

# Toksikologen



Foto: Mariell Negård

# Redaksjonens røst

Hei, alle sammen! Nå nærmer jula seg med stormskritt!

I årets siste utgave av Toksikologen har vi med en artikkel fra Marianne van der Hagen. Hun skriver om hvor interessant det er å være toksikolog i Miljødirektoratet. Neste artikkel kommer fra Yke Jildouw Arnoldussen ved Statens arbeidsmiljøinstitutt. Artikkelen hennes handler om karbon nanorør og deres effekter på intercellulær kommunikasjon og om hvorvidt interleukin-1 (IL-1) spiller en rolle. "Intervjustaffeten" går videre og denne gangen har vi intervjuet Marit Nøst Hegseth. Hun jobber ved Universitetssykehuset Nord-Norge som toksikolog, yrkeshygieniker og stedfortredende avdelingsleder. Hun utfordrer

Siri Helland Hansen som til å bære "intervjustaffeten" videre.

Jeg har vært redaktør i to år og overlater nå vervet til et nytt medlem, Thomas Aga Legøy. Han har utdanning i miljøtoksikologi fra UiB og har skrevet en introduksjon om seg selv og masteroppgaven sin. Det har også kommet inn tre nye medlemmer, Gunhild Rogne Halland, Pernille Kvernland og Marie Dahlberg Persson. De studerer økotoksikologi ved NTNU. Audun Storset trer også ut av vervet sammen med meg. Vi ønsker den nye redaksjonen lykke til!

Vennlig hilsen



Mariell Negård, avtroppende redaktør



*God Jul og Godt Nyttår!*

# Innholdsfortegnelse

Intervju med Marit Nøst Hegseth.....	4
Artikler .....	7
Marianne van der Hagen: Å være toksikolog i Miljødirektoratet.....	7
Yke Jildouw Arnoldussen: Effekter av karbon nanorør på intercellulær kommunikasjon og en rolle for IL-1 gener i dette .....	12
Thomas Aga Legøy: ny redaktør introduksjon .....	16
NSFTs Toksikologiseksjon informerer: Vår møtet .....	18
Redaksjonen og styret .....	19
Vedtekter for Seksjon for toksikologi.....	20

# Intervju med Marit Nøst Hegseth

Stedfortr. avdelingsleder

Toksikolog/yrkeshygieniker

Arbeids- og Miljømedisinsk Avdeling, Universitetssykehuset Nord-Norge HF.

## ***Hva var det som fikk deg til å peile inn mot toksikologi som fagfelt?***

Jeg tror min mors forkjærlighet for Agatha Christie, Poirot og diverse giftmordsscenarier definitivt har hatt en innvirkning, men mer seriøst, så har jeg alltid vært veldig glad i realfag og å finne ut hvordan ting henger sammen. Jeg vurderte en stund å studere medisin men var aldri fristet av yrkeshverdagen som lege, så da jeg kom over toksikologifagene i studiekatalogen for UiO ved en tilfeldighet var det et lett valg. Enda mer sikker ble jeg i løpet av studietiden da jeg så hvor varierte yrkesvalg man kunne gjøre etter et hovedfag i toksikologi.

## ***Du har forsket mye på miljøgifter i arktiske strøk og undersøkt blant annet cellulære responser i arktisk sjøfugl da du var stipendiat. Hva anser du som de viktigste funnene i din forskning og hva synes du det kan være viktig å fokusere på framover?***

De viktigste funnene mine kom både fra prøver vi hentet i felt fra viltlevende fugler og fra eksponeringsforsøket vi gjorde på sjøfugl i fangenskap (noe som er en historie i seg selv):

a) Det er store forskjeller mellom ulike sjøfuglarter når det kommer til cellulære stressresponser som antioksidantforsvar og lysosomale autofagiprosesser.

b) Vi fikk bekreftet at fasting mobiliserer lipidløselige miljøgifter fra fettrike vev i stor skala slik at stoffene på nytt havner i sirkulasjonen hos det aktuelle dyret

b) De cellulære stressresponsene jeg studerte var bare delvis doseavhengige og ikke spesifikke, de ble trigget i like stor grad av ulike typer stressfaktorer, i mitt tilfelle fasting og høy miljøgiftbelastning hver for seg og i kombinasjon.

Jeg har jo selv ikke jobbet med akkurat denne delen av toksikologifaget på noen år, men tenker at et fornuftig fokus alltid er å forsøke å forstå mekanismene som ligger til grunn for de toksikologiske effektene en observerer. Dette er spesielt viktig når en skal forsøke å vurdere effekten av blandinger av stoffer, slik en svært ofte må gjøre i miljøtoksikologien. Det er komplekst, men jo bedre en kjenner til de molekylære detaljene jo lettere er det å kunne gjøre en hensiktsmessig vurdering.

***Du jobber nå med yrkeshygiene på Universitetssykehuset i Nord-Norge. Hvordan var overgangen fra forskning på sjøfugl i Arktis?***

Det har vært en veldig spennende overgang fra toksikologi på lab og i felt i dyrenes verden til den praktiske, anvendte humantoksikologien på et sykehus. Fra å kartlegge nivåer og effekter av miljøgifter i flora og fauna bruker jeg nå toksikologien i kartlegging av eksponering for helseskadelige stoffer på arbeidsplasser og i omgivelsene for folk. Den største forskjellen merker jeg når jeg skal vurdere årsakssammenhenger i samarbeid med legene våre. En av humantoksikologiens største utfordringer ligger i usikkerheten i det teoretiske grunnlaget for toksisitet for veldig mange stoffer. Dose-responskurvene er i stor grad basert på epidemiologi i kombinasjon med kasuistikker, som oftest med usikre eksponeringsmål, noe som fører til en betydelig usikkerhet i vurderingene selv med usikkerhetsfaktorer lagt inn. Jeg opplever også at det ofte er en mye større grad av pragmatisme knyttet til hvordan en både gjør risikovurderinger og håndterer risiko i denne delen av faget. Der man i miljøssammenheng kan tillate seg å være kategorisk i sine uttalelser og råd for å beskytte selv den mest sensitive arten, er det både økonomiske og praktiske hensyn som må tas når en skal håndtere toksikologisk risiko på en arbeidsplass eller i omgivelsene. Ellers så er det utrolig hyggelig å jobbe i et så tverrfaglig miljø som det er på Arbeids- og miljømedisinsk avdeling på UNN. En blir hele tiden utfordret til

å sette seg inn i nye ting og se problemstillinger fra flere sider.

***Hvordan ser en typisk arbeidsdag ut for deg?***

Det høres ut som en klisje, men her er ingen dager helt like. Aktiviteten på avdelingen styres i stor grad av hvilke henvendelser vi får og pasienter som kommer, og en vet aldri hvem som ringer. Det kan være en gruve på Svalbard eller fra et bilverksted i Mo i Rana. Vi har ansvaret for en langstrakt landsdel med mange ulike typer bransjer så vi reiser en god del. Arbeidstiden min gjennom året fordeles mellom undervisning på universitetet eller kurs som vi arrangerer selv, rådgiving til bedriftshelsetjenester, bedrifter, kommunehelsetjenesten eller privatpersoner som tar kontakt, jeg gjør også en del eksponeringsvurderinger i pasientkonsultasjoner, samt praktiske kartleggingsoppdrag eller deltar i ulike forskningsprosjekter. For tiden er jeg for eksempel arbeidspakkeleder for et forskningsprosjekt i smelteverksindustrien og det krever mye av arbeidstiden min. Jeg er også fast stedfortreder for avdelingslederen vår som akkurat nå er på ferie, så dagene mine er også fylt med en del administrasjon og ledelsesoppgaver.

***Hva liker du best å gjøre på fritiden, når jobben er unnagjort?***

Aller best liker jeg å finne på ting med datteren min, hun er 4 år og har akkurat lagt sin elsk på ishockey så vi er mye på skøyter for

tiden. Ellers så er hele familien veldig glade i å stå og gå på ski, Helst opp og ned et av de mange fantastiske fjellene vi har her i Tromsøområdet. Det er heller ikke helt fritt for at det etter 4-åringens sengetid blir noen timer sammen med mannen min foran TVen med strikkesøy og tidvis et glass rødvin.

***Til slutt, hvem vil du sende intervju-stafettspinnen videre til?***

Jeg vil utfordre Siri Helland Hansen, en fantastisk flink toksikolog som jobber som konsernrådgiver i Elkem som jeg har hatt mye med å gjøre i forbindelse med det tidligere nevnte smelteverksprosjektet.

Med vennlig hilsen  
Marit Nøst Hegseth

## Å være toksikolog i Miljødirektoratet

Marianne van der Hagen

Sjefingeniør, Miljødirektoratet, Oslo

Jeg takker for invitasjonen fra redaksjonen til å skrive en artikkel om hvordan det er å være toksikolog i Miljødirektoratet. Jeg er humantoksikolog fra Universitetet i Oslo (1990) og en av i alt 36 toksikologer som arbeider i Miljødirektoratet. Vi er 15 humantoksikologer og 21 økotoksikologer. Av disse er samtlige humantoksikologer utdannet ved Universitetet i Oslo. Økotoksikologene er utdannet ved universitetene i Oslo og Bergen og ved NTNU. I tillegg til oss toksikologer har vi selvfølgelig mange kollegaer med annen bakgrunn som også jobber med kjemikalieforvaltning, som fysiologer, biokjemikere og kjemikere.

Miljødirektoratet ble opprettet 1. juli 2013 da Direktoratet for naturforvaltning og Klima- og forurensningsdirektoratet (tidligere Statens forurensningstilsyn, SFT) ble slått sammen. På våre nettsider kan du lese følgende om oss:

*"Miljødirektoratet er et statlig forvaltningsorgan underlagt Klima- og miljødepartementet og vi er til sammen mer enn 700 ansatte ved våre to kontorer i Trondheim og Oslo, og ved Statens naturoppsyn (SNO) sine mer enn 60 lokalkontor.*

*Vi gjennomfører og gir råd om utvikling av klima- og miljøpolitikken. Vi er faglig uavhengig. Det innebærer at vi opptrer selvstendig i enkeltsaker vi avgjør, når vi formidler kunnskap eller gir råd. Samtidig er vi underlagt politisk styring.*

*Våre viktigste funksjoner er at vi skaffer og formidler miljøinformasjon, utøver og iverksetter forvaltningsmyndighet, styrer og*

*veileder regionalt og kommunalt nivå, gir faglige råd og deltar i internasjonalt miljøarbeid."*

Jeg kom fra Statens arbeidsmiljøinstitutt STAMI til SFT i oktober 2007. I Miljødirektoratet jobber jeg i Miljøgiftavdelingen, på Kjemikalieseksjonen som ledes av toksikolog Heidi Morka. Seksjonen har et spesielt ansvar for regelverkene REACH (EU-forordning 1907/2006) og CLP (EU-forordning 1272/2008). REACH dreier seg om registrering, evaluering, autorisasjon og begrensning av kjemikalier, og CLP handler om klassifisering, merking og emballering av kjemikalier. Disse to regelverkene skal sammen sikre at kjemikaliene på det europeiske markedet brukes trygt slik at de kjemiske stoffene ikke skader helse eller miljø. REACH og CLP er blant de regelverkene i Europa som krever mest tilgang til toksikologisk kompetanse, så oppgavene for en toksikolog er varierte og utfordrende. Gjennom EØS-avtalen har vi fullt

medlemskap i det faglige arbeidet og deltar i alle komitéer og ekspertgrupper i det europeiske kjemikaliebyrået (European Chemicals Agency, ECHA) som ligger i Helsinki. Vi er også til stede i andre fora og komitéer i EU-kommisjonen i Brussel. Selv var jeg medlem i ECHAs komité for risikovurdering (Risk Assessment Committee, RAC) i to 3-års perioder, fra 2008 til 2014. Det var seks spennende og intense år. RAC behandler alle CLP-klassifiseringsforslag, alle REACH-forslag om begrensninger, og alle REACH-søknader om autorisasjon. I tillegg kom det diverse henvendelser fra EU-kommisjonen via ECHAs direktør til komitéen om å utrede ulike temaer. Til sammen utgjorde arbeidsoppgavene mange spennende utfordringer med å vurdere både kjemiske stoffers iboende egenskaper, eksponering for mennesker og miljø og til slutt risiko ved bruk av stoffene. I RAC bidrar man med det man har av kompetanse, ingen kan alt i et så stort fagfelt –det finnes det både toksikologer, økotoksikologer og eksperter på eksponeringsvurderinger i komitéen. Selv er jeg humantoksikolog fra Universitetet i Oslo og arbeider med vurdering av helseeffekter. Det gjorde jeg også i RAC. Komitéen behandlet et stort antall saker i hvert møte. Møtene i Helsinki skjedde fire ganger i året og varte vanligvis i en uke. Siden har de blitt enda lengre. I tillegg var det telefon- og nettmøter. Heldigvis har vi i Miljødirektoratet et nært samarbeid med Folkehelseinstituttet (FHI) som bistår oss med faglig ekspertise både ved utarbeidelse av norske forslag og i saker som behandles i risikovurderingskomitéen RAC. Jeg må skryte spesielt av all den gode hjelpen vi får fra våre eksperter ved FHI og de fine diskusjonene vi har underveis i sakene. Det er

en fryd å ha tilgang på denne ekspertisen! Og det var en veldig god støtte da jeg var rapportør for saker og hadde ansvaret for å legge fram sakene for resten av RAC.

Arbeidet i RAC var variert og siden alle medlemmene må ta på seg rapportørskap for de ulike stoffene, var det stort press for å legge fram forslag til anbefalinger fra komitéen (opinioner). Alle anbefalingene er tilgjengelige på ECHAs hjemmesider, se <https://echa.europa.eu/about-us/who-we-are/committee-for-risk-assessment> Arbeidet medførte at jeg måtte sette meg grundig inn i de stoffene jeg fikk et spesielt ansvar for. RAC består av ca. 40 medlemmer, maks to nomineres av hvert land, og man kan nominere eksperter fra andre land. I tillegg til medlemmene deltar industrien og andre stakeholders på møtene som observatører, ofte med egne eksperter som kjente de fulle studierapportene til minste detalj. Stoffene ble diskutert svært grundig og hele komitéen samlet seg til slutt om en anbefaling f.eks. om hvordan et stoff skulle merkes eller hvorvidt et forslag om begrensning burde gjennomføres. Diskusjonene gikk gjerne i detalj, også på *mode-of-action*-nivå for å bestemme relevans for mennesker, så kunnskap om humantoksikologi var en forutsetning for å delta aktivt i diskusjonene og komme med gode forslag. Det var spennende å diskutere mange av stoffene, som f.eks. kreft- og reprotoks-klassifisering av galliumarsenid, reprotoks-klassifisering av bisfenol-A og av antikoagulanter (rottemidler) og restriksjon av bly og blyforbindelser.



Etter to perioder i komitéen ønsket jeg meg litt forandring. Miljødirektoratet er en fleksibel arbeidsgiver som da la til rette for at jeg kunne gå ut av RAC og gå inn i arbeidet med å fremme norske forslag til REACH og CLP. For tiden jobber jeg blant annet med utarbeiding av et par klassifiseringsforslag og et europeisk samarbeid om begrensning av farlige stoffer i tatoveringsfarger. Jeg er også aktiv i nordisk samarbeid og leder for tiden Nordisk eksponeringsgruppe NEXPO, som sorterer under Nordisk kjemikaliegruppe og Nordisk ministerråd og jeg er heldig og får møte studenter ved UiO på kurset om regulatorisk toksikologi (BIO4530) hvor jeg har holdt en presentasjon om risikovurdering i REACH i noen år.

I arbeidet med denne artikkelen undersøkte jeg hvor mange toksikologer vi har i Miljødirektoratet. Listen ble overraskende lang. Vi er i alt 36 toksikologer. Av disse er 15 humantoksikologer og 21 økotoksikologer. Vi arbeider i et stort spenn av fagfelt der fellesnevneren er vurdering av kjemiske stoffer:

- REACH og CLP - vurdering av helse- og miljøeffekter, kjemikalier iboende egenskaper, eksponering for mennesker og miljø, risikovurdering
- Petroleumsindustrien. Vurderinger av effekter i miljøet ved utslipp av kjemikalier og naturlig forekommende stoffer i petroleum, samt vann og steinmasser fra undergrunnen. Risikovurderinger av uhellsutslipp av petroleumsprodukter
- Miljøovervåking. Design og utlysning av nasjonale overvåkingsprogrammer for klima og forurensning. Miljøgifter i luft
- Grunnforurensning- sikre at forurenset grunn kartlegges og ryddes opp i slik at det ikke er en fare for helse og miljøet på kort eller lang sikt
- Opprydding i forurenset sjøbunn
- Biocider – vurdering av risiko for helse og miljøet ved bruk av biocider, både aktive stoffer og produktene de inngår i. Effekter, skjebne, eksponering, risikovurdering, risikohåndtering
- Global regulering av miljøgifter (FN, miljøgiftkonvensjoner – Stockholm og Rotterdam) og miljøovervåkning. Innhente og sammenfatte kunnskap om miljøgifters egenskaper; spredning, tilførsler, opptak og fordeling i biota, påvirkning og effekter på enkeltorganismer, populasjoner og økosystem med særlig vekt på Arktis/ som følge av langtransport.
- Regulering av smelteverk (utslippstillatelser), arbeid med systemer for rapportering, lagring og publisering av miljødata (Norske utslipp)
- Tilsyn av landbasert industri, importører og produsenter av kjemikalier og produkter
- Utslipp fra transportsektoren: klimagassutslipp fra ulike transportformer og tiltak for å redusere disse, andre utslipp fra transport (luftforurensning)

- Miljøovervåking, miljøgifter marint, nye miljøgifter, koordinering av overvåkingsprogram, internasjonalt arbeid: miljøgifter i Nordisk ministerråd og OSPAR
- Regulering av ulike industribedrifter (utslippstillatelser). Regulere, begrense og tillate utslipp av miljøgifter
- Regulering av industribedrifter (utslippstillatelser) innen farlig avfall, demolering, treforedling, metallurgi
- Lokal luftkvalitet, formidle kunnskap om helseeffekter av luftforurensning
- Bistandsarbeid (hjelp andre land å bygge opp god kjemikalieforvaltning)

Jeg har merket meg at FHI har brakt på banen en bekymring over fremtiden for utdanningen av humantoksikologer i Norge. Jeg synes personlig at det er vanskelig å se hvordan vi skal fylle vårt behov i Miljødirektoratet og inn i det europeiske komitéarbeidet dersom det ikke stadig kommer et påfyll av nye toksikologer. Jeg ser med bekymring på den negative utviklingen og setter stor pris på at saken tas opp av FHI og i møter i regi av NSFT.

Jeg interesserer meg veldig for risikovurdering av kjemikalier og ser at nye tilnæringsmetoder i toksikologi utvikles stadig, noe som ofte blir beskrevet som et paradigmeskifte i metodene for testing og risikovurdering av kjemikalier både i USA og i EU, se prosjektene Tox21 og EUTOXRISK <http://www.eu-toxrisk.eu/>. Jeg tror at nye metoder som tas i bruk vil kreve tilgang på et oppdatert undervisningsopplegg i toksikologi.

Vi trenger undervisning som gir mer kjennskap til mekanismer og systembiologi - *Mode of action/Adverse outcome pathways*, bruk av tilgjengelige databaser (Computational Toxicology) som for eksempel ToxCast med "*high-throughput chemical screening data*" med humane cellelinjer, bruk av QSAR-metoder for å vurdere strukturlike grupper av stoffer og fyller datagap ved hjelp av *read-across*, og nyere *in silico*-metoder som kombinert med *in vitro*-tester kan forutsi NOAEL/LOAEL *in vivo* etter gjentatt dosering (IVIVE). Jeg tror også at det bør gis mer undervisning i den delen av risikovurderingen som består av eksponeringsvurderinger og særlig bruk av biomonitoreringsdata og av ulike IT-verktøy som for eksempel EUSES og Ecetoc-TRA til å estimere eksponering for å ruste nyutdannede toksikologer. Kjennskap til betydningen av tarmfloraens DNA (mikrobiomet) for toksisiteten av stoffer kan også være aktuelt å lære om. Alle disse temaene peker på et økt behov for utdanning av toksikologer. Det er verdt å merke seg at den europeiske organisasjonen for toksikologer – Eurotox – deler FHIs bekymring for at for lite ressurser allokeres til utdanningen av toksikologer i Europa (ref. Wallace et al., 2016, <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxlet.2016.04.024>). Jeg håper universiteter og høyskoler i Norge innser at utdanningen av både humantoksikologer og økotoksikologer er svært viktig også fremover.

Til slutt vil jeg gjerne reklamere litt for å arbeide med et så spennende fagfelt som toksikologi i Miljødirektoratet. Jeg anbefaler Miljødirektoratet som arbeidsplass for

toksikologer på det varmeste og håper antall toksikologer i etaten vil fortsette å stige.

Takk til alle mine toksikolog-kollegaer i Miljødirektoratet for input til å få oversikt over toksikologer og fagfelt i etaten.

Marianne van der Hagen, Oslo 23. august 2016

Sjefingeniør i Miljødirektoratet  
European Registered Toxicologist, ERT  
MNSFT

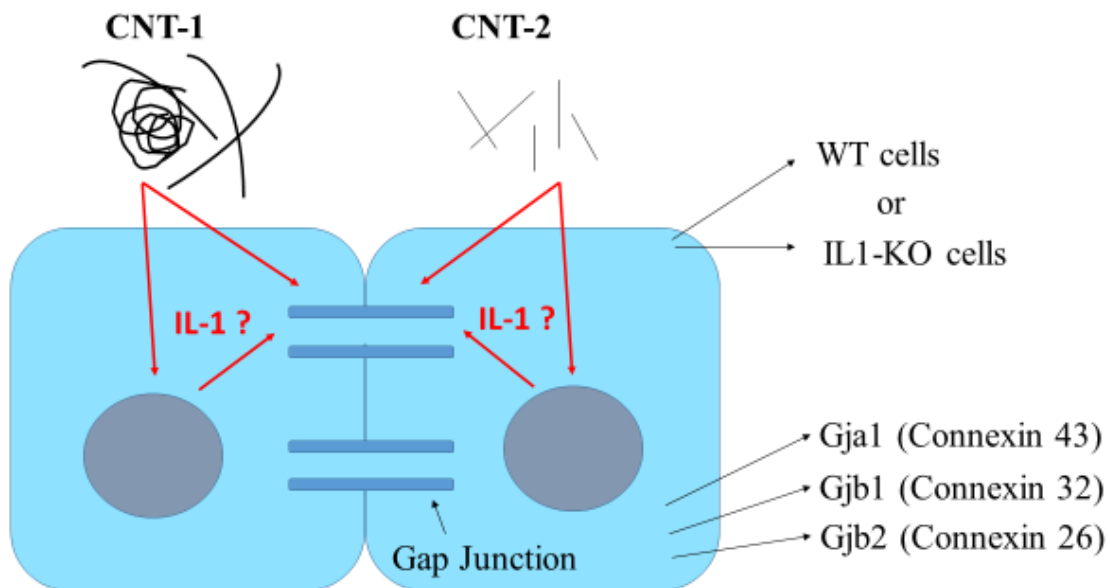
*Artikkelen representerer forfatterens egne meninger og er ikke en offisiell posisjon for Miljødirektoratet.*

## Effekter av karbon nanorør på intercellulær kommunikasjon og en rolle for IL-1 gener i dette

Yke Jildouw Arnoldussen (yke.j.arnoldussen@stami.no)

Postdoktor ved Statens Arbeidsmiljøinstitutt

Det er en kraftig økning i antall produkter som inneholder fabrikkerte nanopartikler. Blant disse er karbon nanorør som brukes i stort omfang både i industrielle og biomedisinske applikasjoner. Disse nanopartiklene har egenskaper som kan likne på dem til asbest. Dette inkluderer fiberstruktur, høy aspekt ratio, hardhet og at de ikke er nedbrytbare. Når det gjelder asbest har disse egenskapene vist seg å være viktige for å indusere inflammasjon, fibrose og tumordannelse. Vi har nylig publisert en studie der vi har hatt fokus på effekten av karbon nanorør på intercellulær kommunikasjon og om inflammasjons genet interleukin-1 (IL-1) spiller en rolle i dette (Arnoldussen et al., 2016)



**Figur 1. Kan karbon nanorør påvirke intercellulær kommunikasjon og har IL-1 en rolle i dette?**

Kommunikasjonen mellom celler er viktig og både inflammasjon og diverse signalveier kan påvirke dette. Gap junctions som utgjør kanalene brukt til intracellulær kommunikasjon er laget av proteiner kalt connexiner. Når en intercellulær kanal dannes er det seks connexin proteiner som kommer sammen og danner en hemikanal, også kalt en connexon. Når denne kanalen binder seg til en hemikanal på en annen celle, formes den intakte kanalen. Gap junction kanaler er viktige for diffusjon av flere små og hydrofile substanser og flere cellulære prosesser som proliferasjon, cellevekst og celledød er avhengige av disse kanalene (Alexander and Goldberg, 2003). Intercellulær kommunikasjon gjennom gap junctions er kontrollert av rask dynamisk formasjon og degradering av connexinene (Falk et al., 2009).

Det er bare noen få studier som tidligere har fokusert på deregulering av intercellulær kommunikasjon gjennom gap junctions som følge av eksponering for nanopartikler. I disse studiene så man generelt at nanopartikler oppregulerer intercellulær kommunikasjon gjennom en økning i Connexin 43 protein (Deng et al., 2010, Han et al., 2015). En korrelasjon mellom connexin ekspresjon, intercellulær kommunikasjon og det inflammatoriske cytokinet IL-1 har blitt rapportert (Retamal et al., 2007). Vi har tidligere funnet ut at to forskjellige typer karbon nanorør er toksiske og påvirker flere cellulære responser og at IL-1, spesielt IL-1 $\alpha$ , er involvert (Arnoldussen et al., 2015). Derfor var det av interesse å se nærmere på om karbon nanorør har en effekt på intercellulær kommunikasjon og om IL-1 er involvert i dette. Vi har brukt to forskjellige typer karbon nanorør (CNT-1 og CNT-2) som

ble eksponert på to forskjellige typer celler fra mus; IL-1 vill type (IL1-WT) og IL-1 knock out (IL1-KO) celler (Figur 1).

Ved hjelp av laboratoriemetoden scrapeloading så vi på i hvilken grad intercellulær kommunikasjon gjennom gap junctions ble påvirket av karbon nanorør. Cellene ble eksponert for karbon nanorør i to forskjellige konsentrasjoner (5 og 10  $\mu\text{g/ml}$ ) og etter 24 og 48 timer ble det laget riper i cellelaget. Tilsetning av Lucifer Yellow i noen minutter gjorde at vi etter fiksering av cellene kunne visualisere diffundering av Lucifer Yellow mellom cellene gjennom gap junctions. Resultatene viste en reduksjon i intercellulær kommunikasjon etter eksponering for karbon nanorør. Denne reduksjonen var lik for både IL1-WT og IL1-KO celler og indikerte dermed at IL-1 ikke påvirker intercellulær kommunikasjon. For å se nærmere på connexin uttrykk i gap junction kanalene farget vi connexinene med fluorescerende antistoffer. En klar tilstedeværelse av Gja1 (Connexin 43) ble observert i gap junctions og hemikanaler i begge celletyper med og uten eksponering for karbon nanorør. Gjb1 (Connexin 32) var spesielt uttrykt i mitotiske celler og i cellenes lamellipodia, og en liten grad av lokalisering til gap junctions og hemikanaler ble observert. Gjb2 (connexin 26) var helt klart uttrykt i hemikanaler og gap junctions, og i mye større grad i IL1-WT celler enn IL1-KO celler. Karbon nanorør eksponering påvirket ikke lokaliseringen av Gjb2.

For å gå mer i dybden på de oppnådde resultatene for intercellulær kommunikasjon og immunofluorescent farging av proteinene, sjekket vi mRNA og protein uttrykk til Gja1, Gjb1 og Gjb2. Her observerte vi forskjellig regulering

både på mRNA og protein nivå. Både IL1-WT og IL1-KO celler ble eksponert for karbon nanorør 5 og 10 µg/ml i 24 og 48 timer.

De to typene karbon nanorør hadde forskjellig effekt på ekspresjonen av connexinene. I tillegg så vi at tilstedeværelse av IL-1 hadde en påvirkning på mRNA og protein ekspresjon. Gja1 ekspresjon økte signifikant med CNT-1 i IL1-WT celler sammenliknet med IL1-KO celler. Når vi bare sammenlikner celletypene var det en signifikant økning av *Gja1* mRNA i IL1-KO celler som var uavhengig av karbon nanorør eksponering. CNT-1 hadde ingen effekt på *Gjb1* mRNA, mens CNT-2 førte til en reduksjon i *Gjb1* mRNA ekspresjon. CNT-1 hadde en negativ effekt på *Gjb2* i IL1-KO celler, mens CNT-2 ikke hadde noe effekt. En signifikant økning av *Gjb2* var observert i IL1-KO celler sammenliknet med IL1-WT celler. Dette tyder på at de tre connexinene er regulert forskjellig med de to forskjellige typene karbon nanorør og ekspresjonen til i hvert fall *Gja1* og *Gjb2* er affektert av IL-1. Western blot analyse var brukt til å studere protein nivåene til connexinene. Kvantifisering av resultatene indikerte at CNT-1 øker Gja1 ekspresjon signifikant i IL1-WT celler sammenliknet med kontroll eksponerte IL1-WT celler. CNT-2 økte Gja1 i IL1-KO celler sammenliknet med kontrollen. Gjb1 var signifikant nedregulert i IL1-KO celler sammenliknet med IL1-WT celler og CNT-2 hadde en større effekt enn CNT-1. Karbon nanorørene påvirket ikke protein ekspresjonen av Gjb2, men den var signifikant nedregulert i IL1-KO celler sammenliknet med IL1-WT celler uavhengig av eksponering. For å bekrefte lokaliseringen av de forskjellige connexinene, ekstraherte vi proteinene i to fraksjoner, en

cytosolisk protein fraksjon og en integrert membran/membran-assosiert protein fraksjon. Western blot analyse av connexinene i disse viste en økning av Gja1 og Gjb2 i membranen etter CNT eksponering, mens Gjb1 var tilstede i de cytosoliske fraksjonene.

For å summere opp fant vi at intercellulær kommunikasjon var redusert likt i IL1-WT og IL1-KO celler etter eksponering for to forskjellige typer karbon nanorør. Resultatene viser dermed at karbon nanorørene har en direkte effekt på cellemembranen, og at dette er uavhengig av karbon nanorørens karakteristikk og induksjon av intracellulære signalveier. Farging av cellene med fluorescerende antistoffer mot Gja1 og Gjb2 viste deres tilstedeværelse i gap junctions og hemikanaler i begge celletyper. Til tross for at intercellulær kommunikasjon ikke var påvirket av tilstedeværelse av IL-1, så var connexin mRNA og protein ekspresjon regulert av IL-1. Gjb1 og Gjb2 ekspresjon var lavt i IL1-KO celler, noe som også ble verifisert med western blotting. Gja1 var oppregulert med begge typer karbon nanorør, mens Gjb1 ble nedregulert av CNT-2 i IL1-WT celler. Siden begge typer karbon nanorør brukt i denne studien er toksiske for celler og reduserer celleoverlevelse, foreslår vi at en reduksjon av intercellulær kommunikasjon induert av karbon nanorør er viktig for å hindre overføring av overlevelsessignaler mellom cellene.

Artikkelen 'Effects of carbon nanotubes on intercellular communication and involvement of IL-1 genes' kan i sin helhet leses i Journal of Cell Communication and Signaling (Arnoldussen et al., 2016).

**Referanser**

- Alexander, DB & Goldberg, GS 2003. Transfer of biologically important molecules between cells through gap junction channels. *Curr Med Chem*, 10, 2045-58.
- Arnoldussen, YJ, Anmarkrud, KH, Skaug, V, Apte, RN, Haugen, A & Zienolddiny, S 2016. Effects of carbon nanotubes on intercellular communication and involvement of IL-1 genes. *J Cell Commun Signal*, 10, 153-62.
- Arnoldussen, YJ, Skogstad, A, Skaug, V, Kasem, M, Haugen, A, Benker, N, Weinbruch, S, Apte, RN & Zienolddiny, S 2015. Involvement of IL-1 genes in the cellular responses to carbon nanotube exposure. *Cytokine*, 73, 128-37.
- Deng, F, Olesen, P, Foldbjerg, R, Dang, DA, Guo, X & Autrup, H 2010. Silver nanoparticles up-regulate Connexin43 expression and increase gap junctional intercellular communication in human lung adenocarcinoma cell line A549. *Nanotoxicology*, 4, 186-95.
- Falk, MM, Baker, SM, Gumpert, AM, Segretain, D & Buckheit, RW, 3rd 2009. Gap junction turnover is achieved by the internalization of small endocytic double-membrane vesicles. *Mol Biol Cell*, 20, 3342-52.
- Han, J, Kim, B, Shin, JY, Ryu, S, Noh, M, Woo, J, Park, JS, Lee, Y, Lee, N, Hyeon, T, Choi, D & Kim, BS 2015. Iron oxide nanoparticle-mediated development of cellular gap junction crosstalk to improve mesenchymal stem cells' therapeutic efficacy for myocardial infarction. *ACS Nano*, 9, 2805-19.
- Retamal, MA, Froger, N, Palacios-Prado, N, Ezan, P, Saez, PJ, Saez, JC & Giaume, C 2007. Cx43 hemichannels and gap junction channels in astrocytes are regulated oppositely by proinflammatory cytokines released from activated microglia. *J Neurosci*, 27, 13781-92.

## Ny redaktør: introduksjon

Thomas Aga Legøy, påtroppende redaktør

Namnet mitt er Thomas Aga Legøy, og eg er ein nyutdanna biolog med fullført master i miljøtoksikologi ved Universitetet i Bergen. Frå og med nyttår skal eg ta over etter Mariell Negård som redaktør for Toksikologen. Sidan eg skal ta over som ny redaktør, har det blitt ynskja at eg skulle skriva eit lite innlegg om kva masteroppgåva mi omhandlar, og det er jo ein grei måte å introdusera meg sjølv på. Eg har som sagt gjennomført masteroppgåva mi ved Universitetet i Bergen, der eg arbeidde i forskingsgruppa Miljøtoksikologi. Masteroppgåva mi var ein del av prosjektet til Jérôme Ruzzin kalla Signaling Impairments Generated by Endocrine Disruptors (SIGNED), finansiert av Noregs forskingsråd. Oppgåva mi hadde tittelen «Pregnan X reseptor og hormonforstyrrende kjemikal: Påverknad på glukose- og lipidmetabolisme». I arbeidet med denne masteroppgåva undersøkte eg den moglege påverknaden hormonforstyrrende kjemikal har på glukose- og lipidmetabolisme, og kva rolle pregnan X reseptor (PXR) kunne ha i denne samanhengen. Bakgrunnen for dette låg i den uroande utviklinga med fleire og fleire menneske som utviklar fedme og diabetes, der hormonforstyrrende kjemikal kan bidra, men der mekanismen er beskrive som lite forstått [1]. Interessant så er det vist at mus som manglar reseptoren pregnan X reseptor (PXR), som er viktig i avgiftning av framandstoff, var resistente mot utvikling av

fedme og diabetes type 2 [2]. For å prøva å forstå korleis mus som manglar PXR kunne vera resistente mot utvikling av diabetes type 2, altså insulinresistens, undersøkte eg korleis skjelettmusklar frå mus utan PXR responderer på insulin med omsyn til glukoseopptak og proteinfosorylering i insulinsignalvegen. Ved hjelp av westernblotting fann eg at musklar frå mus utan PXR hadde ein høgare insulinstimulert fosforyleringsgrad av Akt i forhold til villtype mus med PXR. Akt er eit sentralt protein i insulinsignalvegen [3]. For å studera korleis hormonforstyrrende kjemikal kan påverka glukose- og lipidmetabolisme eksponerte eg HepG2 celler for PCB153 og *trans*-nonaklor, der effekten på uttrykkinga av gen knytt til lipid- og glukosemetabolisme vart målt med qPCR. Der eg fann at PCB153 og *trans*-nonaklor påverka gen knytt til glukose- og lipidmetabolisme, i tillegg til insulinmediert genuttrykking. I tillegg vart det observert at PCB153 og *trans*-nonaklor verka på ein ikkje-monoton doserespons måte i tillegg til at desse kjemikala hadde ulike blandingseffekt avhengig av genet som vart undersøkt.

Dette var i korte trekk kva masteroppgåva mi har gått ut på. No ser eg fram til å begynna oppdatera meg kva toksikologar i Noreg arbeidar med, og spreia denne oppdateringa til fleire her via Toksikologen. God jul til alle lesarar så høyrer dykk frå meg igjen på nyåret!



1. WHO-UNEP. 2012. I: Bergman, Å., Heindel, J. J., Jobling, S., Kidd, K. A. & Zoeller, R. T. (red.) *State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals*. Verdas helseorganisasjon og Health Organization og United Nations Environment Programme.
2. He, J., Gao, J., Xu, M., Ren, S., Stefanovic-Racic, M., O'doherty, R. M. & Xie, W. 2013. PXR Ablation Alleviates Diet-Induced and Genetic Obesity and Insulin Resistance in Mice. *Diabetes*, 62, 1876-1887.
3. Manning, B. D. & Cantley, C. D. 2007. Akt/PKB Signaling: Navigating Downstream. *Cell*, 129, 1261-1274

# NSFTs Toksikologiseksjon informerer

## **Program for vårmøtet 2017:**

Symposium for å markere at Jan Alexander har fått BCPT Nordic price 2016

Praktiske betydning av mekanistiske studier i toksikologi

Torsdag 30. mars 1300-1600

Auditorium, Folkehelseinstituttet, Lovisenberggata 8, Oslo

Program:

13.00 Prisutdeling

13.15 Jan Alexander: praktiske betydning av mekanistiske studier i toksikologi

13.45 Foredragsholder 1

14.05 Foredragsholder 2

14.30 Kaffepause

14.50 Foredragsholder 3

15.10 Foredragsholder 4

1530 slutt

## Styret i

### I redaksjonen:

Mariell Negård (avtroppende  
redaktør)  
marne11235@gmail.com

Thomas Aga Legøy  
(påtroppende redaktør)  
tholeg92@gmail.com

Audun Storset (avtroppende  
redaksjonsmedlem)  
audun@lionheartbrothers.com

Iselin Rynning  
Iselin.Rynning@stami.no

Gunhild Rogne Halland  
gunhilrh@stud.ntnu.no

Pernille Kvernland  
pernille.kvernland@gmail.com

Marie Dahlberg Persson  
marie.persson@hotmail.com

### Toksikologiseksjonen:

#### **Leder:**

Hubert Dirven  
hubert.dirven@fhi.no

#### **Styremedlemmer:**

Gry Koller  
Gunnar Sundstøl Eriksen  
Merete Grung  
Dag Marcus Eide  
Yke Arnoldussen  
Odd Andre Karlsen

#### **Varamedlemmer:**

Nina Landvik  
Vidar Berg

# Vedtekter for Seksjon for Toksikologi

§1. Seksjon for Toksikologi er en spesialseksjon underlagt Norsk Selskap for Farmakologi og Toksikologi (NSFT) (§ 3 Lov for NSFT). Seksjonen har som formål å være forum for foredrag og debatter i emner tilknyttet human- og økotoksikologi. I tillegg skal seksjonen fremme sosialt samvær og skape et kontaktnett mellom de med toksikologisk interesse. Seksjonen vil legge vekt på å drive opplysningsvirksomhet for allmennheten om effekten av fremmedstoffer på miljø og helse.

§2. Som medlem av Seksjon for Toksikologi kan opptas ordinære medlemmer i Norsk Selskap for Farmakologi og Toksikologi som er beskjeftiget med toksikologi.

§3. Styret for seksjonen skal totalt bestå av 6 hovedmedlemmer og 3 varamedlemmer. De 6 hovedmedlemmene skal inkludere formann, sekretær, økonomiansvarlig og 3 styremedlemmer. Styremedlemmene velges normalt for en periode av 2 år, og det er ikke ønskelig at mere enn halvparten av styret stiller til valg samtidig. Styret bør reflektere medlemsmassen, og skal fortrinnsvis bestå

av representanter med både økotoksikologisk og humantoksikologisk bakgrunn. Videre bør både undervisningsmiljøene, forskningsmiljøene og forvaltningsinstitusjonene være representert i styret. Varamedlemmene har møterett på alle styremøter. Styret er beslutningsdyktig når alle hovedmedlemmer er innkalt og minst 2/3 har møtt opp. Styret utpeker sin representant til styret i NSFT. De tre vararepresentantene skal tiltre på møter dersom ordinære medlemmer melder forfall.

§4. Årsmøtet er seksjonens høyeste myndighet og avholdes i forkant av NSFT's generalforsamling. Hvert medlem som personlig møter på årsmøtet har én stemme. Årsmøtet velger representanter til styret og redaksjonsmedlemmer til "Toksikologen." Valg avgjøres ved simpelt flertall. Ved flere kandidater holdes valget skriftlig, og relativt flertall avgjør.

Tidspunkt for årsmøte fastsettes av styret, og medlemmene varsles senest 1 mnd. før fastsatt dato. Styret setter frist for når forslag til årsmøtet må være styret i

hende. Innkallingen sendes fra styret senest 14 dager før årsmøtet.

Ekstraordinært årsmøte kan innkalles dersom 1/3 av medlemmene eller et flertall i styret krever det.

§5. Valgkomiteen skal ha tre medlemmer som velges av årsmøtet hvert år. Valgkomiteen kommer med innstilling til valg av styremedlemmer, valgkomitémedlemmer og redaksjonsmedlemmer i "Toksikologen."

§6. "Toksikologen" skal ha minst 4 redaksjonsmedlemmer.

Redaksjonsmedlemmene bør fortrinnsvis sitte i to år før gjenvalg. "Toksikologen" bør komme ut to ganger per semester. Foreningens vedtekter og aktiviteter i styret skal gjengis i "Toksikologen."

§7. Forslag om vedtektsendringer må være styret i hende innen dagsorden for årsmøte utsendes. Forslag til endringer sendes medlemmene sammen med dagsorden. Behandling av forslag til vedtektsendringer må skje iht §7 i NSFTs lover.