

Til rektoratet og styret ved NMBU

### **Om videre oppfølging av saken om forskningsfusk ved NMBU Veterinærhøgskolen**

Vi viser til oppslagene i forskning.no fra den 3. mai og framover, og til tidligere kontakt om denne saken.

Som umiddelbar oppfølging av omtalen i forskning.no sendte vi tre varslerne ut e-poster til ansatte på Veterinærhøgskolen, med de mest sentrale dokumentene som vedlegg. Vi legger ved kopi av disse e-postene, med vedleggene. Vi spredde dette fordi vi mener saken angår alle ansatte ved fakultetet, og vi ønsket å gi våre kolleger mulighet til selv å sette seg inn i sakens fakta og gjøre seg opp sin egen mening.

I artiklene forskning.no skrev om saken, la journalistene vekt på at de andre artiklene i Leon Cantas avhandling, utover den omtalte artikkel 5, aldri er blitt vurdert ordentlig med hensyn på mulige uregelmessigheter - til tross for gjentatte henstillinger om å gjøre det, blant annet fra NVHs UFE i 2013. Dette synspunktet er vi enige i. Spesielt mener vi det er maktpåliggende å se kritisk på to artikler: Artikkel 2 («Impact of antibiotic treatments on the expression of the R plasmid *tra* genes and on the host innate immune activity during pRAS1 bearing *Aeromonas hydrophila* infection in zebrafish (*Danio rerio*)»), som ble publisert i BMC Microbiology i 2012; og artikkel 4 («Impact of antibiotic treatments on the expression of the *tra* genes and on the host innate immune gene activity during SXT element bearing *Aeromonas salmonicida* infection in Atlantic salmon (*Salmo salar* L.)»). Den siste artikkelen er etter det vi kjenner til ennå ikke publisert internasjonalt.

Disse to artiklene presenterer begge resultater som tilsynelatende støtter den samme hypotesen som de uriktig framstilte CRP-resultatene i artikkel 5 gjorde: *At effektiv antibiotika-behandling i seg selv kan gi en sterk stimulans av det uspesifikke immunforsvaret, hos dyr.* Denne hypotesen var og er overraskende, og tilsynelatende i strid med anerkjente oppfatninger og med daglige kliniske erfaringer, både i veterinær- og humanmedisin. Nettopp derfor framsto disse resultatene som interessante. Funnene er potensielt vitenskapelig viktige, *hvis de er reelle.* I spegris-artikkelen viste det seg som kjent at de ikke var det.

Fra et vitenskapelig synspunkt er derfor det viktigste i denne saken *fare for at NMBU har bidratt til å spre en ny og tilsynelatende viktig påstand om immunsystemets funksjon, som kan være basert på helt uriktig framstilling av vitenskapelige resultater.*

Ut fra denne bekymringen har vi etter beste evne sett på de presenterte resultatene som er mest relevante for spørsmålet, spesielt i artikkel 2, om forsøket på zebrafisk (vedlagt). Den viktigste figuren i denne sammenhengen er figur 5 på s. 7, som angivelig viser ekspresjon av genene for fire faktorer i immunforsvaret, målt på tarmvev fra zebrafisken. Gruppene er behandlet med ulike antibiotika/ ulike doser, hvorav den helt til høyre (Flumequine 2 µg/ml) er den forventet

effektive mot infeksjonen. På bakgrunn av erfaringene med artikkelen om spegrisforsøket er det noen trekk ved figur 5 i denne zebrafisk-artikkelen som er urovekkende for oss:

- *Mønsteret* i fordelingen av genekspresjons-utslaget for de ulike genene er *helt likt*, fra behandlingsgruppe til behandlingsgruppe: Med sterkest utslag for IL 1 $\beta$ , deretter IL 8, så TNF  $\alpha$ , og til slutt C3. At hovedmønsteret skulle være omtrent det samme fra gruppe til gruppe er kanskje ikke overraskende, men disse søylegruppene ser ut som forlengete kopier av hverandre. Det er overraskende, om de er basert på reelle data.
- De angitte variasjonene på hver søyle i diagrammet er gjennomgående små, noe som indikerer lite variasjon i resultatene, innad i de enkelte behandlingsgruppene. I følge Materials and methods er resultatene for hver gruppe basert på *3 gjentatte forsøk, med bare 2 fisk i hvert forsøk*. Altså en samlet n på 6, pr gruppe. På denne bakgrunn er de konsistent lave variasjonene overraskende, for oss.
- I figur 5 er utslagene angitt i forhold til gjennomsnittlig utslag i placebo-gruppa (infisert, men ikke behandlet). I figur 2 er utslagene i placebo-gruppa igjen angitt i forhold til gjennomsnittlig ekspresjon av de fire genene hos kontrollfisk (ikke infisert). Enkel multiplikasjon viser da at det høyeste utslaget (IL 1 $\beta$  i Flumequine 2  $\mu$ g/ml-gruppa) er angitt til å være ca  $200 \times 100 = 20\,000$  ganger høyere enn i kontrollfiskene. Så store forskjeller er kanskje ikke umulige i genekspresjons-data, men det gjør det enda mer påfallende at den angitte *variasjonen* i utslagene på de høyeste søylene ikke er større.
- De oppgitte *statistiske signifikansene* for forskjeller mellom de fire siste gruppene (der det er funnet positivt utslag ifht placebo) og den gruppa der det ikke er det, er nesten konsekvent svært sterke, med  $p < 0.001$ . Det framstår også overraskende, i et forsøk med såpass begrenset materiale.

Dette var en del av bakgrunnen for at vi oppfordret forskning.no til å spørre etter originaldataene for denne artikkelen, spesielt for genekspresjons-studiene. Journalistene i forskning.no fikk da opplyst fra Leon Cantas at *ingen* av disse dataene kunne legges fram, fordi det eneste stedet de hadde vært lagret, var på en bærbar datamaskin og/eller en minnepinne, som gikk fullstendig tapt ved en bilulykke. Vi antar det slår de fleste at denne forklaringen er nokså lite troverdig. Vi vil oppfordre rektoratet og styret til å avklare med Cantas om dette også gjelder originaldataene for artikkel 4, på laks.

Etter vårt syn framstår det nå som en reell mulighet at de presenterte resultatene i artikkel 2 og 4 som tilsynelatende viser en tilsvarende stimulerende effekt av effektiv antibiotika-behandling på det uspesifikke immunforsvaret som de uriktige CRP-resultatene i artikkel 5, også er fiktive.

Denne situasjonen er etter vårt syn åpenbart alvorlig for NMBU som universitet, særlig med hensyn på artikkel 2, som er internasjonalt publisert i BMC Microbiology.

Når det angis at grunnlagsdataene er gått tapt og ikke lenger eksisterer, så er det vanskelig å bevise noe som helst. Samtidig tror vi det er vesentlig for universitetets anseelse at en gjør det som er mulig for å bringe klarhet i spørsmålet.

Vi har kommet fram til to forslag, som vi ber rektoratet og styret om å overveie:

1. NMBU informerer redaksjonen i BMC Microbiology, og gjør oppmerksom på at forfatteren på forespørsel ikke har kunnet legge fram noen originaldata for resultatene i zebrafisk-artikkelen, og at en tilsynelatende tilsvarende effekt på det uspesifikke immunforsvaret i et oppfølgingsstudie på spegris har vist seg å være uriktig og i strid med dokumenterte originaldata. Vi tror en slik informasjon til redaksjonen er helt nødvendig, og bør gjøres av universitetet så snart som mulig. Kunnskapen om disse forholdene er nå uansett offentlig i Norge, og den vil trolig nå redaksjonen i BMC Microbiology via andre kanaler, om den ikke kommer fra NMBU.
2. NMBU tar initiativ til å gjøre et gjentatt forsøk på zebrafisk, med særlig vekt på studiet av genespresjoner for faktorene i det uspesifikke immunforsvaret. Forsøket bør legges nærest mulig opp til det beskrevne forsøket i artikkel 2, men utføres av uavhengige forskere.

Forsøk på zebrafisk er ikke veldig kostbare. Resultatene i et slikt gjentatt forsøk kan naturligvis ikke forventes å bli identiske med resultatene i det opprinnelige forsøket. Men ettersom de rapporterte forskjellene mellom ekspresjonsresultatene i artikkel 2 er så store som de er, er det grunn til å anta at et gjentatt forsøk vil kunne gi en god indikasjon på om de rapporterte resultatene er reelle eller fiktive.

Med vennlig hilsen

Tore Sivertsen

Tidl. førsteamanuensis ved NMBU Veterinærhøgskolen, medforfatter på artikkel 5 i Leon Cantas sin avhandling.

Gjermund Gunnes

Professor ved NMBU Veterinærhøgskolen, medforfatter på artikkel 5 i Leon Cantas sin avhandling.

Per Einar Granum

Professor emeritus og tidligere prodekan ved NMBU, i 2013 instituttleder og leder av Leon Cantas sin disputas.

Liste over vedlegg:

Kopi av Cantas et. al., BMC Microbiology 2012. (Artikkel 2 i Leon Cantas' avhandling 2013).

Kopi av e-poster til ansatte ved NMBU Veterinærhøgskolen, datert 03.05/ 07.05 2019.

Vedlegg til e-post til ansatte ved NMBU Veterinærhøgskolen, 07.05.19; nummerert som «Vedlegg 1-7».