

The book cover features a vertical tear down the center, separating a light blue background on the left from a dark, textured background on the right. The dark background shows a night cityscape with lights and a building with a spiral balcony. The text is positioned on the light blue side.

eiliv lund

hypoteser
og
tilfeldigheter

Place des Vosges, Paris

Mellom hypoteser og tilfeldigheter

Eiliv Lund

ISBN: 978 - 82 - 8378 - 007 - 09
2017

partir, c'est de mourir un peu ...

FORORD

DETTE ER EN PERSONLIG, objektiv beskrivelse av grunnlaget for Kvinner og Kreft, utviklingen over tid og samspillet mellom ideer, engasjement og tilfeldigheter. Over ca femti år er det meste forandret fra forskning drevet av nysgjerrighet til forskning som konkurranse. Det springende spørsmål er hva som gir best utbytte i fremtiden? Prosjekter har ofte en meget lang tidshorisont. Politiske og institusjonelle valg i dag styrer resultatene om tiår. Kvinner og Kreft ble skapt i sin tid som nysgjerrighets-forskning fri fra strategiske vurderinger og prioritering andre enn forskernes egne. Et sterkt selvopplevd privilegium.

Kvinner og Kreft har vokst kontinuerlig over ca tredivet år takket være mange forskere og teknisk/administrativt ansatte sin innsats. Mens alle de vitenskapelig ansattes arbeid kan vurderes og leses i biblioteksystemer som

Pubmed og Cristin så er innsatsen til de teknisk administrative av doldis karakter. Så takk til Merete Albertsen som startet i 1991 som konvoluttåpner i første utsendelse til 60 000 kvinner og som fremdeles styrer økonomi og søknader, samt Bente Augdal som har bygget vår biobank like nøye som om det var et narkotikaregister på apoteket, ikke et gram må bli borte, ikke en blodprøve feil. To kontorsjefer har betydd mye ved sin positive holdning og rikelige latter, Bjørg Hunstad og Anne Fismen.

Som alltid må vi glede oss sammen med de 172 000 damene som har besvart fra et til fire spørreskjema og de drøyt 60 000 som gikk til lege for å ta en blodprøve til biobankene våre.

Takk.

Eiliv
Tromsø 6.11.2017

INNHOILDSFORTEGNELSE

Prolog	11
Engasjement og ideer	15
TICE*	25
Epilog	37
TICE application Adv Grant 2008 ...	41
Førsteforfatterskap	45
Artikler fra postgenom kohorten	57
Store rundsum bevilgninger	65

APPENDIX:

Processual research	71
---------------------------	----

* TICE: Transcriptomics in cancer epidemiology

PROLOG

EN VÅRDAG 1970 FORLOT medisinerstudenten sitt studium etter fullført 1. avdeling. Livet i Europa fristet etter studentopprøret i 1968. Høsten ble tilbrakt som hippy-student ved universitetet i Aix-En-Provence. Et møte med Vietnamveteraner, drugs og nordiske språkstudenter. Tiden gikk med til lesing av fransk litteratur som Maigret bøker, og mer filosofiske verker som Albert Camus sin *L'envers et l'endroit* eller *Vrangen og retten*, skrevet i 1935. Boken består av fem små fortellinger med dialektiske tema. Den ble grundig lest og understreket, setninger som *Il n'y a pas d'amour de vivre sans desespoir de vivre*. Camus beskriver i det nye forordet fra 1970 både gleden ved å skape og hvor få nye ideer hver av oss egentlig har. Ja, han mener at 2-3 er rikelig for de fleste forfattere. Forordet er en jakt på det som betydde noe for ham som meget

ung, og han innser at lite hadde forandret seg over de neste tyve år. Mens ideer fødes i et kortvarig møte mellom intuisjon og intellekt så var realisasjonen en ubehagelig, langsom prosess.

Over nyttår var studenten hjemme igjen og fortsatte sine studier i 2. avdeling. Snart var det hele fjerne bilder fra en annen kultur, annet språk og annen livsstil.

ENGASJEMENT
OG IDEER

DRIVKRAFTEN BAK epidemiologisk forskning er folkehelseperspektivet: hva er sunt og hva er farlig? Det ligger nært opp til forskernes liv og de kan hente sine ideer direkte fra egne engasjement i tiden.

Kvinner og kreft – KK – startet opp i 1991 utifra et selvopplevd engasjement der drivkraften må søkes tilbake til introduksjonen av p-piller i Norge i 1967. For oss unge menn en fantastisk endring i kjønnslivet fra utrygg kondombruk, hoppe av og sikre perioder til trygge opplevelser. Den strålende gleden blant kompisene når de traff en dame som brukte p-piller. Men selvopplevde ulemper hos kvinnene var gjennombruddsblødninger, brystspreng og kvalme.

Tiden går frem til begynnelsen av åttitallet. Studenten er blitt reservelege på Kreftregisteret.

Brystkreftinsidensen hos unge kvinner øker. Er østroget i de fleste p-piller et mulig karsinogen, eller er det gestagenet? Tanken på at lyttige stunder i ungdommen hadde en slik pris ga en motivasjon for å studere sammenhengen. Etter diskusjoner med mer seniore forskere som professor i farmakologi Thoralf Christoffersen ble vi enige om at jeg skulle søke midler til en case-control studie blant kvinner under 40 år som fikk brystkreft i Norge i løpet av et år. Protokollen var som tatt ut av en lærebok; alle nyoppdagete tilfeller registrert ved Kreftregisteret i et år (drøyt 100), to friske tilfeldig valgte kvinner fra personregisteret og personlige intervjuer hjemme eller på annet sted. Da spør Thoralf plutselig om denne forskningen skal ha nasjonal, nordisk eller internasjonal betydning? Og jeg svarer bardust: internasjonal. Vel, da må vi lage en større undersøkelse. La oss få med noen svenske forskere. Det ble professorene Olav Meirik og Hans Olav Adami. Studien ble finansiert av Den Norske Kreftforening. Etter to år ble resultatene publisert. En fantastisk innsats av intervjuere, databehandlere og og professor i statistikk R. Bergström ved Akademiska

sjukhuset i Uppsala. Til min bekreftelse fant vi at bruk av p-piller økte risikoen for brystkreft hos unge kvinner og at det hadde relasjon til pågående bruk. Men, det var ikke godt nok. Vi ble angrepet på de fleste konferanser for et utall bias (design feil). Til slutt var det bare jeg som reiste rundt på møter, holdt foredrag og diskuterte med de knapt 50 forskerne som hadde publisert resultater fra egne undersøkelser. Jeg gikk også lei. Hvis alt var galt, ja da kunne vi jo bare lage en prospektiv studie, bygge en kohort. Det er metodologisk enklere å håndtere, men krever lang oppfølgingstid. Mitt ønske, basert på en liten prosjektbeskrivelse, fant ikke gehør i Kreftforeningen.

Tilfeldighet I møter meg på et møte i WHO i Geneve, 1987. Nok en gang legges resultatene frem og diskuteres. Jeg konkluderte med at vi må bygge en nasjonalt representative studie for å få bedre svar, men at det ikke fantes midler i Norge.

Neste morgen sitter jeg alene ved frokostbordet. Da kommer en annen deltager og ber om å få sitte ned. Han presenterer seg om ansatt ved the «grant office» ved National Institute of Health, NIH. Han har ansvar for søknads hånd-

tering. Han syntes ideen var meget god, så hvorfor søkte jeg ikke NIH? Hvorfor stiller du ikke opp i VM, herr Lund? Han skulle sende meg søknadspapirer! Vel hjemme gikk dagene og så en dag lå den tykke, gule konvolutt der med bruksanvisninger og søknadsskjema for R01 – de frie forskningsmidlene i USA. I vår grenseløse naivitet skrev vi en seks siders søknad og sendte den inn, en av de korteste søknadene NIH hadde sett. Mange måneder senere en ny tynn konvolutt. I den lå det fire rosa ark «the pink papers» som var en grundig gjennomgang av søknaden med en rangering. Tja, vi hadde i vært fall blitt bedømt. Men hva betydde 89% percentilen, lavt eller høyt score – lavt. Men vi kunne jo resubmitte, og noen måneder etterpå gikk en revidert søknad over havet. Etter noen måneders venting nok en gul konvolutt. Denne gangen med percentil 50%. Da ga vi opp. Noen dager senere, i resepsjonen, sier noen at det er en telefon fra USA til meg – det er programdirektøren i NIH for det programmet vi søkte. Hun forteller at vi intet har forstått av søknader til NIH, men hun kan hjelpe oss fordi ideen er så god. To ganger ble søknaden faxet frem og tilbake, rettet opp og sendt inn. Nye spenning,

tredje gule konvolutt med pink papers. Percentil 11%, over grensen, dollar i kassen. Da fulgte plutselig norske kilder etter. Dette var en fantastisk opplevelse av et søknadssystem der det ble brukt store ressurser på å forbedre søknader og derved forskningsresultatene. Svært ulike mesteparten av dagens system. Hvorfor fikk vi penger? Jo, fordi vi kunne bygge en nasjonalt representativ studie med nesten gratis oppfølging av alle ved bruk av personnummer og Kreftregisteret, vårt solidariske helsevesen. Vi kunne beregne både individuell risiko og den norske kvinnelige befolkningens risiko. Så kunne vi bygge første del av Kvinner og Kreft ved hjelp av Statistisk Sentralbyrå, 100 000 kvinner tilskrevet, 57 000 svar i løpet av 1991 – 92.

I kjølvannet av NIH godviljen søkte vi og fikk penger til utvidelser av Kvinner og Kreft med drøyt 40 000 kvinner. Dels for å studere fiskekonsum og kreft og litt senere til innsamling av opplysninger om bruk av hormoner i overgangsalderen. Pengene kom vesentlig fra Norges forskningsråd NFR. Så fantasifulle var vi at NFR bevilget penger til forskning om preferanser for fiskeinntak, stikkord hvitduksforskning, ved å samle inn enda flere spørreskjema.

Tilfeldighet II innhenter den glade student. I 1996 kommer en stipendiat hjem fra Paris og viser frem Abstrakt boken med vårt bidrag. Jeg slår tilfeldig opp i boken og leser overskriften på engelsk – og på fransk. Jeg leser hele artikkelen på fransk, skrevet av Elio Riboli. Han var og er lederen av EPIC – European Investigation into Nutrition and Cancer. Gleden over å kunne forstå fransk vitenskapelig litteratur så mange år etter tiden i Aix var betydelig. Neste dag sier baklengshjernen til meg, men hva var det du leste? Jo, om en stor europeisk multisenter kohort studie som minnet mye om vår fiskekohort. Og senteret lå ved IARC i Lyon. Ah, Lyon med minner om studietiden. Jeg ringer Elio, forklarer at jeg har lest hans utmerkede fransk og at jeg gjerne ville bli med som det tiende landet i EPIC. Som alltid er han entusiastisk, ja jeg kunne komme og legge saken frem for styrings komiteen med omtrent 40 internasjonale forskerne. Til Lyon, der alle var vennlig, for vi brakte jo inn et hav av magerfisk spisende kvinner. En liten hake, vi måtte skaffe alle pengene selv – til nye spørreskjema, telefon intervjuer og innsamling av blodprøver. Vi søkte og fikk tre store bevilgninger fra EU's fjerde og femte ram-

meprogram hvilket ga oss annengangs spørreskjema fra 35 000 «EPIC» kvinner og 11 000 blodprøver innsamlet fra et tilfeldig utvalg. Dette har gitt oss internasjonalt samarbeid, masse publikasjoner og møter over store deler av vestlige Europa. Alt som følge av en uansvarlig student som valgte seg det riktige språket.

T I C E

ÅRET 1999 GÅR OVER I 2000, vi er på sabbatikal i Lyon i seks måneder. Fascinerende by, fascinerende forskere og mye natur med god mat. Så en dag *Tilfeldighet III*. Et oppslag i heisen forteller at førsteforfatter av artikkelen i Nature om beskrivelsen av det humane genomet vil holde foredrag to dager senere. Jeg setter meg bakerst som vanlig. Han prater og sier plutselig at dette arbeidet vil gi et paradigmatisk skifte i medisinsk forskning. Jeg spretter opp, har da lest Kuhn. Paradigmatisk skifte! Hva vil det bety for epidemiologi? Beskrivelsen av genomet fokusert på at selv om vi har det samme antall gener så har vi de i ulike genetiske varianter, singel nucleotide polymorphisms SNPs. Men dette var jo kjent og benyttet i EPIC til en viss grad. Metabolomet og proteomet kjente vi til og vi kunne selvsagt se på interaksjoner.

Men, hvor ble det av gen ekspresjonen, mRNA og meldingssystemet fra genene til proteinproduksjonen i cellene? Med et visste jeg at det hadde ingen tenkt mye på, kanskje ikke noen. mRNA hadde aldri blitt nevnt i de mange møter om biobanker der jeg var tilstede. Gjennom kunnskap om hva de forsket på ved Radiumhospitalet visste jeg at de nettopp hadde vist at genekspresjonen i tumorvev kunne brukes til å skille kreftsvulstene i fem grupper. Jeg løp til professor Anne-Lise Børresen Dale som hadde vært med på dette arbeidet og spurte om de kunne finne mRNA i våre EPIC prøver. Ja, det fant de, men så viste det seg at alt var ødelagt av RNasen, naturens mekanismer for å ødelegge mRNA med en gang proteinene er produsert. Like langt. Men med et var det åpenbart at her åpnet det seg et helt nytt forskningsfelt, vi kalte det systemepidemiologi senere. Så opplevde vi at det plutselig kom på markedet en ny type glass til å samle inn blod i der det var et kjemisk stoff som hindret mRNA i å bli ødelagt av RNasen. Et glass kostet ca 65 kroner, pytt. Men det betydde at vi kunne bygge en prospektiv studie med en helt ny type biobank der formålet vil være å se på samspillet mellom livsstil, gen

ekspresjon og kreft. Wow, dynamisk funksjonell epidemiologi. Baby, should we do it all over again? I skyggen av en forskningspolitisk rus over genomets beskrivelse søkte vi midler for å bygge en slik biobank med 60 000 blodprøver for å studere SNPs, for det var moten, og litt mRNA sånn på si for det var vårt motiv. Pengene satt løst i genom tiden. Vi fikk tre store NFR bevilgninger på 10 mill, 6 mill og 4 mill. Med disse pengene klarte vi i perioden 2003 til 2006 å samle inn 50 000 blodprøver til vår postgenom biobank. Unik i sitt slag.

Unik, som du sår skal du høste, men nei. I årene etterpå ville ikke NFR eller Kreftforening bevilge penger til de dyre labanalysene, microarray. Vi søkte mange program og fikk som avslag følgende begrunnelser «wishful thinking», «what if it fails?» og «this cannot succeed». Dette reflekterer review systemets iboende konservatisme. De velges utifra det de er eksperter i som klinisk forskning, biologi eller epidemiologi. Tverrvitenskapelige prosjekter lider under manglende forståelse blant reviewere at det de ikke forstår kan være unikt nytt innen en annen disiplin og ikke en tullede ide. Hoveddelen av reviewere i NFR på disse søknader har vært

klinikere og eksperimentelle biologer, ikke epidemiologer.

I 2006 startet vi et samarbeid med NBCG i ti norske sykehus om å få biopsier, vevsprøver, fra kvinner med brystkreft som tidligere hadde gitt oss blodprøver. Et utrolig initiativ som lykkes. Frem til 2010 hadde vi ca 400 biopsier. Deretter samlet vi inn 400 biopsier fra friske kvinner i mammografiprogrammet i Tromsø. Alt dette var ikke godt nok for våre norske forskningsråd og programstyrer.

Igjen plassert i Paris, sabbatical og bursdag, en *Tilfeldighet IV*. En liten informasjon på mailen om at EU ville starte opp sitt nye forskningsråd ERC, European Research Council, for å fremme nye ideer og grensesprengende forskning. Wow, fristen lå ikke langt unna, men professorene Jean-Christophe Thalabard, Yvez Rozenholck og Gregory Nuel samt andre ved MAP5 stilte opp og diskuterte matematiske metoder og problemer knyttet opp til analyser av data fra microarray, som vi for så vidt først trengte mye penger for å analysere. Så vender tilfeldigheten seg med oss og EU utsetter søknadsfristen 4 måneder. Det gir oss tid til en skikkelig søknadsskriving etter hjemkomst der

alle bibliotek og databaser søkes for å finne konkurrenter, men det er ingen å se. Vi kan trygt si vi er de første. ERC krevde da som nå, en unik ide, novelty, og en søker som kunne gjennomføre ideen. Vi fikk pengene ca 2 mill Euro pluss noe av departementets følgemidler. Konklusjonen til ERC var «high risk – high gain».

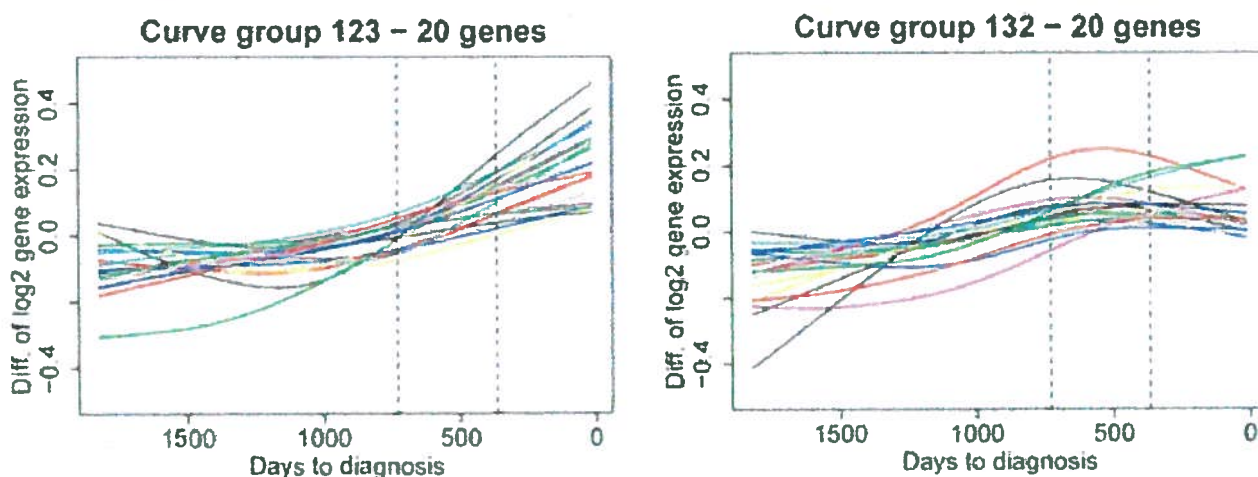
Prosjektet het Transcriptomics In Cancer Epidemiology – TICE. Sammendraget i søknaden fra 2008 ligger vedlagt. Kjerneproblemet var tidsanalyser av genekspresjonen før diagnose, ved og etter diagnose. Vi satte opp en gruppe med kjente statistikere og matematikere, men etter et første møte i Tromsø innså jeg og noen andre at vi måtte restarte. Så nye statistikere fra nye land ble hentet inn, Frankrike, Israel og Italia. Vi reiste Europa rundt og diskuterte, regnet, spiste og drakk god Yves rødvin. Den nasjonale micromatrisse lab'en ved NTNU arbeidet systematisk og data hopet seg opp. Vi fikk endelig ansatte postdoc og forskere. Men løsningen hang. Så på et møte på Lipari to år senere sier plutselig Gregory; «Is that what you meant, Eiliv?» «Yes» «Oh, then we must change our approach». En ny gruppe ble opprettet med et klart fokus på analyser av dynamiske

bevegelser i gen ekspresjonen over tid. Avstanden til mainstream analyser av kohort studier ble elegant formulert av postdoc Sandra Plancade. I standard epidemiologiske prospektive studier estimerer vi gitt $P[T|E, G]$, mens i vår prosessuelle metode estimeres $P[GE|T,E]$. Dette er forklart i vedlegg. Vi er primært interessert i endringer over tid, ikke risiko estimering. For de innvidde, i beregningen av RR er tid en nuisance parameter.

Så skjer det at begge våre dyktige statistikere. Hege Bøvelstad tar permisjon mens Sandra Plancad får fast stilling i Paris. Hva gjør vi da, jo i bakhodet mitt minnes jeg at det var noe som het Norsk Regensentral og som drev med store beregninger. Kanskje noe for oss? Jeg ringer dem, settes over til direktør Holden som sier ja og ja, la oss møtes. På det møtet kan jeg meget klart formulere vårt problem. NR bruker en del tid på å komme opp med nye metoder. Et eksempel på en ny type analyse basert på hypoteser om gen ekspresjon kurvenes forløp over tid, curve group analysis, er illustrert nedenfor. Så fulgte en explorativ metode «local in time statistics, LITS» laget av Marit og Lars Holden. Etter seks – syv år er det en statistisk løsning på

utfordringer vi selv skapte ved å lage en ny type biobank, en postgenomisk med nye design muligheter.

Boks II (ref)



Example of two different curve groups: curve group '123' (upper panel, gene expression values increasing with time) and curve group '132' (lower panel, highest gene expression value in the middle time period). In the left panels curves with the gene expression differences $x_{p,p}$ for 20 genes from the given curve group are plotted. For illustrational purposes, the curves have been estimated from the data using splines.

Gjennom TICE fikk vi ressurser til å utforske gen ekspresjon i de fleste design vi kjenne pluss noen ny. Vårt slogan er «the beauty of complex designs». Ved å kunne inkorporere funksjonell genomikk som gen ekspresjon både fra blod og tumor vev eksploderer design mulighetene.

Våre første resultater fra postgenome kohorten kom med en nested case-control studie med blod fra de pasientene vi hadde biopsier fra gjennomført av Vanessa Dumeaux. Den førte til en norsk patentsøknad for en test for brystkreft. Det arbeidet pågår fremdeles takket være en testamentarisk gave fra Halfdan og frues legat i Tromsø. Videre publiserte vi hennes analyse av genekspresjon i blod og kreftsvulst tatt samtidig hos kvinnene. Den viser liten sammenheng, blodet reflekterer ikke kreften, men mer immunsystemets funksjon. Kanskje mest fordi vi bruker genekspresjon fra hvite blodlegemer. Genekspresjon etter diagnose viser store forskjeller etter stadium ved diagnose, men forskjellene versus friske forsvinner over tid. Eller hvorfor reduseres risiko for brystkreft når barnetallet øker, har det med manglende mobilisering av immunforsvaret under og etter svangerskapet hos de som får brystkreft slik Karina S. Olsen og Igor Snapkov leser biologien.

Som alltid ved vellykket forskning vokser den som en svulst med metastaser. Genomisk multilevel analyser er i skuddet. microRNA i blod og tumorvev hentet fra biopsiblokker i paraffin av Line Moi. Studier av metylering og

gen ekspresjon før diagnose for lungekreft drives av midler fra NFR ved Torkjel Sandanger. Vi har stipendiater som jobber med livmorkreft (Oxana Gavriluk), ovarialkreft (Mie Jareid) og sammenlikningen av vev mellom friske kvinner og de med brystkreft (Sanda Krum-Hansen). Til og med litt diabetes arbeider Charlotte Rydlander med.

Men Kvinner og Kreft er fremdeles epidemiologisk basalforskning for forebygging. Vi slutfører nå 25 år det som var starten, pille typer og reseptor avhengig brystkreft. Ulike typer p-piller gir ulike varianter av reseptor status. Kostholdsforskningen har gått videre i Nordic Centre of Excellence ved Guri Skeie. Røyking og brystkreft kjemper Inger Torhild Gram med. Solvaner og malignt melanom har Marit Veierød jobbet med i 20 år og mange av de best ratede artikler i Kvinner og Kreft kan vi takke hennes gruppe for. Det arbeides med vekt og høyde. Fysisk aktivitet har utgangspunkt i en lineær skala inspirert av depresjonsforskning, her har Kristin Benjaminsen fått oss med internasjonalt. Så har vi Tonje Braaten som har innført og utviklet imputering for å pynte på manglende data.

Mammografiscreening og overdiagnose ble finansiert av NFR. Dette har vært et sterkt politisert felt med store problemer å få publisert negative funn. Kvinner og Kreft studien var «the worst I ever saw» ifølge en reviewer. Den er fremdeles ikke publisert, kanskje fordi vi ikke kan bekrefte andres funn av overdiagnose i screeningen. Utenfor oss pågår det mange EPIC analyser som inkluderer våre blodprøver, der halvparten av hver er lagret i Lyon. Vi deltar i et NIH consortium of breast cancer in young women, og vi er fremdeles med The Oxford Collaborative group on hormones and cancer.

Veien fremover vil være avhengig av tilpassning til ny teknologi, statistiske metoder, biologi, klinikk og håpet om repeterte innsamlinger av blod og spørreskjema.

Men mest av alt nye ideer.

EPILOG

EPILOG

HVA SOM ER NYE IDEER er ofte vanskelig å si, kanskje har vi derfor ikke noe godt norsk ord. Nyskapende, kreativt eller orginalt dekker i liten grad begrepene «groundbreaking research» fra NIH eller «novelty» fra ERC. Kanskje er det derfor våre forskningsmyndigheter legger lite vekt på det. Kvinner og Kreft viser samspillet mellom alle ideene og engasjementet til alle de som har vært innom, er eller har blitt der. Men like viktig er forståelsen av at tilfeldighetene har en stor plass, nærmest som veiskiller. Det er de forskeren må passe på, å skjønne at her er noe avgjørende. Slik sett kan ikke denne type forskning styres strategisk. Det er ikke mulig med en strategi for det ukjente, det blir bare en ordpøl. Tilfeldigheter er urettferdighet. Mine tilfeldigheter har gitt meg et konkurransemessig ufortjent fortrinn. Det er ikke noe som heter

fair konkurranse i forskning. Det er heller ikke snakk om salg av grønnsaker på et landsens marked, her snakker vi om salg av kompliserte ideer og prosjekter som bare delvis kan veies opp mot hverandre. Hvis ingen har tid til å tenke, kun søke og handle, vil vi på sikt oppdage at forrådet av nye ideer tømmes. Ideer skapes i tomrommet eller spenningsfeltet mellom hypoteser og tilfeldigheter.

Forskning er ikke konkurranse – slik har jeg sett det og fått lov til å leve med i frihet.

TICE APPLICATION
ADV GRANT 2008

NOWAC IS THE FIRST prospective study with a *globalomic* design. This is an extension of the current cohort study with its questionnaire information and biological material for analysis of biomarkers, proteomics and single nucleotide polymorphisms (SNPs). The design of NOWAC adds biological material for analysis of the transcriptome in prospectively collected buffered peripheral blood samples, the *postgenome biobank*. Further, both peripheral blood and tumor tissue are collected from breast cancer patients diagnosed within the cohort together with matched controls. The latter biological material gives a new multidimensional design with a unique biological material at the end-point. The transcriptomic analysis will include both mRNA and miRNA as new technology (microarray and massive parallel sequencing) allows large scale studies. miRNAs could be promising markers for pathways anal-

ysis related to the carcinogenic process and for diagnosis and screening tests of breast cancer. These high-throughput technologies have analyses challenges both in bioinformatics and biostatistics therefore success depends on the development of new analytical strategies.

This novel design is the observational counterpart to systems biology, or *systems epidemiology*. Systems epidemiology will seek to understand biological processes by integrating observational derived pathways information into the current prospective design. A true interdisciplinary approach has been implemented. The upside is the potential for an *improved understanding of causality in epidemiology* by opening up for quantification of traditional criteria of biological plausibility in a more complete biological model.

The postgenome biobank with 50 000 participants out of the 172 000 participants in NOWAC and its unique national design and richness of biological material makes it a very strong case for interdisciplinary collaboration based on a population-based study representative of the real and complex lifestyle environment.

FØRSTEFORFATTERSKAP

KRONOLOGISK

Lund E, Nakamura A, Thalabard J-C *Overdiagnosis in the national Norwegian Breast Cancer Screening Program – a combined record linkage and questionnaire analysis from the Norwegian Women and Cancer Study*. Submitted EJC.

Lund E, Nakamura A, Snapkov I, Thalabard J-C, Standahl Olsen K, Holden L, Holden M. *Breast cancer women lack normal lifelong immune response after full-term pregnancies*. Submitted Breast Cancer Res

Lund E, Holden L, Bøvelstad H, Plancade S, Mode N, Günther CC, Nuel G, Thalabard JC, Holden M. *A new statistical method for curve group analysis of longitudinal gene expression data illustrated for breast cancer in the*

Mellom hypoteser og tilfeldigheter

NOWAC *postgenome cohort as a proof of principle*. BMC Med Res Methodol. 2016 Mar 5;16:28. doi: 10.1186/s12874-016-0129-z. PMID:26944545.

Lund E, Plancade S, Nuel G, Bøvelstad H, Thalabard JC. *A processual model for functional analyses of carcinogenesis in the prospective cohort design*. Med Hypotheses. 2015 Oct;85(4):494-7. doi: 10.1016/j.mehy.2015.07.006. Epub 2015 Jul 11. PMID:26187155

Lund E, Mode N, Waaseth M, Thalabard JC. *Overdiagnosis of breast cancer in the Norwegian Breast Cancer Screening Program estimated by the Norwegian Women and Cancer cohort study*. BMC Cancer. 2013 Dec 30;13:614. doi: 10.1186/1471-2407-13-614. PMID:24377727

Lund E, Plancade S. *Transcriptional output in a prospective design conditionally on follow-up and exposure: the multistage model of cancer*. Int J Mol Epidemiol Genet. 2012;3(2):107-14. Epub 2012 May 10. PMID:22724047

Lund E. *An exposure driven functional model of carcinogenesis*. Med Hypotheses. 2011 Aug;77(2):195-8. doi: 10.1016/j.mehy.2011.04.009. Epub 2011 May 6. PMID: 21550177

Lund E, Dumeaux V. *Towards a more functional concept of causality in cancer research*. Int J Mol Epidemiol Genet. 2010 Mar 15;1(2):124-33. PMID:21537385

Førsteforfatterskap

Lund E, Dumeaux V. *Systems epidemiology in cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008 Nov;17(11):2954-7. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0519. PMID:18990736

Lund E, Dumeaux V, Braaten T, Hjartåker A, Engeset D, Skeie G, Kumle M. Cohort profile: *The Norwegian Women and Cancer Study--NOWAC--Kvinner og kreft.* Int J Epidemiol. 2008 Feb;37(1):36-41. Epub 2007 Jul 20. Review.

Lund E, Melhus M, Hansen KL, Nystad T, Broderstad AR, Selmer R, Lund-Larsen PG. *Population based study of health and living conditions in areas with both Sámi and Norwegian populations--the SAMINOR study.* Int J Circumpolar Health. 2007 Apr;66(2):113-28. Erratum in: Int J Circumpolar Health. 2007 Jun;66(3):187. PMID:17515251

Lund E, Bakken K, Dumeaux V, Andersen V, Kumle M. *Hormone replacement therapy and breast cancer in former users of oral contraceptives--The Norwegian Women and Cancer study.* Int J Cancer. 2007 Aug 1;121(3):645-8. PMID:17372914

Lund E, Engeset D, Alsaker E, Skeie G, Hjartaker A, Lundebye AK, Niebor E. *Cancer risk and salmon intake.* Science. 2004 Jul 23;305(5683):477-8; author reply 477-8.

Lund E, Kumle M, Braaten T, Hjartåker A, Bakken K, Eggen E, Gram TI. *External validity in a population-based national prospective study--the Norwegian Women and*

Mellom hypoteser og tilfældigheter

Cancer Study (NOWAC). Cancer Causes Control. 2003 Dec;14(10):1001-8. PMID:14750540

Lund E. *Fish and cancer* IARC Sci Publ. 2002;156:187-9. Review.

Lund E, Hansen V. *Responses to the Seasonal Pattern Assessment Questionnaire in different seasons.* Am J Psychiatry. 2001 Feb;158(2):316-8. PMID:11156820

Lund E. [Socioeconomic status, self-assessed health and morbidity among Norwegian women aged 45-64]. Tidsskr Nor Laegeforen. 2000 Apr 10;120(10):1131-4. Norwegian. PMID:10863340

Lund E, Galanti MR. *Incidence of thyroid cancer in Scandinavia following fallout from atomic bomb testing: an analysis of birth cohorts.* Cancer Causes Control. 1999 Jun;10(3):181-7. PMID:10454063

Lund E, Kumle M. [Right delivery in the right place?]. Tidsskr Nor Laegeforen. 1999 May 20;119(13):1869. Norwegian.

Lund E, Kumle M, Sandaune AG. [Significance of migration patterns on self-evaluated health among Norwegian women aged 34-69 years]. Tidsskr Nor Laegeforen. 1998 Oct 10;118(24):3752-5. Norwegian. PMID:9816942

Førsteforfatterskap

Lund E. [*Mortality resulting from femoral neck fractures in Norway 1980-94*]. Tidsskr Nor Laegeforen. 1998 Aug 10;118(18):2764-6. Norwegian. PMID:9748804

Lund E, Gram IT. *Response rate according to title and length of questionnaire*. Scand J Soc Med. 1998 Jun;26(2):154-60. PMID:9658516

Lund E. *Comparison of additive and multiplicative models for reproductive risk factors and post-menopausal breast cancer*. Stat Med. 1995 Feb 15;14(3):267-74. PMID:7724912

Lund E, Bønaa KH. *Reduced breast cancer mortality among fishermen's wives in Norway*. Cancer Causes Control. 1993 May;4(3):283-7. PMID:8318644

Lund E. [Quality assurance in obstetric practice]. Tidsskr Nor Laegeforen. 1993 Apr 20;113(10):1205. Norwegian.

Lund E. [*Cancer anxiety in Sømna--created by Dagsrevyen?*]. Tidsskr Nor Laegeforen. 1993 Mar 30;113(9):1112. Norwegian.

Lund E. *Mortality from ovarian cancer among women with many children*. Int J Epidemiol. 1992 Oct;21(5):872-6. PMID:1468847

Lund E. [*Centralization of obstetric care and perinatal mortality in Norwegian counties 1986-90. Analysis based*

Mellom hypoteser og tilfeldigheter

on public statistics from the medical birth registry]. Tidsskr Nor Laegeforen. 1992 Sep 20;112(22):2879-81. Norwegian. PMID:1412331

Lund E. [SAMDATA--hospital statistics without quality assurance]. Tidsskr Nor Laegeforen. 1992 Jan 10;112(1):71-2. Norwegian. PMID:1553651

Lund E. *Oral contraceptives and breast cancer. A review with some comments on mathematical models.* Acta Oncol. 1992;31(2):183-6. Review. PMID:1622632

Lund E. *Breast cancer mortality and the change in fertility risk factors at menopause: a prospective study of 800,000 married Norwegian women.* Epidemiology. 1991 Jul;2(4):285-8. PMID:1912044

Lund E, Jacobsen BK. *Education and breast cancer mortality: experience from a large Norwegian cohort study.* Cancer Causes Control. 1991 Jul;2(4):235-8. PMID: 1873453

Lund E. *Number of children and death from hormone-dependent cancers.* Int J Cancer. 1990 Dec 15;46(6):998-1000. PMID:2249905

Lund E, Arnesen E, Borgan JK. *Pattern of childbearing and mortality in married women--a national prospective study from Norway.* J Epidemiol Community Health. 1990 Sep;44(3):237-40. PMID:2273363

Førsteforfatterskap

Lund E. *Childbearing in marriage and mortality from breast cancer in Norway*. Int J Epidemiol. 1990 Sep;19(3):527-31. PMID:2262244

Lund E, Adami HO, Bergstrøm R, Meirik O. *Anthropometric measures and breast cancer in young women*. Cancer Causes Control. 1990 Sep;1(2):169-72. PMID:2102287

Lund E, Jacobsen BK. *Use of oral contraceptives in relation to dietary habits and alcohol consumption*. Contraception. 1990 Aug;42(2):171-7. PMID:2085968

Lund E. [*Disability pensions in Norway 1977-87*]. Tidsskr Nor Laegeforen. 1990 Apr 30;110(11):1387-9. Norwegian. PMID:2140210

Lund E. *Oral contraceptives and premenopausal breast cancer*. Acta Obstet Gynecol Scand. 1990;69(4):355-6.

Lund E, Meirik O, Adami HO, Bergstrøm R, Christoffersen T, Bergsjø P. *Oral contraceptive use and premenopausal breast cancer in Sweden and Norway: possible effects of different pattern of use*. Int J Epidemiol. 1989 Sep;18(3):527-32. PMID:2807653

Lund E. *Reproductive histories and premenopausal breast cancer: different estimates using population, neighborhood, or hospital controls*. Cancer Res. 1989 Jul 15;49(14):4015-9. PMID:2736541

Mellom hypoteser og tilfeldigheter

Lund E. [*Air pollution from the Soviet Union and mortality in Finnmark*]. Tidsskr Nor Laegeforen. 1989 Jun 10;109(16):1759-61. Norwegian. PMID:2749649

Lund E. [*Occurrence and mortality of breast cancer in Norway. Can early diagnosis explain the different trends?*]. Tidsskr Nor Laegeforen. 1989 Apr 10;109(10):1073-5. Norwegian. PMID:2786267

Lund E. *The validity of different control groups in a case-control study. Oral contraceptive use and breast cancer in young women.* J Clin Epidemiol. 1989;42(10):987-93. PMID:2809657

Lund E, Baksaas I. [*Mild side-effects of oral contraceptives*]. Tidsskr Nor Laegeforen. 1988 Oct 20;108(29):2491-4. Norwegian. PMID:3206463

Lund E. [*Induced abortions in teenagers*] Tidsskr Nor Laegeforen. 1988 Sep 30;108(27):2289-90. Norwegian. PMID:3206438

Lund E. [*Causality or mere statistical association. Criteria for causal evaluations*]. Tidsskr Nor Laegeforen. 1988 Apr 30;108(12):943-5. Norwegian.

Lund E, Borgan JK. [*Cancer mortality among cooks*]. Tidsskr Nor Laegeforen. 1987 Oct 30;107(30):2635-7. Norwegian.

Førsteforfatterskap

Lund E. [*Breast cancer in young women with a history of breast cancer in their mother*]. Tidsskr Nor Laegeforen. 1987 Jan 10;107(1):12-3. Norwegian. PMID:3824281

Meirik O, Lund E (delt førsteforfatterskap), Adami HO, Bergström R, Christoffersen T, Bergsjö P.), *Oral contraceptive use and breast cancer in young women. A joint national case-control study in Sweden and Norway*. Lancet. 1986 Sep 20;2(8508):650-4. PMID:2876135

Lund E, Oftedal P. [*Radioactive fallout and thyroid cancer in Norway*]. Tidsskr Nor Laegeforen. 1986 Aug 10;106(22):1680-2. Norwegian.

Lund E. [*Leukemia among electricians. An epidemiologic screening*]. Tidsskr Nor Laegeforen. 1985 Nov 30;105(33):2371-3. Norwegian.

Lund E. [*Cancer among nurses. With special reference to exposure to anesthetic gases*]. Tidsskr Nor Laegeforen. 1985 Mar 20;105(8):572-5. Norwegian.

Lund E, Johansen A, Harvei S. [*Cancer of the uterine cervix in Norway 1953-1982*]. Tidsskr Nor Laegeforen. 1984 May 20;104(14):949-52. Norwegian.

Lund E, Lie SO. *Incidence of acute leukaemia in Norway 1957-1981*. Scand J Haematol. 1983 Nov;31(5):488-94. PMID:6648362

Mellom hypoteser og tilfeldigheter

Lund E. *Gastric cancer after gastric surgery: an increasing problem.* in. *Lancet*. 1983 Oct 22;2(8356):973.

Lund E. [*Breast cancer. A cohort analysis of cases in Norway diagnosed 1955-1980*]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 1983 Jul 10;103(19-21):1429-32. Norwegian.

Lund E. [*Gastric stump cancer in Norway 1970-1979. Diagnostic or a real increase?*]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 1983 Mar 20;103(8-9):765-7. Norwegian.

Lund E. [*Myelomatosis in Norway during 1970-1979. Evaluation of data from the cancer registry*]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 1983 Jan 20;103(2):130-2. Norwegian.

Lund E. [*Incidence of new cancer cases caused by occupational exposure. A review of published estimates*]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 1983 Jan 10;103(1):2-4. Review. Norwegian.

Lund E, Zeiner-Henriksen T. [*Smoking as a risk factor for different cancer forms among 26,000 Norwegian men and women. A comparison of a material of smokers from the Norwegian Cancer Registry*]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 1981 Dec 10;101(34-36):1937-40. Norwegian

ARTIKLER FRA
POSTGENOM
KOHORTEN

OM GEN EKSPRESJON

Holden M, Holden L, Olsen KS, Lund E. *Local in time statistics for detecting weak gene expression signals in blood – illustrated for prediction of metastases in breast cancer in the NOWAC postgenome cohort.* Adv Genomics Genetics 2017; 7; 11-28.

Dumeaux V, Ursini-Siegel J, Flatberg A, Fjosne HE, Frantzen JO, Holmen MM, Rodegerdts E, Schlichting E, Lund E. *Peripheral blood cells inform on the presence of breast cancer: a population-based case-control study.* Int J Cancer. 2015 Feb 1;136(3):656-67. doi: 10.1002/ijc.29030. Epub 2014 Jun 25. PMID: 24931809

Dumeaux V, Fjukstad B, Fjosne HE, Frantzen JO, Holmen MM, Rodegerdts E, Schlichting E, Børresen-Dale AL, Bongo LA, Lund E, Hallett M. (2) *Interactions between the tumor and the blood systemic response of breast cancer patients.* PLoS Comput Biol. 2017 Sep 28;13(9):e1005680. doi: 10.1371/journal.pcbi.1005680. eCollection 2017 PMID: 28957325

Rylander C, Dumeaux V, Olsen KS, Waaseth M, Sandanger TM, Lund E. *Using blood gene signatures for assessing effects of exposure to perfluoroalkyl acids (PFAAs) in humans: the NOWAC postgenome study.* Int J Mol Epidemiol Genet. 2011 Aug 30;2(3):207-16. Epub 2011 Jun 3. PMID:21915359

Waaseth M, Olsen KS, Rylander C, Lund E, Dumeaux V. *Sex hormones and gene expression signatures in peripheral blood from postmenopausal women - the NOWAC postgenome study.* BMC Med Genomics. 2011 Mar 31;4:29. doi: 10.1186/1755-8794-4-29. PMID:21453500

Dumeaux V, Olsen KS, Nuel G, Paulssen RH, Børresen-Dale AL, Lund E. *Deciphering normal blood gene expression variation--The NOWAC postgenome study.* PLoS Genet. 2010 Mar 12;6(3):e1000873. doi: 10.1371/journal.pgen.1000873. PMID:20300640

Dumeaux V, Børresen-Dale AL, Frantzen JO, Kumle M, Kristensen VN, Lund E. *Gene expression analyses in breast cancer epidemiology: the Norwegian Women and Cancer postgenome cohort study.* Breast Cancer Res. 2008;10(1):R13. doi: 10.1186/bcr1859. Epub 2008 Feb 13. PMID:18271962

Artikler fra postgenom kohorten

Dumeaux V, Lund E, Børresen-Dale AL. *Comparison of globin RNA processing methods for genome-wide transcriptome analysis from whole blood*. *Biomark Med*. 2008 Feb;2(1):11-21. doi: 10.2217/17520363.2.1.11. PMID:20477359

Standahl Olsen K, Rylander C, Brustad M, Aksnes L, Lund E. *Plasma 25 hydroxyvitamin D level and blood gene expression profiles: a cross-sectional study of the Norwegian Women and Cancer Post-genome Cohort*. *Eur J Clin Nutr*. 2013 Jul;67(7):773-8. doi: 10.1038/ejcn.2013.53. Epub 2013 Mar 6. PMID:23462941

Olsen KS, Skeie G, Lund E. *Whole-Blood Gene Expression Profiles in Large-Scale Epidemiological Studies: What Do They Tell?* *Curr Nutr Rep*. 2015;4(4):377-386. Epub 2015 Oct 8. Review. PMID:26568898

Olsen KS, Fenton C, Frøyland L, Waaseth M, Paulssen RH, Lund E. *Plasma fatty acid ratios affect blood gene expression profiles--a cross-sectional study of the Norwegian Women and Cancer Post-Genome Cohort*. *PLoS One*. 2013 Jun 25;8(6):e67270. doi: 10.1371/journal.pone.0067270. Print 2013. PMID:23825649

Olsen KS, Lund E. *Population-Based Precision Cancer Screening-Letter*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017 Jun;26(6):975. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0903. Epub 2017 May 15.

OM METHYLATION

Baglietto L, Ponzi E, Haycock P, Hodge A, Bianca Assumma M, Jung CH, Chung J, Fasanelli F, Guida F, Campanella G, Chadeau-Hyam M, Grankvist K, Johansson M, Ala U, Provero P, Wong EM, Joo J, English DR, Kazmi N, Lund E, Faltus C, Kaaks R, Risch A, Barrdahl M, Sandanger TM, Southey MC, Giles GG, Johansson M, Vineis P, Polidoro S, Relton CL, Severi G. *DNA methylation changes measured in pre-diagnostic peripheral blood samples are associated with smoking and lung cancer risk.* Int J Cancer. 2017 Jan 1;140(1):50-61. doi: 10.1002/ijc.30431. Epub 2016 Oct 11. PMID: 27632354

Fasanelli F, Baglietto L, Ponzi E, Guida F, Campanella G, Johansson M, Grankvist K, Johansson M, Assumma MB, Naccarati A, Chadeau-Hyam M, Ala U, Faltus C, Kaaks R, Risch A, De Stavola B, Hodge A, Giles GG, Southey MC, Relton CL, Haycock PC, Lund E, Polidoro S, Sandanger TM, Severi G, Vineis P. *Hypomethylation of smoking-related genes is associated with future lung cancer in four prospective cohorts.* Nat Commun. 2015 Dec 15;6:10192. doi: 10.1038/ncomms10192. PMID: 26667048

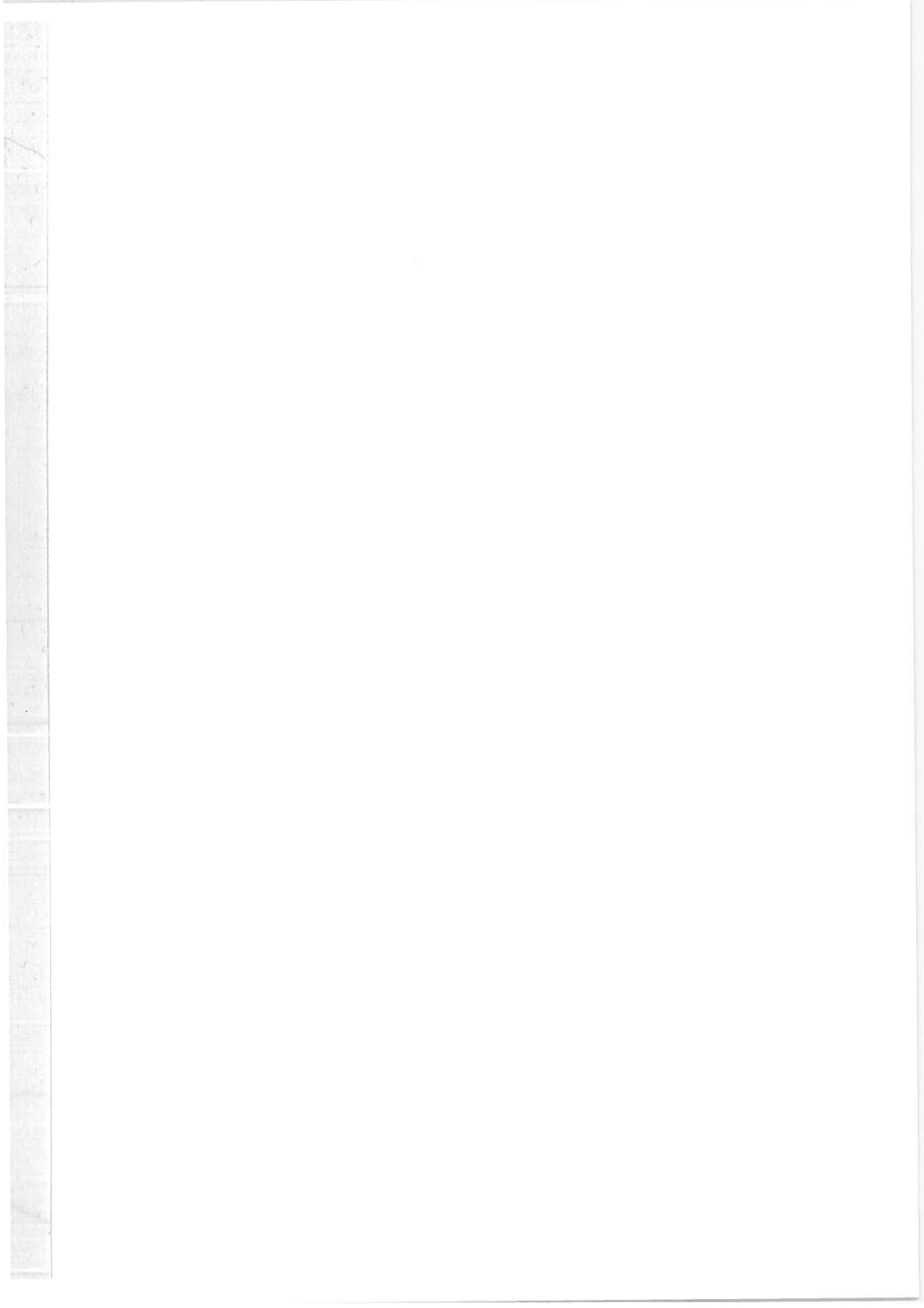
van Veldhoven K, Polidoro S, Baglietto L, Severi G, Sacerdote C, Panico S, Mattiello A, Palli D, Masala G, Krogh V, Agnoli C, Tumino R, Frasca G, Flower K, Curry E, Orr N, Tomczyk K, Jones ME, Ashworth A, Swerdlow A, Chadeau-Hyam M, Lund E, Garcia-Closas M, Sandanger

Artikler fra postgenom kohorten

TM, Flanagan JM, Vineis P. *Epigenome-wide association study reveals decreased average methylation levels years before breast cancer diagnosis*. Clin Epigenetics. 2015 Aug 4;7:67. doi: 10.1186/s13148-015-0104-2. eCollection 2015. PMID:26244061

Guida F, Sandanger TM, Castagné R, Campanella G, Polidoro S, Palli D, Krogh V, Tumino R, Sacerdote C, Panico S, Severi G, Kyrtopoulos SA, Georgiadis P, Vermeulen RC, Lund E, Vineis P, Chadeau-Hyam M. *Dynamics of smoking-induced genome-wide methylation changes with time since smoking cessation*. Hum Mol Genet. 2015 Apr 15;24(8):2349-59. doi: 10.1093/hmg/ddu751. Epub 2015 Jan 2. PMID:25556184

STORE RUNDSUM
BEVILGNINGER



STORE RUNDSUM BEVILGNINGER

NIH - NATIONAL CANCER INSTITUTE

Grant agreement: EDC-2 1 R01 CA52449-01A2, Oral contraceptive use and cancer incidence. Period 1992–1993, Amount 77 000 \$, Role:PI

EU – FUNDING

Grant Agreementnr: ERC-Proof of Concept, BLOBREC, . Period 2014–2015, Amount: 143 933 EURO, Role: PI

Grant Agreementnr: 232997, Support for frontier research (ERC). ERC Advanced Grant TICE- Transcriptomics in Cancer Epidemiology. Period 2009–2014, Amount: 18 400 000,- NOK/ 2 300 000 EURO, Role: PI

Grant Agreementnr: 6FP-contract 02303, EPIC-HECTOR. Period 2006–08, Amount 39 000 EURO, Role PI

Grant Agreementnr: 2005328, EPIC-PANACEA. Period 2007–09, Amount 35 000, Role PI EPIC-

Mellom hypoteser og tilfeldigheter

Grant Agreementnr: 2006315, EPIC-IDAMES. Period 2007–09, Amount 109 000 EURO, Role PI

Grant Agreementnr: SOC 9820033/05702 (98VVF-009-0) EPIC ,Period 1998–2000, Amount 101 345 EURO, Role: PI

Grant Agreementnr: S.12.12 6474 (99CVF2-004) EPIC. Period 1999–2001, Amount 168 259 EURO, Role: PI

Grant Agreementnr: 2001/can/118/119, EPIC. Period 2000–2001, Amount 100 000 EURO, Role: PI

Grant Agreementnr: S12 326938 (2001CV G2-001) EPIC. Period 2001–2002, Amount 100 000 EURO, Role: PI

Grant Agreementnr: SPC 2002332, EPIC. Period 2002–2003, Amount 98 852 EURO, Role PI

NORWEGIAN

RESEARCH COUNCIL

Grant Agreementnr: 248804/V10National Training initiative to make better use of biobanks and Health registry data, period 2016–2019 Amount: 2 690 000 NOK/298 888 EURO, Role PI

Grant Agreementnr: 189505/V50, Evaluation of the Norwegian Breast cancer screening program. Period 2009–2011, Amount : 3 000 000,- NOK / 375 000,- EURO, Role: PI

Store rundsum bevilgninger

Grant Agreementnr: 070015, Nordic Centre of Excellence (NCoE)-Nordic health -Whole Grain food (HELGA). Period 2007–2012, Amount: 4 000 000,- NOK/ 500 000 EURO, Role: PI

Grant agreementnr: 177555/V50, Exposure expression profiles in a prospective cancer study. Period 2007–2009, Amount 1 600 000,- NOK / 200 000 EURO, Role: PI

Grant agreementnr: 175167/V40, Food from the sea – the Norwegian women and cancer study. Period 2006–2009, Amount 2 673 000 NOK/ 334 125 EURO, Role: PI EU funding:

Grant agreementnr: 170919/V50, Hormone replacement therapy, gene expression profile and breast cancer. Period 2006–2008, Amount 2 560 000,- NOK/ 320 000 EURO, Role: PI

Grant agreementnr: 161201/V50, UV-eksponering, vitamin D status og helse Period 2004–2006, Amount 1 962 000 NOK/ 245 250 EURO, Role: PI

Grant agreementnr: 163963v/50, The Norwegian Woman and Cancer post genome cohort study-NOWAC. Period 2004–2008, Amount 3 900 000,- / 487 500 EURO, Role: PI

Mellom hypoteser og tilfeldigheter

Grant agreementnr: 151936/300, The Norwegian Woman and Cancer post genome cohort study-NOWAC. Period 2003–2006, Amount 10 000 000 NOK/ 1 250 000 EURO, Role: PI

Grant agreementnr: 139616/300, The Norwegian Woman and Cancer Study, a representative population based prospective Study. Period 2001–2003, Amount 6 000 000,- NOK/ 480 000,- EURO, Role: PI

DEN NORSKE KREFTFORENING

Gave fra Margit og selskuteskipper Halfdan Jakobsens Legat. 2016. Amount 3 200 000,- NOK,

APPENDIX:
PROCESSUAL RESEARCH

IN PROCESSUAL ANALYSES, transcriptomics or epigenetics measured at time of inclusion are considered as measurements at different time points before diagnosis, which is tantamount to a «look backward» in time. This turn of the point of view with respect to risk factor study is illustrated in *Figure 1*.

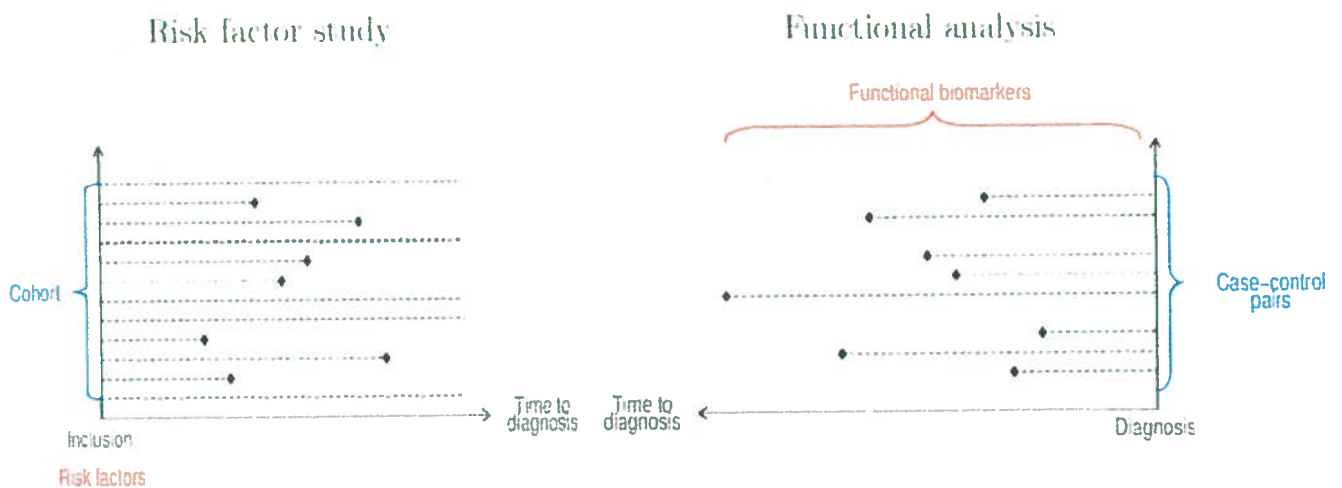


Figure 1: Schematic description of the traditional cohort design for risk estimation (left panel) and the concept of processual analyses within the same framework (right panel).

Figure 1: Schematic description of the traditional cohort design for risk estimation (left panel) and the concept of processual analyses within the same framework (right panel).

The left hand side of Figure 1 displays a classical prospective GWAS design including genomic data and exposures like use of hormones, smoking or levels of organic pollutants, all measured at the inclusion in the study; the x-axis represents the time elapsed since the beginning of the study, and the failure time for a case-control pair corresponds to the diagnosis of the case. The point of view adopted is as follows: given the values of some covariates - genomics and exposures - what is the risk of developing a cancer at some time? Thus, genomics and exposure variables are considered as risk factors for cancer, and the relationship may be expressed in terms of a survival analysis model:

$$P[T|E, G]$$

T is the failure time, E the exposures and G the genomics measurements.

The right hand side of Figure 1 presents a nested case-control design including transcript-

omics and exposures measured at inclusion in the study; the x-axis represents the time to diagnosis, and for each case-control pair, the time interval between the transcriptomic measurements and diagnosis is displayed.

The analysis of transcriptomics instead of genomics outputs raises a different question: how are transcriptomics data affected by the carcinogenic process? Therefore, transcriptomics are analysed as potential biomarkers of the carcinogenic process and the statistical quantity of interest is the distribution of the gene expression GE as a function of the time to diagnosis T and the exposures E:

$$P[GE|T,E]$$

EN HYLLEST TIL FRI FORSKNING OG FRIE FORSKERE

I dag er myndigheter og finansieringskilder enige om at den beste forskningen får vi gjennom konkurranse. Dette endrer forskningens fokus, men en slik endring vil først gi effekter etter mange år når motivasjonen for å forske har skiftet, når de personlig ambisiøse overtar.

Det skrives for å vise at det er engasjement og hypoteser, tilfeldigheter og hardt arbeid som ligger bak en av Europas største studier over kvinners helse: Kvinner og Kreft. Det er den epidemiologiske studien i Norge som har oppnådd den høyeste internasjonale annerkjennelse gjennom bevilgninger fra: Nationa Institute of Health (Ro1), Rammeprogram i EU, en Advanced Grant bevilgning og som eneste norske, en Proof of Concept fra ERC (European Research Council). Gruppen bak og rundt studien er ved to internasjonale evalueringer, i regi av NFR, gitt høyeste nivå; eksellent.

Det viser betydningen av forskerinitiert fri forskning.