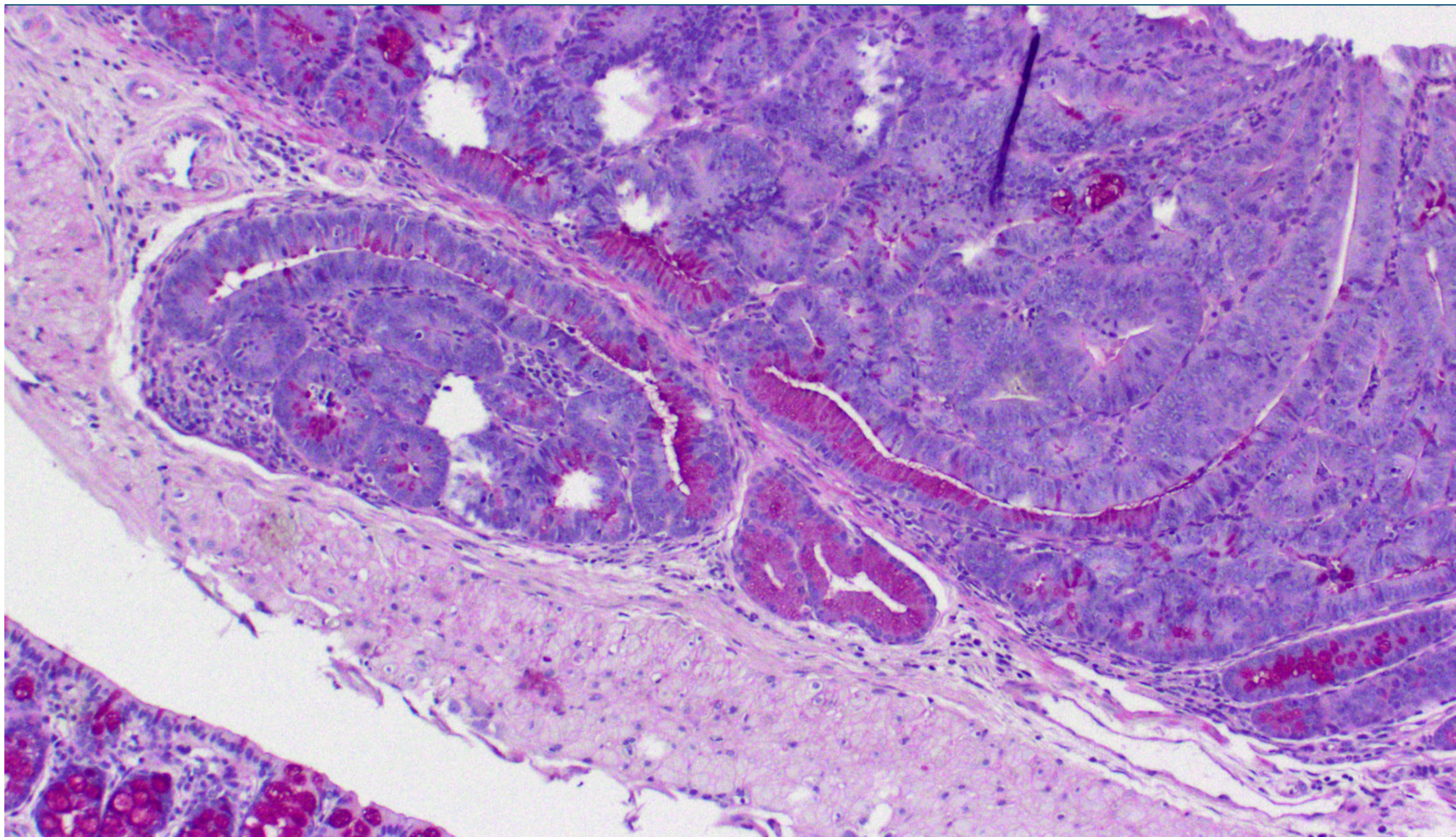


KREFTFORSKNING

Hvordan brukes ulike forskningsmetoder for å dokumentere sammenheng mellom kosthold og kreft?





FORFATTER

Marianne Sundt Sødning

marianne.sodring@animalia.no

Hanne Hennig Havdal

hanne.havdal@animalia.no

KREFTFORSKNING

– et puslespill med mange metoder

Vinteren 2018 vil World Cancer Research Fund (WCRF) og International Agency for Research on Cancer (IARC) sannsynligvis komme med omfattende rapporter som omhandler risiko for utvikling av kreft. Rapportene vil bygge sine konklusjoner på forskning. En stor utfordring i kreftforskningen er å velge de riktige verktøyene og metodene for å få svar på de spørsmålene man stiller.

Hvert år publiseres mange tusen forskningsartikler om temaer som omfatter kosthold og ernæring, gjerne sett opp mot ulike sykdommer. For temaer som kosthold og kreft, velger man ofte metoder som ser på all tilgjengelig forskning, og man setter strenge krav til forskningsmetodene som er brukt. Hva slags metoder finnes? Og hvordan brukes de for å dokumentere sammenheng mellom eksempelvis tarmkreft og kosthold?

I mange epidemiologiske studier har man sett en sannsynlig årsakssammenheng mellom inntak av rødt kjøtt, særlig bearbeidet rødt kjøtt, og en økt risiko for å utvikle tykktarmskreft. Selv om mange av de epidemiologiske studiene er overbevisende, kan de ikke fortelle oss hvilke mekanismer som kobler rødt kjøtt og bearbeidet kjøtt til tykktarmskreft.

FORSKJELLIGE METODER FOR Å STUDERE KREFT

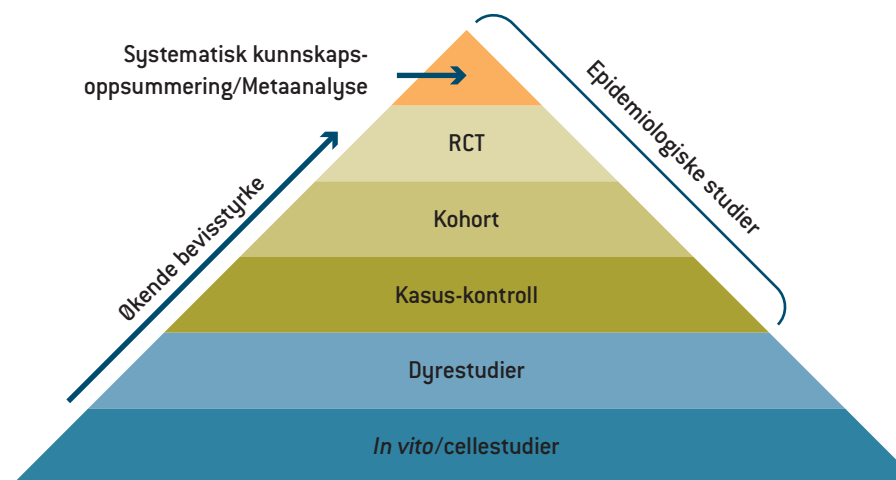
Ulike forskningsmetoder resulterer i informasjon med forskjellig kvalitet. Skal man se nærmere på kosthold og ulike sykdommer, finnes det en rekke varianter å velge mellom, men ikke alle vil kunne gi svar på de spørsmålene man ønsker å stille. Helst ønsker man å bruke den metoden som best mulig reflekterer sykdomsforløpet i mennesker, m.a.o. mennesket selv. Men dette er ikke alltid verken praktisk eller etisk akseptabelt. Man kan ikke gi utvalgte mennesker et potensielt kreftfremkallende stoff (et karsinogen) for å se hvorvidt disse menneskene utvikler kreft.

Studier på mennesker kalles epidemiologiske studier. Disse vil ofte kunne gi gode svar på enkelte spørsmål og utfordringer, men ikke alltid. Da er det mer informasjon og kunnskap å hente ved å bruke andre metoder som for eksempel dyrking av kreftceller i laboratoriet, transplantasjon av humane kreftceller inn i forsøksdyr, bruk av kunstige organsystemer og gjennom bruk av dyremodeller. Ofte fremskaffer disse andre metodene hypoteser og spørsmål man deretter kan studere videre hos mennesker gjennom kliniske eller epidemiologiske studier.

Av de forskjellige forskningsmetodene som finnes innen kreftforskning, anses epidemiologiske studier og dyreforsøk som de to viktigste. Resultater fra dyreforsøk kan fortelle mer om sykdomsmekanismene til en spesiell kreftform. Dette kan bidra med informasjon og danne grunnlag for å trekke konklusjoner om årsakssammenheng i epidemiologiske studier.

Kunnskapsoppsummeringer og metaanalyser

Enkeltstudier, både epidemiologiske og andre, er interessante, men kan ikke alene gi klare svar. Det er først når all forskningen på et felt sammenstilles i større forskningsrapporter man kan begynne å trekke konklusjoner og gi tydeligere svar på hypoteser og spørsmål.



Figur 1. Hierarkisk pyramide for vitenskapelig bevisstyrke. Øverst på bevispyramiden finner vi systematiske kunnskapsoppsummeringer og metaanalyser. Disse er ikke forsøk i seg selv, men en vurdering og analyse av forsøk som allerede er gjort. Videre nedover i pyramiden finner man forskjellige epidemiologiske metoder, med randomiserte kontrollerte studier (RCT) som den sterkeste, etterfulgt av kohort og kasus-kontrollstudier. Dyrestudier og in-vitro studier er viktige i kreftforskning og danner ofte grunnlaget for videre forskning i mennesker. Ved å benytte forskjellige forskningsmetoder når man studerer kreft, kan man samle verdifull informasjon som bidrar til et helhetsbilde. Likevel er det er kun store, systematiske kunnskapsoppdateringer og metaanalyser som kan konkludere når det gjelder sammenhengen mellom kosthold, livsstil og sykdommer.

Kunnskapsoppsummeringer, ofte kalt «systematic reviews», er en systematisk og strukturert metode hvor man ser på forskningen på et felt og deretter setter dette sammen i en ny rapport hvor man får en kvalitetssikret oversikt over innholdet på et fagfelt. Kostrådene vi har i Norge er et eksempel på et slikt arbeid. I en metaanalyse legger man sammen de numeriske resultatene fra flere uavhengige studier som har sett på samme problemstilling. Ved bruk av statistiske verktøy vil man vektlegge data fra enkeltstudiene ulikt med tanke på for eksempel antall deltakere, analyser o.l. På den måten får man et mer pålitelig bilde av forskningsresultatene på feltet man studerer enn om man ser på hver studie enkeltvis. En metaanalyse gir også muligheten til å studere variasjonen i funn mellom de ulike enkeltstudiene inkludert, og årsakene til variasjonen.

Kreft og epidemiologiske studier

Ernæringsepidemiologiske studier søker å gi økt kunnskap på sammenhenger mellom kosthold og helse. Man ser på eksponeringsfaktorer, altså hvilke faktorer som kan føre til eller beskytte mot kreft. Eksempler kan være røyking, kosthold, fysisk aktivitet og alder. En stor fordel med epidemiologiske studier er at de gjøres på mennesker. En vesentlig ulempe er at vi mennesker lever variert, vi spiser ulikt kosthold gjennom livet, vi spiser måltider og ikke enkelt næringsstoffer og vi endrer vaner. Med andre ord blir vi eksponert for mange ulike faktorer, både genetiske og miljømessige, som alle kan påvirke utvikling av eller beskyttelse mot kreft. Dette kan gjøre det utfordrende. Man må forsøke å ta hensyn til alle påvirkningsfaktorene i ernæringsepidemiologien for å unngå at bakenforliggende eller konfunderende faktorer gir det faktiske utfallet. Slik konfundering skjer når en annen faktor enn den man studerer er knyttet til både sykdommen og til det man faktisk studerer.

FAKTA

International Agency for Research on Cancer (IARC) er kreftorganisasjonen til Verdens helseorganisasjon (WHO). IARC skal fremme internasjonalt samarbeid innen kreftforskning. De jobber ofte tverrfaglig ved å samle kompetanse innen f.eks. epidemiologi, dyremodeller og biostatistikk. Resultatene publiseres som såkalte monografer.

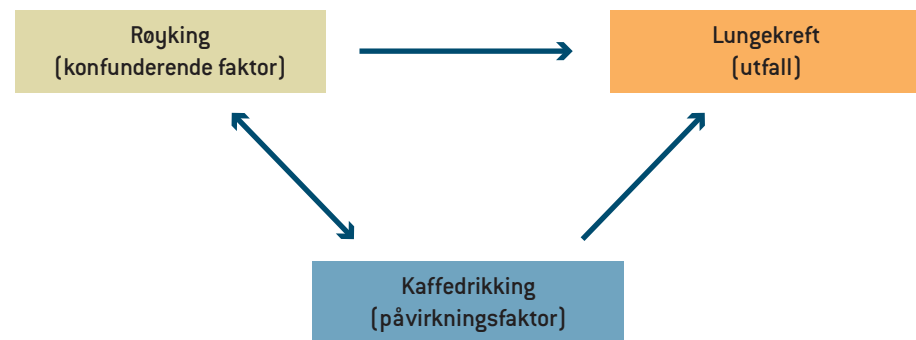
World Cancer Research Fund (WCRF) er en ledende autoritet på sammenhengen mellom kosthold, kroppsvekt, fysisk aktivitet og kreft. De finansierer forskning og formidler informasjon om helse relatert til kreft. WCRF har et såkalt Continuous Update Project (CUP) hvor forskere, på oppdrag fra WCRF, sammenstiller oppdatert forskning på ulike enkeltformer for kreft. Slike publikasjoner utgis omtrent hvert femte år. I tillegg utgir WCRF helhetlige oppsummeringsrapporter som omfatter kosthold, fysisk aktivitet, overvekt og en rekke kreftformer, med omtrent ti års mellomrom.

Av de forskjellige forskningsmetodene som finnes innen kreftforskning, anses epidemiologiske studier og dyreforsøk som de to viktigste.

FAKTA

En av de største pågående kohortstudiene vi har i Norge er "Den norske mor-barn undersøkelsen 2 (MoBa). Studien har fulgt mødre gjennom graviditeten, for deretter å følge barnet som blir født. MoBa kartlegger eksponeringer hos både mor og barn, som for eksempel kosthold, og man studerer helseutviklingen, inkludert kreft.

Kvinner og kreft (NOWAC) er en annen stor kohort som startet allerede i 1991 hvor man ser på kvinners livsstil og kreft.



Figur 2: En konfunderende faktor er en variabel som er forbundet med både påvirkningsfaktoren og utfallet som studeres. For eksempel er røyking en kjent risikofaktor for lungekreft. Kaffedrikking er ofte vanlig blant røykere, dermed kan det virke som at kaffedrikking kan forårsake lungekreft, selv om det i virkeligheten ikke stemmer.

Eksperimentelle studier og observasjonsstudier

Epidemiologiske studier kan man dele i to; eksperimentelle studier og observasjonsstudier. I et eksperimentelt forsøk går forskeren inn for å endre noe. Man kan eksponere en gruppe av deltagerne for en ny medisin/behandling, mens de andre deltakerne kun får placebo/ingen behandling. Deretter tar man analyseprøver i tillegg til å observere hva som skjer, før man sammenligner data fra de to gruppene. Ettersom man i eksperimentelle studier har færre feilkilder enn observasjonsstudier, vektlegges ofte slike studier mer ved en gjennomgang av all litteratur på et felt. **Randomiserte kontrollerte studier (RCT)** er et eksempel på denne typen studier og blir ofte omtalt som gullstandarden når det kommer til epidemiologisk forskning. I en RCT blir deltakerne tilfeldig plassert i grupper som får ulik eksponering/kostbehandling. Man har full kontroll på hva deltakerne i studien inntar og blir eksponert for, og det tas også målinger som gir konkrete svar. Slike studier er ofte kostbare å utføre og tidkrevende for deltakerne. Men de gir resultater som vektet tungt i sammenstillinger.

Ved observasjonsstudier vil forskerne kun observere deltagerne i en naturlig setting og systematisk samle inn informasjon for så å se på en bestemt faktor eller et bestemt utfall. I denne typen studier vil ikke forskerne forsøke å endre personene som observeres. Dette gjør at man har mindre kontroll på alle faktorer som kan påvirke deltakerne. Dermed er resultatene fra slike studier noe svakere enn fra eksperimentelle studier.

De to mest brukte observasjonsstudiene er **kohortstudier** og **kasus-kontroll studier**. En kohortstudie er designet til å følge en gruppe mennesker over en lengre tidsperiode og ser hvem som utvikler for eksempel kreft. En av hovedutfordringene med kohortstudier er at det tar flere år før man kan gjøre analyser. De er kostbare, krever mange individer og lang oppfølgingstid. Derimot er mengden informasjon man kan få ut fra kohortstudier en stor fordel. I en Kasus-kontrollstudie sammenlikner man kostholdet eller andre påvirkningsfaktorer hos personer som allerede har fått en bestemt sykdom, altså kasus, med friske personer, kontroller. Man ønsker å undersøke hvilke eksponeringer individene i de to gruppene har vært utsatt for, for på den måten å si mer om årsaken til sykdomsutfallet. Kasus-kontrollstudier er gunstige ved undersøkelser av sjeldne sykdommer, og de er relativt billige og raske å gjennomføre. Men det kan være utfordrende å finne årsakene til sykdommen.

Kreftforskning i laboratoriet

Kreft kan også studeres ved å dyrke kreftceller isolert fra mennesker eller dyr *in vitro* («i glass») i et laboratorium. En cellekultur representerer et levende system som på mange måter gjenspeiler det som skjer i en kreftsvulst. Celler er lette å håndtere og manipulere, og de tar liten plass. En stor fordel med celleforsøk er at celler vokser fort. Det går dermed raskere å få resultater sammenlignet med både menneske- og dyrestudier. En ulempe ved å bruke cellelinjer er at man kun kan studere en isolert del av en helhet og dermed ikke ser hvordan kreftcellene ville oppført seg i en levende

organisme. Man ser heller ikke hva slags innflytelse for eksempel immunforsvaret har på kreftcellen. Kunnskap fra cellestudier blir derfor først og fremst brukt til å støtte opp under hypoteser fra studier på mennesker eller dyr.

Bruk av dyremodeller i kampen mot kreft

Kreftutvikling er en langvarig prosess hos mennesker, og det kan ta flere tiår før man utvikler sykdommen, noe som gjør det vanskelig å studere hele sykdomsforløpet i mennesker. For å kompensere for dette, brukes ofte dyremodeller i kreftforskning. Selv om dyreforsøk ikke er det beste alternativet, er det viktig å forstå at mange fremskritt innen kreftforskning ikke ville vært oppnådd uten bruk av forsøksdyr. Kreftstudier gjennomført i dyremodeller kan hjelpe oss å samle verdifull informasjon som kan øke vår forståelse av den humane sykdommen som studeres. Men man må ikke glemme at de til syvende og sist kun er modeller for mennesket.

Det finnes en rekke forskjellige modellsystemer, men gnagere (vanligvis rotter eller mus) er de mest brukte dyrene i eksperimentelle kreftstudier. Ved bruk av mus i forskning kan man dra nytte av musens størrelse og korte generasjonssyklus til å utføre store, kostnadseffektive studier over relativt kort tid. En ulempe ved å bruke mus er at det er stor forskjell i kroppsstørrelse fra mus til menneske, og mus lever ikke like lenge som oss. Det er også stor forskjell i mange cellulære prosesser hos mus og mennesker.

For at resultatene fra dyreforsøk skal ha mest mulig overføringsverdi, er det ønskelig at modellen man velger i størst mulig grad reflekterer mekanismene og patologien ved human utvikling av kreft, eksempelvis tykk- og endetarmskreft (heretter kalt tykktarmskreft). Vi kan lære mye ved å bruke slike dyremodeller, men slike studier er eksperimentelle. Sammenhenger man ser i kontrollerte former i et laboratorium lar seg ikke nødvendigvis overføre til mennesker.

Tykktarmen består av fordypninger. Tykktarmskreft oppstår når man får ukontrollert cellevekst i en slik fordypning. De fleste tilfeller av tykktarmskreft er antakelig forårsaket av varige forandringer, også kalt mutasjoner, i kroppscellene våre. De kategoriseres da som sporadisk tykktarmskreft. Hvis en mutasjon som leder til tykktarmskreft arves fra mor eller far derimot, kategoriseres kreften som arvelig. En bestemt variant av arvelig tykktarmskreft oppstår hvis mutasjonen skjer i et spesielt gen som har som oppgave å holde celleveksten i sjakk. Mutasjoner i dette genet fører til at det mister evnen til å bremse celleveksten, som i sin tur tillater cellene å vokse ukontrollert til de til slutt danner svulster i tykktarmen.

Når man skal undersøke årsaker til tykktarmskreft er dyremodeller ofte brukt, og det finnes flere musemodeller for tarmkreft forårsaket av mutasjoner i dette «cellevekst-bremse»-genet. Den mest brukte er Min-musen (Multipel Intestinal Neoplasia). Den er omstridt som tykktarmskreft-modell fordi musene hovedsakelig utvikler svulster i tynntarmen, ikke i tykktarmen. I tillegg lever musene for kort til at svulstene rekker å gjennomgå den siste avgjørende fasen av kreftprosessen hvor kreftcellene invaderer omkringliggende vev og til slutt gir spredning, altså metastaserer.

Ny Min-mus og utvikling av tarmkreft

Nylig har en variant av Min-musen, opprinnelig laget på Folkehelseinstituttet, blitt etablert hos NMBU Veterinærhøgskolen. Den nye musen egner seg spesielt godt for tarmkreftstudier og har fått navnet «A/J Min».

A/J Min-musen utvikler spontant en mengde små vevskader i tarmen allerede i ung alder. Når musene blir rundt 175 dager gamle ser man i større grad at de små skadene blir til større, godartede svulster. Etter at A/J Min-musene har blitt ca 210 dager, ses et gradvis økende antall ondartede svulster i tarmen. Den første ondartede tykktarmsvulsten ble funnet i en 287 dager gammel mus, og etter at de hadde passert denne alderen hadde hele 78 prosent av dyrene ondartede svulster i tykktarmen. Det er verdt å merke seg at en musealder på 287 dager tilsvarer ca. 38 år hos mennesker, og pasienter med den arvelige kreftvarianten utvikler tykktarmskreft ved en medianalder på 42 år.

FAKTA

Tykk- og endetarmskreft er en av de mest vanlige kreftformene på verdensbasis, og Norge ligger på verdenstoppen hva gjelder denne typen kreft. I 2015 ble 4268 nye tilfeller og 1546 dødsfall tilskrevet tykk- og endetarmskreft her til lands. Både livstil og kosthold er kjente risikofaktorer for denne kreftformen.

FAKTA

En godartet svulst (adenom) er en begrenset vevsknute som vokser selvstendig og relativt langsomt. Den kan skyve på omgivende vev, uten å vokse inn i det, men kan likevel forårsake skade om de blir store nok.

En ondartet svulst (karsinom) infiltrerer det omgivende normalvevet. Kreftceller som brytes av fra et karsinom (primærsvulst) kan spre seg til omgivende vev eller til andre deler av kroppen via blod og lymfesystemet. Dette kalles en sekundærsvulst, ettersom den vokser opp et annet sted enn der primærsvulsten sitter. At kreftcellene sprer seg på denne måten kalles en **metastase**, og er den farligste delen av kreft. Overlevelsen synker som regel kraftig om kreften har rukket å spre seg/metastasere. Ved spredning er det vanskelig å bekjempe kreften fordi kreftcellene kommer fra kroppen selv, og kroppens immunforsvar klarer ikke å skille dem fra de normale, ufarlige cellene våre.

FAKTA

Genotype beskriver hvilke gener i DNAet som er ansvarlig for en bestemt egenskap, mens **fenotypen** er det fysiske uttrykket av den egenskapen.



A/J Min mus
Foto: Marianne Sundt Sødning

Tyktarmskreft er fortsatt en sykdom hvor mange av puslespillbrikkene mangler i jakten på å få et klart bilde.

A/J Min-musen får også nesten like mange vevskader i tynntarmen som den får i tykktarmen, noe som er sammenlignbart med svulstbelastningen hos mennesker med denne arvelige tykktarmskreftformen.

Når tykktarmskreft først sprer seg, gjør den det fortrinnsvis til lokale lymfeknuter og til leveren. Selv om det i A/J-Min musene ikke ble funnet spredning til disse stedene, ble det observert spredning inn i et lokalt lymfekar. Dette indikerer at A/J Min-musen har potensiale for lokal spredning av tykktarmskreft.

Risikoen øker med årene

Risikoen for å utvikle tykktarmskreft øker med alder. Selv om yngre mennesker også kan få denne krefttypen, er forekomsten høyere hos mennesker over 50 år. Alder er derfor et viktig aspekt å se på ved forskning på tykktarmskreft. Den konvensjonelle Min-musen utvikler sjeldent ondartede svulster, trolig fordi disse musene vanligvis ikke lever lengre enn 120 dager og har dermed en relativt kort levetid. A/J Min-musen lever betydelig lengre, og den eldste musen ble hele 420 dager gammel. At A/J Min-musen kan bli såpass gammel øker sannsynligvis sjansen for at de godartede svulstene rekker å utvikle seg til ondartede svulster. Dette skjer etter at musene er blitt rundt 210 dager gamle. Om dette skyldes tilfeldige begivenheter eller aldringsprosesser i seg selv, er fremdeles usikkert.

Ingen perfekt dyremodell finnes

En ideell dyremodell for tykktarmskreft bør gjenspeile den menneskelige sykdommen, både genotypisk og fenotypisk, til punkt og prikke. Dyret man velger bør også utvikle sykdommen spontant uten bruk av kjemiske, kreftfremkallende stoffer, og alle stadier av human tykktarmskreft bør gjennomgås i løpet av dyrets levetid, fra tidlig skade på vev til spredning. En slik modell eksisterer dessverre ikke ennå. Men ved å velge en modell som oppfyller så mange av disse kriteriene som mulig, kan man øke overføringsverdien fra dyreforsøk til human diagnose, behandling og forebygging av tykktarmskreft.

Selv om A/J Min-musen ikke er den perfekte modell for tykktarmskreft hos mennesker, oppfyller modellen mange av kriteriene. A/J Min-musen har samme genmutasjon som mennesker har, og den utvikler spontant et stort antall tarmskader som deretter viser en klar utvikling fra godartet svulst til ondartet svulst i både tynn- og tykktarm. A/J Min-musen viser også potensiale for spredning. Dette gjenspeiler human kreftutvikling mer nøyaktig.

A/J Min-mus brukt i norsk forskning

Den nye A/J Min-musen ble brukt i det norske forskningsprosjektet «Sunnere storfekjøtt» hvor man har undersøkt norsk kjøtt og tarmkreft nøyer. Resultater fra to studier i prosjektet har vist at kjøtt ikke har samme effekt på tykktarmskreftutvikling i A/J Min-musen som det som har vært vist tidligere i andre dyremodeller. Her ble det nemlig funnet mindre vevskader hos mus som hadde spist kjøtt. Resultater fra prosjektet har også vist at det ikke var forskjell mellom svulstutviklingen i mus som hadde fått rødt kjøtt (storfekjøtt eller svin) og mus som ble føret med hvitt kjøtt (kylling). Mus som fikk laks viste seg å ha et lavere nivå av svulstutvikling.

Det har tidligere blitt utført mange dyrestudier med fokus på sammenhengen mellom inntak av rødt og bearbeidet kjøtt og utvikling av tykktarmskreft. Det var derimot ikke før dyreføret ble modifisert til å reflektere et «vestlig» kosthold med et høyt fett innhold, lite kalsium, lite antioksidanter osv., at man oppdaget en mulig sammenheng mellom tykktarmskreft og inntak av rødt og bearbeidet kjøtt i modellene. Det kan likevel være interessant å merke seg at i dyrestudiene hvor en positiv sammenheng mellom kjøttinntak og svulstutvikling ble observert, hadde forsøksdyrene fått injeksjoner med kjemiske, kreftfremkallende stoffer for å sette i gang kreftprosessen. I de få studiene som ikke har klart å vise denne sammenhengen, inkludert studiene fra «Sunnere storfekjøtt»-prosjektet, ble det ikke gitt noe kjemisk stoff.

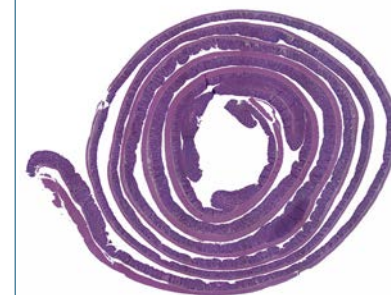
Hva med kjøtt og tykktarmskreft?

Både livstil og kosthold er kjente risikofaktorer for tykktarmskreft. Helsemyndighetene har derfor også sett på denne kreftvarianten ved utforming av de norske kostrådene og konkluderer med at inntak av blant annet rødt kjøtt og bearbeidet kjøtt øker risikoen for kreft i tykk- og endetarm. De norske kostrådene, som kom i 2011, ble utformet med bakgrunn i systematiske kunnskapsoppsummeringer på forskningsfeltet. Når det gjelder kostrådet på kjøtt, har man vurdert forskning som har sett på kjøttinntak eller næringsstoffer i kjøtt og helseeffekter. Hovedfokus i kostrådene er på hjerte- og karsykdommer, type 2 diabetes, overvekt og fedme, og kreft.

Selv om flere epidemiologiske studier har vist en sammenheng mellom inntak av rødt- og bearbeidet kjøtt og tykktarmskreft kan ikke denne typen studier fortelle oss hvilke mekanismer som muligens ligger bak. Ut i fra et mat- og helse-perspektiv er det viktig at vi kjenner mekanismene, slik at vi mer bevisst kan redusere risikoen for tarmkreft. Ved å benytte for eksempel en musemodell som A/J Min-musen kan man undersøke ulike hypoteser for å kaste lys på hvilke mekanismer som kan forklare den mulige sammenheng mellom kjøtt og utvikling av tykktarmskreft.

Mer forskning må til

Å undersøke sykdomsutvikling hos mennesker er komplisert. Å utvikle kreft tar mange år, vi endrer atferd gjennom ulike faser av livet og vi blir eksponert for flere faktorer gjennom hverdagen. Enkelte faktorer vet man gir økt sannsynlighet for å utvikle en sykdom, andre er mer ukjente. Tykktarmskreft er fortsatt en sykdom hvor mange av puslespillbrikkene mangler i jakten på å få et klart bilde. Per i dag finnes det ikke en enkelt forskningsmetode som klarer å dekke alle aspekter eller gi alle svar når man ser på utvikling av sykdom hos mennesker. Men ved å koble resultater fra ulike studier og bygge videre på, og lære av, det andre har gjort tidligere, vil man stadig øke kunnskapen.



Histologisk snitt av hele tykktarmen til en A/J Min mus, rullet forsiktig sammen til en såkalt «Swiss roll».

Foto: Marianne Sundt Sødning

KILDER

- Nasjonalt råd for ernæring. (2011). Kostråd for å fremme folkehelsen og forebygge kroniske sykdommer. Metodologi og vitenskapelig kunnskapsgrunnlag. Oslo.
- Silva [ed.]. 1999. Cancer Epidemiology: Principles and Methods. WHO: International Agency for Research on Cancer.
- Sødning M, Gunnes G, Paulsen JE. (2016). Spontaneous initiation, promotion, and progression of colorectal cancer in the novel A/J Min/+ mouse. *Int J Cancer*. 2016;138:1936–46.
- Sødning M. (2016). The novel A/J Min/+ mouse as a model for colorectal cancer, and the effects of hemin on intestinal tumorigenesis. Doktorgradsavhandling, NMBU Veterinærhøgskolen.
- Sødning M, Oostindjer M, Dragsted LO, Haug A, Paulsen JE, Egelandsdal B. (2017). Kap 19: Meat and cancer evidence for and against. I: Purslow P. *New Aspects of Meat Quality: From Genes to Ethics*. 1. utg. Elsevier Inc.