

NSFT

Norsk Selskap for Farmakologi og Toksikologi

Norwegian Society of Pharmacology and Toxicology

c/o Department of Pharmacology, University of Oslo, P.O.Box 1057 Blindern, N-0316 Oslo, Norway

Member of EPHAR IUPHAR EUROTOX IUTOX

www.nsft.net

Vintermøtet på Beitostølen

2012

Velkommen til NSFTs Vintermøte nr. 40

NSFTs Vintermøter har pågått siden 1973, det vil si at årets møte er nummer 40 i rekken. Selskapets styre gikk i 1972 sterkt inn for å få i gang nasjonale møter, som både kunne bli et kontaktforum og en faglig arena for selskapets voksende antall medlemmer fra de ulike deler av landet.

I 2012 er det påmeldt 149 deltakere til møtet (ledsagere og barn ikke inkludert) og det er 28 inviterte foredragsholdere fordelt på 7 symposier. Tilsammen er det meldt inn 29 frie foredrag og 33 postere fordelt på basal farmakologi, klinisk farmakologi og toksikologi. Styret i NSFT takker for året som har gått og håper at deltakerne får både faglig og sosialt påfyll på årets vintermøte.

*Vennlig hilsen
Styret*

Oversikt over styremedlemmer i NSFT

NSFTs hovedstyre

Leder: Dagny Sandnes

Sekretær: Vibeke Thrane

Kasserer: Nils Tore Vethe

Styremedlem: Hedvig Nordeng

Representant for bedriftsmedlemmer: Benedikte Thunes Akre

Representanter fra seksjonsstyrene: Finn Olav Levy og Jørn A. Holme

Varamedlemmer: André Gottås, Pål Falck og Knut Erik Tollefsen

Seksjon for basal og klinisk farmakologi

Leder: Finn Olav Levy

Sekretær: Ida Rudberg

Økonomiansvarlig: Marte Handal

Styremedlem: Sigrid Narum

Kontaktpersoner for seksjon for basal og klinisk farmakologi

Bergen: Bettina Riedel

Trondheim: Ola Dale

Tromsø: Thrina Loennechen

Seksjon for toksikologi

Leder: Jørn A. Holme

Styremedlem: Christine Instanes

Styremedlem: Heidi Uppstad

Styremedlem: Tor Fredrik Holth

Styremedlem: Helge Johnsen

Styremedlem: Oddvar Myre

Styremedlem: Solveig Aamodt

Kontaktpersoner for seksjon for toksikologi

Bergen: Anders Goksøyr

Trondheim: Åse Krøkje

Kristiansand: Hege Stubberud

Innholdsfortegnelse

<u>Velkommen til NSFTs Vintermøte nr. 40</u>	<u>3</u>
<u>Oversikt over styremedlemmer i NSFT</u>	<u>3</u>
<u>NSFTs Vintermøter</u>	<u>6</u>
<u>Årsberetning for 2011</u>	<u>8</u>
<u>Innkalling til generalforsamling i NSFT</u>	<u>11</u>
<u>Årsberetning 2010 Seksjon for basal og klinisk farmakologi</u>	<u>12</u>
<u>Innkalling til årsmøte i Seksjon for basal og klinisk farmakologi</u>	<u>15</u>
<u>Årsberetning 2010 Seksjon for toksikologi</u>	<u>16</u>
<u>Innkalling til årsmøte i seksjon for toksikologi</u>	<u>18</u>
<u>Program for vintermøtet</u>	<u>19</u>
<u>Hotelloversikt</u>	<u>27</u>
<u>Inviterte foredrag</u>	<u>28</u>
<u>Frie foredrag</u>	<u>35</u>
<u>Frie foredrag toksikologi</u>	<u>35</u>
<u>Frie foredrag basal farmakologi</u>	<u>44</u>
<u>Frie foredrag klinisk farmakologi</u>	<u>50</u>
<u>Postere</u>	<u>59</u>
<u>Postere toksikologi</u>	<u>60</u>
<u>Postere basal farmakologi</u>	<u>67</u>
<u>Postere klinisk farmakologi</u>	<u>80</u>
<u>Deltagerliste</u>	<u>87</u>

NSFTs Vintermøter

Hentet fra NSFTs historikkside på internett. Skrevet av Ivar Øye og Erik Dybing.

Selskapets første vintermøte, Farmakologisk vintermøte¹, ble holdt på Rauland Høyfjellshotell i Telemark i januar/februar 1973. Programmet for det første farmakologiske vintermøte omfattet både korte innlegg (presentasjon av forskningsresultater) og oversiktsforedrag av generell interesse. Det var viktig for å skape det omtalte forum der den yngre generasjon kunne melde på innlegg etter eget ønske og få anledning til å presentere sine arbeider på norsk, samt få anledning til å svare på spørsmål fra et stort og kresent antall tilhørere på sitt eget morsmål. Det var også viktig å samle farmakologinteresserte fra kliniske og akademiske institusjoner, offentlige myndigheter og legemiddelindustrien. Deltakerlisten på det første vintermøtet omfattet i alt 80 personer, ledsagere og noen barn medregnet. Det første vintermøtet ble vurdert som vellykket også fra den sosiale synsvinkelen, og vintermøtene ble etter dette en fast årlig begivenhet.

Rauland ble stedet også for vintermøte nr. 2 (1974). Deltakerantallet hadde nå steget til 120 og pensjonsprisen til runde kr 100 pr døgn! Et forholdsvis stort deltakerantall var nødvendig både for å sikre økonomien og for at møtet skulle få den ønskede karakter av en seriøs fagkongress. Vintermøtene bidro utvilsomt til at antallet støttemedlemmer økte. Styret så dette som verdifullt både fra faglig og sosial synsvinkel, og det styrket Selskapets økonomi slik at man etter hvert kunne tillate seg å invitere utenlandske foredragsholdere, fortrinnsvis fra våre naboland. Det var i utgangspunktet et ønske at "kongress-språket" skulle være norsk/skandinavisk, og man var derfor tilbakeholdende med å invitere foredragsholdere fra andre land enn de nordiske de første årene. Vintermøtene ble således ikke bare kontaktmøter for selskapets medlemmer, men skapte også bedre kontakt med nordiske kolleger.

Helt problemfrie har imidlertid ikke vintermøtene vært. Bergens-farmakologene kunne fortelle om ekstremt vanskelige kjøreforhold over fjellet til Rauland på denne tiden av året. Dette var en av grunnene til at det 3. møtet ble lagt til Ustaoset. På Ustaoset hadde selskapet sine første inviterte foredragsholdere fra utlandet: professorene Jens Schou fra København og Erik Anggård fra Karolinska instituttet i Stockholm. Anggård's beskrivelse av vintermøtenes karakteristiske form blir nok husket av mange: "*Først åker man skidor til man er trøtt, så går man i badstu og slukker tørsten med en pilsner, etter dette nyter man en bedre lunsj og så går man i foredragssalen og slukker lyset*". Denne særnorske møteform setter helt spesielle krav til kvalitet både hos foredragsholdere og tilhørere. Det er grunn til å være stolt av at Farmakologisk vintermøte hadde innebygd en kvalitetssikring allerede fra starten.

Det at vintermøtet ble lagt til Ustaoset førte ikke til den ventede invasjon av deltakere fra fiskeværene i vest, og hotellet var heller ikke et typisk kongresshotell, bla. måtte man ut i vinterkulda for å komme til plenumssalen. Det 4. vintermøtet ble derfor igjen lagt til Rauland. Antallet deltakere hadde nå steget til over 200 og pensjonsprisen til kr 120!

Det var tydelig at vintermøtene nå hadde funnet sin form. Vintermøtene var blitt populære: problemet var ikke lenger å lokke et tilstrekkelig antall til å delta, nå var problemet at hotellet ikke lenger var stort nok! *Rauland Fjellstoge* måtte benyttes for å innkvartere noen av deltakerne i 1977, mens andre måtte bo i hytter. Ikke alle var like begeistret for hytteliv i

¹ Omdøping av Norsk Farmakologisk Selskap (NFS) til Norsk Selskap for Farmakologi og Toksikologi (NSFT) og seksjonering i toksikologi og klinisk farmakologi skjedde ikke før i 1981.

denne spesielle sammenheng. Per Løkken gikk derfor i bresjen for å finne et nytt stamkvarter for vintermøtene, og valget falt til slutt på *Beito Høyfjellshotell*.

Med et lite opphold i 1990 og 1991, da møtet ble arrangert på *Lillehammer Turisthotell*, har de fleste av vintermøtene siden blitt holdt på Beitostølen. Forflyttingen til Lillehammer skyldtes dels ønsket om å oppleve et nytt møtested som var noe mer tilgjengelig fra Bergen, Trondheim og Tromsø, dels fordi de tekniske forhold på Beito etter hvert ikke fungerte fullt ut tilfredsstillende. Etter to års erfaringer fra Lillehammer med usikre leieforhold fremover mot olympiaden, samt at Beitostølen hadde utbygget sine møtelokaler, valgte styret å vende tilbake til Beito i 1992. Dette falt heldig ut, rent fortsett fra at snøforholdene ikke var ideelle. Men det er kanskje ikke styrets ansvar alene!

Det faglige programmet på vintermøtene har stort sett fulgt samme faglige lest, med symposier, frie foredrag og posters. Etter at seksjoneringen ble innført i 1981 valgte man de nærmeste årene å la basalfarmakologien, den kliniske farmakologien og toksikologien være ansvarlige for hvert sitt symposium. Mot slutten av perioden varierte man dette opplegget noe, idet man hadde større, gjennomgående temaer der man begynte basalt og sluttet klinisk.

Samlet vurdert har vintermøtene fungert meget bra, noe som ikke minst kommer til uttrykk når våre nordiske kolleger har vært på besøk hos oss og beklaget at man ikke har noe tilsvarende i eget land.

Årsberetning for 2011, Norsk selskap for farmakologi og toksikologi.

1. Styrets sammensetning

Generalforsamlingen i NSFT ble holdt på Beito Høyfjellshotell den 29. januar 2011.
Sted for møtet: NSFTs Vintermøte 2011, Radisson Blu Resort, Beitostølen

Etter valg på generalforsamlingen har styrets sammensetning vært som følger:

Leder: Dagny Sandnes (2011-2013) [gjenvalg]
Sekretær: Vibeke Thrane (2010-2012)
Kasserer: Nils Tore Vethe (2011-2013) [nyvalg]
Styremedlem : Hedvig Nordeng (2010-2012)

Vararepresentanter:
Pål Falck (2010-2012)
Andre Gottås (2010-2012)
Knut Erik Tollefsen (2011-2013) [nyvalg]

Seksjonene har utpekt følgende representanter til styret:
Toksikologi: Jørn Holme
Basal og klinisk farmakologi: Finn Olav Levy

Benedikte Thunes Akre har vervet som industriens representant til styret.

Valgkomité for 2012:
Hassan Khiabani (2010-2012)
Laila Sortvik Nilssen (2011-2013) [nyvalg]
Gro Havnen (2011-2013) [nyvalg]

Per Trygve Normann er revisor for selskapet for perioden 2011-2013.

2. Styrets arbeid

Det har vært avholdt 6 møter i hovedstyret i tillegg til en utstrakt e-post korrespondanse.

Styret har i perioden jobbet med:
Organisering av Selskapets faglige virksomhet
Organisering av styrets arbeid og møter
Rekruttering av nye medlemmer
Oppdatering av medlemsregister

Finansiering av Selskapets aktiviteter
 Planlegging og organisering av utdeling av Poulssonprisen.
 Planlegging og organisering av vintermøtet 2012.

3. Økonomi

Styret har valgt å opprettholde deltageravgiften på vintermøtet. Det har ikke lyktes styret å finne alternativ finansiering av studentstipendier, og styret har besluttet å ikke dele ut stipendier til vintermøtet 2012. Studenter får lavere påmeldingsavgift, og tilbud om billigere boalternativer. Etter oppjustering av kontingenten på generalforsamlingen anses Selskapets økonomi å være tilfredsstillende. Styret vil derfor ikke foreslå endringer i kontingenten for 2012.

4. Faglig virksomhet

Vintermøtet 2011 ble holdt på Radisson Blu Resort, Beitostølen, 27.-30. januar. I 2011 var det påmeldt 126 deltakere til møtet (ledsagere og barn ikke inkludert) og det var 28 inviterte foredragsholdere fordelt på 7 symposier.

Symposiene hadde følgende hovedtema:

Nuclear receptors – key targets in pharmacology and toxicology.
Non-animal aquatic testing methods as alternatives to aquatic ecotoxicological tests.
Giftinformasjonen – risikovurdering og rådgivning i 50 år.
Inflammation as a pathogenetic factor and drug target.
Epigenetiske prinsipper for reprogrammering og sykdom.
Plantevernmidler og biocider.
Legemiddelinnavasjon i Norge – får vi det til?

Tema for kveldsnytt var: ” **Placeboeffekten**” ved professor Terje Lømo, UiO.

Til sammen var det meldt inn 31 frie foredrag og 27 postere fordelt på basal farmakologi, klinisk farmakologi og toksikologi.

Vårmøter:

Seksjon for toksikologi arrangerte i mai et møte med tittel ”Er vi utsatt for skadelig stråling?”. Seksjon for basal og klinisk farmakologi arrangerte vårmøte 6. juni sammen med Norsk Farmaceutisk Selskap med tema ”Kliniske utprøvnings”.

Poulsson-forelesningen:

Poulsson-medaljen for 2011 ble delt ut innen klinisk farmakologi og tilfalt professor **Gideon Koren** for hans årelange arbeid med legemiddelsikkerhet med spesielt fokus på barn, gravide og ammende. Medaljeoverrekkelse og Poulsson-forelesningen med tittelen ”Adverse Drug Reactions and Safety during Pregnancy and in the Neonatal Period” fant sted 14. juni i forbindelse med kurset Drug Therapy in Pregnancy, Neonates, Infants and Children - Challenges in Treatment, Assessment and ADRs og møte i European Society for Developmental, Perinatal and Pediatric Pharmacology.

Høstmøter:

Toksikologiseksjonen arrangerte et sommer/høstmøte med tema ”Mould and mycotoxins: toxicological important problems for society?” 19. august, og et høstmøte med tema ”Nanoparticles and-tubes. Some toxicological considerations” 27. september.

Årets sopptur ble arrangert i september av toksikologiseksjonen.

Siden årets Poulsson-medalje ble delt ut før sommeren, ble det ikke avholdt noe høstmøte i seksjon for basal og klinisk farmakologi.

5. Medlemsregister/medlemstall

Foreningen har 358 medlemmer. Av disse har 96 oppgitt tilhørighet til farmakologiseksjonen og 164 tilhørighet til toksikologiseksjonen, 67 personer har tilhørighet til begge seksjoner, mens 31 ikke har meldt tilhørighet til noen seksjon.

Det har vært jobbet med å oppdatere adresser i medlemsdatabasen, men det er fortsatt mange ikke-funksjonelle adresser og mye utsendt post (vanlig brev og e-post) som kommer i retur.

Det har vært oppfordret til oppdatering via foreningens hjemmeside og via personlige henvendelser via kolleger etc.

Det er fortsatt mange som ikke betaler sin medlemskontingent og noen har et etterslep på flere år. Kontingenten har vært forsøkt inndrevet via utsendte purringer og ved differensiert pris for medlemmer/ikke-medlemmer ved deltagelse på årets vintermøte.

6. Toksikologen.

Medlemsbladet "Toksikologen" ble sendt ut til samtlige medlemmer i mai og i desember.

7. Registreringsordningen for toksikologer.

Registreringsordning for toksikologer. Komiteen har bestått av: Anna Mehl (leder), Christine Bjørge, Åse Krøkje, Ketil Hylland, Hubert Dirven, Steinar Øvrebø, Espen Mariussen, Hege Stubberud og Birgitte Lindeman.

Mer informasjon: http://www.nsft.net/Toksikologi/Registreringsordning/reg_toks.htm

Styret for 2011 takker for seg og ønsker det nye styret lykke til i det videre arbeidet.

Oslo januar 2012

Dagny Sandnes (leder)
Vibeke Thrane (sekretær)
Nils Tore Vethe (kasserer)
Finn Olav Levy (leder seksjon for basal og klinisk farm.)
Jørn A. Holme (leder seksjon for toksikologi)
Hedvig Nordeng (styremedlem)
Benedikte Thunes Akre (industrirepresentant)
Andre Gottås (vara)
Pål Falck (vara)
Knut Erik Tollefsen (vara)

Innkalling til generalforsamling i NSFT

Beitostølen, 28. januar 2012, kl. 09:30

DAGSORDEN:

1. Konstituering av generalforsamlingen.
 - a. Godkjenning av møteinnkalling og dagsorden.
 - b. Valg av ordstyrer og referent.
2. Årsberetning for 2011. Gjennomgang ved sekretær Vibeke Thrane.
3. Økonomi
 - a. NSFTs regnskap for 2011 og budsjett for 2012. Gjennomgang ved kasserer Nils Tore Vethe.
 - b. Skal ordning med stipendier til vintermøtet videreføres?
4. Forslag til endringer av NSFTs lover
 - a. §3 Nåværende ordlyd: Selskapet har to spesialseksjoner, en Seksjon for toksikologi og en Seksjon for basal og klinisk farmakologi. *Foreslås endret til:* Selskapet har to spesialseksjoner, en Seksjon for toksikologi og en Seksjon for farmakologi. Begrunnelse: Forslaget innebærer en forenkling og harmonisering av seksjonsnavnene.
 - b. §5 Sekretæren fører styreprotokoll og referatprotokoll for møtene og sørger for kunngjøring av møtene. Kassereren skjøtter selskapets regnskap. Styret har ansvar for at medlemsfortegnelse føres. *Følgende tilføyelse foreslås:* Kasserer og styreleder har hver for seg prokura. Begrunnelse: Prokura er en fullmakt til å opptre på vegne av foretaket, dvs NSFT. Ved endringer av styrets sammensetning har vi ikke anledning til å endre prokura i Brønnøysundregisteret med mindre dette er nedfelt i NSFTs lover.
5. Valg av
 - a. nytt styre
 - b. ny valgkomite
6. Eventuelt.

Årsberetning 2011

NSFT, Seksjon for basal og klinisk farmakologi

Det følgende er styrets beretning om aktiviteter i perioden fra 29. januar 2011 til 28. januar 2012. Årsberetningen legges fram for godkjenning på årsmøtet i Seksjon for basal og klinisk farmakologi på Beitostølen 28. januar 2012.

Styret har hatt følgende sammensetning:

Leder: Finn Olav Levy (2006-2011)

Sekretær: Ida Rudberg (2011-2012)

Økonomiansvarlig: Marte Handal (2010-2011)

Styremedlem: Sigrid Narum (2011-2012)

Kontaktpersoner utenom Oslo har vært:

Bergen: Bettina Riedel

Trondheim: Ola Dale

Tromsø: Thrina Loennechen

Representant for seksjonen i NSFTs hovedstyre har vært Finn Olav Levy.

Styret har i perioden avholdt seks styremøter, dels som fysiske møter og dels som telefonmøter, og har ellers hatt fortløpende kontakt via e-post og telefon om aktuelle saker. Seksjonen har i 2011 hatt 163 medlemmer. Av disse er 67 i tillegg medlem av Seksjon for toksikologi. Totalt registrerte medlemmer i NSFT er 358.

EPHAR (www.ephar.org)

Det har ikke vært EPHAR-møte i 2011.

Neste EPHAR-møte:

6th European Congress on Pharmacology EPHAR 2012

Granada, Spain, 17–23 July 2012

www.ephar2012.org

NSFT kan søke midler fra EPHAR til å avholde EPHAR Lectures, EPHAR Symposia og EPHAR Instructional Courses. Søknadsfrist 31.12. for året etter og januar-februar i året

deretter. Dette kan det være verdt å huske på ifm. arrangement av vår-, høst- og vintermøter, men det krever planlegging i god tid.

IUPHAR (www.iuphar.org)

Det har ikke vært IUPHAR-møte i 2011.

Neste IUPHAR-møte:

XVIIth World Congress of Basic and Clinical Pharmacology 2014

Cape Town, South Africa, July 13 - 18, 2014

www.iuphar2014.org

Vårmøte 2011

Seksjonen arrangerte vårmøte sammen med Norsk Farmaceutisk Selskap med tema ”Kliniske utprøvinger”. Møtet ble holdt mandag 6. juni 2011 kl. 12.30-17.00 i Rødt auditorium, OUS - Rikshospitalet, med følgende program:

12.30 – 12.35: **Innledning** møteleder *Rønnaug Larsen, daglig leder, Norsk Farmasøytisk Selskap*

12.35 – 13.35: **Legemiddelverket informerer:** - Utprøvningsforskriften med veiledning - hva er nytt?

- Hva vektlegges av Legemiddelverket? - EU Clinical Trials Register- Offentliggjøring av studier

Ingvild Aaløkken, seksjonssjef, Seksjon for preklinikk og klinisk utprøving

13.35 – 13.50: *Pause*

13.50 – 14.35: **Er det mulig å tjene penger på kliniske utprøvinger i dagens marked?**

Knut Smerud, CEO Smerud Medical Research

Styreleder FKLUT (Forum for kliniske Utprøvinger)

14.35 – 14.55: *Pause med enkel bevertning*

14.55-15.15 **Hva tror utprøverne er grunnen til nedgangen i legemiddelutprøvinger i Norge?**

Leiv Ose, seksjonsoverlege, Lipidklinikken, Oslo Universitetssykehus Professor II, Avdeling for Ernæringsvitenskap

15.15-15.35 **Hva skal til for at vi velger norske utprøvssteder?**

Berit Nicolaisen, prosjektleder, PhotoCure

15.35-15.45 *Kort pause*

15.45-16.05: **Hvordan bidrar LMI aktivt til å styrke den kliniske oppdragsforskningen i Norge?**

Monica Kjekken, seniorrådgiver, Forskning og utvikling, Legemiddelindustriforeningen LMI

16.05 – 16.25: **Nytt program for offentlig initierte kliniske studier på kreftområdet**

Karianne Solaas, seniorrådgiver, Forskningsrådet

16.25 – 16.55: **Spørsmål/svar, diskusjonspanel med innlederne**

16.55-17.00: **Avslutning**

Poulsson-medaljen for 2011

Poulsson-medaljen for 2011 ble delt ut innen klinisk farmakologi og tilfalt professor **Gideon Koren MD**, Director, The Motherisk Program, The Hospital for Sick Children, Professor of

Pediatrics, Pharmacology, Pharmacy and Medical Genetics, The University of Toronto, Canada for hans årelange arbeid med legemiddelsikkerhet med spesiell fokus på barn, gravide og ammende. Medaljeoverrekkelse og Poulsson-forelesningen med tittelen “**Adverse Drug Reactions & Safety during Pregnancy and in the Neonatal Period**” fant sted i Store Auditorium, OUS - Rikshospitalet, tirsdag 14. juni 2011 kl. 1615-1715, i forbindelse med kurset Drug Therapy in Pregnancy, Neonates, Infants and Children - Challenges in Treatment, Assessment, and ADRs og møte i European Society for Developmental, Perinatal and Pediatric Pharmacology. I forbindelse med medaljeutdelingen ble det mandag 13. juni arrangert middag for prisvinneren, NSFT-styret, seksjonsstyret og inviterte gjester på restaurant Lofoten i Oslo.

Siden Poulsson-medaljen ble delt ut før sommeren ble det besluttet å ikke arrangere eget høstmøte i seksjonen i 2011.

Vintermøtet 2011

Seksjonen har deltatt i utformingen av programmet for NSFTs vintermøte, og leder i seksjonsstyret har vært representant i programkomiteen.

Regnskap

Regnskapet for seksjonen har i 2011 vært håndtert sammen med regnskapet for NSFT som helhet. For en formell økonomisk oversikt henvises det derfor til NSFTs regnskap.

Avslutning

Seksjonsstyret for 2011 takker for seg og ønsker det nye styret lykke til med det videre arbeidet.

Ida Rudberg

(Sekretær)

Sigrd Narum

(Styremedlem)

Marte Handal

(Økonomiansvarlig)

Finn Olav Levy

(Leder)

**Innkalling til årsmøte i
Seksjon for basal og klinisk farmakologi, NSFT
Beitostølen, 28. januar 2012, kl. 08:45-09:30**

DAGSORDEN:

1. Konstituering av årsmøtet
 - a. Godkjenning av møteinnkalling og dagsorden
 - b. Valg av ordstyrer og referent
2. Årsberetningen for seksjon for basal og klinisk farmakologi 2011
3. Forslag til navneendring. Opprinnelig hadde NSFT to seksjoner, Seksjon for toksikologi og Seksjon for klinisk farmakologi. For at også medlemmer med primær tilhørighet til basal farmakologi skal ha en seksjonstilhørighet og fordi det også internasjonalt arbeides med felles fora for basal og klinisk farmakologi ble det i 2006 besluttet at Seksjon for klinisk farmakologi skulle skifte navn til Seksjon for basal og klinisk farmakologi. Som en forenkling og harmonisering av seksjonsnavnene foreslår seksjonsstyret nå at navnet endres til Seksjon for farmakologi. Hvis dette vedtas medfører det en endring i NSFTs lover, som må vedtas på NSFTs generalforsamling, og det kommer derfor også opp som en sak der.
4. Godkjenning av budsjett for seksjon for basal og klinisk farmakologi
5. Valg av
 - a. nytt styre i Seksjon for basal og klinisk farmakologi/Seksjon for farmakologi
 - b. ny valgkomité
6. Orienterings- og diskusjonssaker
 - a. Vår møte 2012
 - b. Innspill vedr. neste vintermøte
 - c. Mulighet for EPHAR-forelesning. Søknadsfrist 31.12 hvert år
7. Eventuelt

Årsberetning 2011 Seksjon for toksikologi

Styret for toksikologiseksjonen i året 2011: Jørn A Holme (leder: 2011-2013), Christine Instanes (styremedlem: 2010-2012), Heidi Uppstad (styremedlem: 2010-2012), Tor Fredrik Holth (styremedlem: 2010-2012), Helge Johnsen (styremedlem: 2010-2012), Oddvar Myre (styremedlem: 2011-2013), Solveig Aamodt (styremedlem: 2011-2013)

Kontaktmedlemmer: Åse Krøkje, Anders Goksøyr og Hege Stubberud

Redaksjonen i Toksikologen: Hildegunn Dahl (redaktør), David Eidsvoll, Camilla Svendsen Marianne Brattås, Sverre Langård og Jørgen Stenersen.

Valgkomiteen: Johan Øvrevik, Kjetil Hylland og Roger Holten

Medlemstall 2011: Seksjon for toksikologi hadde ved årsskiftet 164 medlemmer, i tillegg er 68 medlemmer registrert både i seksjon for farmakologi og seksjon for toksikologi.

Styremøter: Styret har i perioden avholdt 6 møter. Deler av styrets arbeid er forøvrig utført via e-post.

Årsmøte 29.01.2011: Årsmøtet for toksikologiseksjonen ble avholdt på vintermøtet på Beito januar 2011. Vintermøtet ble arrangert for 39. gang med 126 aktive deltagere.

Vårsmøte 26.05.2011: "Er vi utsatt for skadelig stråling?" Møtet (3 timer) ble arrangert i auditoriet på Folkehelseinstituttet (FHI). Møteleder: Oddvar Myhre. Følgende foredragsholdere bidro: Astrid Liland (to innlegg, Statens Strålevern), Gunnar Brunborg (FHI), Terje Strand, Lars Klæboe (Statens Strålevern) og Lars Weisæth (Nasjonalt kunnskapssenter for vold og traumatisk stress). Rundt 70 personer deltok på møtet.

Sommer-høstmøte 19.08.2011: "Mould and mycotoxins: toxicological important problems for society?" Møtet (3 timer) ble arrangert i auditoriet på Veterinærinstituttet. Ordstyrer: Gunnar Sundstøl Eriksen, VI. Følgende foredragsholdere bidro: Gunnar Sundstøl Eriksen, VI, Anne Halstensen, STAMI, Jørn A. Holme, FHI, **Jim Pestka, US**, Anita Solhaug, VI, Erik Ropstad, NVS, og Jan Alexander, FHI. Mellom 60-70 personer deltok på møtet.

Høstmøte 27. 09.2011: "Nano -particles and -tubes: Some toxicological considerations" Møtet (2 timer) ble arrangert i auditoriet på Folkehelseinstituttet (FHI). Ordstyrer: Per E Schwarze. Følgende forelesere bidro: **Ken Donaldson, UK**, Magne Refsnes, FHI, Nana Asare FHI, Vidar Skaug, STAMI, Eivind Farnen, NIVA. Mellom 70-80 personer deltok på møtet.

Toksikologen: Tidsskriftet har kommet ut som nettutgave med 3 nummer, hvert på ca 30 sider.

Sopptur 15.09.11: Tradisjonen tro arrangerte seksjonen guidet sopptur med Oliver Smith fra Norsk sopp- og nyttevekstforbund. Turen ble i år arrangert på Gjelleråsen, Nittedal. I underkant av 10 personer møtte opp.

Vintermøtet 2012: Gjennom våren og høsten arbeidet seksjonen sammen med toksikologer utenfor styret for å få fram felles- og toksikologi-symposier til årets vintermøte.

Registreringsordning for toksikologer:

Den norske komiteen for godkjenning av Eurotox-registrerte toksikologer har i 2011 bestått av: Anna Mehl (leder), Christine Bjørge, Åse Krøkje, Ketil Hylland, Hubert Dirven, Steinar Øvrebø, Espen Mariussen, Hege Stubberud og Birgitte Lindeman.

Komiteen har mottatt 7 søknader om registrering og 28 søknader om re-registrering. Søknadene er nå til behandling. Det var 69 personer godkjent som Eurotox-registrerte toksikologer ved utgangen av 2011.

Eurotox har revidert sine kriterier for europeisk registreringsordning for toksikologer. Den norske komiteen har kommentert kriteriene som ble vedtatt på Eurotox-møte i Paris, 2011. Anna Mehl deltok på vegne av komiteen.

ECHA (European Chemical Agency) vil sammen med EU-kommisjonen lage en oversikt over universiteter i EU som gir relevante kurs i toksikologi/økotoksikologi. Komiteen har levert liste over aktuelle norske kurs. Informasjonen er også sendt til Eurotox sin utdanningskomité.

Oslo, januar 2012
Styret i toksikologiseksjonen NSFT

Innkalling til årsmøte i toksikologiseksjonen i NSFT

Beitostølen 28. januar 2012, kl. 09:00

Saksliste:

1. Konstituering av årsmøtet
 - a. Godkjenning av møteinnkalling og dagsorden
 - b. Valg av ordstyrer og referent
2. Årsberetningen for toksikologiseksjonen 2011
3. Valg av nytt styre i
 - a. toksikologiseksjonen
 - b. redaksjonsmedlemmer til toksikologen
 - c. ny valgkomité
 - d. nye medlemmer til komiteen for registrering av Eurotox-godkjente toksikologer
4. Møter 2012: Vår møte og møte i forbindelse med Poulsen-prisen i toksikologi 2012?
5. Eventuelt

Torsdag 26. januar	
13:00-15:00	Lunsj
15:00-15:10	Velkommen v/ Dagny Sandnes BEITOHALLEN
Vitamin D - nivåforskjeller og konsekvenser <i>Felles symposium</i> Møteleder: Dagny Sandnes BEITOHALLEN	
15:10-15:50	Er den genetiske gåten på hvorfor norske kvinner blir så bensprø snart løst? Kaare M. Gautvik, Universitetet i Oslo og Oslo Universitetssykehus
15:50-16:10	Grenser for vitamin D inntak – noen toksikologiske betrakninger. Jan Alexander, Folkehelseinstituttet
16:10-16:30	Årstidsvariasjoner i legemiddelmetabolisme og mulig sammenheng med vitamin D. Linda Björkhem-Bergman og Jonatan D. Lindh, Karolinska Institutet, Avdeling for klinisk farmakologi
16:30-16:50	Effekter av miljøgifter på bein og eggeskall hos ville dyr: mulig rolle for vitamin D. Heli Routti, Norsk Polarinstitutt
16:50-17:00	Diskusjon
Kaffe	

Toksikologi		Farmakologi	
Organiske forbindelser: Fra molekylære til globale betraktninger <i>Møteleder: Knut Erik Tollefsen</i>		Reseptregisteret: Ny kunnskap om nasjonal opioidbruk <i>Møteleder: Ola Dale</i>	
BITIHORN		BEITOHALLEN	
17:20 - 17:40	Miljøovervåking av Norges kyst og fjorder - hvordan gjør vi det og hva ser vi? Anders Ruus, NIVA	17:20 - 17:50	Erfaringer med bruk av reseptregisteret for opioidforskning. Olav Fredheim, St. Olavs Hospital og NTNU.
17:40 - 18:00	Eksponering og effekter av persistente organiske halogenerte hydrokarboner i arktisk dyreliv. Bjørn Munro Jenssen, NTNU	17:50 - 18:15	Bruk av opioider over generasjoner. Svetlana Skurtveit, FHI
18:00 - 18:20	Contribution of persistent organic pollutants to obesity and insulin resistance syndrome. Jerome Ruzzin, UIB		
18:20 - 18:40	Global risikovurdering av miljøgifter - Betydningen av forskningsdata for Stockholmkonvensjonen. Liselott Säll, KLIF	18:15 - 18:35	Bruk av morfin-ekvivalenter i studier om opioidforbruk som et nyttig tillegg til DDD. Ola Dale, St. Olavs Hospital.
18:40 - 19:10	Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) as threats to environmental and human health. Tracy K. Collier, National Oceans and Human Health Program, USA	18:35 - 19:00	Hvordan måle persistent opioidbruk? Kristian Svendsen, NTNU

19:30	Samling i baren
20:00	Middag
22:00	<p><i>Kveldsnytt</i> Ghostwriting, gjesteforfatterskap og interessekonflikt.</p> <p>Åsmund Reikvam, Farmakologisk institutt, Institutt for klinisk medisin, UiO</p> <p style="text-align: right;">BITIHORN</p>
Fredag 27. januar	
12:30-14:00	Lunsj
<p>Systembiologi og matematisk modellering - egnede verktøy i farmakologi og toksikologi?</p> <p><i>Fellessymposium</i> Møteleder: Anders Goksøyr</p> <p style="text-align: right;">BEITOHALLEN</p>	
14:00 - 14:30	<p>Integrative genomics and metabolomics as a diagnostic and therapeutic tool in breast cancer.</p> <p>Therese Sørli, Oslo Universitetssykehus, Radiumhospitalet</p>
14:30 - 14:50	<p>Proteomics in pharmacology and toxicology - information regarding mechanisms involved in cell death.</p> <p>Bernd Thiede, Bioteknologisenteret, UiO</p>

14:50 - 15:10	Computer based methods in the search for new compounds. Aina Westrheim Ravna, Universitetet i Tromsø	
15:10 - 15:30	Systems (eco)toxicology – integrated approaches to address complex environmental challenges. Knut Erik Tollefsen, NIVA/UMB	
Kaffe		
Frie foredrag 1		
	Toksikologi <i>Møteleder: Tor Fredrik Holth</i> BITIHORN 1	Farmakologi <i>Møteleder: Hege Thoresen</i> BITIHORN 2
16:00 - 16:12	The nuclear receptor Steroid and Xenobiotic Receptor (SXR/PXR) as a target for persistent organic pollutants (POPs) and emerging contaminants in polar bear (<i>Ursus maritimus</i>) and zebrafish (<i>Danio rerio</i>). Rusten M et al., UiB	Ulike μ-opioide subreseptorer medierer den stimulerende- og smertestillende effekten av heroin, 6-monoacetylmorfin (6MAM) og morfin. Eriksen, GS et al., FHI
16:12 - 16:24	Integrative environmental genomics of cod (<i>Gadus morhua</i>) reveal the mechanisms underlying MeHg- and PCB153 induced toxicity. Karlsen OA et al, UiB	Prostaglandin E₁ facilitates 5-HT₄ serotonergic and beta-adrenergic receptor mediated inotropic effects in failing human heart. Riise J et al., UiO
16:24 - 16:36	In vivo toxicity of hydrocarbon pollutants using the three-spined stickleback as a model Knag, AC et al, UiB	Statins inhibit legumain expression, secretion and activity in mammalian cells. Smith R et al., UiO
16:36 - 16:48	Is pollution a serious threat to man and environment in Tanzania? Bjørge, M et al., NVH	Immundependende behandling hos transplanterte: utvikling av molekylære responsmarkører som kan bidra til individualisert farmakoterapi. Berg C et al., OUS

16:48 - 17:00	Miljøeffekter av CO₂-fangst: referansetilstand før oppstart av TCM Grung, M et al., NIVA	Endomyocardial, intracellular T-lymphocyte and whole blood concentrations of cyclosporine A in heart transplant recipients. Robertsen I et al., UiO	
17:00 - 17:12	Biedød og plantevernmidler – er det en sammenheng? Nesbakken, S, Mattilsynet	Pharmacodynamic monitoring of calcineurin inhibitor therapy in renal allograft recipients. Pham L et al., OUS	
17:12 - 17:24	Adverse effects in wild fish and model fish exposed to mixtures of environmental hazardous substances Lyche, JL et al., NVH	Blodplateaktivering etter in vivo inntak av ibuprofen, paracetamol eller kombinasjonen. Holthe MR et al., OUS	
17:24 - 17:36	Oil spills, seafood safety, and public health. Collier, T, USA	FRET-based evidence for ligand-independent preassociation of 5-HT₇ receptors and G_s – mapping of possible interaction domains. Ulsund AH et al., UiO	
Postervisning			
18:00 - 19:30	Toksikologi <i>Møteleder: Johan Øvrevik</i> KONFERANSEAVD.	Basal farmakologi <i>Møteleder: Laila Sortvik Nilssen</i> BEITOHALLEN	Klinisk farmakologi <i>Møteleder: Stein Bergan</i> BEITOHALLEN
20:00	middag		
Lørdag 28. januar			
Generalforsamling			
09:00 - 09:30	Seksjon for toksikologi BITIHORN	08:45 - 09:30	Seksjon for basal og klinisk farmakologi BESSEGGEN
09:30 - 10:30	NSFT BITIHORN		
12:30-14:00	Lunsj		

Rusmiddelbruk - effekter og konsekvenser

Fellessymposium
Møteleder: Marte Handal

BEITOHALLEN

14:00-14:20	<p>Rusmidler hos norske bilister: Kombinasjonsbruk - farligst nest etter alkohol. Per Trygve Normann, FHI, Divisjon for Rettsmedisin og Rusmiddelforskning.</p>	
14:20-14:50	<p>Analyse av biomarkører i kloakk for å kartlegge narkotikaforbruk i samfunnet Malcolm Reid, NIVA</p>	
14:50-15:20	<p>Psykiatriske følger av den norske metamfetaminepidemien Jørgen Bramnes, SERAF</p>	
15:20–15:30	<p>Diskusjon</p>	
<p>Kaffe</p>		
<p>Frie foredrag 2</p>		
	<p>Toksikologi Møteleder: Vibeke Thrane</p>	<p>Farmakologi Møteleder: Hedvig Nordeng</p>
15:48 - 16:00	<p>Metakrylatemonomerer fra resinbaserte tannbehandlingsmaterialer: Effekter på primære epitelceller med fase I metabolsk aktivitet. Samuelsen JT, NIOM</p>	<p>Gravide overvurderer risiko i forbindelse med eksponeringer stort, men undervurderer "bakgrunnsrisikoen". Havnen GC et al., Giftinformasjonen og UiO</p>
16:00 - 16:12	<p>Betydning av størrelse, sammensetning og produksjonsbatcher av silikapartikler for betennelsesresponser i epiteliale lungeceller.</p>	<p>Improved patient safety with new packaging design. Bakke L et al., SLV og UiO</p>

	Skuland T et al., FHI		
16:12 - 16:24	Forekomst av CYP2C19-mutasjoner ved dødelige karisoprodolforgiftninger Høiseith G et al., FHI og Diakonhjemmets sykehus	The interaction between warfarin and simvastatin is more pronounced in patients carrying the CYP2C9*3 allele. Andersson ML et al., Karolinska institutet, Stockholm	
16:24 - 16:36	Koma etter inntak av ukjent planterot – utilsiktet antikolinerg forgiftning. Spillum BJ et al., Giftinformasjonen	Beskrivende undersøkelse av farmakokinetiske, farmakodynamiske og farmakogenomiske forhold ved glukokortikoider hos barn som behandles for ALL (akutt lymfatisk leukemi) samt nyretransplanterte barn (Glucomix). Skauby RKH et al., OUS	
16:36 - 16:48	Morphine to codeine concentration ratio in blood and urine as marker of illicit heroin use in forensic autopsy samples Konstantinova-Larsen SV et al., FHI	Unravelling tight spatiotemporal regulation of cAMP-mediated inotropic effects using targeted FRET-based cAMP sensors. Dugstad KS et al., UiO	
16:48 - 17:00	Kartlegging av rusmiddelinntak hos unge voksne ved hjelp av analyse av hårprøver. Lund HME et al., FHI	The role of inhibitory G-protein upon beta-adrenoceptor-mediated signaling and inotropic responses in the heart: Functional evidence of "tonic" G_i activation. Melsom C et al., UiO	
17:00 - 17:12	Bisfosfonat-relatert kjevebensnekrose; europeiske og norske erfaringer. Sharikabad MN, SLV og Vitusapotek	Contractile support in heart failure –new ways and mechanisms. Ørstavik Ø. et al., UiO	
Kaffe			
Toksikologi Toksiske effekter på immunsystemet: Sammenheng mellom sykdom og eksponering? <i>Møteleder: Jørn Holme</i> BITIHORN		Farmakologi Serumkonsentrasjonsmålinger i klinikk og forskning <i>Møteleder: Ida Rudberg</i> BEITOHALLEN	
17:30 - 18:00	Stoffer med effekt på immunsystemet, testing og risikovurdering Unni Nygaard FHI.	17:30 - 17:45	Forskjellige filosofier for serumkonsentrasjonsmålinger. Ida Rudberg, Diakonhjemmet Sykehus

		17:45 - 18:05	Bruk av CYP-genotyping og serumkonsentrasjonsmålinger ved en alderspsykiatrisk avdeling. Bernhard Lorentzen, Diakonhjemmet sykehus
18:00 - 18:20	Genomsekvensering av Atlantisk torsk avdekker et unikt immunsystem – implikasjoner for effekter av miljøforurensninger Trine Ballestad Rounge og Monica Hongrø Solbakken, UiO	18:05 - 18:20	Rutinemessige serumkonsentrasjonsmålinger (TDM) – brukbart til forskning? Arne Reimers, St. Olavs Hospital
18:20 - 18:40	Inflammasjon som toksikologisk endepunkt. Effekter, mekanismer og betydning for sykdomsutvikling. Johan Øvrevik, FHI.	18:20 - 18:50	Målinger i nord og sør, referanseområder i øst og vest Stein Bergan, OUS Rikshospitalet og Georg Sager, Universitetet i Tromsø
18:40 - 19:00	Allergiske og ikke-allergiske effekter av tannfyllingsmaterialer. Jon E. Dahl, NIOM	18:50 - 19:00	Diskusjon
20:00	Festmiddag		
Søndag 29. januar			
08:00-12:00	Brunsj		

Hotelloversikt.

Første gang en er på Beitostølen høyfjellshotell (Radisson Blu Resort Beitostølen) kan det være vanskelig å vite i hvilken retning en skal gå for å få med seg de første foredragene.

Dersom det ikke er en folkemengde å følge etter foreslås følgende:

Beitohallen: Andre etasje, ta til venstre. Beitohallen er i enden av korridoren.

Konferanseavdelingen: Andre etasje, gå rett fram gjennom glasshallen. Her finner du rommene Bitihorn og Besseggen.

INVITERTE FOREDRAG

IF5 Miljøovervåking av Norges kyst og fjorder - hvordan gjør vi det og hva ser vi?

RUUS A, GREEN NW

Norsk institutt for vannforskning (NIVA). Gaustadalléen 21, 0349 Oslo

<mailto:anders.ruus@niva.no>

i) Problemstilling

Norge har flere havner og fjorder som har en lang historie med industri, eller annen menneskelig påvirkning og har således blitt tilført ulike miljøgifter. Ettersom miljøproblemer etter hvert ble viet større oppmerksomhet, ble mange primærkilder sterkt redusert, eller stanset, blant annet grunnet internasjonale avtaler som Stockholm-konvensjonen om persistente organiske stoffer. Imidlertid er mange miljøgifter motstandsdyktige mot nedbrytning, slik at miljøproblemer kan bestå i mange år. Dette gjenspeiles for eksempel i at Mattilsynet har gitt kostholdsråd mot konsum av spesifikke sorter sjømat i 31 lokaliteter langs kysten. Videre er det årsaken til at flere miljøovervåkingsprogrammer er løpende. EUs vanddirektiv stiller også krav til miljøovervåking.

ii) Metode

I Norge er det mange miljøovervåkingsprogrammer som er løpende og flere har foregått i mange år. Her nevnes f.eks. det internasjonale *Coordinated Environmental Monitoring Programme (CEMP)*; siden 1987), som administreres av Oslo-Paris konvensjonen (OSPAR) og gjennomføres på kontrakt med Klima og forurensningsdirektoratet (Klif). Det norske bidraget dekker store deler av Norskekysten og innbefatter både forurensede og lite forurensede lokaliteter. Blant annet analyseres fisk og blåskjell og det er mange kjemiske parametere (deriblant organiske forbindelser) som kvantifiseres. Klif har også sørget for miljøovervåking i spesifikke forurensede områder gjennom Statlig program for forurensningsovervåking. Av disse nevnes spesielt overvåkingen av Sørfjorden (Hardanger), som har foregått siden 1979

iii) Resultater

Gjennom mange års overvåking, foreligger det verdifulle tidstrender som dokumenterer endringer (eller mangel på disse) i konsentrasjoner av miljøgifter i det marine miljø. Det kan blant annet vises til reduserte konsentrasjoner i fisk og blåskjell etter at utslipp er redusert eller stanset. Det kan også vises til en reduksjon i tilfeller av imposex i gastropoder, etter forbud mot tributyltinn (TBT; fartøy <25m i 1990 og fartøy >25m i 2003). Imidlertid følger alle trender ikke forventningene og i Sørfjorden kan det vises til en økning i konsentrasjoner av DDT i blåskjell. Dette er mulig dette er knyttet til endringer i nedbørsmengde og/eller sur nedbør.

iv) konklusjoner

Overvåkingen har gjort det mulig å følge forurensningssituasjonen i mange områder og dokumentere effekter (som reduserte konsentrasjoner eller biologiske effekter) av reduserte eller stansede utslipp. Man kan imidlertid også observere at selv om nasjonale og internasjonale reguleringer av miljøfarlige stoffer har redusert eller stanset bruk/utslipp, kan eksterne faktorer motvirke en reduksjon i enkelte deler av miljøet. Videre har overvåkingen gitt et viktig datagrunnlag for etablering av bakgrunns konsentrasjoner.

IF6 Exposure and effects of persistent organic pollutants in Arctic wildlife (Eksposering og effekter av persistente organiske halogenerte hydrokarboner i arktisk dyreliv).

BJØRN MUNRO JENSSEN,

Department of Biology, Norwegian University of Science and Technology,
NO-7491 Trondheim, Norway.

Even though the production and releases of anthropogenic pollutants are low in the Arctic, levels of persistent pollutants are high in some Arctic animals. This is especially the case for persistent organic pollutants (POPs). Because these compounds biomagnify in the Arctic food chain, levels of polychlorinated biphenyls (PCBs), organochlorinated pesticides (OCPs), brominated flame retardants (BFRs), and perfluorinated compounds (PFCs) are particularly high in mammalian Arctic top predators, such as Polar bears (*Ursus maritimus*), Beluga whales (*Delphinapterus leucas*), Narwhales (*Monodon monoceros*), Killer whales (*Orcinus orca*) and Hooded seals (*Crystophora cristata*) (reviewed by Letcher *et al.* 2010). Some Arctic mammals have good abilities to biotransform POPs into more water-soluble metabolites. Levels of hydroxylated-PCBs have for instance been reported to be very high in Polar bears (Letcher *et al.* 2010). Many of the anthropogenic compounds, including POP-metabolites, detected in Arctic top predators have been identified as endocrine disrupters. This has led to concern about the effects of endocrine disrupters on the survival and reproduction of Arctic mammals (Jenssen 2006).

Indeed several studies have reported associations between levels POPs, including some metabolites, and reproductive hormones and thyroid hormones in free-living Arctic mammals, such as Polar bears, Beluga whales, Hooded seals (Braathen *et al.* 2004, Oskam *et al.* 2003, Villanger *et al.* 2011a,b, Gabrielsen *et al.* submitted). Although such associative studies not can be regarded as evidence of cause-effect relationships, when considering documented modes of action for endocrine disrupters, it is very likely that Arctic mammals that bioaccumulate high levels of POPs suffer from endocrine disruption. A few experimental studies have been performed on domesticated strains of Arctic mammals that were fed Minke whale (*Balaenoptera acutorostrata*) blubber with high “natural” levels of POPs. Even though these studies on Greenland sledge dogs (*Canis familiaris*) and farmed (domesticated) Arctic foxes (*Vulpes lagopus*) included relatively low sample sizes, they generally confirm the results reported in the studies on free-living Arctic mammals (Kirkegaard *et al.* 2011, Sonne *et al.* 2009, Hallanger *et al.* in prep).

Arctic mammals bioaccumulate a range of different POPs. The proportions of the various pollutants differ significantly between species due to species-specific differences in prey, and physiological and biochemical processes. Statistical modelling of the effects of the differing complex POP mixtures in polar bears and white whales indicate that different compounds are responsible for the observed associations between pollutants and circulating concentrations of thyroid hormones (Villanger *et al.* 2011a,b). Thus, the endocrine disruptive potency of various POPs appears to differ among Arctic mammals. This may be linked to species-specific differences in the physiology of the thyroid system.

There are reports suggesting that the endocrine disrupting effects indicated in polar bears are linked to reduced reproduction rates and/r increased mortality rates (Derocher *et al.* 2003).

References:

Braathen M *et al.* 2004. *Environ Health Perspect* 112: 826-833.

Derocher AE *et al.* 2003. *Sci Tot Environ* 301: 163-174.

Gabrielsen KM *et al.* submitted.

Hallanger IG *et al.* in prep.

- Jenssen BM. 2006. Environ Health Perspect 114, Suppl. 1: 76-80.
 Kirkegaard M. et al. 2011. Ecotox Environ Saf 74: 157-163.
 Letcher RJ et al. 2011. Sci Tot Environ 408, 2995-3043.
 Oskam IC et al. 2003. J Environ Toxicol Health 66A: 2119-2139.
 Sonne et al. 2009. Environ Res 109: 702-711.
 Villanger GD et al. 2011a. Environ Int 37: 694-708.
 Villanger GD et al. 2011b. Sci Tot Environ 409: 2511-2524.

IF7 Contribution of persistent organic pollutants to obesity and insulin resistance syndrome.

JEROME RUZZIN

Jérôme Ruzzin, Department of Biology, University of Bergen, Thormøhlensgate 53A, Postbox 7803, N-5020 Bergen, jerome.ruzzin@bio.uib.no

The incidence of obesity and insulin resistance syndrome has reached alarming proportions worldwide. Although physical inactivity and excess calorie intake are important etiological factors, emerging evidence suggest a critical role of environmental pollutants, like persistent organic pollutants (POPs), in the development of metabolic diseases. POPs are omnipresent in our environment, and humans are especially exposed to these hazardous chemicals through consumption of fat-containing food. Recently, we reported that POPs commonly present in fatty fish (farmed Atlantic salmon) could act as potent metabolic and endocrine disruptors, and contribute to the development of insulin resistance.

IF8 Global risikovurdering av miljøgifter – Betydningen av forskningsdata for Stockholmkonvensjonen

SÅLL L, TOLFSEN C.C

Klima- og forurensningsdirektoratet, Postboks 8100 Dep, 0032 Oslo, lis@klif.no

En internasjonal konvensjon med et forbud mot 12 persistente organiske miljøgifter så sitt lys i 2001. Bakgrunnen for at Stockholmkonvensjonen ble fremforhandlet var overvåkingsdata og forskningsresultater i Arktis. I 2011 rundet konvensjonen 10 år og omfatter nå 22 miljøgifter. Konvensjonen omfatter en mekanisme for risikovurdering av stoffer. Foredraget kommer å omhandle Stockholmkonvensjonen og betydningen av forskningsdata i komiteens arbeid. Nominasjoner av kandidater vurderes av en vitenskapelig komité, POP Review Committee. Rammene for den globale risikovurderingen omfatter et sett av kriterier, og vurderingen gjøres med vekt på "the weight of evidence". Norge har vært aktive og nominert flere stoffer for et internasjonalt forbud. Et utgangspunkt for foredraget kommer derfor blant annet å være den seneste norske nominasjonen av HBCDD. Klima- og forurensningsdirektoratet har ansvar for å legge frem bakgrunnen for de norske nominasjonene i komiteen, og deltar aktivt i komiteens arbeid med risikovurdering av kjemikalier. Presentasjonen omhandler våre erfaringer i dette arbeidet og hvordan Stockholmkonvensjonen har utviklet seg og stadig utvikler seg faglig.

IF9 Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) as threats to environmental and human health

TRACY K. COLLIER

Science Advisor, Oceans and Human Health Program, National Oceanic and Atmospheric Administration
 U.S.A. E-mail: tracy.k.collier@noaa.gov

Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) are one of the most common and widespread classes of environmental contaminants, and are commonly found in surficial sediments of aquatic ecosystems. Sources of PAHs to aquatic environments include industrial discharges, accidental spills of petroleum and petroleum products, stormwater, creosote-treated wood, and atmospheric emissions from incineration and vehicle emissions. Unlike many persistent halogenated contaminants, PAHs are readily metabolized by vertebrate species, and thus do not generally bioaccumulate to high levels in upper trophic level predators. This generally has resulted in less attention being paid to the control and regulation of PAHs entering freshwater, estuarine, and marine systems, compared to more persistent compounds. However, we now know that despite their lower persistence in tissues, PAHs are capable of causing a wide range of deleterious effects in exposed animals. More recently we have been examining the effects of different PAH congeners on embryonic development in fish, and our results show that the fish heart is a primary target for PAH-induced toxicity, and that different PAHs have different modes of action with respect to developmental defects. These recent investigations on the cardiotoxic effects of PAHs have implications for human health as well as ecological health, and may lead us to reassess our approaches for managing PAH releases to both air and water.

IF16 Computer based methods in the search for new compounds

AINA WESTRHEIM RAVNA,

Department of Medical Biology, Faculty of Health Sciences, University of Tromsø, Norway

The basic mechanisms behind biological effects of drugs involve an initial process of molecular recognition followed by complex formation between the drug and the target protein. Molecular modeling and computational chemistry may be used to gain insight into these processes, and computer based methods have therefore obtained an increasing role and impact in drug discovery. Molecular modeling and computational chemistry are also important for predicting putative harmful effects of chemicals. When the 3D structure of a drug target is known, computational methods may be used to screen virtual libraries of compounds searching for putative binders (hit molecules), or to design new compounds interfering with the target. The current public database (PDB, <http://www.pdb.org/pdb/home/home.do>) contains the structure of around 30.000 unique proteins and a total of more than 75.000 entities when including mutants or proteins in complex with different ligands. However, solving the 3D structure of membrane proteins is not straight forward, and less than 1000 of the PDB-entities are of membrane proteins. When the 3D structure of the target is unknown, molecular modeling techniques may be used to construct 3D models of the target protein.

IF17 Systems (eco)toxicology – integrated approaches to address complex environmental challenges.

KNUT ERIK TOLLEFSEN^{1,2}, EIVIND FARMEN¹, BJØRN HENRIK HANSEN³

¹Norwegian Institute for Water Research (NIVA), N-0349 Oslo, Norway, ²University of Life Sciences (UMB), N-1432 Ås (Norway), ³SINTEF Materials and Chemistry, Marine Environmental Technology, N-7465 Trondheim, Norway

Contact: ket@niva.no

(Eco)toxicogenomics has rapidly evolved as a suite of molecular tools to determine an organism's response to different environmental stressors and to predict toxicological effects in

target organisms after exposure to priority chemicals and chemicals of emerging concern. Although various “omics” platforms (transcriptomics, proteomics, metabolomics, interactomics) are potentially powerful tools for determining the mode of action (MoA) of toxicants, their integration into meaningful biological information is in many cases constrained by methodological limitations, lack of clear linkage to biological processes or limited potential for extrapolation between different organisational (molecular) levels. The present work aims to develop Adverse Outcome Pathways (AOP) for pollutant effects through a systems (eco)toxicology approach by integrating data from different “omics” technologies with biological effects at the functional (apical) level. Studies with the Atlantic salmon (*Salmo salar*) and the marine copepod *Calanus finmarchicus* will be used to illustrate how “Omics” information can be used to establish links between initial molecular events and adverse effects.

IF19 Analyse av biomarkører i kloakk for å kartlegge narkotikaforbruk i samfunnet REID MJ¹, LANGFORD KH¹, GRUNG M¹, AMUNDSEN EJ², MØRLAND J³, THOMAS KV¹

¹Norsk Institutt for Vannforskning, Gaustadalléen 21, NO-0349 Oslo

²Statens Institutt for Rusmiddelforskning, PB565 Oslo, Norway NO-0105

³Nasjonalt Folkehelseinstitutt, PB4404 Nydalen, Norway NO-0403

Problemstilling

Measuring the extent of drug use in society is important in order to support and develop an effective drug policy and also monitor the effectiveness of existing policies. It is generally accepted that there is a lack of information with respect to the dynamics and scale of illicit drug markets and the validity or reliability of estimates are questionable. Over the past few years a new technique based on the analysis of urinary drug biomarkers in sewage has been developed to complement existing epidemiological studies. This approach has been referred to as ‘sewage epidemiology’ and ‘Forensic Epidemiology Using Drugs in Sewage’ (FEUDS; Daughton et al. 2011).

Metode

FEUDS is effectively a community-scale drug test. Sewage samples are collected from a sewage treatment plant (STP) using an automated sampling device. The collected samples are then quantitatively analysed for the presence of targeted drug residues to determine their concentration in the sample. The daily drug residue load in the sewer is then used to back-calculate the amount of a particular drug used by a population by using the available pharmacokinetic data which provides the amount (or percent) of the specific drug residue that is typically released in a person’s urine following administration of the drug.

Resultater / Konklusjoner

Comprehensive investigation into the scale and kinetics of drug flow in a sewage stream can provide valuable information, not only in terms of the volume of drug consumed, but also in terms of identifying differing usage-patterns.

Referanser

Daughton CG. Rev Environ Contam Toxicol 2011; 210: 59-110.

Harman C, Reid M, Thomas KV. Environ Sci Technol 2011b; 45: 5676-5682.

Reid MJ, Langford KH, Mørland J, Thomas KV. Alcohol Clin Exp Res 2011; 35: 1593-1599.

Reid MJ, Langford KH, Mørland J, Thomas KV. Drug Alcohol Depend 2011; 119: 179-186

Reid MJ, Harman C, Grung M, Thomas KV. Norsk Epidemiologi 2011; 21 (1): 15-23.

IF22 Genomsekvensering av Atlantisk torsk avdekker et unikt immunsystem – implikasjoner for effekter av miljøforurensninger

SOLBAKKEN MH, ROUNGE TB, STAR B, NEDERBRAGT AJ, JENTOFT S, MALMSTRØM M, LAGESEN K, BERG PR, COD GENOME CONCORDIUM, JAKOBSEN KS.

Senter for økologisk og evolusjonær syntese (CEES), Biologisk institutt, Universitetet i Oslo. Pb 1066 Blindern, 0316 Oslo.

m.h.solbakken@bio.uio.no

Sekvenseringen av genomet til Atlantisk torsk (*Gadus morhua*) (Star *et al*) er en viktig resurs for videre arbeid i forskningen. Et genom er en stor kilde til informasjon, men består av et omfattende datasett med flere fallgruver. Eksempler på hvordan én benytter seg av genomet vil bli presentert med utgangspunkt i cytokrom P450 1 familien (CYP1). Her vil det være fokus på hvordan informasjonen kan hentes ut og benyttes til å lage en CYP1 fylogeni inneholdende flere fiskearter.

I publikasjonen av genomet presenteres det flere signifikante endringer i torskens immunsystem. Etter lengre tids spekulasjoner bekreftes det et tap av major histocompatibility complex II (MHC-II) og to av dens hjelpemolekyler; CD4 og invariant chain (Ii). I tillegg har arten fått påvist genekspansjoner i MHC-I, toll-like reseptor familien (TLR) samt interleukin-8 (IL8). I toksikologisk sammenheng har det blitt demonstrert at eksponering for bl.a. polysykliske aromatiske hydrokarboner påvirker ekspresjonen av en rekke immungener, deriblant MHC-II og IL8 (Nakayama *et al*).

I torskens tilfelle kan man trolig ikke lenger forvente de samme immunologiske responsene når sentrale komponenter, i det vi oppfatter som et klassisk immunforsvar, mangler. Denne arten brukes ofte i toksikologiske studier og det er behov for god kartlegging av de genetiske markørene slik at vi får oversikt over hva som er responsmønsteret hos torsk.

Referanser

Star B *et al*, 2011, Nature, 477, 207-210.

Nakayama *et al*, 2008, Marine Pollution Bulletin 57, 445-452.

Resurser:

www.codgenome.no

www.ensembl.org

IF24 Allergiske og ikke- allergiske effekter av tannfyllingsmaterialer.

DAHL JE, NIOM as *Postboks 3874 Ullevål stadion, 0805 Oslo, e-post: jon.dahl@niom.no*

Den mest vanlige lokale reaksjon på tannfyllingsmaterialer er såkalte lichenoid reaksjoner i munnslimhinnen. Terminologien henspeiler på likheten med hudsykdommen lichen planus som også kan ha orale manifestasjoner. Klinisk sees hvite og rødlige tegninger i slimhinnen, i enkelte tilfeller sårddannelser eller atrofisk slimhinne. I litteraturen er slike forandringer hyppigst beskrevet i forbindelse med amalgamfyllinger, men kan også ses ved resinbaserte materialer. Enkelte forfattere betegner tilstanden som en kontaktallergisk lesjon, men allergitestning av pasienter med slike lesjoner gir ikke noe entydig svar på at dette utelukkende er allergisk reaksjon. Et problem ved orale lesjoner er at allergitestning utføres på hud som anatomisk sett skiller seg fra oral slimhinne. Samtidig er det vist at lesjoner som er i nær kontakt med et tannfyllingsmateriale forsvinner dersom materialet erstattes med en annen type materiale.

Dentale fyllingsmaterialer omfatter metakrylatbaserte plastmaterialer, amalgam og ulike legeringer. Alle disse inneholder komponenter som har et allergisk potensial. Kjente allergenfremkallende stoffer i dentale materialer er monomerer i plast, kvikksølv og tinn i amalgam, nikkel, palladium, kobolt og kopper i ulike legeringer. Monomerer og metallioner

er vanligvis ikke komplette allergener og vil kreve et bæremolekyl for å kunne utløse en allergisk reaksjon. Hyppigst ses type IV reaksjoner, såkalte sen-reaksjoner eller kontaktallergisk reaksjon. Enkelte tilfeller av straks-reaksjoner (type I reaksjon) er beskrevet etter eksponering for metakrylater fra tannfyllingsmaterialer.

Dyreforsøk har vist at monomerer kan utløse betennelsesreaksjoner i vevet, og at natrumlaurylsulfat (bestanddel i mange tannpastaer) øker den inflammatoriske responsen. I cellekultur er monomerer vist å kunne gi induksjon av DNA-skade, direktebinding av monomer til proteiner via aminosyren cystein og svekking av cellenes antioksidant-forsvar. Det er også indikasjoner på slike cytotoksiske effekter kan forårsakes av monomerene direkte eller etter en biotransformasjon til mer reaktive substanser.

Konklusjon: Lokale slimhinne reaksjoner er observert i forbindelse med tannfyllingsmaterialer, og slike reaksjoner antas å kunne ha både en allergisk og en ikke-allergisk mekanisme.

FRIE FOREDRAG

BF = Basal farmakologi
 KF = Klinisk farmakologi
 TF = Toksikologi

De frie foredragene er på 12 minutter hver, hvorav 9 minutter er til foredraget og 3 minutter er til spørsmål og diskusjon.

NSFTs pris for beste frie foredrag 2012

I 2007 ble det opprettet en pris til beste foredragsholder innen respektive fagområde. En priskomite vil vurdere alle bidrag og finne en vinner innen hvert fag. Hver vinner får tildelt en vandreplakett under festmiddagen lørdag 28. januar. Nytt i år er at det deles ut pris for beste foredrag i både toksikologi og økotoksikologi. Priskomiteene består av: Toksikologi: Tim Hofer, Mari Samuelsen og Vibeke Thrane. Økotoksikologi: Tor Fredrik Holth, Merete Grung og Jerome Ruzzin. Klinisk farmakologi: Hedvig Nordeng, Thor Hilberg og Anders Åsberg. Basal farmakologi: Hege Thoresen, Odd Georg Nilsen og Aina Westrheim Ravna.

Prisvinnere fra 2011 var:

Basal farmakologi : Øivind Ørstavik, Farmakologisk institutt, UiO
 Klinisk farmakologi: Ingrid Lunde, Avd. for medisinsk biokjemi, OUS Rikshospitalet
 Toksikologi: Kathrin Ellesat, biologisk institutt, UiO

Frie foredrag – toksikologi (TF)

TF1 Is pollution a serious threat to man and environment in Tanzania?

BJØRGE M, LYCHE JL, MDEGELA R, CHRISTIANSEN A, SANDVIK M, EKLO OM, NONGA H, MBISE TJ, POLDER A, SKAARE JU, LIE E

Tanzania is experiencing a rapid increase in human population, industrial growth and higher exploitation of cultivatable land. Agriculture is contributing to about half of the national income and employs over 80 % of the Tanzanian work force. The use of pesticides is a necessity due to the continuously threats of fungi, insects and other microorganisms as a result of monoculture practices and climate change. However, there is low knowledge on judicial use, and poor handling and storage of pesticides among farmers. Misuse of pesticides may represent a serious risk to human and environmental health.

The aim of the present study was to identify contaminants in the environment and in selected raw food types in Northern Tanzania, and create a base for levels of exposure and risk assessment.

Method: Two areas in Arusha region in northern Tanzania with high utilization of pesticides in crops were selected as a model location. The collection of food samples were performed on farms in Ngarenanyuki and Man`gola and the local market in Arusha town in June and October 2011. Based on the local food habit, the samples included eggs, cow milk, vegetables, fruits, cereals, nuts, seeds, sunflower oil, fish oil, chicken and fish.

The food samples were analysed for about 100 halogenated organic compounds at the Laboratory of Environmental Toxicology, Norwegian School of Veterinary Science, Oslo, Norway using GC-ECD, GC-MS and LC-MS-MS. Furthermore, analyses for 300 pesticide residues were performed at the Norwegian Institute for Agricultural and Environmental Research, Norway (Bioforsk) using two multimethods: GC-MS and LC-MS/MS.

Results: Results from 13 vegetable samples showed residues of endosulfan, profenophos, dimethoate, tebuconazole, lambda-cyhalothrin, chlorpyrifos and triadimefon/triadimenol exceeding the European Maximum Residue Levels (MRLs) in several of the samples. For Sukumawiki, a leafy brassica, the Acceptable Daily Intake (ADI) for profenophos will be exceeded in a 60 kg person eating more than 100g fresh material per day. In other of the samples, there were detectable concentrations of profenophos, tebuconazole, chlorpyrifos, cypermethrin, dimethoate, triadimefon/triadimenol, lambda-cyhalothrin and chlorothalonil.

In local chicken eggs from Ngarenanyuki preliminary results indicates levels of lindane and p`p-DDE exceeding MRLs. Based on consumption of only one egg a day, the ADI for lindane is not exceeded for a 60 kg person. However, other sources to lindane must be taken in consideration. Moreover, detectable levels of toxaphens, HCB, p`p-DDT, dieldrin, endosulfan-sulphate and brominated flame retardants (PBDE, HBCD) were measured in several eggs. Further calculation and analysis are in progress.

Conclusion: Detection of potential hazardous substances in the Tanzanian environment warrants further monitoring, characterization and risk assessments.

TF2 Miljøeffekter av CO₂-fangst: referansetilstand før oppstart av TCM.

M. GRUNG¹, S. RANNEKLEV¹, Ø. GARMO¹, R.F. WRIGHT¹, T. MYKING²

¹ NIVA (Norsk institutt for vannforskning), Oslo

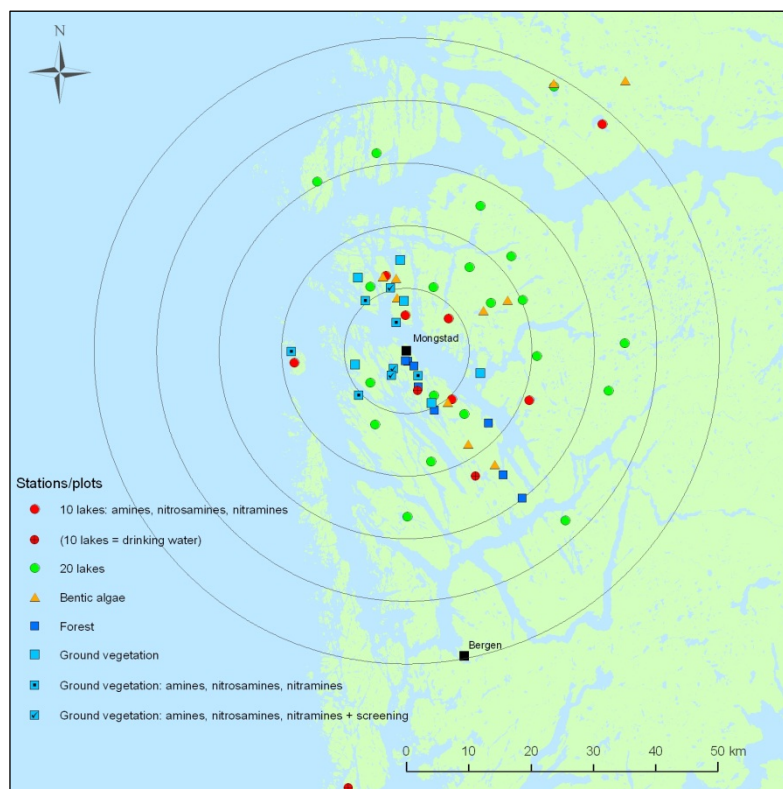
² Skog og landskap, Bergen

e-post: mgr@niva.no

Klimaforandringene er en av de største utfordringene vi står overfor. Utslipp av klimagasser er årsaken til mye av forandringene, og ett av bidragene for å redusere problemene er å fange og lagre CO₂. Staten ved Gassnova, Statoil, Shell og Sasol får nå bygget verdens største testsenter for ulike teknologier for CO₂-fangst på Mongstad – TCM, og KLIF har gitt klarsignal for oppstart i 2012.

TCM vil bidra til noe økte utslipp av næringsstoffer, men fokus i media har vært at fra en av teknologiene som skal testes (amin-basert teknologi), kan små mengder aminer og omdanningsprodukter unnsnippe til atmosfæren. Blant de mulige omdanningsproduktene av aminer finnes nitraminer og nitrosaminer, og noen nitrosaminer og nitraminer er toksiske. I forkant av oppstarten er det gjennomført tilstandsundersøkelser for å dokumentere status for luft, vann og terrestrisk miljø. NIVA i samarbeid med Skog og landskap gjennomfører undersøkelsen for vann og terrestrisk miljø på oppdrag for TCM.

Miljøundersøkelsene dokumenterer tilstanden til miljøet, og senere overvåkning vil da kunne fange opp eventuelle tidlige signaler på forandringer, enten dette skyldes økt tilgang på næringsstoffer (eutrofiering) eller økte konsentrasjoner av aminer, nitraminer eller nitrosaminer. Det benyttes en kombinasjon av effektmålinger og kjemiske målinger. Effektparameterne som måles består blant annet av vegetasjonsanalyse, trevitalitet, algevekst på bjørk og påvekstaler i elver. Det kjemiske måleprogrammet omfatter målinger i planter, jord og vann fra innsjøer. De kjemiske målingene består av både eutrofieringsparametere, samt analyser av aminer, nitraminer og nitrosaminer. I tillegg gjennomføres en kjemisk screening (identifisering av ukjente komponenter) av noen av prøvene. Stasjonsnettet som undersøkes er vist i kartet.



Takk til: Gassnova, Statoil, Shell og Sasol som finansierer undersøkelsen

TF3 Integrative environmental genomics of cod (*Gadus morhua*) reveal the mechanisms underlying MeHg- and PCB153 induced toxicity.

ODD ANDRÉ KARLSEN^{1,2}, FEKADU YADETIE^{1,2}, MARTA EIDE², SILJE BJØRNEKLETT^{1,2}, KARIN BERG¹, PÅL PUNTERVOLL³, CHRISTER HOGSTRAND⁴ and ANDERS GOKSØYR^{2,*}

1. Department of Molecular Biology, University of Bergen, Norway
2. Department of Biology, University of Bergen, Norway
3. Computational Biology Unit, Uni Research, Bergen
4. King's College, London, UK

*e-mail: anders.goksoyr@bio.uib.no

Atlantic cod (*Gadus morhua*) is an important species in both North-Atlantic fisheries and aquaculture. However, coastal cod populations are highly stationary, and may therefore be especially susceptible to environmental insults. Coastal and petroleum industry are expanding into cod habitats, and limited information exist on the effects on cod to both acute- and long-term exposure to several environmental contaminants. Importantly, in order to monitor and maintain sustainable cod populations, it is necessary to understand how such contaminants may affect growth, reproduction, and health of this species. Methylmercury (MeHg) and PCB 153 have several properties in common. Both compounds act as neurotoxins, they are persistent environmental pollutants, and ubiquitous contaminants that are biomagnified in

aquatic food chains. To develop a deeper understanding of transcriptional and translational responses of the cod genome to MeHg and PCB 153, we have initiated a toxicogenomic approach combining transcriptomics, proteomics, and bioinformatics, as an attempt to integrate these responses into mechanistic insights. The liver proteomes of MeHg- and PCB153 exposed cod have been resolved with both gel-based and LC-MS/MS based methodologies, while the corresponding liver transcriptome from these samples have been analyzed with microarray analysis, using a cod-specific array. We have simultaneously established an in-vitro exposure system using cod liver slices for accompanying the in-vivo exposure experiments. Moreover, this interdisciplinary approach has provided detailed information regarding the modes of action of both MeHg and PCB153, including responses in several genes previously not known to be affected by these compounds. The differentially regulated proteins are also candidates for new and more sensitive biomarkers for MeHg- and PCB153-exposure for use in environmental monitoring and risk assessment.

The project iCod: integrative environmental genomics of cod (*Gadus morhua*) is funded by the Norwegian Research Council (project 192441/I30). Thanks to the Genofisk Consortium and the Cod Genome Sequencing Project Team for sharing data in advance of the public release of the cod genome data (www.codgenome.no).

TF4 *In vivo* toxicity of hydrocarbon pollutants using the three-spined stickleback as a model.

KNAG AC, MAYER I, TAUGBØL A, KATSIADAKI I, SEBIRE M and MEIER S
Department of Biology, University of Bergen, PO box 7803, 5020 Bergen, Norway
e-mail: anne.knag@bio.uib.no

i) Objective

There is growing concern over the high levels of anthropogenic contaminants entering the Arctic region. In light of the anticipated expansion of oil exploration and production in Arctic areas, of particular concern is the potential impact of hydrocarbon-related contaminants on the vulnerable Arctic ecosystems. Several of these compounds are known to exhibit endocrine disrupting properties. The predicted expansion of oil production into Arctic areas would pose a considerable environmental risk, and highlights the need for the implementation of robust indicator species for future biomonitoring programmes. The three-spined stickleback (*Gasterosteus aculeatus*) is a small teleost fish widely distributed throughout the Northern hemisphere, occurring as far north as Svalbard. This ubiquitous species is increasingly being recognized as an emerging model in ecotoxicology, notably as a sentinel for endocrine disruption. The stickleback can be used as a combined biomarker of both estrogenic and (anti-) androgenic compounds, and with the sequencing of its genome an increasing number of molecular tools are being developed for the assessment of contaminant exposure. The objective of this study was to evaluate the effects on steroidogenesis of naphthenic acids (NA) and produced water from a Norwegian offshore oil-producing platform.

ii) Method

Three-spined sticklebacks were exposed to a commercial NA mixture and to produced water from an offshore oil platform. The exact compositions of the exposure compounds were determined by gas chromatography. After 21 days of exposure (OECD 21-day small fish assay), estrogenic and anti-androgenic properties of tested compounds were evaluated using specific stickleback vitellogenin or spiggin ELISA assays respectively. In addition, the effects of exposure on stress tolerance were also assessed.

iii) Results

The results of this *in vivo* study indicate the potential of oil pollutants to modulate the vitally important process of steroidogenesis, as well as confirming the potential of the stickleback as a valid indicator species in biomonitoring programmes.

iv) Conclusion

The results of this *in vitro* study indicate that there is a small potential of oil pollutants in relevant concentrations to modulate the vitally important process of steroidogenesis in three-spined stickleback.

TF5 Morphine to codeine concentration ratio in blood and urine as a marker of illicit heroin use in forensic autopsy samples.

KONSTANTINOVA-LARSEN SV, NORMANN PT, ARNESTAD M, KARINEN R, CHRISTOPHERSEN AS, MØRLAND J.

Norwegian Institute of Public Health, Division of Forensic Medicine and Drug Abuse Research, P.O. Box 4404, Nydalen, 0403 Oslo, Norway; svetlana.konstantinova@fhi.no

A morphine to codeine ratio greater than unity ($M/C > 1$) has been suggested as an indicator of heroin use in living individuals. The aim of this study was to examine the morphine to codeine ratio in a large population ($N = 2438$) of forensically examined autopsy cases positive for 6-monoacetylmorphine (6-MAM) and/or morphine in blood and/or urine. Blood and urine concentrations of 6-MAM, morphine and codeine were examined using GC-MS and LC-MS/MS methods. In 6-MAM positive samples, the M/C ratio was greater than unity in 98% ($N = 917$) of the blood samples and 96% ($N = 665$) of the urine samples. Stratification of 6-MAM negative cases by M/C above or below unity revealed similarities in morphine and codeine concentrations in cases where $M/C > 1$ and 6-MAM positive cases. Median blood and urine morphine concentrations were 8-10 times greater than codeine for both groups. Similarly to 6-MAM positive cases, 25-44 year-old men prevailed in the $M/C > 1$ group. In comparison to cases where $M/C \leq 1$, the M/C ratio was a hundred times higher in both 6-MAM positive and $M/C > 1$ cases. The range of morphine concentration between the lowest and the highest quintile of codeine in $M/C > 1$ cases was similar to that in 6-MAM positive cases. This range was much higher than for $M/C \leq 1$ cases. Moreover, linear regression analyses, adjusted for age and gender, revealed a strong positive association between morphine and codeine in 6-MAM positive and $M/C > 1$ cases. The M/C ratio appeared to be a good marker of heroin use in post-mortem cases. Both blood and urine $M/C > 1$ can be used to separate heroin users from other cases positive for morphine and codeine.

TF6 Kartlegging av rusmiddelinntak hos unge voksne ved hjelp av analyse av hårprøver.

LUND HME, GJERDE H, CHRISTOPHERSEN AS

Divisjon for rettsmedisin og rusmiddelforskning, Nasjonalt folkehelseinstitutt, PB 4404 Nydalen, 0403 Oslo, e-post: hier@fhi.no

Problemstilling

Kartlegging og informasjon om rusmiddelbruk i den unge, voksne delen av befolkningen har tidligere vært gjort ved bruk av spørreskjema. De siste årene har deltakelsen falt dramatisk, og behov for andre metoder for å innhente informasjon har meldt seg. Denne studien ble utført for å studere rusmiddelinntak hos unge voksne i Norge, og for å undersøke om hårprøver kan benyttes

som kartleggingsmedium. Hår har tidligere vist seg å være en godt analysemedium for å påvise bruk av kokain, amfetamin og enkelte andre stoffer.

Materiale og metode

5 frisørsalonger i Sør-Norge ble rekruttert til å samle inn 40 hårprøver hver fra tilfeldig utvalgte kunder med anslått alder til å være mellom ca 18 og 40 år. Prøven ble samlet inn uten samtykke eller informasjon om kunden. Totalt ble 200 hårprøver samlet inn og analysert for virkestoffet i hasj, Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC), etylglukuronid (matabolitt av etanol), kotinin (metabolitt av nikotin), 4 opioider, 5 illegale stoffer i tillegg til THC, 8 benzodiazepiner, benzodiazepinmetabolitter og benzodiazepinliknende stoffer, karisoprodol og meprobamat. Studien var godkjent av REK.

Resultat

Positivt analysefunn i en hårprøve indikerer rusmiddelinntak, men kan ikke si noe nøyaktig om inntatt mengde. Måten hårprøvene ble samlet inn og analysert på kunne heller ikke si noe om tidspunkt for rusmiddelinntak. Totalt var 24 % av personene positive på ett eller flere stoff. Kotinin hadde høyest prevalens og ble funnet i 11.5 % av prøvene, og oksazepam, etylglukuronid og THC hadde nest høyest prevalens på 3 %. Prevalensen for positive funn av andre stoffer enn kontinin i prøvene var på 23.5 %. Illegale stoffer ble funnet i 5 % av prøvene. Dette er sannsynligvis en under-estimering, hovedsakelig fordi cannabis-stoffer bindes dårlig i hår.

Konklusjon

Totalt var omtrent 1/3 av prøvene positive på ett eller flere stoff. For å få informasjon om tidspunkt for stoffinntak burde det ha blitt registrert informasjon om hårlengde. Analyse av hårprøver kan være et godt supplement til spørreskjema og eventuelt urinprøve, men så ikke ut til å være godt egnet som generell metode for kartlegging av rusmiddelbruk i befolkningen.

TF7 Adverse effects in wild fish and model fish exposed to mixtures of environmental hazardous substances.

JAN L. LYCHE^{1*}, VIDAR BERG¹, ELISABETH LIE¹, RASOUL NOURIZADEH--LILLABADI¹, ADAM ZERIHUN², CAMILLA KARLSSON¹, JANNECHE UTNE SKÅRE^{1,2}, PETER ALESTRØM¹, ERIK ROPSTAD¹

¹ Norwegian School of Veterinary Science, ²National Veterinary Institute, Norway, ³Biokapital AS, Norway. Corresponding author*

Introduction: A variety of environmental pollutants have the potential to disrupt the endocrine systems of animals thereby inducing developmental and functional disorders in endocrine tissues and biological systems regulated by hormones. Adverse effects on reproduction, immune functions, behavior and endocrine signaling are reported in fish and mammals exposed to persistent organic pollutants (POPs).

Aim: To investigate potential adverse effects of POPs in aquatic environments.

Material and Methods: Toxic potency of natural mixtures of POPs was investigated in experimental models and field studies. The mixtures used in experiments were extracted from fish liver (fish liver oil).

Results: Increased prevalence of tuberculosis and diffuse pathology were observed in burbot (*Lota lota*) from Lake Mjøsa (polluted) but not in those from Lake Losna (background).

Mixtures extracted from burbot from both lakes caused precocious puberty, skewed sex ratios and reduced hatching rates in zebrafish. Histopathology resembling the lesions observed in burbot from Lake Mjøsa was observed in the exposed zebrafish.

Conclusion: Similar effects were documented in in wild fish (burbot) and model fish (zebrafish) exposed to the same mixture of POPs. The results raise the question whether environmental POPs represents a health risk to wildlife.

TF8 Biedød og plantevernmidler – er det en sammenheng?

NESBAKKEN S.

Mattilsynet, postboks 3, 1431 Ås. siri.nesbakken@mattilsynet.no

De siste årene har det vært rapportert flere tilfeller av biedød. Biene det gjelder er som regel honningbier, og i de senere år har fenomenet colony collapse disorder stadig vært omtalt i media. Colony collapse disorder skiller seg fra tidligere tilfeller av biedød ved at biene rett og slett forsvinner. Dette skjer raskt og påvirker et stort antall kuber. Så langt har det ikke vært noen tilfeller av colony collapse disorder i Norge, men det har vært rapportert blant annet i USA og i flere land i Europa. Bruk av plantevernmidler har blitt trukket frem som en mulig forklaring på biedøden. Ved godkjenning av plantevernmidler skal alltid effekter på miljøet undersøkes, deriblant effekter på bier. Laboratorietester for akutt og oral giftighet skal alltid utføres med mindre det er helt usannsynlig at bier kan komme i kontakt med plantevernmiddelet, og det kan også kreves forsøk i felt og egne tester for effekter på yngel. I disse testene blir blant annet effekter på dødelighet, atferd og yngelutvikling undersøkt. En gruppe plantevernmidler som har fått spesielt mye oppmerksomhet på grunn av giftigheten for bier er neonicotinoidene. Nikotin blir produsert av tobakksplanter nettopp for å holde insekter unna. Nikotin ble først brukt som plantevernmiddel på slutten av 1600-tallet. Nå er det hovedsakelig syntetiske fremstilte former for nikotin som brukes. Neonicotinoidene brytes sakte ned og kan bli i miljøet i flere år. Eksponering over tid kan føre til dødelighet i tillegg til å skade larver, skade immunsystemet til biene og kan ha reproduksjonsskadelige effekter på dronningen. Neonicotinoidet klotianidin har nylig blitt knyttet til omfattende død av bier i Slovenia, hvor maisfrø beiset med klotianidin forårsaket ødeleggelser av flere tusen bikuber. I Norge har vi skjerpet praksisen for import av denne typen såfrø, og har i det siste gitt avslag på flere søknader. Betyr dette at det er plantevernmidlene sin skyld at bier dør? Det finnes noen ulykkestilfeller som er forårsaket av plantevernmiddelbruk, men dette kan ikke alene forklare den kraftige nedgangen i biepopulasjonen. Mange forskere mener biedød mest sannsynlig skyldes en kombinasjon av årsaker. En teori er at når biene allerede er angrepet av virus og immunforsvaret er nedsatt så kan selv små mengder plantevernmidler få store konsekvenser for biebestanden.

TF9 Betydning av størrelse, sammensetning og produksjonsbatcher av silikapartikler for betennelsesresponser i epiteliale lungeceller.

SKULAND T, LÅG M, REFSNES M

*Avdeling for luftforurensning og støy, Nasjonalt Folkehelseinstitutt, Pb 4404, 0403 Oslo
tonje.skuland@fhi.no*

Innledning og problemstilling: Nanopartikler blir i dag brukt i mange forskjellige produkter fra mat, klær, medisiner til kosmetikk. Det er viktig å finne ut av om ”nanorevolusjonen” kan representere noe helseproblem, både i arbeidsmiljø og for forbrukere. Fra før har vi vist at silikananopartikler (SiNP) (50 nm) gir cytokinfrigjøring av IL-6 og IL-8 fra en lungeepitelcellelinje (BEAS-2B), og at dette involverer MAPKinasene p38 og JNK, samt NFκB systemet, foruten effekter via EGFR. Det synes å være en forskjell mellom umerkete SiNP og rodaminmerkede SiNP til å indusere IL-6 og IL-8.

I dette studiet ønsket vi å sammenligne nano- og submikrosilikapartiklers evne til å inducere inflammasjonsrelaterte cytokiner, samt å studere betydningen av batchforskjeller av nanopartiklene.

Metode: BEAS-2B celler ble eksponert for ulike batcher av umerkede SiNP (Si50-1, Si50-2) og rodaminmerkede SiNP (Si50R-1, Si50R-2) samt submikrosilikapartikler (Si500). ELISA analyse og Real Time PCR ble brukt for å undersøke henholdsvis cytokinutskillelse og mRNA-ekspresjon etter eksponering for de ulike silikapartiklene. Et Real Time PCR array bestående av 20 forskjellige inflammasjonsrelaterte gener ble brukt for å kunne undersøke om det var kvalitative og/eller kvantitative forskjeller mellom silikapartikler. Partiklene ble karakterisert ved størrelse, overflateareal og ladning vha dynamisk lysspredning (DLS), transmisjonselektronmikroskopi (TEM), single-point Brunauer, Emmett og Teller analyse (BET) og zetapotensialmålinger.

Resultater: Studien viste at det var batchforskjeller i evnen til å gi cytokinresponsen både mellom umerkede og rodaminmerkede silikananopartikler på protein- og mRNA-nivå. Partikkelkarakterisering viste også at det var batchforskjeller mellom umerkede og rodaminmerkede SiNP. På massebasis ga silikananopartikler (Si50-2) mye større cytokinrespons (IL-6, IL-8) enn submikrosilikapartikler (Si500). Relatert til partikkeloverflateareal var imidlertid Si50-2 og Si500 like potente. Real Time PCR Array viste kvalitative forskjeller i cytokinekspressjonsmønsteret mellom submikro- og nanopartikler, mellom rodamin merkede- og umerkede silikananopartikler, og til dels mellom ulike batcher av silikananopartikler.

Konklusjon: Det var til dels store batchforskjeller både mellom syntetisk lagde umerkede og rodamin merkede SiNP. Forskjellen kan skyldes partiklenes varierende størrelse og ladning. De observerte forskjellen mellom batcher vil være av betydning for risikoevaluering av syntetisk lagde nanopartikler.

Nanopartiklene var mer potente enn submikropartiklene mhp å inducere cytokinresponsen dersom partiklene sammenlignes på massebasis. Relatert til partikkeloverflateareal var det imidlertid ingen forskjell i partiklenes evne til å gi cytokinproduksjon. Overflatearealet av silikapartikler er derfor en viktig parameter for evnen til å gi IL-6 og IL-8 responser.

TF10 The nuclear receptor Steroid and Xenobiotic Receptor (SXR/PXR) as a target for persistent organic pollutants (POPs) and emerging contaminants in polar bear (*Ursus maritimus*) and zebrafish (*Danio rerio*).

RUSTEN M^{1,2}, LILLE-LANGØY R², MILNES M³, MALE R¹, BLUMBERG B⁴, GOLDSTONE JV⁵, STEGEMAN JJ⁵, GOKSØYR A^{2,*}.

¹Department of Molecular Biology & ²Department of Biology, University of Bergen, N-5020 Bergen, Norway; ³Mars Hill College, Asheville, North Carolina, USA; ⁴Department of Developmental and Cell Biology, University of California, Irvine, USA; ⁵Biology Dept., Woods Hole Institute of Oceanography, Massachusetts, USA.

*e-post: anders.goksoyr@bio.uib.no

Nuclear receptors (NRs) are ligand activated transcription factors that convert extracellular signals into transcriptional responses. In this project we have been focusing on the nuclear NR1I2 steroid and xenobiotic receptor (SXR), also known as pregnane X receptor (PXR), known to be involved in metabolism and elimination of both xenobiotics and endobiotics. SXR is activated by an unusually wide range of compounds and also exhibits large species differences in ligand specificity. We have cloned NR1I2-like genes from various chordate species, including Arctic and North Atlantic species such as the polar bear, glaucous gull, Atlantic cod, Atlantic salmon, zebrafish, and the tunicate *Oikopleura dioica*, as a basis for comparative functional studies of ligand specificity and target gene regulation.

Using the ligand binding domain (LBD) of SXR from zebrafish (*Danio rerio*) and polar bear (*Ursus maritimus*), we have established a system employing a SXR- ligand binding domain --GAL4-DNA binding domain fusion protein construct and the Gal4-UAS-promoter to drive a luciferase reporter

assay. In this system, we have tested the ability of a series of persistent organic pollutants, emerging contaminants, drugs and model compounds to activate this system in the different species and in comparison with the human SXR.

In zebrafish, different activation profiles were observed between three different strains of this model organism, indicating that care should be taken when interpreting results from this species.

The polar bear SXR ortholog appeared in general less responsive to activation by environmental contaminants compared to human SXR. However, certain exceptions to this rule were observed.

Since intraspecies (for zebrafish) and interspecies (for polar bear vs human) variations in SXR LBD sequences are minor, it would be interesting to investigate what factors determine these differences. Hence, a modeling approach has been initiated to find out where the determining residues are located. The study has been supported by a Norwegian Research Council grant, Environment 2015 project 181888.

TF11 Metakrylatmonomerer fra resinbaserte tannbehandlingsmaterialer: Effekter på primære epitelceller med fase I metabolsk aktivitet.

JAN TORE SAMUELSEN,

Postboks 3874 - Ullevål stadion, 0805 OSLO

jts@niom.no

En stor gruppe materialer som brukes til tannrestaureringer er basert på metakrylatmonomerer som polymeriseres i pasientens munn. Mesteparten av kunnskapen om toksiske effekter av disse resinbaserte tannrestaureringsmaterialer (i hovedsak tannfyllingsmaterialer og adhesiver) er basert på studier i cellelinjer. Det er vist at metakrylatmonomerer raskt danner addukt med cellulært glutation (GSH). GSH er viktig i cellers antioksidantforsvar, og med økende konsentrasjon metakrylatmonomer er det observert gradvis lavere nivå av GSH og øket nivå reaktive oksygen forbindelser (ROS) i eksponerte celler. Det er imidlertid også rapportert at cellelinjer eksponert for metakrylater påføres skader som ikke kan forklares med denne mekanismen.

Cellelinjer har ofte redusert nivå av fase I metabolisme enzymer (f.eks. CYP enzymer), og detoksifisering av fremmedstoffer skjer i hovedsak med fase II enzymer (som f.eks. glutation S-transferase). *In vivo* og i primærceller vil man derfor forvente høyere fase I aktivitet, noe som vanligvis resulterer i raskere fase II reaksjoner og detoksifisering. I studien som presenteres vises effekten av metakrylatmonomerer på primærkultur av type 2 celler fra rottelunge. Forventet resultat var at disse cellene skulle tåle høyere metakrylatkonsentrasjon enn det som tidligere er rapportert for cellelinjer. Studier med cellelinjer viser lite/ingen celledød etter 24 timers eksponering for opp til 5 mM 2-hydroksyetylmetakrylat (HEMA). I eksperimentet med primærceller viste nesten alle cellene typisk apoptotisk morfologi etter 6 timer med 1 mM HEMA. Dette kan skyldes at HEMA omdannes til en reaktiv metabolitt som ikke umiddelbart fjernes i disse cellene. For noen andre liknende stoffer (små/lipofile) er det rapportert en slik bioaktivering, som er katalysert av CYP2e1. En hemmer av CYP2e1 motvirket også den observerte effekten av HEMA i primærcelekkulturen.

Studien er et samarbeidsprosjekt mellom NIOM as og Avdeling for luftforurensing og støy ved Folkehelseinstituttet.

Frie foredrag basal farmakologi (BF)

BF1 Unraveling tight spatiotemporal regulation of cAMP-mediated inotropic effects using targeted FRET-based cAMP sensors.

DUGSTAD KS^{1,2}, ANDRESSEN KW^{1,2}, ARONSEN JM^{2,3}, SJAASTAD I^{2,3,4}, ZACCOLO M⁵ AND LEVY FO^{1,2}

¹ Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Oslo and Oslo University Hospital, Norway

² Center for Heart Failure Research and K.G. Jebsen Cardiac Research Centre, University of Oslo,

³ Institute for Experimental Medical Research, Faculty of Medicine, University of Oslo

⁴ Department of Cardiology, Oslo University Hospital, Oslo, Norway

⁵ Institute of Neuroscience & Psychology, Faculty of Biomedical & Life Sciences, University of Glasgow, United Kingdom.

k.s.dugstad@medisin.uio.no

Department of Pharmacology, University of Oslo, P.O.Box 1057 Blindern, 0316 Oslo, Norway

We have previously reported that an inotropic response (increase in contractility) to serotonin through 5-HT₄ receptors appears in the ventricle of failing rat and human hearts. The inotropic response is ~80% of that to β adrenergic receptor (β -AR) stimulation in heart failure, yet the increase in cAMP levels is only ~20% compared to β -AR stimulation in cardiomyocytes. EP prostanoid receptor stimulation, on the other hand, induces large increases in cAMP without eliciting an inotropic response. This indicates that cAMP produced through stimulation of a subset of β -AR and 5-HT₄ receptors is more tightly coupled to a cardiac inotropic response, e.g. through localization of the produced cAMP closer to the contractile apparatus.

Localized degradation of cAMP by phosphodiesterases (PDEs) with specific intracellular localization is likely a primary factor that confines compartmentation of cAMP signaling. We have previously found that cAMP produced following 5-HT₄ receptor stimulation is degraded by both PDE3 and PDE4, whereas the 5-HT₄-mediated inotropic response is primarily limited by PDE3.

In this study, we wanted to measure the local concentrations of cAMP and therefore utilized Fluorescence Resonance Energy Transfer (FRET)-based cAMP sensors specifically targeted to subcellular compartments. We show that 5-HT₄ and EP-prostanoid receptors increase cAMP in different compartments, whereas β -ARs increase both local and global levels of cAMP. The PDEs tightly regulating cAMP produced following 5-HT₄ receptor stimulation appears to be different compared to stimulation of β -AR. Thus, both production and degradation of cAMP regulating inotropic effects appears to be tightly controlled.

BF2 Ulike μ -opioide subreseptorer medierer den stimulerende- og smertestillende effekten av heroin, 6-monoacetylmorfin (6MAM) og morfin.

ERIKSEN GS, ANDERSEN JM, BOIX F, MØRLAND J

Divisjon for rettsstoksikologi og rusmiddelforskning, Nasjonalt folkehelseinstitutt, Pb. 4404 Nydalen, 0403 Oslo. guro.soe.eriksen@fhi.no

Problemstilling

Heroin og heroinmetabolittene 6-monoacetylmorfin (6MAM) og morfin er alle agonister for μ -opioidreseptoren. I motsetning til konvensjonelle μ -opioidreseptorantagonister som

naltrekson (NTX) har 3-metoksynaltrekson (3-MeONtx) vist å selektivt hemme den smertestillende effekten av heroin og 6MAM i gnagere, men ikke den av morfin. Det har derfor blitt foreslått at den smertestillende effekten av heroin og 6MAM medieres gjennom en μ -opioidsubreseptor forskjellig fra den som medierer den smertestillende effekten av morfin (Brown et al. 1997, FEBS Lett 412, 35-38; Walker et al. 1999, Eur J Pharmacol 383, 115-119). Om dette også gjelder for den avhengighetsskapende effekten til heroin og heroinmetabolittene er lite studert. I denne studien har vi derfor sammenlignet effektene av 3-MeONtx og NTX på den akutte stimulerende effekten som induseres av heroin, 6MAM og morfin i mus. Vi har i tillegg undersøkt farmakokinetikken til 3-MeONtx og NTX.

Metode

Lokomotorisk aktivitet hos C57BL/6J-Bom mus ble registrert automatisk i et aktivitetskammer. Musene ble habituert i aktivitetskammeret i 60 min før 3-MeONtx (0.5 mg/kg eller 2.5 mg/kg) eller NTX (0.05 mg/kg eller 0.5 mg/kg) ble gitt intraperitonealt (i.p.). Etter 15 min ble heroin, 6MAM eller morfin (5-50 μ mol/kg) gitt subkutant. Musene ble umiddelbart satt tilbake i det samme aktivitetskammeret som de var tilvent, og lokomotorisk aktivitet ble registrert i 5 timer. Konsentrasjonsprofilene til 3-MeONtx og NTX i musehjerne (etter 0.5 mg/kg i.p.) ble analysert (LC-MS/MS) i en egen forsøksserie.

Resultater

Både 3-MeONtx og NTX hemmet økningen i lokomotorisk aktivitet induert av heroin, 6-MAM og morfin, men hemmingen var kraftigst for morfin. Vi observerte ingen tydelige forskjeller mellom effektene av 3-MeONtx og NTX med hensyn på selektivitet. Administrering av 0.5 mg/kg 3-MeONtx og NTX ga tilsvarende konsentrasjonsprofiler for begge antagonistene med en rask økning i hjernekonsentrasjonen som halveres etter ca 30 min.

Konklusjon

På tross av tilsvarende konsentrasjonsprofiler for 3-MeONtx og NTX, viser vi i samsvar med tidligere studier at NTX er langt mer potent enn 3-MeONtx ettersom over 5x konsentrasjonen av NTX er nødvendig for å oppnå tilsvarende, effektiv hemming av lokomotorisk aktivitet. I motsetning til resultater fra ulike smertestudier viser vi at 3-MeONtx ikke selektivt hemmer lokomotorisk aktivitet induert av heroin og 6MAM versus morfin. Dette indikerer at de stimulerende, og sannsynligvis også de avhengighetsskapende, effektene til heroin, 6MAM og morfin medieres gjennom en populasjon av farmakologisk lignende μ -opioidreseptorer, og antyder at disse reseptorene har en farmakologisk profil som er forskjellig fra reseptorene som medierer den smertestillende effekten. Dette kan åpne muligheter for utvikling av smertestillende medikamenter uten avhengighetspotensial.

BF3 The role of inhibitory G-protein upon beta-adrenoceptor-mediated signaling and inotropic responses in the heart: Functional evidence of “tonic” G_i activation.

MELSOM CB^{1,2}, HUSSAIN RI^{1,2}, ARONSEN JM^{2,3}, SJAASTAD I^{2,3,4}, OSNES J-B^{1,2}, SKOMEDAL T^{1,2}, LEVY FO^{1,2} & KROBERT KA^{1,2}

¹Department of Pharmacology, University of Oslo and Oslo University Hospital, 0316 Oslo, Norway; ²K.G. Jebsen Cardiac Research Centre and Center for Heart Failure Research, University of Oslo, Oslo, Norway; ³Institute for Experimental Medical Research, Oslo Univ. Hospital, Univ. of Oslo, ⁴Department. of Cardiology, Oslo University Hospital Rikshospitalet, 0027 Oslo, Norway, k.a.krobert@medisin.uio.no

Purpose: Studies of inhibitory G-protein (Gi) regulation of beta-adrenoceptor-mediated inotropic responses (β AR-IR) in left ventricular myocardium by direct measurement of contractile force are lacking. Prior studies, primarily upon cardiomyocytes suggest that 1) increased Gi activity contributes to the reduced β AR-IR in failing heart and 2) β 2AR but not β 1ARs dually couple to both Gs and Gi, both findings that remain controversial. The objective of this study was to re-examine these findings using a model that directly measures changes in contractile force, and to relate β 1AR- and β 2AR-IR to activation of adenylyl cyclase (AC).

Methods: Contractility was measured *ex vivo* in left ventricular strips, cAMP accumulation was measured in whole ventricular cardiomyocytes from normal adult, sham-operated (sham) or rats with post-infarction heart failure (HF). Pretreatment with pertussis toxin (PTX) was used to inactivate Gi.

Results: The β 2AR-IR in sham and HF rat ventricle is modest (~10% above basal). β 2AR-IR was amplified by simultaneously inhibiting phosphodiesterases 3,4 (PDE3,4), whereby β 2AR-IR became comparable to β 1AR (~134 & 74% above basal in sham and HF, respectively). The inotropic response and AC activity evoked by either β 1AR or β 2AR was reduced ~50% in HF. PTX treatment did not restore the attenuated β 1AR- or β 2AR-IR (rather reduced both ~70%). PTX treatment increased both β 1- & β 2AR-evoked cAMP accumulation in normal but only restored β 2AR-evoked AC activity in HF to sham levels. However, PTX treatment increased the maximal β 2AR-IR in sham and HF only in the absence of prior PDE3,4 inhibition. Interestingly, simultaneous inhibition of PDE3,4 alone produced a large inotropic response (~75 & 25% above basal in sham and HF, respectively) only after PTX inactivation of Gi. The potency of agonists at β 1 & β 2ARs (with PDE3,4 inhibition) was increased in HF vs. sham (~1 & 0.5 log unit, respectively) and PTX treatment produced a similar shift in sham. In contrast, adrenaline potency at β 2ARs was not increased by PTX treatment when PDE3,4 was not inhibited.

Conclusions: These data suggest Gi inhibition exerted upon the β AR-IR is reduced in HF ventricle rather than enhanced. The appearance of a large ligand and receptor independent inotropic response revealed after PDE3,4 inhibition only when Gi is inactivated strongly supports the concept of "tonic" Gi inhibition upon AC. In light of this finding and our contrasting functional results with those observed in cardiomyocytes, indicates that the role of Gi in HF and whether β 2ARs directly couple to Gi merits further examination.

BF4 Prostaglandin E₁ Facilitates 5-HT₄ Serotonergic and Beta-adrenergic Receptor Mediated Inotropic Effects in Failing Human Heart.

RIISE J, ØRSTAVIK Ø, QVIGSTAD E, DAHL CP, OSNES JB, SKOMEDAL T, LEVY FO, KROBERT KA

Department of Pharmacology, University of Oslo and Oslo University Hospital, 0316 Oslo, Norway. E-mail: jon.riise@medisin.uio.no

Introduction and hypothesis: Prostaglandins have displayed both beneficial and detrimental effects in clinical studies in patients with severe heart failure. Prostaglandins are known to increase cardiac output, but the mechanism is not clarified. Here, we tested the hypothesis that prostaglandins can increase contractility in human heart by amplifying cAMP-dependent inotropic responses. **Methods and results:** Contractility was measured *ex vivo* in isolated left ventricular strips and phosphodiesterase (PDE) activity was measured in a PDE activity assay on homogenates from failing human left ventricles. PGE₁ (1 μ M) alone did not modify contractility, but given prior, amplified maximal serotonin (5-HT)-evoked (10 μ M) contractile responses mediated by 5-HT₄ receptors several-fold (24 \pm 7% with PGE₁ vs. 3 \pm 2% above basal

with 5-HT alone). The 5-HT₄-mediated inotropic response was amplified by the PDE3 inhibitor cilostamide and further amplified in combination with PGE₁ (26±6% vs. 56±12% above basal). PGE₁ reduced the time to reach 90% of both the maximal 5-HT- and isoprenaline-evoked inotropic response compared to 5-HT or isoprenaline alone. PGE₁ also reduced the time to reach 90% of both the maximal 5-HT- and isoprenaline-evoked inotropic response beyond that with cilostamide alone. PGE₁ did not modify PDE activity in the homogenate, either alone or when given simultaneously with PDE3 and/or PDE4 inhibitors. **Conclusion:** Our results show that PGE₁ can enhance cAMP-mediated responses in failing human left ventricle, through a mechanism independent of PDE inhibition. This effect of PGE₁ possibly contributes to the increase of cardiac output, independent of decreased afterload, observed after prostaglandin administration in humans.

BF5 Bisfosfonatrelatert kjevebensnekrose; europeiske og norske erfaringer.

SHARIKABAD MN, *Vitusapotek Bekkestua** e-post: m.n.sharikabad@medisin.uio.no *
Tidligere seniorrådgiver ved Statens legemiddelverk og deltager ved ekspertmøte om bisfosfonatrelatert kjevebensnekrose

Bakgrunn

Kjevebensnekrose er en sjelden men alvorlig og terapieresistent bivirkning ved bisfosfonatbehandling. Innsidensen ved oral bruk er lav og anslått til 1 pr 100 000, mens den er 0,8 -12 % ved intravenøst behandling av kreft.

Hensikt

Å formidle oppsummeringer og konklusjonene fra europeiske legemiddelmyndigheters eksperter og å presentere omfanget av bisfosfonatrelatert kjevebensnekrose rapportert i Norge og verden

Materiale og metoder

Artikkelen er basert på europeiske legemiddelmyndigheters ekspertmøtet i mars 2009, i tillegg til artikler fra et ikke-systematisk søk i PubMed. Bivirkningsdata ble skaffet fra Statens legemiddelverk og verdens helseorganisasjon pr 16. november 2010.

Resultater

Ekspertenes vurdering var at biologisk potens, administrasjonsrute og dose (enkel/kumulativ) av bisfosfonater er viktige risikofaktorer for bisfosfonatrelatert kjevebensnekrose. Dentale prosedyrer som tannekstraksjon og rotfylling, kjevebenkirurgi, intraorale traumer, preeksisterende dental og periodontal sykdom, glukokortikoidbruk, malign sykdom, stråling og genetiske faktorer er antakelig avgjørende predisponerende elementer.

Per 16. november 2010 var 52 bisfosfonatrelatert kjevebensnekrose meldt til den norske bivirkningsdatabasen; 34 etter behandling med intravenøst zoledronat og 18 etter peroralt alendronat, mens på verdens basis var det totalt 1954 tilfeller rapportert.

Konklusjon

Tannhelsen bør spesielt vurderes hos kreftpasienter tiltenkt intravenøs administrasjon av bisfosfonater men også hos andre pasienter med dårlig tannstatus. Dentale prosedyrer bør gjøres så konservativt som mulig hos risikopasienter. Det er viktig med god munnhygiene og jevnlig tannhelsesjekk. Tannlege/lege bør kontaktes ved uvanlige symptomer i munnhulen (smerter, hevelse og løse tenner).

BF6 Statins inhibit legumain expression, secretion and activity in mammalian cells.

SMITH R, SOLBERG R, TRAN AT, JACOBSEN LL, JOHANSEN HT

Department of Pharmaceutical Biosciences, School of Pharmacy, University of Oslo, PO Box 1068 Blindern, 0316 Oslo. robert.smith@farmasi.uio.no

Introduction

Statins are known to have pleiotropic effects in addition to their plasma cholesterol lowering potential. Patients treated with statins occasionally experience adverse effects, like muscle myopathy or even rhabdomyolysis. Recently, statin-treatment was shown to down-regulate the mRNA expression of the cysteine protease legumain in monocytes/macrophages. Legumain was first characterized in mammals in 1997. It belongs to the CD clan of cysteine proteases being primarily lysosomal but structurally related to the caspases and having substrate specificity towards peptide bonds carboxyterminally to asparagine. This substrate requirement is unusual and several hypotheses suggest regulatory functions of legumain. Legumain has been shown to be upregulated in various tumor cells, as well as in macrophages in unstable atherosclerotic plaques. Little is known about how legumain is regulated, and therefore, we have studied legumain expression, secretion and activity upon statin-treatment of various cell models important in or reflecting conditions like atherosclerosis, legumain-positive cancers and statin-induced myotoxicity, respectively.

Methods

M-CSF-differentiated human primary monocytes (macrophages) isolated from full blood, murine RAW 264.7 macrophages, monoclonal stably LGMN-transfected HEK (human embryonic kidney) 293 cells and primary human skeletal muscle cells were used as cell models. Legumain was analyzed using immunoblotting, ELISA, and activity measurements using a specific fluorogenic substrate. Also, cell viability was analyzed by MTS-measurements.

Results

Our results showed that statins (atorvastatin and simvastatin) reduced the expression of legumain after 24 hours in all cell models (IC_{50} ~ 17-54 μ M). Also, this inhibitory effect of statins was partly reversed by co-incubation with mevalonate indicating that the legumain inhibitory mechanism was only partly mediated through HMG-CoA reductase inhibition. Also, much of the expressed legumain in macrophages and legumain-overexpressed HEK293 cells was secreted as proform and high doses of statins reduced the secretion.

Conclusion

We suggest that some of the pleiotropic effects of statins in mammalian cells are due to the reduction in expression, activity and secretion of legumain. These effects could thus contribute to plaque stabilization, reduced invasive growth and reduced activation of other proenzymes. Further, since apoptotic mechanisms have been shown to participate in statin-induced myotoxicity, we suggest that the modulation of caspase-like proteases as described here could play a role in this adverse drug effect.

BF7 FRET-based evidence for ligand-independent preassociation of 5-HT₇ receptors and G_s - mapping of possible interaction domains.

ULSUND AH¹, HOMMERS L², LOHSE MJ², KROBERT KA¹, BÜNEMANN M^{2,3}, LEVY FO¹ AND ANDRESSEN KW¹

¹ *Department of Pharmacology, Center for Heart Failure Research and K.G. Jebsen Cardiac Research Centre, University of Oslo and Oslo University Hospital, P.O.Box 1057 Blindern, 0316 Oslo, Norway*

² *Institute of Pharmacology and Toxicology, University of Würzburg, Germany*

³ *Institute of Pharmacology and Clinical Pharmacy, University of Marburg, Germany*
kjetilwa@medisin.uio.no

How GPCRs, G proteins and effectors are structurally organized and whether their interaction is static or dynamic has received much attention. Our previous comparison of the G_s-coupled 5-HT₄ and 5-HT₇ serotonin receptors revealed fundamental differences in G protein activation. Whereas 5-HT₄ receptor function is consistent with collision coupling, the pharmacological properties of 5-HT₇ receptors best fit a model with receptor and G_s preassociated in the absence of ligand. To test if 5-HT₇ receptors preassociate with G_s, we used Fluorescence Resonance Energy Transfer (FRET) to compare the interaction between fluorescently labeled β₁ adrenergic, 5-HT₄ or 5-HT₇ receptors and G proteins. Agonist-activation of β₁ or 5-HT₄ receptors increased FRET. In contrast, 5-HT₇ receptor activation decreased FRET in a concentration-dependent manner. The dissociation of G protein from 5-HT₇ receptors had kinetics identical to G protein activation but slower than recruitment of G protein to β₁ receptors.

To identify the molecular determinants of the 5-HT₇ receptor responsible for the preassociation with G protein, we constructed a series of mutated and chimaeric receptors. Deletion of the third intracellular loop (ICL) and carboxy-tail did not inhibit preassociation with G protein. Constructing chimaeric 5-HT₇ receptors with different ICL's and carboxy-tails from the 5-HT₄ receptor revealed that a single ICL is not solely important for preassociation with G protein, but some of the ICLs might be important for the orientation of the G protein.

Taken together, there is a stable complex between 5-HT₇ receptors and G_s, but the molecular determinants responsible remain to be further elucidated.

BF8 Contractile support in heart failure – new ways and mechanisms.

ØRSTAVIK Ø^{1,2}, LEVY FO^{1,2}, SKOMEDAL T^{1,2}, OSNES JB^{1,2}, KROBERT K^{1,2}

¹*Department of Pharmacology, Faculty Division Rikshospitalet, University of Oslo, Norway*

²*Center for Heart Failure Research, Faculty of Medicine, University of Oslo, Norway.*

oivinator@studmed.uio.no

One aspect of pharmacological treatment of heart failure has been to improve contractility of the failing heart. However, such so-called inotropic treatments have generally failed and resulted in increased long-term mortality. These approaches have had in common that they increase contractility through the cAMP signalling system, which increases contractility through increased calcium handling and availability, which is energy expensive. This is thought to be a main reason for the failure of such treatment. For this reason new treatments aiming to provide contractile support while avoiding the detrimental effects seen with previous treatments have been long sought.

The contractile force of heart muscle can be increased in two general ways: 1) by increasing the amount of calcium made available to the contractile apparatus and, 2) by increasing the sensitivity to calcium. The pivotal difference between these mechanisms is their demand on oxygen consumption. The first results in large energy expenditure and waste resulting from increased pumping of calcium, as seen after β-adrenoceptor stimulation or phosphodiesterase (PDE) inhibition. Inotropic responses induced by increased calcium sensitivity, however, do not require this extra energy. This energy-neutral mechanism is of particular interest in heart failure, since the heart is already energy compromised. In this presentation we will discuss the clinical effects and mechanisms of three drugs claiming to achieve this goal: the "calcium sensitisers" levosimendan and EMD 57033 and the novel "myosin activator" omecamtiv mecarbil.

In addition, we will present data indicating that levosimendan is primarily a phosphodiesterase inhibitor. If this holds true, the clinical use of levosimendan will have to be reevaluated.

Frie foredrag – klinisk farmakologi (KF)

KF1 The interaction between warfarin and simvastatin is more pronounced in patients carrying the CYP2C9*3 allele.

ANDERSSON ML, ELIASSON E, LINDH JD

Marine Andersson, Dept Clinical Pharmacology, Karolinska Institutet, C1:68, SE-14186 Stockholm, marine.andersson@ki.se

Introduction

Simvastatin interacts with warfarin, but the strength of the interaction varies between individual patients. We investigated whether common CYP2C9 polymorphisms (*2 and *3) increase the magnitude of the drug-drug interaction.

Methods

Log-transformed warfarin doses were analysed in 1151 genotyped patients included in the Warfarin Genetics study, after exclusion of patients treated with interacting drugs other than simvastatin. Doses were compared between users and non-users of simvastatin by t-test and in a multivariable regression controlling for sex and age.

Results

Overall, statin treatment was associated with an 8% reduction in warfarin dose requirements ($p=0.028$). However, the reduction was larger in carriers of the CYP2C9*3 allele (29%, $p=0.004$) compared to non-carriers (5%, $p=0.197$). In the regression model, the magnitude of the simvastatin-warfarin interaction was significantly influenced by CYP2C9*3 ($p=0.002$ for genotype-simvastatin interaction). After correction for age and sex, simvastatin had no influence on the warfarin dose in patients lacking the CYP2C9*3 allele, while it reduced the warfarin dose by 25 % in CYP2C9*3 heterozygotes and by 43 % in CYP2C9*3 homozygotes. The CYP2C9*2 polymorphism had no influence on the interaction between simvastatin and warfarin.

Conclusion

The magnitude of the interaction between simvastatin and warfarin was significantly larger among subjects carrying the CYP2C9*3 allele. A potential explanation for this finding could be that differential effects of the polymorphisms on the affinities for simvastatin and S-warfarin, increasing the risk of a competitive inhibition.

KF2 Improved patient safety with new drug packaging design.

BAKKE LW, ENDESTAD T, MADSEN S, HORTEMO S

Norwegian Medicines Agency and *Institute of Psychology, University of Oslo, Postboks 1094, Blindern, 0317 Oslo, Norway*

l.a.w.bakke@psykologi.uio.no

Background: Automatic generic substitution is standard in many countries. The main problem with generic substitution is patient compliance. Research shows that approximately 5% of Norwegians and 10% of immigrants use both the original and generic drugs. It has been suggested that improved packaging design could decrease patient drug errors.

Aim: The aim of this study was to test if a new standardized drug packaging design could improve recognition and discrimination.

Methods: A mental rotation test, a validated cognitive test used to measure recognition and discrimination performance, was carried out on 30 older people (69-86 years, mean 75.9) and 29 students (18-38 years, mean 25.9). We measured the ability of participants to decide whether drug packages contained the same active ingredient or not, depending on packaging design. In the new standardized design, the active ingredient was prominently displayed in the upper right hand corner of the package.

Results: The important measures in a mental rotation task are accuracy (percent correct answers) and reaction time. The results are summarized in the table:

Group/Test	Original design (mean)	Improved design (mean)	P value
Old /Accuracy (%)	59	82	<0.001
Young /Accuracy (%)	79	94	<0.001
All / Reaction Time (ms)	1134	1005	<0.001

Conclusions: Our study, the first to evaluate a new standardized design of drug packaging, shows that recognition and discrimination are significantly improved compared to manufacturers' original design. Our findings suggest that a standardized design may increase patient compliance and safety and should be tested in a clinical setting.

KF3 Immundepende behandling hos transplanterte: utvikling av molekulære responsmarkører som kan bidra til individualisert farmakoterapi.

BERG C,^{1,3} VETHE NT,¹ BREMER S,¹ PHAM L,^{1,3} BERGAN S^{2,3}

¹Avd. for medisinsk biokjemi og ²Avd. for farmakologi, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet; ³Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo

Enhet for farmakologi, Avd. for medisinsk biokjemi, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet, 0027 Oslo E-post: bchris@ous-hf.no

Problemstilling: Transplanterte pasienter bruker kombinasjoner av immundepende legemidler for å hindre avstøtningsepisoder. På grunn av store farmakokinetiske forskjeller mellom pasientene styres den immundepende behandlingen vanligvis ved å måle legemiddelnivåene i blod eller plasma. Det er i tillegg vist individuelle variasjoner i den molekulære respons på legemidlene. Formålet med dette prosjektet er å etablere metoder for kvantifisering av biomolekulære markører som kan predikere klinisk effekt av immundepende legemidler, og som videre kan brukes til å individualisere legemiddelbehandlingen hos transplanterte. I tillegg skal metodene kunne brukes som farmakodynamiske forskningsmodeller *ex vivo*.

Metode: Ulike prinsipper for *ex vivo* immunaktivering av lymfocytter ble testet ut. Fullblod og isolerte mononukleære celler (PBMC) ble aktivert med kombinasjoner av mitogenene phytohemagglutinin (PHA-L), phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) og ionomycin. Isolerte CD4⁺ celler (T-celler) ble aktivert med antistoffer mot CD3- og CD28-reseptorene. Cellene ble inkubert inntil 72 timer. Lymfocytters aktiveringsgrad ble kvantifisert etter tilsetning av formazansaltet WST-1. Andre biomarkører som ble undersøkt var induert nivå av purinbaser, aktivitet av inosinmonofosfat dehydrogenase (IMPDH) og utskillelse av cytokiner. Videre

skal det undersøkes hvordan aktiveringsgraden og biomarkørene påvirkes av ulike konsentrasjoner immundempende legemidler. Biomarkørene skal benyttes i en pilotstudie med blodprøver fra 30 nyretransplanterte pasienter.

Resultater: Fullblod tilsatt mitogener viste tegn til hemolyse under inkubering, noe som vanskeliggjorde gradientsentrifugering og isolering av PBMC i etterkant. Dette medførte at analyse av purinbaser og IMPDH-aktivitet etter stimulering i fullblod ikke ga reproducerbare resultater. PMA og ionomycin var best egnet som stimulanter for isolerte PBMC med inkuberingstid på 72 timer og en cellekonsentrasjon på 400 000 celler/mL. *Ex vivo*-aktiverte PBMC og CD4⁺ celler viste 3-6 ganger økt metabolsk aktivitet (WST-1) og 10 og 20 ganger økte nivåer av henholdsvis purinbaser og IMPDH-aktivitet. PBMC ble valgt som celletype på grunn av enklere isoleringsprosess og høyere celleutbytte. Det var mulig å erstatte kalveserum i inkuberingsmediet med heparin-plasma fra klinisk prøve. Preliminære data viser at man kan måle nedsatt aktiveringsgrad i lymfocytter som eksponeres for immundempende legemidler.

Konklusjoner: Isolerte lymfocytter som ble stimulert *ex vivo* av PMA og ionomycin i 72 timer, viste betydelig økt metabolsk aktivitet, samt kraftig forhøyede nivåer av purinbaser og IMPDH-aktivitet. Lymfocyttenes utskillelse av cytokiner vil også bli analysert. Det skal kartlegges hvordan de ulike biomarkørene påvirkes av immundempende legemidler som vanligvis brukes av transplanterte. Videre skal det undersøkes hvordan biomarkørene egner seg til å predikere klinisk immundempende effekt hos nyretransplanterte.

KF4 Gravide overvurderer risiko i forbindelse med eksponeringer stort, men undervurderer «bakgrunnsrisikoen».

HAVNEN GC^{1,2}, OLSEN A-C², ANDREW E¹, NORDENG H²

¹Giftinformasjonen, Helsedirektoratet, Postboks 7000 St. Olavs plass, 0130 Oslo

² Avd. for farmasi, Farmasøytisk institutt, UiO, Postboks 1068, Blindern, 0316 Oslo

gch@helsedir.no

Problemstilling

Fosterskader er et alvorlig verdensomspennende problem. Alvorlige misdannelser forekommer hos rundt 3 prosent av alle nyfødte barn. Denne verdien kalles for «bakgrunnsrisiko». I de klart fleste tilfellene er årsaken til misdannelsene ukjente. Etter thalidomid-skandalen i 1960-årene ble både fagfolk og allmennheten oppmerksomme på at legemidler og kjemikalier kunne ha fosterskadelige effekter. Imidlertid førte dette også til at en rekke ufarlige eksponeringer ble tillagt teratogene egenskaper. Det er anslått at legemidler og kjemikalier kun er ansvarlig for en svært liten andel av fosterskadene. Hensikten med denne pågående studien er å kartlegge hvordan gravide oppfatter risiko for skadelig effekt hos barnet i forbindelse med eksponeringer under svangerskapet.

Metode

Studiepopulasjonen består av gravide som ringer Giftinformasjonens rådgivningstelefon angående eksponeringer under graviditet. Før rådgivning scorer kvinnene sin egen oppfatning om hvor stor risikoen er for at den gitte eksponeringen kan ha en skadelig effekt hos barnet deres (skala 0-10). De blir samtidig spurt om hvor stor de tror bakgrunnsrisikoen er i trygge, normale omgivelser. Etter litteratursøk og rådgivning scorer rådgivende vaktpersonalet sin egen oppfatning av eventuell økt risiko for skadelig effekt (skala 0-100 %).

Resultater

I perioden mai til desember 2011 er 65 gravide inkludert i studien. I alt 19 av 65 kvinner anså at risiko for barnet deres var ≥ 5 (skala 0-10). I 15 av disse 19 henvendelsene vurderte vaktpersonalet at eksponeringen ikke innebar noen som helst risiko. Kun i én henvendelse (av 65) anså vaktpersonalet at risikoen for skadelig effekt var økt med over 1 %. Hele 27 kvinner anså at bakgrunnsrisikoen for å få et barn med misdannelse etter et svangerskap i sunne omgivelser lå i intervallet 0-1 %.

Konklusjoner

De foreløpige dataene fra studien tyder på at gravide overvurderer risikoen ved ulike eksponeringer samtidig som de i liten grad er kjent med den risikoen som er til stede ved et hvert svangerskap. Vi vet ikke hvor mange kvinner som velger å ta abort pga av en overestimert risiko. Det er ikke mulig å garantere et risikofritt svangerskap. En utbredt holdning om at misdannelser skyldes legemidler og kjemikalier kan bidra ubegrunnet skyldfølelse og selvransakelse hos kvinnene og familiene som får et barn med en medfødt misdannelse.

Vi håper at resultatene fra denne pågående studien skal bidra til at helsepersonell og fagfolk blir mer oppmerksomme på hvordan de bør tilpasse og formidle informasjonen til gravide og ammende.

KF5 Blodplateaktivering etter *in vivo* inntak av ibuprofen, paracetamol eller kombinasjonen.

HOLTHE M.R. *, LYNGSTAD G. #, LYBERG T. ** *Kompetansesenter for klinisk forskning, Oslo universitetssykehus, Ullevål. #Seksjon for odontologisk farmakologi og farmakoterapi, UiO. Mail: m.r.holthe@medisin.uio.no.*

Problemstilling. Blodplater, de minste cellene i sirkulasjon i blodbanen, er sentrale aktører for å reparere skader i karveggen og viktig for å aktivere koagulasjonssystemet. Ved mange sykdomstilstander vil blodplatene være aktivert, noe som gir en øket tendens til adhesjon/aggregering og dermed trombedannelse med tiltetting av blodårer som følge. Vi ønsket å undersøke om de reseptfrie smertestillende medikamentene ibuprofen, paracetamol og kombinasjonen påvirker blodplateaktivering det første døgnet etter inntak. Vi målte blodplatenes uttrykk av P-selektin (CD62P) på overflaten som aktiveringsmarkør, i tillegg vil blodplatene ved aktivering danne plate-plateaggregater og også kunne snøre av mikropartikler (partikler mindre enn 1 μm i størrelse som består av platemembran og cytoplasma).

Metode. Vi har undersøkt P-selektin på plater etter peroralt inntak av ibuprofen (1200mg), paracetamol (1000mg) og begge i kombinasjon (400mg+1000 mg). Vi har videre sett på om det er forandring i forholdet mellom platemikropartikler- frie plater og plate-plateaggregater det første døgnet etter inntak av disse medikamentene. I tillegg har vi undersøkt hvordan medikamentene påvirker platenes evne til å reagere på agonister som adenosindifosfat (ADP) og arakidonsyre (AA). Dette er gjort på blod fra 7 friske frivillige forsøkspersoner og prøvene er analysert ved bruk av flow cytometri og spesifikke antistoffer mot P-selektin og CD61 (platemarkører).

Resultater. Ibuprofen ga nedsatt reaksjon på ADP- og AA- stimulering allerede ½ time etter inntak av medikamentet, målt som andel plater som uttrykte P-selektin. Paracetamol ga også nedsatt reaksjon på ADP- og AA-stimulering etter ½ time, men effekten på AA-stimulering ble ytterligere nedsatt med maksimal effekt etter 2 timer, målt som uttrykk av P-selektin. Ved samtidig inntak av ibuprofen og paracetamol var det maksimal effekt på ADP- og AA-stimulering etter ½ time, men ingen ytterligere effekt ved 2 timer. Det var ingen forandring i fordelingen mellom mikropartikler - frie plater – plate-plateaggregater etter inntak av ibuprofen eller paracetamol alene eller begge samtidig; etter samtidig stimulering med ADP eller AA.

Diskusjon/konklusjon. Både ibuprofen og paracetamol ga en hemmende effekt på stimulering av blodplatene med ADP og AA allerede en ½ time etter inntak. P-selektin som uttrykkes på overflaten av platene var nedsatt i to timer etter paracetamolinntak og ved samtidig inntak av ibuprofen. Dette viser at reseptfrie smertestillende medikamenter kan ha en effekt på blodplatenes evne til å reparere skader i karveggen og bør brukes med forsiktighet ved samtidig bruk av blodplatehemmer/koagulasjonshemmere ved for eksempel hjerte/kar-lidelser.

KF6 Forekomst av CYP2C19-mutasjoner ved dødelige karisoprodolforgiftninger.

HØISETH G, MAJID U, MØRLAND J, BRAMNESS J, MOLDEN E

Senter for psykofarmakologi, Forskningsveien 7, 0319 Vinderen. gudrun.hoiseth@diakonsyk.no

Problemstilling

Legemiddelet karisoprodol (Somadril) var tidligere mye brukt i Norge og det er vist at stoffet har resultert i både dødelige og ikke-dødelige overdoser. Karisoprodol omdannes nesten utelukkende av enzymet CYP2C19 til meprobamat, som er en aktiv og potensielt toksisk metabolitt. Langsom metabolisme i dette enzymet gir høyere konsentrasjoner av modersubstans, mens rask metabolisme gir mer eksponering for metabolitten. Denne studien undersøkte forekomst av CYP2C19-mutasjoner som gir henholdsvis normal, defekt og økt enzymaktivitet, hos personer døde av karisoprodolforgiftning.

Metode

Allerfrekvenser ble sammenlignet mellom studiegruppen (n=75, karisoprodoldødsfall) og to kontrollgrupper. Den ene kontrollgruppen (n=38) besto av dødsfall der karisoprodol ble påvist, men forgiftning ikke var dødsårsaken, mens den andre kontrollgruppen (n=185) var hentet fra normalbefolkningen.

Resultater

Det var ingen forskjell i frekvensen av alleler som koder for normal, defekt eller økt aktivitet i CYP2C19-enzymet mellom karisoprodoldødsfall og kontrollgruppene ($p > 0.05$). Ingen signifikant forskjell i konsentrasjoner av karisoprodol eller meprobamat ble funnet mellom de forskjellige genotype-gruppene.

Konklusjon

Denne studien indikerer at CYP2C19-genotype ikke er relevant for dødeligheten av karisoprodol. Andre faktorer, som dynamiske interaksjoner med andre legemidler, spiller sannsynligvis en viktigere årsak ved dødelige forgiftninger.

KF7 Pharmacodynamic monitoring of calcineurin inhibitor therapy in renal allograft recipients.

PHAM L^{1,3}, BREMER S¹, VETHE NT¹, BERG C^{1,3}, BERGAN S^{2,3}

¹Department of Medical Biochemistry and ²Department of Pharmacology, Oslo University Hospital, Rikshospitalet, 0424 Oslo

³School of Pharmacy, University of Oslo, 0316 Oslo

Email: lenpha@ous-hf.no

Background and objectives:

Calcineurin inhibitors (CNIs) are widely used in organ transplantation. CNIs have a narrow therapeutic window and regular drug monitoring is necessary to balance sufficient efficacy with minimal toxicity. Until now, the monitoring has mainly been based on measurements of drug concentrations. However, pharmacokinetic measurements do not necessarily reflect the CNI effect on immune cells. Despite therapeutic drug monitoring, patients still suffer from acute or chronic rejection and CNI toxicity during CNI therapy. Currently, a new quantitative

analysis of gene expression has been employed to calculate the inhibition of the transcription of nuclear factor of activated T-cells (NFAT)-regulated genes in peripheral blood. The objective of the project was to develop an assay to examine pharmacodynamic biomarkers of CNI response in blood samples from renal transplant recipients.

Materials and methods:

Heparinized peripheral whole blood with and without CNI was stimulated with phorbol-12-myristate-13-acetate (PMA) and ionomycin for up to 72 hours at 37°C. Total RNA was isolated with the automated MagNA Pure LC instrument and reverse-transcribed using first-strand cDNA synthesis kit (Roche). The expression of the NFAT-regulated genes *interleukin-2 (IL2)*, *interferon- γ (IFNG)* and *granulocyte-monocyte colony-stimulating factor (CSF2)* was determined by real-time PCR on the LightCycler® 480 instrument (Roche). The calculations include normalization to the expression of three reference genes (*ALAS1*, *B2M* and *RP-L13A*) and PCR efficiency correction. Primers and hybridization probes were designed using LC Probe Design 2 and OLIGO software.

Results:

Sequencing, gel electrophoresis and SYBR Green I analysis demonstrated selective amplification of the three target genes. Standard curves were linear over a dynamic range corresponding to starting concentrations of 10^7 to 100 cDNA templates per reaction. A three-hour incubation step of whole blood with PMA and ionomycin resulted in 100-fold, 1000-fold and 2-fold increases of *IL2*-, *IFNG*- and *CSF2*-expression, respectively.

Conclusions:

Several studies support the potential of NFAT-regulated gene expression as a pharmacodynamic tool for further individualization and improvement of CNIs therapy. A reverse transcription and real-time PCR assay was developed and validated to determine *IL2*, *IFNG* and *CSF2* gene expressions in whole blood samples. Further data on the expression response of NFAT-regulated genes during CNI exposure will be presented.

KF8 Endomyocardial, intracellular T-lymphocyte and whole blood concentrations of cyclosporine A in heart transplant recipients.

ROBERTSEN I, NÆSS N K, FALCK P, CHRISTENSEN H, ANDREASSEN A K, GULLESTAD L AND ÅSBERG A

Department of Pharmaceutical Biosciences, School of Pharmacy, University of Oslo. PO 1068 Blindern, 0316 Oslo. ida.robertsen@farmasi.uio.no

Introduction

In the early phases following heart transplantation a main challenge is to reduce the impact of acute rejections. Intracellular CsA concentration monitoring seems to have a potential as a semi invasive method for prediction of acute rejection episodes. In the present study we investigated intracellular CsA concentrations in isolated T-lymphocytes from heart transplant recipients in order to further investigate intracellular monitoring as a potential TDM tool. In addition, concentration of CsA and its metabolites in endomyocardial biopsies were measured to elucidate the association between local CsA concentration and rejection episodes or side effects.

Methods

Ten heart transplant recipients (8 men and 2 women) with a mean age of 52 ± 12 years on CsA-based immunosuppression were enrolled in this prospective single-center pilot study. Blood samples were obtained twice weekly initially, and thereafter weekly samples were drawn for up to 12 weeks. One of the biopsies taken routinely during follow-up was allocated to this study. The blood samples were analyzed for both whole blood and intralymphocyte CsA concentration with a validated high-performance liquid chromatography-tandem mass

spectrometry method. The endomyocardial biopsies were homogenized with an automated tissue homogenizer Precellys® 24 and analyzed with Aquity ultra performance liquid chromatography™ (UPLC) connected to a Micromass Quattro micro™ triple quadrupole mass spectrometry (MS) detector.

Results and conclusions

The main finding of the present study was that there is no correlation between CsA concentrations in whole blood, T-lymphocyte or endomyocardial tissue. The intralymphocyte concentration of CsA in the patients experiencing rejection was not lower than in the control group. However, the fact that only 3 patients experienced acute rejection episodes severely limits the conclusion that can be drawn from the present study and a correlation between a low intracellular concentration of CsA and rejection episodes can therefore not be ruled out. The determination of CsA concentration in endomyocardial biopsies did not show any association between local CsA concentration and rejection episodes or side-effects. However, a new and precise analytical method to quantify low levels of CsA in endomyocardial biopsies was developed and this method could be valuable in future studies of CsA effects in heart transplant recipients.

KF9 Beskrivende undersøkelse av farmakokinetiske, farmakodynamiske og farmakogenomiske forhold ved glukokortikoider hos barn som behandles for ALL (akutt lymfatisk leukemi) samt nyretransplanterte barn (Glucomix).

SKAUBY, RKH¹, SÆVES I, BERGAN S

Avd. for Medisinsk Biokjemi og Avd. for Farmakologi Oslo Universitetssykehus-Rikshospitalet

E-mail: ragnhild.heier.skauby@ous.no

i) Problemstilling : Formålet med studien er å beskrive farmakokinetiske, farmakodynamiske og farmakogenetiske forhold ved glukokortikoider hos barn som behandles for ALL (akutt lymfatisk leukemi) samt hos nyretransplanterte barn. I et lengre perspektiv vil endelig målsetning være å dosere glukokortikoider individuelt, slik at tilsiktet effekt av legemiddelet beholdes med et minimum av bivirkninger. Dette er spesielt viktig hos barn, idet glukokortikoiders bivirkninger bl.a rammer lengdevekst, omsetning av benvev og nevropsykologisk utvikling.

ii) Metode: Dette er en deskriptiv, åpen, prospektiv, ikke-randomisert studie uten intervensjon. Det er tatt blodprøver av deltagerne rett før oppstart med prednisolonbehandling, ved 4 utvalgte dager i løpet av de påfølgende 4 uker, samt ved 3 mndr og 12 mndr kontroll. På disse 6 prøvedagene er det tatt blodprøver fordelt gjennom et doseintervall. Glukokortikoidene prednisolon og prednison samt kortisol – kortison er analysert med en analysemetode basert på LC-MS/MS. Glukokortikoidenes farmakokinetikk er karakterisert, med spesielt henblikk på sammenhengen mellom aktive og inaktive former (kortisol/kortison, prednisolon/prednison). Prøvene vil senere bli analysert med henblikk på eventuelle genetiske polymorfismer i HSD11B1, HSD11B2, glukokortikoidreseptor, *CYP3A4*, *CYP3A5* samt *ABCB1*. Pasientenes kroppssammensetning og bentetthet er målt vha DEXA måling (dual X-ray absorptiometry) ved tre anledninger: umiddelbart før oppstart behandling, og deretter ved 3 og 12 mndr. Formålet med studien er å kartlegge evt intra og inter – individuell variasjon i glukokortikoidenes farmakokinetikk i studiepopulasjonen. En ønsker å undersøke i hvilken grad genetisk variasjon (polymorfismer) i HSD11B og glukokortikoidreseptor bidrar til den inter-individuelle variasjonen, og hvorvidt det finnes en assosiasjon mellom variasjoner i glukokortikoiders farmakokinetikk/dynamikk/genomikk og observert bivirkningsprofil.

iii) Resultater :

Farmakokinetikk og og resultater fra bentetthetsmålinger fra de 10 første deltagerne i studien vil bli presentert. Målt ratio prednisolon/prednison hos studiepopulasjonen sammenlignes med ratio prednisolon/prednison fra en pilotstudie av glukokortikoiders farmakokinetikk hos friske, frivillige voksne.

iv) Konklusjoner: Preliminære resultater antyder at det er både en intra-individuell og inter-individuell variasjon i glukokortikoidenes farmakokinetikk i induksjonsfasen hos barn som behandles for ALL samt hos nyretransplanterte barn de første uker etter transplantasjon. I tillegg synes det å være en forskjell i ratio prednisolon/prednison mellom studiepopulasjonen og friske, frivillige voksne.

KF10 Koma etter inntak av ukjent planterot – utilsiktet antikolinerg forgiftning.

SPILLUM BJ, TOSTERUD M, NILSSEN D, PAULSEN BS, JACOBSEN D. *Barbro Spillum, Giftinformasjonen, Helsedirektoratet, pb 7000, St. Olav plass, 0130 Oslo, bas@helsedir.no*

Problemstilling

Det er generelt utfordrende å bestemme diagnosen og gi riktig behandling når forgiftningspasienten er bevisstløs ved innkomst til sykehus. God informasjon om hendelsesforløp og utelukkelse av differensialdiagnoser er da viktig. Dette kaset beskriver klinisk oppfølging av en komatøs pasient, utilsiktet forgiftet med en antikolinerg planterot. Videre identifikasjon av planten ble initiert og inkluderte analyse av roten og artsbestemmelse av planten påfølgende vår.

Kasus

En ellers frisk mann på 72 år uten terapeutisk medisinerer blir funnet komatøs hjemme i en stol. 90 minutter tidligere hadde han gravd opp og ryddet vekk hageplanter og ugress i hagen. Ved innkomst hadde pasienten en Glasgow Coma Scale (GCS) på 5, responderte på smertestimuli og hadde spontane rykninger i ekstremitetene. Han var sirkulatorisk og respiratorisk stabil med et blodtrykk på 140/80 mmHg og en puls på 109 slag/minutt. Elektrokardiogram (EKG) og standard blodprøver var normale. Pasienten hadde mydriasis og pupillene var lysstive. Nevrologiske undersøkelser indikerte en annen diagnose enn hjerneslag. Pårørende hadde med seg en bit av en planterot. Det var ikke noe ytterligere plantemateriale å hente fra hagen til videre identifikasjon.

Pårørende forklarte at han hadde spist en bit av en planterot for å demonstrere hvordan folk livnærte seg av planter i gamle dager. Giftinformasjonen ble konsultert for råd og diskusjon. Identifikasjon av planteroten ble initiert ved at Giftinformasjonen fikk tilsendt et bilde av roten, senere hele roten. Pasient fikk 2 mg fysostigmin intrevenøst som antidot med umiddelbar bedring i bevissthetsgraden. To timer senere utviklet pasienten hallusinasjoner og tiltagende koma. Gjentatt administrering av 2 mg fysostigmin ble nødvendig (totalt 4 doser). Pasienten ble observert 12 timer etter siste dose antidot og utskrevet i god allmenntilstand. Forsøk på å identifisere roten via utseende førte ikke fram til bestemmelse av plantearten. Giftinformasjonen fikk i samarbeid med Farmasøytisk institutt i Oslo utført tynnsjikt-kromatografi (TLC) av planteroten, som viste innhold av antikolinerge alkaloider, men indikerte en annen plante enn *Atropa belladonnae*. Gasskromatografi-massespekrometri (GC-MS) bekreftet innhold av hyoscyamin og scopolamin. Påfølgende vår fikk Giftinformasjonen fotografere planten som vokste opp på samme sted i hagen til pasienten. Planten ble via bilder identifisert av botanikere i Kew Gardens i London som *Scopolia*

carniolia. Planten har ikke noe godt kjent norsk navn, men har et gammelt kallenavn som er ”galneurt”.

Konklusjoner

Antikolinerg planteforgiftning bør vurderes som en differensialdiagnose hos pasienter med koma av ukjent opprinnelse. Både de kliniske tegnene og anamnesen indikerte antikolinerg forgiftningsklinikk hos denne pasienten. Andre diagnoser som hjerneslag ble utelukket. Analyse av planteroten bekreftet innhold av de antikolinerge alkaloidene hyoscyamin og scopolamin. Våren etter vokste planten opp igjen og ble identifisert som *Scopolia carnolia*.

POSTERE

TP = Toksikologi

BP = Basal farmakologi

KP = Klinisk farmakologi

Toksikologi

10 postere er plassert innen toksikologi. Disse skal henges opp på anvist plass i **glasshallen for konferanseavdelingen**. Skilt er merket med TOX1 til TOX9.

Postervisningen ledes av: Johan Øvrevik

Basal farmakologi

15 postere er meldt inn innen basal farmakologi. Disse skal henges opp på anvist plass på skillevegger **bak i Beitohallen**. Merket med skilt fra BF1 til BF15.

Postervisningen ledes av: Laila Sortvik Nilssen

Klinisk farmakologi

8 postere er meldt inn innen klinisk farmakologi. Disse skal henges opp på anvist plass på skillevegger **langs veggen i Beitohallen**. Merket med skilt fra KF1 til KF8.

Postervisningen ledes av: Stein Bergan

Hver poster får plass tilsvarende en plakat på rundt 80 x 120 cm (bredde x høyde). Alle postere må henges opp med tape. Tape vil bli lagt ut ved merkede plasser.

Presentasjon

1) 3-minutters poengtert presentasjon av posteren.

Dette er markedsføring av posterens budskap. Pek på hovedpoengene og få frem:

- Hva posteren dreier seg om.
- Problemstillingen.
- Hvordan studien er utført.
- Hovedfunn.
- Hovedkonklusjon.

Ta opp hovedtrekkene og unngå detaljer. Dette er ikke et vanlig foredrag og målet er at tilskuerne skal få lyst til å studere posteren nærmere etterpå.

2) Ledet diskusjon/spørsmål/svar - så lenge diskusjonslederen tillater (ca 3 min).

3) Fri posterdiskusjon - når alle posterne er gjennomgått.

Her går man tilbake til de enkelte posterne og utfolder seg sammen med spesielt interesserte.

NSFTs posterpris 2012

En posterpriskomiteé vil vurdere alle bidrag og finne en vinner innen hvert fag. Hver vinner får tildelt en vandrepokal under festmiddagen lørdag 28. januar. Nytt i år er at det deles ut pris både i toksikologi og økotoksikologi. Årets posterpriskomiteéer: Toksikologi: Johan Øvrevik og Anders Ruus. Økotoksikologi: Johan Øvrevik og Anders Ruus. Klinisk farmakologi: Stein Bergan, Elena Kvan og Espen Molden. Basal farmakologi: Laila Sortvik Nilssen, Hege Christensen og Finn Olav Levy.

Posterprisvinnere fra 2011 :

Basal farmakologi: Lisbet Damlien, Farmasøytisk institutt, UiO

Klinisk farmakologi: Magnus Knape, Senter for psykofarmakologi, Diakonhjemmets sykehus

Toksikologi: Hai Thi Ngo, Folkehelseinstituttet

Postere – toksikologi (TP)

TP1 Dental monomers inhibit cytokine release from LPS stimulated murine macrophages.

KOCBACH BØLLING A^{1,2}, SAMUELSEN JT¹, ARNSTEINSSON V¹, MATHISEN GH^{1,3}

Anette.Kocbach@gmail.com, Anette.Kocbach@fhi.no

¹Nordic Institute of Dental Materials (NIOM AS), PO Box 3874, Ullevål stadion, NO-0805 OSLO, Norway.

²Department of Environmental Medicine, Norwegian Institute of Public Health, PO Box 4404 Nydalen, N-0403 Oslo, Norway. ³Department of Pharmaceutical Biosciences, School of Pharmacy, Oslo, Norway

Methacrylate monomers and bisphenol A (BPA) have been identified in aqueous extracts of freshly cured dental fillings, suggesting that both cells in the pulp cavity of the teeth and various cells of the oral mucosa can be exposed to these leachables. In this study we investigated the effects of triethyleneglycol dimethacrylate (TEGDMA), 2-hydroxyethyl methacrylate (HEMA) and BPA on cytokine release from LPS stimulated macrophages. In addition, possible synergistic effects by co-stimulation of these dental components were investigated. The release of interleukin (IL)-1 β and tumour necrosis factor (TNF)- α from the murine monocyte-macrophage cell line RAW264.7 was measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) after 24 h exposure to dental components with a subsequent 24 h exposure to 500 ng/ml LPS. In addition, cellular viability was assessed by the MTT assay. The applied monomer/BPA concentrations were based on a recent meta-analysis of *in vitro* leakage studies of components from dental materials ([Van Landuyt et al. 2011](#)), and ranged from 5-200 μ M for TEGDMA and HEMA and 0.5-20 μ M for BPA.

TEGDMA significantly reduced the LPS-induced release of IL-1 β and TNF- α , with maximum reductions of approximately 75 % and 35 %, respectively. HEMA only reduced the IL-1 β release, but to a similar extent as TEGDMA, whereas BPA did not significantly affect the release of either of the cytokines. No synergistic effects of co-exposure to the different dental components were observed, and the reduction in cytokine release seemed to be dominated by the presence of TEGDMA. The viability was not affected by exposure to the highest concentration of monomer/BPA alone, but co-exposure reduced the viability with up to 20 %. This could be due to a synergistic effect on viability due to co-exposure to various dental materials, but further studies are necessary to clarify this.

In conclusion, we showed that relatively low levels of monomers reduced the LPS induced release of IL-1 β and TNF- α , suggesting that monomer-exposed macrophages may be unable to induce appropriate immune responses.

References

[Van Landuyt KL](#), [Nawrot T](#), [Geebelen B](#), [De Munck J](#), [Snauwaert J](#), [Yoshihara K](#), [Scheers H](#), [Godderis L](#), [Hoet P](#), [Van Meerbeek B](#), 2011, [Dent Mater](#) 27, 723-47.

TP2 Involvement of different signalling pathways in cytokine release and macrophage differentiation of RAW264.7 cells exposed to mono-2-ethylhexylphthalate (MEHP).

KOCBACH BØLLING A, OVREVIK J, HOLME JA, RAKKESTAD KE¹, MATHISEN GH¹ and BECHER R

Division of Environmental Medicine, Norwegian Institute of Public Health, PO Box 4404 Nydalen, N-0403 Oslo, Norway. ¹Department of Pharmaceutical Biosciences, School of Pharmacy, Oslo, Norway
rune.becher@fhi.no.

Recent epidemiological studies have associated indoor phthalate exposure with increased incidences and severity of asthma in children and adults, and inflammatory effects have been suggested as a possible mechanism. We have previously shown that phthalates may activate mitogen-activated protein (MAP) kinase p38 and various peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) isoforms. Those findings are here confirmed and extended by investigating possible signalling pathways activated in the murine monocyte-macrophage cell line RAW264.7, using mono-2-ethylhexylphthalate (MEHP) as a model compound. MEHP exposure (0.3-1.0mM) for 3 h increased tumor necrosis factor (TNF)- α release and changed the cellular morphology into elongated spindle-like appearance, resembling more differentiated anti-inflammatory macrophages (M2). This was accompanied by increased expression of the macrophage differentiation marker CD163 which supports a differentiation towards M2 cells. However, other proteins associated with M2 macrophages need to be measured to determine the degree of differentiation induced by MEHP. Western analysis showed phosphorylation of p38 and Akt after 30 min exposure. Experiments using specific inhibitors suggested that MEHP-induced activation of both p38 and the phosphoinositide-3 (PI3) kinase/Akt pathway were involved in the release of TNF- α ; whereas only PI3kinase seemed to be involved in differentiation. In contrast, inhibitors of PPAR α and γ reduced differentiation, but did not affect TNF- α release. In conclusion, MEHP induced cytokine release and triggered differentiation of RAW264.7 cells, possibly into M2-like macrophages, but different signalling pathways appear to be involved in these responses. The possible effects of phthalates on macrophage differentiation via PPAR may have implications for modulating immunological responses, and should be further elucidated in a human monocyte model.

TP3 Integrative environmental genomics of Atlantic cod (*Gadus morhua*): exposure of cod liver slices to environmental contaminants.

EIDE M, KARLSEN OA, OLSVIK P, PUNTERVOLL P, GOKSØYR A

Marta Eide, Department of Biology, University of Bergen, Thormøhlensgate 53A, Postbox 7803, N-5020 Bergen, marta.eide@bio.uib.no

Problem

Atlantic cod (*Gadus morhua*) is widely distributed in the North Atlantic, and is an important human food source. However, as coastal industry and offshore petroleum industry are expanding into cod habitats, it is important to understand how effluents released from such industrial- and urban activities (e.g. produced water, sewage and contaminated food) may affect growth, reproduction and health of this species. Isolation and culturing of primary hepatocytes are one of the most common *in vitro* approaches for studying the effects of xenobiotics on the liver. Nevertheless, this system has several disadvantages: enzymes used to separate the liver-tissue into single cell cultures induce cellular stress, and differentiation of the hepatocytes occurs while maintained in culture. Furthermore, isolation of primary hepatocytes from cod liver is challenging due to the high-fat content of the cod liver cells.

Method

We have developed a procedure for using precision-cut cod liver slices to investigate *in vitro* effects of contaminants to the cod liver. The DSK Microslicer cuts liver tissue cylinders of approximately 10 mm in diameter to 250 μ m thick slices. The liver slices are then cultivated at 10 °C in supplemented Leibovitz-15 growth media.

Results

We demonstrate with viability assays that the cod liver slices can be cultivated for at least 120 h. We further show that the cod liver slices respond to exposure to the aryl hydrocarbon receptor (AhR)-ligand beta-naphthoflavone (BNF) by both increased transcription and translation of the cod *cyp1a* gene.

Conclusion

We present precision-cut cod liver slices as a promising and alternative *in vitro* system to isolated hepatocytes for studying effects of environmental contaminants on cod liver.

TP4 Heroin virker ikke i hjernen!

GOTTÅS A, ANDERSEN JM, BOIX F, HANDAL M, NORMANN PT, PETTERSEN BS, RIPEL Å, THAULOW CH, VINDENES V, ØIESTAD EL, MØRLAND J.

Div. For Rettsmedisin og rusmiddelforskning, Nasjonalt folkehelseinstitutt, Pb 4404 Nydalen, 0403 Oslo. andre.gottas@fhi.no

Problemstilling:

Ved injeksjon av heroin intravenøst (iv.) oppnås mer uttalte effekter i sentralnervesystemet, for eksempel i hjernens belønningssystem, sammenliknet med tilsvarende iv. injeksjon av morfin eller andre opioider. Heroin har lav affinitet til μ -opioid reseptorer, men er antatt å raskt krysse blod hjerne barrieren, hvor videre metabolisme til aktive metabolitter vil skje. Tradisjonelt sett har derfor heroin blitt sett på som et ”prodrug”, som effektivt transporterer morfin til hjernen. Morfin har derfor i stor utstrekning blitt brukt som modellstoff innen forskning på heroineffekter.

Etter inntak omdannes heroin i kroppen til 6-monoacetylmorfin (6-MAM), og deretter til morfin. Ved vårt institutt har Andersen *et al.* (J Pharmacol Exp Ther 331, 2009) tidligere vist at konsentrasjonen av 6-MAM er betydelig høyere i blod og hjernevev enn konsentrasjonene av heroin og morfin etter subkutan administrasjon av heroin i mus. Det er konsentrasjonen av 6-MAM som korrelerer med musenes lokomotoriske aktivitet (et mål på påvirkningsgrad) etter heroin administrasjon. Ved farmakokinetisk analyse av disse resultatene har Boix *et al.* (Addict Biol, in press) vist at det meste av administrert heroin metaboliseres til 6-MAM i blod og kun lave konsentrasjoner heroin når hjernen i sin opprinnelige form. De høye konsentrasjonene av 6-MAM i hjernevev kan forklares med høy metabolsk omdannelse av heroin til 6-MAM i blod, som så krysser blod hjerne barrieren.

Metode:

For å undersøke om den samme farmakokinetiske profilen gjelder etter iv. injeksjon, den vanligste administrasjonsveien blant norske heroinmisbrukere, har vi kombinert iv. kateterisering med *in vivo* mikrodialyse i våkne Sprague-Dawley rotter. Ved å benytte deutererte opioid analoger som ”recovery” kalibratorene for mikrodialyse, kombinert med analyse av blod og dialysat med UPLC-MS/MS (ultra performance væskkromatografi med tandem massespektrometri), har vi utviklet en metode hvor vi kan måle konsentrasjoner av heroin og

dets metabolitter; 6-MAM, morfin og morfin-3-glukuronid i samme prøve, ned til 1 minutt intervaller.

Resultater: Etter iv. heroin administrasjon kunne maksimal heroin konsentrasjon (C_{max}) i blod måles etter få minutter, og konsentrasjonen falt deretter raskt. C_{max} for 6-MAM kom noe senere, men var flere ganger høyere enn for heroin og morfin. Som i blod nådde heroin og morfin kun lave nivåer i hjernen, mens 6-MAM raskt nådde høye konsentrasjoner, opptil 6 ganger høyere enn heroin. Morfin konsentrasjonen økte gradvis ettersom 6-MAM nivået sank, og nådde C_{max} ca. 15 minutter etter injeksjon.

Konklusjon: I motsetning til tidligere antagelser om at heroin raskt krysser blod hjerne barrieren og medierer sine effekter via morfin, viser denne studien at heroin i hovedsak metaboliseres til 6-MAM i blod. 6-MAM krysser deretter blod-hjerne barrieren og kan måles i høye konsentrasjoner i hjernen. Disse resultatene støtter tidligere funn om at heroins akutte effekter hovedsaklig medieres av 6-MAM.

TP5 Placental transfer of perfluorinated compounds is selective - A MoBa sub-cohort study.

GÜTZKOW KB, HAUG LS, THOMSEN C, SABAREDZOVIC A, BECHER G AND BRUNBORG G

Norwegian Institute of Public Health, Division of Environmental Medicine, Department of Chemical Toxicology, P.O. Box 4404 Nydalen, NO-0403 Oslo, Norway.

Kristine.bjerve.gutzkow@fhi.no

Aim:

Perfluorinated compounds (PFCs) comprise a large group of man-made fluorinated chemicals used in a number of consumer products and industrial applications. PFCs have shown to be persistent, bio-accumulative and widespread in the environment. Animal studies have demonstrated hepatotoxicity, immunotoxicity, developmental toxicity as well as hormonal effects. Our aim was to analyse the levels of these compounds in mothers and their children to study transferability and foetal exposure.

Method:

We investigated prenatal exposure to several PFCs. Up to seven different PFCs were detected in 123 paired samples of human maternal and cord blood, sampled during 2007 and 2008 from the Oslo area creating a sub-cohort of the Norwegian Mother and Child cohort (MoBa).

Results and discussion

The maternal and foetal levels were significantly correlated for all PFCs tested with median PFC concentrations in cord blood ranging between 30 -79% of the maternal concentrations, demonstrating placental passage. The composition of the different PFCs varied between cord and maternal blood, with a higher proportion of shorter chained PFCs together with a higher amount of the branched isomers of perfluorooctane sulfonate (PFOS) in cord blood. Additionally, the sulfonate group seems to impede transfer efficiency. This indicates a selective placental passage of the different PFCs and hence a specific foetal exposure.

TP6 Acetylcholine esterase inhibitors in effluents from oil production platforms in the North Sea.

HOLTH TF*, TOLLEFSEN KE[#]

*Universitetet i Oslo, Biologisk Institutt, Pb 1066 Blindern, 0316 Oslo. t.f.holth@bio.uio.no

[#]NIVA, Gaustadalleén 21, 0349 Oslo

Inhibition of acetylcholine esterase (AChE) activity is a biomarker for the exposure to neurotoxic compounds such as organophosphates and carbamates. In the present study, the potential of produced water to inhibit AChE was determined in an *in vitro* bioassay using commercially available AChE, purified from the electric eel. Produced water was separated into water soluble and particulate fractions by solid phase extraction, which was further fractionated into aromatics, aliphatics and polar compounds by chromatographic methods. The results show that produced water contains compounds both inhibiting and stimulating AChE activity. Inhibition of AChE was mainly associated with aromatic compounds in the particulate fraction, whereas polar compounds in both water soluble and particulate fractions appeared to stimulate AChE activity. Substrate saturation studies confirmed that the inhibition occurred in a non-destructive and competitive manner. Assuming the current selection of oil and gas/condensate platforms is representative for produced water emissions to the North Sea, an estimated 30 kg paraoxon equivalents (10,067 kg dichlorvos equivalents) is discharged to the Norwegian sector of the North Sea each year. Studies to clarify the potential neurotoxic effects of produced water to marine organisms are therefore highly warranted.

TP7 MicroRNA in sperm as markers for sperm quality after Benzo(a)pyrene exposure.

KILDEMO H^{1,2}, LINDEMAN B¹, BRUNBORG G¹, ØVREBØ S², DUALE N¹.

1 Department of Chemical Toxicology, Division of Environmental Medicine, Norwegian Institute of Public Health, P.O Box 4404 Nydalen, N-0403 Oslo Norway.

2 Department of Biology, University of Oslo, Norway.

Hanne.Kildemo@fhi.no

Background and objective

Benzo(a)pyrene (BaP) is a widespread environmental toxicant that has the potential to form DNA-adducts in male germ cells (Verhofstad et al., 2009). Paternal BaP exposure induces dominant lethality in mice (Generoso et al., 1981). DNA damage in sperm cells is associated with poor sperm quality (Olsen et al., 2010), and there is growing evidence that such DNA damage can lead to increasing risk of developmental defects and mutation in the offspring (Macklon et al., 2002).

MicroRNAs (miRNAs) are cellular regulators which silence or suppress gene expression. Studies have demonstrated that the miRNA expression profile is altered by exposure to several environmental toxicants (Hou et al., 2010). Our main goal is to identify miRNA and mRNA expression profiles associated with BaP-induced changes in sperm, and to investigate whether such expression profiles can serve as a marker of sperm-quality.

Methods

Transgenic mice were injected with BaP and spermatozoa; liver and testes were harvested 24 days later. To identify changes of miRNA and mRNA expression profile after exposure to BaP, reverse transcriptase quantitative real time PCR was performed. Total RNA was isolated using Qiagen® miRNeasy Mini kit (Germany), and the RNA quality was analyzed by Nanodrop 1000 Spectrophotometer (Thermo Scientific) and Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent Technologies).

Preliminary Results and Conclusions

Sperm have very low content of RNA. Thus, a protocol was established for isolation of good quality RNA from sperm. We are now conducting down-stream analysis of the data, involving normalization and statistical analysis, in order to identify those mRNA-miRNA pairs that are significantly differentially expressed following BaP treatment. Information concerning pathways affected by BaP-treatment of sperm cells will hopefully contribute to the understanding of male infertility and the susceptibility of sperm cells to endogenous and exogenous agents.

Reference list

- Generoso W M, Cain KT, Hellwig C S, Cacheiro N L A, 1981. Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis 94 (1): 155-163
- Hou L, Wang D, Baccarelli A, 2011. Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis 714 (1-2): 105-112.
- Macklon N S, Geraedts J P M, Fauser B C J M, 2002. Human Reproduction Update 8(4): 333-343
- Olsen A K, Andreassen A, Singh R, Wiger R, Duale N, Farmer P B, Brunborg G, 2010. PLoS One 5 (6).
- Verhofstad N, 2010. Toxicological Sciences 119 (1): 218-223.

TP8 Can the presence of endogenous oxidative DNA damage inhibit NER-mediated removal of bulky DNA adducts?

LAKSÅ SMB^{1,2}, GÜTZKOW KB¹, BRUNBORG G¹, KRØKJE Å², OLSEN AKH¹

¹Department of Chemical Toxicology, Norwegian Institute of Public Health (NIPH), 0403 Oslo, Norway

²Department of Biology, Norwegian University of Science and Technology (NTNU), 7491 Trondheim, Norway

SolveigMargretheBergseng.Laksa@fhi.no

Objective

Environmental influences such as cigarette smoke, combustion of fossil fuel and barbecued food cause exposure to the polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH) benzo[a]pyrene (B[a]P). B[a]P – after metabolism - induces bulky DNA adducts and oxidative DNA damage. These lesions are removed through the nucleotide excision repair (NER) and the base excision repair (BER) pathways, respectively. Two recent studies describe the inhibition of NER *in vitro* and *in vivo* after oxidative stress (inflammation); the inhibition was reversible by antioxidant supplementation (Langie et al. 2007, 2010). Our hypothesis is that repair of bulky DNA adducts via NER is perturbed in cells with elevated endogenous levels of oxidative DNA damage. We aim to understand the mechanisms behind this negative repair interaction.

Methods

Mouse embryonal fibroblasts (MEF cells) with the BER enzyme Ogg1 knocked out is used to introduce oxidative damage *in vitro* by exposure to the photoactive compound Ro 12-9786 plus visible light. Bulky DNA adducts are further introduced by UV irradiation. The cells are subsequently cultivated and harvested at different time points in order to study repair efficiency: The levels of oxidative DNA damage and UV-induced pyrimidine dimers are analyzed by the comet assay using specific enzymes. Furthermore, cytotoxicity, apoptosis and cell cycle arrest analysis will be conducted using flow cytometry (Tunel), immunological methods will be used to study molecular changes in the repair pathway, while the cII mutation assay may reveal changes in mutation frequency.

Results and conclusions

This project is in its initial phase, thus we have no results or conclusion at present. The

ultimate goal is to reveal whether exposure to B[a]P together with oxidative stress will lead to reduced NER-activity and thus higher mutation frequency in embryonal cells and to understand the mechanism behind.

References

Langie SA, Knaapen AM, Houben JM, van Kempen FC, de Hoon JP, Godschalk RW, van Schooten FJ, 2007, *Toxicol Lett.*;168(3):302-9.

Langie SA, Kowalczyk P, Tudek B, Zabielski R, Dziaman T, Oliński R, van Schooten FJ, Godschalk RW, 2010, *Mutat Res.*;695(1-2):75-80.

TP9 Perfluorinated compounds in serum are associated with altered immune health in 3 year old children.

NYGAARD UC, HAUG LS, STØLEVIK SB, NAMORK E, THOMSEN C, LØVIK M, GRANUM B.

Norwegian Institute of Public Health.

Widespread exposure to perfluorinated compounds (PFCs) has been documented for adults, children and infants. In rodents, perfluorooctyl sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoic acid (PFOA) have been reported to be immunotoxic. The aim of the present epidemiological study was to investigate whether prenatal or postnatal exposure to PFCs influences immunological health outcomes and blood immune-related parameters in children.

In the birth-cohort BraMat, a sub-cohort of the Norwegian Mother and Child Cohort Study, 19 PFCs were measured in blood sampled from mothers at birth and from 3 year old children. Health outcomes such as infectious diseases, wheeze and allergy diagnosis during the 3rd year of life were collected from questionnaires. Blood parameters, specifically mononuclear cell phenotyping, regulatory T cells, antibody responses to five children's vaccines and allergen-specific IgE were determined. Multivariate regression analyses were performed with the individual PFC components categorized using the 80th percentile (P80) and the outcomes as binary or continuous variables as appropriate.

Cross-sectional analyses in the 3 year old children (n=89-100) showed significant negative associations between serum levels of PFOS, PFOA, perfluoroheptane sulfonic acid (PFHpS) and perfluoroheptanoic acid (PFHpA) and the occurrence of gastroenteritis. Further, perfluorononanoic acid (PFNA) concentration in serum was negatively associated with the number of upper respiratory tract infections during the 3rd year of life. In preliminary analyses, PFC levels and immune parameters determined in blood at 3 years of age were not significantly associated.

In summary, PFCs were negatively associated with the occurrence of gastroenteritis and frequency of upper respiratory tract infections during the 3rd year of life. The changes were not, however, reflected in the immunological blood parameters studied. Future work will assess the relation between PFC concentrations in maternal blood at birth and health outcomes in the children at 1 and 3 years of age.

TP10 Mechanisms involved in inflammation and cell death induced by mycotoxins with and without LPS.

CATHRINE WISBECH, ANITA SOLHAUG, ANDERS GAMMELSRUD, CHARLOTTE R KLEIVELAND, LENE T O HULT TOR LEA, JAMES J PESTKA, GUNNAR ERIKSEN, MAGNE REFSNES, AND JØRN A HOLME

W.CATHRINE@GMAIL.COM, Norwegian Veterinary Institute, P.O. Box 750, Centrum, N-0106 Oslo, Norway

Introduction

Humans are exposed to variety of mycotoxins through air and food. Toxic effects of mycotoxins include inflammatory reactions (secretion of cytokines) as well as cell death.

Recent studies have found that lipopolysaccharide (LPS) pretreatment may dramatically increase inflammation potential of certain mycotoxins. Here, we examine the mycotoxins alternariol (AOH; from *Alternaria sp.*), enniatin B and deoxinivalenol (EnnB, DON; from *Fusarium sp.*) found in various foods; and satratoxin G (SG) and roridin A (RA) produced by strains of the damp building mold *Stachybotrys chartarum*.

The objective was to further characterize the inflammatory and toxic injury responses triggered by various mycotoxins in cells with or without “priming” with LPS.

Method

Cell viability and proliferation: Following mycotoxin exposure the metabolic activity of the RAW 264.7 macrophage cells were measured using Alamar Blue assay. Plasma membrane damages (necrotic cells) and changes in nuclear morphology (apoptotic cells) were assessed with PI and Hoechst 33342. *Cytokine measurement:* Secreted cytokines (IL-1 β) were measured with the enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) after 6 h exposure with or without 3.5 h priming with LPS. *Differentiation:* Cells were exposed to mycotoxins for 24 h and analyzed by light microscopy.

Results

The Alamar Blue (AB) assay showed marked concentration dependent toxicity following 24 h exposure of all of the toxins. The relative potency of mycotoxins with values expressed as % of control were: RA (2-20 nM) 35-15%, SG (2-20 nM) 85-25%, DON (0.5-5 μ M) 65-25%, EnnB (1.25-5 μ M) 80-50%, AOH (15-60 μ M) 85-60%. The toxicity observed was partly due to inhibition of proliferation as well as increased cytotoxicity. PI/Hoechst assay revealed that all of the toxins increased the number of apoptotic as well as necrotic cells compared to the control. With EnnB and AOH the AB-toxicity seemed to be due to a very marked inhibition of cell proliferation.

We next examined the effects on the various mycotoxin with regard to the release of IL-1 β in cells primed with LPS. We tested at the highest non-toxic concentrations. A marked release of IL-1 β were observed in cells exposed to 5 μ M EnnB, whereas cells exposed to AOH 30 μ M, DON 1 μ M, SG 10 nM and RA 10 nM were negative.

Light microscopy revealed that EnnB differentiated RAW cells in to macrophages with elongated “M2”- like morphology; while exposure to AOH resulted in “M1”- like /dendritic-like cells. Interestingly, DON seemed to reduce differentiation and the cells were “thicker” with a more round morphology.

Conclusion

The various mycotoxins were found to induce cell cycle arrest and cell death. In addition some seem to change immune responses by inducing macrophage differentiation and release of IL-1 β . The next step in our work will be to further explore these interesting and potentially important immune modulating responses in a primary human monocyte model.

Postere – basal farmakologi (BP)

BP1 Heroin abuse and addiction: Heroin metabolism as a key player and possible target for new pharmacotherapy.

BOGEN IL, ANDERSEN JM, BOIX F, NEREM E, NORMANN PT, MØRLAND J.

Department of Drug Abuse Research, Norwegian Institute of Public Health,

Losisenberggata 6, 0456 Oslo. inger.lise.bogen@fhi.no

Introduction

Heroin abuse is a major national and worldwide public health problem and new effective treatment strategies are highly requested. Opioid replacement therapy is widely used, but is

hampered by a high incidence of relapse to illicit drug consumption, simultaneous drug abuse, and long-term adverse and toxic effects. It has generally been assumed that heroin is particularly addictive because it rapidly crosses the blood-brain barrier, and that morphine is the metabolite mainly responsible for its acute effects. Recent research in our laboratory has demonstrated that heroin's first metabolite, 6-monoacetylmorphine (6-MAM), not morphine, causes the acute behavioural effects in mice (Andersen et al. 2009). Further, it is the rapid heroin metabolism in the periphery and blood-brain permeability to 6-MAM, not heroin, that accounts for the highly efficient delivery of active heroin metabolites to the rodent brain (Boix et al. 2011). This new insight in the pathway of heroin-mediated effects opens for new pharmacotherapeutic approaches targeting the active drug itself rather than targeting its receptors. This may be achieved by 1) a 6-MAM monoclonal antibody (or vaccine) that sequester 6-MAM and prevent its access to the brain, or 2) by modulation of the esterase enzymes involved in heroin metabolism. These pharmacotherapeutic approaches may have a clinical application in early intervention, overdose treatment and relapse prevention.

Method

In vitro and in vivo exposure to heroin or 6-MAM will be performed as described by Boix et al. (2011) and Andersen et al. (2009). Heroin, 6-MAM and morphine concentrations will be determined by LC-MS/MS using a method which combines high sensitivity with high stability of heroin and its metabolites (Karinen et al. 2009).

Results

The metabolic rate of heroin is considerably slower in human blood ($t_{1/2} \sim 30$ min) compared to rodent blood ($t_{1/2} \sim 5$ -20 sec). These differences are most likely caused by species differences in esterase enzymes, which will be subject for further studies. Our preliminary results show that the 6-MAM monoclonal antibody is able to sequester 6-MAM in rodent blood and thereby block the metabolism of 6-MAM to morphine in vitro. Next, we aim to proceed to in vivo studies and examine behavioural effects and pharmacokinetics of heroin in rodents pre-treated with the 6-MAM monoclonal antibody.

Andersen JM, Ripel Å, Boix F, Normann PT and Mørland J (2009). *J Pharmacol. Exp. Ther* **331**, 153-161.

Boix F, Andersen JM and Mørland J. (2011) *Addict Biol.* doi:10.1111/j.1369-1600.2010.00298.x

Karinen R, Andersen JM, Ripel Å, Hasvold I, Hopen AB, Mørland J and Christophersen AS (2009) *J Anal Toxicol* **33**, 345-350.

BP2 Cytokiners effekt på CYP3A4-mediert metabolisme av midazolam i THLE-celler.

FLEISCHER P*, HOTVEDT TA*, MOLDEN E, ÅSBERG A, CHRISTENSEN H

*Delt førsteforfatter

Avdeling for farmasøytisk biovitenskap, Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo

E-mail: philipf@student.farmasi.uio.no, torahot@student.farmasi.uio.no

Problemstilling

Flere kliniske studier indikerer at inflammatoriske tilstander hos pasienter kan endre farmakokinetikken til mange ulike legemidler. Primært er det vist nedsatt clearance og økt systemisk eksponering i forbindelse med infeksjoner, vevsskade, operasjoner, kreft og autoimmune sykdommer. Interferoner, interleukin-1 og -6, samt TNF- α ser ut til å være sentrale mediatorer i denne sammenheng, og noen av disse cytokinene er vist å nedregulere ekspresjon og aktivitet av CYP-enzymmer *in vitro*. Immunologisk respons hos pasienter antas

derfor å være en av årsakene til individuell variasjon i evnen til å metabolisere legemidler, men det er mye ukjent vedrørende effekten av spesifikke cytokiner på de enkelte CYP-enzymene. Hensikten med denne studien var å undersøke effekten av ulike cytokiner på CYP3A4 metabolisme *in vitro*.

Metode

THLE-celler transfektert med CYP3A4 ble dyrket i brønner, hvorpå interleukin-6 (IL-6) ble tilsatt 48, 72 og 96 timer før forsøksdagen (0,5 og 2 ng/mL). CYP3A4-proben midazolam (MDZ, 50 µM) ble tilsatt i brønnene på forsøksdagen og cellene ble inkubert ved 37 °C i 15 minutter. Metabolittene 1-OH og 4-OH MDZ ble analysert med en validert LC-MS-metode. Topp høydeforholdet mellom kontrollprøver og prøver med IL-6 ble sammenlignet. Cellene ble høstet for å relatere metabolismen til proteininnholdet i cellene.

Resultater og diskusjon

Det ble utviklet en fullcellemodell for undersøkelse av regulering av CYP3A4- metabolisme. Midazolam viste en konsentrasjons- og tidsavhengig metabolisme via CYP3A4 til 1-OH og 4-OH MDZ. Preliminære data indikerer at tilsetning av IL-6 fører til en tidsavhengig redusert metabolisme av midazolam. Dette antyder at cytokiner kan regulere CYP3A4-aktiviteten og er i samsvar med studier i humane primære hepatocytter [1].

1. Dickmann, L.J., et al. Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals, 2011. 39(8): p. 1415-22.

BP3 Analysis of oxysterols in the Hedgehog/Wnt signaling pathway using capillary LC-MS.

GRIMSMO A^{1,2*}, RØBERG-LARSEN H¹, STRAND M², WILSON S¹, LUNDANES E¹
AND KRAUSS S²

¹ Department of Chemistry, University of Oslo, ² Section for Cellular and Genetic therapy, Oslo University Hospital

E-mail: andegri@student.farmasi.uio.no

Background:

The analytical department at the Department of Chemistry participates in the SFI-project CAST (Cancer Stem Cell Innovation Centre, <http://csc.rr-research.no/>). One of the goals is to study cancer-related signaling pathways, in which oxysterols are involved. Examples are the Hedgehog (Hh) pathway or the Wnt pathway. Oxysterols are a group of oxygenated 27-carbon cholesterol derivatives that are speculated to play various roles in these pathways. Monitoring of specific oxysterols and their levels in “cancer stem cells”, can provide new insights and clues regarding novel treatments. It is important that the methods to detect and quantify the oxysterols are reliable, sensitive and selective.

Method/Study:

Cancer stem cells from different cell lines were cultured in an appropriate medium and when the density was adequate the cells were resuspended in lysis-buffer. The method used for sample preparation was "tailored" for oxysterols, and only one simple transfer, from sample tube to LC vial, was necessary for the entire process of cell lysis, derivatization and determination of the analytes. The analytical method used was an automatic filtration and filter backflush system (AFFL), incorporated with a conventional SPE-LC system [1]. This addition greatly improved the robustness over the entire system. Analysis of oxysterols in cancer stem cells was applied successfully when the above mentioned method was used. The method was also used in the analysis of tumor cells with and without drugs: Prototypes JW 74 [2] and MS-0022 [3], respectively. Preliminary results from this project will be presented.

[1] Svendsen et al, J.Sep. Sci (2011); [2] Waaler et al, Cancer Research (2011); [3] Strand et al, PLoS ONE (2011).

BP4 The role of NCU-G1 in skeletal muscle: effects on muscle phenotype and fatty acid oxidation.

HAUGUM H¹, KONG XY², HANSEN EEH², ESKILD W², RUSTAN AC¹, THORESEN GH¹

hanhaug@student.farmasi.uio.no

¹Department of Pharmaceutical Biosciences, Institute of Pharmacy, University of Oslo, P.O. Box 1068, 0316 Oslo, Norway, ²Institute of Molecular Biosciences, University of Oslo, P.O. Box 1041, 0316 Oslo, Norway

Introduction: Skeletal muscle is the main tissue involved in lipid and glucose oxidation, and affects the metabolic budget for the whole organism. Since skeletal muscle is also an important site of insulin resistance, which is involved in metabolic syndrome and type 2 diabetes, it may potentially be a target organ for new therapeutic agents. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) play important roles in the regulation of skeletal muscle metabolism, particularly fatty acid metabolism. PPARs are ligand-dependent nuclear receptors that require both ligands and cofactors to influence/regulate transcriptional activity. Activation of both PPAR α and PPAR δ in skeletal muscle increases the oxidation of fatty acids. PPAR δ also seems to be a key regulator of skeletal muscle fiber type. NCU-G1 is a protein with unknown function, however preliminary evidence indicates that NCU-G1 stimulates PPAR-controlled gene-expression and thereby can function as a co-activator for PPAR (Steffensen et al.). The object of this project was to study the function of NCU-G1 in skeletal muscle by comparing muscle from NCU-G1 knock-out mice (Kong et al.) and their wild type siblings.

Methods: Skeletal muscle biopsies were taken from NCU-G1 knock-out mice and wild-type mice. Muscle cross-sectional area and fiber type composition were analysed by immunohistochemical analysis. Skeletal muscle cell cultures were established as described (Hessvik et al.). Lipid metabolism was studied using [¹⁴C]oleic acid (Wensaas et al.), and gene expression was analysed by real-time PCR.

Results: Preliminary results indicated reduced cross-sectional area and a difference in fiber type composition in skeletal muscle from NCU-G1 knock-out compared to wild-type mice. Myotubes from NCU-G1 knock-out mice had lower lipid uptake and oxidation than myotubes from their wild type siblings. Agonists to PPAR α and PPAR δ stimulated oleic acid oxidation in both knock-out and wild-type myotubes. The effects of PPAR α and PPAR δ agonists on gene expression in myotubes from NCU-G1 knock-out and wild type mice are currently under investigation.

Conclusions: NCU-G1 plays a role in skeletal muscle by regulating muscle phenotype and oleic acid metabolism. Further studies will explore the role of NCU-G1 as a possible co-activator of PPAR in skeletal muscle.

References:

- Hessvik NP et al, Am J Physiol Endocrinol metab 2010, 298, E602-613
Kong XY et al, manuscript in preparation.
Steffensen KR et al, BMC Mol Biol 2007, 8, 106.
Wensaas AJ et al, J Lipid Res, 2007, 48, 961-967.

BP5 Diazoxide protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity in the rat.

DRANGE HOLE L, FOSSAN KO, LIMÉ F, SCHJØTT J

Section for Pharmacology, Institute of Medicine, University of Bergen, 5021 Bergen, Norway
lisa.drange.hole@helse-bergen.no

Aim: Pharmacological preconditioning, whereby preischemic pretreatment with drugs or substances reduces infarct size mimicking ischemic preconditioning is of clinical interest. Mitochondrial ATP-sensitive K⁺ (K_{ATP}) channels have been implicated as important mediators of both types of preconditioning. Diazoxide is reported to be a specific opener of mitochondrial K_{ATP} channels, activation of sarcolemmal K_{ATP} channels or transient opening of the mitochondrial permeability transition pore (MTP). 5-Hydroxydecanoate (5-HD) blocks pharmacological and ischemic preconditioning, and has been postulated to be a specific inhibitor of mitochondrial K_{ATP} channels. The purpose of this study was to examine if pretreatment with diazoxide could reduce doxorubicin (anthracycline) induced cardiotoxicity associated with free radical and calcium mediated damage. Importantly, this cardiotoxicity limits clinical anticancer use of the anthracycline.

Methods: On day 1, 3, 5 and 7 of a protocol of 10 days Wistar rats received intraperitoneal (i.p.) injections with 10mg/kg diazoxide and/or 40.0mg/kg 5-hydroxydecanoat (5-HD) 30 minutes before i.p. injections with 3.0mg/kg doxorubicin or an equivalent volume of 0.9% saline. Doxorubicin and saline control hearts received pretreatment with saline injections before injections of doxorubicin or saline, respectively. On day 10, the hearts were excised and Langendorff-perfused with pressure-regulated perfusion (PRP) followed by volume-regulated perfusion (VRP) in paced (300 beats/min) hearts. Physiological parameters during both modes of perfusion were recorded, and samples of tissue and effluat were collected for quantitative analysis of doxorubicin, doxorubicinol (active metabolite), troponin T (TnT) and hydrogen peroxide (H₂O₂).

Results: Pretreatment with diazoxide before doxorubicin showed a higher left ventricular developed pressure (LVDP) (136.6 ± 2.9 versus 120.4 ± 3.6 mmHg with PRP and 141.5 ± 6.9 versus 117.1 ± 9.1 mmHg with VRP, p<0.05) and a lower left ventricular end diastolic pressure (LVEDP) (9.3 ± 1.5 versus 15.4 ± 2.2 mmHg with PRP and 9.6 ± 2.5 versus 18.0 ± 13.2 mmHg with VRP, p<0.05). In addition, coronary resistance, measured during VRP, was lower in the diazoxide pretreated group compared to doxorubicin control hearts (103.9 ± 2.2 versus 133.7 ± 5.0 mmHg, p<0.05). Furthermore, less TnT (67.3 ± 7.9 versus 121.0 ± 17.2 ng/L, p<0.05) and H₂O₂ (54.9 ± 2.6 versus 73.5 ± 2.4, p<0.05) was released from hearts pretreated with diazoxide compared to doxorubicin control hearts. 5-HD blocked these protective effects of diazoxide. Diazoxide and 5-HD, or 5-HD alone, showed no significant differences from saline control hearts. No differences were observed with regard to myocardial content of doxorubicin and metabolite.

Conclusions: Physiological and biochemical indices suggest a protective effect of diazoxide against doxorubicin-induced cardiotoxicity in the rat. The protection is not associated with reduced accumulation of the anthracycline, and it is abolished by a specific inhibitor of mitochondrial K_{ATP} channels (5-HD). Thus, the mitochondrial K_{ATP} channels are a promising target for further studies to reduce doxorubicin-induced cardiotoxicity.

BP6 Relationship between Wnt-signaling pathway and the metabolome.

HUYNH K^{1,2,3}, WILSON S², WAALER J³, PEDERSEN-BJERGAARD S¹, LUNDANES E², KRAUSS S³

¹Dept. of Pharmaceutical Chemistry, School of Pharmacy, University of Oslo

²Department of Chemistry, University of Oslo

³Section for cell signaling, Rikshospitalet, Oslo University Hospital

Purpose:

The purpose of this study is to determine how the inhibition of the Wnt-signaling pathway through inhibition of the protein tankyrase (TNKS) will affect the cell metabolism and protein profile.

Background:

Wnt-signaling pathway plays a key role in stem cell biology and the development of cancer. β -catenin is an important transcription factor in this signaling pathway and it is regulated by a destruction complex consisting of (among others) TNKS1/2 and AXIN2. Inhibition of TNKS leads to stabilization / accumulation of AXIN2 and thus degradation of β -catenin and inhibition of Wnt-signaling pathway. The Krauss-lab has developed an inhibitor of TNKS1/2 (OD270), which thus acts as an antagonist of Wnt-signaling pathway. TNKS is also speculated to affect the GLUT4 system and we wish to investigate this hypothesis. This can give clues regarding e.g. side effects.

Method:

OD270 is currently examined on 15 human colorectal cancer cell lines (CRC) to identify the cell lines that are most attractive to study further. Most attractive are the cell lines where the effect of the drug is most visible, namely stabilization of AXIN2 in the cytoplasm and reduction of activated β -catenin (ABC) in both the cytoplasm and nucleus. The effect of OD270 on growth inhibition and AXIN2 stabilization / β -catenin degradation will be assayed, at the same time the effect of Wnt / β -catenin in the downstream measurements will also be assayed. The methods in this part are Western Blotting on AXIN2 and β -catenin, RT-PCR on AXIN2 and measurements of cell growth in IncuCyte.

Subsequently, the most responsive cell lines will be subject to metabolomics studies after treatment with OD270 and TNKS-inhibition. Eventual changes in the metabolome will be monitored with NMR and hydrophilic interaction liquid chromatography (HILIC)-MS.

Results / Conclusions:

At this point no cell line is yet subjected for metabolomics studies. Completion of screening is expected early in January. Descriptive study. No major preliminary results and no conclusions.

BP7 Are the cysteine proteases legumain and cathepsins involved in statin-induced myotoxicity?

JACOBSEN LL, SMITH R, THORESEN GH, SOLBERG R, JOHANSEN HT

Department of Pharmaceutical Biosciences, School of Pharmacy, University of Oslo, PO Box 1068 Blindern, 0136 Oslo. linnlj@student.farmasi.uio.no

Introduction

Statins (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA (HMG-CoA) reductase inhibitors) are widely prescribed drugs used to treat hypercholesterolemia and to reduce cardiovascular events. Statins are generally well tolerated, but are known to induce myotoxicity in skeletal muscle, ranging from mild myopathy to serious rhabdomyolysis. Simvastatin has the highest incidence of myotoxicity compared to the other statins and the statin lactone forms have

higher myotoxic potential than their respective acid forms. The mechanism of statin-induced myotoxicity is not yet fully understood and several hypotheses have been proposed. One hypothesis is that statins induce apoptosis through the activation of calpain, caspase 3 and 9. In this study, expression, secretion and activity of other cysteine proteases (legumain and cathepsins) are investigated in primary human skeletal muscle cells after treatment with simvastatin *in vitro*.

Methods

As model systems, primary human skeletal muscle cells isolated from *M. obliquus internus abdominis* from healthy donors and *M. vastus lateralis* from patients who experienced myotoxic symptoms after treatment with atorvastatin, have been used. The proteases were analyzed by immunoblotting, RT-PCR, ELISA, and enzyme activity measurements using specific peptide substrates, and cell viability was analyzed by MTS-measurements.

Results

Preliminary results have shown that both expression and activity of legumain and cathepsin B were increased during seven days of differentiation from myoblasts to myotubes. Also, increased prolegumain secretion was observed during myotube differentiation. Treatment with simvastatin lactone (0-50 μM) for 24 or 48 hours at the end of the differentiation period showed a dose- and time-dependent decrease in legumain expression, activity and secretion. Simvastatin treatment also changed the cell morphology. Furthermore, myotubes underwent a dose-dependent decrease in cell viability after exposure to simvastatin. The simvastatin IC_{50} values for cell viability and legumain activity will be presented. The above mentioned simvastatin effects on cells from healthy donors will be compared to the effects on myotoxic-sensitive cells.

Conclusion

These preliminary results indicated that simvastatin dose-dependently reduced the expression of cysteine proteases (legumain and cathepsin B) in differentiated primary human skeletal muscle cells. Simvastatin also affected the secretion of legumain. This may contribute to statin-induced myotoxicity and needs to be further investigated.

BP8 CYP2D6 inhibition by six herbs commonly used in pregnancy.

LANGHAMMER AJ, NILSEN OG

IKM, Bevegelsessenteret 3. et., Olav Kyrres gate 13, 7030 Trondheim

astridjo@stud.ntnu.no

Purpose: Concurrent use of conventional and herbal medications during pregnancy is rather widespread and opens for herb-drug metabolic interactions. The CYP2D6 inhibition potential of six frequently used herbs taken for pregnancy-related conditions was evaluated with respect to IC_{50} -metabolic inhibition constants and possible clinical significance.

Methods: Black elderberry, cranberry, fennel, ginger, horsetail, and raspberry leaves were extracted from commercially available herbal products. Separate herbal extracts or the positive inhibition control quinidine were incubated with cDNA baculovirus-expressed CYP2D6, cofactors, and dextromethorphan as substrate. The metabolic process was initiated by addition of an NADPH regeneration system after 5 min. preincubation and stopped on ice with acetonitrile after 25 min. After liquid-liquid extraction, the formation of dextrophan was determined by a validated HPLC methodology. IC_{50} -inhibition constants were estimated from a CYP2D6 activity inhibition plot by using non-linear regression. Possible clinical significance was related to recommended dosages of the different herbal products.

Results: All investigated herbs inhibited CYP2D6 activity to some extent. The IC_{50} -inhibition constants \pm SD, $23 \pm 2,47 \pm 8$, 101 ± 5 , 449 ± 8 , 1282 ± 125 , and $4323 \pm 356 \mu\text{g/ml}$, were

obtained for fennel, raspberry leaves, horsetail, ginger, cranberry, and black elderberry, respectively. After one single recommended dose, fennel and raspberry are likely to exceed their IC₅₀-concentrations in the small intestine. Related to recommended daily dosages, the two herbs might also have the potential to approach their IC₅₀-concentrations in the liver after repeated dosing.

Conclusion: Fennel and raspberry leaves show the highest potencies for a possible clinical relevant inhibition of CYP2D6.

BP9 Effects of electrical pulse stimulation of cultured human skeletal muscle cells are dependent on characteristics of the donors.

MEMETI F¹, NICOLIĆ N¹, BAKKE SS¹, HJELMESÆTH J², RUSTAN AC¹, AAS V³, THORESEN GH¹

florijem@student.farmasi.uio.no

¹Department of Pharmaceutical Biosciences, School of Pharmacy, University of Oslo, Norway, P.O.Box 1068 Blindern, 0316 Oslo, ²Morbid Obesity Centre, Department of Medicine, Vestfold Hospital Trust, Tønsberg, Norway, ³Faculty of Health Sciences, Oslo and Akershus University College of Applied Sciences, Norway

Background: Exercise has an indisputable role in both prevention and improvement of obesity and type 2 diabetes (T2D). Recently, we have developed an *in vitro* model of exercise of cultured human myotubes by applying chronic, low-frequent electrical pulse stimulation (EPS). Low-frequent EPS for 48 h increased the mitochondrial content and oxidative capacity of the cells (1). In the present study, we applied this model to investigate effects of EPS in cultured myotubes originating from donors of different groups: lean donors, extremely obese donors and extremely obese donors with T2D. We wanted to study whether the characteristics of the donors were reflected in metabolic effects of chronic low-frequent EPS.

Methods: Myotubes were grown from satellite cells, established from skeletal muscle biopsy samples of *M. obliquus internus abdominis* of individuals undergoing surgical treatment. Written informed consent was obtained from all subjects. EPS for 48 h was applied to differentiated, adherent human myotubes. Effects on lipid and glucose metabolism were studied using radiolabeled substrates, expression level of relevant genes was analyzed using real-time RT-PCR, and mitochondrial content was measured by live imaging.

Results: In the group of lean donors, the age of the donors correlated positively with the EPS-evoked increase in mitochondrial mass, but did not correlate with the EPS-evoked increase in oleic acid oxidation. Body mass index (BMI) of the lean donors correlated positively with the EPS-evoked increase in oleic acid oxidation, and it also tended to correlate positively with the observed increase in mitochondrial mass after EPS. Preliminary data indicated a higher EPS-induced gene expression of cytochrome C (a component of the mitochondrial electron transport chain) and interleukin-6 (a myokine reported to be secreted from contracting skeletal muscles *in vivo*) in myotubes from the extremely obese donors with T2D compared to myotubes from the other groups.

Conclusion: *In vitro* EPS of human myotubes can be used to study effects of exercise. Our data shows a positive correlation of the effects of EPS with age and BMI, and suggests possible higher effects of EPS in myotubes from extremely obese donors with T2D compared to myotubes from the other groups.

References:

1) Nikolić N et al., 2012, Manuscript submitted to PLoS One.

BP10 Molecular modeling studies of ABC transporters: Modeled binding site of P-glycoprotein (ABCB1) confirmed by ABCB1 crystal structure.

RAVNA AW, SYLTE I, SAGER G

Aina Westrheim Ravna, Medical Pharmacology and Toxicology, Department of Medical Biology, Faculty of Health Sciences, University of Tromsø, 9037 Tromsø, Norway, email: Aina.W.Ravna@uit.no

Problem to be addressed

The human ATP-binding cassette (ABC) transporters P-glycoprotein (ABCB1), ABCC4 and ABCC5 are involved in resistance to chemotherapeutic agents. X-ray crystal structures of these human transporters have not yet been reported.

Method

We have constructed molecular models of ABCB1, ABCC4 and ABCC5 by homology based on a wide open inward-facing conformation of Escherichia coli MsbA in order to elucidate differences in the electrostatic and molecular features of their drug recognition conformations. As a quality assurance of the methodology, the ABCB1 model was compared to a mouse ABCB1 X-ray crystal structure, which was published after the models were constructed, and with published cross-linking and site directed mutagenesis data of ABCB1.

Results

Amino acids Ile306 (TMH5), Ile340 (TMH6), Phe343 (TMH6), Phe728 (TMH7), and Val982 (TMH12), form a putative substrate recognition site in the ABCB1 model, which is confirmed by both the ABCB1 X-ray crystal structure and the site-directed mutagenesis studies. The ABCB1, ABCC4 and ABCC5 models display distinct differences in the electrostatic properties of their drug recognition sites.

Conclusion

Homology modeling may serve as a tool to elucidate the drug binding sites of ABCB1, ABCC4 and ABCC5. Knowledge about drug binding sites is useful for drug design.

BP11 Effect of methadone on neurogenesis in rats

SANKARARAMAN A¹, RICHARDSON DR¹, ANDERSEN JM², MØRLAND J², EISCH AJ¹
¹Psychiatry, UT Southwestern, Dallas, USA; ²Div. of Forensic Medicine and Drug Abuse Research, Norwegian Inst. of Public Health, Norway.
jannike.morch.andersen@fhi.no

Introduction

Methadone is a synthetic opioid that has tremendous clinical efficacy in preventing relapse among abstinent heroin users. However, there are some potential drawbacks to methadone use. Patients receiving methadone perform worse on cognitive tasks compared to healthy controls and abstinent heroin abusers [1, 2]. In human studies, confounds such as lifestyle differences, could contribute to the cognitive deficits seen in patients receiving methadone. Basic research supports a negative cognitive effect of long-term methadone administration in non-heroin dependent

rodents [3, 4], and methadone induced changes in cognition are associated with increased hippocampal changes in apoptosis promoting proteins [3]. One aspect of hippocampal plasticity that could explain both the methadone induced cognitive performance deficits and hippocampal changes in apoptosis promoting proteins is adult neurogenesis that occurs in the dentate gyrus subgranular zone (SGZ).

Methods

Adult male Wistar rats (heroin naïve) were divided into four groups (saline control, escalating methadone, short-term methadone and acute methadone) and received subcutaneous injections over 19 days. Locomotor activity was measured before the start of injections and again on the day after 19 days of injections, a time when brain levels of methadone are indistinguishable from saline rats [4]. After the second locomotor test, rats were killed via intracardial perfusion and brains were sectioned. Hippocampal neurogenesis was measured with Ki67 for proliferating SGZ cells, and doublecortin (DCX) for immature SGZ neurons.

Results

Methadone decreases weight gain and reduces locomotor activity, but does not alter the number of immature neurons or the total number of proliferating cells in the SGZ. However, pilot studies indicate that escalating methadone increases the number of proliferating cells and “surviving” cells in the dentate gyrus.

Conclusion

Many aspects of adult hippocampal neurogenesis are unchanged after administration of acute, short term, or escalating methadone. This lack of effect is somewhat surprising since methadone impairs spatial learning and novelty preference in rats, and since other opiate agonists show a potent negative effect on adult hippocampal neurogenesis [5].

1. Mintzer MZ, Copersino ML, Stitzer ML, 2005, *Drug Alcohol Depend* 78, 225-230.
2. Prosser J, London ED, Galynker II, 2009, *Drug Alcohol Depend* 104, 228-240.
3. Tramullas M, Martínez-Cué C, Hurlé MA, 2007, *Psychopharmacology* 193, 107-120.
4. Andersen JM, Ripel A, Boix F, Normann PT, Mørland J, 2009, *J Pharmacol Exp Ther* 331, 153-161.
5. Eisch AJ, Barrot M, Schad CA, Self DW, Nestler EJ, 2000, *Proc Natl Acad Sci USA* 97, 7579-7584.

BP12 Gene expression in cardiomyocytes from rats with postinfarction heart failure.

SHARIKABAD MN, OLSTAD OK, MØLLER AS, ARONSEN JM, SJAASTAD I, SEJERSTED OM, BRØRS O. Dept of Pharmacol, Dept of Med Biochem, Inst of Exp Medical Research, Oslo University Hospital.

Background: Gene expression has been studied in heart failure (HF) myocardium, but to our knowledge not in cultured failing cardiomyocytes. Research on isolated HF cardiomyocytes indicated increased tolerance to hypoxia-reoxygenation compared to control cells, with reduced accumulation of calcium and reduced cell death (1).

Aim: To investigate alterations in gene expression in postinfarction HF myocytes from rat compared to myocytes from SHAM-operated animals (SHAM) and to study whether the hypoxia-reoxygenation affect gene expression differently in HF than SHAM.

Methods: HF was induced in Wistar rats by ligation of the left descending coronary artery during isoflurane anesthesia, after which HF developed 6 weeks post myocardial infarction. SHAM-operated animals (SHAM) were subjected to the same surgical procedures, but not coronary ligation. Cardiomyocytes were isolated by Langendorff perfusion with collagenase and trypsin, grown for 24 h and subsequently exposed to 4 h of hypoxia and 2 h of reoxygenation. RNA was extracted using Trizol (Invitrogen, Carlsbad, CA) and RNeasy

MinElute cleanup kit (Qiagen catalog no. 74204). Isolated total RNA was quantified (Nano Drop spectrophotometer; Saveen Werner AB) and quality controlled using the Agilent BioAnalyzer 2100 system and the RNA 6000 Nano assay (RIN values 8.8 to 9.7). Total RNA 100 ng, spiked with 100 ng of poly(A) controls (Poly A RNA control kit, part 900433; Affymetrix, Santa Clara, CA), was analysed with two-cycle cDNA synthesis kit (Affymetrix) for gene expression. Biotinylated and fragmented cRNA (15 µg) was hybridized to the Affymetrix Mouse Genome 430 2.0 Array, representing 31,099 transcripts for 38,500 well-characterized mouse genes. Signal intensities detected with Hewlett-Packard gene array scanner 3000 7G (Hewlett-Packard, Palo Alto, CA) were processed using GCOS 1.4 (Affymetrix). CEL files were imported into ArrayAssist Expression Software (v5.2.0; Iobion Informatics LLC, LaJolla, CA, USA) and normalized using PLIER (Probe Logarithmic Intensity Error) algorithm in Array Assist. To confirm microarray results, relative expression of 5 representative genes from the study was measured by TaqMan real-time RT-PCR. Premade TaqMan Gene Expression Assays were purchased from Applied Biosystems (Foster City, CA). The relative quantitation method ($\Delta\Delta C_t$) was used, with ratio of mRNA level for gene of interest normalized to level of Rpl32 mRNA as internal control. PCR reactions were run in Applied Biosystems Sequence Detection System 7900.

Results: Genes with 31.1-7.7 fold increase of expression in HF cells versus SHAM cells before hypoxia: Purkinje cell protein4 (Pcp4), natriuretic peptide precursor type A (Nppa), suprabasal-specific protein suprabasin (RGD1562305), secreted phosphoprotein 1 (Spp1), prostaglandin-endoperoxide synthase 2 (Ptgs2), CD69 (Cd69), and matrix metalloproteinases 3, 12, and 13 (Mmp3, 12, and 13),). Genes with 6.8-3.0 fold reduction in expression: Nucleoporin 133 (predicted) (Nup133), Similar to RIKEN cDNA 6330512M04 gene (RGD1563319), aquaporin 7 (Aqp7), arylsulfatase K (Arsk), cadherin 11 (Cdh11), Sideroflexin 2 (Sfxn2). None of these genes were affected noteworthy as a result of hypoxia and reoxygenation in either HF or SHAM. Hypoxia and reoxygenation affected to some extent different sets of genes with various potency in HF and SHAM. Among genes most up-regulated as a result of hypoxia-reoxygenation in SHAM were several growth factor response genes and natriuretic peptide type B but these were almost unaffected in HF.

Conclusion: Gene expression in HF myocytes is markedly altered compared to SHAM myocytes, and hypoxia-reoxygenation affects gene expression differently in HF and SHAM myocytes.

1. Sharikabad MN, Aronsen JM, Haugen E, Pedersen J, Møller AS, Mørk HK, Aass HC, Sejersted OM, Sjaastad I, Brørs O. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009 Mar;296(3):H787-95.

BP13 New liver X receptor (LXR) modulators – possible drugs for treatment of type 2 diabetes and obesity?

TARIN V¹, KASE ET¹, RONGVED P², RUSTAN AC¹, THORESEN GH¹

viyant@student.farmasi.uio.no

¹*Dept. of Pharmaceutical Biosciences.* ²*Dept. of Pharmaceutical Chemistry, School of Pharmacy, University of Oslo, Norway, P.O.Box 1068 Blindern, 0316 Oslo*

Aim: Liver X receptors (LXR) s are sensors of cholesterol metabolism and important regulators of lipid and glucose homeostasis and have therefore been regarded as potential drug targets. However, the utility of LXR activators have been restricted by hypertriglyceridemia and hepatic steatosis. Our studies focus on a synthetic oxysterol, 22-S-hydroxycholesterol (22-S-HC). We have previously shown that treatment with a synthetic LXR agonist

(T0901317) increased lipogenesis in human skeletal muscle cells (myotubes) and liver cells (HepG2), and this effect could be counteracted by 22-S-HC (1). Further, we have observed in myotubes that 22-S-hydroxycholesterol (22-S-HC) downregulate certain genes important for lipogenesis, fatty acid synthase (FAS) and stearoyl-CoA desaturase-1 (SCD1), and counteracts some of the effects induced by T0901317 like increased lipogenesis and lipid accumulation. However, this effect was not seen for expression of the reverse cholesterol transporter acyl-CoA synthetase long chain family member 1 (ABCA1), the T0901317-induced increase of ABCA1 was not counteracted by 22-S-HC (2). Rats treated with 22-S-HC gained less body weight and had reduced levels of plasma and liver triacylglycerol compared to control animals (3). Thus 22-S-HC displays effects compatible with a possible role as a drug against type 2 diabetes (T2D) and obesity. However, 22-S-HC cannot be patented because this substance is previously known. Therefore it is of interest to test new substances of structural similarity to 22-S-HC to explore whether they display similar effects as 22-S-HC on energy metabolism.

Method: Human skeletal muscle cells from healthy volunteers were cultured and differentiated to multinucleated myotubes. mRNA expression of the genes FAS, SCD-1 and ABCA1 was examined in myotubes by real-time PCR. Lipogenesis was also measured.

Results: A range of substances with structural similarity to 22-S-HC was examined. One substance (Kase38) counteracted T0901317-induced expression of FAS and SCD1, but increased the expression of ABCA1. Kase38 also reduced lipogenesis and counteracted T0901317-induced lipogenesis. Two other substances (Kase 34 and Kase45) also counteracted T0901317-induced lipogenesis.

Conclusion: The synthetic oxysterol, 22-S-HC, displays effects compatible with a possible role as a drug against T2D and obesity. Several of new substances with structural similarity to 22-S-HC showed similar effects to 22-S-HC and are candidates for further testing.

References:

1. Hessvik NP et al, J Steroid Biochem Mol Biol 2011 Oct 25. [Epub ahead of print]
2. Kase ET et al, Diabetologia 2007, 50, 2171-2180
3. Kase ET et al, manuscript submitted.

BP14 Variation in inhibition of cytochrome P-450 metabolism *in vitro* by different commercial *Rhodiola rosea* products.

THU O K, NILSEN O G

Department of Cancer Research and Molecular Medicine

Norwegian University of Science and Technology (NTNU), Trondheim, Norway

olekristian.thu@gmail.com

Purpose: *Rhodiola rosea* (in Norwegian Rosenrot) is a popular natural remedy and is produced and marketed by several different companies. *Rhodiola rosea* has earlier been shown to be a strong inhibitor of CYP3A4 *in vitro* (Hellum et al. 2010) and the presence of CYP3A4 both in the small intestine and liver opens for possibilities of metabolic interactions also *in vivo*. The aim of the study was to evaluate how different commercial products of *Rhodiola rosea* inhibit cytochrome P-450 mediated metabolism.

Methods: Six commercial *Rhodiola rosea* products were investigated; Goldenroot (China, granulate), Artic Root (Sweden, tablet), Rosenrot Vitalas (Sweden, tablet), Rosenrot (Norway, tincture), Rosenrot Forte (Norway, tablet) and Super *Rhodiola* (USA, granulate). Extraction

was performed with 52/48 water/ethanol. CYP3A4 activities were measured by incubations for 10 minute at 37°C with human CYP3A4 isolated from baculovirus-infected cell system, testosterone and co-factors. Incubation was stopped with ice-cold methanol and the incubation tubes were placed on ice before centrifugation and analysis. The formation 6-OH-testosterone was determined by a validated high performance liquid chromatography methodology using a seven point standard curve and six quality controls over three concentrations. IC50 concentrations, the concentration that inhibited CYP3A4 activity with 50%, were calculated using non-linear regression. Ketoconazole was used as positive inhibition control. CYP2D6 and CYP1A2 activities were determined with dextropropranolol and acetaminophen as substrates and quinidine and β -naphthoflavone as positive control inhibitors, respectively

Results: The IC50 concentrations for CYP3A4 ($\mu\text{g/ml} \pm \text{SD}$) were: 7.1 \pm 0.5 (Rosenrot Tincture), 11.2 \pm 0.2 (Artic Root), 12.9 \pm 0.2 (Rosenrot Vitalas), 19.4 \pm 0.5 (Super Rhodiola), 28.5 \pm 0.6 (Goldenroot), 104.2 \pm 0.1 (Rosenrot Forte). The tincture was the strongest inhibitor of CYP3A4. Rosenrot Forte showed a clear deviation from the other products with a poor inhibition. The tincture and Rosenrot Forte showed the same inhibition profiles also towards CYP1A2 and CYP2D6 activities.

Conclusions: All the commercial products of *Rhodiola rosea* inhibited CYP3A4, 1A2 and 2D6, but to a different degree. Based on the daily recommended dosages of Rosenrot the Tincture, Artic Root and Rosenrot Vitalas will reach their IC50 concentrations of CYP3A4 in the small intestine. The Tincture might reach the IC50 concentration of CYP3A4 and CYP1A2 in the liver after repeated dosing, all dependent on the bioavailability of the active components of *Rhodiola rosea*. No effect on CYP2D6 is expected *in vivo*.

Hellum BH et al, 2010, *Planta Medica* 76, 331-8

BP15 Effects of atorvastatin on regulation of protease activities in macrophages.

TRAN AT, SMITH R, SOLBERG R, JOHANSEN HT.

Department of Pharmaceutical Biosciences, School of Pharmacy, University of Oslo, POBox 1068 Blindern, 0316 Oslo. annytt@student.farmasi.uio.no

Introduction

Besides the established effects of statins on lowering plasma cholesterol, new studies indicate that the statins exhibit additional effects that could explain their therapeutic success (pleiotropic effects). Recently, it was shown that mRNA for the cysteine protease legumain was down-regulated in monocytes/macrophages from patients treated with atorvastatin. In the atherosclerotic plaque, transformed macrophages play a pivotal role in pathophysiology and legumain has previously been found to be upregulated in human unstable versus stable atherosclerotic plaques. The proteolytic machinery of macrophages is considered to be a critical factor in the progression of atherosclerosis. Here we present studies on the effects of atorvastatin on the regulation in macrophages of the cysteine proteases legumain and cathepsin B, as well as the matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9.

Methods

Murine RAW 264.7 macrophages were used as a cell model and stimulated with atorvastatin lactone (0-200 μM) and/or mevalonolactone (50 μM or 1 mM). Legumain and cathepsin B were analyzed by activity measurements using specific fluorogenic substrates and

immunoblotting, whereas activities of MMP-2 and -9 were analyzed by zymography. Cell viability was measured by MTS-analyses.

Results

Preliminary analyses showed a dose-dependent reduction in legumain and cathepsin B activities in macrophages after stimulation with 0-200 μ M atorvastatin lactone. Addition of mevalonolactone (50 μ M or 1 mM) partly reversed the effect of atorvastatin (50 μ M). On the other hand, the macrophages secreted increased levels of MMP-9 with increasing concentrations of atorvastatin, whereas no differences were observed in MMP-2. Further, dose-dependent effects of atorvastatin on macrophage viability will be presented.

Conclusions

In the context of atherosclerosis, part of the therapeutic effects of statins could be caused by the inhibition of cysteine proteases (legumain and cathepsin B) and/or increased level of matrix metalloproteinases (MMP-9) produced by macrophages.

Postere – klinisk farmakologi (KP).

KP1 Sedasjon og analgesi under terapeutisk hypotermi: propofol og remifentanil versus fentanyl og midazolam. En randomisert, kontrollert studie.

BJELLAND T W*, DALE O, KAISEN K, HAUGEN B O, LYDERSEN S, STRAND K, KLEPSTAD P

*Bevegelsessenteret 3 etg øst, St Olavs Hospital, 7006 Trondheim
thor.w.bjelland@ntnu.no

i) Problemstilling: Terapeutisk hypotermi kan indusere farmakologiske endringer, men effekt og bivirkninger av sedasjon og analgesi er ikke dokumentert for denne pasientgruppen. Vi har sammenliknet bruk av midazolam og fentanyl med bruk av propofol og remifentanil hos pasienter behandlet med terapeutisk hypotermi. Hovedutfallsmålet var tid til oppvåkning, sekundærfallsmål var blodtrykk, hjerterate, bruk av vasopressorer og inotrope preparater, pneumonirate og cerebralt utfall. I en understudie har vi målt serumkonsentrasjoner under oppvarming.

ii) Metode Åpen, randomisert, kontrollert tosentertstudie på 59 pasienter behandlet med terapeutisk hypotermi etter hjertestans (33-34°C i 24 timer). Intervensjonen var randomisert allokering til sedasjon og analgesi med propofol og remifentanil eller midazolam og fentanyl. Blodprøver for kvantitering av studiepreparater ble tatt -2, 0, 2, 4, 6, og 8 timer etter start av oppvarming hos en undergruppe av pasientene.

iii) Resultater 29 pasienter fikk propofol og remifentanil, 30 midazolam og fentanyl. Bakgrunnsvariabler var sammenlignbare i de to gruppene. Sedasjon og analgesi kunne stoppes hos 35 pasienter, og ekstubasjon var mulig hos 17 av disse. Tid til oppvåkning var signifikant lavere i pasienter som fikk propofol og remifentanil (gjennomsnitt (95% konfidensintervall) henholdsvis 13.2 (2.3-24), vs 36.8 (28.5-45.1) timer, $p < 0.001$). Pasienter som fikk propofol og remifentanil trengte infusjoner av noradrenalin dobbelt så ofte (23 vs 12 pasienter, $p = 0.003$). Insidensen av pneumoni og cerebralt utfall etter 3 mnd var sammenlignbart mellom gruppene. Serumkonsentrasjonsdata er under bearbeiding.

iv) Konklusjoner Tid til oppvåkning var signifikant kortere ved bruk av propofol og remifentanil. Det kliniske forløpet hindret imidlertid stans av infusjoner hos 40% av pasientene, og utelukket dermed potensielle fordeler av en raskere oppvåkning. Propofol og remifentanilgruppen trengte noradrenalin dobbelt så ofte, men begge protokoller var tolerert av de fleste pasientene.

KP2 The role of Bradykinin in attacks of angioedema: Development of a method for measuring the stable metabolite BK1-5.

BJERKNES K C, SEIP K F, REUBSAET L, NIELSEN E W, JOHANSEN H T
 Department of pharmaceutical chemistry, School of Pharmacy, University of Oslo, PO Box 1068 Blindern, 0316 Oslo, Norway. E-mail: kc_b@hotmail.com

Hereditary angioedema (HAE) is an inherited disease that affects approximately 1 in 50 000 people. The genetic defect results in inadequate amounts of functioning C1-inhibitor protein. The disease is characterized by attacks of swelling of the skin and mucous membranes which can be life-threatening if airways are involved. The symptoms have been treated with infusion of C1-inhibitor concentrate. C1-inhibitor inhibits not only complement but is also the most important inhibitor of the contact activation system, and thus a regulator of bradykinin (BK) generation *in vivo*. BK is considered to be the principal mediator in HAE attacks. Recently a new therapeutic alternative has become available in the BK antagonist icatibant. When faced with angioedema of unknown cause the involvement of BK is a possibility that should be considered. Being able to measure the level of BK in biological samples is therefore of great importance for correct diagnosis and optimal treatment.

Objectives

A major challenge in robust sampling and analysis of BK is that the peptide is metabolized rapidly by enzymes such as ACE in the blood, as well as generation caused by contact activation, which both are processes that occur after sampling if the responsible enzymes are not inactivated. With a $t_{1/2}$ of 17 seconds, the accurate analysis of BK is very difficult. However, a relatively stable metabolite of BK, BK1-5, may be used as an indirect marker of BK generation. BK 1-5 has a half-life of approximately 90 minutes, and the concentration of this metabolite is expected to reflect *in vivo* exposure to BK.

Method

This poster describes a method that is based on the determination of BK 1-5, in whole blood samples inactivated with ethanol. The analysis includes solid phase extraction on a C18 cartridge (100 mg, 1 mL), with chromatographic separation on a C8 column (50 x 1 mm, 5 μ m), and detection using tandem MS on linear ion trap. Patients were recruited from Rikshospitalet, University of Oslo, and asked to submit a blood sample during an attack of HAE.

Results

Results from patient samples taken during and outside attacks of hereditary angioedema measuring the *in vivo* concentration of BK1-5 will be presented.

Conclusion

A method for analysis of the stable plasma BK-metabolite BK 1-5 has been successfully implemented and used for determination of BK 1-5 levels in patients during HAE-attacks, which is expected to be of help in the correct diagnosis and treatment of HAE.

KP3 The effect of sitagliptin treatment on glucose metabolism and endothelial function in renal transplant recipients.

HALDEN T¹, VIK K¹, ÅSBERG A¹, HARTMANN A², JENSSEN T³.

¹Department of Pharmaceutical Biosciences, School of Pharmacy, University of Oslo.

²Laboratory for Renal Physiology, Medical Department, Rikshospitalet-Radiumhospitalet Medical Center.

³Medical Department, Rikshospitalet Medical Center.

E-mail: tahalden@student.farmasi.uio.no.

Introduction: Renal transplant recipients suffer to a high degree of cardiovascular disease such as; hypertension, impaired glucose tolerance (IGT)/new-onset diabetes after transplantation (NODAT), dyslipidemia and endothelial dysfunction. They have a higher incidence of mortality than the general population, mainly due to cardiovascular disease. Sitagliptin (Januvia[®], Merck Sharp & Dohme Ltd), a dipeptidylpeptidase-4 inhibitor (DPP-4 inhibitor), increases systemic levels of the incretin hormones glucagon like peptid-1 (GLP-1) and glucose dependent insulintropic peptid (GIP) since these hormones are hydrolyzed by DPP-4. Indirectly sitagliptin hence stimulates insulin secretion and inhibits glucagon release, two central mechanisms in IGT/NODAT. Recent research indicates that sitagliptin also reduce inflammatory responses *in vitro*ⁱ. Arora *et al* has in addition shown that systemic markers of inflammation are associated with negative cardiovascular effects in transplanted patientsⁱⁱ.

Methods: In a prospective, open, randomized, controlled, cross-over study we have included 23 patients to receive sitagliptin (dose adjusted to renal function) or no treatment for 4 weeks each. Main inclusion criteria were adult renal transplant recipients more than 1 year post transplant with stable renal function and stable prednisolone dose that were in need of (additional) oral anti-diabetic treatment. Patients with severe liver disease, estimated GFR < 25 ml/min/1.73 m², pregnant/nursing mothers and patients on insulin treatment were excluded. Oral glucose tolerance test (OGTT) for the estimation of insulin secretion and sensitivity, C-peptide to glucose, creatinine ratio (CPGCR) for renal function adjusted insulin secretion and laser Doppler flowmetry for determination of endothelial function were performed before and after each treatment phase. Inflammatory markers will be analyzed with commercially available ELISA-kits.

Results: The average age of the included patients are 63.9±10.9 years (14 male and 9 female) and they were included in the study 3.7±5.4 years after transplantation. They were treated with cyclosporine, tacrolimus or everolimus together with prednisolone and/or mycophenolate mofetil as immunosuppressive therapy. Four patients received glipizide and two glimepiride for treatment of diabetes prior to inclusion. Preliminary results show a statistical significant reduction in plasma glucose levels before and 120 minutes following OGTT and an increase in CPGCR with sitagliptin treatment. The other investigations, including insulin secretion and endothelial function, show numerical differences. Further analyses are under way.

Conclusion: This is the first study where sitagliptin is tested in renal transplant recipients and preliminary results indicate that sitagliptin effectively regulate glucose metabolism and is safe in diabetic renal transplant recipients not in need of insulin treatment. Further analyses will be performed to elucidate more on effects of sitagliptin on cardiovascular risk factors.

¹ Vaghasiya J, et al, 2011, Regul Pept, 166(1-3), 48-54.

¹Arora S, et al, 2010, Am J Transplant, 10(6), 1428-36.

KP4 Medication use during pregnancy – an international survey in 19 countries

LUPATTELLI A¹, SPIGSET O^{2,3}, NORDENG H^{1,4}

¹Department of Pharmacy, School of Pharmacy, University of Oslo, Oslo, Norway.

²Department of Clinical Pharmacology, St Olav's University Hospital, Trondheim, Norway

³Department of Laboratory Medicine, Children's and Women's Health, Norwegian University of Science and Technology, Trondheim, Norway

⁴Division of Mental Health, Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway

*School of Pharmacy, University of Oslo, P.O 1068 Blindern, Oslo, Norway.
angela.lupattelli@farmasi.uio.no*

Background and objectives

Up to 8 out of 10 women use medications during pregnancy (1, 2). Our hypothesis is that women's beliefs and attitudes towards medications, medication adherence, risk perception, mental health, personality traits and health illiteracy are important determinants for medication use in pregnancy. The objective of this study was to investigate medication use during pregnancy and factors related to such use across different countries.

Method

An international internet-based survey was conducted from October to December 2011. An anonymous on-line questionnaire was used for collecting information about maternal characteristics and life-style factors, medication use during pregnancy and timing of exposure and chronic, acute and pregnancy-related illnesses during pregnancy. Validated psychometric scales were utilised in order to measure mental health (EPDS), beliefs about medications (BMQ), medication adherence (MMAS-8), personality traits (BIG-5) and health illiteracy. A 17-items VAS scale for quantifying risk perception was also included.

Results

The study population included more than 7,500 pregnant women and women who recently had given birth in 19 countries worldwide. Preliminary data among the subset of data collected in Norway (n = 1,274) show that the most frequently used drug group was over-the-counter painkillers (53.3%). Over-the-counter nasal decongestants and medications for heartburn accounted for 27.3% and 26.3%, respectively. Medications for asthma have been the most widely used drug group (11.1%) among the chronic treatments, followed by medications for allergy (5.6%), hypothyroidism (1.9%) and depression (1.5%). Preliminary data from the remaining countries will also be presented.

Conclusion

Use of medications during pregnancy is common. It is therefore imperative to elucidate the role of various determinants of drug consumption in pregnancy on an international level.

References

1. Nordeng H, Ystrøm E, Einarson A. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66:207-14.
2. Refuerzo JS, Blackwell SC, Sokol RJ, Lajeunesse L, Firchau K, Kruger M, et al. *Amer J Perinatol* 2005;22:321-4.

KP5 Ketobemidon (Ketorax) – Hva vet vi egentlig om dette legemiddelet?

MØRCH-JOHNSEN GH, WESTERGREN T.

RELIS Sør-Øst, Oslo universitetssykehus. Email: guhmoe@ous-hf.no

Problemstilling: Ketobemidon og risiko for alvorlige bivirkninger er for tiden diskutert i ulike media. Vi har sett nærmere på dokumentasjon for dette legemiddelet.

Metode: Vi har gjort søk i PubMed og Ovid samt gjennomgått bivirkningslitteratur, farmakologiske databaser og relevante oppslagsverk for å finne data vedrørende ketobemidon.

Resultater: Ketobemidon er et opioidanalgetikum med sterk affinitet for μ -reseptorer og er indisert ved sterke, akutte smerter. Medikamentet anses generelt for å være ekvipotent med morfin. Det finnes ikke data for maksimaldose ved intravenøs titrering og det er lite data vedrørende plasmakonsentrasjon etter administrering, men enkeltstudier har vist stor intraindividuell variasjon. Data for hvordan legemiddelet passerer over blod-hjernebarrieren samt tidsforløp for ekvibrering av plasma- og CNS-konsentrasjoner foreligger ikke. Legemiddelet metaboliseres av CYP2C9 og CYP3A4 til hovedsakelig norketobemidon. Hos

kaukasiere er det en relativ høy forekomst av varianter av CYP2C9 som har redusert enzymaktivitet. Plasmahalveringstiden ligger gjennomsnittlig mellom 2-3 timer, men øker ved synkende nyrefunksjon og hos kritisk syke pasienter. Vanlige forekommende bivirkninger er respirasjonsdepresjon, bradykardi og blodtrykksfall, hvilket kan være potensielt alvorlig. Det er begrenset erfaring med overdosering og blodkonsentrasjoner relatert til dette.

Erfaringsmessig vil kontinuerlig infusjon av ketobemidon med konsentrasjoner på 500-1000 nmol/L ved intensivbehandling gi symptomer på sedasjon. Det er lite data vedrørende doser etter fatal intoksikasjon. I et dansk materiale med fatale intoksikasjoner ble det funnet konsentrasjoner etter injeksjon som lå mellom ca. 400-6400 nmol/L. Til sammenlikning er referanseområdet for terapeutisk bruk på 200-500 nmol/L.

Oppsummerende diskusjon: Vi har ikke funnet utfyllende data for sammenheng mellom dose, doseintervall og plasmakonsentrasjon av ketobemidon i forskjellige pasientgrupper. Det ser ikke ut til at det er gjort studier vedrørende overgang av ketobemidon til CNS. Det er indikasjoner for at morfin har en lett forsinket overgang fra blodbane til sentralnervesystem slik at full effekt (inkludert respirasjonsdepresjon) ved gjentatt dosering kan komme en stund etter injeksjon. Dette kan også gjelde for ketobemidon. Litteraturen om ketobemidon beskriver ikke hvor store doser som kan gis per tidsintervall eller hvordan en pasient bør observeres etter behandling. Respirasjonsdepresjon eller andre bivirkninger kan potensielt være fatale, både hos våkne og sovende pasienter. Årvåkenhet bør spesielt utøves i tilfeller der moderate eller store doser opioid er gitt til opioidnaive pasienter.

KP6 Gravide og ammende engster seg for gasser og kjemikalier - ikke bare legemidler

OLSEN A-C^{1,2}, NORDENG H², ANDREW E¹, HAVNEN GC^{1,2}

¹Giftinformasjonen, Helsedirektoratet, Pb 7000 St. Olavs plass, 0130 Oslo

² Avd. for farmasi, Farmasøytisk institutt, UiO, Pb 1068, Blindern, 0316 Oslo

ancho@helsedir.no

Problemstilling:

Etter thalidomid-skandalen i 1960-årene har det vært en økt bevissthet hos allmennheten rundt mulige fosterskadelige effekter av legemidler og kjemikalier. Studier har imidlertid vist at allmennhet har en tendens til å tillegge teratogen risiko til stoffer og produkter som ikke har kjente skadevirkninger hos mennesker (1,2). Helsepersonell og fagfolk har imidlertid lett for å glemme at eksponeringer hos gravide og ammende ikke kun dreier seg om legemidler, men at denne gruppen kvinner også kan bekymre seg for eksponeringer for svært mange andre stoffer og produkter. Giftinformasjonen ønsker med denne kartleggingsstudien å sette fokus på gravide og ammendes eksponering for gasser og kjemikalier og deres oppfattelse av risiko ved slike eksponeringer.

Metode:

Giftinformasjonens henvendelsesdatabase ble gjennomgått for de fire siste årene (2008-2011). Kriterier for utvelgelse av henvendelsene var at vaktpersonalet ved Giftinformasjonen hadde vurdert risikoen for foster eller brystbarn. Alle henvendelser med gasser eller kjemikalier ble gjennomgått manuelt. F.o.m. mai 2011 ble gravide og ammende samt vaktpersonalet ved Giftinformasjonen inkludert i en strukturert spørreundersøkelse. Undersøkelsen skal blant annet kartlegge gravide og ammendes syn på risiko ved gass- og kjemikalieeksponeringer. Vi sammenligner videre kvinnenes risikooppfattelse med vaktpersonalets vurdering av risiko.

Resultater:

I løpet av 2008-2010 hadde Giftinformasjonen rundt 1700 henvendelser om risiko i forbindelse med graviditet eller amming. Spørsmål om kjemikalier og legemidler utgjorde

henholdsvis 48 % og 37 %. De resterende henvendelsene dreide seg i hovedsak om næringsmidler, alternativ medisin og planter/sopp. De største produktgruppene innen gasser og kjemikalier var malingsprodukter (31 %), rengjøringsmidler (15 %), ulike gasser (14 %), kosmetikk (9 %) og plantevern og skadedyrsmidler (7 %). Foreløpige data per 09.12.11 viser at kvinnene (n = 53) sterkt overvurderer risikoen ved gasser og kjemikalier. Vaktpersonalet ved Giftinformasjonen vurderer de samme eksponeringene som svært lite farlige.

Konklusjoner:

Dataene våre viser at mange gravide og ammende bekymrer seg for eksponeringer for gasser og kjemikalier. Det er et klart behov for mer kunnskap om disse stoffene og at den informasjonen vi har blir formidlet til allmennheten. Tilsvarende som for legemidler vil trolig en ubegrunnet frykt for kjemikalier kunne redusere mors livskvalitet under svangerskapet. Det er viktig at helsepersonell og fagfolk ikke glemmer denne typen eksponeringer da også slik bekymring som ytterste konsekvens kan medføre at mor velger å ta abort av et ønsket barn.

1. Nordeng *et al.* Eur J Clin Pharmacol. 2010;66:207-14.
2. Pole *et al.* J Clin Pharmacol 2000;40:573-77.

KP7 Betydningen av samtidig bruk av antiepileptika for serumkonsentrasjon av olanzapin.

OLSEN K^{1,2*}, HASLEMO T², REFSUM H², MOLDEN E^{1,2}

¹Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo, ²Senter for Psykofarmakologi, Diakonhjemmet Sykehus. *Kristine Olsen, Postboks 85 Vinderen, 0319 OSLO

kro@student.farmasi.uio.no

Problemstilling

Olanzapin (Zyprexa®, Eli Lilly, USA) er Norges mest brukte antipsykotikum og har indikasjon schizofreni og bipolar lidelse. Olanzapin blir ofte brukt i kombinasjon med antiepileptika som har stemningsstabiliserende effekt. Hensikten med denne studien var å undersøke hvordan ulike antiepileptika eventuelt påvirker serumkonsentrasjon av olanzapin.

Metode

Totalt 614 serumprøver fra til sammen 440 pasienter ble inkludert fra databasen ved Senter for Psykofarmakologi, Diakonhjemmet Sykehus. Pasientene var enten behandlet med olanzapin sammen med ett eller flere antiepileptika (n=231; 'testgruppe'), eller olanzapin uten antiepileptika (n=209; 'kontrollgruppe'). Serumkonsentrasjonen av olanzapin ble bestemt med UPLC-MS/MS. Linear mixed model-analyse ble brukt for å bestemme effekten av ulike antiepileptika og andre kovariater (røykestatus, alder og kjønn) på dosejustert serumkonsentrasjon (C/D-ratio) av olanzapin.

Resultater

C/D-ratio av olanzapin ble redusert med henholdsvis 32 % (p<0,001) og 50 % (p<0,001) ved kombinert bruk av valproat (n=105) eller karbamazepin (n=9). Øvrige antiepileptika hadde ingen signifikant effekt, men bortsett fra lamotrigin (n=121) var antallet prøver svært begrenset for disse substansene. Videre var røyking assosiert med en reduksjon på 32 % i C/D-ratio i forhold til ikke-røyking (p<0,001). C/D ratio hos kvinner var 12 % høyere i forhold til menn (p<0,01) og 29 % høyere hos personer over 60 år enn de yngre (p<0,001).

Konklusjon

Studien viser at samtidig bruk av valproat medfører en betydelig redusert serumkonsentrasjon av olanzapin, i samme grad som eksempelvis røyking. I tillegg bekreftes den kjente induserende effekten av karbamazepin. Disse funnene understreker at valproat og karbamazepin er viktige faktorer som må tas hensyn til ved behandling med olanzapin.

KP8 Effect of SSRIs on serum concentration of quetiapine and N-desalkylquetiapineRUDBERG I*, BAKKEN GV*, MOLDEN E*[#]

*Center for Psychopharmacology, Diakonhjemmet Hospital, Oslo, Norway; and [#]Department of Pharmaceutical Biosciences, School of Pharmacy, University of Oslo, Norway.

Correspondence: Ida Rudberg, Center for Psychopharmacology, PO Box 85 Vinderen, 0319 Oslo. E-post: idarudberg@gmail.com

Background: Quetiapine is a second-generation antipsychotic drug used in the treatment of both schizophrenia and depressive disorders. While the antipsychotic effect is primarily mediated by the parent compound, the antidepressive effect is attributed to the metabolite N-desalkylquetiapine (Jensen NH et al.). Previous studies have reported substantial variability in serum concentration of both quetiapine and N-desalkylquetiapine (Bakken et al.). Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are frequently used together with quetiapine in the treatment of depression. The aim of the present study was therefore to investigate the effect of different SSRIs on serum concentration of quetiapine and N-desalkylquetiapine.

Methods: Serum concentration measurements of quetiapine and N-desalkylquetiapine from patients concomitantly treated with quetiapine and a SSRI were retrospectively identified from a routine therapeutic drug monitoring database at Center for Psychopharmacology. Linear mixed model analysis were used to compare dose-adjusted serum concentrations (C/D ratios) of quetiapine and N-desalkylquetiapine between subgroups co-medicated with different SSRIs.

Results: In total, 434 serum concentration measurements of quetiapine and N-desalkylquetiapine from 331 different patients were included. Mean C/D ratio of quetiapine was significantly higher in the fluvoxamine subgroup (1.80 nM/mg) and lower in the sertraline subgroup (0.54 nM/mg) compared to the other SSRIs (citalopram, escitalopram, fluoxetine and paroxetine, 0.76-0.85 nM/mg) ($p < 0.05$). Mean C/D-ratio of N-desalkylquetiapine was comparable in all SSRI subgroups (0.86-0.99 nM/mg). Thus, co-medication with potent CYP2D6-inhibiting SSRIs (fluoxetine and paroxetine) (Schellander et al) does not appear to influence the C/D ratio of quetiapine or N-desalkylquetiapine.

Conclusion: Serum concentrations of quetiapine were significantly affected by concurrent use of fluvoxamine and sertraline, but not by the potent CYP2D6 inhibitors paroxetine and fluoxetine. Co-medication with SSRIs did not affect serum concentrations of N-desalkylquetiapine.

References:

- Bakken GV, Rudberg I, Molden E et al. 2011, Therapeutic Drug Monitoring, 33:222-6.
Jensen NH, Rodriguiz RM, Caron MG et al. 2008, Neuropsychopharmacology 33;2303-12.
Schellander R, Donnerer J, 2010, Pharmacology 86; 203-215.

Deltakerliste 2012

Akre	Benedikte Thunes	BMS
Alexander	Jan	Folkehelseinstituttet
Andersen	Jannike Mørch	Folkehelseinstituttet
Andersen	Jill	Folkehelseinstituttet
Andersson	Marine	Klinisk farmakologisk avdeling, Karolinska Institutet
Andressen	Kjetil Wessel	Farmakologisk institutt, UiO
Becher	Rune	Folkehelseinstituttet
Berg	Christine	OUS, Rikshospitalet
Berg	Jon Andsnes	Helse Bergen
Bergan	Stein	OUS, Rikshospitalet
Bjelland	Thor Wilhelm	NTNU
Bjerknes	Kari Christiansen	Farmasøytisk institutt, UiO
Bjørge	Mette	Norges Veterinærhøgskole
Björkhem-		
Bergman	Linda	Klinisk farmakologisk avdeling, Karolinska instituttet
Bogen	Inger Lise	Folkehelseinstituttet
Bramness	Jørgen	Senter for rus- og avhengighetsforskning
Bremer	Sara	OUS, Rikshospitalet
Brunborg	Gunnar	Folkehelseinstituttet
Brørs	Odd	OUS, Ullevål og UiO
Bølling	Anette Kocbach	Folkehelseinstituttet
Böttiger	Ylva	Klinisk farmakologisk avdeling, Karolinska sjukhuset
Christensen	Hege	Farmasøytisk institutt, UiO
Collier	Tracy	NOAA, USA
Dahl	Hildegunn	Folkehelseinstituttet
Dahl	Jon E.	NIOM
Dale	Ola	NTNU
Dugstad	Kari Sandanger	Farmakologisk institutt UiO
Eide	Marta	UiB
Einarsdóttir	Elín	STAMI
Ekeren	Leni	Folkehelseinstituttet
Eliasson	Erik	Klinisk farmakologisk avdeling, Karolinska instituttet
Eriksen	Guro Søre	Folkehelseinstituttet
Fredheim	Olav Magnus	St.Olavs hospital
Gautvik	Kaare M	OUS og UiO
Goksøyr	Anders	UiB
Gottås	André	Folkehelseinstituttet
Graupner	Anne	Folkehelseinstituttet
Grung	Merete	NIVA
Gützkow	Kristine	Folkehelseinstituttet
Hagset	Ingrid Beate	Giftinformasjonsentralen
Halden	Thea Anine Strøm	Farmasøytisk institutt, UiO
Handal	Marte	Folkehelseinstituttet
Hansen	Ruth	Folkehelseinstituttet
Hansen	Siri Helland	Elkem AS
Harg	Pernille	Statens legemiddelverk
Haslemo	Tore	Diakonhjemmets sykehus
Haugum	Hanne	UiO
Havnen	Gro Cecilie	Giftinformasjonen
Hermann	Monica	Farmasøytisk institutt, UiO
Hilberg	Thor	Fürst medisinske laboratorium

Hofer	Tim	Folkehelseinstituttet
Holdø	Ingvild	UiO
Hole	Lisa Drange	Haukeland sykehus
Holme	Jørn A.	Folkehelseinstituttet
Holth	Tor Fredrik	Biologisk institutt, UiO
Holthe	Mette Ree	OUS, Ullevål
Hotvedt	Tor Arne	UiO
Høiseth	Gudrun	Senter for Psykofarmakologi, Diakonhjemmet Sykehus
Instones	Christine	Folkehelseinstituttet
Jacobsen	Linn Løkken	Farmasøytisk institutt, UiO
Jensen	Bjørn Munro	NTNU
Jerkø	Bente	Statens legemiddelverk
Johansen	Harald Thidemann	Farmasøytisk institutt, UiO
Kildemo	Hanne	Folkehelseinstituttet
Knag	Anne Christine	UiB
Konstantinova-		
Larsen	Svetlana	Folkehelseinstituttet
Kormeset	Per Olav	Giftinformasjonsentralen
Krobert	Kurt	Farmakologisk insitutt, UiO
Kvan	Elena	Vestre Viken helseforetak
Kvande	Kristin Thorsen	Statens legemiddelverk
Kvernstuen	Johnny	Jotun AS
Lakså	Solveig Margrete	Folkehelseinstituttet/NTNU
Langhammer	Astrid Jordet	NTNU
Leeves	Sara	Mattilsynet
Levy	Finn Olav	Farmakologisk institutt, UiO
Lilleaas	Edel	Folkehelseinstituttet
Lindh	Jonathan	Klinisk farmakologisk avdeling, Karolinska institutet
Lorentzen	Helga Ruus	Giftinformasjonsentralen
Lorentzen	Bernhard	Diakonhjemmets sykehus
Lund	Hilde Marie	Folkehelseinstituttet
Lyche	Jan Ludvig	Norges veterinærhøgskole
Mathiesen	Liv	Sykehusapoteket
Memeti	Florije	Farmasøytisk institutt, UiO
Molden	Espen	Farmasøytisk institutt, UiO
Mulder	Paulien	Mattilsynet
Mørch-Johnsen	Gunhild H	RELIS Sør-Øst
Narum	Sigrid	Senter for Psykofarmakologi, Diakonhjemmets sykehus
Nerem	Elisabeth	Folkehelseinstituttet
Nesbakken	Siri	Mattilsynet
Nilsen	Odd Georg	DMF, NTNU
Nilssen	Laila Sortvik	Statens legemiddelverk
Nordal	Kristin	Folkehelseinstituttet
Nordeng	Hedvig	Farmasøytisk institutt, UiO
Normann	Per Trygve	Folkehelseinstituttet
Nygaard	Unni C	Folkehelseinstituttet
Olsen	Ann-Christin	Giftinformasjonsentralen
Olsen	Ann-Karin	Folkehelseinstituttet
Olsen	Kristine	UiO
Osnes	Jan-Bjørn	Farmakologisk institutt, UiO
Pham	Lene	OUS, Rikshospitalet
Ravna	Aina Westrheim	UiT
Refsum	Helge	Senter for Psykofarmakologi, Diakonhjemmet Sykehus
Reid	Malcolm	NIVA

Reikvam	Åsmund	Farmakologisk institutt, UiO
Reimers	Arne	Avdeling for klinisk farmakologi Trondheim
Riise	Jon	Farmakologisk institutt, UiO
Ripel	Åse	Folkehelseinstituttet
Robertsen	Ida	Farmasøytisk institutt, UiO
Rosseland	Carola	Pronova Biopharma Norge AS
Rounge	Trine Ballestad	Biologisk institutt, UiO
Routti	Heli	Norsk Polarinstitut
Rudberg	Ida	Senter for Psykofarmakologi, Diakonhjemmet Sykehus
Ruus	Anders	NIVA
Ruzzin	Jérôme	UiB
Sager	Georg	Universitetet i Tromsø & UNN
Samdal	Hilde	Statens legemiddelverk
Samuelsen	Jan Tore	NIOM
Samuelsen	Mari	Statoil ASA
Sandnes	Dagny	Farmakologisk institutt, UiO
Schjøtt	Jan	Haukeland universitetssykehus
Sharikabad	Mohammed Nouri	Vitus apotek
Skauby	Ragnhild Heier	OUS, Rikshospitalet
Skjelmerud	Torkild	Norsk legemiddelhåndbok
Skomedal	Tor	Farmakologisk institutt, UiO
Skuland	Tonje	Folkehelseinstituttet
Skurtveit	Svetlana	Folkehelseinstituttet
Smith	Robert	Farmasøytisk institutt, UiO
Solbakken	Monica Hongrø	Biologisk institutt, UiO
Spillum	Barbro	Giftinformasjonen
Stokke	Kjell Torgeir	Fürst Medisinsk Laboratorium
Svendsen	Kristian	NTNU
Säll	Liselott	KLIF
Sørlid	Hanne Kristine	Giftinformasjonen
Sørlie	Therese	OUS, Radiumhospitalet
Tarin	Viyan	Farmasøytisk institutt, UiO
Thiede	Bernd	Bioteknologisenteret, UiO
Thoresen	Hege	Farmasøytisk institutt, UiO
Thrane	Vibeke	Giftinformasjonen
Thu	Ole Kristian F.	NTNU
Tollefsen	Knut Erik	NIVA
Tran	Anny Thi	Apotek 1
Vethe	Nils Tore	OUS, Rikshospitalet
Westergren	Tone	RELIS Sør-Øst
Wisbech	Cathrine	Folkehelseinstituttet
Waade	Ragnhild B.	Senter for Psykofarmakologi, Diakonhjemmet Sykehus
Ørstavik	Øivind	Farmakologisk institutt, UiO
Øvrevik	Johan	Folkehelseinstituttet
Øya	Elisabeth	Folkehelseinstituttet
Åsberg	Anders	Farmasøytisk institutt, UiO
