

**Report of the LUMC Committee on
Scientific Integrity, on its investigation
of a possible breach of scientific
integrity by Dr M. Fousteri**

Leiden, 1 September 2015

List of contents

1 Introduction

- 1.1 Preamble*
- 1.2 Charge of the Committee*
- 1.3 Committee activities*
- 1.4 Admissibility*
- 1.5 Hearings*

2 Findings

- 2.1 Origin of the data*
- 2.2 Investigation of the publications and related data*
- 2.3 Origin of the irregularities*
- 2.4 Investigation of the department*

3 Conclusions

4 Recommendations to the LUMC Board of Directors

- Appendices:**
- I. Letter Board of Directors, dated 20-11-2014*
 - II. List of investigated publications*
 - III. LOWI advice (LOWI advies 2014, nr 12)*
 - IV. List of interviewed individuals*
 - V. Report of Hoffmann Bedrijfsrecherche*
 - VI. Overview of findings in the figures in the publications*

1. Introduction

1.1 Preamble

Because the investigation concerns a foreign citizen who does not speak Dutch, this report is written in English.

1.2 Charge of the Committee

The Board of Directors of the Leiden University Medical Center (LUMC), hereafter ‘the Board’, has charged the Committee on Scientific Integrity (Commissie Wetenschappelijke Integriteit, CWI), hereafter ‘the Committee’, to reopen the investigation into possible breaches of scientific integrity (scientific misconduct) within the NER-group (Nucleotide Excision Repair) of the Department of Toxicogenetics (since 2014 part of the Department of Human Genetics) by Dr M. Fousteri. This investigation follows that of a previous ad hoc committee, and an appeal at the National Board for Research Integrity (Landelijk Orgaan Wetenschappelijke Integriteit, LOWI), that had advised to reopen the case, and include information that was not available at the beginning of the first investigation. The charge from the Board of Directors is appended to this report (Appendix I).

The Committee follows its own investigative agenda guided by the Regulations Scientific Integrity (Regeling Wetenschappelijke Integriteit LUMC), which is in accordance with guidance from the Dutch universities (VSNU: Nederlandse Gedragscodes Wetenschapsbeoefening 2004, 2012), Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences (KNAW: Notitie Wetenschappelijke Integriteit, 2001) and of the EU European Science Foundation (ESF: The European Code of Conduct for Research Integrity, 2011). These regulations were established in 2013 and made public on the intranet (Albinusnet) of the LUMC. In its actual activities the Committee is guided by the Standard Operating Procedure Scientific Integrity (‘SOP Wetenschappelijke Integriteit’, version 30 March 2015), made public on the Albinusnet (albinusnet.lumc.nl/rep/1090/att/150330023358219.doc). According to this protocol, scientific misconduct is defined as one or more of the following:

- a. falsification of data (‘het vervalsen van gegevens’)
- b. fabrication of data (‘het fabriceren van valse gegevens’)
- c. withholding of data (‘het heimelijk achterhouden van gegevens’)
- d. the entering of fictive data (‘het invoeren van fictieve gegevens’)
- e. on purpose use of inappropriate statistical methods to achieve different conclusions than justified by the data (‘het opzettelijk verkeerd gebruik van statistische methoden om andere conclusies te bereiken dan de gegevens rechtvaardigen’)
- f. on purpose wrongful interpretation of results and conclusions (‘het opzettelijk verkeerd interpreteren van resultaten en conclusies’)
- g. plagiarism of results or publications of others or acting as an author without justification or purposefully leaving out other authors (‘plagiaat van resultaten of publicaties van anderen of het zich ongerechtvaardigd voordoen als auteur of medeauteur of het opzettelijk weglaten van andere auteurs’)
- h. acting unacceptably inaccurate in performing research (‘het onzorgvuldig te werk gaan bij het verrichten van onderzoek’)
- i. theft of intellectual property (‘diefstal van intellectueel eigendom’)

The Committee set out with six aims:

- 1) to determine whether a breach of scientific integrity had occurred, and if so, how serious this was;
- 2) whether such a breach of scientific integrity was committed by the defendant;
- 3) to cleanse, if necessary, the scientific literature;
- 4) to investigate external factors that could have contributed to a breach of scientific integrity;
- 5) to make recommendations for education and prevention;
- 6) to assess whether individuals had been harmed by the breaches of scientific integrity.

The report of the Committee, once it is accepted by the Board of Directors, will be made public. The Committee has included two ad hoc members for this investigation, because of their expertise in this specific research field. For this investigation, the Dean is pro forma complainant, and Dr M. Fousteri the defendant.

The Committee was constituted as follows:

- Prof. dr F.R. Rosendaal, Clinical Epidemiology, LUMC (chairman)
- Prof. dr P. ten Dijke, Molecular Cellbiology, LUMC
- Prof. dr R.A.C. Roos, Neurology, LUMC
- Prof. dr D.P. Engberts, Ethics and Law, LUMC
- Prof. dr P.H. Reitsma, Experimental and Molecular Medicine, LUMC (member ad hoc)
- Prof. dr J. Brouwer, Chemistry, School of Mathematics and Natural Sciences (WN) (member ad hoc)
- Mrs A.E. Hoeksema, director Governmental and Legal Issues, LUMC (advisor)

Prof. Reitsma and Prof. Brouwer were the members added to the Committee. Administrative support was provided by Mrs Y.T.R. Mees ten Oever, Research Directorate, LUMC.

1.3 Background

On 20 June 2011, Prof. dr L.H. Mullenders, at that time head of the Department of Toxicogenetics, reported a suspected breach of scientific integrity by a former employee, Dr M. Fousteri, to the Dean. This complaint was filed two months after a PhD fellow and technician had presented him with information on possible data manipulation. The Dean subsequently formed an ad hoc committee led by Prof. dr F. Koning (hereafter called 'ad hoc committee') to investigate the complaint, which was laid down in what became labelled as 'Dossier Juli 2011'. This file was a collection of data, presentations, and figures compiled by S. Lagerwerf and H. Kool, respectively the PhD fellow and the technician. This ad hoc committee focussed on the two published articles (3,4)(numbers refer to Appendix II with the full references) and hitherto unpublished material that was collected for a meeting presentation, which formed the content of the complaint. After hearing a limited number of individuals, including Dr M. Fousteri, the ad hoc committee reported on 8 March 2013 that they had found evidence of irregularities in two publications (3,4). The defendant had admitted having manipulated the data in one figure in one publication (4), which admission later was retracted. The ad hoc committee concluded that due to manipulations the results might be unreliable. They could not find definite evidence to pinpoint who had manipulated the data.

The Board informed the defendant by letter of 15 March 2013, which led to some correspondence, after which the Board informed her on 10 January 2014 about the ad hoc committee's final conclusion that irregularities were present in two papers for part of which she accepted the responsibility.

However, the final conclusion, as reported by the Board to the defendant, was that there was no definite proof of a breach of scientific integrity by the defendant, given the complexity of the research and the lack of evidence pinpointing who was responsible for the other irregularities. The ad hoc committee also considered it relevant that senior co-authors of the publications expressed their continued belief in their scientific validity.

An appeal at LOWI (Landelijk Orgaan Wetenschappelijke Integriteit) was filed on 17 February 2014 by the former PhD student, S. Lagerwerf, amongst others arguing that additional materials that had been offered to the ad hoc committee during its investigation should have been investigated too, as well as information pertaining to unpublished research results, rather than only two publications. After studying the documents and a hearing for all involved in which data were shown, amongst others from the personal computer at the LUMC of the defendant, the LOWI wrote on 11 December 2014 to the Board that the irregularities appeared substantial and severe, and should be investigated in a more extensive investigation than by the ad hoc committee, in particular also including the publications of 2006 and 2007 of Dr Fousteri (1,2), as well as materials from the personal computer of the defendant. If possible, an investigation should determine whether the defendant had stored these data on this personal computer. Of note, the LOWI expressed the opinion that malversations in unpublished material did not constitute a breach of scientific integrity. The summary of the LOWI advice (LOWI advies 2014, nr 12) is made public on its website (<http://www.lowi.nl/nl/bestanden/LOWIadvies2014nr12.pdf>), and appended to this report (Appendix III).

1.4 Activities of the Committee

The Committee has followed the Standard Operating Procedure Scientific Integrity ('SOP Wetenschappelijke Integriteit', version 30 March 2015). According to this protocol, admissibility of a complaint has to be investigated first, and reported to the Board. Subsequently, the Committee has made extensive investigations to come to a conclusion and recommendations. To this effect, the Committee has received information from the Department of Human Genetics, including lab journals and films of experiments, as well as the hard disk from the personal computer of the defendant, and studied these materials in combination with the documentation of the ad hoc committee, the LOWI and five publications (1-5). The general aim was to obtain an answer to the questions posed under 1.2 by all possible means. The Committee, in accordance with the advice of LOWI, did not involve itself with unpublished material, but did include all publications that could help to come to a conclusion, including publications for which experimental work was done in Leiden, but also before and after. The general approach was to reconstruct a publication from primary data to the publication in the public domain. The Committee has spoken to individuals who were closely involved, such as former PhD students, technicians, supervisors and co-authors, as well as co-workers of the former Department of Toxicogenetics who were not directly involved. All hearings were in person, except with individuals (other than the defendant) who resided abroad. The purpose of these hearings was firstly to determine how the experiments were done and how and by whom the publications were prepared, and secondly to obtain a view on the atmosphere at the department, the intercollegial relations and the standards with regard to integrity.

The Committee has submitted its prefinal report to the Board of Directors on 10 July 2015. This has subsequently been sent to the defendant for comments. These have been received on 10 August 2015 and have not led to changes to the report. The prefinal report has also been made available to the

former head of the Department of Toxicogenetics and the appellant at the LOWI, whose comments have led to a few small changes, not related to the conclusions and recommendations.

1.3.1 Admissibility

The Committee has concluded that the complaint was admissible based on the results of the investigation by LOWI as reported in the LOWI's advice of 11 December 2014, and has informed the Board of this on 17 December 2014. The most relevant aspect for admissibility was that additional information on publications and other data were submitted to the LOWI that had not been investigated before at the LUMC.

1.3.2 Hearings

Between 9 January and 5 June 2015 the Committee held hearings with two former PhD students, three technicians, four group leaders, the former department head (also group leader of the so-called NER-group), a co-author, the current department head, and the defendant. The Committee chairman held telephone conversations with one former PhD student and two senior authors all residing abroad, in some cases followed by communications by e-mail. Two former PhD students, all working in collaborating departments at the time and now residing abroad were contacted by e-mail. A list of those who were heard is appended (Appendix IV) to the report.

2. Findings

2.1 Origin of the data

The data on the USB stick presented at LOWI and the hard disk have been investigated by Hoffmann Bedrijfsrecherche (an external company specialised in forensic research), and were found to be identical (Appendix V). According to the hearings of department employees this hard disk contained data that were entered by the defendant, which was not denied by her. It appeared not technically possible to retrieve actual login data from the LUMC informatics system, given the time that had passed. For all publications except one it was possible to relate original data from laboratory journals, and the powerpoint figures that were still available and that had been shared with co-authors and the journals, to the data presented in the figures. These powerpoint figures containing several of the irregularities below, originated from the hard disk that contained files saved on it by Dr Fousteri in the LUMC, as well as presentations she provided this and the previous committee during their investigations. For one publication (1) no laboratory journals were available, and all findings relate to the publication itself. The findings are given in detail under 2.2, where the numbers refer to the item numbering in Appendix VI.

2.2 Findings with regard to the publications

1. Fousteri et al., 2006.

0. Duplication of Fig. 1C CSA, right two lanes (normal) and Fig. 1B CSB, soluble fraction, right two lanes.

1. Duplication of Fig. 1D RNAPIIo, pellet blot and Fig. S2C RNAPIIo blot.

2. Duplications of part of Fig. 1D and Fig. S2D.

3. Duplications of part of Fig. 1B and Fig. 2SA.

4. Duplications of part of Fig. 1D and Fig. S2A.
5. Duplications of part of Fig. 2A and Fig. 4A.
6. Reuse of part of Fig. 3D top panel in Fig. 3E top panel.
7. Possible duplication of images in Fig. 3A top panel and Fig. 5A top panel.
8. Duplications of part of Fig. 3D and Fig. 5C.
9. Fig. 4D. CSB Panel appears put together in an unusual way.
10. Fig. 5C. P300 panel, bands in untreated normal and untreated CS-A cells appear to be identical (mirror image).
11. Fig. S2C and S2D, CSB panels are the same, albeit with different exposure.
12. Fig. S2C and S2D, RPA panels are the same, albeit with different exposure.
13. Fig. S2C and S2D, XPF panels are the same, albeit with different exposure.
14. Fig. S2A and S2B, CSB panels appear the same.
15. Fig. S2C and S2D, RPA panels are the same, albeit with different exposure.
16. Fig. S2A, lanes 1 and 4 are duplicated.
17. Fig. S2A and Fig. S2B top panels are duplicated.
18. Fig. S2D, duplication of two adjacent bands.
19. Duplication of Fig. 5C (Fousteri et al, 2006) in Fig. 4A (Moser et al., 2007).

2. Moser et al., 2007.

20. Fig. 4B bands in XPG blot are the same as XPG blot aspecific band of ChIP exp 24-04-2006.
21. Fig. 4B, pold signals correspond to lig3 blotting results.
22. Fig. 4B. XRCC1 signals correspond to XPA results in ChIP exp 24-04-2006.
23. Fig. 4B PCNA signals may correspond to PCNA blotting results Chip 20-02-06.
24. Fig. 4B bands in XPA blot are the same as XRCC1 signals of ChIP exp 24-04-2006.
25. Possible duplication of Fig. 5C (Fousteri et al) in Fig. 4A (Moser et al.); mirror image.

3. Anindya et al., 2010

26. Fig. 5 CsB controls (In Fig. 5A and Fig. 5C identical) are clearly from experiment ChIP 10-08-2009. All other signals in Fig. 5A, 5B and 5C are clearly not derived from this experiment.
27. RNAPolIII signal in Fig. 5A is derived from ChIP Maria 3 (present in our files).
However it has been flipped left/right and the empty marker lane is used as negative control for wt cells.
28. The H2A signal from Fig. 5A and 5C is the RPA signal from blot Maria 3 (present in our files).

4. Ogi et al., 2010

29. Fig. 1D: RPA signal is clearly derived from ChIP 22-10-2007 and is in reality the XRCC1 signal (this gel is in our files).
30. Fig. 1G: RPA signal is also derived from ChIP 22-10-2009 and is in reality the XRCC1 signal from a PCNA ChIP and certainly not a pol kappa ChIP as stated. (The original film is in our files).
31. Fig. 1G: Pol delta signal is clearly derived from gel 29-10-07 but flipped vertically and is not +/- UV but +UV/+UV+Hu-AraC. (The original film is in our files).
32. Fig. 1H: Pol kappa signal is clearly derived from ChIP 30-07-07 which is an PCNA Chip and not as stated a XRCC1 ChIP 9. (The original film is in our files).

5. Theron et al., 2005

33. Fig. 7: Duplication of a band indicating RNAPIIa in two different experiments (5 versus 2,5 J/m² and 24 h versus 0 time point).

34. Fig. 7: Duplication of a band indicating RNAPIIa in two different experiments (one 5 and another 2.5 j/m² treatment).

Note: most of the irregularities in the figures concerned parts of figures that had been moved to other figures, in the same or other publications, where in some cases they were changed in appearance by mirroring the blot or changing the background brightness, and in several instances these were results from completely different experiments. Moreover, several times the same results (blots) were shown in a figure as representing different proteins. In cases where the experts were not totally convinced the figures were indeed identical, this is presented as 'possible'.

For several of the irregularities, the Committee sought external objective confirmation of its findings. This was done by foreign external experts who regularly use a manual based photoshop action as recommended by the Office of Research Integrity (ORI, USA), to which one of the publications (1) was submitted (see <https://ori.hhs.gov/forensic-tools>). Without any prior information on the findings of the Committee, they detected the same irregularities the Committee had found. When co-authors were confronted with the findings, both a senior co-author from another institution and the former head of the department of Toxicogenetics, who was at the time also group leader of the NER-group, concluded that the 2006 publication (1) contained serious and unacceptable manipulations. The former department chairman also commented on the unpublished figures that were constructed for a meeting presentation and subject of the investigations of the previous committee as being clearly fraudulent.

2.3 Origin of the irregularities

During the hearing, Dr Fousteri admitted that she had manipulated the data. In a few instances she contested whether the irregularities were indeed irregularities, while in the vast majority she either said that these were mistakes or that these had been done on purpose to make a figure look better. She maintained that in all instances the figures corresponded to the scientific truth, i.e., the results of other experiments. Concerning the Supplementary Figure 2 in the 2006 publication (1), initial experiments had indicated to her that EtBr/DNA had no effect on protein-protein interaction identified by ChIP (these results are not available). She could not remember how this Figure was made, which appears to have been constructed with parts of various previous experiments. She argued that the section head was aware of these adjustments and had condoned them, and that she had acted according to the prevailing standards in the department. The reason for the manipulation of the figures was on the one hand pressure to finish a revised version of a publication – this refers to the 2006 publication (1) –, but also because, she argued, it was common practice to use parts of different experiments to construct a figure, which was acceptable as long as the figure depicted the findings as found in other experiments. In her rebuttal to the prefinal report she reiterated this position.

2.4 Investigations of the department

From the hearings of the various current group leaders it became clear that the former Department of Toxicogenetics had five sections that operated almost completely independent. Discussions of

primary data took place in these separate groups, of which the so-called NER-group was one. There were presentations of work in progress to the whole department, but this did not include the presentation or discussion of primary data, but rather was done with the use of complex figures as also found in the publications. The group leaders formed the Scientific Committee of the department that met on an irregular basis, without a clear mandate, and without taking minutes. The atmosphere in the department was described by most as pleasant and unthreatening. The NER-group was led by the chairman of the whole Department of Toxicogenetics. None of the other group leaders was aware of any controversies or suspicions surrounding the publications of Dr Fouteri, until this was reported by a PhD fellow and a technician in 2011. The head of the department reported the accusation in the departmental Scientific Committee, where it was shortly discussed, during one session. The Committee has focussed on the way of working in the NER-group. Several of those heard, including the former head of the group, described that Dr Fouteri after she came to Leiden in 2002, who had previously been a post-doc in Brighton (UK), rapidly developed into an independent researcher. She led a small subgroup in the NER-group, which operated largely autonomously, without much supervision from the NER group leader. Over time this led to strained relations between the group leader and Dr Fouteri, which eventually led to the composition of a signed agreement about future collaborations between Dr Fouteri and the head of the department when she left the LUMC in 2010.

The head of the department stated that he, due to this autonomous activity of the defendant, did not see original experimental results, and therefore did not oversee the construction of figures from these for publications and presentations. He states that he never even saw the Supplemental Figure of the 2006 publication (1), which was where most irregularities have been found by the Committee. Although he strongly condemned using results from completely different experiments in one figure, he felt it was acceptable to do an experiment in an identical fashion three times, and then construct a new figure out of the three experiments, as long as this represented the overall results.

3. Conclusions

The Committee concludes that serious breaches of scientific integrity have been committed by Dr M. Fouteri, while employed at the Leiden University Medical Center. Following the listing of scientific misconduct as given in 1.2, this falls under a. falsification of data and h. acting unacceptably inaccurate in performing research. With reference to the LUMC code of conduct for scientific integrity (Regeling Wetenschappelijke Integriteit LUMC) it is considered scientific misconduct to wilfully manipulate research results to make them look better. Given the large number of instances in which figures were manipulated, which took place in several publications over a period of several years, and which have grievously misled readers, the Committee concludes that this constitutes a serious breach of scientific integrity. The Committee concludes that several publications need to be retracted. The section in which the defendant worked lacked adequate supervision and administration, did not profess a sufficiently critical approach to experimental results and allowed that figures were constructed from several experiments. This explains some of the misconduct, but does not exonerate the defendant, since her malversations went much further than what was condoned, and moreover, according the LUMC Code of Conduct, a researcher is responsible for his or her own actions. It became clear to the Committee that since the events that it investigated took place, steps have been taken to amend the deficiencies that were present in some parts of the department by the current head of the Department of Human Genetics. Finally, several PhD students who worked in the department

did not complete their PhD, which at least in one case was directly related to the scientific misconduct by Dr Fousteri.

The Committee has found that in several published articles there were multiple instances of data manipulation, in which parts of figures were wilfully changed. In some cases it was clear that the true results were or may have been of a similar nature, in some they were not, or were not available. At least in one instance a Supplementary Figure has been constructed by cutting and pasting of other results and it does not represent results of experiments that were performed. In none of the publications were the figures accompanied by a legend suggesting anything else than that these were fair and true representations of single experiments, and therefore the Committee sees all these manipulations as breaches of scientific integrity, although not all equally serious. The defendant, Dr M. Fousteri, has admitted for most of the irregularities that were presented to her, that she had manipulated the figures either on purpose or by mistake. While it is conceivable that during the composition of a figure consisting of many blots mistakes occur, this process of composition between lanes using different parts of the gel without indication, as well as combining the results from different independent biological experiments in the same Figure, is a breach of scientific integrity in itself. The product of research activities, i.e., a publication in a scientific journal, should be transparent and give the reader a clear description of the methods that were used to obtain the results, enabling the reader to interpret the results and repeat the experiment, which replication and confirmation is a cornerstone of science. When figures are composed of the results of many experiments, and are transposed to show what may have been seen, should have been seen or what was seen in a less clear way, the reader is misled. It should be noted that the Committee has only been able to investigate a minority of the data that were presented in the publications, since in many instances primary data were lacking or not properly archived. The Committee did also not investigate unpublished data that were used in scientific presentations. Multiple instances of data manipulation have been found in all five publications that the Committee has investigated. These are clearly most numerous in two publications (1,2), which originated from the LUMC, that will need to be retracted. In two other publications the manipulations were less numerous (3,4), but still of a nature that the Committee believes retraction is in order. However, since these publications did not originate from the LUMC, which only provided part of the experiments, the Committee advises further action to be taken by the institutes in the United Kingdom, where the main responsibility for these publication lies. Finally, although not the result of acceptable practice, the irregularities in the fifth paper (5), for which the main responsibility also resided at another institution, led the Committee to suggest a correction to be sent to the journal in which the manuscript was published.

From the investigations of the Committee, it has become clear that the then Department of Toxicogenetics had several sections, which operated almost completely independently. The leaders of the other sections were therefore not aware, and could not have been aware, of the malversations until these were reported. The section in which Dr M Fousteri worked (the NER-group) was led by Prof. L. Mullenders, who was also chairman of the department. This was a group that worked independently from the other sections, and which was led by Dr M. Fousteri and Prof. L. Mullenders, who initially worked closely together. The claim of Dr M. Fousteri that the manner in which figures were constructed was condoned by the head of the section, was not supported by information from other section leaders, and referred to a way of working that was clearly not customary in the other sections of the Department. It is not possible that any of these irregularities or the reports thereof were fabrications by others to damage Dr Fousteri, since they were committed over a long period, during which not a single employee was continuously part of the group that worked with Dr Fousteri. It has

become clear, though, that within the section led by Prof. L. Mullenders, supervision was inadequate and proper administration and archiving of experimental results was often lacking. Moreover, the former section head Prof. L. Mullenders professed views in which data were expected to conform to untested biologic realities, which may have led to an atmosphere in which the construction of figures from several experiments could be considered as implicitly condoned. Finally, in the subgroup in which Dr Fousteri came to work it was allowed to construct figures from independent experiments with identical setup. This explains why she admitted to the manipulations, but qualified them as mistakes. While to some extent this practice exonerates her, it does not justify the large number of manipulations in several publications, over a period of several years.

The section in which Dr Fousteri worked had no uniform way of guaranteeing the integrity of research, and there was no protocol in which standards and procedures were described. Generally accepted archiving processes, such as keeping a laboratory journal, were not always followed, although some individuals did so meticulously. The head of the section could have been aware of this, and professed a belief in adequate archiving to the Committee, but has not enforced it. There was no policy with regard to experimental validation of results, no critical discussion of the selection of primary data for inclusion in manuscripts. Generally, it seems the concept of falsification did not exist: hypotheses became biological truths, and experiments were considered successful when they confirmed the hypotheses. The Committee concludes that the lack of adequate procedures, and the lack of enforcing of generally accepted procedures, as well as a general uncritical attitude have contributed to the breaches of scientific integrity. The Committee has noted that since these events came to light the head of the Department of Toxicogenetics has retired, and the department has become part of the Department of Human Genetics. The head of this department has taken measures to assure scientific integrity throughout the department.

Several PhD students who worked in the Department's section led by Prof. L. Mullenders and Dr M. Fousteri did not complete their PhD, which in one case was directly related to the scientific misconduct reported here, as well as in unpublished experiments that have not been investigated by this Committee, and in one case was likely to be related to the way in which the leadership of the section operated.

4. Recommendations to the LUMC Board of Directors

1. that Dr Fousteri is informed by the Board of Directors that she has committed serious breaches of scientific integrity and will be handed a copy of this report.

2. that the following individuals and organisations receive a copy of this report:

- the complainant for the LOWI appeal
- the Board of Leiden University ('College van Bestuur').
- the former head of the Department of Toxicogenetics
- the head of the Department of Human Genetics.
- all current and former employees of the Department of Toxicogenetics who were heard by the Committee
- the chairman of Division IV
- the chairman of the LUMC Research Committee ('Vaste Commissie Wetenschap')
- the chairman of the Committee on Good Research Practices
- the chairman of the LUMC Medical Ethics Committee
- the National Board for Research Integrity (Landelijk Orgaan Wetenschappelijke Integriteit, LOWI)
- the current employer of Dr Fousteri
- all authors of the five publications that were investigated by the Committee
- the Boards of the Francis Crick Institute, Hertfordshire (UK) and the University of Brighton (UK)
- all organisations or institutions that provided funding for the experiments leading to the publications that were investigated by the Committee
- the Editors in Chief of Molecular Cell
- the Public Prosecution Office ('Openbaar Ministerie')

3. that two publications will be retracted:

- Fousteri M, Vermeulen W, van Zeeland AA, Mullenders LH. Cockayne syndrome A and B proteins differentially regulate recruitment of chromatin remodeling and repair factors to stalled RNA polymerase II in vivo. Mol Cell 2006; 23: 471-82 (+ Supplemental Data).
- Moser J, Kool H, Giakzidis I, Caldecott K, Mullenders LH, Fousteri MI. Sealing of chromosomal DNA nicks during nucleotide excision repair requires XRCC1 and DNA ligase III alpha in a cell-cycle-specific manner. Mol Cell 2007; 27: 311-323 (+ Supplemental Data).

4. that the Francis Crick Institute, Hertfordshire (UK) and the University of Brighton (UK) are urged to further investigate and to take appropriate action concerning the publications that originated from these institutions (3-5).

5. that the Dean, through the Committee on Research ('Vaste Commissie Wetenschap') or Committee for Good Research Practice, promotes education on archiving of laboratory results, with an assessment of the potential use of electronic laboratory journals, emphasises the importance of departmental scientific committees, and lists the dos and don'ts concerning the composition of figures from laboratory experiments.
 6. that the Dean investigates whether individuals have suffered unjustified detrimental effects to their career because of this case and if possible and so desired offers assistance in repairing such effects.
 7. that this report will be made public in full via intranet and internet.
-



LEIDEN UNIVERSITY MEDICAL CENTER

afdeling	Raad van Bestuur	aan	Commissie Wetenschappelijke Integriteit
postzone	H-01-Q		t.a.v. prof.dr. F. Rosendaal
afzender	P.C.W. Hogendoorn		
bezoekadres	Albinusdreef 2, 2333 ZA Leiden		
telefoon	071 526 3160	fax	071 524 8126
e-mail	a.e.hoeksema@lumc.nl		
onze referentie	2014.151 pcwh/mdf		
uw referentie			
datum	20 november 2014		
onderwerp			

Geachte heer Rosendaal,

In juni van het jaar 2011 heeft de Raad van Bestuur een klacht ontvangen van Prof. Mullenders inzake een vermoeden van de schending van wetenschappelijke integriteit door mw. Fouteri, voormalig medewerkster van het LUMC, thans werkzaam aan de universiteit van Athene.

Om deze klacht te onderzoeken hebben wij destijds een ad hoc Onderzoekscommissie ingesteld o.l.v. Prof. Koning. Deze commissie is, na diepgaand en langdurig onderzoek van een daartoe door Prof. Mullenders en zijn medewerkers (w.o. de aios mw. Lagerwerf) samengesteld dossier en hoor en wederhoor van betrokkenen tot de conclusie gekomen dat niet met volledige zekerheid te bepalen was de onregelmatigheden in het onderzoek, die de commissie heeft kunnen vaststellen, aan mw. Fouteri toe te schrijven waren.

De Raad van Bestuur heeft dit oordeel van de commissie overgenomen in haar besluit d.d. 10 januari 2014 en heeft mw. Fouteri, de heer Mullenders en mw. Lagerwerf laten weten dat er geen maatregelen tegen mw. Fouteri genomen zouden worden.

Mw. Lagerwerf heeft zich vervolgens bij brief d.d. 17 februari 2014 tot het LOWI gewend met een klacht. De klacht ging enerzijds over de lange duur van het onderzoek, maar ook over de uitkomst van het onderzoek. Het LOWI heeft afgelopen zomer zowel de heer Mullenders, mw. Lagerwerf als de Raad van Bestuur gehoord over de klacht. Mw. Fouteri was ook uitgenodigd, maar is niet verschenen. Zij heeft wel schriftelijk gereageerd.

Mw. Lagerwerf kreeg van het LOWI de gelegenheid nieuwe data op tafel te leggen, afkomstig van de harde schijf van de pc die waarschijnlijk door mw. Fouteri is gebruikt tijdens haar dienstverband met het LUMC. Volgens mw. Lagerwerf is het op grond van deze nieuwe data, die niet betrokken waren in het onderzoek van de Commissie Koning, duidelijk dat er gemanipuleerd is in het onderzoek van mw. Fouteri.

Het LOWI heeft het LUMC gevraagd te reageren op deze nieuwe data.



PoBox 9600, 2300 RC Leiden, The Netherlands

afdeling Raad van Bestuur
onze referentie 2014.151 pcwh/mdf
datum 19 november 2014
onderwerp

aan
pagina 2 van 2

De Raad van Bestuur heeft met behulp van het directoraat ICT vastgesteld dat de nieuwe data zeer waarschijnlijk afkomstig zijn van de harde schijf van mw. Fousteri. Daarna is contact gezocht met de voorzitter van het LOWI en is afgesproken dat het onderzoek heropend zal worden, om deze nieuwe data te laten beoordelen. Het LOWI zal in afwachting van de uitkomsten van dit onderzoek geen advies uitbrengen aan de Raad van Bestuur.

Omdat het LUMC sinds 2013 een vaste Commissie Wetenschappelijke integriteit kent, willen wij u vragen om het onderzoek naar mw. Fousteri te heropenen en na afloop van het onderzoek ons te adviseren.

Met vriendelijke groet,



Prof.dr. P.C.W. Hogendoorn,
Decaan, Lid Raad van Bestuur

Appendix II. List of investigated publications

1. Fousteri M, Vermeulen W, van Zeeland AA, Mullenders LH. Cockayne syndrome A and B proteins differentially regulate recruitment of chromatin remodeling and repair factors to stalled RNA polymerase II in vivo. *Mol Cell* 2006; 23: 471-82 (+ Supplemental Data).
2. Moser J, Kool H, Giakzidis I, Caldecott K, Mullenders LH, Fousteri MI. Sealing of chromosomal DNA nicks during nucleotide excision repair requires XRCC1 and DNA ligase III alpha in a cell-cycle-specific manner. *Mol Cell* 2007; 27: 311-323 (+ Supplemental Data).
3. Anindya R, Mari PO, Kristensen U, Kool H, Giglia-Mari G, Mullenders LH, Fousteri M, Vermeulen W, Egly JM, Svejstrup JQ. A ubiquitin-binding domain in Cockayne syndrome B required for transcription-coupled nucleotide excision repair. *Mol Cell* 2010; 38: 637-648.
4. Ogi T, Limsirichaikul S, Overmeer RM, Volker M, Takenaka K, Cloney R, Nakazawa Y, Niimi A, Miki Y, Jaspers NG, Mullenders LH, Yamashita S, Fousteri MI, Lehmann AR. Three DNA polymerases, recruited by different mechanisms, carry out NER repair synthesis in human cells. *Mol Cell* 2010; 37: 714-727.
5. Theron T, Fousteri MI, Volker M, Harries LW, Botta E, Stefanini M, Fujimoto M, Andressoo JO, Mitchell J, Jaspers NG, McDaniel LD, Mullenders LH, Lehmann AR. Transcription-associated breaks in xeroderma pigmentosum group D cells from patients with combined features of xeroderma pigmentosum and Cockayne syndrome. *Mol Cell Biol* 2005; 25: 8368-8378

Appendix III. LOWI advice (LOWI advies 2014, nr 12)

LOWI Advies 2014, nr. 12

Advies van het LOWI van 11 december 2014 ten aanzien van de klacht van Klager/Verzoeker bij het LOWI ingebracht op ... 2014 en gericht tegen het voorgenomen besluit van het Bestuur ... van ... 2014 inzake een klacht wegens vermoede schending van wetenschappelijke integriteit door Beklaagde

1. De klacht

Op ... 2014 diende Verzoeker bij het LOWI een verzoek in bij het LOWI om een herbeoordeling te geven van het voorgenomen besluit van ... 2014 van het Bestuur en een oordeel te geven over de gevolgde procedure inzake de melding die door het Afdelingshoofd bij de Decaan was gedaan. Deze melding was gebaseerd op opmerkelijke bevindingen in de gepubliceerde en ongepubliceerde data van Beklaagde, die Verzoeker ... had gedaan en ter kennis had gebracht van het Afdelingshoofd.

Naar aanleiding van de melding van het Afdelingshoofd ... , stelde de Decaan ... namens het Bestuur een ad hoc commissie Wetenschappelijke Integriteit in (hierna CWI) ... en werd het Afdelingshoofd als Klager aanvaard in .. een klacht jegens Beklaagde wegens vermoede schending van wetenschappelijke integriteit, in het bijzonder wegens wetenschappelijk wangedrag bestaande uit onregelmatigheden in het onderzoek van Beklaagde... .

Het Bestuur is in het voorgenomen besluit van ... 2014 op advies van de CWI van oordeel dat er sprake was van onregelmatigheden in gepubliceerde data van Beklaagde en in data die nog niet voor publicatie bestemd waren”; dat echter niet duidelijk was geworden wat er precies gebeurd is en wie verantwoordelijk was voor deze onregelmatigheden, behoudens één geval, waarin Beklaagde heeft toegegeven dat hij daarvoor verantwoordelijk was... .

Verzoeker is het niet eens met dit oordeel van het Bestuur en met de gevolgde procedure:

- allereerst heeft de afhandeling van de melding in een naar de mening van Verzoeker (te) lang tijdsbestek, ... , plaatsgevonden, waarvan de redenen niet duidelijk zijn geworden;
- daarnaast heeft de CWI zich ten aanzien van de bewijslast slechts gebaseerd op enkele expliciete voorbeelden ... waar wetenschappelijk wangedrag van Beklaagde uit blijkt”. De CWI heeft destijds niet aangegeven dat ze zich enkel op deze selectie ... zou baseren;
- vervolgens was er naar de mening van Verzoeker op het moment dat de melding plaatsvond al meer bewijsmateriaal beschikbaar, dat wel opgenomen was in het dossier, maar niet nader is bekeken;
- gebleken was, naar de mening van Verzoeker, dat de harde schijf van de computer ... van Beklaagde ten tijde van het dienstverband van Beklaagde nog ... te traceren was. Op de harde schijf staat duidelijk bewijs dat ook in oudere publicaties van Beklaagde gefraudeerd is met de presentatie van data.....). De CWI heeft dit belastend materiaal niet mee willen nemen in de behandeling van de melding.

De bezwaren van Verzoeker tegen het oordeel van de CWI en het daarop gebaseerde voorgenomen besluit van het Bestuur komen, kort samengevat, er op neer op dat met het bestaande en nieuwe

bewijsmateriaal duidelijk aan te tonen valt dat Beklaagde verantwoordelijk is voor manipulaties van gepubliceerde data....

Verzoeker vraagt het LOWI een oordeel te geven over de procedure en de te trage afhandeling van de melding; daarnaast of het bewijsmateriaal opnieuw beoordeeld kan worden en het voorgenomen besluit kan worden herzien.

2. De procedure

In zijn vergadering van ... 2014 heeft het LOWI besloten om het verzoek van Verzoeker als klacht in behandeling te nemen. Op ... 2014 wordt het Bestuur hiervan op de hoogte gesteld en in de gelegenheid gesteld om een verweerschrift in te dienen. Dit verweerschrift wordt op ... 2014 aan het LOWI gestuurd. In dit verweerschrift is het Bestuur onder andere van oordeel dat de klacht van Verzoeker door het LOWI niet-ontvankelijk dient te worden verklaard, omdat Verzoeker noch klager nog beklagde is, zoals bedoeld in artikel 3 lid 1 van de Werkwijze van het LOWI (zie hierna onder paragraaf 3).

Verzoeker wordt eveneens op ... 2014 door het LOWI op de hoogte gesteld van het in behandeling nemen van het verzoek en wordt verzocht om de klacht toe te lichten en nadere informatie te verschaffen. Per email van ... 2014 geeft Verzoeker een korte reactie. Op ... 2014 wordt Beklaagde op de hoogte gesteld van de klacht en in de gelegenheid gesteld om zich in de procedure te voegen; indien Beklaagde daar gebruik van wil maken is Beklaagde tevens in de gelegenheid gesteld om een verweerschrift in te dienen. Op ... 2014 ontvangt het LOWI een reactie van Beklaagde, waarin wordt te kennen gegeven dat Beklaagde zich als Derde belanghebbende wil voegen in deze procedure (hierna Beklaagde/Derde belanghebbende). Op ... 2014 ontvangt het LOWI een verweerschrift van Beklaagde/Derde belanghebbende.

In zijn vergadering van ... 2014 heeft het LOWI besloten om een hoorzitting te houden waarin partijen in de gelegenheid worden gesteld om in hoor en wederhoor hun standpunten nader toe te lichten. Eveneens wordt in deze vergadering van ... 2014 besloten informatieve gesprekken te houden met het Afdelingshoofd en de medewerker, die met Verzoeker in ... de melding aan het Afdelingshoofd ... heeft gedaan. Deze gesprekken vinden plaats op ... 2014. Een verslag van deze informatieve gesprekken wordt voorgelegd aan betrokkenen en na goedkeuring van het verslag toegezonden aan partijen.

Op ... 2014 vindt een hoorzitting plaats, waarbij Verzoeker en een vertegenwoordiging van het Bestuur, ..., aanwezig zijn. Beklaagde/Derde belanghebbende is voor deze hoorzitting uitgenodigd, maar kon niet aanwezig zijn. Naar aanleiding van de hoorzitting heeft het LOWI bij brief en e-mail d.d. ... 2014 schriftelijke vragen aan Beklaagde/Derde belanghebbende geformuleerd met het verzoek om deze vragen te beantwoorden en hier schriftelijk op te reageren. Bij e-mail d.d. ... 2014 heeft het LOWI deze schriftelijke reactie van Beklaagde/Derde belanghebbende d.d. ... 2014 ontvangen. Verzoeker reageerde op deze reactie bij e-mail d.d. ... 2014. Het Afdelingshoofd reageerde ... bij e-mail/brief d.d. ... 2014. Het Bestuur reageerde bij brief op ... 2014.

Tijdens de hoorzitting werd van de zijde van Verzoeker naar voren gebracht, dat de harde schijf van de computer van Beklaagde gegevens zou bevatten, die ... aanvullend en afdoende bewijs zouden kunnen leveren voor de beweringen van Verzoeker dat de bewuste data van het betwiste onderzoek ... van Beklaagde zouden zijn gemanipuleerd. Naar de mening van Verzoeker was reeds tijdens het onderzoek

van de CWI bekend dat deze data bestonden en beschikbaar waren... , maar ze waren indertijd niet door de CWI onderzocht. Verzoeker bood aan om deze data, die in kopie beschikbaar waren gekomen op een USB-stick, ... aan het LOWI en aan partijen te tonen.

Op voorstel van de voorzitter van het LOWI wordt niet tijdens de hoorzitting van ... 2014 aan Verzoeker de gelegenheid geboden om “bewijs te leveren”, maar wordt voor de bespreking en bestudering van dit specifieke bewijsmateriaal een verlengde hoorzitting voorgesteld. Dit om het Bestuur ruimschoots in de gelegenheid te stellen om voldoende specialistische kennis aan te wenden om de USB-stick te inspecteren, en/of deze ... specialist te raadplegen en naar de verlengde hoorzitting mee te nemen. Aanwezige partijen gingen met dit voorstel akkoord. Deze verlengde hoorzitting vindt plaats op ... 2014 in aanwezigheid van vertegenwoordigers van het LOWI (twee ter zake deskundige leden en notuliste), Verzoeker en een vertegenwoordiging van het Bestuur,... . Van deze verlengde hoorzitting is een verslag opgesteld en aan aanwezige partijen ter goedkeuring voorgelegd. Het goedgekeurde verslag is – tezamen met het verslag van de hoorzitting van ... 2014, en de reacties van Verzoeker, ... en het Bestuur op ... antwoorden op de LOWI vragen – bij e-mail van ... 2014 aan Beklaagde/Derde belanghebbende opgestuurd met het verzoek om hierop eventueel te reageren. Op ... 2014 stuurt Beklaagde/Derde belanghebbende een reactie op naar het LOWI. Hiermee is de wisseling van stukken voltooid.

Het LOWI sluit hierop het onderzoek. In zijn vergadering van ... 2014 heeft het LOWI zijn advies aan het Bestuur opgesteld.

3. Is de klacht van Verzoeker ontvankelijk?

3.1

Alvorens inhoudelijk in te gaan op de klacht van Verzoeker ziet het LOWI zich allereerst voor de procedurele vraag gesteld of Verzoeker, nu die niet als klager noch beklagde is opgetreden in de behandeling van de primaire klacht, niettemin ... ontvankelijk is met een klacht bij het LOWI. Het Bestuur betwist de ontvankelijkheid in zijn verweerschrift van ... 2014 met verwijzing naar artikel 3.lid 1 van de Werkwijze van het LOWI. Dit artikel luidt:

“Partijen voor het LOWI zijn het bestuur van de Instelling en degenen die het (voorlopig) besluit van het Bestuur van de Instelling als Klager bij het LOWI door het LOWI wil toetsen. Klager bij het LOWI kan de oorspronkelijke Klager zijn en/of de oorspronkelijke Beklaagde zijn die partij waren bij het onderzoek c.q. (voorgenomen) besluit van bestuur van de Instelling in eerste instantie.”

In de hoorzitting op ... 2014 heeft het Bestuur zijn standpunt herhaald en, na ondervraging van het LOWI over de feitelijke gang van zaken bij de totstandkoming van de klacht in eerste instantie, gehandhaafd.

Het Bestuur gaat in zijn verweerschrift uit van het Afdelingshoofd ... als formele klager in eerste instantie en Beklaagde/Derde belanghebbende als formeel beklagde in eerste instantie. Beiden hebben in het besluit van het Bestuur geen aanleiding gezien om de kwestie voor te leggen aan het LOWI

Het Bestuur vervolgt: Verzoeker, die een afschrift heeft ontvangen van de brief van het Bestuur aan het Afdelingshoofd... omdat Verzoeker meegewerkt heeft aan het onderzoek van de Onderzoekcommissie...

heeft dat wel gedaan “(in casu: een klacht ingediend bij het LOWI)”. Overigens is Verzoeker gedurende het onderzoek via de mail en via een aantal gesprekken met het Bestuur, ... op de hoogte gehouden van het verloop van de procedure. Ook het besluit van het Bestuur is vooraf aan Verzoeker toegelicht.

Het LOWI leidt uit beide passages in het verweerschrift en aan de toelichting hierop in de hoorzitting af dat vastgesteld kan worden dat gedurende de gehele procedure in eerste instantie Verzoeker zowel op de hoogte is gehouden van de procedure alsook een afschrift heeft ontvangen van de brief aan klager in eerste instantie, i.e. het Afdelingshoofd... . Vanwege de vertrouwelijkheidseis worden normaliter in een procedure geen mededelingen gedaan aan derden, niet zijnde klagers of beklaagden; evenmin wordt een afschrift van het besluit van het Bestuur inzake de klacht toegestuurd aan derden of buitenstaanders. Uitzondering hierop vormen eventuele derden belanghebbenden, die zich op eigen verzoek of op verzoek van de CWI of het Bestuur, hebben kunnen voegen in een procedure, vanwege duidelijke belangen die zij kunnen hebben bij (de uitkomst) van deze procedure. Hoewel ten tijde van het onderzoek van de CWI in de Klachtenregeling van de Instelling ... niet duidelijk was opgenomen wie wel en wie niet als belanghebbende in aanmerking zou kunnen komen voor een dergelijke voeging als belanghebbende, acht het LOWI zeer duidelijke aanwijzingen aanwezig dat Verzoeker in feite gedurende de gehele onderzoekprocedure, tot en met het besluit van het Bestuur, de facto als zodanig is behandeld, ook al werd het niet zo genoemd. Aan derden/belanghebbende komt eveneens het recht toe om zich tot het LOWI te wenden voor een oordeel over de procedure en het besluit van het Bestuur (*second opinion*). Buiten twijfel staat dat Verzoeker Belanghebbende is in de zin van art. 1 Reglement LOWI. Aan een Belanghebbende die zich niet kan verenigen met het (voorgenomen) besluit van het Bestuur komt op grond van artikel 6.1 Reglement LOWI het recht toe bij het LOWI een klacht over dit besluit in te dienen.

3.2

Het LOWI brengt ter ondersteuning van zijn oordeel ten aanzien van de ontvankelijkheid van de klacht nog de volgende overwegingen naar voren:

- (a) Onbetwist en onbetwistbaar is het feit dat Verzoeker op ... als eerste en enige de melding heeft gedaan van mogelijke onregelmatigheden in het onderzoek van Beklaagde. De melding werd ondersteund door een vervolgens door Verzoeker opgesteld uitvoerig rapport. Op grond hiervan zou Verzoeker ook als “oorspronkelijke” klager kunnen zijn opgetreden of aangewezen. Nadat de melding is geschied aan het Afdelingshoofd ... en vervolgens bij de Decaan ... en Bestuur terecht is gekomen, is het daarna onduidelijk geworden om welke redenen Verzoeker niet meer als klager in eerste instantie is behandeld. Op de vraag van het LOWI waarom Verzoeker toen niet zelf als klager is opgetreden, werd door Verzoeker geantwoord dat “het mij nooit duidelijk is geweest dat ik niet officieel als klager ben aangemerkt in deze zaak. Ik heb de misstanden voor het eerst opgemerkt, heb er ... verder naar gekeken en heb het Afdelingshoofd ... hier van op de hoogte gesteld. Zonder aandringen van ... en mij zou het Afdelingshoofd ... zelf verder waarschijnlijk weinig stappen hebben ondernomen. Voordat wij echter stappen wilden ondernemen, hebben wij de keus bij hem neergelegd om het gezamenlijk te doen. Blijkbaar heeft dit er uiteindelijk in geresulteerd dat het Afdelingshoofd ... door het Bestuur... als enige klager is bestempeld”. Tijdens de hoorzitting is dit standpunt door Verzoeker herhaald, waarbij de nadruk werd gelegd bij de keuze die door Verzoeker en een medewerker... samen aan het

Afdelingshoofd ... was voorgelegd: of een gezamenlijke klacht indienen of anders zouden Verzoeker en de medewerker... doorgaan en een klacht indienen. Verzoeker verkeerde derhalve in de veronderstelling dat de klacht mede namens Verzoeker als een gezamenlijke klacht door het Afdelingshoofd ... was ingediend bij het Bestuur. Naar de mening van Verzoeker hoefde ze ... ook niet anders te denken, omdat Verzoeker vervolgens met de medewerker... het dossier heeft samengesteld en aan het Afdelingshoofd ... heeft aangeleverd; dat dossier werd aan de CWI gestuurd. Achteraf bleek Verzoeker door het Bestuur niet als Klager te zijn aangemerkt. Het Bestuur, tijdens de hoorzitting op dit punt ondervraagd, beschouwde Verzoeker niet als klager, maar meer als “gelaedeerde” en als slachtoffer,

- (b) Het is onduidelijk gebleven waarom de klacht in eerste instantie niet gezamenlijk door Verzoeker en Afdelingshoofd ... is ingediend bij Decaan ... en Bestuur. De zwakke positie van iemand... , die een risico loopt indien hij een boven hem gestelde... onderzoeker van onregelmatigheden beticht, zou daarvoor een verklaring kunnen bieden: uit bescherming van zijn positie... als “gelaedeerde” of als “slachtoffer” wordt een klacht dan overgenomen door het Afdelingshoofd... . Maar nu het Afdelingshoofd ... als coauteur van betwiste artikelen en als voornaamste beslisser om de in twijfel gebrachte onderzoekdata van Beklaagde toch ... in te dienen, ziet het LOWI deze beschermingsfunctie ... niet. Het Afdelingshoofd ... heeft als betrokken coauteur zelf belang bij de mogelijke uitkomsten van de klacht en van het CWI-onderzoek. Bovendien is eveneens onbetwist gebleven dat Verzoeker het Afdelingshoofd ... enkele malen heeft aangespoord en aangemaand om enige spoed te betrachten bij de afhandeling van deze klacht. Dit laatste duidt niet zo zeer op bescherming, maar kan ook worden uitgelegd als afscherming van onwelgevallige informatie. Onder deze omstandigheden acht het LOWI de aanwijzing van het Afdelingshoofd ... als enige en uitsluitende klager in eerste instantie onredelijk en onbillijk tegenover de oorspronkelijke aanbrengrer van de klacht, die vervolgens niet meer als *officiële* partij is opgenomen in de klachtprocedure. Het ware procedureel beter geweest als zowel Verzoeker en Afdelingshoofd ... gezamenlijk als klager in eerste instantie zouden zijn aangewezen of nog beter: als Verzoeker met een ander ... als klager waren aangewezen. Vanwege het ad hoc karakter van deze procedure, valt het voor het LOWI te begrijpen dat een en ander niet ideaal is verlopen, maar daar staat dan tegenover dat de tekst van artikel 3.1. van de Werkwijze van het LOWI over wie de “oorspronkelijke” klager is, in dit bijzondere geval niet uitsluitend op puur formele grond mag worden uitgelegd.
- (c) Verzoeker had als ... een aanzienlijk belang bij absolute betrouwbaarheid en integriteit van gezamenlijk verricht onderzoek. Dit persoonlijke belang is ook erkend doordat Verzoeker betrokken is geweest en gebleven bij het onderzoek van de CWI. Bovendien heeft er een gesprek plaatsgevonden tussen Verzoeker en de voorzitter van de CWI, ... , over de door de vermoede onregelmatigheden in het onderzoek vertraagde voortgang van zijn onderzoek... . Onder deze omstandigheden had de CWI Verzoeker kunnen en, naar de mening van het LOWI, ook móeten toelaten tot de procedure en minimaal moeten uitnodigen zich te voegen als Derde belanghebbende.

3.3

De conclusie van het LOWI ten aanzien van de ontvankelijkheid van Verzoeker uit voorgaande overwegingen is dat Verzoeker de facto door het Bestuur als Derde belanghebbende is erkend en als

zodanig heeft gefunctioneerd. Doorslaggevend hierbij acht het LOWI het feit dat een afschrift van het besluit van het Bestuur van ... 2014 aan Verzoeker is toegestuurd, hetgeen normaliter niet geschiedt, omdat buitenstaanders geen kennis kunnen en mogen nemen van dergelijke besluiten inzake integriteit. Daarnaast acht het LOWI de aanwijzing of het aanmerken van het Afdelingshoofd ... als enige en uitsluitende klager in eerste instantie te snel en te lichtvaardig genomen, nu het Afdelingshoofd ... als coauteur persoonlijk belang heeft gehad bij de uitkomst van het onderzoek van de CWI. Daarnaast verkeerde Verzoeker in de veronderstelling dat de klacht als een gezamenlijke klacht was ingediend. Naar het oordeel van het LOWI mocht Verzoeker daarop vertrouwen. Gezien deze omstandigheden oordeelt het LOWI het in strijd met de redelijkheid en billijkheid om Verzoeker als een Derde belanghebbende niet toe te laten tot de klachtprocedure bij het LOWI. De klacht van Verzoeker wordt door het LOWI ontvankelijk verklaard, niet als formele Klager in eerste instantie, maar als de facto door het Bestuur als Derde belanghebbende behandeld en derhalve terecht ook als zodanig te erkennen partij in deze klachtprocedure in eerste instantie en in tweede instantie bij het LOWI.

4. Standpunten van partijen

4.1 Het standpunt van Verzoeker

Verzoeker stelt zich op het standpunt dat er sprake is van manipulatie van onderzoekgegevens in gepubliceerde artikelen, waarin door Beklaagde met coauteurs verslag wordt gedaan van het in de Instelling ... verricht onderzoek van Beklaagde. Het betreft de volgende wetenschappelijke artikelen:

...

Daarnaast heeft vermeende manipulatie van onderzoekdata plaatsgevonden in niet gepubliceerde vorm bij het onderzoek van ... studies... , waarbij Beklaagde in een manuscript ... een figuur heeft aangeleverd, waarvoor geen experimenteel bewijs kon worden geleverd. Deze figuur moet gefabriceerd zijn, aldus Verzoeker. Ook andere figuren (...) in dit onderzoek konden, naar de mening van Verzoeker, niet berusten op of kwamen niet overeen met experimenten... .

Nadat op ... Beklaagde in een PowerPoint presentatie deze beide figuren toonde, is Beklaagde ... geconfronteerd geweest met het vermoeden dat deze figuren niet overeen kwamen met de onderliggende data. Niettemin zijn de figuren toch getoond in een conferentie Alle vermeende datamanipulaties hebben betrekking op de door Beklaagde ontwikkelde ... techniek die in het betwiste artikel uit ... wordt beschreven.

Op verzoek van het Afdelingshoofd ... heeft Verzoeker daarna met ... een dossier samengesteld, waarin uitvoerig melding wordt gemaakt van een groot aantal onzorgvuldigheden, fouten en manipulaties in de reeks van experimenten die ten grondslag liggen aan de gepubliceerde artikelen en ook de ongepubliceerde bevindingen.

De klacht van Verzoeker is driedelig:

De validatie van de techniek... is twijfelachtig. De experimenten worden in de publicatie ... aantoonbaar anders en onjuist weergegeven. Er is gefraudeerd met de presentatie van data. De bewijslast hiervan staat op de harde schijf van Beklaagde en deze nieuwe bewijslast – die bekend werd enkele maanden

nadat het dossier ... was samengesteld – is niet meegenomen in het onderzoek van de CWI. De CWI heeft zich beperkt tot de artikelen uit... . In het besluit van het Bestuur van ... 2014 wordt evenmin de publicatie van Beklaagde uit ... genoemd.

In het besluit van het Bestuur wordt het advies van de CWI overgenomen, waarin staat dat, hoewel er onregelmatigheden in het betwiste onderzoek aan het licht zijn gekomen, het niet meer te achterhalen is wie daarvoor verantwoordelijk kan worden gesteld. Het is voor de CWI onduidelijk gebleven wie wat en waar precies heeft gewerkt aan de totstandkoming van de data. Naar de mening van Verzoeker is het echter duidelijk aantoonbaar dat Beklaagde verantwoordelijk is voor de manipulaties van de gepubliceerde data. Beklaagde heeft aan alle betwiste publicaties meegedaan en op de harde schijf van Beklaagde is het bewijs van manipulaties te vinden. De CWI had deze gegevens moeten onderzoeken en had zich niet mogen beperken tot de gegevens zoals die in het dossier van ... zijn te vinden.

Ten derde heeft het onderzoek bijna jaar geduurd en dat is te lang naar de mening van Verzoeker.

4.2 Het standpunt van het Bestuur

Allereerst benadrukt het Bestuur, zowel in het verweerschrift als tijdens de hoorzitting, dat wetenschappelijke integriteit in de Instelling ... zeer ernstig wordt genomen en dat er alles aan gedaan is om de waarheid in deze klacht boven water te krijgen. Er is zorgvuldig onderzoek gedaan door de CWI, alle betrokkenen waaronder Beklaagde zijn gehoord, en het dossier ... is ten tweede male geheel en grondig bestudeerd, nadat twijfels over wie verantwoordelijk is geweest voor de vermeende manipulaties niet konden worden weggenomen.

Het Bestuur erkent dat de procedure en het onderzoek lang heeft geduurd, maar heeft daarvoor goede redenen genoemd:... . Het Bestuur biedt excuus aan voor deze lange duur.

Omdat de CWI zich heeft beperkt tot de betwiste artikelen uit ... heeft het Bestuur geen oordeel gegeven over de oudere publicatie uit... . Daarvoor waren er ten tijde van het CWI –onderzoek geen gegevens beschikbaar om dit te onderzoeken.

In enkele gevallen heeft Beklaagde in de hoorzitting van de CWI in ... toegegeven dat er ... onregelmatigheden zijn gepleegd, met name in het artikel... , maar dit betrof voornamelijk een verfraaiing van figuren en niet een manipulatie van gegevens. Dit werd door de CWI en het Bestuur niet als fraude aangemerkt.

Het Bestuur blijft bij de opvatting van de CWI dat niet meer is te achterhalen wie verantwoordelijk kan worden gesteld voor de geconstateerde onregelmatigheden: er is geen bewijs wie verantwoordelijk is voor gemanipuleerde figuren in de onderzochte publicaties. Het is naar de door het Bestuur gedeelde mening van de CWI zo goed als onmogelijk om uit te zoeken wat er precies is gebeurd en wie precies op de hoogte waren, mede als gevolg van het feit dat het in dit vakgebied gebruikelijk is om figuren samen te stellen met resultaten uit diverse experimenten.

Ten slotte heeft het Bestuur het standpunt van de CWI overgenomen dat zowel Beklaagde als het Afdelingshoofd ... naar voren hebben gebracht dat veel resultaten door andere onderzoekers zijn gereproduceerd c.q. met andere experimenten zijn aangetoond. Coauteurs vooral van buitende

Instelling..., die veelal de regie hadden bij de totstandkoming van de artikelen, blijven achter de inhoud van deze artikelen staan.

De CWI heeft het Bestuur geadviseerd geen verdere actie te ondernemen en het Bestuur heeft dit advies in zijn besluit van ... 2014 overgenomen.

4.3 Het standpunt van Beklaagde

In het verweerschrift van ... 2014 bestrijdt Beklaagde ten stelligste dat sprake is van datamanipulatie bij de betwiste artikelen. Beklaagde wijst op het grondige onderzoek van de CWI dat, op een enkele onregelmatigheid na, niets heeft aangetoond van manipulatie van gegevens. Er is geen enkel bewijs geleverd in dit onderzoek van enige schending van wetenschappelijke integriteit. Vanaf het begin van het onderzoek door de CWI heeft Beklaagde meegewerkt en alle onderzoekgegevens ter beschikking gesteld van de CWI.

Daarnaast wijst Beklaagde speciaal op enkele misverstanden:

Beklaagde benadrukt nogmaals elke verdenking van fraude met onderzoekgegevens ten sterkste te weerpreken. Collega-onderzoekers in de wereld werken met Beklaagde samen en niemand van deze onderzoekers betwijfelt zijn integriteit. De integriteit van Beklaagde wordt duidelijk bevestigd door zijn publicaties, verkregen subsidies (*grants*) en door de samenwerking met vele vooraanstaande onderzoekers op dit vakgebied. Het verweerschrift wordt vergezeld met een groot aantal bijlagen waarin naar de mening van Beklaagde wordt aangetoond dat alle onderzoekgegevens op juiste wijze zijn verkregen en gepresenteerd.

5. Overwegingen van het LOWI

5.1 Algemeen

Het LOWI adviseert besturen van bij het LOWI aangesloten instellingen over door hen genomen (voorlopig) besluiten inzake schending van wetenschappelijke integriteit na een (ontvankelijke) klacht hierover bij het LOWI. Het LOWI baseert zijn oordeel over schending van wetenschappelijke integriteit primair op – doch niet uitsluitend – de normen van wetenschappelijke integriteit die zijn af te leiden uit de Nederlandse Gedragscode Wetenschapsbeoefening 2004 herzien in 2012 en 2014 (VSNU). Zie voor het beoordelingskader verder www.lowi.nl. Schending van deze normen leidt niet per definitie tot schending van wetenschappelijke integriteit. Er kan sprake zijn van (verwijtbaar) onzorgvuldig handelen zonder dat sprake is van schending van wetenschappelijke integriteit.

Het LOWI is niet bevoegd om te oordelen over civielrechtelijke kwesties noch over wetenschappelijke controversen. Bij het laatste is sprake van een interpretatieverschil c.q. een verschil van mening over een wetenschappelijk oordeel. Deze dienen te worden bediscussieerd en beslecht in het daartoe geëigende forum van wetenschappelijke tijdschriften, bij voorkeur in het tijdschrift waarin het bekritiseerde artikel is verschenen. Het LOWI is uitgerust noch bevoegd om als arbiter op te treden in wetenschappelijke controversen.

5.2 Heeft de procedure (te) lang geduurd?

Het Bestuur geeft verschillende redenen aan waarom de procedure lang geduurd heeft: Het Bestuur erkent dat het wenselijker zou zijn geweest, indien het onderzoek door de CWI sneller was afgerond. Niettemin hebben de CWI en het Bestuur zorgvuldigheid van het onderzoek zwaarder laten wegen dan snelheid: na de hoorzitting met Beklaagde heeft de CWI nogmaals grondig het gehele aangeleverde dossier bestudeerd en beoordeeld. Voor het voorgenomen besluit van ... 2014 is ook met Verzoeker nog uitvoerig gesproken. Hoewel het LOWI de mening van Verzoeker en het Bestuur deelt dat de procedure lang heeft geduurd, ziet het niettemin voldoende bijzondere omstandigheden waardoor er een aannemelijke verklaring kan worden gegeven voor het lange tijdbestek. Dit onderdeel van de klacht is ongegrond.

5.3. Ongepubliceerde data en ... artikel (...)

Het standpunt van Verzoeker, dat niet alleen in gepubliceerde artikelen van manipulatie van data sprake is, maar ook in enkele experimenten en de ... data, waar (nog) niet over is gepubliceerd, leidt tot de vraag of wetenschappelijke integriteit geschonden wordt, wanneer niet of nog niet over deze vermeende twijfelachtige data is gepubliceerd. Hoewel het LOWI net als de CWI onregelmatigheden bij het doen van experimenteel onderzoek afkeurt en deze onregelmatigheden ziet als een belangrijk waarschuwend signaal dat er mogelijk iets mis is gegaan, kan niet zonder meer van schending van integriteit gesproken worden, als deze data niet zijn of worden gebruikt voor publicatie in wetenschappelijke tijdschriften. Dit deel van de klacht acht het LOWI ongegrond.

Eveneens ongegrond acht het LOWI de klacht dat in ... artikel uit ... door Beklaagde een verfraaiing en verdraaiing is aangebracht in... . De CWI heeft dit opgemerkt en Beklaagde heeft tijdens de *hoorzitting* in ... toegegeven dat hij in dit artikel in één geval, onder tijdsdruk, gemanipuleerde gegevens heeft gepresenteerd (hoewel dit in het latere verweerschrift bij het LOWI weer werd ontkend). Het LOWI acht deze enkelvoudige manipulatie verwijtbaar onzorgvuldig. Ware de vermeende schendingen van wetenschappelijke integriteit tot deze ene verfraaiing/verdraaiing beperkt gebleven, dan had het LOWI het oordeel van de CWI kunnen volgen dat hier geen sprake zou zijn geweest van ernstige fraude en derhalve niet van een schending van wetenschappelijke integriteit. Nu de vermeende manipulaties echter, naar de mening van Verzoeker, op ruimere schaal en ook in andere artikelen dan de ... artikelen die door de CWI zijn onderzocht, had de CWI zich in haar onderzoek niet kunnen en mogen beperken tot de ... artikelen uit... . De klacht van Verzoeker dat de CWI zich in haar onderzoek slechts heeft beperkt tot een selectie van onregelmatigheden in ... bovengenoemde artikelen, en hierdoor een onjuist beeld heeft geschetst van de omvang van de manipulaties, is derhalve naar het oordeel van het LOWI terecht naar voren gebracht. Het LOWI acht dit klachtonderdeel gegrond.

5.4 Onregelmatigheden zoals opgemerkt in het dossier...

Na bestudering van het door Verzoeker en ... opgestelde rapport van ... heeft het LOWI, mede op basis van de informatieve gesprekken met het Afdelingshoofd ... op ... 2014 en met ... op ... 2014, vastgesteld dat in dit rapport ... melding wordt gemaakt van ... onregelmatigheden in de door Verzoeker en ... onder leiding van Beklaagde uitgevoerde ... experimenten met ...techniek. Deze anomalieën worden in het dossier ... per figuur en per gepubliceerd artikel en ongepubliceerd experiment minutieus aangegeven . Dit zijn naar het oordeel van het LOWI verhoudingsgewijs zeer veel geconstateerde kleinere en grote onregelmatigheden en manipulaties, die betrekking hebben op het anders labelen van experimenten,

het ontbreken van controles, het tegengestelde presenteren van wat het experiment liet zien, het weglaten van onwelgevallige gegevens, s en Deze onregelmatigheden hadden betrekking op meer dan de twee door de CWI onderzochte wetenschappelijke artikelen.

Het LOWI kan zich niet vinden in deze door de CWI aangebrachte beperking in de onderzochte onregelmatigheden en de beperking tot slechts ... onderzochte artikelen. De CWI had deze gesignaleerde onregelmatigheden systematischer en uitvoeriger kunnen en, naar het oordeel van het LOWI, ook moeten bestuderen. Evenmin kan het LOWI zich vinden in de door de CWI overgenomen mededelingen van het Afdelingshoofd ... en Beklaagde dat in latere experimenten van Beklaagde in experimenten van andere onderzoekers bevestigingen zijn gevonden van de door Beklaagde gepresenteerde bevindingen. Uitkomsten uit latere experimenten vormen noch een rechtvaardiging voor eventuele aangetroffen onregelmatigheden in eerder gedane experimenten noch een weerlegging van de eventuele manipulaties.

De conclusie van de CWI, die door het bestuur in zijn besluit van ... 2014 is overgenomen, namelijk dat er onweerlegbaar een groot aantal onregelmatigheden zijn aangetroffen in het desbetreffende onderzoek van Beklaagde, maar dat niet meer te achterhalen valt wie daarvoor verantwoordelijk gesteld kan worden, is daarom en in die zin naar het oordeel van het LOWI onbevredigend, omdat met deze opvatting een ieder die aan het onderzoek heeft meegewerkt blijvend kan worden verdacht verantwoordelijk te zijn voor de geconstateerde onregelmatigheden. Hier had nader onderzoek door de CWI moeten plaatsvinden en de CWI had zich niet mogen beperken tot alléén de bestudering van het papieren dossier van... . Tenminste hadden pogingen in het werk moeten worden gesteld door de CWI om de oorspronkelijke onderzoekdata van de verschillende experimenten op te vragen en te bestuderen. Het onderzoek door de CWI is derhalve, naar het oordeel van het LOWI, te beperkt gebleven, zowel naar de selectie van wetenschappelijke artikelen als naar het niet nader onderzoeken van de eventueel beschikbare (ruwe) onderzoekdata. Meer en grondiger onderzoek zou nodig zijn geweest en is thans nog steeds nodig.

5.5 Nader onderzoek door het LOWI naar de onregelmatigheden gesignaleerd in het dossier ...

Om meer duidelijkheid te krijgen over de door Verzoeker en ... gesignaleerde onregelmatigheden in het dossier..., stelde het LOWI een lijst van concrete schriftelijke vragen aan Beklaagde op. Deze vragen werden per brief en e-mail op ... 2014 aan Beklaagde ... gestuurd met een verzoek tot beantwoording (zie bijlage 1). Zijn antwoord hierop d.d. ... 2014 werd bij e-mail van ... 2014 door het LOWI ontvangen . Naar het oordeel van het LOWI wordt in de antwoorden van Beklaagde niet weerlegd dat het hier om een grote reeks van ernstige manipulaties gaat. Het LOWI is derhalve van oordeel dat hier diepgaander onderzoek noodzakelijk is.

5.6 Nader onderzoek naar onderzoekgegevens op de harde schijf van Beklaagde

Verzoeker beschikte, enkele maanden na het opstellen van het dossier... , over nieuwe gegevens, die naar de mening van Verzoeker, afkomstig waren van de harde schijf van de *personal computer* van Beklaagde. Verzoeker heeft het bestaan van deze gegevens afkomstig van de harde schijf ter kennis gebracht van de CWI, in elk geval vóór de datum van de *hoorzitting* van Beklaagde in... . Deze nieuwe informatie had betrekking op de onderzoekgegevens uit het door Beklaagde gepubliceerde artikel uit... .

Deze informatie vormde voor de CWI geen aanleiding om nader onderzoek te doen naar de gegevens op deze harde schijf.

Nu Verzoeker tijdens de hoorzitting van het LOWI op ... 2014 alsnog aanbood om de op een USB-stick opgeslagen relevante gegevens, afkomstig uit de harde schijf van Beklaagde, te tonen, vond het LOWI hierin wel aanleiding om deze “harde schijf-gegevens” nader te onderzoeken. De ernst en omvang van de in het dossier ... aangetroffen onregelmatigheden, vormden daartoe voor het LOWI de belangrijkste reden.

In de verlengde hoorzitting van het LOWI op ... 2014 is aan Verzoeker de gelegenheid geboden om de beschikbare gegevens van de harde schijf te tonen, in aanwezigheid van twee deskundige leden van het LOWI, de secretaris en notuliste van het LOWI, de voorzitter van het Bestuur en de voorzitter, secretaris en een gespecialiseerd lid van de CWI,... . Tijdens deze verlengde hoorzitting werden een aantal voorbeelden getoond en in detail toegelicht van ernstige datamanipulatie door Beklaagde. Uit de publicatie van ... werd gewezen op het feit dat een belangrijk figuur is opgebouwd uit... . Ook bleek dat ... steeds onder andere condities zijn verkregen dan het label bij de gepubliceerde figuur aangeeft; De in het artikel ... getoonde figuur is niet gebaseerd op experimenten die bewijs leveren voor het getoonde. Welke percentage van de figuren zo tot stand zijn gekomen, is niet meer na te gaan. De publicatie van ... toont vergelijkbare datamanipulatie: in ...dit artikel wordt ... getoond die niet op de experimentele data berust. De bestanden op de USB-stick zijn door het LOWI ter verificatie naar de Instelling ... gestuurd. Een nader onderzoek naar deze bestanden leek voor alle aanwezigen noodzakelijk.

In de reactie op het verslag van de verlengde hoorzitting reageerde Beklaagde (... 2014), bestreed Beklaagde dat van manipulaties in de artikelen uit ... sprake zou zijn. Hij herhaalde zijn eerder ingenomen standpunt dat de bevindingen uit ... door later onderzoek in ... zijn bevestigd en dat hij hierin gesteund wordt door medeauteurs en collega's op dit vakgebied. Het LOWI ziet in deze reactie geen aanleiding om van een verder en diepgaander onderzoek naar de beschikbare gegevens op de harde schijf en eventuele andere gegevens uit de in de Instelling ... verrichte experimenten, af te zien.

6. Oordeel van het LOWI

6.1 Het LOWI is van oordeel dat de klacht van Verzoeker, die door het Bestuur de facto als Derde belanghebbende is behandeld en erkend, ontvankelijk is bij het LOWI, ook al was Verzoeker niet klager in formele zin van artikel 3.1 van de LOWI werkwijze.

6.2 Het LOWI oordeelt de klacht van Verzoeker dat de procedure te lang heeft geduurd als niet gegrond.

6.2 het LOWI oordeelt dat de klacht van Verzoeker die betrekking heeft op niet in wetenschappelijke tijdschriften gepubliceerde en naar het vermoeden van Verzoeker gemanipuleerde onderzoekgegevens ongegrond. Nu niet kan worden uitgesloten dat deze gemanipuleerde data niet of niet meer zouden worden gepubliceerd kan volstaan worden met een intern onderzoek naar het ontstaan van deze manipulaties, ook al zijn die niet naar buiten gepresenteerd.

6.3 Nu het besluit van het Bestuur van ... 2014 gebaseerd is op het advies van de CWI oordeelt het LOWI dat de klacht van Verzoeker dat de CWI door slechts een selectief deel van de in het dossier ...

naar voren gebrachte onregelmatigheden te onderzoeken, met name door zich te beperken tot de artikelen... , een belangrijk deel van het bewijsmateriaal ten aanzien van de beweerde datamanipulatie niet heeft onderzocht, gegrond.

Het LOWI acht een nader en uitgebreider onderzoek noodzakelijk, zowel een uitbreiding naar het aantal onderzochte wetenschappelijke artikelen (...) en naar de daaraan ten grondslag liggende onderzoekgegevens, alsook een uitbreiding naar meer dan alleen het papieren dossier van

6.4 Het LOWI oordeelt dat de klacht van Verzoeker dat de CWI nieuw bewijsmateriaal, dat ten tijde van het CWI -onderzoek bekend is geworden en afkomstig bleek te zijn uit de harde schijf van de *personal computer*, die Beklaagde gebruikte ten tijde van zijn dienstverband bij de Instelling..., ten onrechte niet heeft betrokken bij het CWI-onderzoek, gegrond. Uit een eerste verkenning van deze gegevens tijdens de verlengde hoorzitting van het LOWI op ... 2014, bleek dat van ernstige data-manipulaties in de gepubliceerde artikelen uit ... sprake kan zijn. Het LOWI oordeelt dat nader en uitgebreider onderzoek naar deze uit de harde schijf afkomstige onderzoekgegevens noodzakelijk is, mede ter verificatie van het feit of deze gegevens inderdaad door Beklaagde zijn opgeslagen en gebruikt en daarna voor de betreffende wetenschappelijke artikelen zijn bewerkt.

7. Advies van het LOWI aan het Bestuur

7.1 Nu het besluit van het Bestuur van ... 2014 gebaseerd was op het advies van de CWI en dit advies zich heeft beperkt tot een analyse en oordeel van slechts ... betwiste wetenschappelijke artikelen uit..., kan een klacht van Verzoeker, waarin gewezen wordt op vermeende datamanipulaties in andere ... artikelen (...), niet direct en zonder meer leiden tot een definitief besluit van het Bestuur naar aanleiding van deze klacht. Hiervoor dient immers het Bestuur zich eerst een oordeel te kunnen vormen over de beweerde manipulaties in de andere, niet door de CWI onderzochte artikelen.

Het LOWI adviseert het Bestuur derhalve additioneel onderzoek te (laten) doen naar de overige, niet door CWI onderzochte wetenschappelijke artikelen en tegelijk naar de daaraan ten grondslag liggende onderzoekdata. Diepgaander onderzoek naar de onregelmatigheden, zoals gemeld in het dossier juli ... is noodzakelijk. Met nadruk stelt het LOWI echter dat het additionele onderzoek zich niet uitsluitend dient te baseren op dit dossier.

7.2 Het LOWI adviseert het Bestuur in dit additionele onderzoek tevens de data, afkomstig van de harde schijf van de *personal computer* die Beklaagde gebruikte ten tijde van het dienstverband bij de Instelling..., te onderzoeken. Daarbij dient ook de verificatie aan de orde te komen van het feit dat deze gegevens inderdaad afkomstig zijn van Beklaagde en niet van anderen die eveneens toegang zouden kunnen hebben gehad tot deze pc. Nu een dergelijk onderzoek uitsluitend kan geschieden door de specialistische dienst van de Instelling ... ziet het LOWI af van een eigen oordeel over de betrouwbaarheid van deze onderzoekdata.

7.3 Op basis van het dossier juli ... en naar aanleiding van de op de verlengde hoorzitting van ... getoonde datamanipulaties komt het LOWI in zijn eigen onderzoek tot het oordeel dat het aantal aangetroffen onregelmatigheden zodanig omvangrijk en ernstig is, dat het LOWI het Bestuur adviseert bij het nader uit te voeren additionele onderzoek ernstig rekening te houden met de mogelijkheid dat in

de gepubliceerde artikelen van Beklaagde sprake is van datamanipulatie en derhalve van een schending van wetenschappelijke integriteit.

7.4 Het LOWI adviseert het Bestuur pas een definitief besluit te nemen inzake de klacht van Verzoeker wegens schending van wetenschappelijke integriteit, nadat het bedoelde additionele onderzoek is verricht.

7.5 Het LOWI zal zijn advies aan het Bestuur conform de LOWI Werkwijze in geanonimiseerde vorm op de website van het LOWI bekend maken, in beginsel binnen drie weken na ontvangst van het definitieve besluit van het Bestuur van de Instelling, doch uiterlijk binnen 3 maanden na de datum van het LOWI-advies. Het LOWI adviseert het Bestuur alle betrokkenen nogmaals er van te doordringen dat gedurende de gehele klachtprocedure – ook en juist nu deze nog voortduurt – de eis van vertrouwelijkheid blijft gehandhaafd.

Namens het LOWI

Prof. mr. R. Fernhout, voorzitter

Mr. dr. E.G. van Arkel, secretaris

Een ieder heeft het recht om zich binnen een jaar na datum van dit advies tot de Nationale ombudsman te wenden met een verzoek een onderzoek in te stellen naar de wijze waarop het LOWI zich in de procedure van de totstandkoming van dit advies jegens hem of een ander heeft gedragen.

Appendix IV. List of individuals who were heard ¹

Mrs S. Lagerwerf MSc, former PhD fellow at the Department of Toxicogenetics
Mrs J.M. Kool, research-technician at the Department of Toxicogenetics (now Human Genetics)
Prof. Dr L.H. Mullenders, former Chairman Department of Toxicogenetics
Dr H. van Attikum, group leader at the Department of Toxicogenetics (now Human Genetics)
Prof. Dr M. Tijsterman, group leader at the Department of Toxicogenetics (now Human Genetics)
Dr H. Vrieling, group leader at the Department of Toxicogenetics (now Human Genetics)
Prof. Dr S.M. van der Maarel, Chairman Department of Human Genetics
Mrs C.M. Meijers, research-technician at the Department of Toxicogenetics (now Human Genetics)
Dr N. de Wind, group leader at the Department of Toxicogenetics (now Human Genetics)
Prof. Dr W. Vermeulen, co-author, Erasmus University Medical Center, Rotterdam
J.F. Azier, Advisor ICT Security LUMC
Mrs Dr J. Moser, former PhD fellow at the Department of Toxicogenetics
Mrs Dr M. Fousteri, former post-doc at the Department of Toxicogenetics

The Committee Chairman has had personal, telephone and e-mail communication with:

Prof. Dr F. Koning, chairman ad hoc investigative committee
Prof. Dr A.R. Lehmann, senior co-author, University of Sussex, Brighton (UK)
Prof. Dr J.Q. Svejstrup, senior co-author, Francis Crick Institute, Hertfordshire (UK)
Mrs A. Jensen, former PhD fellow at the Department of Toxicogenetics
Dr T. Ogi, co-author and former postdoc at the University of Sussex, Brighton (UK)
Dr R. Anindya, co-author and former postdoc at Francis Crick Institute, Hertfordshire (UK)

¹ The listing is ordered by date of the hearing. Prof. L.H. Mullenders was heard twice

Appendix V. Report of Hoffmann Bedrijfsrecherche

From: [Panjer Harald](#)
To: [Mees ten Oever, Y.T.R. \(DO\)](#)
Subject: RE: Resultaten
Date: woensdag 21 januari 2015 13:47:23

Geachte mevrouw Mees ten Oever,

Hieronder treft u een beschrijving aan over de verschillen in data/tijden en de hashwaarden.

Hashwaarde:

De cryptografische hashwaarde volgt uit een cryptografische (wiskundige) methode, waarbij de gegevens van bijvoorbeeld een bestand of e mailbericht worden gebruikt als bron. Wanneer voor verschillende bestanden een dergelijke waarde wordt berekend, dan is deze voor elk bestand uniek.

Als de inhoud van een bestand wijzigt, zal ook de cryptografische hashwaarde veranderen. Cryptografische hashwaarden worden toegepast om aan te kunnen tonen dat de inhoud van een bestand niet is gewijzigd vanaf het moment dat de waarde werd berekend.

In het geval van de 49 aangetroffen bestanden op de USB, waarvan de hashwaarden gelijk zijn met die van 49 bestanden op de harde schijf, kunnen wij dus met zekerheid vaststellen dat deze identiek zijn.

Data en tijden:

Wanneer een bestand wordt gekopieerd, wordt dit in de regel gekopieerd naar een nieuwe locatie. (een andere map). Hetzelfde bestand kopiëren op dezelfde locatie is niet mogelijk zonder de naam te wijzigen

Het gekopieerde bestand is een nieuw bestand op de nieuwe locatie. Dus je hebt nu twee identieke bestanden op twee verschillende locaties. Het gekopieerde bestand is een nieuw bestand en is aangemaakt toen het werd gekopieerd. Het heeft toen de actuele tijd meegekregen van het systeem (File created), echter de inhoud wordt niet gewijzigd waardoor 'Last written' ongewijzigd blijft. Dit is ook de reden dat de hashwaarde overeen komt.

Dat de datum en tijd van 'Last Written' voor de datum en tijd van 'Last Written' ligt is een normale procedure binnen Microsoft Windows.

Mocht een en ander nog tot vragen leiden, dan hoor ik deze graag.

Met vriendelijke groet,

Harald Panjer • Bedrijfsrechercheur Forensische IT

Hoffmann Bedrijfsrecherche BV • Luidsprekerstraat 10 • Postbus 60090 • 1320 AB • Almere
Telefoon (036) 52 33 070 • Fax (036) 52 33 077 • +31(6)46 31 56 17
E-mail: h.panjer@hoffmannbv.nl • Internet: www.HoffmannBV.nl

Appendix VI. Overview of findings in the figures in the publications

Fousteri et al., 2006. Cockayne Syndrome A and B Proteins Differentially Regulate Recruitment of Chromatin Remodeling and Repair Factors to Stalled RNA Polymerase II In Vivo. *Mol. Cell* 4, 471-82.

Duplication of Fig. 1C
CSA, right two lanes (normal)
and Fig. 1B CSB, soluble fraction,
right two lanes.

These are different experiments,
one is CSB (Fig. 1C)
and other is CSA (Fig. 1B. Duplication
and mirroring of the bands.

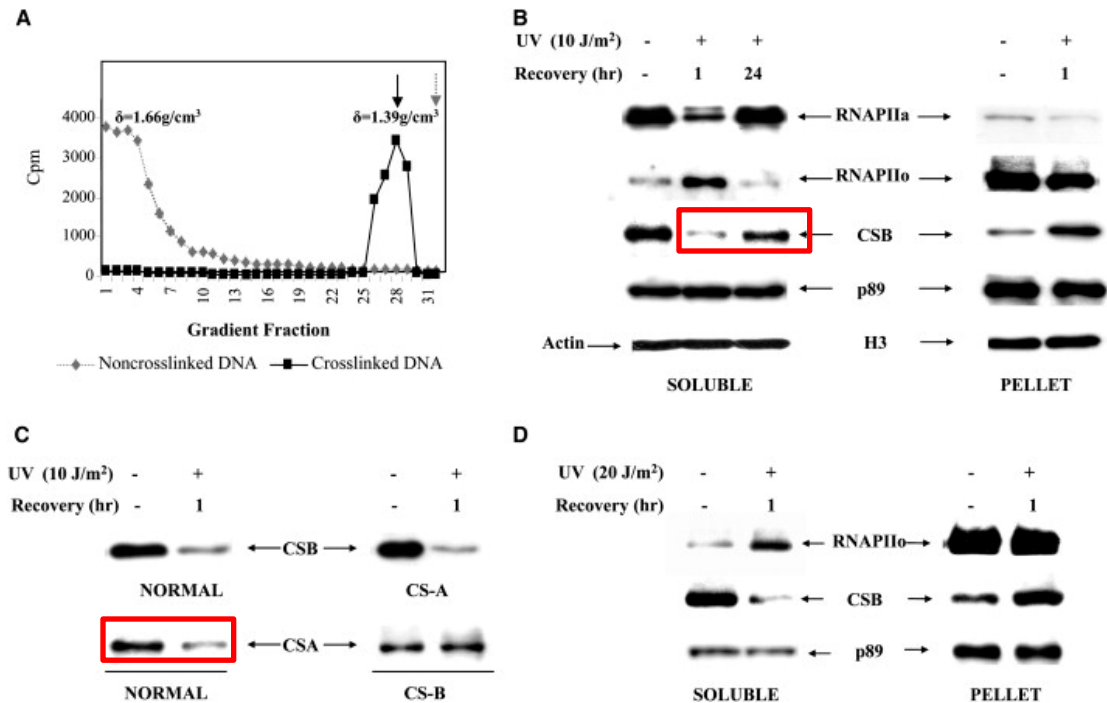
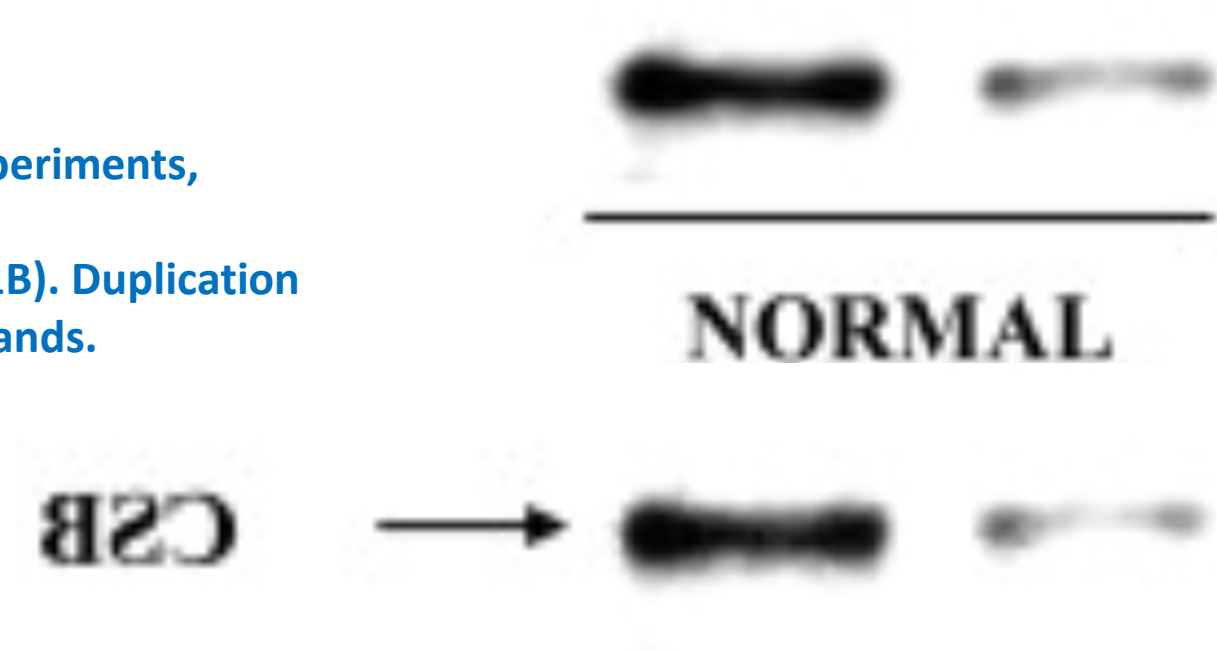


Figure 1 Impact of UV Irradiation and Crosslinking on the Cellular Protein Distribution in Human Fibroblasts (A) CsCl gradient profiles of loc="pre">³H-labeled DNA from crosslinked (solid black line) and noncrosslinked (dotted gray line) norma...

Fousteri et al., 2006. Cockayne Syndrome A and B Proteins Differentially Regulate Recruitment of Chromatin Remodeling and Repair Factors to Stalled RNA Polymerase II In Vivo. *Mol. Cell* 4, 471-82.

Duplication of Fig. 1C
CSA, right two lanes (normal)
and Fig. 1B CSB, soluble fraction,
right two lanes.

These are different experiments,
one is CSB (Fig. 1C)
and other is CSA (Fig. 1B). Duplication
and mirroring of the bands.



Fousteri et al., 2006. Cockayne Syndrome A and B Proteins Differentially Regulate Recruitment of Chromatin Remodeling and Repair Factors to Stalled RNA Polymerase II In Vivo. *Mol. Cell* 4, 471-82.

Duplication of Fig. 1D
RNAPII α , pellet blot
and Fig. S2C RNAPII α blot.

These are different experiments,
one is a straight Western (Fig. 1D)
and the other is a Western blot
after immunoprecipitation (Fig. S2C).

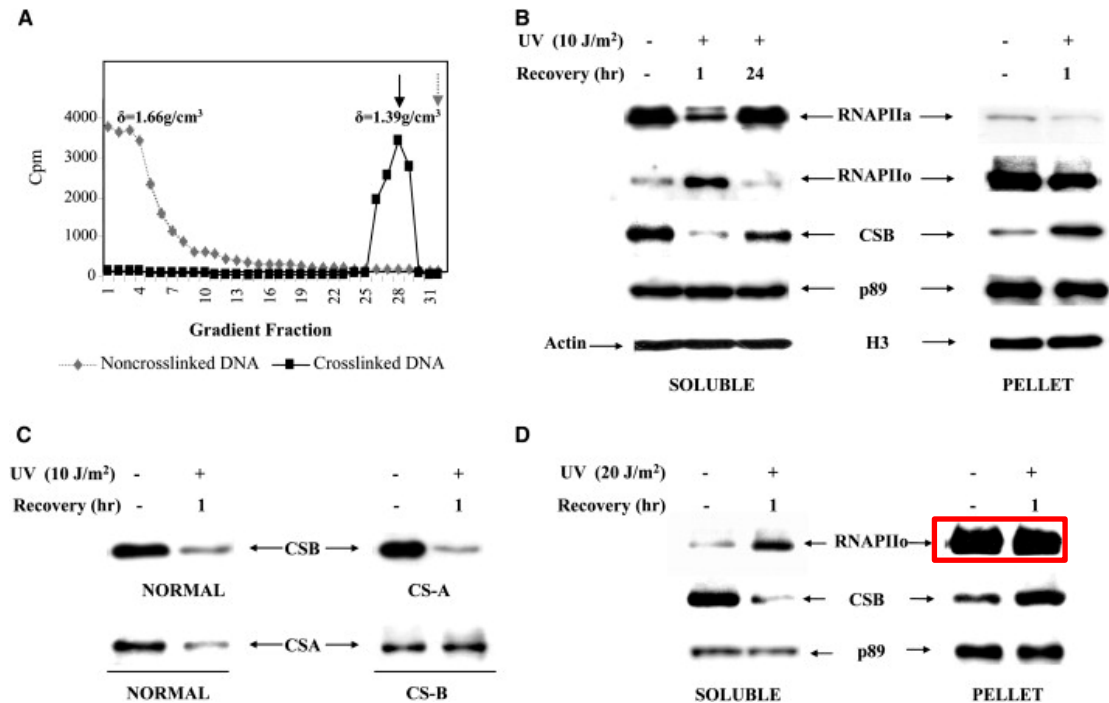


Figure 1 Impact of UV Irradiation and Crosslinking on the Cellular Protein Distribution in Human Fibroblasts (A) CsCl gradient profiles of loc="pre">³H-labeled DNA from crosslinked (solid black line) and noncrosslinked (dotted gray line) norma...

Duplication of Fig. 1D
RNAPII α pellet blot
and Fig. S2C RNAPII α blot.

These are different experiments,
one is a straight Western (Fig. 1D)
and the other is a Western blot
after immunoprecipitation (Fig. S2C).

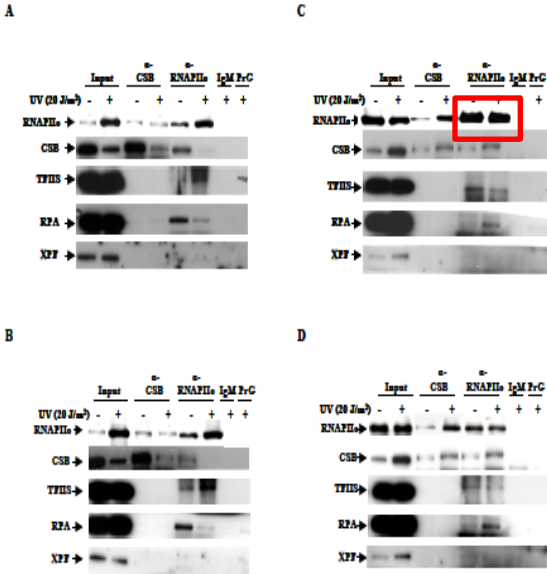


Figure S2. Partial Association of RPA, CSB, and TFIIIS Protein Complexes with the Late Elongating RNAPII α in Extracts from Noncrosslinked Human Fibroblasts

(A) NE from UV- or non-irradiated normal cells iped with either the H5 antibody against the late elongating RNAPII α - (α -RNAPII α) or CSB- (α -CSB) specific antibodies and analysed by Wb. 1/10 of the input used for each ip is loaded as control for each protein. IgM and Pr G represent the negative control for α -RNAPII α and α -CSB ips, respectively.

(B) The same extracts and ip reactions as in (A) but treated with EtdBr prior to ip.

(C) Ip reactions using sol chromatin fractions from mock- or UV- irradiated normal cells. Processing of the samples was performed as described in (A).

(D) The same extracts and ip reactions as in (C) but treated with EtdBr prior to ip.

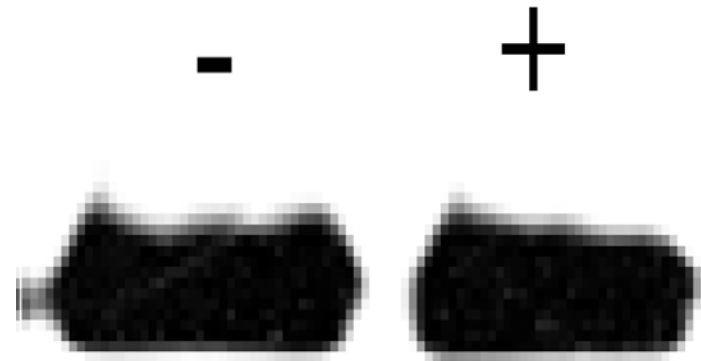
Duplication of Fig. 1D
RNAPII α , pellet blot
and Fig. S2C RNAPII α blot.

These are different experiments,
one is a straight Western (Fig. 1D)
and the other is a Western blot
after immunoprecipitation (Fig. S2C).

Fig. 1D



Fig. S2C



Duplications of part of Fig. 1D and Fig. S2D

Same images are shown for different results. Both results refer to RNAiIP blotting results.

Whereas in Fig. 1D RNAPIIo the soluble fraction is examined without immunoprecipitation, in Fig. S2D the samples were first immunoprecipitated with CSB antibody.

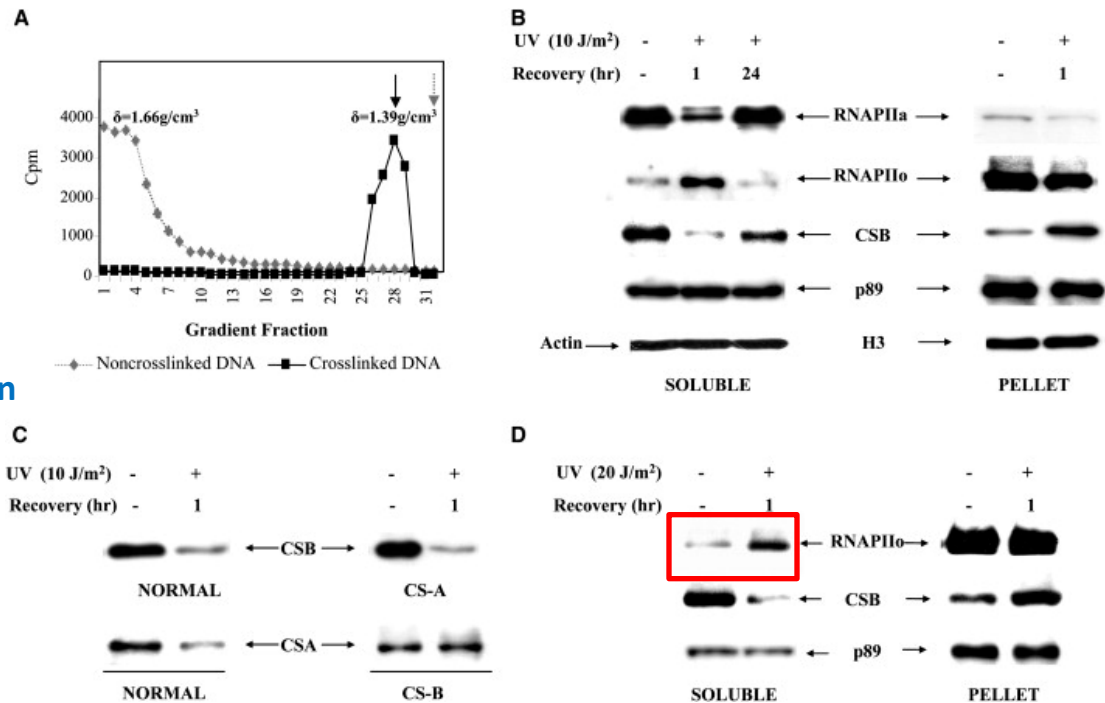


Figure 1 Impact of UV Irradiation and Crosslinking on the Cellular Protein Distribution in Human Fibroblasts (A) CsCl gradient profiles of loc="pre">³ H-labeled DNA from crosslinked (solid black line) and noncrosslinked (dotted gray line) norma... Molecular Cell, Volume 23, Issue 4, 2006, 471 - 482

Duplications of part of Fig. 1D and Fig. S2D

Same images are shown for different results. Both results refer to RNAIP blotting results.

Whereas in Fig. 1D RNAPII α the soluble fraction is examined without immunoprecipitation, in Fig. S2D the samples were first immunoprecipitated with CSB antibody.

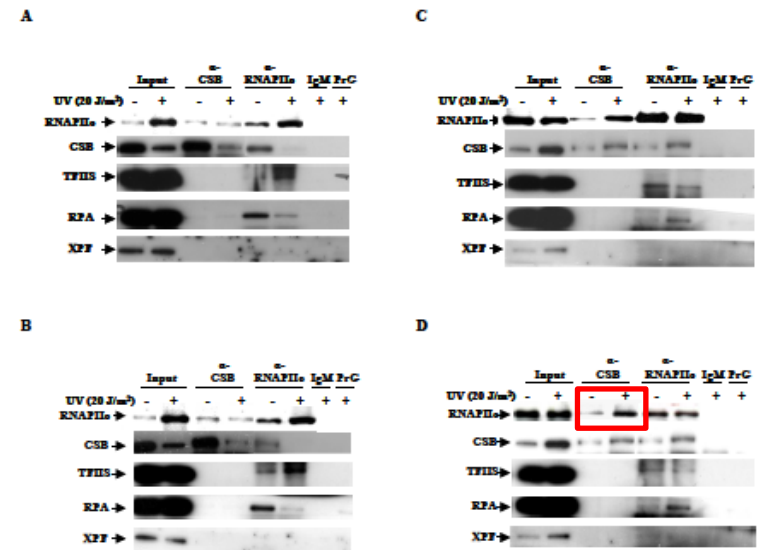


Figure S2. Partial Association of RPA, CSB, and TFIIIS Protein Complexes with the Late Elongating RNAPII α in Extracts from Noncrosslinked Human Fibroblasts

(A) NE from UV- or non-irradiated normal cells iped with either the H5 antibody against the late elongating RNAPII α - (α -RNAPII α) or CSB- (α -CSB) specific antibodies and analysed by Wb. 1/10 of the input used for each ip is loaded as control for each protein. IgM and Pr G represent the negative control for α -RNAPII α and α -CSB ips, respectively.

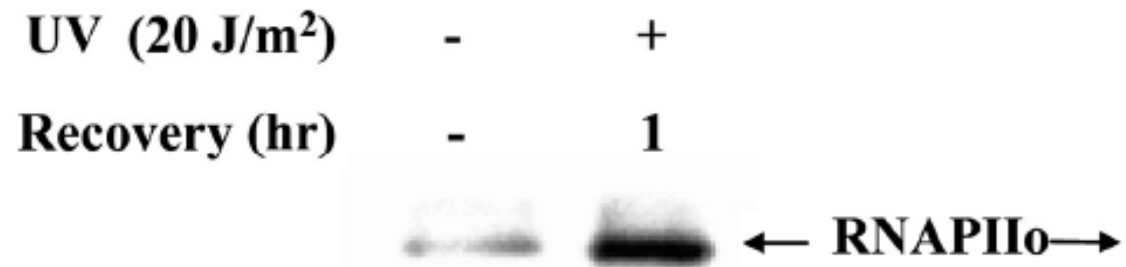
(B) The same extracts and ip reactions as in (A) but treated with EtdBr prior to ip.

(C) Ip reactions using sol chromatin fractions from mock- or UV- irradiated normal cells. Processing of the samples was performed as described in (A).

(D) The same extracts and ip reactions as in (C) but treated with EtdBr prior to ip.

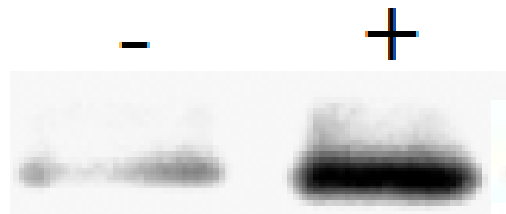
Duplications of part of Fig. 1D and Fig. S2D

Fig. 1D



α-
CSB

Fig. S2 D



Same images of blots for RNAPII α for different experiments (whereas for CSB blotting panel just below different results are shown).

Duplications of part of Fig. 1B and Fig. 2SA

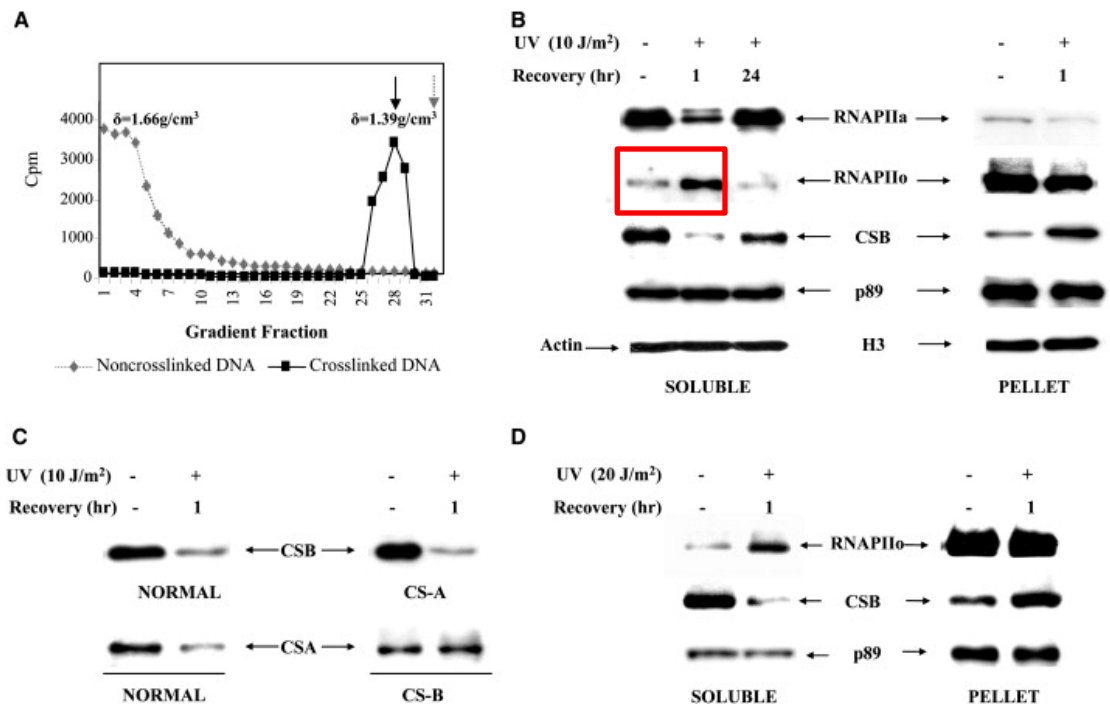


Figure 1 Impact of UV Irradiation and Crosslinking on the Cellular Protein Distribution in Human Fibroblasts (A) CsCl gradient profiles of loc="pre">³ H-labeled DNA from crosslinked (solid black line) and noncrosslinked (dotted gray line) norma...

Duplications of part of Fig. 1B and Fig. 2SA

Same images of blots for RNAPII α for different experiments (whereas for CSB blotting panel just below different results are shown).

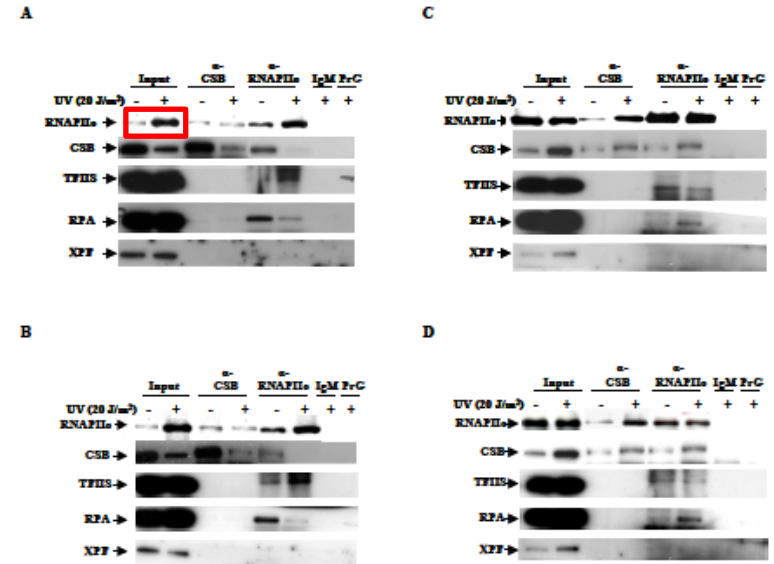


Figure S2. Partial Association of RPA, CSB, and TFIIIS Protein Complexes with the Late Elongating RNAPII α in Extracts from Noncrosslinked Human Fibroblasts

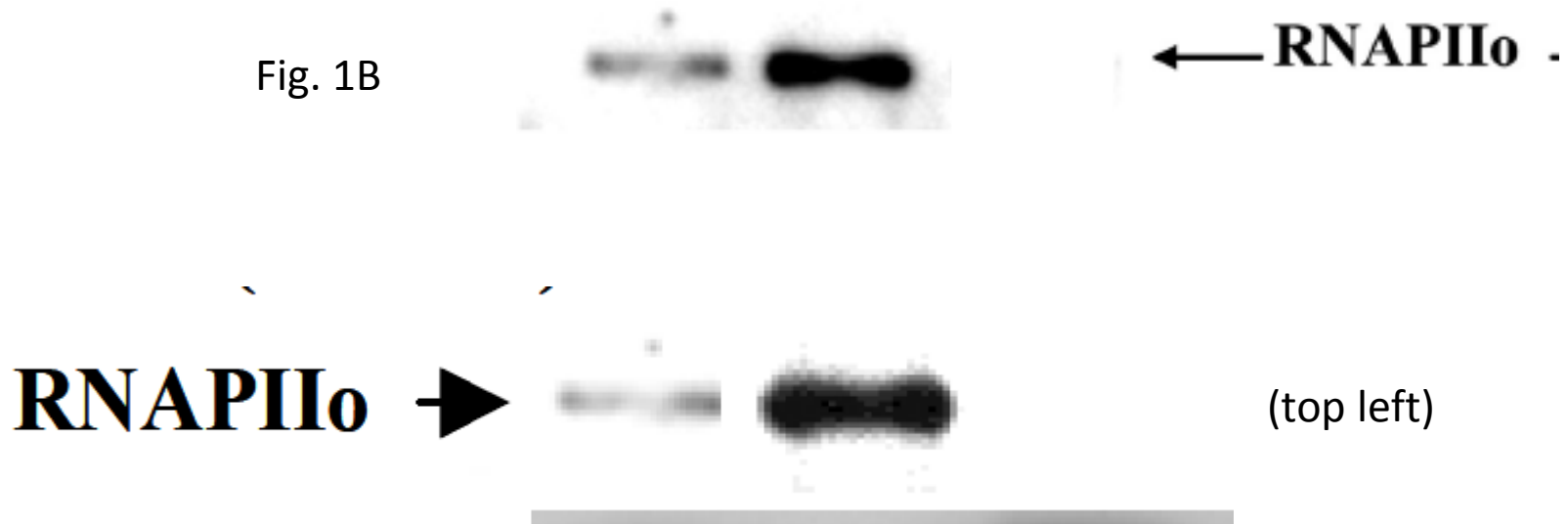
(A) NE from UV- or non-irradiated normal cells iped with either the H5 antibody against the late elongating RNAPII α - (α -RNAPII α) or CSB- (α -CSB) specific antibodies and analysed by Wb. 1/10 of the input used for each ip is loaded as control for each protein. IgM and Pr G represent the negative control for α -RNAPII α and α -CSB ips, respectively.

(B) The same extracts and ip reactions as in (A) but treated with EtdBr prior to ip.

(C) Ip reactions using sol chromatin fractions from mock- or UV- irradiated normal cells. Processing of the samples was performed as described in (A).

(D) The same extracts and ip reactions as in (C) but treated with EtdBr prior to ip.

Duplications of part of Fig. 1B and Fig. 2SA



Duplications of part of Fig. 1D and Fig. S2A

Two same images are used to indicate results from different experiments. In Fig. 1D the pellet fraction is immunoblotted for CSB (no immunoprecipitation was performed), in Fig. S2A immunoblot for RNAPII α upon RNAPII α immunoprecipitation is shown.

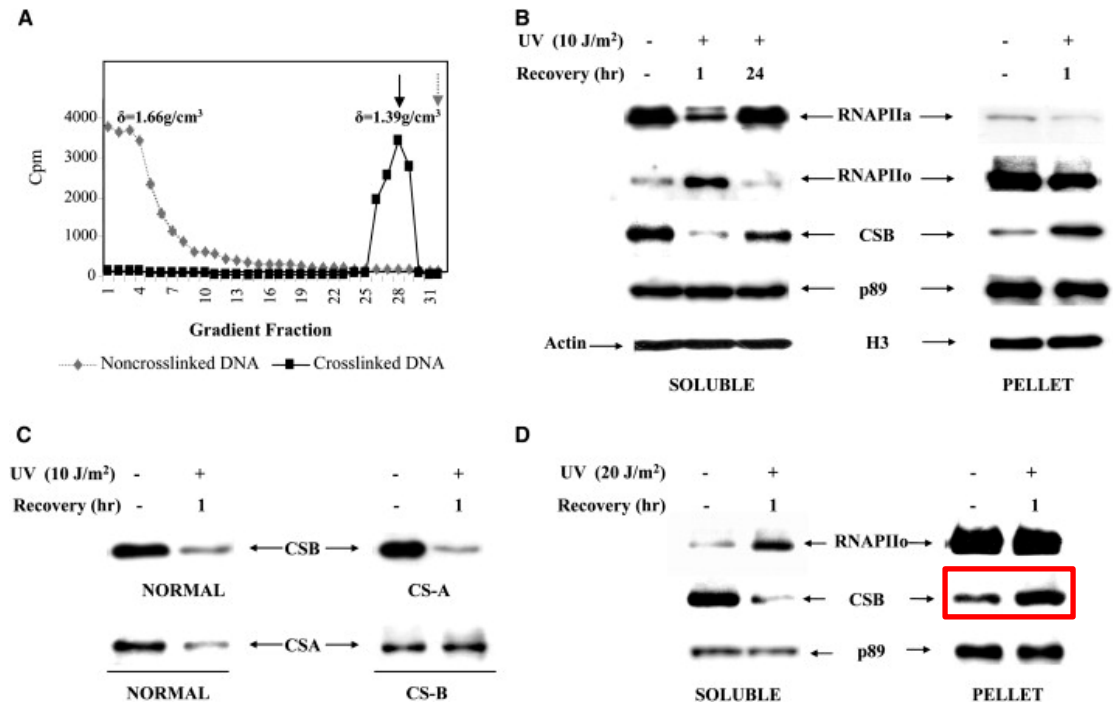


Figure 1 Impact of UV Irradiation and Crosslinking on the Cellular Protein Distribution in Human Fibroblasts (A) CsCl gradient profiles of loc="pre">³H-labeled DNA from crosslinked (solid black line) and noncrosslinked (dotted gray line) norma...

Duplications of part of Fig. 1D and Fig. S2A

Two same images are used to indicate results from different experiments. In Fig. 1D the pellet fraction is immunoblotted for CSB (no immunoprecipitation was performed), in Fig. S2A immunoblot for RNAPII α upon RNAPII α immunoprecipitation is shown.

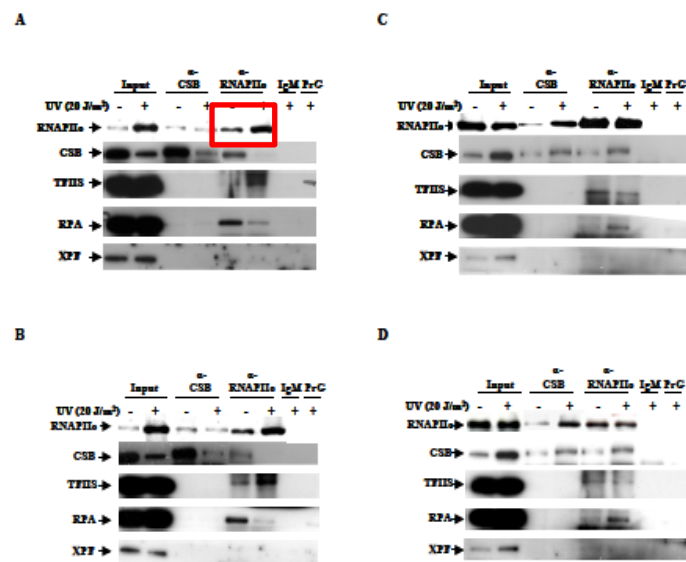


Figure S2. Partial Association of RPA, CSB, and TFIIIS Protein Complexes with the Late Elongating RNAPII α in Extracts from Noncrosslinked Human Fibroblasts

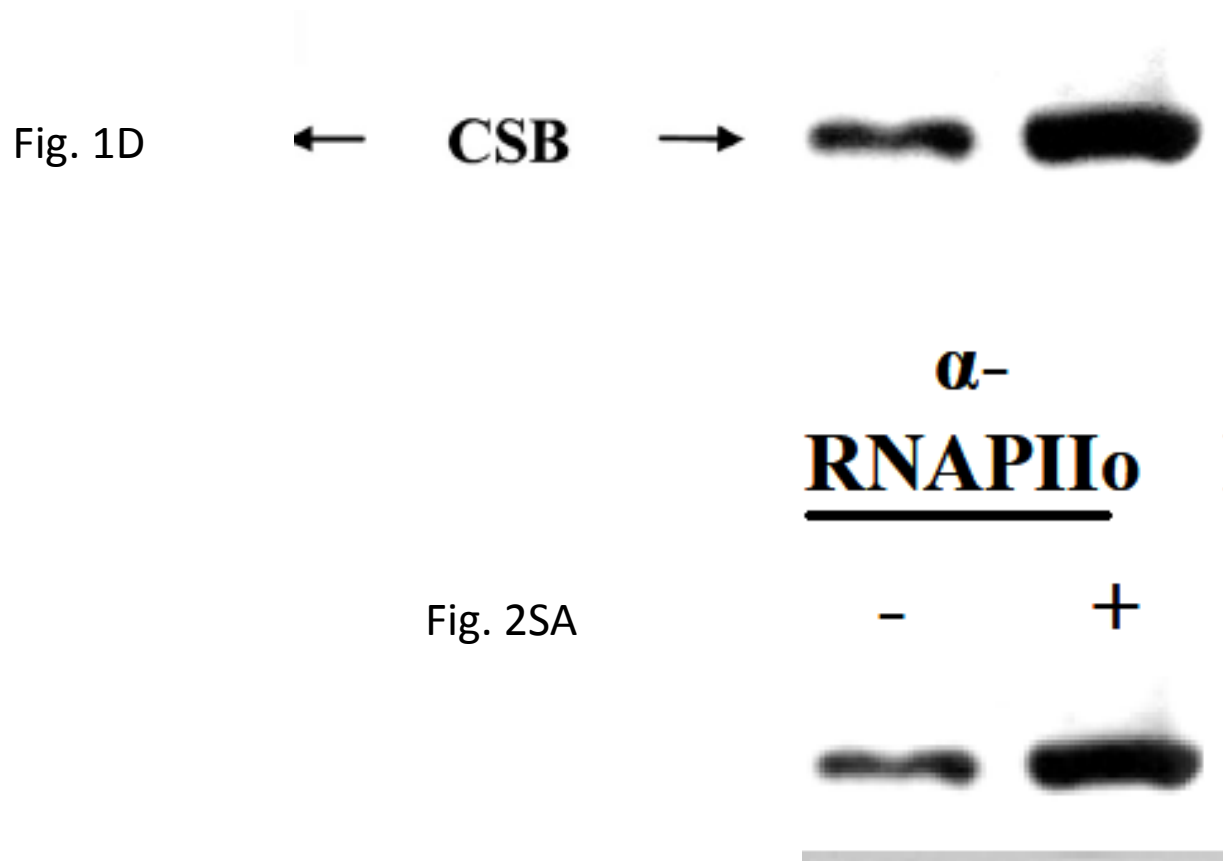
(A) NE from UV- or non-irradiated normal cells iped with either the H5 antibody against the late elongating RNAPII α (α -RNAPII α) or CSB- (α -CSB) specific antibodies and analysed by Wb. 1/10 of the input used for each ip is loaded as control for each protein. IgM and Pr G represent the negative control for α -RNAPII α and α -CSB ips, respectively.

(B) The same extracts and ip reactions as in (A) but treated with EtdBr prior to ip.

(C) Ip reactions using sol chromatin fractions from mock- or UV- irradiated normal cells. Processing of the samples was performed as described in (A).

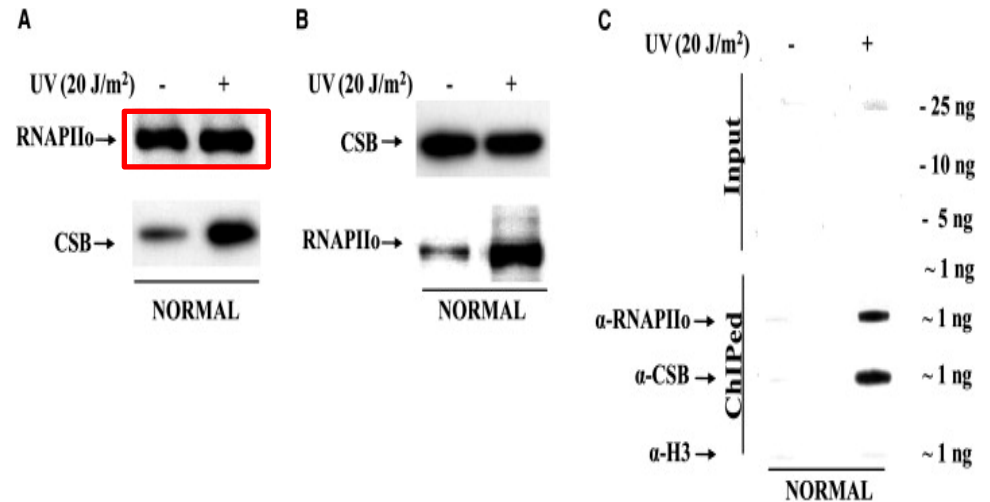
(D) The same extracts and ip reactions as in (C) but treated with EtdBr prior to ip.

Duplications of part of Fig. 1D and Fig. 2SA



Duplications of part of Fig. 2A and Fig. 4A

Same images are shown to indicate results of different experiments. In both cases blotting with RNAPII α is performed on a RNAPII α -specific Chip, but in Fig. 2A results refer to normal cells and in Fig. 4A refer to CS-B cells.



Duplications of part of Fig. 2A and Fig. 4A

Same images are shown to indicate results of different experiments. In both cases blotting with RNAPII α is performed on a RNAPII α -specific Chip, but in Fig.2A results refer to normal cells and in Fig. 4A refer to CS-B cells.

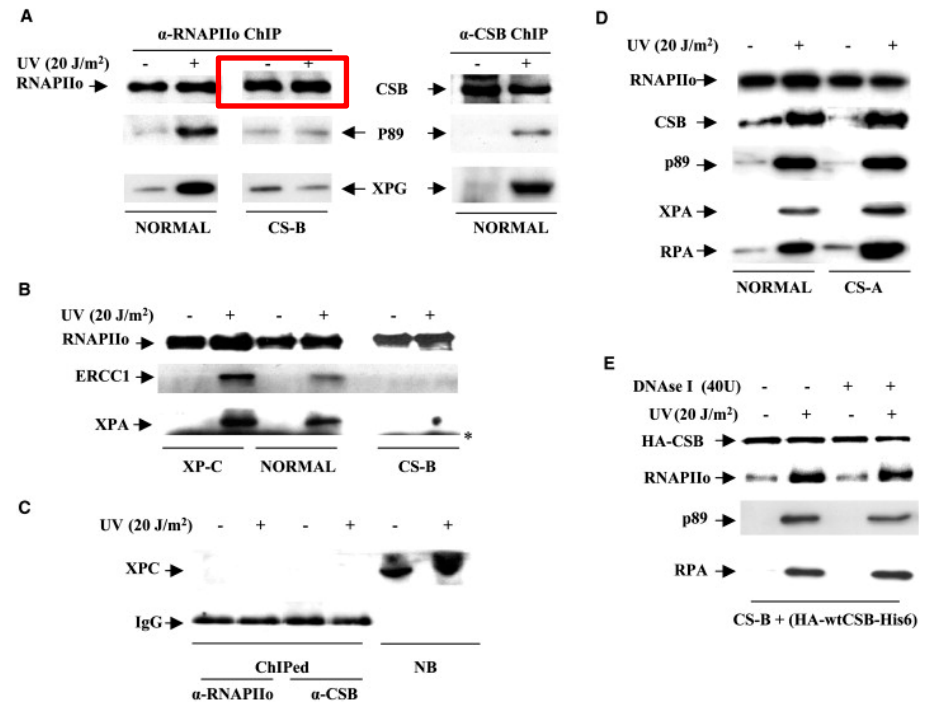


Figure 4 Differential Roles of CSA and CSB in TCR Complex Formation at a Lesion-Stalled RNAPII α The antibodies used for Western blot analysis are indicated in the figure. (A) Chromatin from normal and CS-B cells was chromatin immunoprecipitated with RNAP...

Duplications of part of Fig. 2A and Fig. 4A

Figure 2A

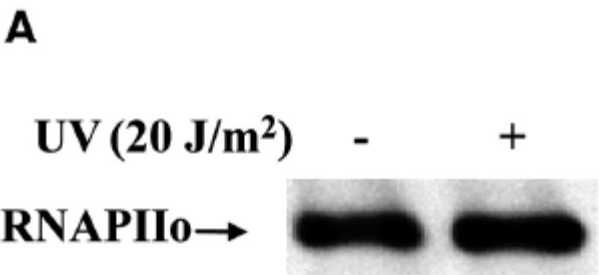
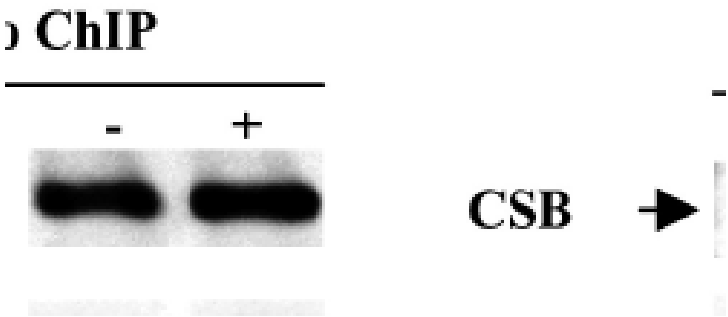


Figure 4A



Reuse of part Fig. 3D top panel in Fig. 3E top panel.
These are different experiments and deal with completely different proteins, i.e. CSB and RNAPII α , respectively.

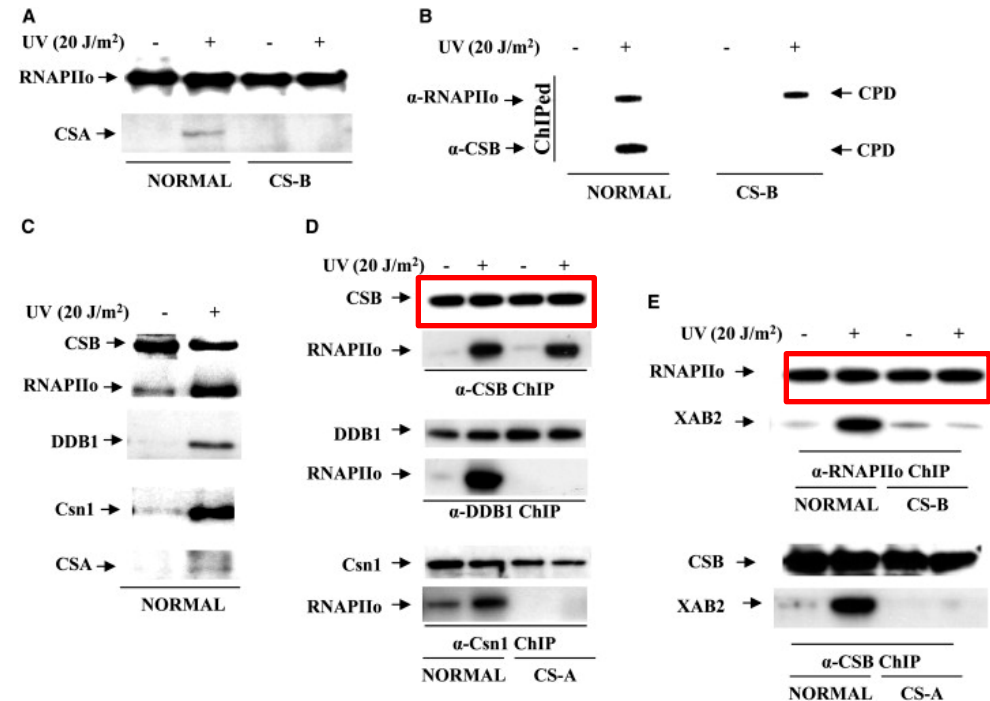


Figure 3 CSA E3-ub Ligase/CSN Complex and XAB2 Are Recruited to UV-Stalled RNAPII α The antibodies used for Western blot analysis are indicated in the figure. (A) Western blot analysis of RNAPII α -specific ChIP with chromatin from normal and CS-B cells. (...)

Reuse of part Fig. 3D top panel in Fig. 3E top panel.

Fig. 3D top panel



Fig. 3E top panel



Possible duplication of images in Fig. 3A top panel and Fig. 5A top panel.

Both are RNAPII α blots, Similar experimental set up.

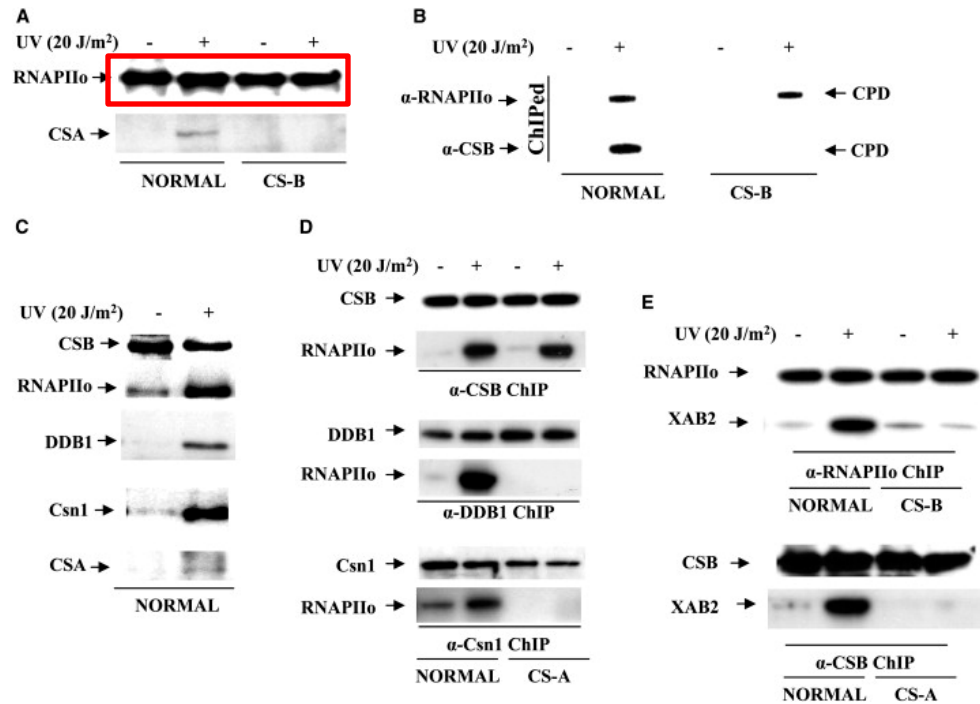


Figure 3 CSA E3-ub Ligase/CSN Complex and XAB2 Are Recruited to UV-Stalled RNAPII α The antibodies used for Western blot analysis are indicated in the figure. (A) Western blot analysis of RNAPII α -specific ChIP with chromatin from normal and CS-B cells. (...)

Possible duplication of images in Fig. 3A top panel and Fig. 5A top panel.

Both are RNAPII α blots,
Similar experimental set up.

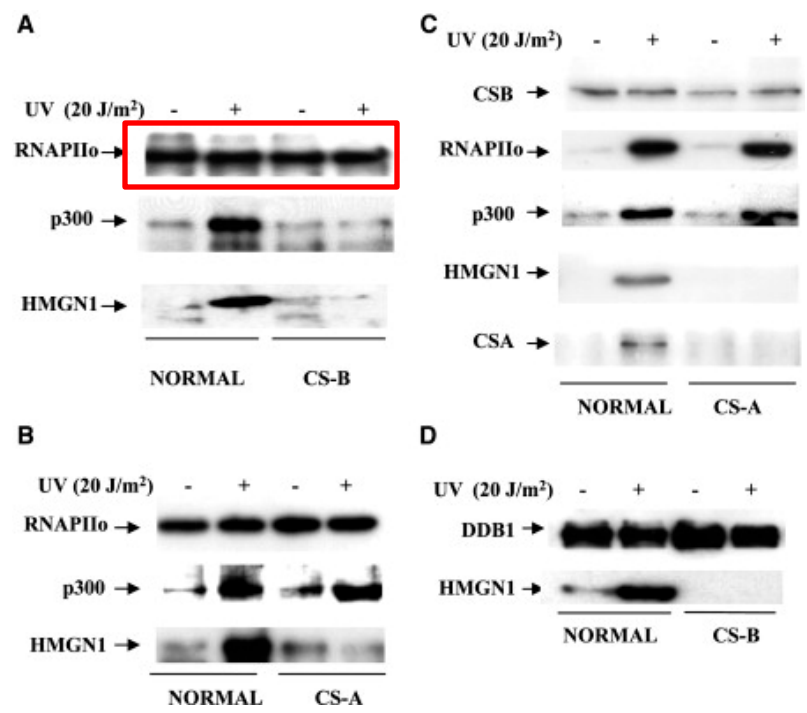


Figure 5 Chromatin Remodelers p300 and HMGN1 Are Involved in TCR Complex Formation The antibodies used for Western blot analysis are indicated in the figure. (A) Western blot analysis of RNAPII α -specific ChIP reactions employing chromatin from normal and...

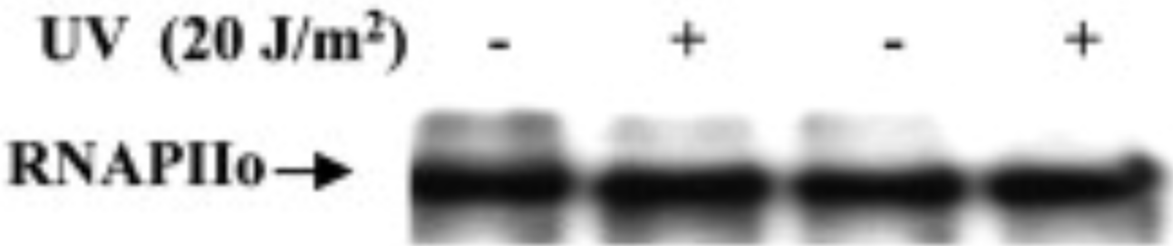
Fig. 3A



Possible duplication of images in Fig. 3A top panel and Fig. 5A top panel.

Both are RNAPII₀ blots,
Similar experimental set up.

Fig. 5A.



Duplications of part of Fig. 3D and Fig. 5C; The same experimental results are used in two different figures. In both subfigures normal and CS-A cells are compared and ChIP with CSB-specific antibodies.

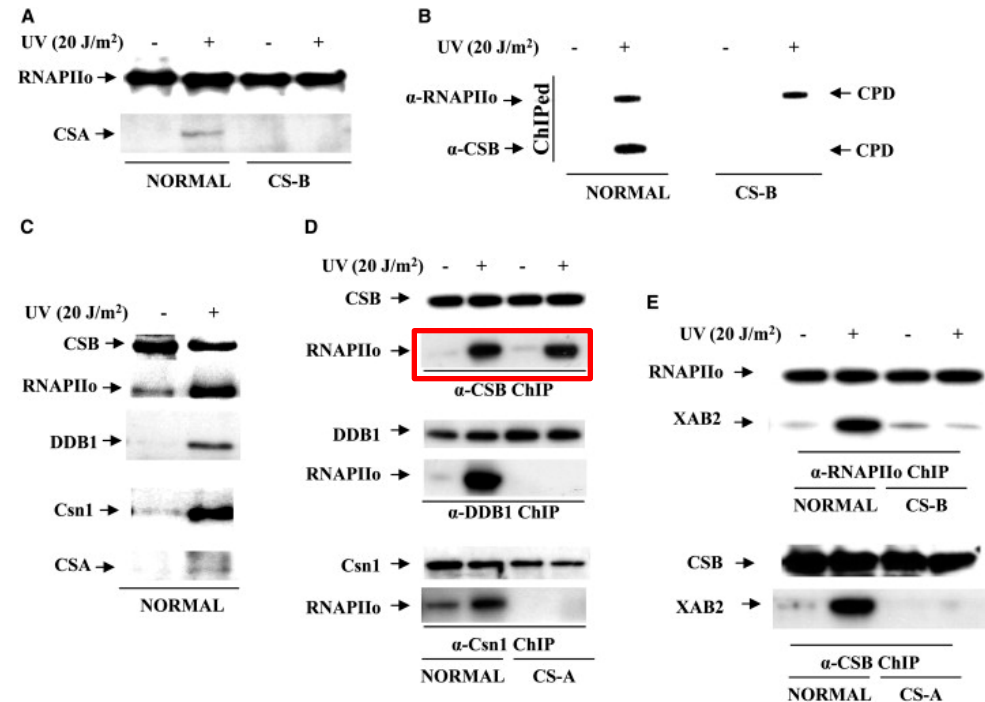


Figure 3 CSA E3-ub Ligase/CSN Complex and XAB2 Are Recruited to UV-Stalled RNAPII α The antibodies used for Western blot analysis are indicated in the figure. (A) Western blot analysis of RNAPII α -specific ChIP with chromatin from normal and CS-B cells. (...)

Duplications of part of Fig. 3D and Fig. 5C;
The same experimental results are used
in two different figures. In both subfigures
normal and CS-A cells are compared and
ChIP with CSG-specific antibodies.

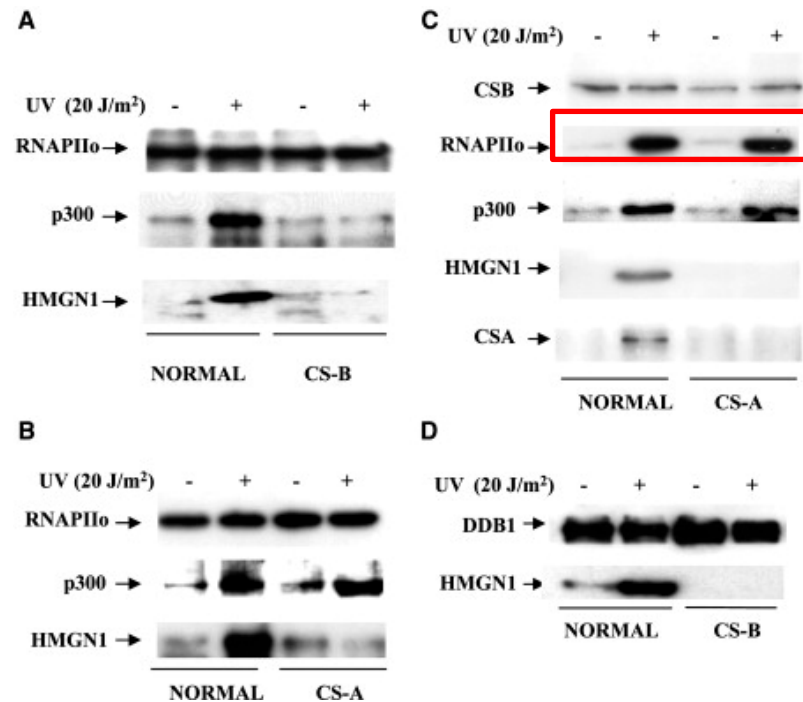


Figure 5 Chromatin Remodelers p300 and HMGN1 Are Involved in TCR Complex Formation The antibodies used for Western blot analysis are indicated in the figure. (A) Western blot analysis of RNAPII_o-specific ChIP reactions employing chromatin from normal and...

Duplications of part of Fig. 3D and Fig. 5C

Fig. 3D

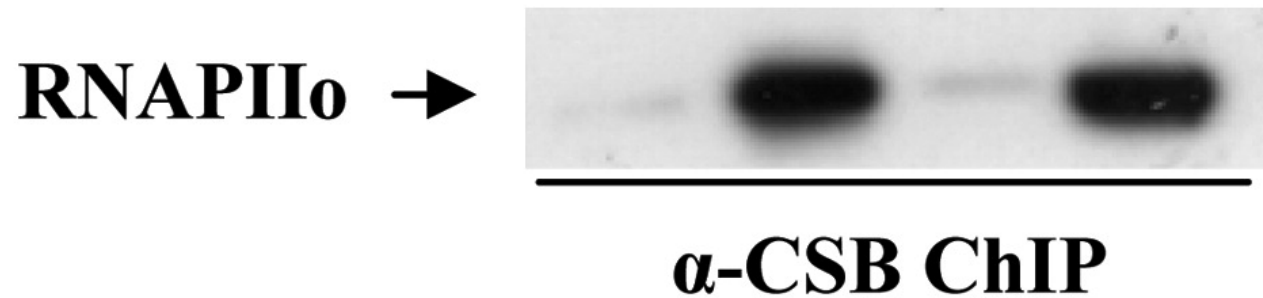


Fig. 5C

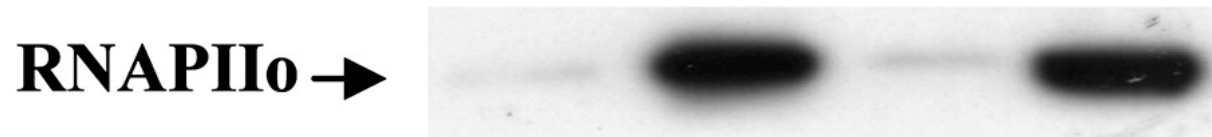


Fig. 4D. CSB Panel appears put together in an unusual way

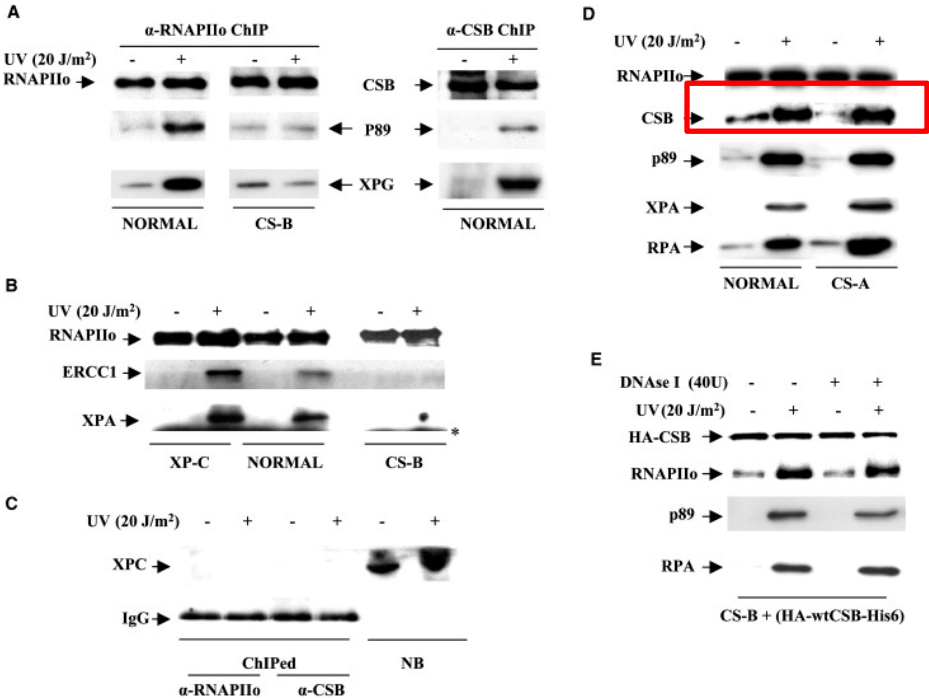


Figure 4 Differential Roles of CSA and CSB in TCR Complex Formation at a Lesion-Stalled RNAPII The antibodies used for Western blot analysis are indicated in the figure. (A) Chromatin from normal and CS-B cells was chromatin immunoprecipitated with RNAP...

Fig. 4D. CSB Panel appears put together in an unusual way

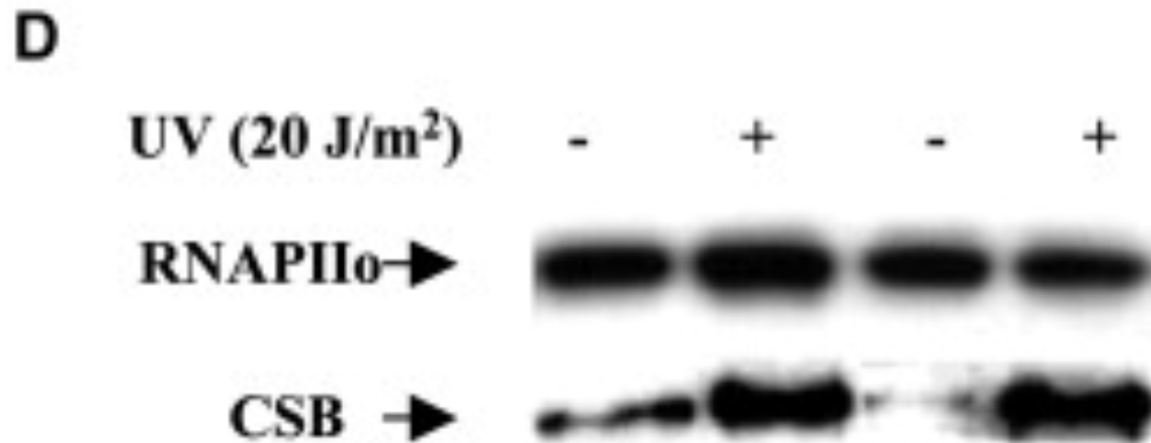


Fig. 5C. P300 panel, bands in untreated normal and untreated CS-A cells appear to be identical (mirror image)

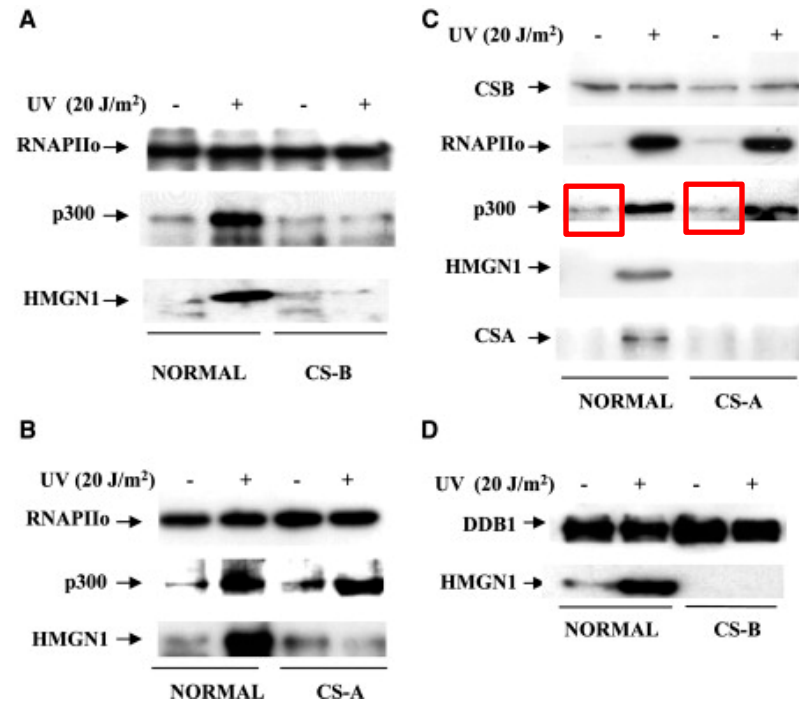
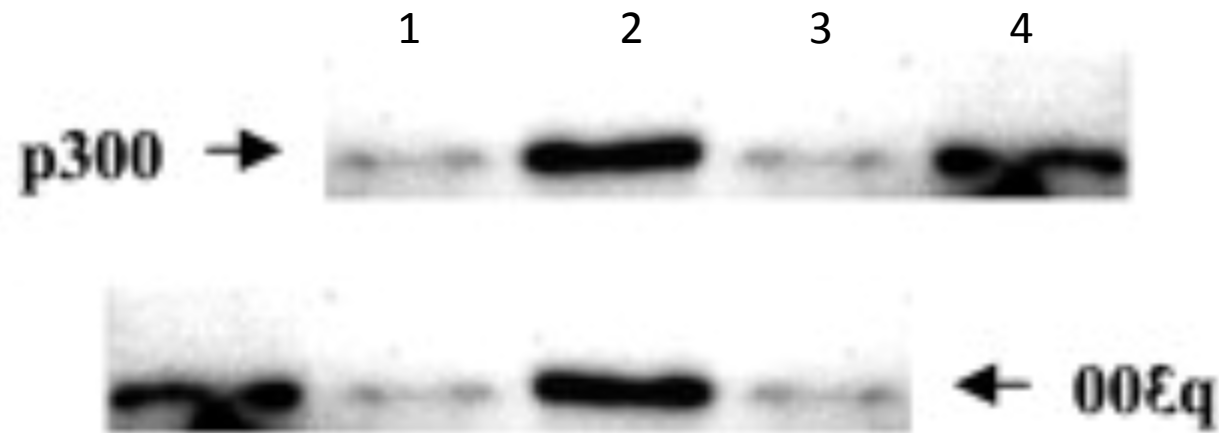


Figure 5 Chromatin Remodelers p300 and HMGN1 Are Involved in TCR Complex Formation The antibodies used for Western blot analysis are indicated in the figure. (A) Western blot analysis of RNAPII-specific ChIP reactions employing chromatin from normal and...

Fig. 5C. P300 panel, bands in untreated normal (Lane 1) and untreated CS-A cells (lane 3) appear to be identical (mirror image)



Irregularities in presentation

M. Fousteri

Presentation entitled:

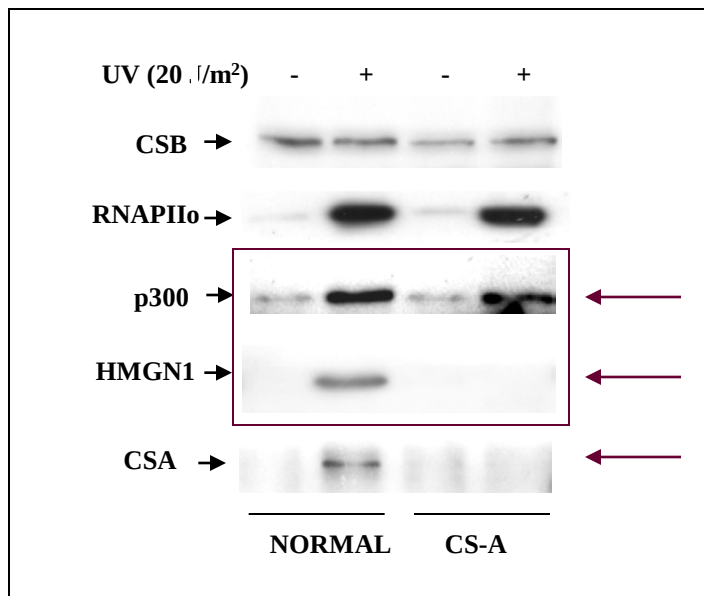
MECHANISMS OF DNA DAMAGE INDUCED INHIBITION OF
TRANSCRIPTION

In left panel p300 blot is composed to two overlapping images (**this relates to item 10**)

In right panel HMGN1 blot is composed of two overlappppping images

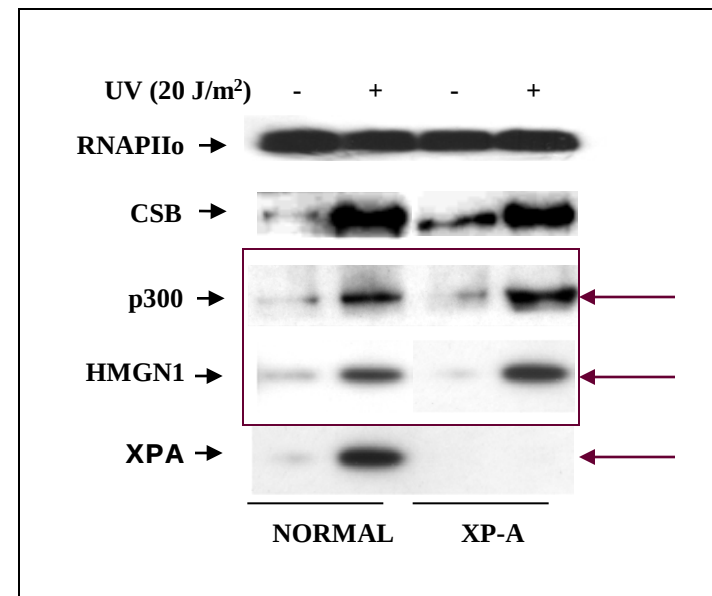
RECRUITMENT OF CHROMATIN REMODELLERS IN CS-A AND XP-A

Chromatin-IP: α - CSB



The left panel corresponds to Fig. 5C
Fousteri et al., 2006

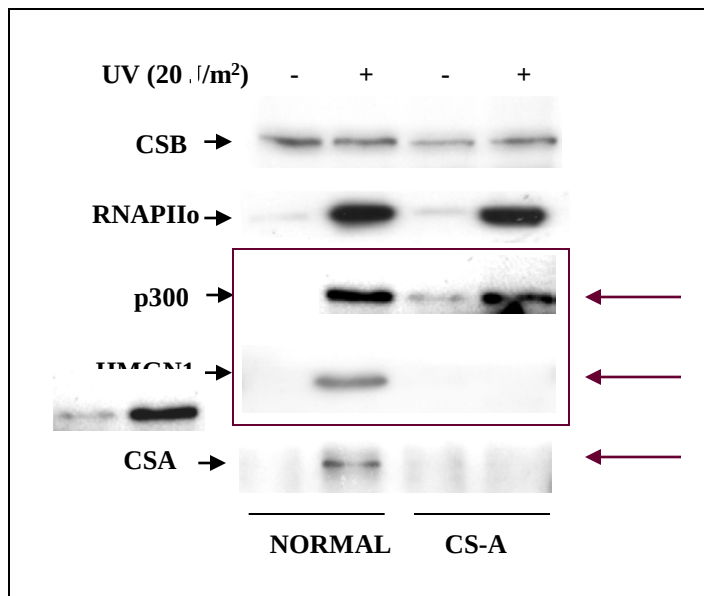
Chromatin-IP: RNAPII α (Ser2)



The right panel corresponds to Fig. 6A
Fousteri et al., 2006.

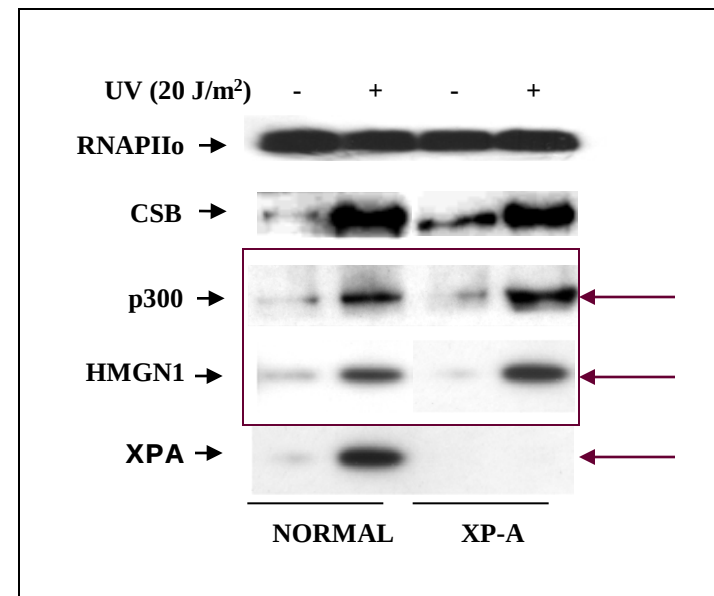
RECRUITMENT OF CHROMATIN REMODELLERS IN CS-A AND XP-A

Chromatin-IP: α - CSB



The left panel corresponds to Fig.5C
Fousteri et al., 2006

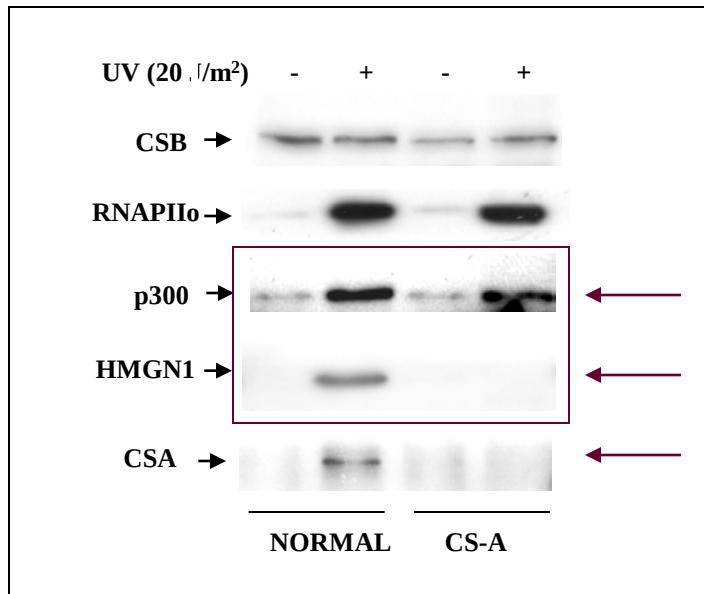
Chromatin-IP: RNAPII α (Ser2)



The right panel corresponds to Fig. 6A
Fousteri et el, 2006.

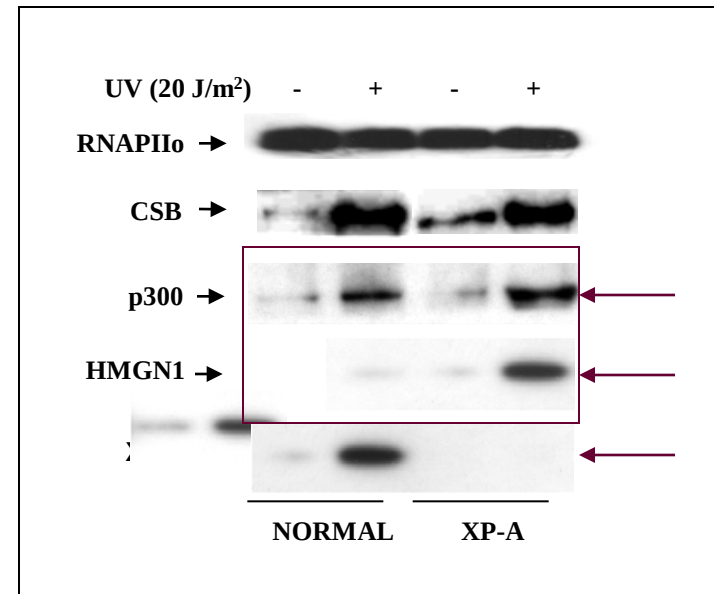
RECRUITMENT OF CHROMATIN REMODELLERS IN CS-A AND XP-A

Chromatin-IP: α - CSB



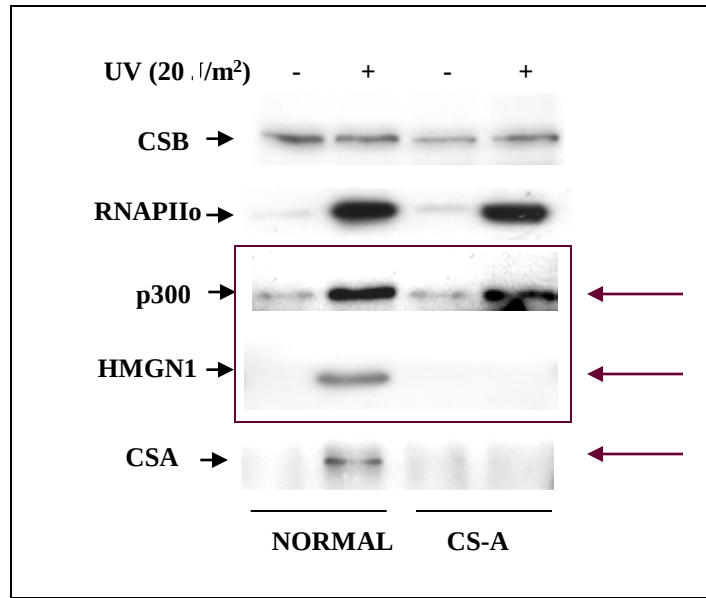
The left panel corresponds to Fig. 5C
Fousteri et al., 2006

Chromatin-IP: RNAPII α (Ser2)



The right panel corresponds to Fig. 6A
Fousteri et el, 2006.

Chromatin-IP: α - CSB



Chromatin-IP: RNAPII α (Ser2)

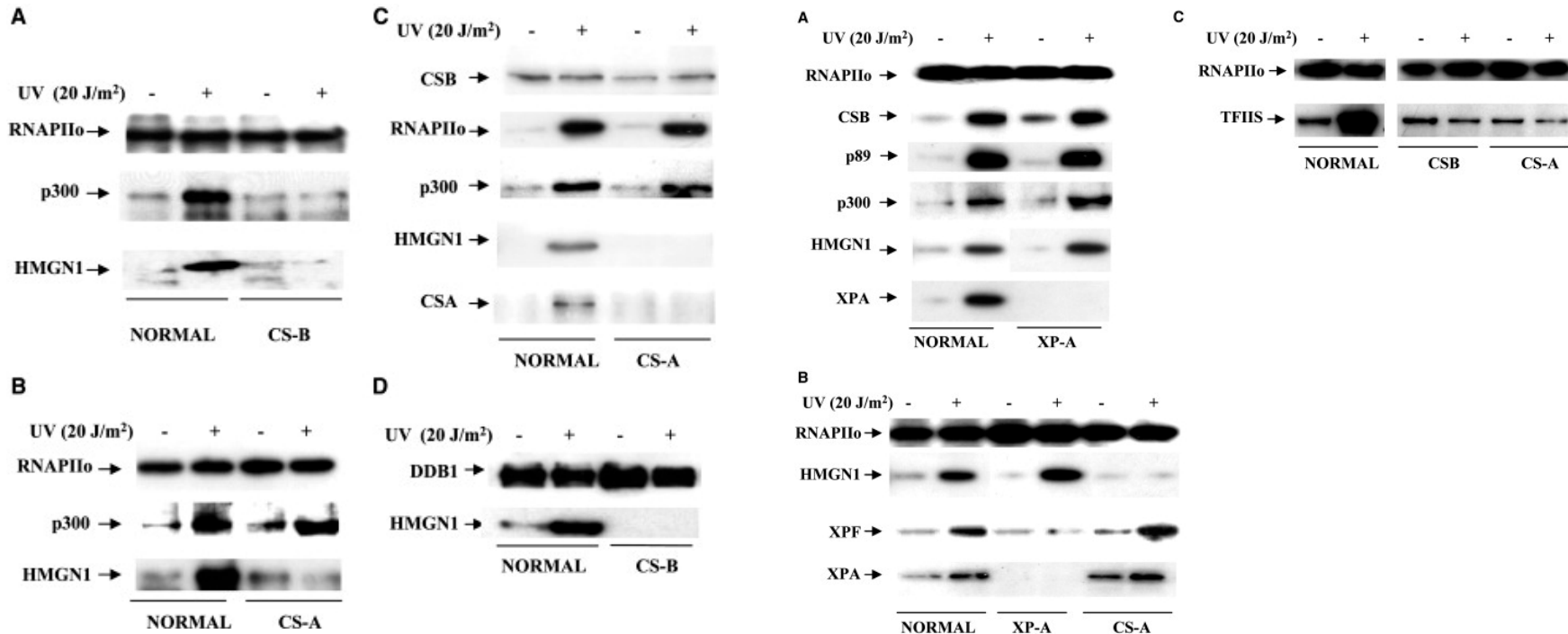
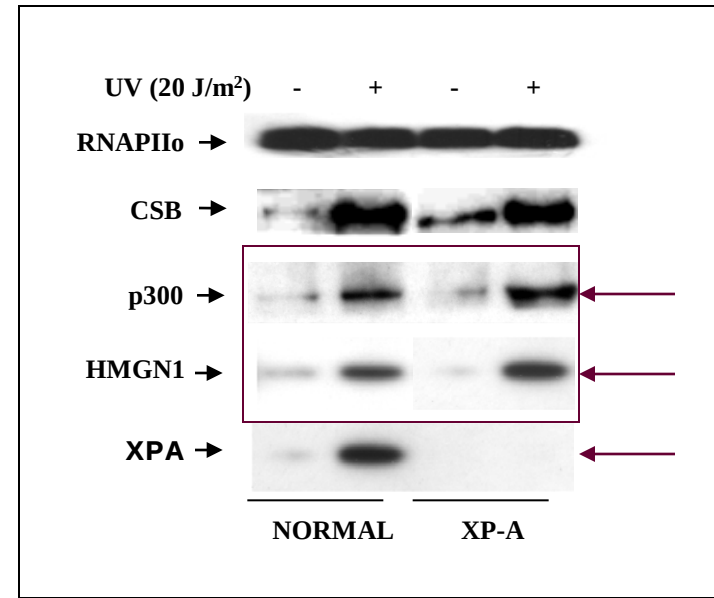


Fig. S2C and S2D, CSB panels are the same, albeit with different exposure. These are different experiments.

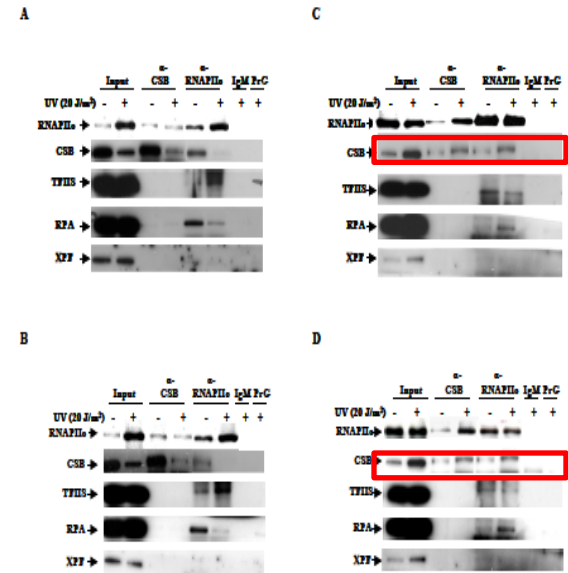


Figure S2. Partial Association of RPA, CSB, and TFIIIS Protein Complexes with the Late Elongating RNAPII in Extracts from Noncrosslinked Human Fibroblasts

(A) NE from UV- or non-irradiated normal cells iped with either the H5 antibody against the late elongating RNAPII α (α -RNAPII α) or CSB- (α -CSB) specific antibodies and analysed by Wb. 1/10 of the input used for each ip is loaded as control for each protein. IgM and Pr G represent the negative control for α -RNAPII α and α -CSB ips, respectively.

(B) The same extracts and ip reactions as in (A) but treated with EtdBr prior to ip.

(C) Ip reactions using sol chromatin fractions from mock- or UV- irradiated normal cells. Processing of the samples was performed as described in (A).

(D) The same extracts and ip reactions as in (C) but treated with EtdBr prior to ip.

Fig. S2C and S2D, CSB panels are the same, albeit with different exposure. These are different experiments.

Fig. S2C

CSB →



Fig. S2D

CSB →



Fig. S2C and S2D, RPA panels are the same, albeit with different exposure. These are different experiments.

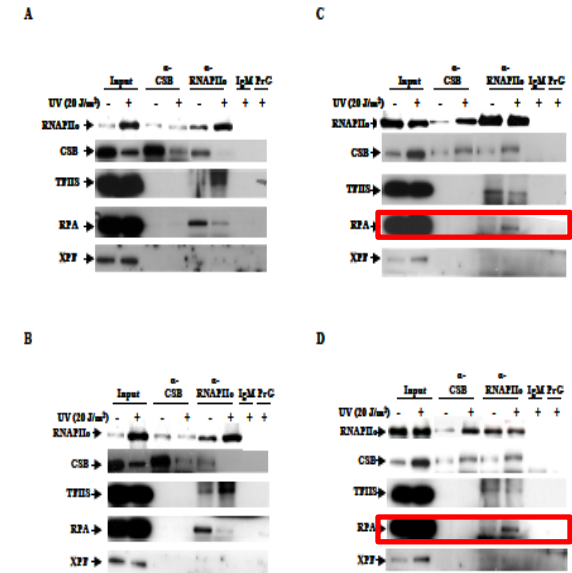


Figure S2. Partial Association of RPA, CSB, and TFIIIS Protein Complexes with the Late Elongating RNAPII in Extracts from Noncrosslinked Human Fibroblasts

(A) NE from UV- or non-irradiated normal cells iped with either the H5 antibody against the late elongating RNAPII α (α -RNAPII α) or CSB- (α -CSB) specific antibodies and analysed by Wb. 1/10 of the input used for each ip is loaded as control for each protein. IgM and Pr G represent the negative control for α -RNAPII α and α -CSB ips, respectively.

(B) The same extracts and ip reactions as in (A) but treated with EtdBr prior to ip.

(C) Ip reactions using sol chromatin fractions from mock- or UV- irradiated normal cells. Processing of the samples was performed as described in (A).

(D) The same extracts and ip reactions as in (C) but treated with EtdBr prior to ip.

**Fig. S2C and Fig. S2D, RPA panels are the same,
albeit with different exposure.
These are different experiments.**

Fig. S2C

RPA →



Fig. S2D

RPA →



Fig. S2C and S2D, XPF panels are the same, albeit with different exposure.

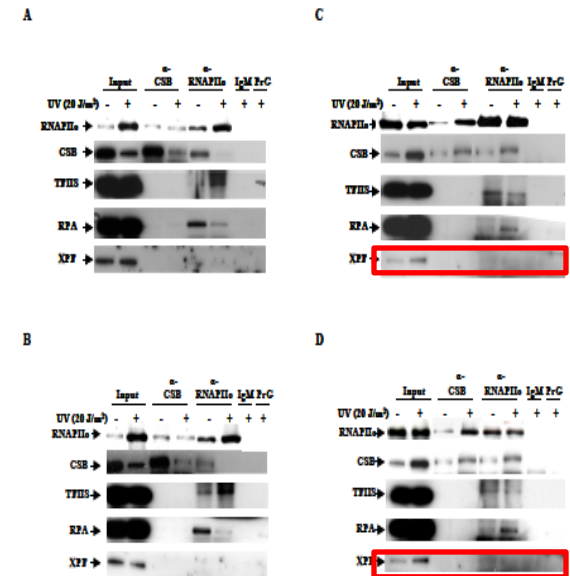


Figure S2. Partial Association of RPA, CSB, and TFIIIS Protein Complexes with the Late Elongating RNAPII in Extracts from Noncrosslinked Human Fibroblasts

(A) NE from UV- or non-irradiated normal cells iped with either the H5 antibody against the late elongating RNAPII (α -RNAPII) or CSB- (α -CSB) specific antibodies and analysed by Wb. 1/10 of the input used for each ip is loaded as control for each protein. IgM and Pr G represent the negative control for α -RNAPII and α -CSB ips, respectively.

(B) The same extracts and ip reactions as in (A) but treated with EtdBr prior to ip.

(C) Ip reactions using sol chromatin fractions from mock- or UV- irradiated normal cells. Processing of the samples was performed as described in (A).

(D) The same extracts and ip reactions as in (C) but treated with EtdBr prior to ip.

**Fig. S2C and S2D, XPF panels are the same,
albeit with different exposure.
These are different experiments.**

Fig. S2C

XPF →



Fig. S2D

XPF →



Fig. S2A and S2B, CSB panels appear the same. These are different experiments.

Fig. S2A

CSB →



Fig. S2B

CSB →

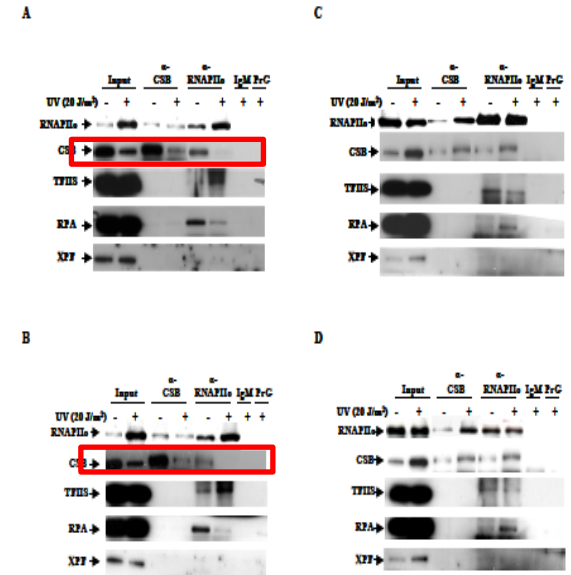


Figure S2. Partial Association of RPA, CSB, and TFIIIS Protein Complexes with the Late Elongating RNAPII in Extracts from Noncrosslinked Human Fibroblasts

(A) NE from UV- or non-irradiated normal cells iped with either the H5 antibody against the late elongating RNAPII- (α -RNAPII) or CSB- (α -CSB) specific antibodies and analysed by Wb. 1/10 of the input used for each ip is loaded as control for each protein. IgM and Pr G represent the negative control for α -RNAPII and α -CSB ips, respectively.

(B) The same extracts and ip reactions as in (A) but treated with EtdBr prior to ip.

(C) Ip reactions using sol chromatin fractions from mock- or UV- irradiated normal cells. Processing of the samples was performed as described in (A).

(D) The same extracts and ip reactions as in (C) but treated with EtdBr prior to ip.

Fig. S2C and S2D, RPA panels are the same, albeit with different exposure. These are different experiments.

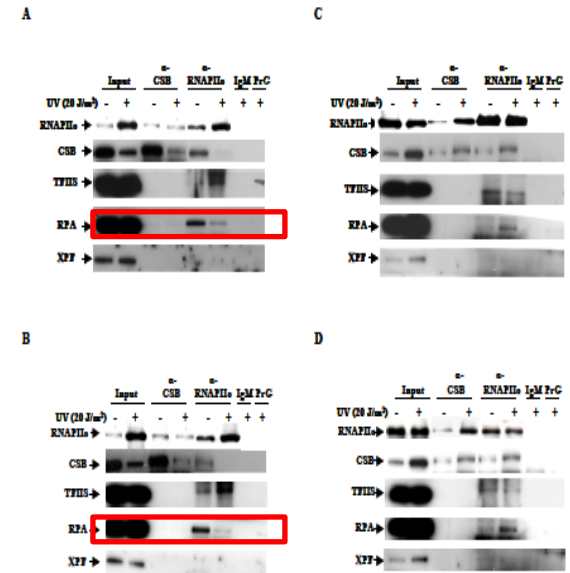


Figure S2. Partial Association of RPA, CSB, and TFIIIS Protein Complexes with the Late Elongating RNAPII in Extracts from Noncrosslinked Human Fibroblasts

(A) NE from UV- or non-irradiated normal cells iped with either the H5 antibody against the late elongating RNAPII α (α -RNAPII α) or CSB- (α -CSB) specific antibodies and analysed by Wb. 1/10 of the input used for each ip is loaded as control for each protein. IgM and Pr G represent the negative control for α -RNAPII α and α -CSB ips, respectively.

(B) The same extracts and ip reactions as in (A) but treated with EtdBr prior to ip.

(C) Ip reactions using sol chromatin fractions from mock- or UV- irradiated normal cells. Processing of the samples was performed as described in (A).

(D) The same extracts and ip reactions as in (C) but treated with EtdBr prior to ip.

Fig. S2C and S2D, RPA panels are the same, albeit with different exposure. These are different experiments.

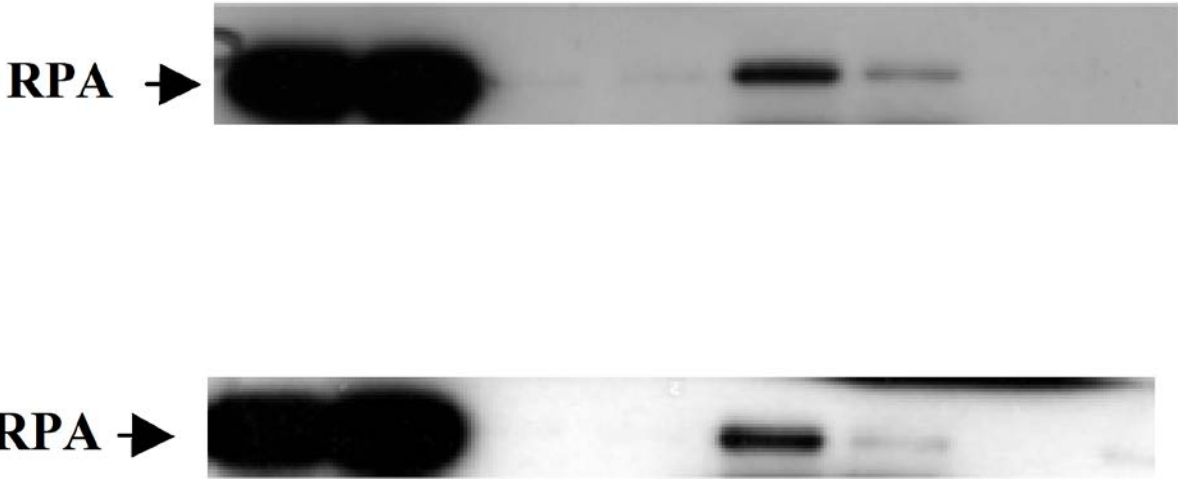


Fig. S2A, lanes 1 and 4 are duplicated

Image of RNAPII α input band is same as image RNAPII α band after immunoprecipitation with CSB antibody

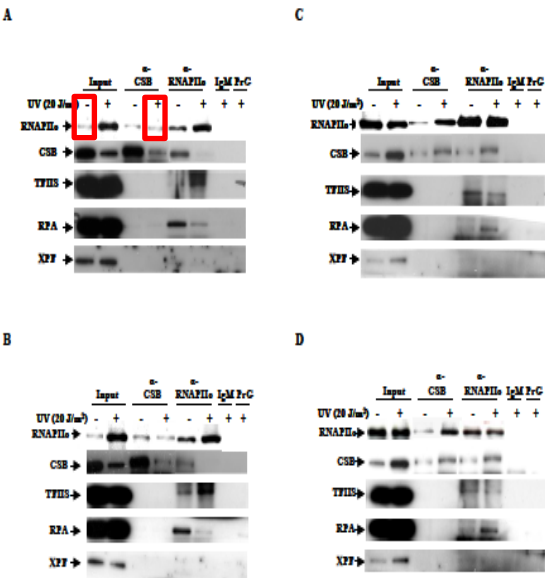


Figure S2. Partial Association of RPA, CSB, and TFIIIS Protein Complexes with the Late Elongating RNAPII α in Extracts from Noncrosslinked Human Fibroblasts

(A) NE from UV- or non-irradiated normal cells iped with either the H5 antibody against the late elongating RNAPII α - (α -RNAPII α) or CSB- (α -CSB) specific antibodies and analysed by Wb. 1/10 of the input used for each ip is loaded as control for each protein. IgM and Pr G represent the negative control for α -RNAPII α and α -CSB ips, respectively.

(B) The same extracts and ip reactions as in (A) but treated with EtdBr prior to ip.

(C) Ip reactions using sol chromatin fractions from mock- or UV- irradiated normal cells. Processing of the samples was performed as described in (A).

(D) The same extracts and ip reactions as in (C) but treated with EtdBr prior to ip.

Fig. S2A, lanes 1 and 4 are duplicated

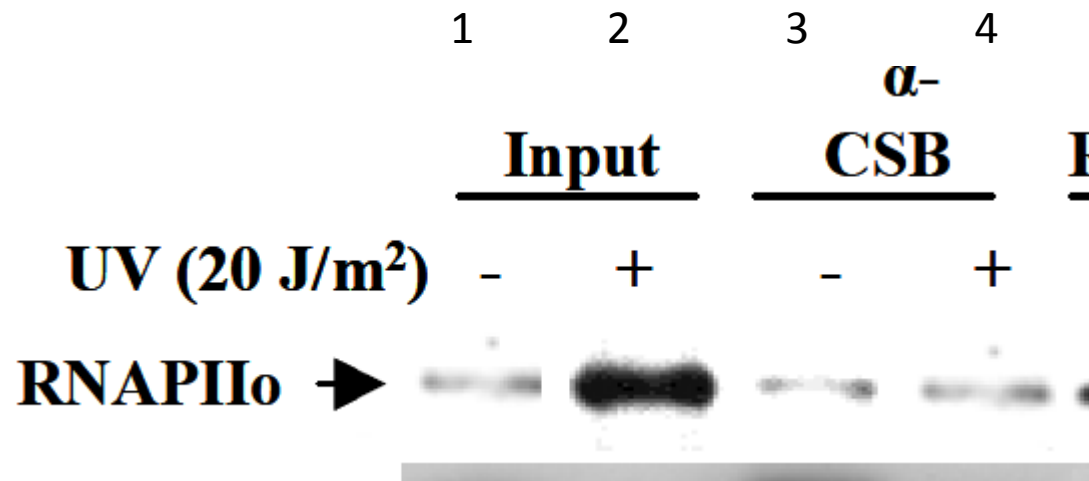


Fig. S2A and Fig. S2B top panels are duplicated.^A

In Fig. S2 in panel A and B there is a image duplication.

The figure panels represent two different experiments; whereas samples in Fig. S2A are not treated with EtBr, the samples in Fig. S2B are treated with EtBr prior to IP.

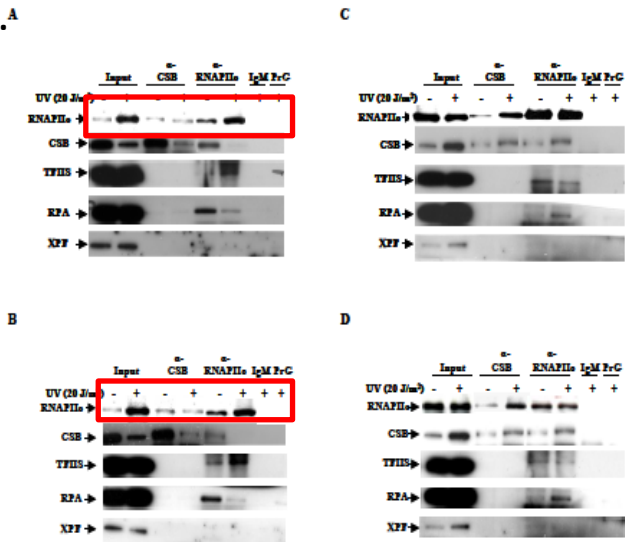


Figure S2. Partial Association of RPA, CSB, and TFIIIS Protein Complexes with the Late Elongating RNAPII_o in Extracts from Noncrosslinked Human Fibroblasts

(A) NE from UV- or non-irradiated normal cells iped with either the H5 antibody against the late elongating RNAPII_o (α -RNAPII_o) or CSB- (α -CSB) specific antibodies and analysed by Wb. 1/10 of the input used for each ip is loaded as control for each protein. IgM and Pr G represent the negative control for α -RNAPII_o and α -CSB ips, respectively.

(B) The same extracts and ip reactions as in (A) but treated with EtdBr prior to ip.

(C) Ip reactions using sol chromatin fractions from mock- or UV- irradiated normal cells. Processing of the samples was performed as described in (A).

(D) The same extracts and ip reactions as in (C) but treated with EtdBr prior to ip.

Fig. S2A and S2B top panels are duplicated.

Fig. S2A

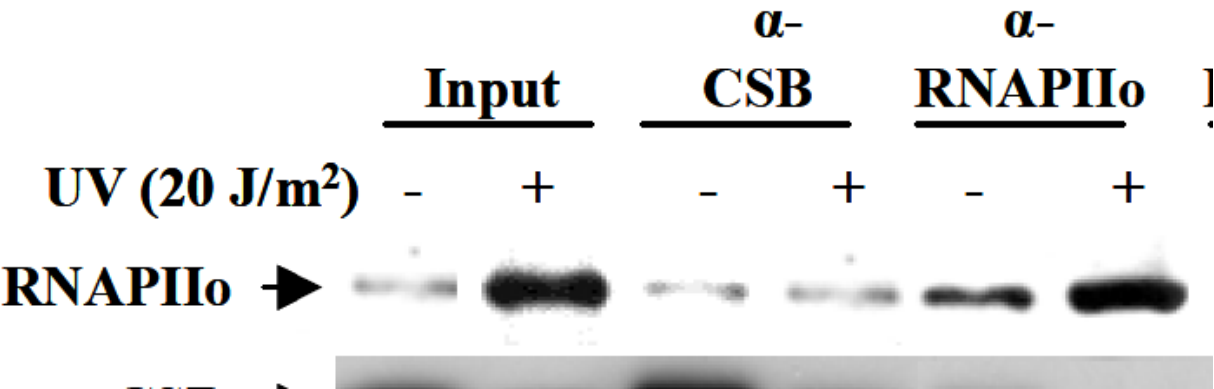


Fig. S2B

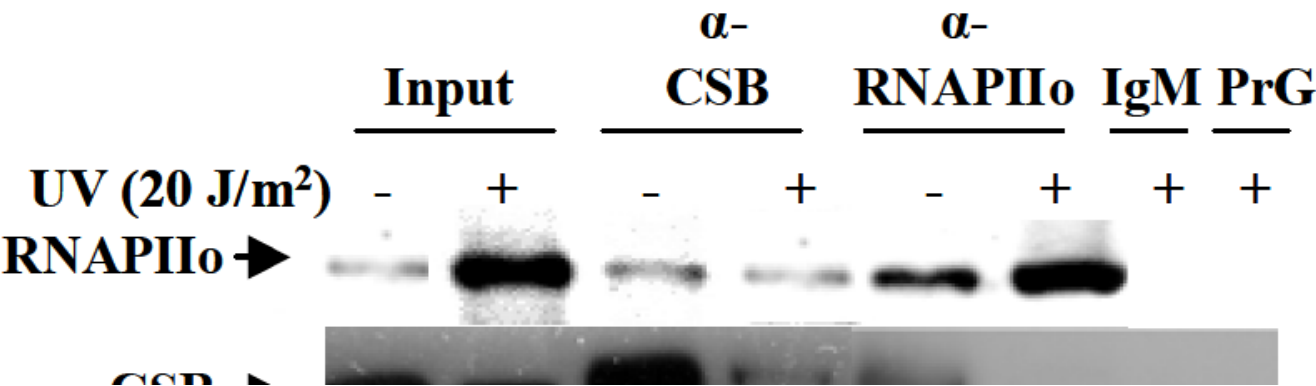


Fig. S2D, duplication of two adjacent bands

Two different results are indicated with the same image.

The same CSB blotting results refer to immunoprecipitations with different antibodies, i.e. anti-CSB and anti-RNAPII α

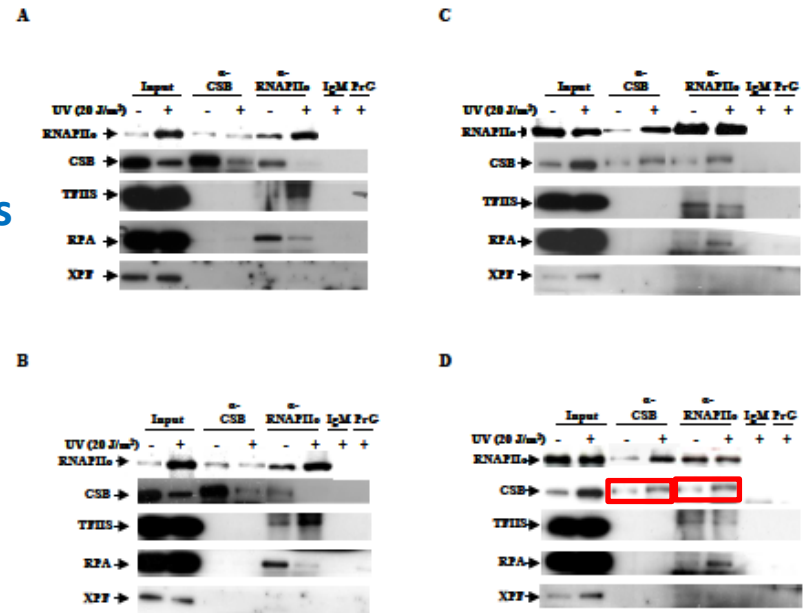
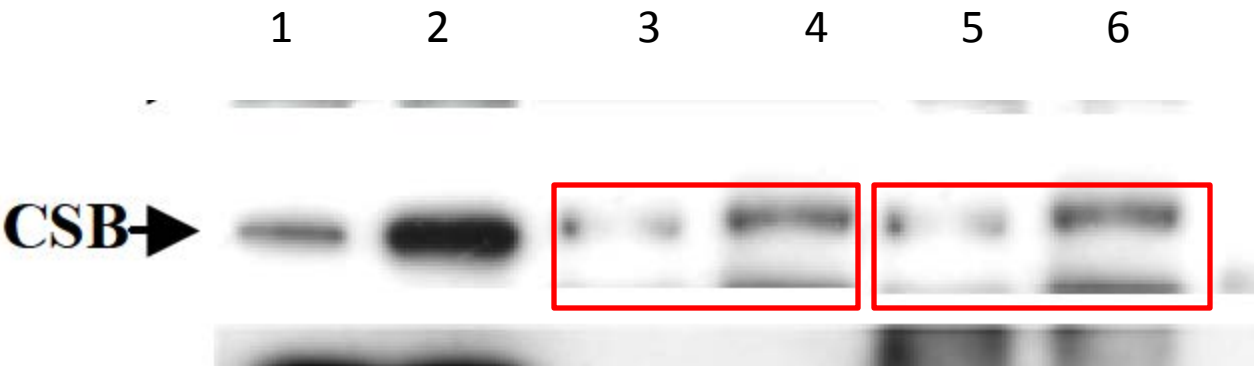


Figure S2. Partial Association of RPA, CSB, and TFIIIS Protein Complexes with the Late Elongating RNAPII α in Extracts from Noncrosslinked Human Fibroblasts

- (A) NE from UV- or non-irradiated normal cells iped with either the H5 antibody against the late elongating RNAPII α - (α -RNAPII α) or CSB- (α -CSB) specific antibodies and analysed by Wb. 1/10 of the input used for each ip is loaded as control for each protein. IgM and Pr G represent the negative control for α -RNAPII α and α -CSB ips, respectively.
- (B) The same extracts and ip reactions as in (A) but treated with EtdBr prior to ip.
- (C) Ip reactions using sol chromatin fractions from mock- or UV- irradiated normal cells. Processing of the samples was performed as described in (A).
- (D) The same extracts and ip reactions as in (C) but treated with EtdBr prior to ip.

Fig. S2D
Bands in lanes 3/4 duplicated in 5/6



Duplication of Fig. 5C (Fousteri et al, 2006) in Fig. 4A (Moser et al., 2007); mirror image.

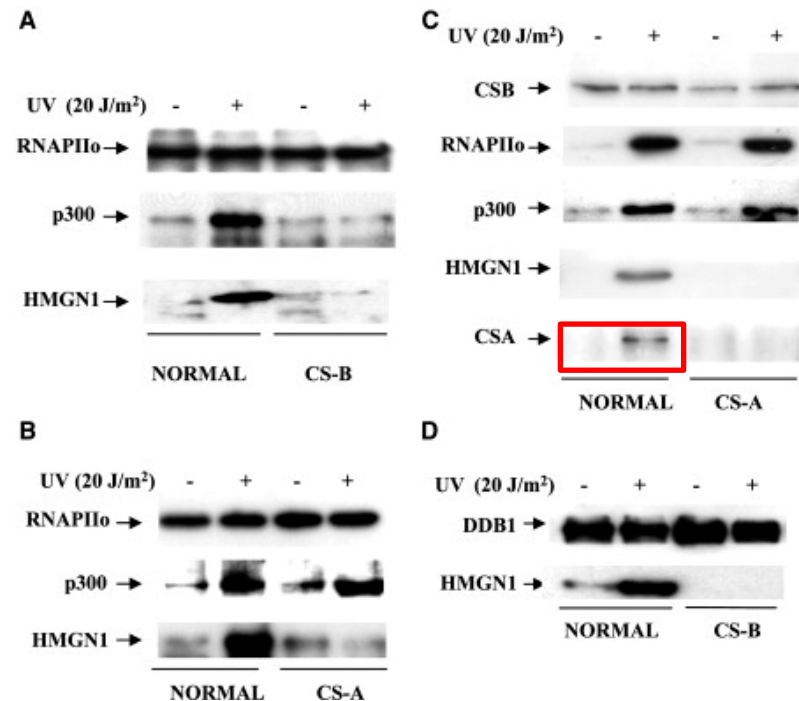


Figure 5 Chromatin Remodelers p300 and HMGN1 Are Involved in TCR Complex Formation The antibodies used for Western blot analysis are indicated in the figure. (A) Western blot analysis of RNAPII-specific ChIP reactions employing chromatin from normal and...

Moser et al., 2010. Sealing of chromosomal DNA nicks during nucleotide excision repair requires XRCC1 and DNA ligase III alpha in a cell-cycle-specific manner. Mol Cell 27(2):311-23.

Item 19

Duplication of Fig. 5C (Fousteri et al, 2006) in Fig. 4A (Moser et al., 2007); mirror image.

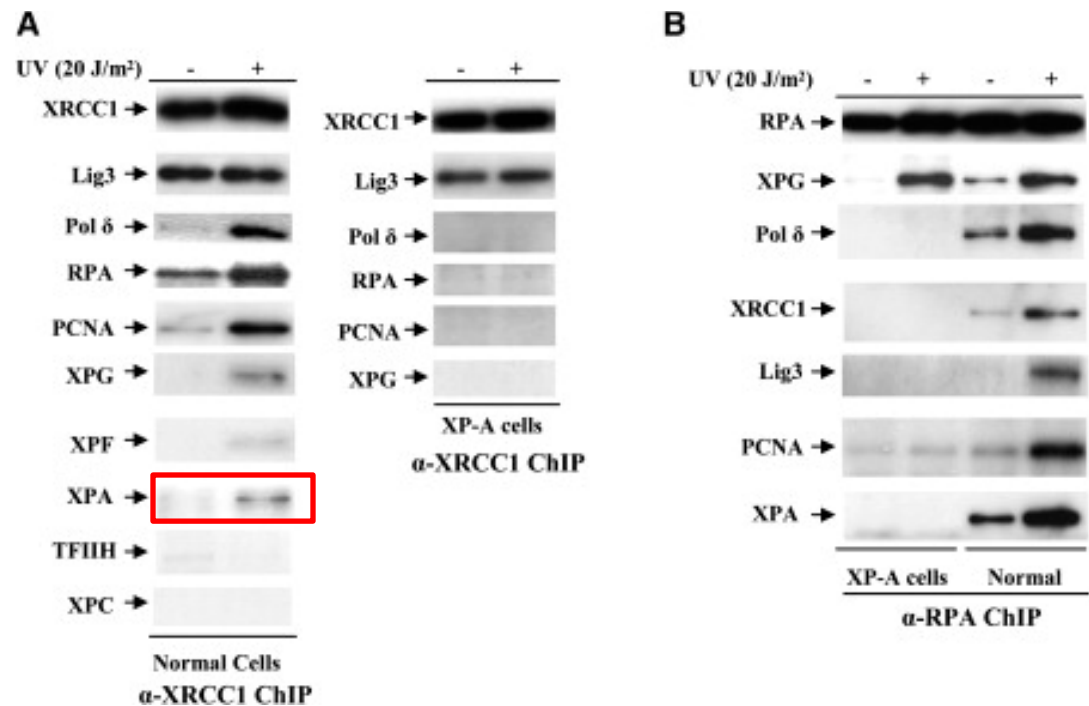


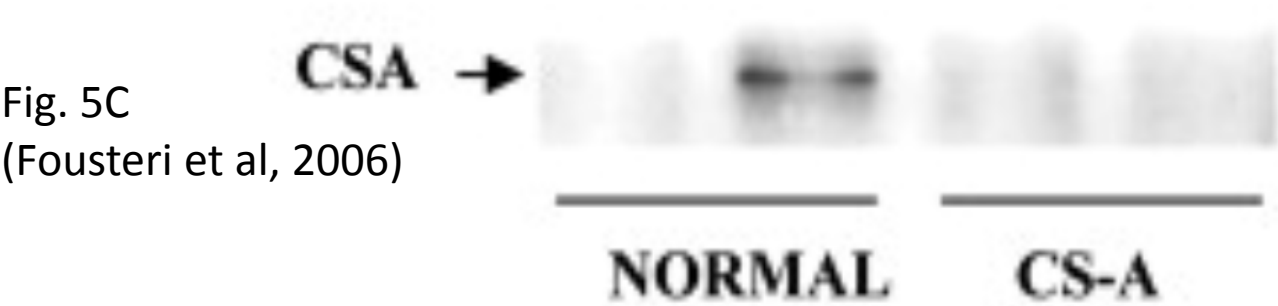
Figure 4 UV-Dependent Association of XRCC1-Lig3 with Core NER Components The antibodies used for western blot analysis (WBA) are as indicated in the figure. (A) WBA of XRCC1-specific ChIP using chromatin of crosslinked UV- and nonirradiated confluent nor...

Fousteri et al., 2006. Cockayne Syndrome A and B Proteins Differentially Regulate Recruitment of Chromatin Remodeling and Repair Factors to Stalled RNA Polymerase II In Vivo. Mol. Cell 4, 471-82.

Item 19

Moser et al., 2007. Sealing of chromosomal DNA nicks during nucleotide excision repair requires XRCC1 and DNA ligase III alpha in a cell-cycle-specific manner. Mol Cell 27(2):311-23.

Duplication of Fig. 5C (Fousteri et al, 2006) in Fig. 4A (Moser et al, 2007); mirror image.



Moser et al. 2007. Sealing of Chromosomal DNA Nicks during Nucleotide Excision Repair Requires XRCC1 and DNA Ligase III α in a Cell-Cycle-Specific Manner. *Mol Cell*, 27, 311-323.

Fig. 4B bands in XPG blot are the same as XPG blot aspecific band of ChIP exp 24-04-2006 (notebook of Hanneke Kool).

Only wt cells (VH10hT and VH10-w) were used in this exp and not XP-A and normal cells.

RPA Chip control is lacking in ChIP exp 24-04-2006 ; origin of results RPA ChIP is unclear; indicated with arrow)

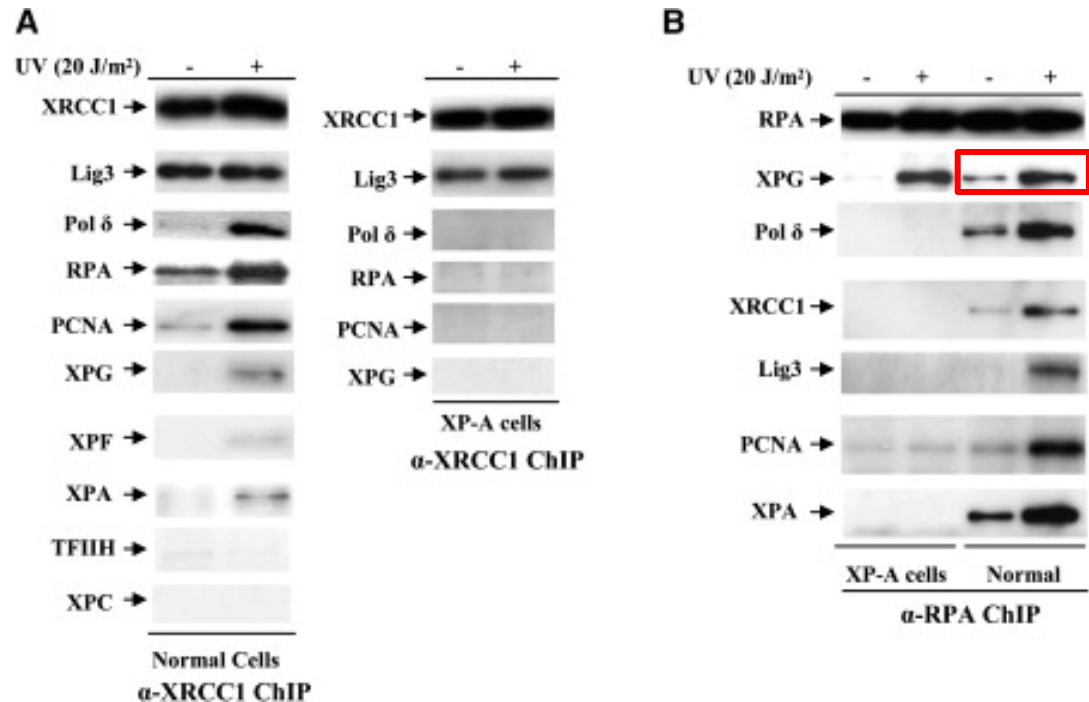
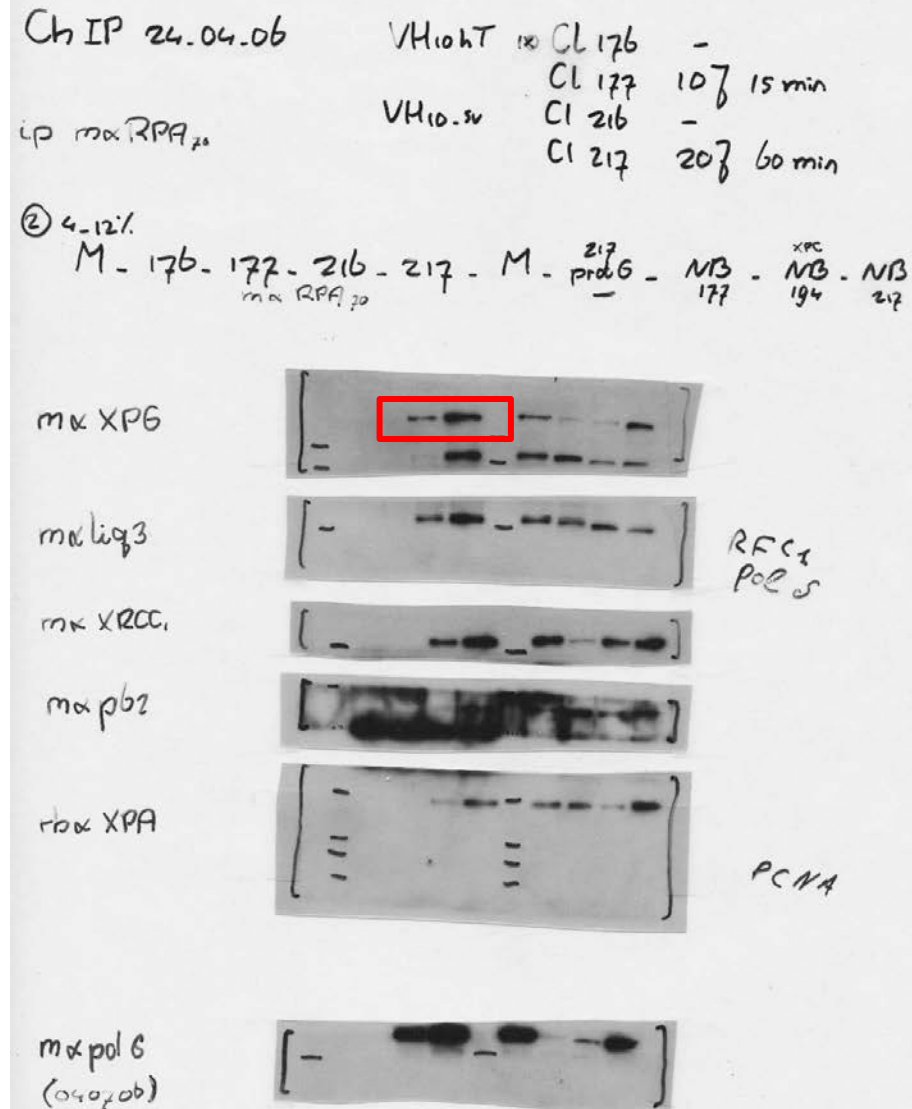


Figure 4 UV-Dependent Association of XRCC1-Lig3 with Core NER Components The antibodies used for western blot analysis (WBA) are as indicated in the figure. (A) WBA of XRCC1-specific ChIP using chromatin of crosslinked UV- and nonirradiated confluent nor...

Moser et al. 2007. Sealing of Chromosomal DNA Nicks during Nucleotide Excision Repair Requires XRCC1 and DNA Ligase III α in a Cell-Cycle-Specific Manner. Mol Cell, 27, 311-323.

Fig. 4B bands in XPG blot are the same as XPG blot aspecific band of ChIP exp 24-04-2006 (notebook of Hanneke Kool).

Only wt cells (VH10hT and VH10-w) were used in this exp and not XP-A and normal cells.

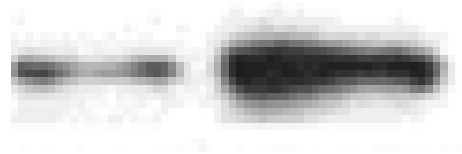


Moser et al. 2007. Sealing of Chromosomal DNA Nicks during Nucleotide Excision Repair Requires XRCC1 and DNA Ligase III α in a Cell-Cycle-Specific Manner. Mol Cell, 27, 311-323.

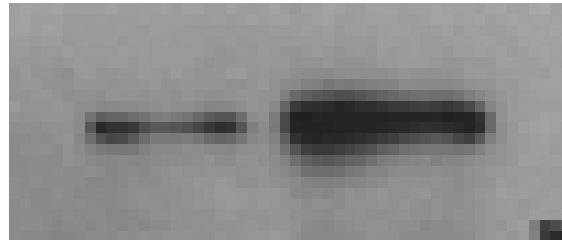
Item 20

Fig. 4B bands in XPG blot are the same as XPG blot aspecific band of ChIP exp 24-04-2006 (notebook of Hanneke Kool).

Fig. 4 XPG bands



XPG back ground bands



Moser et al. 2007. Sealing of Chromosomal DNA Nicks during Nucleotide Excision Repair Requires XRCC1 and DNA Ligase III α in a Cell-Cycle-Specific Manner. Mol Cell, 27, 311-323.

Item 21

Fig. 4B, pol δ signals correspond to lig3 blotting results (ChIP exp 24-04-2006 (notebook of Hanneke Kool)).

Only wt cells (VH10hT and VH10-w) were used in this exp and not XP-A and normal cells.

RPA Chip control is lacking in ChIP exp 24-04-2006 ; origin of results RPA ChIP is unclear; indicated with arrow)

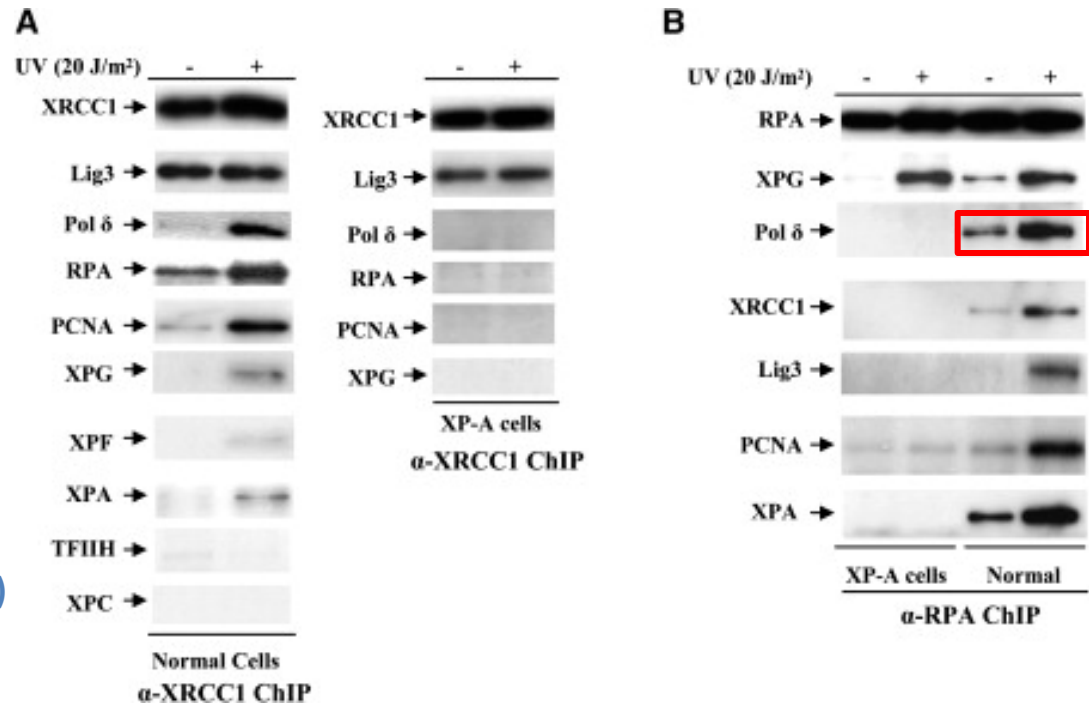
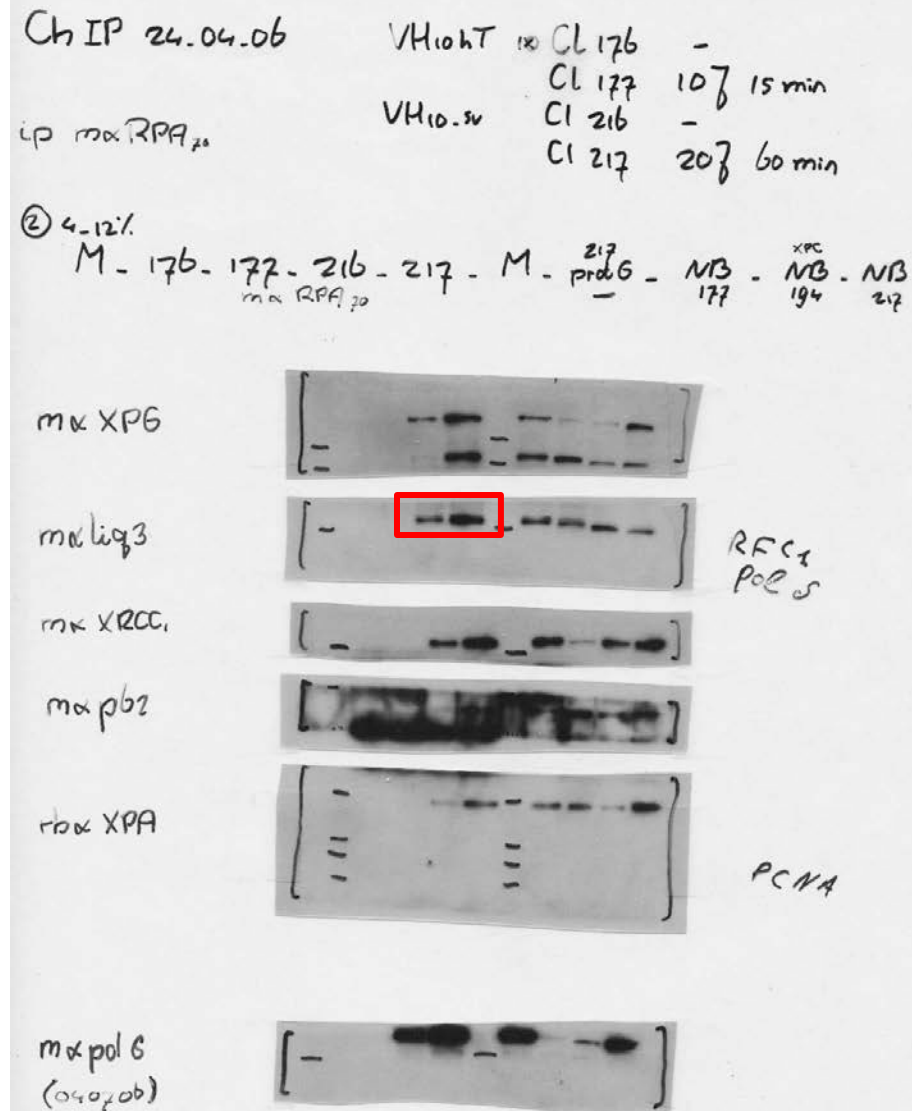


Figure 4 UV-Dependent Association of XRCC1-Lig3 with Core NER Components The antibodies used for western blot analysis (WBA) are as indicated in the figure. (A) WBA of XRCC1-specific ChIP using chromatin of crosslinked UV- and nonirradiated confluent nor...

Moser et al. 2007. Sealing of Chromosomal DNA Nicks during Nucleotide Excision Repair Requires XRCC1 and DNA Ligase III α in a Cell-Cycle-Specific Manner. Mol Cell, 27, 311-323.

Fig. 4B, pol δ signals correspond to lig3 blotting results (ChIP exp 24-04-2006 (notebook of Hanneke Kool)).

Only wt cells (VH10hT and VH10-w) were used in this exp and not XP-A and normal cells.



Moser et al. 2007. Sealing of Chromosomal DNA Nicks during Nucleotide Excision Repair Requires XRCC1 and DNA Ligase III α in a Cell-Cycle-Specific Manner. Mol Cell, 27, 311-323.

Item 21

Fig. 4B, pol δ signals

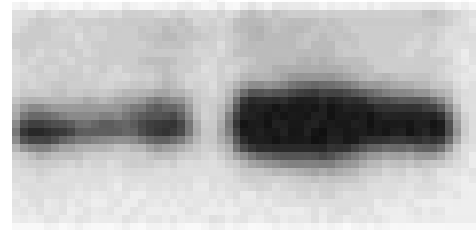


Fig. 4B, pol δ signals correspond to lig3 blotting results (ChIP exp 24-04-2006 (notebook of Hanneke Kool)).

Lig3 signals

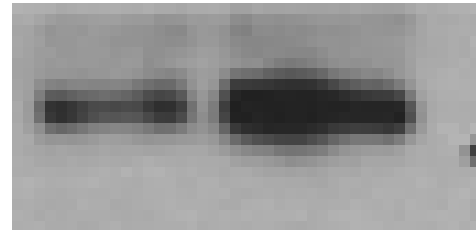


Fig. 4B. XRCC1 signals correspond to XPA results in ChIP exp 24-04-2006 (notebook of Hanneke Kool).

Only wt cells (VH10hT and VH10-w) were used in this exp and not XP-A cells.

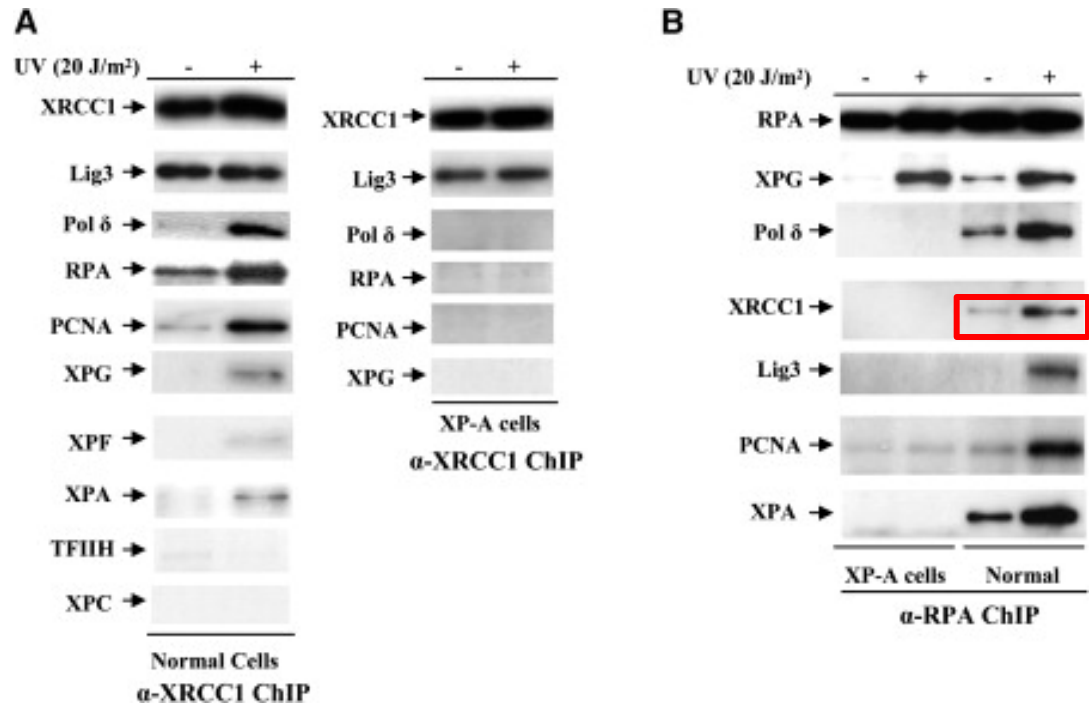


Figure 4 UV-Dependent Association of XRCC1-Lig3 with Core NER Components The antibodies used for western blot analysis (WBA) are as indicated in the figure. (A) WBA of XRCC1-specific ChIP using chromatin of crosslinked UV- and nonirradiated confluent nor...

Moser et al. 2007. Sealing of Chromosomal DNA Nicks during Nucleotide Excision Repair Requires XRCC1 and DNA Ligase III α in a Cell-Cycle-Specific Manner. Mol Cell, 27, 311-323

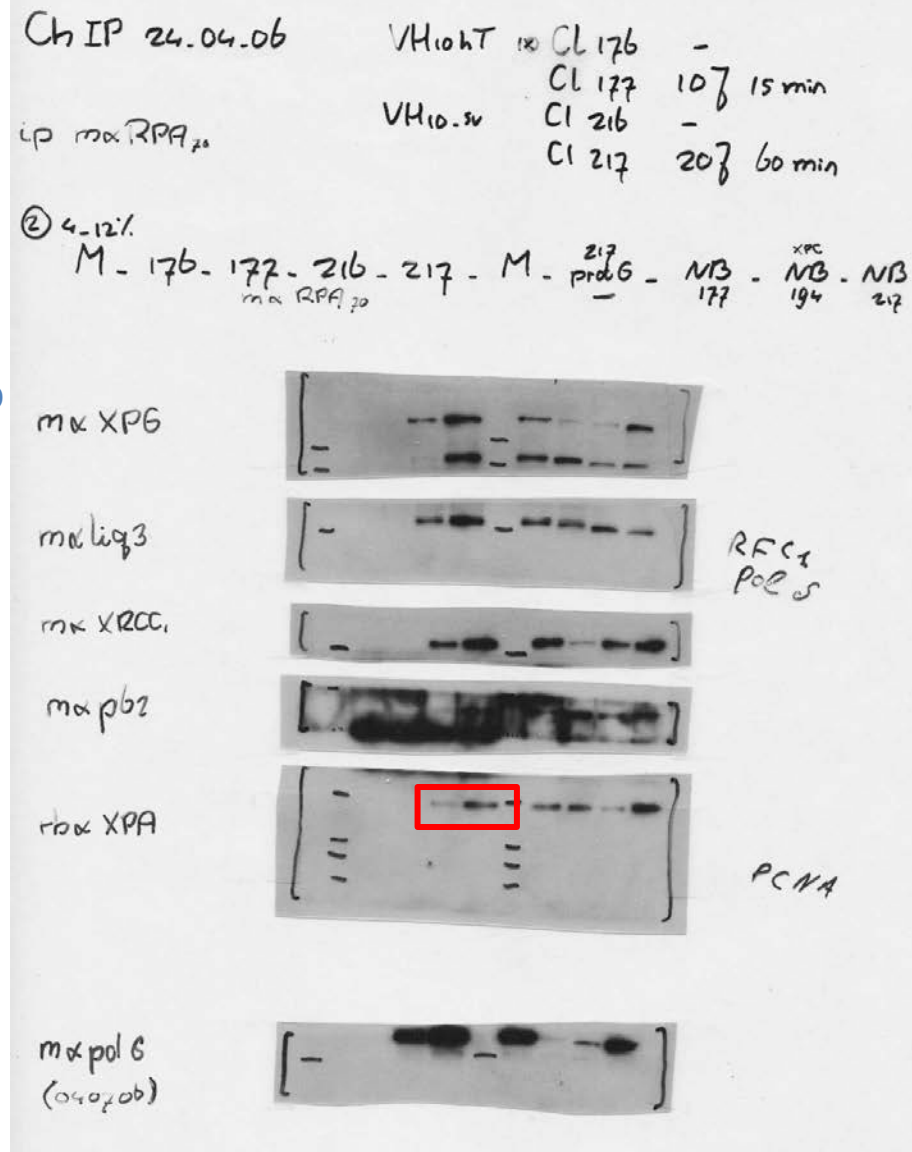


Fig. 4B. XRCC1 signals correspond to XA results in ChIP exp 24-04-2006 (notebook of Hanneke Kool).

Only wt cells (VH10hT and VH10-w) were used in this exp and not XP-A and normal cells.

Moser et al. 2007. Sealing of Chromosomal DNA Nicks during Nucleotide Excision Repair Requires XRCC1 and DNA Ligase III α in a Cell-Cycle-Specific Manner. Mol Cell, 27, 311-323.

Item 22

XRCC1 signals

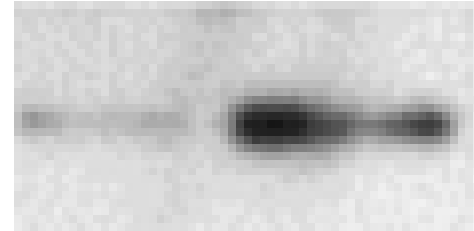
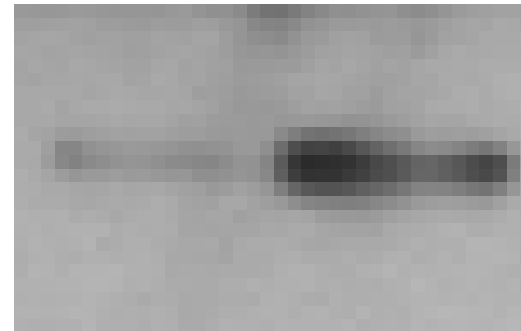


Fig. 4B XRCC1 signals correspond to XPA results in ChIP exp 24-04-2006 (notebook of Hanneke Kool).

XPA signals



Moser et al. 2007. Sealing of Chromosomal DNA Nicks during Nucleotide Excision Repair Requires XRCC1 and DNA Ligase III α in a Cell-Cycle-Specific Manner

Fig. 4B PCNA signals may correspond to PCNA blotting results
Chip 20-02-06
(notebook Hanne Kool).

Only wt cells (VH10hT and VH10-w) were used in this exp and not XP-A and normal cells.

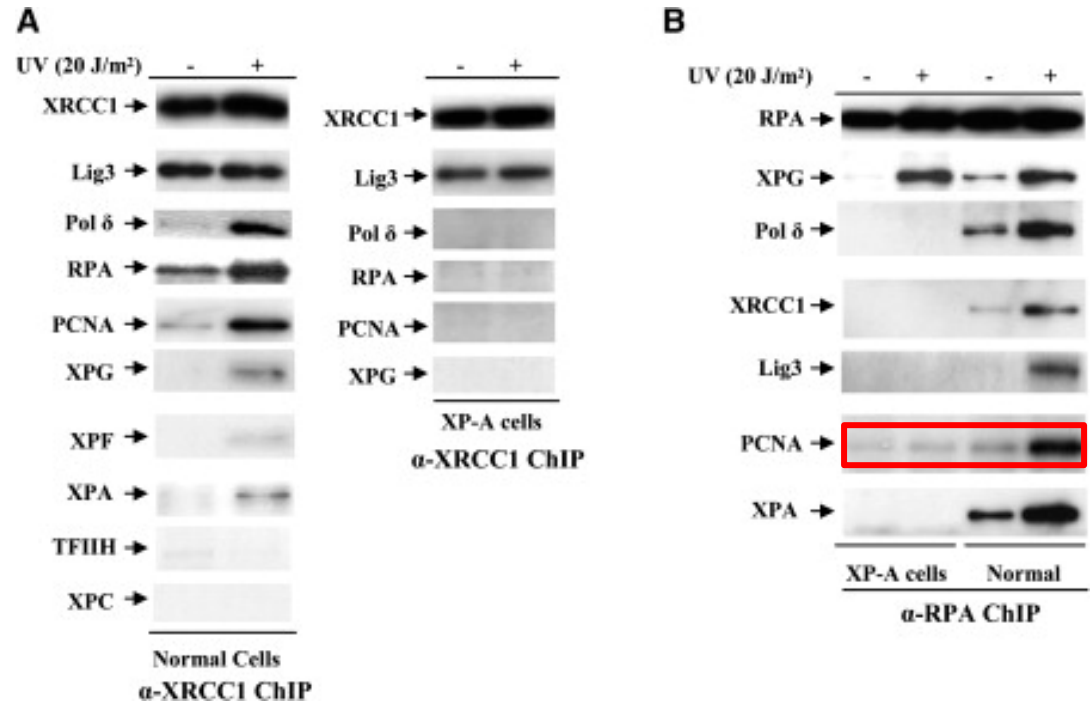


Figure 4 UV-Dependent Association of XRCC1-Lig3 with Core NER Components The antibodies used for western blot analysis (WBA) are as indicated in the figure. (A) WBA of XRCC1-specific ChIP using chromatin of crosslinked UV- and nonirradiated confluent nor...

Moser et al. 2007. Sealing of Chromosomal DNA Nicks during Nucleotide Excision Repair Requires XRCC1 and DNA Ligase III α in a Cell-Cycle-Specific Manner. Mol Cell, 27, 311-323

Fig. 4B PCNA signals may correspond to PCNA blotting results Chip 20-02-06 (notebook Hanne Kool).

This is PCNA after XRCC1 ChIP and not after RNA Chip. Only wt cells and CSA cells were used and not XP-A and normal cells).

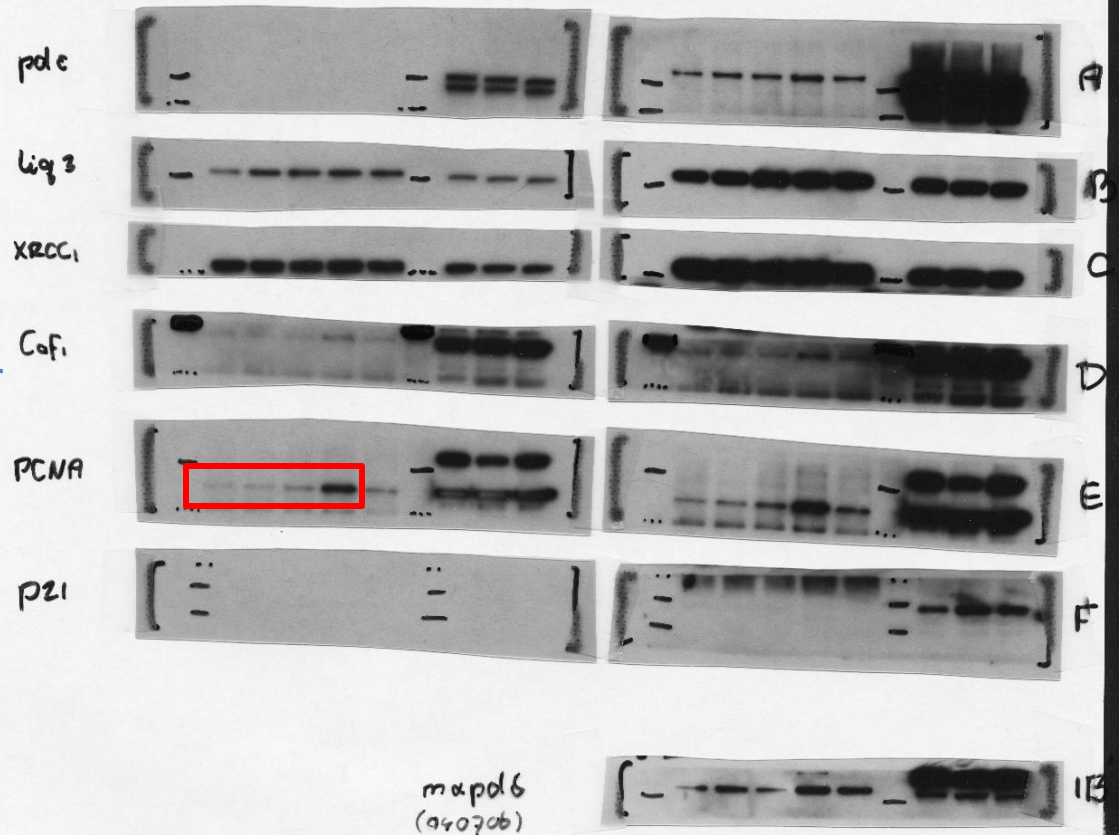
Chip 20.03.06
with
Rb x XRCC1

Cl 118	}	VH10 - sv	-
Cl 119			207 2h
Cl 200		CSA - sv	-
Cl 201			207 75 min

① 4.12%

M - 118 - 119 - 200 - 201 - 119 - M - MB 119 - MB 200 - MB 201

└─ ip XRCC1 ─┘



Moser et al. 2007. Sealing of Chromosomal DNA Nicks during Nucleotide Excision Repair Requires XRCC1 and DNA Ligase III α in a Cell-Cycle-Specific Manner. Mol Cell, 27, 311-323

Fig. 4B PCNA



PCNA of Chip 20-02-06



Fig. 4B PCNA signals
may correspond to
PCNA blotting results
Chip 20-02-06
(notebook Hanne Kool).
These are different experiments.

Moser et al. 2007. Sealing of Chromosomal DNA Nicks during Nucleotide Excision Repair Requires XRCC1 and DNA Ligase III α in a Cell-Cycle-Specific Manner. *Mol Cell*, 27, 311-323.

Fig. 4B bands in XPA blot are the same as XRCC1 signals of ChIP exp 24-04-2006 (notebook of Hanneke Kool).

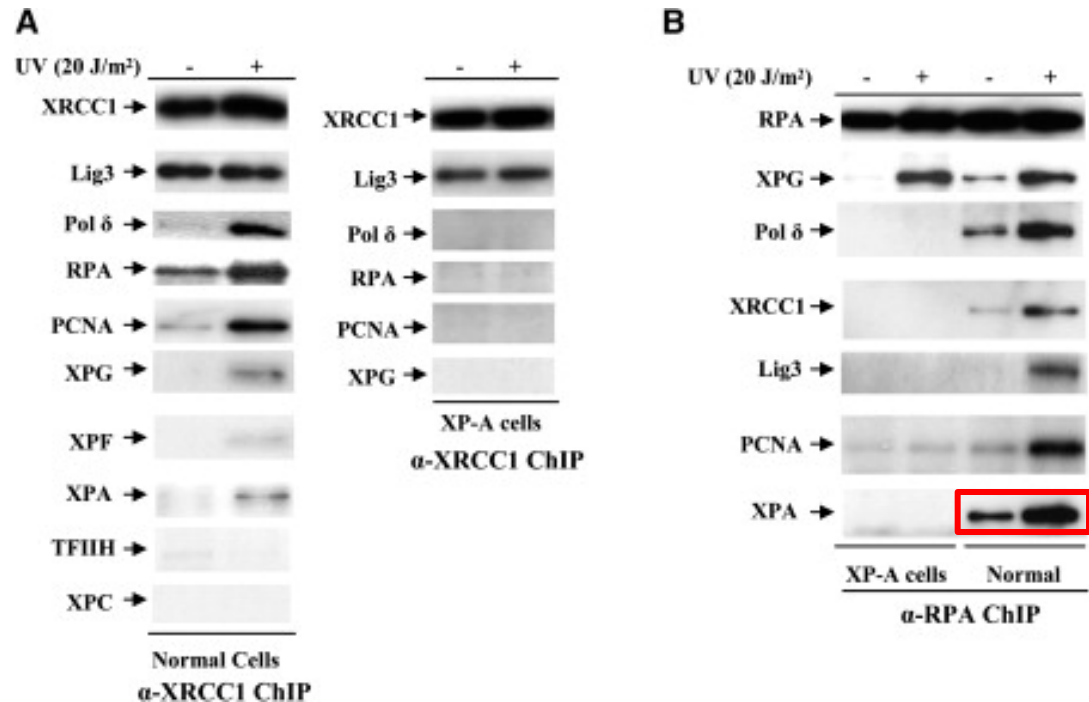
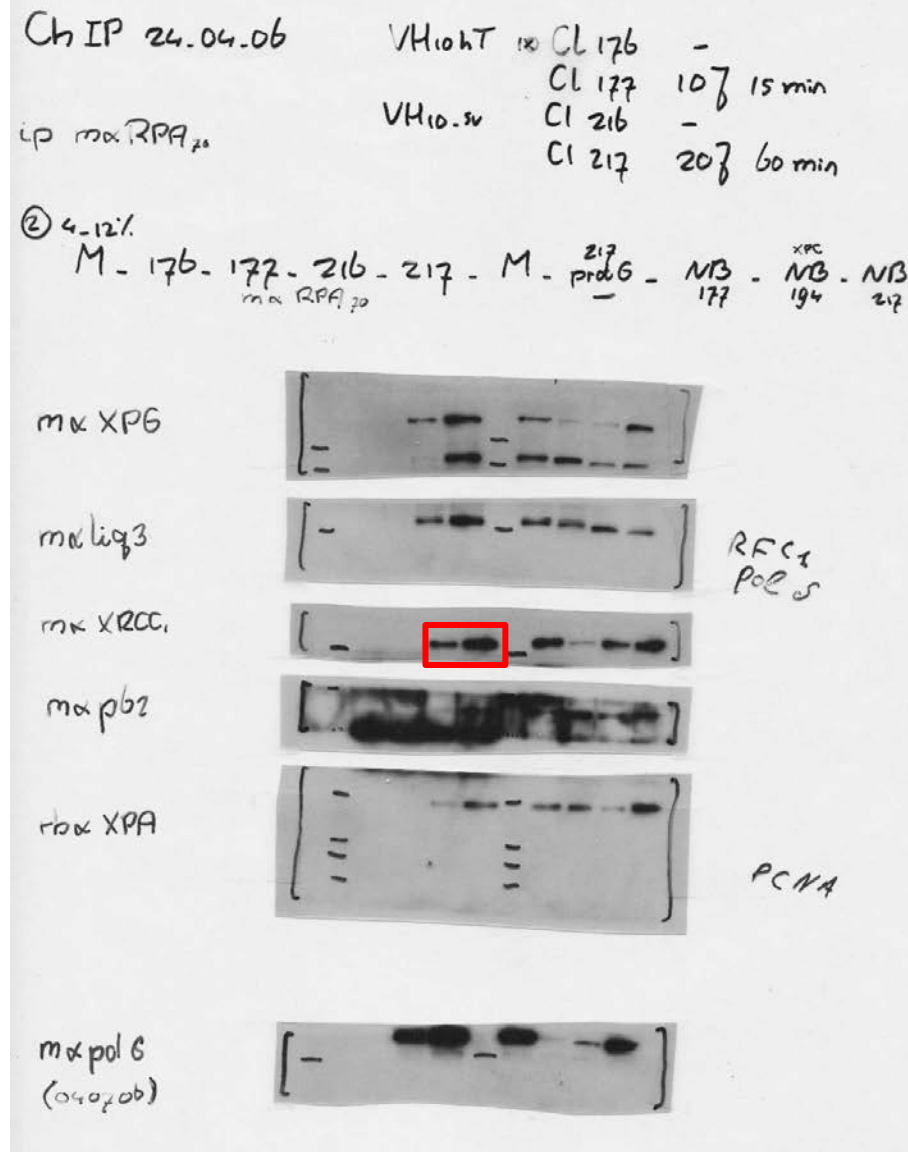


Figure 4 UV-Dependent Association of XRCC1-Lig3 with Core NER Components The antibodies used for western blot analysis (WBA) are as indicated in the figure. (A) WBA of XRCC1-specific ChIP using chromatin of crosslinked UV- and nonirradiated confluent nor...

Moser et al. 2007. Sealing of Chromosomal DNA Nicks during Nucleotide Excision Repair Requires XRCC1 and DNA Ligase III α in a Cell-Cycle-Specific Manner. Mol Cell, 27, 311-323.

Fig. 4B bands in XPA blot are the same as XRCC1 signals of ChIP exp 24-04-2006 (notebook of Hanneke Kool).

Only wt cells (VH10hT and VH10-w) were used in this exp and not XP-A and normal cells.



Moser et al. 2007. Sealing of Chromosomal DNA Nicks during Nucleotide Excision Repair Requires XRCC1 and DNA Ligase III α in a Cell-Cycle-Specific Manner. Mol Cell, 27, 311-323.

Item 24

Fig. B XPA signals

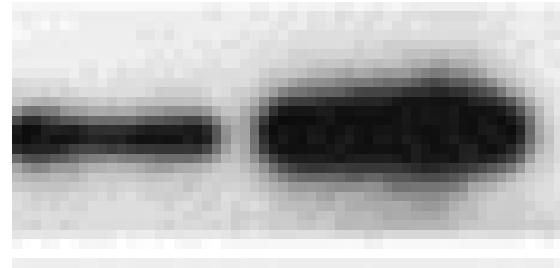
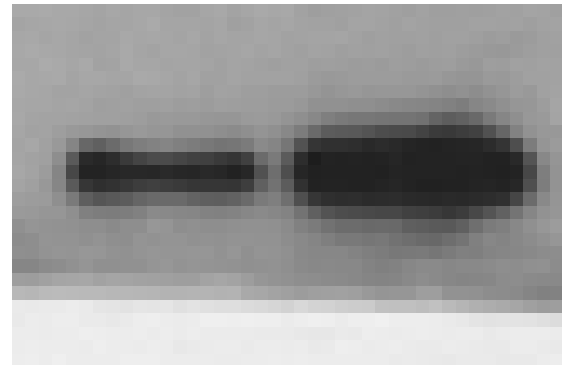


Fig. 4B bands in XPA blot are the same as XRCC1 signals of ChIP exp 24-04-2006 (notebook of Hanneke Kool).

XRCC1 of Chip
Exp 24-04-2006



Possible duplication of Fig. 5C (Fousteri et al) in Fig. 4A (Moser et al.); mirror image.

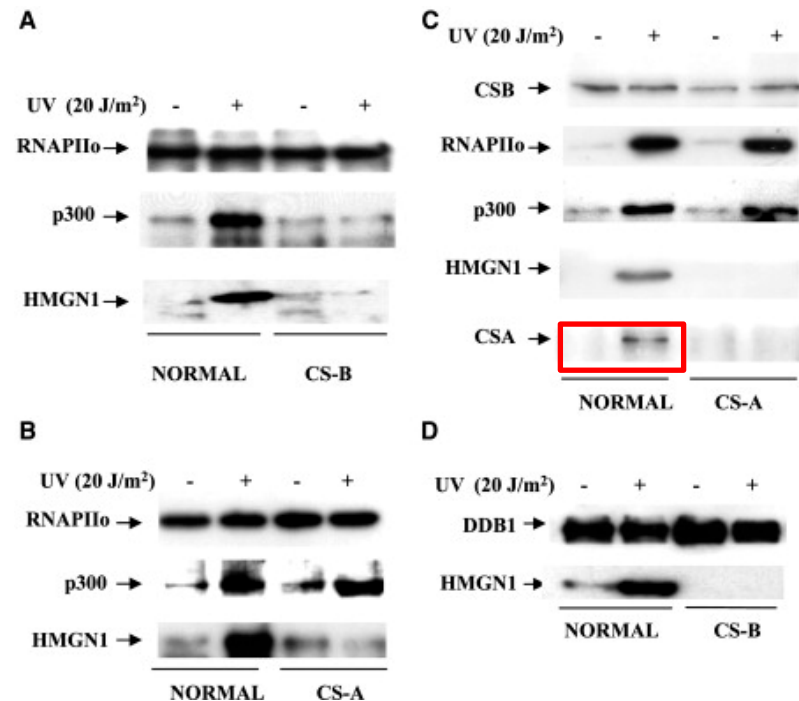


Figure 5 Chromatin Remodelers p300 and HMGN1 Are Involved in TCR Complex Formation The antibodies used for Western blot analysis are indicated in the figure. (A) Western blot analysis of RNAPII-specific ChIP reactions employing chromatin from normal and...

Possible duplication of Fig. 5C (Fousteri et al) in Fig. 4A (Moser et al.); mirror image.

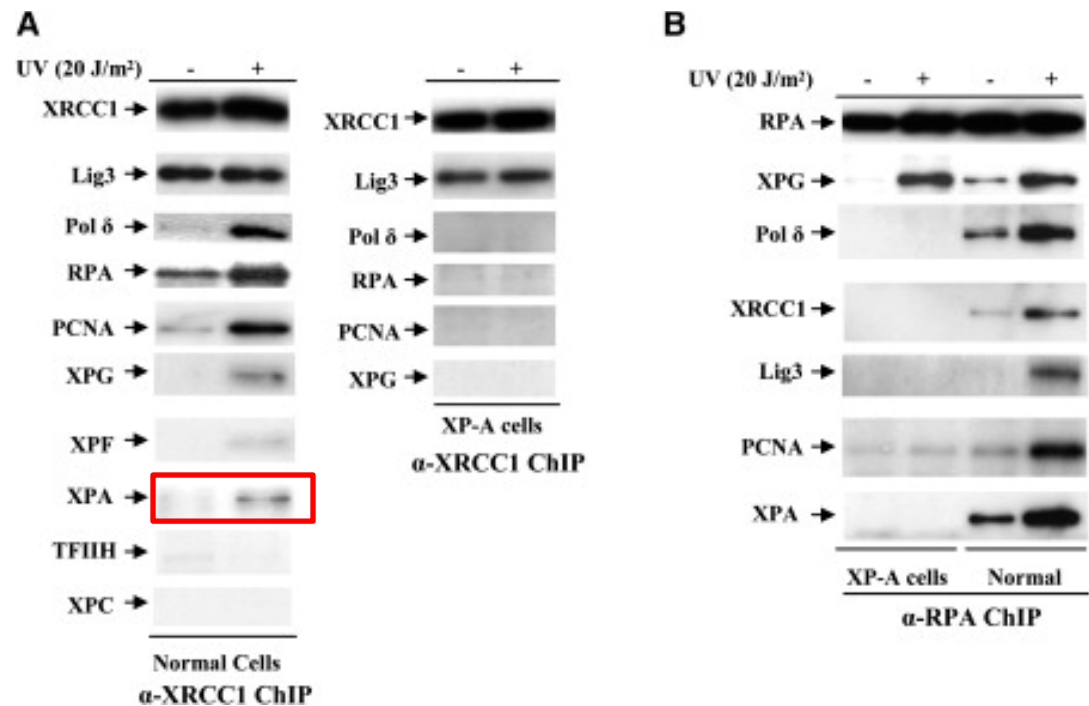


Figure 4 UV-Dependent Association of XRCC1-Lig3 with Core NER Components The antibodies used for western blot analysis (WBA) are as indicated in the figure. (A) WBA of XRCC1-specific ChIP using chromatin of crosslinked UV- and nonirradiated confluent nor...

Fousteri et al., 2006. Cockayne Syndrome A and B Proteins Differentially Regulate Recruitment of Chromatin Remodeling and Repair Factors to Stalled RNA Polymerase II In Vivo. Mol. Cell 4, 471-82.

Item 25

Moser et al., 2007. Sealing of chromosomal DNA nicks during nucleotide excision repair requires XRCC1 and DNA ligase III alpha in a cell-cycle-specific manner. Mol Cell 27(2):311-23.

Possible duplication of Fig. 5C (Fousteri et al) in Fig. 4A (Moser et al.); mirror image.

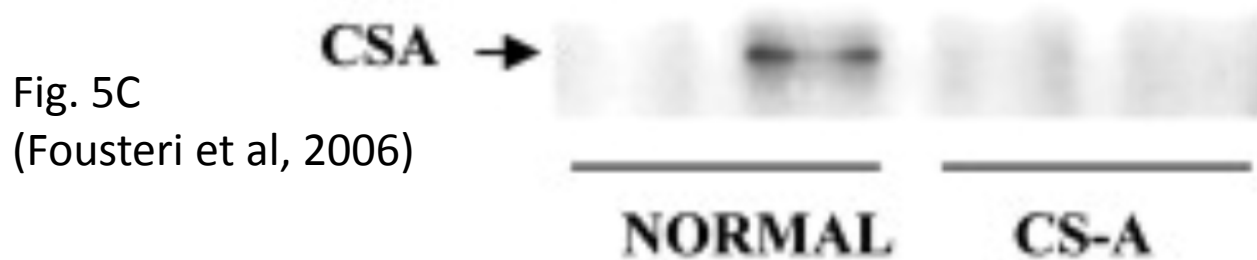


Fig. 4A
(Moser et al., 2010)



Anindya *et al.* Molecular Cell 38 (2010) 637-648.

Figure 5.

CsB controls (In Fig. 5A and Fig. 5C identical) are clearly from experiment ChIP 10-08-2009.
The film of this experiment is present in our files. Item 26
All other signals in Fig. 5A, 5B and 5C are clearly *not* derived from this experiment.

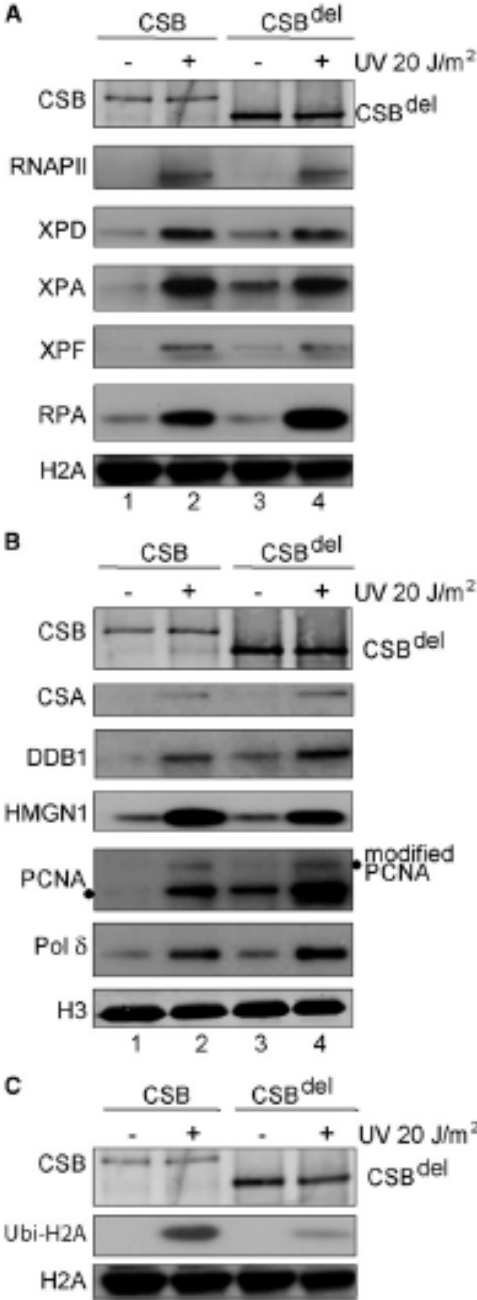
The RNAPolIII signal in Fig. 5A is derived from ChIP Maria 3 (present in our files).
However it has been flipped left/right and the empty marker lane is used as
negative control for wt cells. Item 27

The H2A signal from Fig. 5A and 5C is the RPA signal from blot Maria 3 (present in our files)
where it represents the not-bounded fraction. Item 28

Some of the other signals can be found on gels from experiments Maria 1/2/3
but in all those cases it is not clear which antibodies were used for the ChIP.

Anindya *et al.*
Molecular Cell 38
(2010) 637-648

Fig. 5



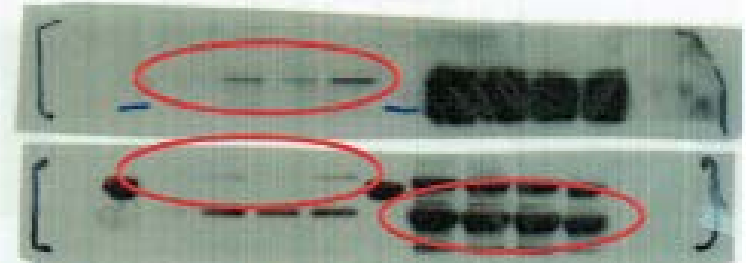
4. Data in Svejstrup paper

Oktober 2009 gel 3

ChIP Matrix

3C' glx ^{dlb1} ESB

3D' mα RPA



Hob3: CS1AN.su + FL CSB ; - UV
Hob4: (WT) 207.1h

Hob5: CS1AN.su + del ERCC6 ; - UV
Hob6: (ΔHob3D) 207.1h

ip: rtx csb

M.63.64.65.66.M.nb.nb.nb.nb

3A RNA pol II



Anindya *et al.*
Molecular Cell
38 (2010) 637-648

4. Data in Svejstrup paper

Figure 5 panel A, B en C

ChIP 10-08-2009

H070 FL csb in CS1AN-sv -UV
H071 FL csb in CS1AN-sv 20J,45min
H072 Δ UBD in CS1AN-sv -UV
H073 Δ UBD in CS1AN-sv 20J,45min
H033 HA-csb in CS1AN-sv -UV
H034 HA-csb in CS1AN-sv 20J,40min
H037 HA-gkt in CS1AN-sv -UV
H038 HA-gkt in CS1AN-sv 20J,40min

160μg IP with gt-csb (1,2μg)
and rb-csb (1,2μg)
120μg
120μg IP with rb-csb (1,2μg)
150μg

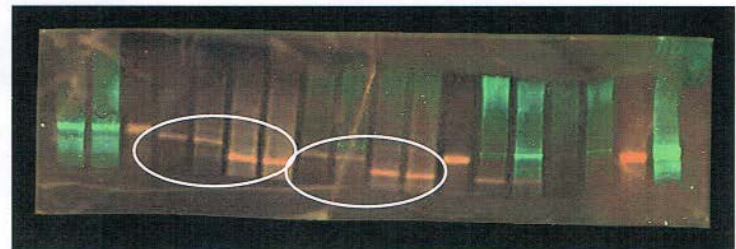
Annex
3.1



② 4-12% Criterion

input gt-csb / rb-csb rb-csb inp.
70 71 M 70 71 72 73 70 71 72 73 M 33 34 37 38 M 34

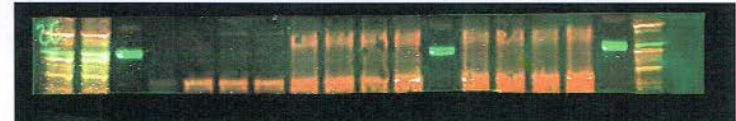
rb-RNAPolII
gt-csb



rb-SNF2H
gt-ddb1



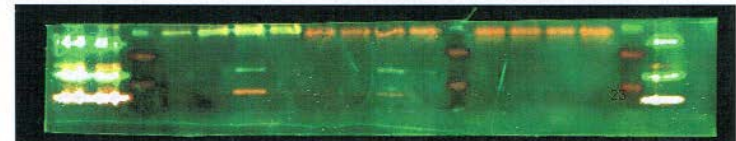
rb-GCN5
m-XPD
rb-Cul4



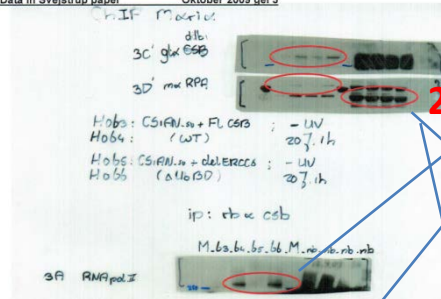
rb-ERCC8
m-XPA



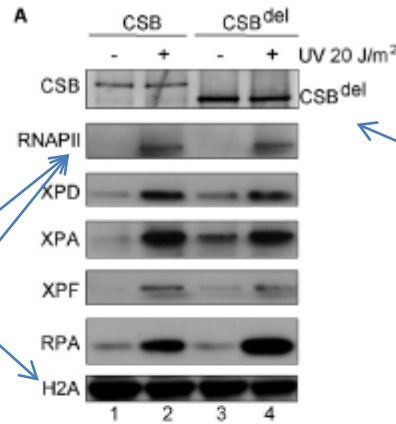
IgM-ubH2A
rb-HMGN14
m-phH3
rb-acH4



4. Data in Svejstrup paper Oktober 2009 gel 3



27



26

4. Data in Svejstrup paper

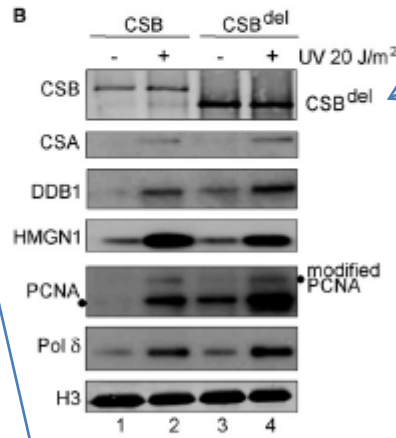
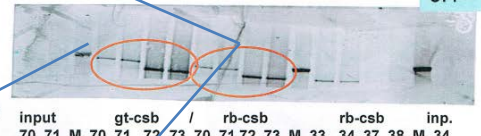
Figure 5 panel A, B en C

ChIP 10-08-2009

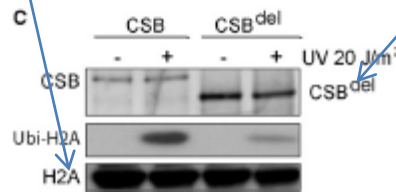
H070 FL csb in CS1AN-sv -UV	160μg	IP with gt-csb (1,2μg)
H071 FL csb in CS1AN-sv 20J,45min	160μg	and rb-csb (1,2μg)
H072 Δ UBD in CS1AN-sv -UV	120μg	
H073 Δ UBD in CS1AN-sv 20J,45min	120μg	
H033 HA-csb in CS1AN-sv -UV	120μg	IP with rb-csb (1,2μg)
H034 HA-csb in CS1AN-sv 20J,40min	120μg	
H037 HA-gkt in CS1AN-sv -UV	150μg	
H038 HA-gkt in CS1AN-sv 20J,40min	150μg	

Annex 3.1

② 4-12% Criterion



26



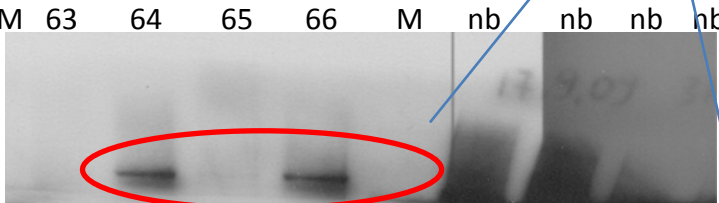
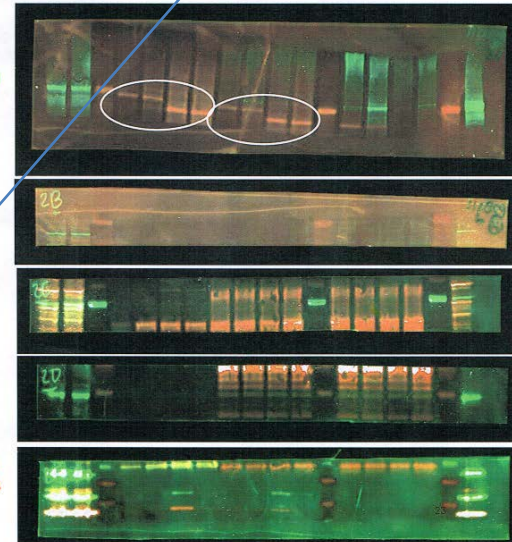
rb-RNApolIII
gt-csb

rb-SNF2H
gt-ddb1

rb-GCN5
m-XPD
rb-Cul4

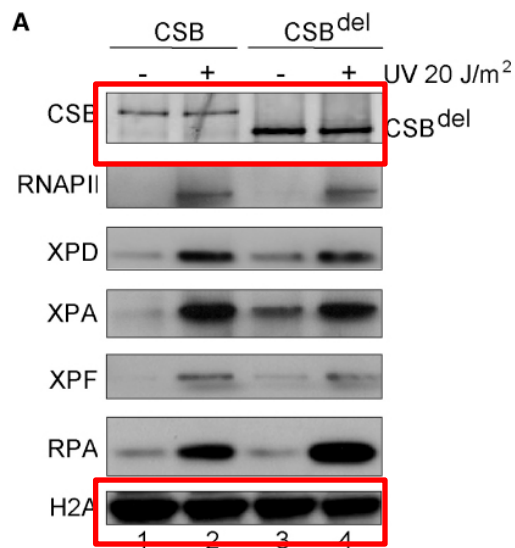
rb-ERCC8
m-XPA

IgM-ubH2A
rb-HMG14
m-phH3
rb-actH4



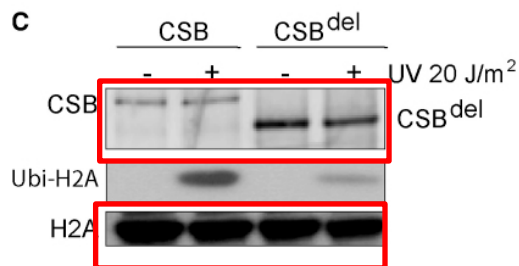
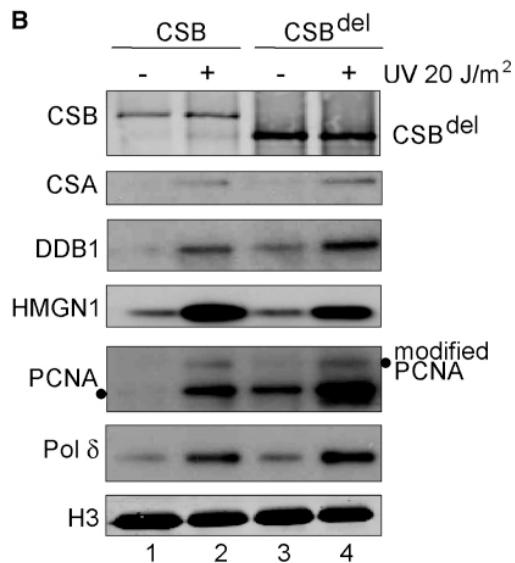
27

RNAPII

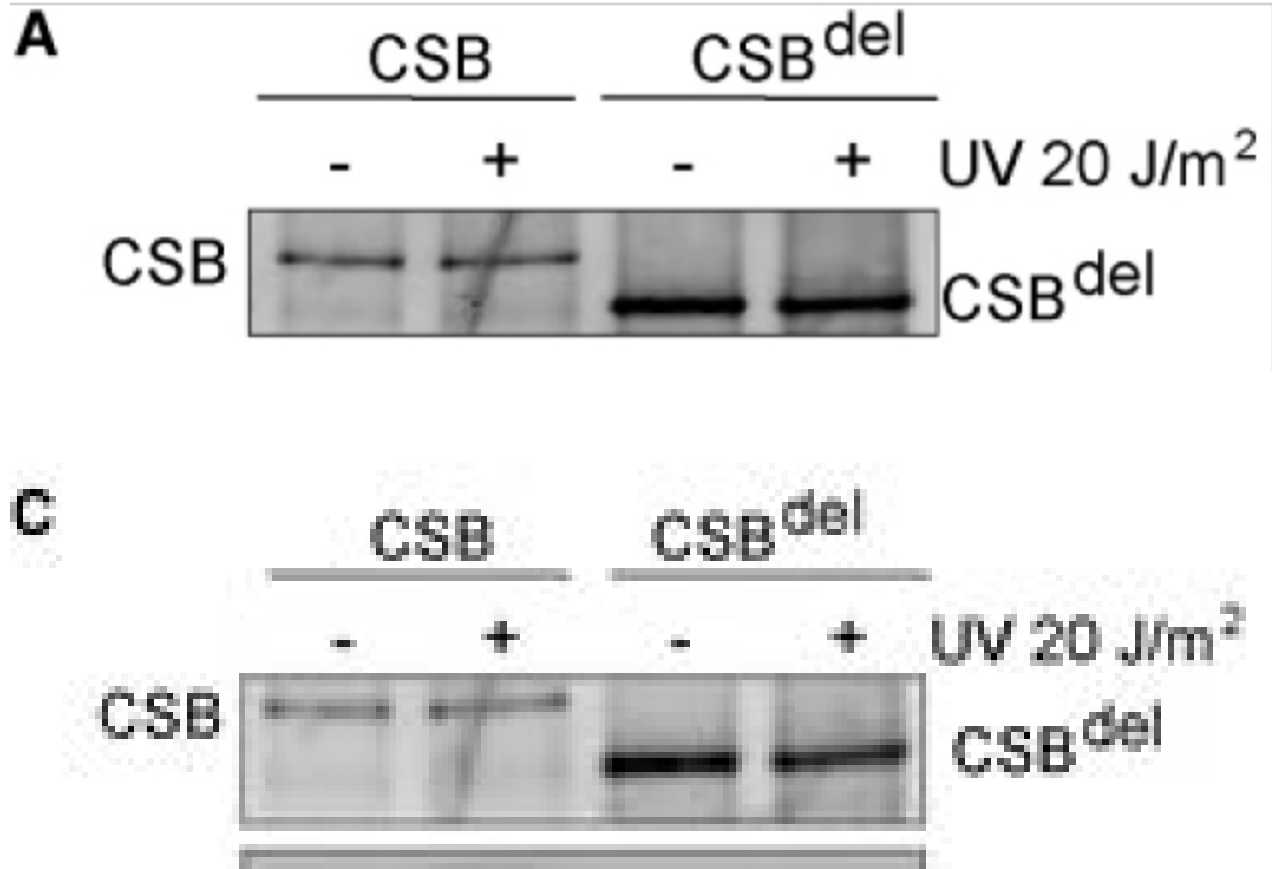


Anindya *et al.* Molecular Cell 38 (2010) 637-648.

Panel A, CSB and H2A blot are repeated in Panel C CSB and H2A blot (the same results used in different subfigures)



Duplication Figure 5A CSP blot with 5C CSB blot; the same results used in two separate subfigures
(slightly weaker exposure and area from blot is shown in C versus A)



Duplication Figure 5A H2A blot with 5C H2A blot; the same results used in two separate subfigures

Figure 5A

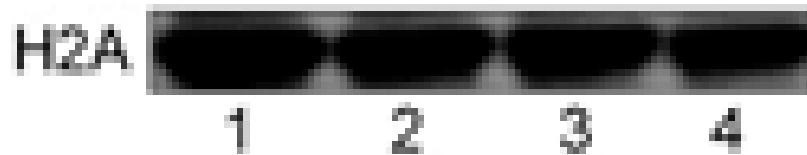
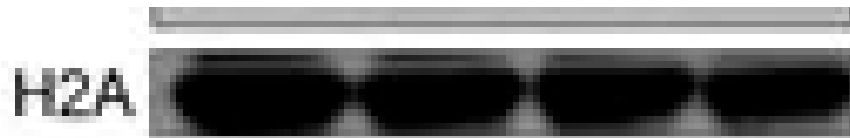


Figure 5C



Ogi *et al.* Molecular Cell 37 (2010) 714-727

Fig. 1D: RPA signal is clearly derived from CHIP 22-102007 and is in reality the XRCC1 signal (this gel is in our files) Item 29

Fig. 1G: RPA signal is also derived from CHIP 22-10-2009 and is in reality the XRCC1 signal from a PCNA CHIP and certainly not a pol kappa CHIP as stated. (The original film is in our files) Item 30

Fig. 1G: Pol delta signal is clearly derived from gel 29-10-07 but flipped vertically and is not -/+ UV but +UV/+UV+Hu-AraC. (The original film is in our files) Item 31

Fig. 1H: Pol kappa signal is clearly derived from CHIP 30-07-07 which is an PCNA Chip and not as stated a XRCC1 CHIP 9. (The original film is in our files) Item 32



Fig. 1

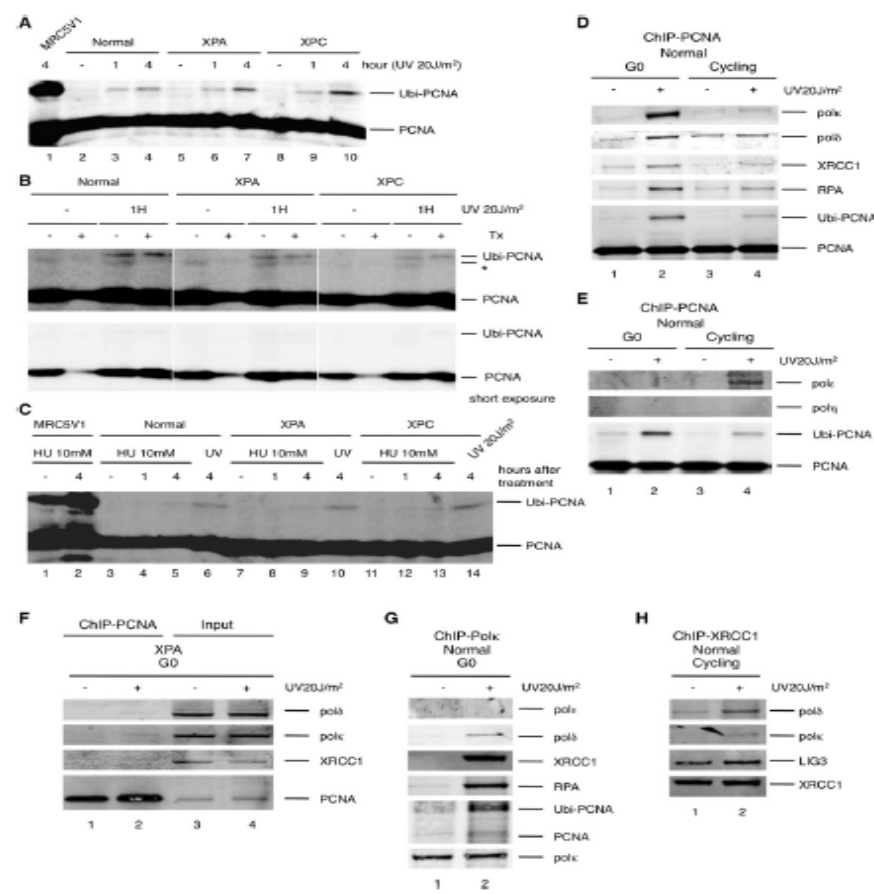


Figure 1. UVC Irradiation-Dependent PCNA Ubiquitination in Quiescent Cells and Interaction of DNA Polymerases with NER Postincision Machinery
(A-C) Western blot showing ubiquitination of PCNA at indicated times after 20 J/m² global UVC irradiation (A and B) or 10 mM hydroxyurea (HU) treatment (C) in quiescent cells. Normal (45BR), XPA (XPI 5BR), and XPC (XP2 1BR) are all quiescent primary fibroblasts (G0). -, without treatment. SV40-transformed MRC5 cells (MRC5V1) were used as a control. In (B), cells were extracted with Triton X-100 before harvesting (Tx).
(D-H) Normal (VH25) or XPA (XP25BR) primary fibroblasts that were either serum starved (G0) or close to confluent density (Cycling) were globally UVC irradiated (20 J/m²) and incubated for 1 hr. Repair proteins were then crosslinked to DNA with formaldehyde treatment followed by ChIP with mouse anti-PCNA, PC-10 antibody (D-H), rabbit anti-polk, K1 antibody (G), or mouse anti-XRCC1, 33-2-5 antibody (H). Coprecipitated proteins were analyzed by western blotting with the antibodies listed in the Supplemental Experimental Procedures. See also Figure S1.

EJ30 cells # 0.2%FCS : CL55 -UV, CL59 20J 60min

confluent : CL60 -UV, CL61 20J 40min, CL62 +HU/AraC 20J 40min

ip with m-PCNA

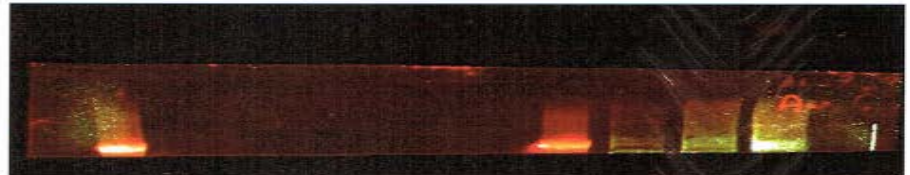
① 4-12%



M 55 59 60 61 62 M NB 59 NB 61 NB 62
ip PCNA

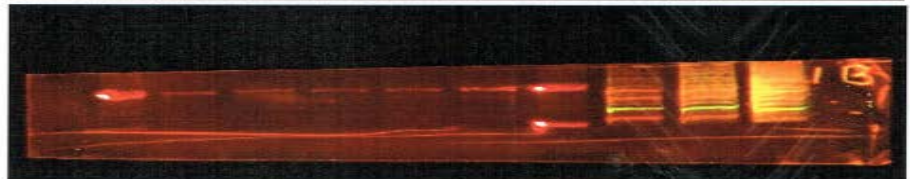
A

rb-p300
m-ATR
m-BRCA1



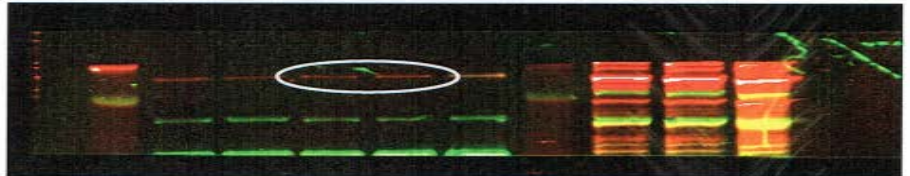
B

gt-RFC1
m-XPC



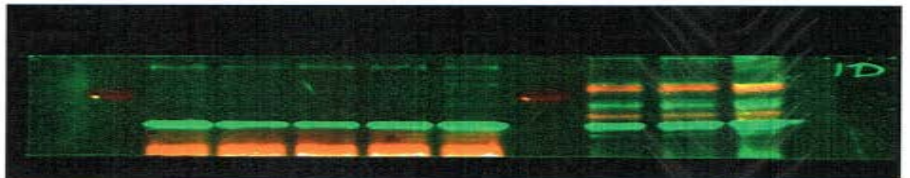
C

rb-p89
m-XRCC1
m-RPA



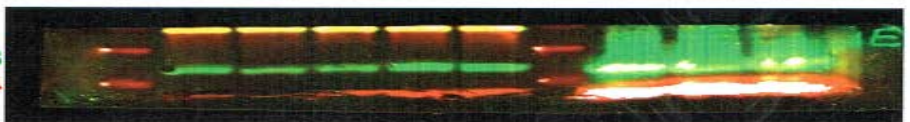
D

rb-phospho RPA
m-PCNA



E

m-phospho H3
rb-hyperacetylated H4

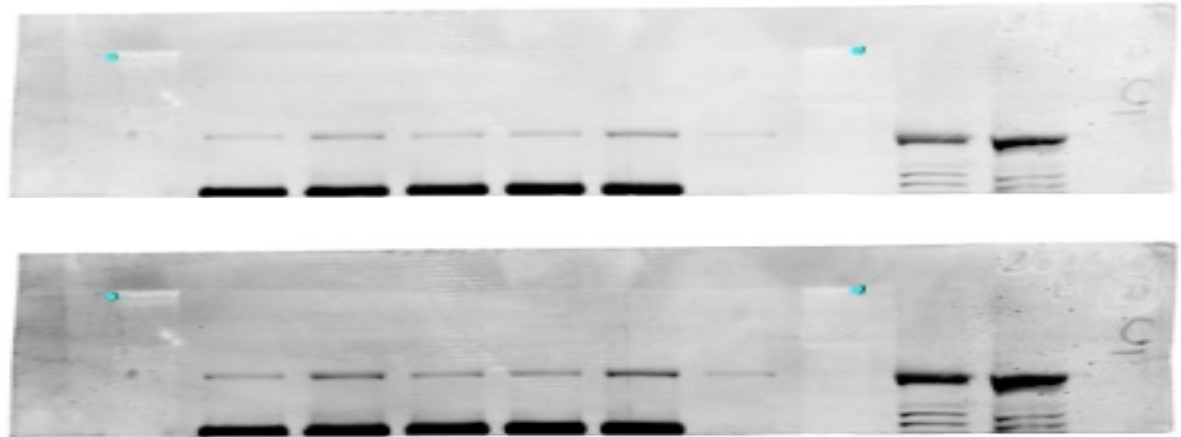


Ogi *et al.*
Molecular
Cell 37 (2010)
714-727

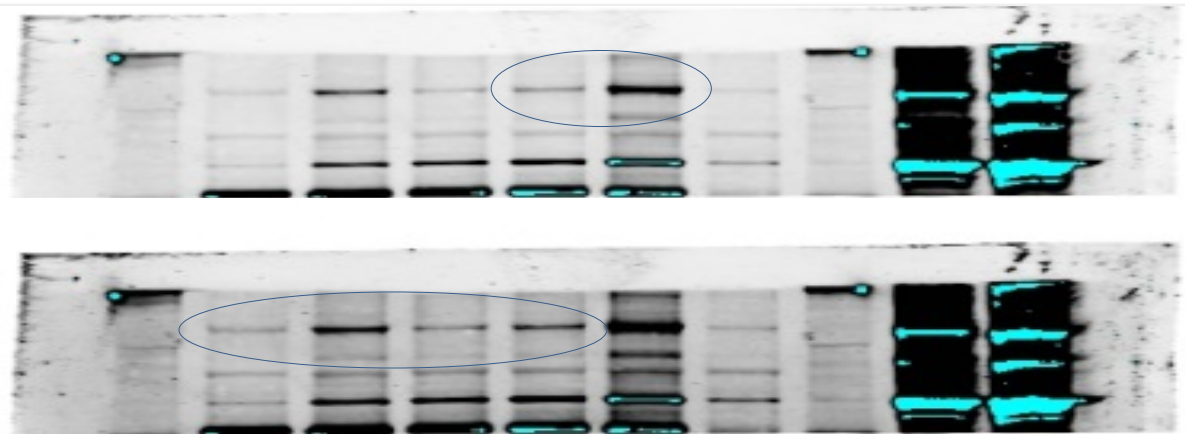
rb-polk
(red used in 1D)



m-RPA
(green)



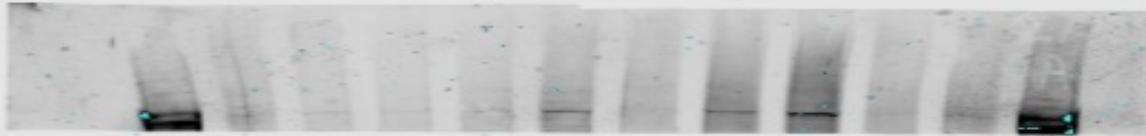
rb-XRCC1
(red used in 1D
as RPA, and
in 1G as RPA)



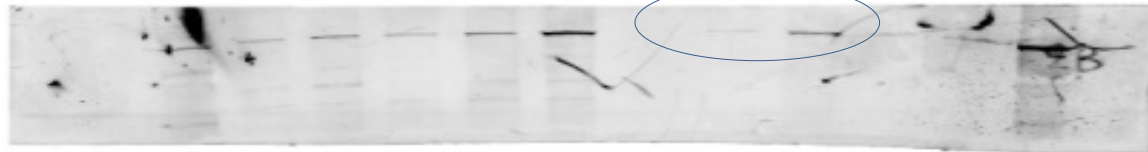
m-pol ϵ
(green)



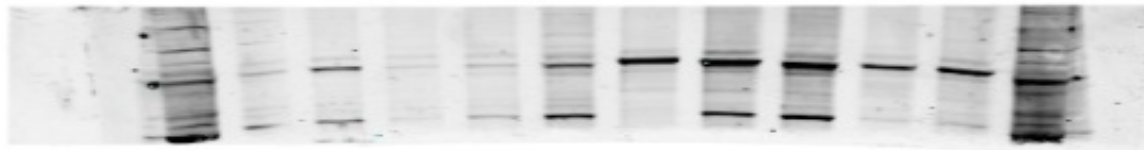
rb-p300
(red)

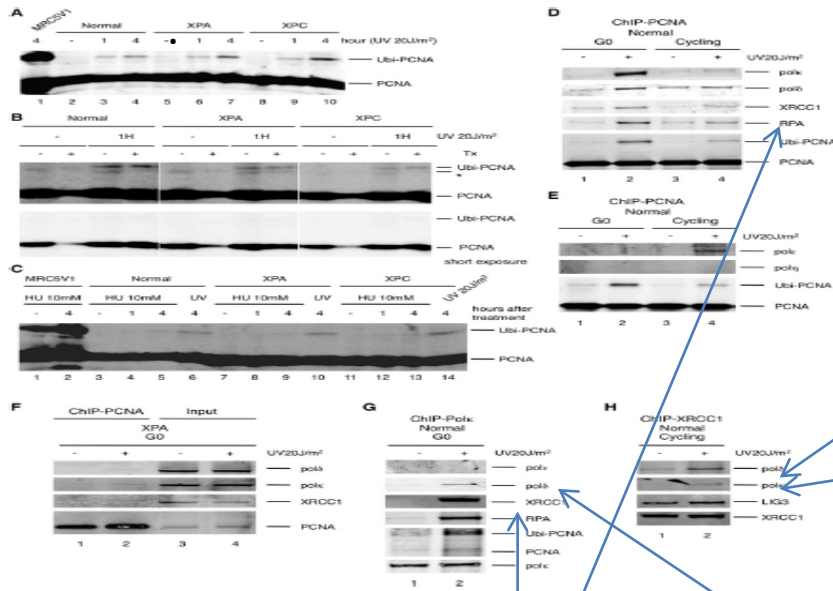


m-pol δ
(green)
used in 1G,
flipped vertically



rb-polk
(red)





Data in Mol. Cell 37, 714-727, 2010

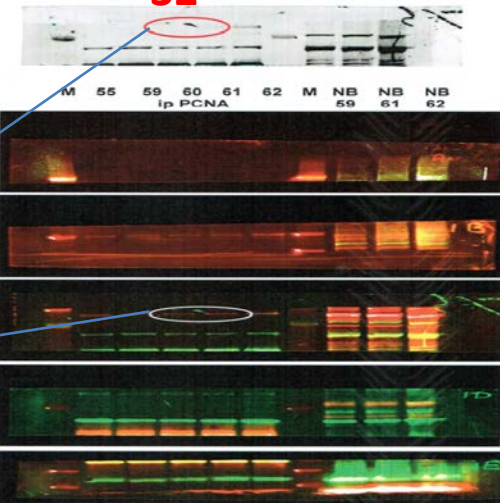
Figure 1 G en H

ChIP 30-07-2007

J30 cells # 0.2% FCS : CL55 -UV, CL59 20J 60min
confluent : CL60 -UV, CL61 20J 40min, CL62 +HU/AraC 20J 40min

3 with m-PCNA

① 4-12%



ChIP 22-10-2007

rb-polo (rood)
gebruikt in 1D

m-RPA (groen)

rb-XRCC1 (rood)
gebruikt in 1D
als RPA
en in 1G als RPA

29

ChIP 29-10-2007

m-polo (groen)

rb-p300 (rood)

m-polo (groen)
gebruikt in 1G
vertikaal geflippt

rb-polo (rood)

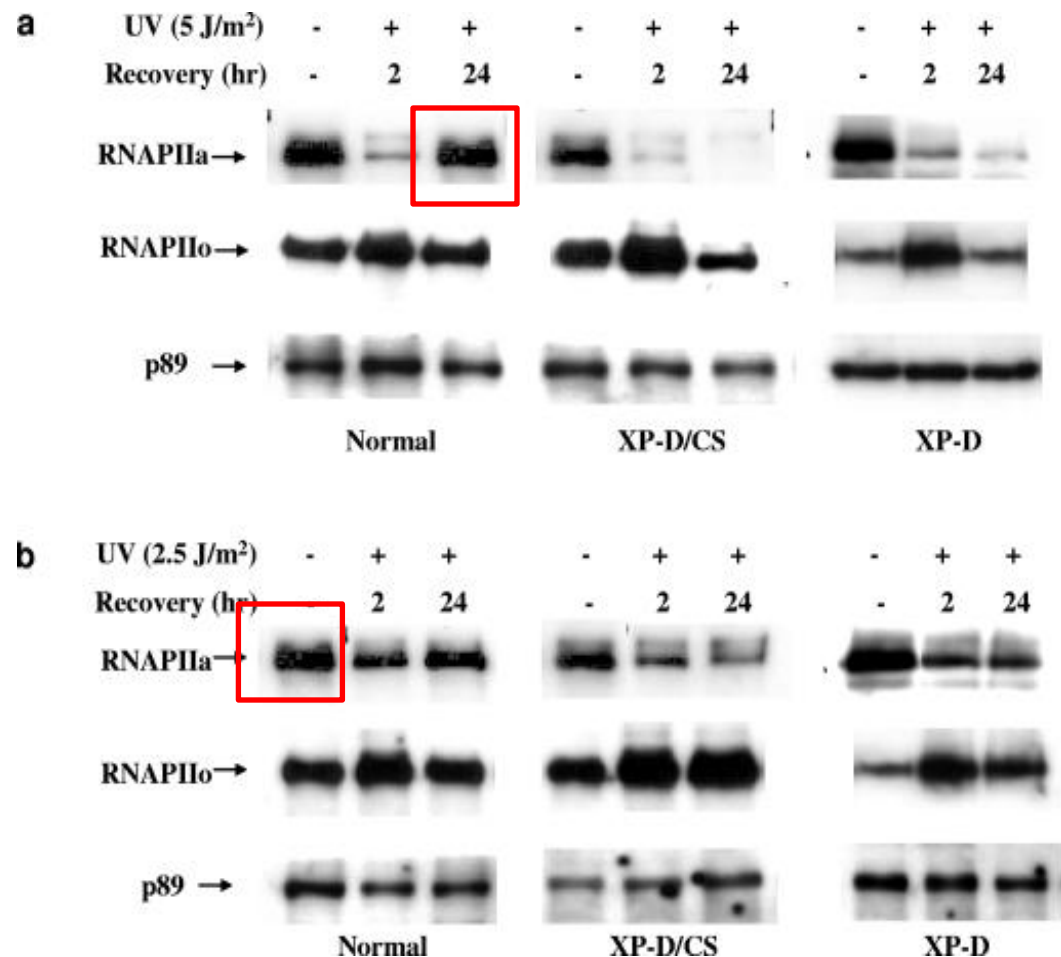
31

30

Transcription-associated breaks in xeroderma pigmentosum group D cells from patients with combined features of xeroderma pigmentosum and Cockayne syndrome.

Fig. 7

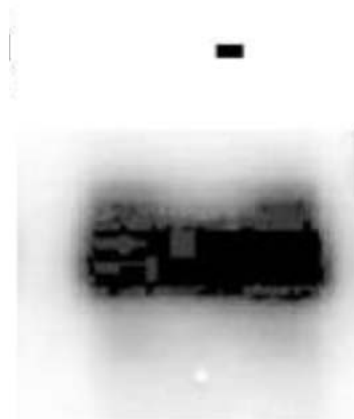
Duplication of a band indicating RNAPIIa in two different experiments (5 versus 2,5 J/m² and 24 h versus 0 time point)



Transcription-associated breaks in xeroderma pigmentosum group D cells from patients with combined features of xeroderma pigmentosum and Cockayne syndrome.

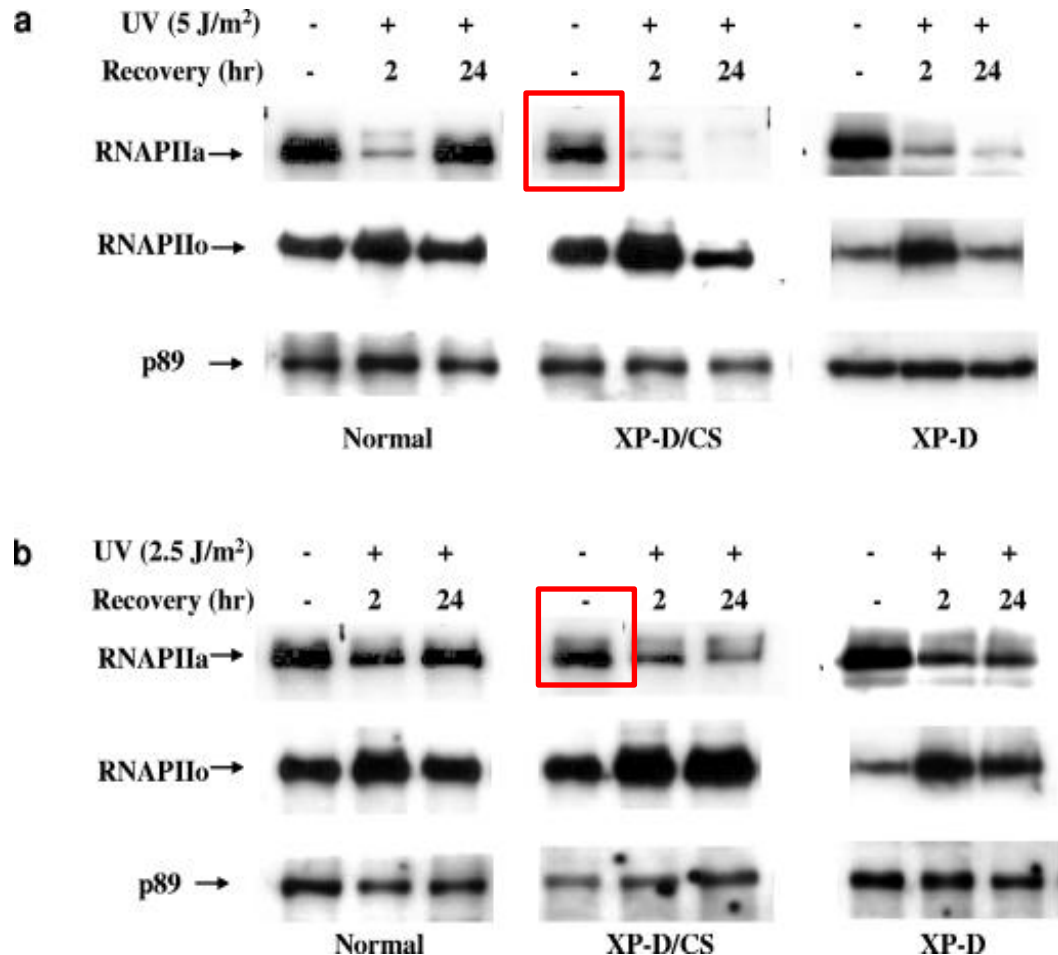
**Enlargement of bands from different experiments
Irregularities in pixels are exactly the same.**

24



Transcription-associated breaks in xeroderma pigmentosum group D cells from patients with combined features of xeroderma pigmentosum and Cockayne syndrome.

Fig. 7
Duplication of a band
indicating RNAPIIa
in two different experiments
(one 5 and another 2.5 j/m²
treatment)



Transcription-associated breaks in xeroderma pigmentosum group D cells from patients with combined features of xeroderma pigmentosum and Cockayne syndrome.

Enlargement of bands in different Figures corresponding to different experiments

Irregularities in pixels are exactly the same.

