

DOKTORAND: Ha Thi Ngo
GRAD: Philosophiae doctor
FAKULTET: Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet
INSTITUTT: Institutt for biovitenskap
FAGOMRÅDE: Toksikologi
VEILEDERE: Inger-Lise Steffensen, Ragna Bogen Hetland,
Ketil Hylland
DISPUTASDATO: 24. juni 2014

AVHANDLINGENS *The interplay between environmental*
TITTEL: *contaminants, genes and diet in obesity and*
intestinal cancer

I dette prosjektet har vi studert tre forskjellige problemstillinger knyttet til fedme og tarmkreft i musemodeller. I den første studien viste vi at mus med fedme, forårsaket av skade i *ob*-genet som danner hormonet leptin, hadde flere svulster i tynntarmen enn mus med normal kroppsvekt. Musene utviklet spontan tarmkreft forårsaket av skade i *Apc*-genet og fikk enda høyere antall svulster etter behandling med det kreftfremkallende stoffet PhIP som dannes ved steking av kjøtt og fisk. Når musene fikk fôr med høyt fettinnhold (45%) økte både kroppsvekten og antallet tarmsvulster ytterligere, sammenlignet med mus som fikk et fôr med normalt fettinnhold (10%). Musene med fedme og tarmkreft hadde også forstyrret blodsukker-regulering og økt insulin-nivå, og økt TNF α i blodet, som øker inflammasjon. Mus med fedme levde også kortere enn mus med normal kroppsvekt.

Påvirkning både fra maten vi spiser og kjemikalier i miljøet under spesielt følsomme perioder tidlig i livet kan øke risikoen for å utvikle sykdommer senere i livet. Vi fant at i mus som ble utsatt for et ugunstig kosthold som fostre og i dieperioden rett etter fødsel i større grad selv utviklet fedme og fikk økt tarmkreft som voksne. Dette ble studert ved å sammenligne mus fra mødre som fikk et fôr med høyt fettinnhold (45%) eller mødre som fikk fôr med normalt fettinnhold (10%). Økningen i tarmkreft p.g.a. høyt fettinnhold i føret i disse tidlige fasene i livet var omtrent like stor som hos mus som selv spiste fôr med høyt fettinnhold som voksne eller gjennom hele livet. Dette viser at fosterliv og tiden rett etter fødsel er en veldig følsom periode for slik påvirkning.

De kjemiske stoffene perfluoroktansyre (PFOA) og perfluoroktylsulfonat (PFOS) har blitt brukt bl.a. i forbrukerprodukter som allværsjakker og matemballasje og til industriformål, og er påvist i miljøet og i mennesker. Vi har vist at PFOA og PFOS ikke bidro til utvikling av fedme eller økt tarmkreft hos mus som voksne etter at de ble utsatt for disse stoffene som fostre. Vi testet tre forskjellige doser av hvert stoff gitt til mødrene under store deler av direktigheten. Vi har dermed bidratt til ny kunnskap om disse forurensende kjemikaliene.

Vi anser resultatene fra disse musemodellene til å være relevante også for mennesker. Resultatene fra studiene våre støtter og utvider forståelsen av sammenhengen mellom fedme og tarmkreft. Slik kunnskap er viktig for intervensjon og forebyggende strategier mot fedme-relaterte sykdommer, inkludert kreft.