzyme to a dedicated NADPH oxidase. *Cell death & disease*, 4(10), e881.

På PubPeer noteras att Western blot-panelerna för β -actin i figur 3a är de samma trots att figuren sägs visa resultat efter 48, 72 respektive 96 timmar.

Nämnden förstår anmälan som misstänkt förfalskning av forskningsresultat.

Misstankarna avseende artikel 3 har prövats av nämnden i ärende 3.2-21 0096.

Den författare som strukits under har utfört forskningen vid utländsk forskningshuvudman.

Artiklarna nedan har publicerats för mer än tio år sedan då anmälan inkom.

- Artikel 4

[REDACTED] (1996). Cyclin E overexpression in relapsed adult acute lymphoblastic leukemias of B-cell lineage. *Blood*, 87(8), 3360–3367.

- Artikel 5

[REDACTED] (2009). Wrap53, a natural p53 antisense transcript required for p53 induction upon DNA damage. *Molecular cell*, 33(4), 462–471.

- Artikel 6

[REDACTED]

(2008). PRIMA-1MET induces mitochondrial apoptosis through activation of caspase-2. *Oncogene*, 27(51), 6571–6580.

- Artikel 7
[redacted] (2002). Restoration of the tumor suppressor function to mutant p53 by a low-molecular-weight compound. *Nature medicine*, 8(3), 282–288.
- Artikel 8
[redacted] (2008). Mutant p53 targeting by the low molecular weight compound STIMA-1. *Molecular oncology*, 2(1), 70–80.
- Artikel 9
[redacted] (2005). Reactivation of mutant p53 and induction of apoptosis in human tumor cells by maleimide analogs. *The Journal of biological chemistry*, 280(34), 30384–30391.
- Artikel 10
[redacted] (2010). WRAP53 is essential for Cajal body formation and for targeting the survival of motor neuron complex to Cajal bodies. *PLoS biology*, 8(11), e1000521.
- Artikel 11
[redacted] (2008). PRIMA-1(met) radiosensitizes prostate cancer cells independent of their MTP53-status. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 86(3), 407–411.
- Artikel 12
[redacted] (2007). Hypoxia induces p53-dependent transactivation and Fas/CD95-dependent apoptosis. *Cell death and differentiation*, 14(3), 411–421.

[redacted] och [redacted] yttrande

[redacted] och [redacted] är medförfattare till artikel 1 och 2. De inkom med ett gemensamt yttrande den 6 januari 2023. Sammanfattningsvis bestrider de anklagelserna om förfalskning.

Artikel 1

[redacted] och [redacted] hänvisar till kommentarer de gjort på PubPeer 2016 och sammanfattar dessa i sitt yttrande. De klipp som gjorts av Western Blot-paneler i figur 5f och supplement figur 7 har gjorts medvetet för att visa längre exponeringstid

av ”pulldowns” skilt från ”input”. [REDACTED] och [REDACTED] visar de oklippta panelerna i original. De förklarar att β -actin endast är kontroll för ”input”. Vad gäller supplement figur 6 så menar [REDACTED] och [REDACTED] att det gjorts medvetna klipp i Western för att kunna visa panelerna sida vid sida.

Artikel 2

[REDACTED] och [REDACTED] hänvisar till de kommentarer som gjorts på PubPeer och sammanfattar dessa i sitt yttrande. När det gäller kritiken mot figur 5b så menar de att det finns naturliga förklaringar i proteinernas beskaffenhet som gör att det finns en diskontinuitet mellan panelerna Flag-Wig-1 och NOOT6. Att kontrollpanelen β -actin i stället visar en kontinuitet menar [REDACTED] och [REDACTED] beror på att en kortare exponeringstid använts.

Rörande de synliga klippen i figur 1e så medger [REDACTED] och [REDACTED] att de medvetet klippt Western Blot-panelerna för att exkludera irrelevant information.

[REDACTED] och [REDACTED] tillbakavisar anklagelsen om att några av Western Blot-panelerna i artikelns supplement skulle vara duplikat förutom supplement figur 1 där de anger att ett β -actin från ett annat experiment publicerats av misstag och att tidskriften kontaktats angående en rättelse.

[REDACTED] yttranden

[REDACTED] är medförfattare till artikel 1 och 2. Han inkom med ett eget yttrande den 7 januari 2023 och ett kompletterande yttrande den 6 februari 2023. Sammanfattningsvis bestrider [REDACTED] anklagelserna om förfalskning.

Artikel 1

I redovisningen av två försök i figur 5f och supplement figur 7 har Western Blot-paneler medvetet klippts för att kunna exponera ”RNA pulldowns” längre än ”input”. B-actin är en positiv kontroll för ”input”, menar [REDACTED], och är därför inte relevant för ”RNA pulldowns”. [REDACTED] har redovisat originalbilder till nämnden. Vad gäller supplement figur 6 har Western Blot-panelerna klippts medvetet för att kunna visa siC och siW1 sida vid sida.

Artikel 2

Vad gäller figur 1e så finns originaldata kvar som visar oklippta Western Blot-paneler. Klippen har gjorts för att utesluta SIW2 och SIW2 + cisplatin menar [REDACTED]. Vad gäller figur 5b så har klipp gjorts i Western Blot-paneler för att möjliggöra olika exponeringstid. Klippen visar jämförelser mellan parvisa prover. B-actin har använts som kontroll för ”input” men är inte intressant för övrigt. [REDACTED] menar att Wig-1 blottarna är identiska i supplement figur 1b och c och att de visas avsiktligt. Anmärkningen om att olika β -actin använts avfärdas av [REDACTED] som menar att de i stället av misstag har publicerat felaktig panel. Den korrekta panelen har visats på PubPeer. [REDACTED] har skickat in en begäran om rättelse till tidskriften.

[REDACTED] påpekar att det under de senaste 10–15 åren skett en förändring i gängse publiceringsstandard. Det var tidigare mer accepterat att publicera klippta Western

Blot-paneler än vad det är idag. Tidskrifterna har skärpt kraven och kräver att oklippta blottar inkluderas som Supplementary data.

Nämnden har meddelats om att en rättelse publicerats 2023 där Western Blot-panelen för Wig-1 korrigerats i supplement figur 1. [REDACTED] påtalar att samma panel också publicerats på PubPeer 2016.

[REDACTED] yttrande

[REDACTED] är medförfattare till artikel 1 och 2. Hon inkom med ett yttrande den 16 januari 2023. Sammanfattningsvis bestrider [REDACTED] anklagelserna om förfalskning och ställer sig bakom de yttranden som gjorts av [REDACTED] och [REDACTED]. Hon menar också att hon inte direkt varit ansvarig för de delar i artiklarna som kritiserats.

[REDACTED] yttrande

[REDACTED] är medförfattare till artikel 1 och 2. Han inkom med ett yttrande den 23 december 2022. Sammanfattningsvis bestrider [REDACTED] anklagelserna om förfalskning.

Artikel 1

[REDACTED] menar att Western Blot-panelen för Wig-1 i figur 5f är klippt för att kunna jämföra ”input” och ”pull-down”. Originallet visar att Wig-1 och β -actin framträdde på samma panel, men att Wig-1 hade lägre exponering. Vad gäller supplement figur 6 så visas liknande relation mellan siRNA control och siWig1.

Artikel 2

[REDACTED] menar att det, när det gäller kritiken mot figur 5b och supplement figur 4, är vanligt att olika exponeringstid används när det gäller ”immunoprecipitation (co-IP)” för både ”input” och ”IP”. Därför finns klippta Western Blot-paneler i många publikationer. B-actin har bara använts som kontroll för ”input”. När det gäller anmärkningarna för figur 1e så anger [REDACTED] att alla Western Blot-paneler är klippta för att medvetet exkludera resultat. Originalpaneler bifogas. Anmärkningarna om duplikat i figur 5b och supplement figur 4 avfärdas.

Uppgifter från [REDACTED]

[REDACTED] är medförfattare till artikel 1 och 2 och var vid tiden för publiceringen anställd vid en utländsk forskningshuvudman. Nämnden har bett henne att lämna uppgifter i ärendet. [REDACTED] meddelar att hon ställer sig bakom [REDACTED] och [REDACTED] gemensamma yttrande.

[REDACTED] yttrande

[REDACTED] är medförfattare till artikel 1. Han inkom med ett yttrande den 13 december 2022. Sammanfattningsvis bestrider [REDACTED] anklagelserna om förfalskning och menar att han som bioinformatiker inte varit inblandad i de experiment som kritiserats på PubPeer. [REDACTED] noterar att anmärkningarna på PubPeer, utifrån flera artiklar, bildar ett mönster som är svårt att bortse ifrån. Han visar också att han varit medveten om problemen och att han haft kontakt med [REDACTED] och [REDACTED] angående deras svar på PubPeer.

ytttrande

██████████ är medförfattare till artikel 1. Han inkom med ett ytttrande den 4 januari 2023. Sammanfattningsvis bestrider ██████████ anklagelserna om förfalskning och beskriver sin egen och ██████████ bidrag till artikeln. ██████████ uppger att han endast bidragit med beräkningsanalyser till artikeln och menar därför att han inte har möjlighet att tillföra mer i ärendet. Han uppger att han inte upplevde något avvikande i sina kontakter med ██████████.

ytttrande

██████████ är medförfattare till artikel 1. Hon inkom med ett ytttrande den 5 januari 2023. Sammanfattningsvis bestrider ██████████ anklagelserna om förfalskning och beskriver sin egen och ██████████ bidrag till artikeln. ██████████ uppger att hon endast bidragit med beräkningsanalyser till artikeln och menar därför att hon inte har möjlighet att tillföra mer i ärendet. Hon uppger att hon inte upplevde något avvikande i sina kontakter med ██████████.

ytttrande

██████████ är medförfattare till artikel 1. Hon inkom med ett ytttrande den 22 december 2022. Sammanfattningsvis bestrider ██████████ anklagelserna om förfalskning. Hon anser att det bakom anmärkningarna på PubPeer ligger ett missförstånd i hur den vetenskap som presenteras i artikeln och Western Blot-teknik fungerar. ██████████ anger både ekonomiska och tekniska skäl till paneler klipps samman, exempelvis om ett prov ger starkare signal än andra prover i panelen. Som slutkommentar anger ██████████ att artikeln redan från början borde haft tydligare redovisningar av materialet för att undvika förvirring.

ytttrande

██████████ är medförfattare till artikel 1. Hon inkom med ett ytttrande den 29 december 2022. Sammanfattningsvis bestrider ██████████ anklagelserna om förfalskning. Hon beskriver sitt bidrag till artikeln vilket handlat om att sätta upp ett protokoll för ett experiment vars resultat redovisas i den kritiserade supplement figur 6. Hon har dock inte deltagit i arbetet med att sätta samman figuren.

ytttrande

██████████ är medförfattare till artikel 1. Han inkom med ett ytttrande den 2 januari 2023. Sammanfattningsvis bestrider ██████████ anklagelserna om förfalskning och anger att han inte direkt varit inblandad i att ta fram de figurer som kritiserats på PubPeer. ██████████ menar att Western Blot-panelerna klippts för att uppnå en bättre förståelse, inte för att förfalska eller fabricera. Det finns inga försök att vilseleda läsaren, menar han.

██████████ har inte yttrat sig i ärendet.

Den sakkunniges bedömning

Nämnden har inhämtat ett sakkunnigutlåtande i ärendet. Sakkunnig² har haft till uppgift att bedöma om publikationerna i ärendet innehåller förfalskning eller fabricering och i sådant fall om det är att betrakta som en allvarlig avvikelse från god forskningssed. I första hand skulle den sakkunnige behandla det som anmärkts på PubPeer för respektive artikel, men även andra frågeställningar kunde utredas.

Artikel 1

Sakkunnig konstaterar att Western Blot-paneler i figur 5f, i supplement figur 6 och supplement figur 7 har klippts och satts samman på ett sätt som för honom är olämpligt. Forskarna har i sina svar på PubPeer publicerat originalpaneler som den sakkunnige bedömer som vara korrekta. Forskarna har också inkommit med originalpaneler för artikelns supplementfigurer i sina yttranden. Sakkunnig bedömer att inga ytterligare frågetecken kvarstår när det gäller den kritik som framförts på PubPeer.

Artikel 2

Sakkunnig konstaterar att den duplicering av Western Blot-paneler (supplement figur 1e, figur 1b, c, d och e, samt figur 4) som kritiserats på PubPeer enligt forskarna utförts medvetet och i jämförande syfte. Vidare noterar sakkunnig att två av fem Western Blot-paneler i figur 1e har klippts och satts samman och att detta inte kommenterats av forskarna på PubPeer. Sakkunnig noterar att det finns en slarvig publicering av β -actin i artikeln och att laddningskontroller inte alltid passar med panelerna i figur 5b och supplement figur 4. Inte heller detta har bemötts av forskarna på PubPeer. Forskarna förnekar att det finns duplikat i figur 4 och sakkunnig bedömer denna misstanke som svag. Sakkunnig konstaterar att forskarna presenterat originalbilder av det som publicerats i figurerna. Sakkunnig konstaterar även att ett rättelse sänts till tidskriften rörande de felaktigt publicerade kontrollpanelerna.

I både artikel 1 och 2 finns figurer som ifrågasatts, men sakkunnig menar att det som ifrågasatts är uppenbart synligt och att det har förklarats av forskarna på ett tillfredställande sätt både på PubPeer och i yttranden till nämnden. Sakkunnigs slutsats är att inga av de publicerade forskningsresultaten i någon av artiklarna är avsiktligt förfalskade.

██████████ yttrande över sakkunnigbedömningen

██████████ framför att han konstaterar att sakkunnig drar slutsatsen att det är sannolikt att ingen medveten falsifiering av data skett men föreslår att sakkunnig borde skrivit att ingen medveten falsifiering har skett, såvitt jag har kunnat se och bedöma. Vidare menar ██████████ att sakkunnigs slutsats är i linje med de yttranden som inkommit. Han framhåller att de borde förklarat hanteringen av Western Blot-paneler på ett tydligare sätt och att de lyckligtvis haft kvar originaldata för studien. Vidare menar ██████████, liksom han även lyft fram i sina tidigare yttranden, att stringenskraven för hantering av Western Blot-paneler skärps under de senaste tio åren och att många tidskrifter nu kräver att original redovisas som Supplementary

² Professor Mikael Nilsson, Institutionen för biomedicin, Göteborgs universitet.

Information. Till sist kommenterar [REDACTED] processen kring Peer Review och att inga frågor väcktes i samband med att artiklarna granskades.

[REDACTED] yttrande över sakkunnigbedömningen

[REDACTED] framför att den sakkunnige missat två saker i sitt utlåtande. För artikel 1 menar [REDACTED] att sakkunnig utgår från [REDACTED] och [REDACTED] kommentarer på PubPeer och inte från deras yttrande till nämnden. [REDACTED] menar att det är tydligt hur supplement figur 6 och 7 skiljer sig från figur 5f. För artikel 2 framför [REDACTED] att sakkunnig kommenterar hur två av fem paneler i figur 1e var klippta och sammanfogade. Baserat på forskarnas yttranden framgår att alla Western Blot-paneler i figur 1e var klippta för att exkludera resultat.

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

Den forskning som omfattas

Lagen omfattar enligt 3 § forskning som utförs bland annat av universitet och högskolor som har staten som huvudman och som omfattas av högskolelagen (1992:1434), andra statliga myndigheter, kommuner och regioner och vissa andra angivna verksamheter.

[REDACTED] och [REDACTED] har utfört den forskning som misstankarna avser vid svensk forskningshuvudman. De omfattas därmed av nämndens prövning.

[REDACTED] har utfört den forskning som misstankarna avser vid utländsk forskningshuvudman. Hon omfattas därmed inte av nämndens prövning.

Preskription

Enligt 8 § i lagen får prövning av oredlighet i forskning inte grundas på omständigheter som är äldre än tio år när ärendet inleds, om det inte finns särskilda skäl för en prövning.

Med särskilda skäl avses exempelvis sådana fall där den påstådda oredligheten har haft eller riskerar att få stora eller allvarliga följd effekter för forskningen eller samhället i övrigt, till exempel för människors hälsa eller för hur processer, metoder eller produkter utformas. Ett annat särskilt skäl kan vara att nämnden önskar granska tidigare forskning av forskare som har gjort sig skyldiga till oredlighet.³

Artikel 4–12 var äldre än tio år när ärendet inleddes. Nämnden bedömer att det inte finns särskilda skäl att frångå preskriptionstiden och prövar därmed inte de misstankar som rör dessa artiklar. Artikel 1, 2 och 3 är inte äldre än tio år. Misstankarna avseende artikel 1 och 2 prövas därför i ärendet. Misstankarna avseende artikel 3 har tidigare prövats av nämnden i ärende 3.2-21 0096 och prövas därför inte igen.

Sammanfattningsvis prövas endast misstankarna avseende artikel 1 och 2.

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^{4,5}.

Fabricering innebär att forskaren hittar på data och dokumenterar dem som om de vore riktiga.

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

PubPeer-noteringarna rörande artikel 1 och artikel 2 handlar om misstänkt diskontinuitet mellan Western Blot-paneler, misstänkta duplikat och misstänkta klipp i paneler.

Nämnden bedömer, mot bakgrund av vad som framkommit i ärendet och sakkunnigs slutsatser, att de anmärkningar som förts fram på PubPeer rörande både artikel 1 och artikel 2 i första hand handlar om presentationspedagogiska och publiceringstekniska problem och utgör inte förfalskning.

³ Prop. 2018/19:58, s. 104.

⁴ Den europeiska kodexen för forskningens integritet. Reviderad utgåva. Berlin: All European Academies (ALLEA); 2018, kap. 3.1.

⁵ Prop. 2018/19:58, s. 45, 100.

Att Western Blot-paneler klippts bedömer nämnden inte utgör förfalskning eftersom de originalbilder som lämnats in av forskarna stämmer överens med de publicerade figurerna i båda artiklarna.

Nämnden konstaterar att fel Western Blot-panel för Wig-1 publicerats i artikel 2, supplement figur 1. Det gör att figuren inte visar det den påstås visa vilket utgör förfalskning enligt definitionen ovan.

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.

Utgångspunkten för nämndens prövning är att en förfalskning i princip alltid är en allvarlig avvikelse från god forskningssed. Någon anledning att göra avsteg från den i förarbetena angivna utgångspunkten har inte framkommit i ärendet. Nämndens slutsats är därför att förfalskningen i artikel 2 är en allvarlig avvikelse från god forskningssed.

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.⁶

Nämnden bedömer att publiceringen fel Western Blot-panel i supplement figur 1 i artikel 2 skett av misstag och utan uppsåt. Nämnden bedömer att det handlar om förbiseenden eller slarv. Det rör sig om ett enstaka fel i en artikel. Forskarna har därmed inte agerat grovt oaktsamt.

⁶ Prop. 2018/19:58, s. 50-51, 100.

Sammanfattning av beslut

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

Nämnden har fattat beslut i detta ärende efter föredragning av handläggaren Magnus Gudmundsson.

Catarina Barketorp
Ordförande

Magnus Gudmundsson
Handläggare