

YTTRANDE
2019-06-10

Dnr O 7-2018

Institution som begärt yttrande

Göteborgs universitet
Box 100
405 30 Göteborg

Bakgrund

Göteborgs universitet har genom skrivelse som inkom den 9 november 2018 begärt yttrande från Expertgruppen för oredlighet i forskning vid Överklagandenämnden för etikprövning. I skrivelsen hänvisas till anklagelse mot prorektor vid Karolinska Institutet, [REDACTED]. Enligt en överenskommelse mellan Karolinska Institutet och Göteborgs universitet utreder universitetet ärendet som rör forskningsverksamheten vid Karolinska Institutet.

Anmälningarna om oredlighet i forskning rör misstanke om felaktigheter i bilder respektive misstanke om användning av fel bilder i åtta vetenskapliga artiklar.

1. *Estrogen signalling and the metabolic syndrome: targeting the hepatic estrogen receptor Alpha action.* [REDACTED]
[REDACTED], PLOS ONE (2013) pubmed: 23451233 doi: 10.1371/journal.pone.0057458 issn: 1932-6203
2. *AP-1-mediated chromatin looping regulates ZEB2 transcription: new insights into TNF α -induced epithelial-mesenchymal transition in triple-negative breast cancer.* [REDACTED]
[REDACTED] Oncotarget (2015) Pubmed: 25762639 doi: 10.18632/oncotarget.3158 issn: 1949-2553
3. *Estrogen receptor α promotes breast cancer by reprogramming choline metabolism.* [REDACTED]
[REDACTED] Cancer research (2016) pubmed: 27457520 doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-2910 issn: 1538-7445 issn: 0008-5472
4. *The atypical ubiquitin ligase RNF31 stabilizes estrogen receptor α and modulates estrogen-stimulated breast cancer cell proliferation.* [REDACTED]
[REDACTED] Oncogene (2014) pubmed: 24441041 doi: 10.1038/onc.2013.573 issn: 0950-9232 issn: 1476-5594

5. *The genome landscape of ERalpha- and ERbeta-binding DNA regions.* [REDACTED]
[REDACTED]
Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (2008), pubmed: 18272478 doi: 10.1073/pnas.0712085105 issn: 1091-6490 issn: 0027-8424
6. *Estrogen receptor beta as a novel target of androgen receptor action in breast cancer cell lines.* [REDACTED]
[REDACTED] Breast cancer research : BCR (2014) pubmed: 24552459 doi: 10.1186/bcr3619 issn: 1465-542X
7. *The estrogen receptor {alpha}-selective agonist propyl pyrazole triol improves glucose tolerance in ob/ob mice; potential molecular mechanisms.* [REDACTED]
[REDACTED] Journal of endocrinology (2008) pubmed: 18757549 doi: 10.1677/JOE-08-0192 issn: 1479-6805 issn: 0022-0795
8. *Estrogen receptor specificity for the effects of estrogen in ovariectomized mice.* [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] The Journal of endocrinology (2002) pubmed: 12176656 issn: 0022-0795

Göteborgs universitet efterfrågar yttrande om huruvida eventuella felaktiga beräkningar eller användande av fel bilder kan anses vara misstag som påverkat resultatredovisningarna i de aktuella artiklarna. Om Expertgruppen finner att felaktigheterna har påverkat resultatredovisningarna i artiklarna ombeds Expertgruppen bedöma om detta har gjorts i syfte att t.ex. förbättra eller förändra resultaten. Vidare önskas Expertgruppens bedömning om det har skett bildmanipulationer eller systematiskt användande av felaktiga bilder i artiklarna. Vidare önskas en bedömning av om det kan anses föreligga oredlighet i forskning och i så fall, vem eller vilka oredligheten kan härledas till.

Göteborgs universitet har genomfört viss utredning och bl.a. erhållit yttranden från [REDACTED] och från en av anmälarna, [REDACTED]

Expertgruppen har den 29 november 2018 beslutat att tillsätta professor [REDACTED], Panum Institute, Köpenhamns universitet, att som sakkunnig granska ärendet. [REDACTED] inkom den 8 mars 2019 med sin rapport. Av de 68 olika medförfattarna har 58 getts möjlighet att kommentera [REDACTED] rapport. Expertgruppen har inte funnit kontaktuppgifter till 10 av medförfattarna. Replik har inkommit från 15 medförfattare. [REDACTED] har därefter lämnat kommentarer på inkomna repliker.

[REDACTED] närvarade vid Expertgruppens sammanträde den 8 april 2019.

Expertgruppens bedömning

[REDACTED] har påtalat att vissa av de anmälda artiklarna ligger långt tillbaka i tiden och att dessa, enligt den lagstiftning som föreslås träda i kraft fr.o.m. den 1 januari 2020, ska anses vara preskriberade. I dag saknas lagstiftning som reglerar avvikelser från god forskningssed. I enlighet med de föreskrifter som finns i förordningen (2007:1068) med instruktion för Överklagandenämnden för etikprövning ska Expertgruppen på begäran av ett universitet eller högskola som har staten som huvudman och som omfattas av högskolelagen

(1992:1434) yttra sig i ärenden som rör utredningar av misstankar om oredlighet i forskning, konstnärlig forskning samt utvecklingsarbete. Expertgruppen är därför förhindrad att avvisa begäranden om yttranden med hänvisning till lagstiftning som ännu inte trätt i kraft.

Expertgruppen konstaterar att ärendet på ett noggrant och omsorgsfullt sätt har analyserats av den sakkunnige [REDACTED]. Expertgruppen har grundligt gått igenom de iakttagelser och slutsatser som gjorts av [REDACTED] och konstaterar att genomgången är genomgripande och analytisk. Expertgruppen delar i allt väsentligt [REDACTED] slutsatser vad beträffar sakfelen i artiklarna. Dessa har i allt väsentligt också vidimerats av de berörda författarna.

[REDACTED] har funnit att det kan resas tvivel kring sex av de åtta anmälda artiklarna och att felaktigheterna i tre av dem är av den karaktären att de förtjänar allvarlig kritik; artiklarna 3, 5 och 7. [REDACTED] anser att de fel som förekommer i dessa tre artiklar är av en sådan art att de möjligen kan ha påverkat artiklarnas slutsatser. [REDACTED] lämnar dock till Expertgruppen att avgöra huruvida felen är så allvarliga att de ska betraktas som oredlighet i forskning. Expertgruppen bedömer nedan de åtta artiklarna var för sig.

I artikel 1 har sektioner av samma bild använts för att illustrera två olika experiment i Figur 2. Detta medges av de anklagade författarna som menar att det skett av misstag. [REDACTED] menar att det inte går att avgöra om misstaget skett medvetet eller av misstag. [REDACTED] riktar dock kritik mot brister i säkerhetskontroller och datahantering. Samma bedömning och slutsats gäller artikel 2. Expertgruppen delar denna bedömning.

I artikel 4 har det skett en duplicering av bilder vilka var avsedda att representera olika proteiner i Figurerna 6C och 6E. Samma bild har alltså använts för att representera olika experiment. De anklagade författarna har vidgått detta och misstaget har rättats genom att en korrigering har skickats till tidskriften. Expertgruppen delar [REDACTED] uppfattning att även om misstagen borde ha upptäckts av korresponderande författare kan det inte fastslås att de skett av uppsåt eller genom grov oaktsamhet.

I artiklarna 6 och 8 har inte funnits några belegg för anklagelser om felaktigheter.

I artikel 3 är det oomtvistat att det skett en duplicering av banden i Figurerna 4A och 6A. I sin replik har [REDACTED] hävdatt att nya experiment bekräftat ursprungliga slutsatser. Enligt [REDACTED] saknas stöd för detta påstående. Användandet av duplicerade band bidrar till att skapa tvivel kring de resultat som presenteras i artikeln. [REDACTED] hävdar å sin sida att hon i sin granskning av korrektur fokuserat på tekniska detaljer, vilket gjort att hon inte upptäckt förändringarna i Figur 4. Expertgruppen delar [REDACTED] bedömning att samtliga aspekter måste beaktas vid granskning av tryckfärdigt manuskript och att en av de viktigaste kvalitetskontrollerna är just de olika figurernas integritet. Studien är dock en kartläggning av en mängd olika genuttryck och det som relaterar till figurerna 4A och 6A saknar enligt Expertgruppens bedömning betydelse för studiens samlade konklusion, vilket [REDACTED] också uttrycker. Resultat som relaterar till figur 4A har man i viss mån kunnat upprepa – större membran-expression – men inte fullt ut för cytosoldelen. Författarna har därtill medgett att fel bilder använts i ett par fall. Expertgruppen menar dock att felen inte har någon avgörande betydelse för studiens samlade konklusion. Enligt Expertgruppens bedömning är det också svårt att fastslå att felen uppkommit uppsåtligt eller genom grov oaktsamhet. Det saknas anledning att anta att man skulle förfalska ett delresultat som inte har någon stor betydelse för studiens samlade konklusion. Även om allvarlig kritik bör riktas mot författarna, i synnerhet första och sista författaren, för slarv med arkivering och användning

av bildmaterialet och för brister i korrekturläsning, så finner Expertgruppen inte att felen är av en så allvarlig natur att de utgör oredlighet i forskning.

I artikel 5 bedömer [REDACTED] att det otvetydigt har förekommit bildmanipulation i figurerna 1A och 1C. [REDACTED] bedömer att felen i figurerna 1A och 1B saknar betydelse för studiens resultat medan felet i figur 1C möjligen skulle kunna påverka studiens resultat. Bild 1C var en del av underlaget för påståendet att LBD antikroppen reagerade med östrogen receptor beta. Evidens för detta fanns även i bilderna 1A och 1B och, vad som kanske är mer viktigt, i bild 1D som utfördes på den preparation som även användes i samband med DNA-bindningsstudier. Det är enligt Expertgruppen därmed inte klarlagt att felen haft någon avgörande betydelse för studiens resultat. Detta innebär också att det inte finns några starka skäl att anta att felen begåtts med uppsåt. Även avseende artikel 5 finns anledning att rikta allvarlig kritik mot slarv i forskningen men inte av en sådan grad att det utgör oredlighet i forskning.

I artikel 7 har bilden i Figur 10a manipulerats genom att man har klippt och klistrat från olika delar av originalfilmen. Banden som ska representera data från en mus visar således band från flera möss. Detta förfaringssätt innebär att artikelns slutsatser kan ifrågasättas. I ett inkommet svar hävdas att misstaget har rättats och att resultatet i princip visar samma resultat som tidigare. [REDACTED] uttrycker tvivel om denna slutsats, särskilt då signifikansnivån ändrats. Även om Expertgruppen delar detta tvivel är det, som också uttrycks i svaromålen, de kvantitativa beräkningarna som visualiseras i Figur 10b, inte bilderna i Figur 10a, som har störst tyngd i relation till artikelns konklusioner. Liksom för artiklarna 3 och 5 ska allvarlig kritik riktas mot felaktiga figurer och inkorrekta beräkningar i artikel 7. Expertgruppen ser dock inga starka skäl att ifrågasätta studiens huvudkonklusioner varför det saknas anledning att anta att felen begåtts uppsåtligt eller av grov oaktsamhet. Enligt Expertgruppen kan oredlighet i forskning därmed inte heller beläggas i relation till artikel 7.

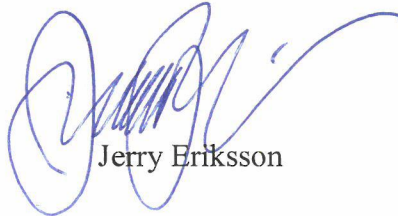
Sammanfattningsvis konstaterar Expertgruppen att även om allvarlig kritik ska riktas mot flera av de felaktigheter och misstag som behåftar artiklarna, så kan det inte anses klarlagt att bristerna är av det slaget att de utgör oredlighet i forskning.

Expertgruppen noterar att det sammantagna intrycket är att den forskningsmiljö som funnits inte tycks ha haft en god forskningssed som norm där ansvar har tagits för att introducera nya forskare i ett i alla delar sunt vetenskapligt förhållningssätt. De bristande rutiner som uppmärksammats i samband med granskningen av ärendet har sannolikt bidragit till att slarv har förekommit. Även om flera av de felaktigheter som uppmärksammats har varit svåra att upptäcka är det anmärkningsvärt att, såsom [REDACTED] gör, skylla på en allmänt stressig situation. Detta vittnar om ett nonchalant förhållningssätt till det viktiga uppdraget som forskningsledare.

Ärendet är därmed slutbehandlat från Expertgruppens sida.

Detta yttrande har beslutats av Jerry Eriksson (skiljaktig), ordförande, Aleksander Giwerzman, Lena Halldenius, Holger Luthman, Jack Lysholm, Elisabeth Rachlew (skiljaktig) och Göran Sandberg. Vid den slutliga handläggningen av ärendet har dessutom närvarat ersättarna Per Carlbring, Sofia Feltzing och Björn Petersson, kanslichefen Jörgen Svidén samt administrativa sekreteraren Eva Kaaman Modig.

För Expertgruppen för oredlighet i forskning



Jerry Eriksson

Skiljaktig mening

Jerry Eriksson och Elisabeth Rachlew är skiljaktiga mot beslutet och anför följande:

Vi gör en annan bedömning än majoriteten av expertgruppen av artiklarna 3, 5 och 7 och kommer därför också till en annan slutsats i frågan om oredlighet i forskning. Vår bedömning framgår av det följande.

I artikel 3 är det oomtvistat att det skett en duplicering av banden i Figurerna 4A och 6A. I sin replik har [REDACTED] hävdade att nya experiment bekräftat ursprungliga slutsatser. Enligt [REDACTED] saknas stöd för detta påstående. Användandet av duplicerade band bidrar till att starkt ifrågasätta de resultat som presenteras i artikeln. [REDACTED] hävdar på sin sida att hon i sin granskning av korrektur fokuserat på tekniska detaljer, vilket gjort att hon enbart sett förändringarna i Figur 4. Vi delar [REDACTED] bedömning att samtliga aspekter måste beaktas vid granskning av tryckfärdigt manuskript och att en av de viktigaste kvalitetskontrollerna är just de olika figurernas integritet. Författarna har medgett att fel bilder använts i ett par fall. Vi menar att den omständigheten att felen inte har någon avgörande betydelse för studiens samlade konklusion inte har någon avgörande betydelse för frågan om oredlighet. Det har skett en duplicering av band och de misstagen är av en sådan svårighetsgrad att det kan vara oredlighet i forskning. Det framgår av såväl det som [REDACTED] anför som av svaren från de inblandade forskarna att det har funnits brister i forskarmiljön med bl.a. bristande rutiner som följd. Det har bidragit till att slarv förekommit. När det gäller frågan om dupliceringen skett uppsåtligt eller genom vårdslöshet uttalar [REDACTED] att "it is less likely to be caused by honest mistake". Om det således inte kan fastslås att dupliceringen skett genom uppsåt kan det med hänvisning till det som framkommit om bristerna i forskarmiljön i vart fall konstateras att det är fråga om slarv på den nivå att det är att anse som grov oaktsamhet. Dupliceringen utgör därmed enligt vår mening oredlighet i forskning enligt Expertgruppens definition.

I artikel 5 konstaterar [REDACTED] att det otvetydigt har förekommit bildmanipulation i Figurerna 1A och 1C. Det saknas anledning att anta att detta skett genom misstag, bl.a. då det kan ha påverkat studiens resultat på ett förskönande sätt. I artikels text har detta inte heller getts någon förklaring. Enligt vår bedömning är detta så allvarligt fel att det kan utgöra oredlighet i forskning. När det gäller frågan om misstaget skett uppsåtligt eller genom grov oaktsamhet gör vi samma bedömning som vi gjort när det gäller artikel 3.

I artikel 7 har bilden i Figur 10a manipulerats genom att man har klippt och klistrat från olika delar av originalfilmen. Banden som ska representera data från en mus visar således band från flera möss. Detta förfaringssätt innebär att artikelns slutsatser starkt kan ifrågasättas. I inkommen replik från [REDACTED] hävdas att misstaget har rättats och att resultatet visar i princip samma resultat som tidigare. [REDACTED] uttrycker tvivel om denna slutsats, särskilt då signifikansnivån ändrats. Vi delar detta tvivel. Även om det som majoriteten av Expertgruppen anför saknas skäl att ifrågasätta studiens huvudkonklusioner anser vi att den använda metoden för att manipulera bilden är ett så allvarligt avsteg från god forskningssed att det är oredlighet i forskning. Den använda metoden medför också att det inte kan vara fråga om annat än en medveten bildmanipulation. Genom att manipulera med bilder såsom gjorts i artikeln har författarna gjort sig skyldiga till oredlighet i forskning.

Sammanfattningsvis anser vi att det har förekommit så grova avvikelser från god forskningssed att det i tre av de anmälda artiklarna – artiklarna 3, 5 och 7 – kan konstateras oredlighet i forskning.

Vad vi därefter har att ta ställning till gäller vem eller vilka som kan anses ha ansvar för den vetenskapliga oredligheten. I den frågan gör vi följande bedömning.

Expertgruppen har i tidigare yttranden anfört att det får anses som god vetenskaplig sed att de författare som reservationslöst godkänt manuskriptet iklär sig ett kollektivt ansvar för detta. Detta är också den hållning som All European Academies, ALLEA, har (European Code of Conduct for Research Integrity). Om en vetenskaplig artikel anses vara behäftad med så allvarliga brister att vetenskaplig oredlighet kan konstateras, faller således ansvaret i dessa fall på samtliga medförfattare. Vi vidhåller denna bedömning.

Även om samtliga medförfattare bär ansvar för eventuella oegentligheter i en artikel så vilar ansvaret olika tungt på författarna.

I artikel 3 har [redacted] och [redacted] ett särskilt ansvar såsom korresponderande författare. Även [redacted], vilka tillsammans med [redacted] står som ansvariga för skrivande, manusgranskning och/eller revision av manuskriptet, får anses ha ett särskilt tungt ansvar.

I artikel 5 saknas en noggrannare beskrivning av vars och ens bidrag varför ansvaret bör delas av samtliga medverkande författare. [redacted] bär som corresponding author ett särskilt ansvar. Samma bedömning gäller artikel 7, där [redacted] bär ett särskilt ansvar såsom sisteförfattare.

Avslutningsvis instämmer vi i det som majoriteten anger i sitt avslutande stycke om det sammantagna intrycket om den aktuella forskningsmiljön och det nonchalanta förhållningssättet.