

# 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](http://www.nsft.net)

# Vintermøtet på Beitostølen

## 2013



## Velkommen til NSFTs Vintermøte nr. 41

*NSFTs Vintermøter har pågått siden 1973, det vil si at årets møte er nummer 41 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 det programmet leveres til trykking er det i 2013 påmeldt 115 deltakere til møtet (ledsagere og barn ikke inkludert) og det er 28 inviterte foredragsholdere fordelt på 6 symposier. Tilsammen er det meldt inn 26 frie foredrag og 21 postere fordelt på basal farmakologi, klinisk farmakologi, toksikologi og økotoksikologi. 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: Sara Bremer

Kasserer: Nils Tore Vethe

Styremedlem: Vibeke Thrane

Representant for bedriftsmedlemmer: Benedikte Thunes Akre

Representanter fra seksjonsstyrene: Kjetil Wessel Andressen og Jørn A. Holme

Varamedlemmer: Knut Erik Tollefsen, Jannike Mørch Andersen og Aina Westrheim Ravna

#### **Seksjon for farmakologi**

Leder: Kjetil Wessel Andressen

Sekretær: Ida Rudberg

Styremedlem: Sigrid Narum

Styremedlem: Elena Kvan

#### **Kontaktpersoner for seksjon for farmakologi**

Bergen: Bettina Riedel

Trondheim: Ola Dale

Tromsø: Thrina Loennechen

#### **Seksjon for toksikologi**

Leder: Jørn A. Holme

Styremedlem: Helge Johnsen

Styremedlem: Oddvar Myhre

Styremedlem: Tor Fredrik Holth

Styremedlem: Solveig Aamodt

Styremedlem: Tim Hofer  
Styremedlem: Sara Leeves

**Kontaktpersoner for seksjon for toksikologi**

Bergen: Anders Goksøyr

Trondheim: Åse Krøkje

Kristiansand: Hege Stubberud

## Innholdsfortegnelse

<u>Velkommen til NSFTs Vintermøte nr. 41</u>	<u>3</u>
<u>Oversikt over styremedlemmer i NSFT</u>	<u>3</u>
<u>NSFTs Vintermøter</u>	<u>6</u>
<u>Årsberetning for 2012</u>	<u>8</u>
<u>Innkalling til generalforsamling i NSFT</u>	<u>11</u>
<u>Årsberetning 2012 Seksjon for farmakologi</u>	<u>12</u>
<u>Innkalling til årsmøte i Seksjon for farmakologi</u>	<u>15</u>
<u>Årsberetning 2012 Seksjon for toksikologi</u>	<u>16</u>
<u>Innkalling til årsmøte i Seksjon for toksikologi</u>	<u>18</u>
<u>Retningslinjer for den norske Europeisk Registrert Toksikolog (ERT)-komiteen</u>	<u>19</u>
<u>Klagebehandling</u>	<u>21</u>
<u>Program for vintermøtet</u>	<u>22</u>
<u>Hotelloversikt</u>	<u>30</u>
<u>Inviterte foredrag</u>	<u>31</u>
<u>Frie foredrag</u>	<u>49</u>
<u>Frie foredrag økotoksikologi</u>	<u>49</u>
<u>Frie foredrag toksikologi</u>	<u>54</u>
<u>Frie foredrag basal farmakologi</u>	<u>59</u>
<u>Frie foredrag klinisk farmakologi</u>	<u>66</u>
<u>Postere</u>	<u>73</u>
<u>Postere økotoksikologi</u>	<u>74</u>
<u>Postere toksikologi</u>	<u>80</u>
<u>Postere basal farmakologi</u>	<u>84</u>
<u>Postere klinisk farmakologi</u>	<u>87</u>
<u>Deltagerliste</u>	<u>93</u>
<u>Stipendmottagere 2013</u>	<u>96</u>

## *NSFTs Vintermøter*

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

Selskapets første vintermøte, Farmakologisk vintermøte<sup>1</sup>, 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. Anggårds 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

---

<sup>1</sup> 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.

# NSFT

Norsk Selskap for Farmakologi og Toksikologi

---

## Årsberetning 2012

### 1. Styrets sammensetning

Generalforsamlingen i NSFT ble holdt 28. januar 2012 på Radisson BLU Resort Beitostølen i forbindelse med NSFTs Vintermøte.

Etter valg på generalforsamlingen har styrets sammensetning vært som følger:

- Leder: Dagny Sandnes (2011-2013)
- Sekretær: Sara Bremer (2012-2014)
- Kasserer: Nils Tore Vethe (2011-2013)
- Styremedlem: Vibeke Thrane (2012-2014)

Vararepresentanter:

- Knut Erik Tollefsen (2011-2013)
- Jannike Mørch Andersen (2012-2014)
- Aina Westrheim Ravna (2012-2014)

Seksjonene har utpekt følgende representanter til styret:

- Toksikologi: Jørn A. Holme
- Farmakologi: Kjetil Wessel Andressen

Representant for industrien:

- Benedikte Thunes Akre

Valgkomité for 2013:

- Laila Sortvik Nilssen (2011-2013)
- Gro Havnen (2011-2013)
- Hedvig Nordeng (2012-2014)
- André Gottås (2012-2014)

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

### 2. Styrets arbeid

Det har vært avholdt 9 møter i hovedstyret. Deler av styrets arbeid har vært utført via e-post.

Styret har i perioden jobbet med:

- Organisering av NSFTs faglige virksomhet (Vår-, Høst- og Vintermøte)
- Planlegging og organisering av utdeling av Poulssonprisen
- Organisering av styrets arbeid og møter
- Etablering av nytt system for utsendelse av nyhetsbrev/e-post (MailChimp)
- Innhente tilbud for oppdatering av NSFTs nettsider
- Rekruttering av nye medlemmer
- Oppdatering av medlemsregister
- Eurotox-registreringer
- Finansiering av Selskapets aktiviteter



### 3. Økonomi

Økonomien til NSFT vurderes som tilfredsstillende. Vintermøtet 2012 gikk med overskudd og kr 15000,- er satt av til reisestipend for studenter som presenterer poster eller fritt foredrag på Vintermøtet 2013.

Styret har valgt å opprettholde deltakeravgiften for Vintermøtet 2013. Det foreslås at deltakeravgiften fra og med neste års Vintermøte heves med kr 100,- for "ikke-medlemmer" samtidig som den reduserte deltakeravgiften for medlemmer (m/betalt kontingent) forblir uendret.

Medlemskontingenter for vanlige medlemmer og studentmedlemmer opprettholdes for 2013. Det foreslås at kontingenten for bedriftsmedlemmer økes til kr 3500,-.

Leverandøren av NSFTs nettsider, Netlab, anbefaler sterkt at publiseringsløsningen for nettsidene oppgraderes. Funksjonaliteten av den eksisterende løsningen har blitt dårligere og systemet har en del begrensninger bl.a. i forhold til påmeldings- og betalingsløsning for Vintermøtet. Kostnader for å gjøre nødvendige oppgraderinger er estimert til minst kr 35000,-. Rekruttering/oppdatering av bedriftsmedlemmer kan gi økte inntekter (se også pkt. 5 Medlemmer). Styret vil vurdere finansiering og gjennomføring av evt. oppgradering av nettsidene.

### 4. Faglig virksomhet

#### Vintermøtet

Vintermøtet 2012 ble holdt på Radisson Blu Resort Beitostølen 26.-29. januar. Det var påmeldt 149 deltakere (ledsagere og barn ikke inkludert) og det var 28 inviterte foredragsholdere fordelt på 7 symposier. Symposiene hadde følgende hovedtema:

- Vitamin D – nivåforskjeller og konsekvenser
- Systembiologi og matematisk modellering – egnede verktøy i farmakologi og toksikologi?
- Rusmiddelbruk – effekter og konsekvenser
- Organiske forbindelser: Fra molekylære til globale betraktninger
- Reseptregisteret: Ny kunnskap om nasjonal opioidbruk
- Toksiske effekter på immunsystemet: Sammenheng mellom sykdom og eksponering?
- Serumkonsentrasjonsmålinger i klinikk og forskning

Tema for kveldsnytt var: "Ghostwriting, gjesteforfatterskap og interessekonflikt" ved professor Åsmund Reikvam, UiO.

Til sammen var det meldt inn 29 frie foredrag og 33 postere fordelt på basal farmakologi, klinisk farmakologi, økotoksikologi og toksikologi.

#### Vårmøte i toksikologi

Seksjon for toksikologi arrangerte 7. juni et symposium med tema "Årsaker til kreft".

#### Høstmøte i farmakologi

Seksjon for farmakologi arrangerte 26. september symposiet "Legemiddelbivirkninger: overraskende eller forutsigbare".

#### Høstmøte i toksikologi

Seksjon for toksikologi arrangerte i samarbeid med Forbrukerrådet, Polyteknisk forening og Bioteknologinemda møtet "Sprøytemidler – venn eller fiende?" 27. september i Håndverkeren, Oslo.

#### Poulsson-forelesningen

Poulsson-medaljen for 2012 ble delt ut innen toksikologi og ble tildelt Dr. Franz Oesch fra Universitetet i Mainz. Medaljeoverrekkelsen ble fulgt av forelesningen "Practical significance of the

study of mechanisms in toxicology” ved Dr. Oesch og et seminar om ”Mechanisms in toxicology” den 6. september, Folkehelseinstituttet i Oslo.

## **5. Medlemmer**

Selskapet har 357 medlemmer (per 01.01.2013). Av disse har 92 medlemmer oppgitt tilhørighet til farmakologiseksjonen, 156 til toksikologiseksjonen og 61 medlemmer har tilhørighet til begge seksjonene.

Vi har registrert funksjonelle e-postadresser for 330 av medlemmene. Det nye systemet for utsendelse av e-post (MailChimp) gir mulighet for at medlemmer selv kan sjekke hvilke opplysninger som er registrert og evt. redigere kontaktinfo.

Det er fortsatt mange medlemmer som ikke har betalt medlemskontingent. Ved utgangen av 2012 hadde 52 % av medlemmene betalt medlemskontingenten for 2012. Større forskjell i deltakeravgift for Vintermøtet for medlemmer vs. ikke-medlemmer (jf. pkt. 3 Økonomi) gjør at det i større grad vil lønne seg å ha betalt medlemskontingenten ved deltakelse på møtet. Det nye systemet for utsendelse av e-post varsler om evt. ikke-funksjonelle e-postadresser og har bidratt til at en større andel av medlemmene mottar nyhetsbrev og påminnelser om betaling av kontingent.

Ingen av bedriftene som er registrert som medlem i NSFT har betalt kontingenten for 2012. Styret jobber med å oppdatere informasjonen om kontaktpersoner for bedriftene og styret vil sende forespørsel om medlemskap til relevante bedrifter på nytt (se også pkt. 3 Økonomi).

## **6. Toksikologen**

Medlemsbladet ”Toksikologen” har blitt sendt ut (elektronisk versjon) til samtlige medlemmer i mars (nr. 1), juni (nr. 2) og desember (nr. 3). Lenker til bladet har også blitt publisert på NSFTs nettsider og NSFTs facebook-side.

## **7. Registreringsordningen for Eurotox-godkjente toksikologer**

Registreringsordningen er underlagt NSFT og er administrert gjennom en nasjonal godkjenningsskomité. Komitéen 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 om ordningen finnes på NSFTs nettsider: <http://www.nsft.net/sider/tekst.asp?side=121>

Styret for 2012 takker for seg og ønsker det nye styret lykke til i det videre arbeidet.

Oslo, januar 2013

Dagny Sandnes (leder)  
Sara Bremer (sekretær)  
Nils Tore Vethe (kasserer)  
Kjetil Wessel Andressen (leder, Seksjon for farmakologi)  
Jørn A. Holme (leder, seksjon for toksikologi)  
Vibeke Thrane (styremedlem)  
Benedikte Thunes Akre (industrirepresentant)  
Knut Erik Tollefsen (vara)  
Jannike Mørch Andersen (vara)  
Aina Westrheim Ravna (vara)

# NSFT

Norsk Selskap for Farmakologi og Toksikologi

---

## **Innkalling til generalforsamling i NSFT** **Beitostølen, 26. januar 2013, kl 09.30**

### **Dagsorden:**

1. Konstituering av generalforsamlingen
  - a. Godkjenning av møteinnkalling og dagsorden
  - b. Valg av ordstyrer og referent
2. Årsberetning for 2012. Gjennomgang ved sekretær Sara Bremer.
3. Økonomi
  - a. NSFTs regnskap for 2012 og budsjett for 2013. Gjennomgang ved kasserer Nils Tore Vethe.
  - b. Forslag 1: Økning av kontingent for bedriftsmedlemmer fra kr 2500,- til kr 3500,-. Begrunnelse: Kontingenten for bedriftsmedlemmer har vært uforandret i flere år mens kontingenten for studenter og vanlige medlemmer har økt.
  - c. Forslag 2: Økning av deltakeravgift til Vintermøtet for "ikke-medlemmer" med kr 100,-. Begrunnelse: Det vil lønne seg å ha betalt medlemskontingent ved deltakelse på Vintermøtet.
4. Valg av
  - a. Nytt styre
  - b. Ny valgkomité
5. Eventuelt

# NSFT

Norsk Selskap for Farmakologi og Toksikologi

---

## Årsberetning 2012

### NSFT, Seksjon for farmakologi

Det følgende er styrets beretning om aktiviteter i perioden fra 29. januar 2012 til 26. januar 2013. Årsberetningen legges fram for godkjenning på årsmøtet i Seksjon for farmakologi på Beitostølen 26. januar 2013.

#### Styret har hatt følgende sammensetning:

Leder: Kjetil Wessel Andressen (2012-2013)

Sekretær: Ida Rudberg (2011-2012)

Styremedlem: Sigrid Narum (2011-2012)

Styremedlem: Elena Kvan (2012-2013)

Kontaktpersoner utenfor Oslo har vært:

Bergen: Bettina Riedel. Ny kontaktperson ønskes for 2013

Trondheim: Ola Dale

Tromsø: Thrina Loennechen

Representant for seksjonen i NSFTs hovedstyre har vært Kjetil Wessel Andressen.

Valgkomiteen har bestått av Finn Olav Levy og Marte Handal

Styret har i perioden avholdt ni styremøter, to fysiske møter og syv telefonmøter (pga stor geografisk avstand mellom styremedlemmene), og har ellers hatt fortløpende kontakt via e-post og telefon om aktuelle saker. Seksjonen har i 2012 hatt 153 medlemmer. Av disse er 61 i tillegg medlem av Seksjon for toksikologi. Totalt registrerte medlemmer i NSFT er 357.

#### EPHAR ([www.ephar.org](http://www.ephar.org))

Det har vært EPHAR-møte i 2012:

6th European Congress on Pharmacology EPHAR 2012

Granada, Spain, 17–23 July 2012

[www.ephar2012.org](http://www.ephar2012.org)

Mimi Sokke Opdahl representerte Norge

Neste EPHAR-møte:

Seventh European Congress on Pharmacology (EPHAR 2016)

Istanbul, Turkey, 2016

NSFT kan søke midler fra EPHAR til å avholde EPHAR Lectures, EPHAR Symposia og EPHAR Instructional Courses. Søknadsfrist 31.1.2013 for året 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](http://www.iuphar.org))**

Det har ikke vært IUPHAR-møte i 2012.

Neste IUPHAR-møte:

XVIIth World Congress of Basic and Clinical Pharmacology 2014

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

[www.iuphar2014.org](http://www.iuphar2014.org)

## **Vår- og Høstmøte 2012**

Seksjonen forberedte vårmøte og inviterte foredragsholdere. Rett før annonsering av møtet dukket det opp invitasjon til et symposium bl.a. arrangert av Norsk forening for farmakoepidemiologi i tilstøtende tidsrom. Organisatorer av dette møtet forhørte seg om vi kunne flytte vårt møte siden de allerede hadde begynt å sende ut invitasjoner. Alle våre inviterte foredragsholdere var positive til flytting av dato, slik at vårmøtet ble til et høstmøte med tema "Legemiddelbivirkninger: overraskende eller forutsigbare?". Møtet ble holdt Onsdag 26. september 2012 kl. 12.00-16.00 i Blått auditorium, OUS - Rikshospitalet, med følgende program:

- 12.30**        **Hvordan oppdage sjeldne bivirkninger?**  
Eva Skovlund (Folkehelseinstituttet og UiO)
- 13.00**        **Hvilke bivirkninger kan dyrestudier forutsi?**  
Laila Sortvik Nilssen (Statens legemiddelverk)
- 13.30**        **Legemiddelbivirkninger - "hot stuff" i 2012**  
Hanne Stenberg-Nilsen (RELIS)
- 14.00**        **Pause med kake, kaffe og te**
- 14.20**        **Pandemrix-bivirkninger: kunne de forutsees?**  
Jann Storsæter (Folkehelseinstituttet)
- 14.50**        **Kan Pandemrix-utløst narkolepsi lære oss noe om sykdomsårsaken?**  
Kaare M. Gautvik (Oslo universitetssykehus, Ullevål)
- 15.10**        **Legemiddelovervåking**  
Steinar Madsen (Statens legemiddelverk)
- 15.40**        **Diskusjon**
- 16.00**        **Slutt**

Ordstyrere var Elena Kvan (Drammen sykehus) og Sigrid Narum (Diakonhjemmet sykehus).

Det var et utmerket fremmøte med 85 tilhørere.

## **Poulsso-medaljen for 2012**

Poulsso-medaljen for 2012 ble delt ut innen toksikologi og tilfalt professor Franz Oesch.

## **Vintermøtet 2013**

Seksjonen har deltatt i utformingen av programmet for NSFTs vintermøte.

## **Regnskap**

Regnskapet for seksjonen har i 2012 vært håndtert sammen med regnskapet for NSFT som helhet. For en formell økonomisk oversikt henvises det derfor til NSFTs regnskap.

## **Avslutning**

Seksjonsstyret for 2012 takker for seg og ønsker det nye styret lykke til med det videre arbeidet.

Ida Rudberg

(Sekretær)

Elena Kvan

(Styremedlem)

Sigrid Narum

(Styremedlem)

Kjetil Wessel Andressen

(Leder)



N O R S K   S E L S K A P   F O R   F A R M A K O L O G I   O G   T O K S I K O L O G I

---

**Innkalling til årsmøte i  
Seksjon for farmakologi, NSFT  
Beitostølen, 26. januar 2013, 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 farmakologi 2012
3. Godkjenning av budsjett for seksjon for farmakologi
4. Valg av
  - a. nytt styre i Seksjon for farmakologi
  - b. ny valgkomité
5. Orienterings- og diskusjonssaker
  - a. Vår- og høstmøte 2013. Diskusjon av aktuelle tema.
  - b. Innspill vedrørende neste vintermøte
6. Eventuelt

# N S F T

Norsk Selskap for Farmakologi og Toksikologi

---

## Årsberetning 2012 Seksjon for toksikologi

**Styret for toksikologiseksjonen i året 2012:** Jørn A Holme (leder: 2011-2013), Tor Fredrik Holth (styremedlem: 2010-2012), Helge Johnsen (styremedlem: 2010-2012), Oddvar Myre (styremedlem: 2011-2013), Solveig Aamodt (styremedlem: 2011-2013), Tim Hofer (styremedlem: 2012-2014), Sara Leeves (styremedlem: 2012-2014).

**Kontaktmedlemmer:** Åse Krøkje, Anders Goksøyr og Hege Stubberud

**Redaksjonen i Toksikologen:** Hildegunn Dahl (redaktør), David Eidsvoll, Camilla Svendsen Paulien Mulder

**Valgkomiteen:** Johan Øvrevik, Christine Instanes

**Medlemstall 2012:** Seksjon for toksikologi hadde ved årsskiftet 156 medlemmer, og 61 medlemmer som har tilhørighet til både 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 26.01.2012:** Årsmøtet for toksikologiseksjonen ble avholdt på vintermøtet på Beito januar 2012. Vintermøtet ble arrangert for 40. gang med 149 aktive deltagere.

**Vårsmøte 07.06.2012: Årsaker til kreft (2 t).** UiO, Ordstyrer: Steinar Øvrebø (STAMI). Foredrag: Solstråler beskytter og fører til kreft: Skal vi velge solseng eller solkrem? Johan Moan, Radiumhospitalet; Gener og miljø: ulik mottagelighet for kreft, Shan Zienolddiny, STAMI; DNA-skade sjekkpunkter og kreft, Randi G. Syljuåsen, Radiumhospitalet; Økningen i testikkelkreft – spiller hormonforstyrrende stoffer en rolle? Tom Grotmol, Kreftregisteret; Tarmsvulster hos laksefisk i oppdrett: miljøkemikalier eller økt bruk av vegetabilier i foret? Ole B. Dale, Veterinærinstituttet. Rundt 40 personer deltok på møtet.

**Poulsson award lecture and seminar 06.09.2012: Mechanisms in toxicology (3 t), (FHI),** Ordstyrer: Jørn A. Holme FHI. Welcome and short presentation of Poulsson and award winner 2012: Prof. Dr. Franz Oesch, Institute of Toxicology University of Mainz by Jørn A Holme FHI13; **Poulsson award lecture: “Practical significance of the study of mechanisms in toxicology”, Franz Oesch;** Dual role of the aryl hydrocarbon receptor (AhR) in regulation of inflammation and its implication for toxicology, Johan Øvrevik, FHI; Oxidative DNA damage; implications for cancer development and neurodegeneration, Magnar Bjørås, RH; Gap junction intercellular communication (GJIC) in toxicology and implications for cancer prevention and treatments, Edgar Rivdal, RH; Chemical induced membrane remodeling in cell death: Implication for health and disease, Dominique Lagadic-Gossman, University of Rennes 1, France; A systems biology approach to elucidate



mechanisms involved in biological effects caused by environmental stressors, Anders Goksøyr, UiB. Mellom 60-70 personer deltok på møtet.

**Høstmøte 27. 09.2012:** Sprøytemidler - venn eller fiende? Håndverkeren, ble arrangert sammen med bl a Forbrukerrådet og bioteknologinemda. Ordstyrere: Gunstein Instefjord, Forbrukerrådet; Sissel Rogne Bioteknologinemda. Åpning ved statssekretær Harald Oskar Buttedahl, Landbruks- og matdepartementet; Godkjenning av plantevernmidler i Norge og EU – Mattilsynets rolle og Norges forhold til EUs regelverk, Kåre Oskar Larsen Mattilsynet, Helserisiko ved bruk av plantevernmidler, Hvilke grenseverdier og datagrunnlag baserer man seg på? Hvordan fordeles arbeidet mellom Mattilsynet og Faggruppen i Vitenskapskomiteen for mattrygghet (VKM)? Edgar Rivedal Institutt for kreftforskning, OUS, og VKM Faggruppe for plantevernmidler. Hvorfor og hvordan brukes plantevernmidler i landbruket. Erfaring med gjenfinning av sprøytemiddelrester i miljøet og mat fra Norge, Afrika og Sør-Øst Asia. Jan Netland og Ole Martin Eklo, Bioforsk Plantehelse. Genmodifiserte planter og sprøytemiddelbruk, en ekstra utfordring for utviklingsland. Bell Batta Torheim, Utviklingsfondet; Vitenskapelig usikkerhet, hva vi vet og ikke vet – risikovurderinger ved sprøytemiddelbruk. Ketil Hylland Universitetet i Oslo; Kan forbrukerne være trygge? Gunstein Instefjord, Forbrukerrådet. Paneldebatt og diskusjon med salen. Rundt 180 personer deltok på møtet.

**Vintermøtet 2013:** Gjennom våren og høsten arbeidet seksjonen sammen med toksikologer utenfor styret for å få fram felles- og toksikologi-symposier til årets vintermøte.

#### **Toksikologen:**

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

#### **Registreringsordning for toksikologer:**

Den norske komiteen for godkjenning av Eurotox-registrerte toksikologer (ERT) har i 2012 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 3 søknader om registrering og 9 søknader om re-registrering. Søknadene er nå til behandling.

Komiteens leder representerte NSFT på Eurotox generalforsamling i Stockholm i juni fordi toksikologi seksjonslederen var forhindret. Hun deltok også på møter angående ERT og utdanning i toksikologi under konferansen. Nye ERT-kriterier ble diskutert og endringer vedtatt. Oversikt over toksikologikurs i Europa ble presentert. Registrerings komiteen har bidratt til dette arbeidet både i 2011 og 2012. Den første ERT-workshopen ble arrangert 8. november i Stockholm. Registrerings komiteen leder deltok. Der ble erfaringene med ordningen evaluert og de nye kriteriene gjennomgått. Rapport fra workshopen vil foreligge i 2013. Registrerings komiteen har i 2012 startet arbeidet med å oppdatere sine retningslinjer/skjemaer og informasjonsmateriell. Dette vil fortsette i 2013.

Oslo, januar 2013

Styret i toksikologiseksjonen NSFT

# NSFT

Norsk Selskap for Farmakologi og Toksikologi

---

## **Innkalling til årsmøte i toksikologiseksjonen i NSFT Beitostølen 26. januar 2013, kl. 08:45**

### **Saker:**

1. Konstituering av årsmøtet
  - a. Godkjenning av møteinnkalling og dagsorden.
  - b. Valg av ordstyrer og referent.
2. Årsberetningen for toksikologiseksjonen 2012.
3. Valg av nytt styre i
  - a. Toksikologiseksjonen
  - b. Redaksjonsmedlemmer til toksikologen
  - c. Ny valgkomite
  - d. Nye medlemmer til komiteen for registrering av Eurotox-godkjente toksikologer
  - e. Nye medlemmer i klage komiteen
4. Godkjenning av retningslinjer for den norske Europeisk Registrert Toksikolog (ERT)-komitéens arbeid og rutiner
5. Godkjenning av rutiner for den norske Europeisk Registrert Toksikolog (ERT)-Klagebehandling
6. Møter 2013:  
Vår møte: Helse- og Miljø- skader av luftforurensning: hysteri eller virkelighet? april,  
Høst møte: Påføres dyr og mennesker skadelige stoffer via ulike produkter vi bruker?  
Ellers?? – besøk av utenlandske forskere/ toksikologer?
7. Eventuelt

Oslo, januar 2013

Styret i toksikologiseksjonen NSFT

## **Retningslinjer for den norske Europeisk Registrert Toksikolog (ERT)-komitéens arbeid og rutiner**

### **Komitéens sammensetning**

Komitéen består av 9 medlemmer. Komitéen velges av NSFTs styre og sammensetningen er slik at både øko- og humantoksikologien ivaretas. Det er ønskelig at også industrien er representert i komitéen og at det er en viss geografisk spredning.

### **Komitéens virkeperiode**

Komitéens medlemmer er på valg hvert tredje år. For å oppnå kontinuitet gis det anledning til at 2-3 medlemmer byttes ut etter 2 år. Det er anledning til å ta gjenvalg.

### **Økonomi**

Komitéen arbeid skal i utgangspunktet være selvfinansierende ved at det kreves et gebyr på 750 kroner for hver søknad om godkjenning som behandles. Ved re-registrering er gebyret på 250 kroner. Gebyret er ment å dekke utgifter til workshops i ERT-sammenheng, komitémøter, data, porto, papir, arkivering og lignende. Lønn til komitéen skal kun unntaksvis kunne gis, for eksempel ved høy arbeidsbelastning over en kortere periode.

Det føres eget regnskap over komitéens løpende utgifter og inntekter. Komitéen har egen konto. Kassereren er ansvarlig for å holde komitéen oppdatert når det gjelder økonomien. Større utgifter skal godkjennes av komitéens leder, eventuelt av hele komitéen (simpelt flertall).

### **Avstemning**

Godkjenning av søknader skal i størst mulig grad skje etter konsensus. Dersom det ikke oppnåes enighet, fattes avgjørelsen etter avstemning. Det benyttes simpelt flertall hvor komitéens leder har dobbeltstemme.

### **Møter og søknadsfrister**

Fristen for å søke, samt andre opplysninger om søknaden, legges ut på internett (knyttet til NSFTs hjemmeside). Søknadsfristen bør normalt være 15. november og endelig behandling av søknadene innen medio januar. Det legges opp til at komitéen skal ha ett fast møte hvert år. Møtet legges mot slutten av året eller i begynnelsen av neste år og skal i tillegg til godkjenning av søknader også ta opp mer generelle forhold som gjelder komitéens arbeid. Komitéens leder innkaller til møtet og forbereder sakslisten for møtet. Sakslisten sendes alle medlemmer i god tid før møtet. Ved behov kan det avtales ytterligere møter. Det er ønskelig av mest mulig av kontakten mellom komitéens medlemmer foregår med e-post/telefon.

### **Håndtering av søknader**

## Registrering og arkivering av søknader

Ved mottakk av elektroniske søknader registreres disse i en egen database og tildeles et registreringsnummer. Dette registreringsnummeret benyttes på all senere korrespondanse med søker og av søker (vedlegg og lignende).

Det sendes en elektronisk melding til søker om at søknaden er mottatt med opplysning om registreringsnummer.

Alle søknader arkiveres i et sikret arkivskap på Folkehelseinstituttet. Kopier av søknader slettes etter ferdig behandling.

### *Fordeling og behandling av søknader innen komitéen*

Komitéens leder fordeler søknader til komitéens medlemmer ut fra deres kompetanse (økotoks, humantoks, regulatorisk toks, industri) og habilitet. Hver søknad skal vurderes av minst 2, helst 3 medlemmer. Hvis underkomitéen trenger mer informasjon fra søkeren er det komitéens leder som ber søkeren om å sende inn denne informasjonen. Søknaden tas opp på det årlige fellesmøtet hvor den endelige godkjenning finner sted.

### *Tilbakemelding til søker og EUROTOX*

Resultatet av en behandling av søknaden i komitéen meddeles søker så raskt som mulig etter møtet. Ved eventuelt avslag får søkeren opplysning om hva som mangler for å bli godkjent. Det må også opplyses om klageadgangen.

Godkjente søkere innrapporteres til EUROTOX (eget skjema) og til NSFT. Godkjenningen kan offentliggjøres av NSFT.

### *Anke*

Eventuell anke videresendes til klagekomitéen. Avgjørelsen i klagekomitéen arkiveres sammen med søknaden.

Dato: 04/01/2013

Anna Mehl  
leder

## Klagebehandling

Det gis adgang til å påklage et eventuelt avslag på søknad om godkjenning som EUROPEISK registrert toksikolog (ERT). Følgende regler gjelder ved behandling av klagen:

- Begrunnet klage sendes skriftlig (brev) senest 3 uker etter at avslaget er mottatt.
- Klagen sendes registreringskomiteen ved leder som skriftlig bekrefter overfor klager at klagen er mottatt.
- Klagen videresendes til en klagekomite på tre personer oppnevnt av NSFT for behandling.
- Klagekomiteen begrunner skriftlig overfor klager avgjørelsen i klagekomiteen.
- Avgjørelsen i klagekomiteen kan ikke ankes.

Klagekomiteen består av

- Marit Låg, Folkehelseinstituttet
- Pål Aas, FFI
- Johnny Kvernstuen, Jotun A/S

Jørn Holme Nasjonalt folkehelseinstitutt

[jorn.holme@fhi.no](mailto:jorn.holme@fhi.no)

Leder av toksikologisk seksjon, NSFT

# NØFT

N O R S K S E L S K A P F O R F A R M A K O L O G I O G T O K S I K O L O G I

## Torsdag 24. januar

13:00-15:00

Lunsj

15:00-15:10

**Velkommen**  
v/ Dagny Sandnes  
BEITOHALLEN

### **Fosterskader og utviklingsskader av legemidler og kjemikalier**

*Felles symposium*  
Møteleder: Dagny Sandnes

BEITOHALLEN

15:10-15:40

**Gir miljøgifter og legemidler fosterskader ved å forstyrre hormonbalansen?**

Sofie Christiansen, Danmarks Tekniske Universitet

15:40-16:00

**Vurdering av nye legemidler med tanke på fosterskader.**

Laila Sortvik Nilssen, Statens legemiddelverk

16:00-16:20

**Overvåkning av registrerte legemidler.**

Ingebjørg Buajordet, Statens legemiddelverk

16:20-16:40

**Konsekvenser av legemiddelbruk under svangerskapet: Hvilke svar gir epidemiologiske undersøkelser?**

Hedvig Nordeng, Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo

16:40-17:00

**Veterinary medicines in aquaculture: Risks and developmental effects on non-target crustaceans.**

Ailbhe Macken, NIVA

Kaffe

<b>Toksikologi</b>		<b>Farmakologi</b>	
<b>Kombinasjonseffekter</b> <i>Møteleder: Tor Fredrik Holth</i>		<b>ABC-transportører</b> <i>Møteleder: Aina Westrheim Ravna</i>	
BESSEGGEN 1		BESSEGGEN 2	
17:30 - 17:50	<b>Blandingsgiftighet og multiple stressorer.</b> Knut Erik Tollefsen, NIVA/UMB	17:30 - 17:50	<b>Introduksjon til ABC-transportører – Biologi, farmakologi og klinisk farmakologi.</b> Georg Sager, Universitetet i Tromsø
17:50 - 18:10	<b>Kombinasjonseffekter i cellekulturer.</b> Karina Petersen, NIVA/UiO	17:50 - 18:10	<b>P-glykoproteins (ABCB1) betydning for lokal legemiddeleksponering.</b> Hege Christensen, Farmasøytisk institutt, UiO
18:10 - 18:30	<b>Effekter av fluoranten og PFOA på torsk.</b> Andrea Lenderink, UiO	18:10 - 18:30	<b>ABC A-transportører – regulatorer av den cellulære lipidtransporten.</b> Armin Piehler, Fürst Medisinske Laboratorium
18:30 - 18:50	<b>Kombinasjonseffekter av kjemikalier.</b> Sofie Christiansen, Danmarks Tekniske Universitet	18:10 - 18:30	<b>Sildenafil og ABC-transportører: Økt sensitivitet for legemidler i kreftbehandling.</b> Aina Westrheim Ravna, Universitetet i Tromsø
18:50 - 19:10	<b>Toksikologiske utfordringer med komplekse blandinger; et eksempel fra forskning på helseeffekter av dieseleksospartikler.</b> Annike Totlandsdal, Folkehelse	18:30 - 18:50	
		18:50 - 19:10	<b>Avsluttende kommentarer.</b>
-			

19:30	<b>Samling i vestibylen</b>
20:00	<b>Middag</b>
22:00	<i>Kveldsnytt</i> BESSEGGEN 1
<b>Fredag 25. januar</b>	
12:30-14:00	<b>Lunsj</b>
<b>Neurodegenerative sykdommer</b> <i>Fellessymposium</i> <i>Møteleder: Jørn Holme</i> BEITOHALLEN	
14:00 - 14:30	<b>Neurodegenerasjon: Patogene mekanismer.</b> Lars Nilsson, Farmakologisk institutt, UiO
14:30 - 14:50	<b>Kan eksponering for miljøgifter føre til neurodegenerative sykdommer?</b> Frode Fonnum, Institutt for basalmedisin, UiO
14:50 - 15:10	<b>Molekylære mediatorer involvert i nevronal celledød.</b> Ragnhild Elisabeth Paulsen, Farmasøytisk institutt, UiO
15:10 - 15:30	<b>Kognitive legemiddelbivirkninger hos eldre.</b> Gudrun Høiseth, Statens folkehelseinstitutt, Divisjon for rettsmedisin og rusmiddelforskning
<b>Kaffe</b>	



Frie foredrag 1		
	<b>Toksikologi</b> <i>Møteleder: Knut Erik Tollefsen</i>  BESSEGGEN 1	<b>Farmakologi</b> <i>Møteleder: Kjetil Wessel Andressen</i>  BESSEGGEN 2
16:00 - 16:15	<b>Identifikasjon av kjemikalier i komplekse miljøprøver.</b> Grung, Merete et al., NIVA	<b>Identification of novel serotonin transporter compounds by virtual screening and experimental verification.</b> Gabrielsen, Mari et al., UiT
16:15 - 16:30	<b>Environmental contaminants activate human and polar bear (<i>Ursus maritimus</i>) promiscuous xenobiotic receptor (PXR, NR1I2) differently.</b> Lille-Langøy, Roger et al., et al, UiB	<b>Hvorfor er kombinasjonen av alkohol og heroin farlig?</b> Andersen, Jannike Mørch et al, Div. for rettsmedisin og rusmiddelforskning, Folkehelsa
16:30 - 16:45	<b>Genome-wide gene expression and proteomics analyses in the liver of Atlantic cod (<i>Gadus morhua</i>) exposed to PCB153 suggest enhanced adipogenesis.</b> Yadetie, Fekadu et al., UiB	<b>Avhengighet: en læringsprosess som setter avtrykk i hjernen.</b> Boix, Fernando et al., Div. for rettsmedisin og rusmiddelforskning, Folkehelsa
16:45 - 17:00	<b>Burbot (<i>Lota lota</i>) exposed to organic pollutants – a change in hepatic protein pattern.</b> Brattås, Marianne et al., UiB	<b>Prekliniske studier av en heroinvaksine.</b> Bogen, Inger Lise et al., Div. for rettsmedisin og rusmiddelforskning, Folkehelsa
17:00 - 17:15	<b>Pristine Arctic – nivå og effekter av PAH i torsk og blåskjell i nordiske marine miljøer.</b> Holth, Tor Fredrik et al., Biologisk inst, UiO	<b>Benzodiazepinbruk i Norge over tid.</b> Bjørner, Trine et al., UiO
17:15 - 17:30		<b>Gravide har økt risiko for komplikasjoner i forbindelse med influensa, men vegrer seg mot å ta vaksinen.</b>  Havnen, Gro Cecilie et al., RELIS Sør-Øst
17:30 - 17:45		<b>Use of prescription databases in studies of SSRI exposure in pregnancy. Impact of misclassification on measured risk associations.</b> Skurtveit, Svetlana et al., Folkehelsa.
17:45 - 18:00		<b>Risk of postpartum bleeding after use of antidepressants in pregnancy: a study from the Norwegian mother and child cohort study.</b> Lupattelli, Angela, UiO

<b>Postervisning</b>			
17:45 - 19:30	<b>Toksikologi</b> <i>Møteleder: Jon Dahl</i> KONFERANSEAVD.	18:20 - 19:30	<b>Basal farmakologi</b> <i>Møteleder: Laila Sortvik Nilssen</i> BEITOHALLEN
			<b>Klinisk farmakologi</b> <i>Møteleder: Elena Kvan</i> BEITOHALLEN
20:00	<b>Middag</b>		
<b>Lørdag 26. januar</b>			
<b>Generalforsamling</b>			
08:45 - 09:30	<b>Seksjon for toksikologi</b>  BESSEGGEN 1	08:45 - 09:30	<b>Seksjon for farmakologi</b>  BESSEGGEN 2
09:30 - 10:30	<b>Norsk selskap for farmakologi og toksikologi</b>		BESSEGGEN 2
12:30-14:00	<b>Lunsj</b>		
<b>Felles forelesning</b> <i>Møteleder: Jørn Holme</i>  BEITOHALLEN			
14:00-14:45	<b>Use of stem cells in pharmacological and toxicological research.</b> Staerk, Judith, National Centre for Molecular Medicine, University of Oslo.		
<b>Kaffe</b>			
<b>Frie foredrag 2</b>			
<b>Toksikologi</b> Møteleder: Oddvar Myhre BESSEGGEN 1		<b>Farmakologi</b> Møteleder: Georg Sager BESSEGGEN 2	

15:00 - 15:15	<b>Effekter av ikke-toksiske furanoner på biofilmdannelse.</b>  Landin, Maria A. et al., Institutt for oral biologi, UiO	15:00 - 15:15	<b>Antagonist-mediated down-regulation of the 5-HT<sub>7</sub> serotonin receptor is dependent on interaction between its C-terminus and GASP1.</b> Manfra, Ornella et al., UiO
15:15 - 15:30	<b>Characterization of nuclear receptors in the ZFL cell line and intra-species sequence variations in promiscuous xenobiotic receptor (PXR/NR1I2) in zebrafish (<i>Danio rerio</i>).</b> Eide, Maria et al., UiB	15:15 - 15:30	<b>Effect of exercise on fatty acid and glucose metabolism in cultured human myotubes.</b>  Lund, Jenny et al., Farmasøytisk inst., UiO
15:30 - 15:45	<b>Fungal particles in indoor air: occurrence and toxic properties of spores and hyphae.</b> Øya, Elisabeth et al., Folkehelsa	15:30 - 15:45	<b>Effects of electrical pulse stimulation of cultured human skeletal muscle cells.</b> Guderud, Kari et al., Farmasøytisk inst., UiO
15:45 - 16:00	<b>Metakrylatmonomerer fra polymerbaserte tannbehandlingsmaterialer: samvirkeeffekter med andre agens.</b> Samuelsen Jan T, et al., NIOM	15:45 - 16:00	<b>The role of inhibitory G protein (Gi) in regulating beta-adrenergic receptor mediated signalling and inotropic response in the heart.</b> Melsom, Caroline Bull et al., Farmakologisk inst., UiO
16:00 - 16:15	<b>Er helsepersonell i Norge på jobb i rus eller bakrus?</b> Edvardsen, Hilde Marie Erøy et al., Folkehelsa	16:00 - 16:15	<b>Responsmarkører ved immundempende behandling hos nyretransplanterte: IMPDH, purinbaser og aktivitet av mitokondrielle dehydrogenaser.</b>  Hole, Kristine et al., OUS
		16:15 - 16:30	<b>Farmakodynamisk monitorering av kalsineurinhemmere hos nyretransplanterte.</b> Johansson, Elisabet Dahl et al., OUS
		16:30 - 16:45	<b>Kan busulfantoksisitet reduseres ved dosering etter genotyping?</b> Bremer, Sara et al., OUS
		16:45 - 17:00	<b>Betydningen av samtidig bruk av valproat for serumkonsentrasjonen av klozapin.</b> Haslemo, Tore et al., Diakonhjemmets sykehus
<b>Kaffe</b>			

<b>Toksikologi</b> <b>Metoder/Risikovurdering i toksikologi</b> <i>Møteleder: Jørn Holme</i> BESSEGGEN 1		<b>Farmakologi</b> <b>Syntetiske cannabinoider</b> <i>Møteleder: Liliana Bachs</i> BESSEGGEN 2	
16:45 - 17:05	<b>Proteomics as a tool to study mechanisms of drug-induced cell death.</b> Bernd Thiede, UiO.	17:30 - 18:00	<b>Syntetiske cannabinoider - Farmakologi og toksikologi.</b> Bente Fjeld, Div. for rettsmedisin og rusmiddelforskning, Folkehelse
		18:00 - 18:20	<b>Tollvesenet -trender og beslag av syntetiske cannabinoider.</b> Anders Flekke, Toll-og avgiftsdirektoratet
17:05 - 17:25	<b>Helserisiko av furaner fra varmebehandlet mat – spesielt problematisk i barnemat.</b> Trine Husøy, Folkehelse	18:20 - 18:35	<b>Syntetiske cannabinoider - Påvisning i blod og spytt.</b> Elisabeth Øiestad, Div. for rettsmedisin og rusmiddelforskning, Folkehelse
17:25 - 17:45	<b>Forekomst og mulige implikasjoner av siloksan D5.</b> Katrine Borgå, NIVA	18:35 - 18:50	<b>Påvisning av misbruk av syntetiske cannabinoider i urinprøver.</b> Peter Hemmersbach, Dopinglaboratoriet, Avd. for farmakologi, OUS.
17:45 - 18:05	<b>Flow cytometry: Nyttig verktøy i toksikologisk forskning.</b> Anita Solhaug, Veterinærinstituttet	18:50 - 19:00	<b>Spørsmål og diskusjon</b>
18:05 - 18:25	<b>Økotoksikologisk testing og risikovurdering.</b> Kjetil Hylland, UiO		
20:00	<b>Festmiddag</b>		

<b>Søndag 29. januar</b>	
<b>08:00-12:00</b>	<b>Brunsj</b>

## **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 Besseggen 1 og Besseggen 2.

## INVITERTE FOREDRAG

### **IF1. Gir miljøgifter og legemidler fosterskader ved å forstyrre hormonbalansen? Do drugs and environmental toxicants provide birth defects by interfering with the hormone balance?**

Sofie Christiansen\*

*National Food Institute, Technical University of Denmark, Division of Toxicology and Risk Assessment; Mørkhøj Bygade 19, DK-2860 Søborg, Denmark*

\* [sochr@food.dtu.dk](mailto:sochr@food.dtu.dk)

Chemicals are generally assessed for their risk for human health based on data from epidemiological studies, studies in laboratory animals and *in vitro* tests. Endocrine disrupting chemicals can show effects on the reproductive system and therefore reproductive toxicity studies are very relevant when it comes to these chemicals.

Androgens are key regulators of male sexual differentiation during the in utero and early postnatal development. Exposure to endocrine disrupting chemicals (EDCs) that counteract androgen action at some stage in these periods can permanently demasculinise male foetuses and lead to malformations of the reproductive tract. The incidence of hypospadias (where the opening of the urethra is on the underside of the penis) in young boys has increased over the last decades but it is still unclear whether human exposure to endocrine disrupting chemicals or some drugs may be responsible for this increase.

Extended reproductive toxicity studies in pregnant Wistar rats with several endocrine disrupting chemicals and a drug have been performed in our laboratory during the last years. The exposure period is mainly per gavage from gestational day 7 to postnatal day 16. And the offspring were exposed indirect via the placenta and in the lactating period via milk.

These developmental experiments with environmental toxicants or drugs have shown that several effects on the endocrine system were seen.

Results from some these studies with phthalates, pesticides and paracetamol concerning early indications of effects on male sexual development (e.g. decreased Anogenital distance) or impaired parturition will be presented at the conference.

In conclusion, exposure to paracetamol or some environmental toxicants during development and lactation resulted in birth defects, anti-androgenic effects in male rat offspring and or impaired parturition. In addition, these results suggest that exposure to these drugs or chemicals during development are risk factors for development of male reproductive disorders.

### **IF2. Vurdering av nye legemidler med tanke på fosterskade**

Laila Sortvik Nilssen, Statens legemiddelverk.

Thalidomidtragedien tidlig på 1960-tallet viste at legemidler brukt av gravide kan forårsake alvorlige skader på fosteret, selv om legemidlet medfører få eller ingen bivirkninger for den gravide selv. Denne alvorlige hendelsen medvirket til krav om at legemidlers potensielt skadelige effekter på fertilitet og fosterutvikling skal undersøkes i dyr før bruk hos mennesker. Kravene til denne typen studier er i dag beskrevet i retningslinjer utarbeidet av The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, en sammenslutning av regulatoriske myndigheter og farmasøytisk industri i Europa, Japan og USA ([www.ich.org](http://www.ich.org)).

Formålet med de prekliniske undersøkelsene er å avdekke enhver form for skadelige effekter av legemidlet på reproduksjonsevnen. Dette inkluderer studier av generell toksisitet på

reproduksjonsorganer og fertilitet, samt alle stadier fra konsepsjon til seksuell modning av avkom. Studiene gjøres vanligvis i en gnager, men for undersøkelser av mulige teratogene effekter på embryo/foster kreves det i tillegg studier i en ikke-gnager. Kritiske faktorer i disse prekliniske studiene er valg av art og dosenivå.

Funn av reproduksjonstoksisitet i dyr gir grunnlag for mistanke om mulig risiko også for mennesker. Ved funn i mer enn én dyreart forsterkes denne mistanken. Fravær av funn i dyrestudier gir imidlertid ingen garanti for at legemidlet ikke kan skade fertilitet eller fosterutvikling hos andre arter, inkludert mennesket. Av etiske hensyn er det svært sjeldent aktuelt å gjøre kontrollerte kliniske studier på gravide kvinner. Det vil derfor ta lang tid før man har samlet tilstrekkelig klinisk erfaring til å kunne konkludere angående sikkerheten ved bruk av et legemiddel hos gravide.

### **IF3. Overvåkning av registrerte legemidler**

Ingebjørg Buajordet, Statens legemiddelverk.

Thalidomidtragedien på 1960-tallet førte ikke bare til nye krav til registreringsdokumentasjonen, men initierte også oppstarten av de overvåkingsprogrammene som i dag gjelder for registrerte legemidler.

På registreringstidspunktet er den kunnskapen man har om risiko for fosteret, reflektert i preparatomtaler og pakningsvedlegg. Mens de færreste nye legemidler er godkjent for bruk under svangerskapet, er det opp til 85 % av de gravide som bruker legemidler en eller annen gang under svangerskapet. Et viktig element i overvåking av registrerte legemidler er derfor å fange opp og systematisere den erfaringen og den kunnskapen slik bruk gir. For alle nye legemidler må produsenten lage en risikohåndteringsplan. Denne beskriver hvordan produsenten vil skaffe mer kunnskap om sikkerhet ved bruk under svangerskap (for eksempel produktspesifikke graviditetsregistre, farmakoepidemiologiske studier) og om spesifikke tiltak for å redusere risiko for fosterskade om slik er blitt avdekket før markedsføring (for eksempel isotretinoin, thalidomid, lenalidomid). Produsenten er pålagt periodisk rapportering av dataene de samler inn.

I tillegg til produsentens eget overvåkingssystem, har legemiddelmyndighetene sine overvåkingssystem. En av bærebjelkene i disse er spontanrapportering fra helsepersonell primært, men også fra pasienter, om bivirkninger hos den gravide og om skader på fosteret som mistenkes å ha sammenheng med legemiddelbruk hos den gravide. De tre største databasene for spontanrapporterte data er WHO's internasjonale database, EudraVigilance databasen og FDA sin database.

Resultater fra farmakoepidemiologiske studier er en annen viktig bærebjelke i overvåking av registrerte legemidler. I mange land, også i Skandinavia, finnes det nå helseregistre, sykdomsspesifikke registre og spesifikke fødselsregistre, som sammen med forskrivningsregistre gir godt grunnlag for både screening av nye bivirkningssignaler og for testing av mistanker om konkrete problemstillinger.

Holdepunktene i nye data som kommer inn via overvåkingssystemene blir fortløpende vurdert og man diskuterer behovet for tiltak i form av oppdatert informasjon i preparatomtaler og pakningsvedlegg, opplæringsmateriale og informasjonsbrev direkte til målgruppene. I dag skjer disse diskusjonene primært på europeisk nivå der Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) gir anbefalinger om nødvendige tiltak. I presentasjonen vil det bli gitt eksempler på saker som nylig er diskutert.



#### **IF4. Consequences of medication use during pregnancy: which answers can epidemiological studies give?**

NORDENG H, School of pharmacy, University of Oslo, Box 1068 Blindern, 0316 Oslo, Norway & Division of Mental Health, National Institute of Public Health, Norway

E-mail: [h.m.e.nordeng@farmasi.uio.no](mailto:h.m.e.nordeng@farmasi.uio.no)

Epidemiological studies offer a way of studying teratogenicity of medications in humans. Teratogenic outcomes include not only structural anomalies, embryonic/fetal death, growth retardation and functional defects, but also neurodevelopmental delays and increased risk of disease later in life. Advantages as well as limitations and pitfalls of pharmacoepidemiological studies will be discussed. Relevant medication groups include antidepressants, antibiotics and analgesics. The overall aim of the talk is to contribute to the discussion on how human teratogenicity is proven. Examples of pharmacoepidemiological studies during pregnancy in Norway will be given.

#### **References**

Magnus P, Irgens LM, Haug K, Nystad W, Skjaerven R, Stoltenberg C and the MoBa Study Group. Cohort profile: The Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Int J Epidemiol* 2006; 35:1146-50.

Nordeng H, Gelder M, Einarson A, Koren G, Spigset O, Eberhard-Gran M. Safety of antidepressants during pregnancy – a population based study from the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *J Clin Psychopharmacol*. 2012 Apr;32(2):186-194.

Koren G, Nordeng H. SSRI and Major Malformations - Case Closed? *Semin Fetal Neonatal Med* 2012 Nov 23. doi:pii: S1744-165X(12)00121-7. 10.1016/j.siny.2012.10.004.

Romøren M, Lindbaek M, Nordeng H. Pregnancy outcome after gestational exposure to erythromycin-a population-based register study from Norway. *Br J Clin Pharmacol*. 2012 Dec; 74(6):1053-62.

#### **IF5. Veterinary medicines in aquaculture: Risks and developmental effects on non-target crustaceans**

Ailbhe Macken<sup>1</sup>, Adam Lillicrap<sup>1</sup>, Katherine Langford<sup>1</sup>

<sup>1</sup>NIVA, Gaustadalléen 21, NO-0349 OSLO

E-mail contact: [ailbhe.macken@niva.no](mailto:ailbhe.macken@niva.no)

Chitin Synthesis inhibitors (CSI) are part of a class of insecticides known as Insect Growth Regulators (IGRs) which interfere with the hormonal system of insects. Flubenzurons are CSIs and the two which are most often used in aquaculture in Norway are diflubenzuron (DIF) (market name Releeze) and teflubenzuron (TEF) (market name Ektoban). In Norway there was a voluntary ban at the end of the 1990s, however, in recent years they have been reintroduced due to the resistance of sea lice to emamectin benzoate, the replacement product for flubenzurons. Throughout the world, the monitoring of new and emerging contaminants is of increasing concern and although the flubenzurons cannot be considered a new contaminant, as they have been around since the 1970s, their re-entry to the market place and their recent increased use has become of concern. Non-target species of ecological importance may be affected by the use of these compounds, especially crustaceans and arthropods. *Tisbe*

*battalgiai* was selected as the test species as it is a crustacean and its life mode is similar to those of the target species, the sea-lice.

Acute naupliar (< 3 hr old) single substance and mixture toxicity testing was conducted with TEF and DIF and the copepod *T.battalgiai*. A further 7 day developmental naupliar experimental design was developed to investigate the ability of the copepod to successfully develop through the 6 naupliar and 5 copepodid stages to adult copepod after exposure to DIF, TEF and a mixture. The exposure concentrations were based on environmentally relevant levels employed and measured in Norwegian sediment and waters near fish farms treated with these insecticides. The results on development rate indicated significant impediment of copepod development at ng/L with the two compounds. Based on these results, recommendations on improvements in study design and ease of use are made, in addition to recommendations to regulatory authorities regarding the continued use of these pesticides.

#### **IF6. Assessment of combined toxicity and effects of multiple stressors**

Knut Erik Tollefsen<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Norwegian Institute for Water Research (NIVA), N-0349 Oslo, Norway, <sup>2</sup>University of Life Sciences (UMB), N-1432 Ås (Norway),

Contact: ket@niva.no

Organisms in the environment are exposed to a variety of pollutants and multiple stressors such as ionizing radiation and climate change. As complex mixtures of pollutants and stressors may act in concert to produce effects below their effect threshold, combined toxicity has become an area of considerable concern recent years. Although being emphasized being of major scientific importance, combined toxicity has been given little focus in experimental approaches and rarely addressed in terms of classical risk assessment procedures. Highly resource-demanding experimental approaches and poorly developed predictive (computational) models has historically been a major limiting factor to the successful implementation of combined toxicity in terms of effect- and risk assessment.

Development in predictive toxicology and risk assessment has greatly enhanced our ability to characterise complex exposure situations and assess how multiple pollutants and stressor may interact with their biological targets. The present work aim to review some of the classical and novel approaches to combined toxicity assessment and to provide insight into theoretical and experimental approaches that can be used to understand this complex issue in terms of biological responses, effects and finally in risk assessment procedures

Acknowledgements: financial contribution from the Norwegian Research Council project 178621 "Assessment of mixture toxicity of compounds in discharges to the North Sea and coastal areas of Norway (MixTox)" is gratefully acknowledged.

#### **IF7. Kombinasjonseffekter i cellekulturer**

Karina Petersen<sup>1,2</sup>, Ketil Hylland<sup>2</sup>, Knut Erik Tollefsen<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Norsk institutt for vannforskning, Gaustadalleen 21, 0349 Oslo.

<sup>2</sup>Universitetet i Oslo, PO Boks 1066, Blindern, 0316 Oslo.

Miljøgifter foreligger som komplekse blandinger i naturmiljøet og organismer er stadig eksponert for flere ulike miljøgifter fra flere kilder. For å vurdere effekten av blandinger av miljøgifter kan man benytte prediksjonsmodeller for additiv effekt. I disse studiene ble prediksjonsmodellene konsentrasjon-addisjon og respons-addisjon benyttet. Interaksjoner som synergisme og antagonisme kan da identifiseres som avvik fra predikert additivitet. Et ønske om færre dyreforsøk har ført til utvikling av alternative metoder for å undersøke effekter av miljøgifter. Leverceller fra regnbueørret ble brukt for å karakterisere akutt giftige, østrogene

og anti-østrogene effekter av miljøgifter både enkeltvis og i blandinger. Effekter av blandinger av miljøgifter kunne i stor grad predikeres ved hjelp av modellene for konsentrasjons-addisjon og respons-addisjon basert på data for hvert enkelt stoff i blandingen. Avvik fra prediksjonsmodellene ble observert ved de høyeste testede konsentrasjonene av blandinger av østrogene stoffer hvor den observerte østrogene effekten var lavere enn forventet, og for en blanding av anti-østrogene stoffer med antatte ulike virkningsmekanismer der den observerte anti-østrogene effekten var sterkere enn forventet.

Takk til forskningsrådet for finansiell støtte (NFR prosjekt nr 178621) og til Rolf Altenburger og Maria Hultman for verdifulle bidrag til arbeidet.

### **IF8. Are fluoranthene or perfluorooctanoic acid genotoxic to Atlantic cod (*Gadus morhua*)?**

LENDERINK A<sup>1</sup>, HAUKENES K<sup>1</sup>, FREDRIKSEN L<sup>1</sup> HOLTH TF<sup>1</sup>, SAUVAIGO S<sup>2</sup>, BRUNBORG G<sup>3</sup>, HYLLAND K<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Biology, University of Oslo, Oslo, Norway

<sup>2</sup> Laboratoire Lésions des Acides Nucléiques (LAN), INAC/SCIB, CEA Grenoble, France

<sup>3</sup> Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway

*Contact author: Andrea Lenderink, IBV, University of Oslo, Postbox 1066 Blindern, N-0316 Oslo, Norway [e-mail: andrea.lenderink@bio.uio.no]*

Over the past decade there has been increasing focus on the impact of genotoxic agents in the marine environment, but there is still limited knowledge about the development and repair of DNA damage in marine species. The model organism chosen for this study, Atlantic cod (*Gadus morhua*), is an ecologically and economically important species in Norwegian coastal waters. This study aimed to quantify effects of fluoranthene, perfluorooctanoic acid (PFOA) or a mixture of the two on DNA damage and repair.

In a flow-through system, juvenile cod were exposed to 5 µg/L fluoranthene, 30 µg/L PFOA and a mixture of 2.5 µg/L fluoranthene/ 15 µg/L PFOA over 16 days. Samples were taken after 2, 5, and 16 days of exposure. DNA damage was analyzed in isolated gill cells and lymphocytes using an enzyme-amended comet assay, which identifies DNA strand breaks. DNA repair efficacy was investigated in nuclear extracts from gill cells and lymphocytes using a multiplex oligonucleotide cleavage assay (Sauvaigo et al., 2004). This *in vitro* miniaturized assay allows measurement of cleavage activities of DNA repair enzymes on a set of oligonucleotides (ODNs) that contain different lesions recognizable by the base excision repair system (BER).

There was a significant relationship between DNA damage in the two tissues in individual fish. The data also indicated that DNA damage might be linked to oxidative stress, but no strong effects of the three treatments were observed. In gills, there was a stimulation of repair activity for alkylated bases and an inhibition of repair activity for oxidized bases. In lymphocytes, an increase in repair activity was observed for all types of lesions following fluoranthene exposure.

## **IF9. Kombinasjonseffekter av kjemikalier for human helse: mekanismer og risiko vurdering**

### **Combination effects of chemicals on human health: mechanisms and risk assessment**

Sofie Christiansen\*

*National Food Institute, Technical University of Denmark, Division of Toxicology and Risk Assessment; Mørkhøj Bygade 19, DK-2860 Søborg, Denmark*

\* [sochr@food.dtu.dk](mailto:sochr@food.dtu.dk)

Risk assessment of chemicals is generally based on a comparison of human exposure levels to an experimental NOAEL (No Observed Adverse Effect Level). This is in most cases done for one chemical at a time, but humans may daily be exposed to many different chemicals. Several endocrine disrupting chemicals have for example been detected in mixtures in humans, incl. children. This raises an important question: Can combined exposure to several endocrine disrupting chemicals induce effects, although the dose levels for the individual chemicals are around or below their NOAELs?

Experimental mixture studies have been designed to assess whether combination effects occur when chemicals are combined at doses sufficiently low to be without observable effects when tested on their own. Often, these doses were in the range of those commonly used to derive estimates of safe human exposures (so-called points of departure, usually NOAELs). For combinations composed of chemicals that interact with the same molecular target in an organism, there is clear evidence that mixture effects can arise at doses around, or below, points of departure. There is, however, also good evidence that combinations composed of chemicals with diverse modes of action but similar effects induce mixture effects when each component is present at doses equal to, or below points of departure. Large experimental studies performed in our laboratory in rats exposed during development to mixtures of anti-androgens with dissimilar mechanism of action have for example shown marked mixture effects at doses where the individual chemicals were around or below NOAELs. Examples will be given at the conference. Thus, the predominant chemical-by-chemical approach in risk assessment appears as insufficiently protective against the possibility of mixture effects and there is a need for major changes in the current practice.

Cumulative risk assessment for endocrine disrupters is feasible and dose addition as an assessment method can be recommended as a default, until evidence as to the suitability of alternative assessment concepts emerges. Using mechanisms of action as the starting point for grouping of endocrine disrupters into classes to be subjected to cumulative risk assessment is insufficient and instead grouping criteria should focus on common adverse health outcomes and the likelihood of co-exposures.

## **IF10. Toksikologiske utfordringer med komplekse blandinger; et eksempel fra forskning på helseeffekter av dieseleksospartikler.**

Annik I. Totlandsdal<sup>1</sup>, Edel Lilleaas<sup>1</sup>, Alena Kubátová<sup>2</sup>, Richard Cochran<sup>2</sup>, Johan Øvrevik<sup>1</sup>, Magne Refsnes<sup>1</sup>, Jørn A. Holme<sup>1</sup>, Per E. Schwarze<sup>1</sup>, Flemming Cassee<sup>3</sup>, Miriam Gerlofs-Nijland<sup>3</sup>, Marit Låg<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Avdeling for luftforurensing og støy, Nasjonalt Folkehelseinstitutt*

<sup>2</sup> *Chemistry Department, University of North Dakota, Grand Forks, USA*

<sup>3</sup> *Centre for Environmental Health, National Institute for Public Health and the Environment, Bilthoven, Netherlands*

[Annike.Irene.Totlandsdal@fhi.no](mailto:Annike.Irene.Totlandsdal@fhi.no)

### *Problemstilling*

Flere studier har vist at dieseleksos, med sin komplekse og variable sammensetning, har et helseskadelig potensial. Det er imidlertid ennå uklart hvilke forbindelser i den komplekse

blandingen som er avgjørende for effektene. Videre vil innføring av nye typer diesel (f.eks. biodiesel) og forbrenningsmotorer endre sammensetningen, og dermed det helseskadelige potensialet. I denne presentasjonen vil vi, som et eksempel på de utfordringer man møter i arbeid med å studere effekter av komplekse blandinger, vise et utvalg resultater fra et prosjekt der vi har benyttet *in vitro* studier på cellekulturer for å karakterisere de mest potente komponentene i svevestøv/partikler fra dieseleksos.

#### *Metode*

Siden betennelsesreaksjoner i lungene synes å være sentrale i sykdomsutviklingen relatert til dieseleksos, har vi benyttet oss av en human bronkial lungecellelinje (BEAS-2B) for å studere responser av dieseleksospartikler (utskillelse av cytokiner, celledød, aktivering av intracellulære signalveier). Eksponeringene har omfattet kjemisk karakteriserte dieseleksospartikler og fraksjonerte organiske ekstrakter av dieseleksospartikler. Videre har vi testet enkeltkomponenter assosiert med dieseleksospartikler og sammenlignet det helseskadelige potensialet til partikler fra til dieseleksos med biodieseleksos. Sentrale spørsmål som vi har ønsket å belyse med disse eksperimentene er; Hvordan skiller sammensetningen av en potent blanding seg fra sammensetningen av en mindre potent blanding? Er det mulig å skille ut den mest potente fraksjonen av blandingen? Og til slutt; Er det mulig å identifisere de mest potente komponentene?

#### *Resultater*

Resultater fra prosjektet tyder på at partikler fra både diesel – og biodieseleksos, forårsaker cytokindannelse (stoffer som aktiverer betennelsesreaksjoner) og død hos lungeceller, men at biodiesel kan danne partikler som er mer helseskadelig enn partikler fra forbrenning av vanlig diesel. Videre ser polare organiske komponenter fra ekstrakter av dieselpartikler ut til å være av spesiell betydning, uten at vi på nåværende tidspunkt har lyktes i å identifisere hvilke (enkel)forbindelser som forklarer denne effekten.

#### *Konklusjon*

Til tross for store utfordringer knyttet til karakterisering av det helseskadelige potensialet til komplekse og variable blandinger, er slik kunnskap avgjørende for å kunne igangsette effektive tiltak som beskytter oss mot helseeffekter.

### **IF11. Introduksjon til ABC-transportører – Biologi, farmakologi og klinisk farmakologi** Georg Sager, Universitetet i Tromsø.

ATP-Binding-Cassette (ABC) transportører representerer en stor gruppe primær aktive pumper for kroppsegne og kroppsfremmede substanser. Betegnelsen kommer av en felles signatur (aminosyresekvens) i ATP-bindingsområdet. Det er identifisert flere hundre slike pumper. Det finnes 7 subfamilier (A-G). ABCA familien er ansvarlig for lipidtransport. I subfamilie B finnes den ABC-transportøren som er mest kjent for farmakologer og toksikologer, nemlig P-glykoprotein (ABCB1). ABCC-gruppen ble også oppdaget ved at man fant resistensutvikling mot cytotoxiske stoffer, men dette kunne ikke forklares ved hjelp av P-glykoprotein. Denne subfamilien fikk derfor først betegnelsen MRP (multidrug-resistance associated protein). Blant ABCC-transportørene finnes også CFTR som er relatert til cystisk fibrose. ABCD-gruppen består av halvtransportere som bare er lokalisert i peroxisomer og er relatert til sykdommen ALD (adrenoleukodystrofi). Subfamiliene ABCE og ABCF har få medlemmer og er strengt tatt ikke pumper, men regulerer proteinsyntese eller proteinkspresjon. ABCG består av halvtransportere og mest kjent er ABCG2 eller BCRP (breast cancer resistant protein). ABC-transportørene evner å pumpe molekyler mot store konsentrasjonsgradienter. Transporten kan gå ut eller inn av eukaryote/prkaryote celler eller subcellulære organeller. ABC-transportørene har betydning for farmakologi og toksikologi med tanke på massetransport: absorpsjon, distribusjon, metabolisme og ekskresjon (ADME-

tox). Innen klinisk farmakologi bidrar disse pumpene til å forklare interindividuell variasjon i legemiddelresponser.

## **IF12. P-glykoproteins (ABCB1) betydning for lokal legemiddeleksponering**

Christensen H

*Avdeling for farmasøytisk biovitenskap, Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo*

Forskjeller i legemiddelrespons mellom individer er en stor utfordring for å optimalisere legemiddeldosering for hver enkelt pasient, og spesifikk kunnskap om faktorer som bestemmer individuell variabilitet i farmakokinetikk er nødvendig for individualisert legemiddelterapi. Legemiddelmetabolisme og –transport er viktige prosesser som bestemmer biotilgjengelighet og clearance, og variasjoner i disse prosessene kan således gi ulik systemisk legemiddeleksponering.

Den mest studerte legemiddeltransportøren er efflukstransportøren P-glykoprotein (ABCB1), som er en ABC-transportør. P-glykoprotein er uttrykt i en rekke celler med barrierefunksjon i kroppen, inkludert epitelceller i tarm, galleganger og nyretubuli, endotelceller i blod-hjernebarrieren og ulike celler involvert i immunresponsen. Den fysiologiske funksjonen til P-glykoprotein er å beskytte celler mot toksiske stoffer (deriblant legemidler). Siden P-glykoprotein er lokalisert i tarmepitel, er en viktig funksjon å nedsette biotilgjengeligheten av legemidler. I tillegg vil lokalisasjon av P-glykoprotein i galleganger og nyretubuli bidra til eliminasjon av legemidler, og P-glykoprotein har følgelig en viktig rolle i å begrense systemisk legemiddeleksponering.

Videre vil ekspresjon av P-glykoprotein i blod-hjernebarrieren og lymfocytter regulere lokal legemiddeleksponering i hhv. hjernen og lymfocytter. Resultater fra dyreforsøk gir indikasjoner om at inhibisjon av P-glykoprotein kan gi betydelig økt vevseksposering av legemidler (for eksempel i CNS), og det antas at variabilitet i P-glykoprotein kan ha vesentlig større betydning for lokal legemiddeleksponering enn for den systemiske eksponeringen. I celler med barrierefunksjon, som kreftceller, lymfocytter og celler i blod-hjernebarrieren, kan følgelig en legemiddelinteraksjon som involverer hemming av P-glykoprotein føre til endring i lokal distribusjon av legemiddel som gir økt effekt og potensiell toksisitet uten særlig endring i systemisk legemiddeleksponering.

Variabilitet i uttrykk og aktivitet av P-glykoprotein skyldes i noen grad genetisk polymorfisme, men i større grad legemiddelinteraksjoner og ulike sykdomstilstander. En rekke dyrestudier har i de siste årene vist at inflammasjons- og infeksjonstilstander kan modulere uttrykk og aktivitet av P-glykoprotein både i CNS og i andre deler av kroppen, og det er også nylig data fra humane studier som peker i samme retning. Studier indikerer at grad av endring i aktiviteten til P-glykoprotein avhenger av hvilken modell og celletype som undersøkes, hvilken type inflammatorisk mediator som studeres, varighet av tilstanden og hvilke legemiddel (P-glykoprotein substrat) som benyttes. Jeg vil i dette foredraget spesielt komme inn på nyere kunnskap vedrørende patofysiologiske tilstander som kan endre uttrykk og aktivitet av P-glykoprotein og peke på forhold som kan ha betydning for så vel terapiresistens som økt bivirkningsproblematikk ved legemiddelbehandling.

### **IF13. ABC A-transportere – regulatorer av den cellulære lipidtransporten.**

Armin Piehler, Først Medisinske Laboratorium.

Transport av lipider er en viktig bestanddel av cellenes metabolisme hvor mange, molekylære faktorer bidrar. ABCA-transportere er en subgruppe i superfamilien av ABC-transportere som har utviklet seg til spesialiserte lipidtransportere. A-subgruppen av ABC-transportere består av tolv, strukturelt nært beslektete membrantransportproteiner som bruker energien ved ATP-binding og –hydrolyse til å transportere ulike lipider i forskjellige, fysiologiske systemer. Genetiske årsaker til flere sykdommer (familiær HDL-mangel/ Tangiers sykdom, medfødt surfaktantmangel, flere former av retinadystrofi og ulike varianter av medfødt iktyose) har blitt funnet de siste årene ved å identifisere mutasjoner i fire av disse transporterne (ABC A1, ABC A3, ABC A4 og ABC A12). Alle disse sykdommene kan tilbakeføres til forstyrret transport av lipider, og tilgjengelige, funksjonelle data tyder på at også de andre ABCA-transporterne er involvert i transport av lipider.

Foredraget vil gi en kort oversikt over A-subgruppen av ABC-transportere og dens bidrag til transport av lipider. Sykdommer som er forårsaket av mutasjoner i ABCA-transportere vil bli diskutert, og farmakologiske studier som har prøvd å påvirke ABCA-transporternes funksjon og på den måten kroppens lipidtransport, vil bli presentert.

### **IF14. Sildenafil og ABC transportere: Økt sensitivitet for legemidler i kreftbehandling**

Aina Westrheim Ravna, Universitetet i Tromsø.

I tillegg til å hemme fosfodiesterase 5 (PDE5), hemmer sildenafil (Viagra®) også ABC transportere som er involvert i resistens mot cytostatika. Forsøk på å utvikle ABCB1 (P-glycoprotein) hemmere har pågått i mer enn 30 år, men fremdeles har ingen medikamenter fra denne forskningen kommet på markedet, både på grunn av toksiske effekter og på grunn av manglende ønsket effekt. Studier har nå vist at sildenafil, ved å hemme en rekke ABC-transportere (ABCB1, ABCC4, ABCC5 og ABCG2), øker det intracellulære nivået av cytostatika som paclitaxel, 5-fluorouracil, metotreksat, cisplatin, oxaliplatin og doxorubicin og dermed sensitiserer kreftceller for disse cytostatika. Videre har man sett at flere ABC transportere overuttrykkes i flere typer kreftceller og at sildenafil kan hemme tumorvekst uten cytostatika tilstede. Vi har identifisert nye sildenafilanaloger som kanskje er mer effektive og kanskje gir færre bivirkninger enn sildenafil. Det er i midlertid foreløpig for tidlig å si om sildenafil og sildenafilanaloger kan reversere resistens mediert av ABC-transportere i klinikken, men det kan se ut som at slike forbindelser kan ha potensial for å forbedre terapeutisk resultat av kjemoterapi.

### **IF15. Nevrodegeneration: patogene mekanismer**

Lars Nilsson, Farmakologisk institutt, Universitetet i Oslo.

Prevalensen av mange neurodegenerative sykdommer, såsom Alzheimers sykdom og Parkinsons sykdom, er sterkt aldersrelaterad. Det saknas idag effektiv medisinsk behandling av underliggende degenerative forløp ved dessa kroniske sykdommer, hvilket leder till stort mänskligt lidande och omfattande samhällskostnader. Genetisk forskning där familjer med starkt ärftlig form av neurodegenerativ sjukdom, men även studier av genetiska riskfaktorer i befolkningen, har gett viktiga insikter kring hur dessa sjukdomar kan uppkomma. Ett återkommande tema är att genetik av ålders-relaterade neurodegenerativa sjukdomar pekar på förekomst av felveckade proteiner och onormal ansamling av sådana proteiner som skadligt för hjärnan. Exakt hur dessa felveckade proteiner bryter ned nervceller och förstör kommunikation mellan nervceller i hjärnan är mer oklart. Proteiner kan klumpa sig samman i

aggregat av olika form och storlek, och kanskje är bara vissa typer av dessa protein-aggregat skadliga for nervcellerna. Møjligen är protein-aggregaten i sig sjølva inte direkt toksiske men de initierer en kaskad av andra destruktive prosesser inne i enskilda nervceller og den omgivande vevnaden. Dãrigenom kan sekundãre effektor-mekanismer tãnkas bli aktiverte og bidra till cellulãr dysfunksjon, neurodegenerasjon og slutligen funksjonell svikt. Eksempel pã sãdanne tãnkbara sekundãre effektor-mekanismer er inflammasjon, oksidativ stress, excitotoksicitet, størd axonal transport og mitokondriell dysfunksjon. Økad førstãelse av patogene mekanismer ved neurodegenerative sykdommer er av betydelse ikke bare for lãkemedelsutvikling, utan ãven for diagnostikk og klassifisering av disse sykdommer. Det hãr er en gruppe sykdommer som av tradisjon hovedsakelig har definert utifrãn kliniske observasjoner, men dãr nu ny kunnskap om molekylãr patogenese som vãxt fram under de seneste decenniene ibland omkullkaster eksisterende sykdomsklassifisering. Viktige utfordringer innen forskningen kring neurodegenerative sykdommer er att fã fram lovende lãkemedelssubstanser som lett kan ta sig inn i hjernen og intervjere i en mistãnkt patogen prosess. Men minst like viktig for framgang lãr bli att kunne identifisere homogene pasientgrupper, att ha kunnskap om i hvilket stadium av sykdom som den prosess man tror sig intervjere er betydelsefull, samt att ha tilgãng till god metodikk att mãte effekt av lãkemedelsbehandling.

#### **IF16. Kan eksponering for miljøgifter føre til neurodegenerative sykdommer?**

FRODE FONNUM, BIOKJEMISK AVDELING, INSTITUTT FOR BASAL MEDISIN, UNIVERSITET I OSLO

[Frode.fonnum@medisin.uio.no](mailto:Frode.fonnum@medisin.uio.no)

De fleste miljøgifter er stabile og fettløslige. De biokonsentreres i miljøet og akkumuleres i de øverste predatorer som fet fisk, isbjørn, sel og rovfugl. De lagres i lipidrikt vev og finnes derfor i høye konsentrasjoner i morsmelk. De høyeste konsentrasjonene i miljøet finnes i de arktiske strøk, selv om de særlig brukes i de sørlige strøk. Mennesker blir som regel eksponert gjennom kosten, men en gruppe blir også eksponert gjennom deltagelse og produksjon av disse stoffene. De miljøgiftene som har vært best undersøkt med hensyn på deres virkning på nervesystemet er polyklorete bifenyler og enkelte brommeret flammehemmere. Noen av disse er funnet i blodet hos mennesker 26 år etter eksponering ved produksjon av stoffene. I hjernen på polarmåker har en funnet konsentrasjoner på opptil 50 mikromoles pr gram våt vekt. Nervesystemet er et viktig mål for virkningen av disse stoffene. Miljøgiftene kan virke både direkte på hjernen eller indirekte ved å forstyrre hormon balansen, særlig er tyroidea hormonet utsatt. *In vitro* og *in vivo* fører disse stoffene til forandringer av den calcium avhengige ryanodine receptoren, forandring av nervecellenes dendritter, oksidative stress av nerveceller som involverer forandringer av calcium homeostase og NMDA receptor, og transport mekanismer til neurotransmittorer særlig for dopamin. Et stort problem i fremtidens toksikologi er i hvilken grad ulike miljøgifter kan samvirke. I foredraget vil en diskutere i hvilken grad disse nevrokemiske virkningene kan være bidra til skade på de mulige kognitive effekter som læring og hukommelse, frembringe tilstander som ADHD og bidra til utvikling av Parkinson's sykdom.



### **IF17. Molekylære mediatorer involvert ved nevronal celledød**

Ragnhild Elisabeth Paulsen

*Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo*

*[r.e.paulsen@farmasi.uio.no](mailto:r.e.paulsen@farmasi.uio.no)*

#### *Problemstilling*

Hjernen under utvikling er avhengig av dannelsen av distinkte klasser nevroner på bestemte steder. Dette skjer ved regulert celledeling, migrering, differensiering og celledød. Knockout-studier har demonstrert at celledøden under hjerneutvikling skjer ved intrinsisk apoptose, en mekanisme hvor mitokondrieproteiner står sentralt. Intrinsisk apoptose starter med frisetting av cytokrom c fra mitokondrier til cytosol. Mitokondriepermeabiliteten reguleres av medlemmer av Bcl-2-proteinfamilien. Cytokrom c vil etter frisetting til cytosol binde seg til Apaf-1 sammen med et molekyl dATP og indusere Apaf-1 til å oligomerisere til en heptamer. Denne rekrutterer caspase-9 (initiatorcaspase), som aktiveres ved selv-proteolyse. Aktiv caspase-9 aktiverer caspase-3 (effektorcaspase), som leder til apoptotisk celledød ved proteolyse. Apaf-1 og caspase-3 er nedregulert i voksen hjerne. Apaf-1 og caspase-3 kan imidlertid oppreguleres etter hjerneskode eller ved sykdom. Reguleringen av deres ekspresjon kan derfor være sentral i mekanismen for neurodegenerasjon i mange tilfeller og derfor potensielle legemiddelmål.

#### *Metode*

Lillehjernen har lenge vært en viktig modell for utvikling av sentralnervesystemet. Korncellene i lillehjernen er de mest tallrike i hele hjernen, som tillater isolasjon av store mengder nevroner for celledyrking til celle- og molekylærbiologiske studier. Korncellene oppstår i det ytre korncellelaget ved celledeling. De migrerer til det indre korncellelaget og differensierer der til modne nevroner. Nyplatede kornceller likner umodne nevroner fra ytre korncellelag, mens de differensierer *in vitro* i løpet av 4 dager til mer modne nevroner som likner nevroner fra indre korncellelag.

#### *Resultater*

Som eksempler vil det vises resultater fra korncellekulturer på molekulære mediatorer involvert ved apoptose etter glutamateksponering (modell for hjerneslag) og glukokortikoideksponering.

#### *Konklusjon*

Kulturer av lillehjernen nevroner er velegnet for å studere apoptosemekanismer som er relevante for hjerneutvikling og neurodegenerasjon.

### **IF18. Kognitive legemiddelbivirkninger hos eldre.**

Gudrun Høiseth, Nasjonalt folkehelseinstitutt, Divisjon for rettsmedisin og rusmiddelforskning.

Eldre er en pasientgruppe som i stor grad er brukere av legemidler og også av flere legemidler samtidig. Utrpøvning av medikamenter skjer sjelden på eldre, og bivirkninger kan derfor være et større problem i denne gruppen enn det så ut som i de kontrollerte studiene. Kognitive bivirkninger er et særlig stort problem hos eldre, hvor den kognitive funksjonen kan være svekket fra før og ytterligere kognitiv svekkelse kan føre til et lavere funksjonsnivå i dagliglivet. Det er hovedsaklig tre grupper av legemidler som gir kognitive bivirkninger hos eldre. Dette er legemidler med antikolinerg effekt, legemidler med sederende effekt og legemidler som fører til hyponatremi. Når det gjelder den første gruppen (legemidler med antikolinerg effekt) gjelder dette flere legemidler enn mange tenker over, særlig eldre

antidepressiva, urininkontinensmidler og eldre antipsykotika. Dersom slike midler kombineres med prokolinerge legemidler mot demens, vil effekten av disse oppveies. Legemidler med sederende effekt kan også gi kognitive bivirkninger, og dette vil særlig gjelde benzodiazepiner og førstegenerasjons antihistaminer. Når det gjelder legemidler som fører til hyponatremi vil dette i hovedsak gjelde SSRI-preparater, men dette kan enkelt kontrolleres ved måling av serum natrium verdi. Det er viktig at klinikere tenker over slike bivirkninger, særlig hos eldre, og at antall legemidler til denne pasientgruppen begrenses til det med sterk indikasjon.

### **IF19. The pharmacological potential of embryonic and induced pluripotent stem cells.**

Judith Staerk, National Centre for Molecular Medicine, University of Oslo.

Embryonic stem (ES) cells are pluripotent cells that can be maintained in culture and that have the capability to differentiate into any cell type of the adult body when exposed to growth factors that induce differentiation. These properties make ESC an ideal source for regenerative medicine and therapy. The recent discovery that ectopic expression of four transcription factors induces pluripotency in somatic adult cells offers great opportunities to derive patient-specific cells that have similar properties than ESC. The use of *in vitro* generated, patient-derived mature cells offers the opportunity to establish predictive models for toxicology and pharmacology. Using iPSC technology, different mature cell types such as hepatocytes or cardiomyocytes can be produced from distinct patient populations and can in turn be used in toxicology assays. The use of human cells in discovery and development of small compounds is expected to predict toxic effects and efficacy early in the discovery process. Human cell toxicology is more predictive of clinical responses than transformed or primary cells. Moreover, the possibility to obtain cardiomyocytes, hepatocytes, and neuronal cell types from the same individual offers a great potential on drug evaluation. This presentation will summarize the potential of human ESC and iPSC as a tool to screen small compounds that can potentially be used in the clinics and presents how iPSC can be used as a system to complement established *in vitro* toxicology systems.

### **IF20. Proteomics as tool to study mechanisms of drug-induced cell death**

Bernd Thiede

*The Biotechnology Centre of Oslo, University of Oslo, 0317 Oslo, Norway*

*E-mail: bernd.thiede@biotek.uio.no*

#### *Problemstilling*

Programmed cell death is a ubiquitous process of utmost importance for the development and maintenance of multicellular organisms. Several proteomics analyses have been performed to gain insight in proteins involved in the different forms of programmed cell death.

#### *Metode og Resultater*

As an example for drug-induced cell death, we performed a temporal quantitative proteomic study of neuroblastoma cells exposed to sorafenib using stable isotopic labelling with amino acids in cell culture (SILAC) in combination with mass spectrometry <sup>1</sup>. To consolidate proteomic studies of apoptosis, we have developed the ApoptoProteomics database available at <http://apoptoproteomics.uio.no/>. Analysis of this dataset revealed a high level of agreement between the reported changes in directionality reported in proteomics studies and expected apoptosis-related function and may disclose proteins without a current recognised involvement in apoptosis based on gene ontology (GO) <sup>2</sup>. Currently, we extended this database to establish a cell death proteomics (CDP) database which comprehends data from

apoptosis, autophagy, cytotoxic granule-mediated cell death, excitotoxicity, mitotic catastrophe paraptosis, pyroptosis, and Wallerian degeneration. Currently, more than 6,500 records of more than 3,700 proteins were collected in CDP. Comparing apoptosis and autophagy using overrepresentation analysis of GO terms, the majority of processes were enriched in both, however, some clear differences were observed as well.

### *Konklusjon*

The CDP database represents a useful tool to consolidate data from proteome analyses of programmed cell death and is available at <http://celldeathproteomics.uio.no>.

<sup>1</sup> Bull et al., *J. Proteome Res.*, 2012, 11 (3): 1609-1620.

<sup>2</sup> Arntzen, M.Ø. and Thiede, B., *Mol. Cell. Proteomics*, 2012, 11(2): M111.010447

## **IF21. Helseisiko av furaner fra varmebehandlet mat –spesielt problematisk i barnemat.**

**Trine Husøy, Folkehelseinstituttet.**

The Norwegian Scientific Committee for Food Safety (Vitenskapskomiteen for mattrygghet, VKM) has on request of The Norwegian Food Safety Authority performed a risk assessment of furan intake in the Norwegian population based on the most recent national food consumption surveys. National occurrence data of furan concentrations in food were preferentially used in the risk assessment. When national data were lacking, VKM has used occurrence data of furan from other countries. The assessment has been performed by the VKM Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids, Materials in Contact with Food and Cosmetics and the VKM Panel on Contaminants.

Furan is a volatile and lipophilic compound formed in a variety of heat-treated commercial foods and contributes to the sensory properties of the product. The substance has been found in a number of foods such as coffee, canned and jarred foods including baby food containing meat and various vegetables. High concentrations of furan have been found in coffee and the presence of furan in jarred baby food and infant formulae has received much attention since such products may be the sole diet for many infants. The occurrence of furan in a variety of foods suggests that there are multiple routes of furan formation rather than a single mechanism.

The Norwegian Food Safety Authority has in 2008 and 2009 collected data on furan concentrations in different food products sold on the Norwegian market (Norwegian Food Safety Authority, 2008). In 2011, the Norwegian Food Safety Authority also decided to analyse commercial porridges for infants and children sold on the Norwegian market, to see if furan could be detected in such products.

The calculated furan exposures from food and beverages are based on data from the nationally representative food consumption surveys; Spedkost, Småbarnskost, Ungkost and Norkost. The consumption for each relevant food or food category in the dietary surveys were multiplied with the corresponding mean furan concentrations and totalled for each individual. The liver is the main target organ for furan toxicity both in mice and rats, but the rat is the most sensitive species. A dose-dependent increase in hepatocellular adenomas and carcinomas was observed in mice and rats, and an increase in the incidence of cholangiocarcinomas was observed in rat liver. Cholangiocarcinomas in male and female rats were the most sensitive toxicological end point observed in rodents. On the basis of the available data, VKM considers that rat cholangiocarcinomas may be relevant for assessing human risk from furan.

Available *in vivo* data with furan indicate that a reactive metabolite, most likely *cis*-2-butene-1,4-dial (BDA), is formed and that this metabolite can react with DNA and induce mutations. To VKM's knowledge, no *in vivo* studies on genotoxicity of BDA have been performed, but

BDA was found to be genotoxic in several *in vitro* tests. VKM therefore considers that a genotoxic mechanism in furan-induced carcinogenesis cannot be excluded and the substance was assessed as a genotoxic carcinogen.

VKM used the Margin of Exposure (MOE) approach in this risk assessment. The suitability of different studies on cholangiocarcinomas for dose-response modelling was considered. The 9-month interim evaluation of a 2-year study from NTP (1993) was chosen because it demonstrates a dose-response relationship. From this study, a point of departure of 0.02 mg/kg bw/day was chosen, based on a benchmark dose lower bound (BMDL<sub>10</sub>) of 0.14 mg furan/kg bw/day and a correction factor of 7 for shorter than full life-time (2 years) study duration.

For 6-, 12- and 24-month-old children, the main source of furan exposure is jarred baby food. For 4-, 9- and 13-year-old children, the major food source to the furan exposure is breakfast cereals. In adults, the major contribution to the furan exposure is coffee. The highest furan exposure was calculated for 12-month-old infants and ranged from 0.62-1.51 µg/kg bw/day. In adults the furan exposure ranged from 0.27-0.82 µg/kg bw/day.

For mean exposure among infants, children and adolescents, the MOE-values ranged from 29 in 12-month-infants to 2000 in the 13-year-old adolescents. Among high consumers in these groups, the MOE-values ranged from 13 to 400. In adults, the corresponding MOE-values ranged from 59 to 74 for mean furan exposure and from 24 to 26 for high exposure.

It should be noted that this risk assessment of furan contains notable uncertainties and limitations. The use of the 9-month interim study in rats including a correction factor of 7 to derive a point of departure, instead of a full life-time study (2-year) study, likely overestimates the hazard of furan. A possible over-diagnosis of the cholangiocarcinomas, due to the similarities in histopathology between cholangiofibrosis and cholangiocarcinomas in rats, may overestimate the hazard. There are also limitations in assessing food consumption and furan content in foods, leading to uncertainties in estimation of furan exposure.

VKM considers that the current exposure to furan in all age groups, particularly among infants and children, is of health concern.

## **IF22. Food web accumulation of cyclic siloxanes in Lake Mjøsa, Norway**

Katrine Borgå<sup>1</sup>, Eirik Fjeld<sup>1</sup>, Amelie Kierkegaard<sup>2</sup>, Michael McLachlan<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Norwegian Institute for Water Research (NIVA), Gaustadallèen 21, N-0349 Oslo, Norway

<sup>2</sup> Department of Applied Environmental Science (ITM), Stockholm University, SE-106 91 Stockholm, Sweden.

E-mail contact: [katrine.borga@niva.no](mailto:katrine.borga@niva.no)

The biomagnification potential of cyclic volatile methyl siloxanes (cVMS) was analysed in the Lake Mjøsa food web in Norway leading to brown trout (*Salmo trutta*). The food web biomagnification of octamethylcyclotetrasiloxane (D4), decamethylcyclopentasiloxane (D5) and dodecamethylcyclohexatetrasiloxane (D6) was analysed by trophic magnification factors (TMFs) and compared with TMFs of legacy contaminants such as polychlorinated biphenyls (PCB) and polybrominated diphenyl ether (PBDE). Of the cVMS, only D5 showed significant TMFs with values above 1, implying biomagnification. The food web accumulation of D5 was however, sensitive to species included at the higher trophic level, thus whole food web TMF differed from TMF when smelt or trout was excluded. For legacy POPs (e.g. PCB-153), the TMFs were insensitive to the food web composition, as was also reflected in a better model fit for PCBs than for D5. Nevertheless, the present study documents food web

biomagnification of D5 in the Lake Mjøsa food web, from zooplankton (*Daphnia* and *Calanus*) and *Mysis* to planktivorous (vendace and smelt) and piscivorous (trout) fish.

### **IF23. Flow cytometry: Nyttig verktøy i toksikologisk forskning.**

Anita Solhaug, Veterinærinstituttet. Ullevålsveien 68. 0454 Oslo

*Anita.Solhaug@vetinst.no*

I en toksikologisk karakterisering av ulike agens brukes det ofte systemer basert på cellekulturer *in vitro*, eller celler isolert etter *in vivo* eksponering. Videre er metodene ofte fokusert på inflammasjon, DNA skader, proliferasjon, celledød og ulike cellesignaliseringsveier som er involvert i disse prosessene.

Flow cytometry er en automatisk metode for måling av fluorescens, relativ størrelse og kompleksitet av enkeltceller/partikler i suspensjon. Det er utviklet en rekke metoder der man kan merke cellene med en eller flere fluoriserende markører som kan fortelle oss om tilstanden til cellen. Dette kan være markører for proliferasjon/celledeling (BrdU, CFSE) eller DNA farging for analyse av cellesyklus, polyploidy og apoptose (subG1). Det finnes ytterligere flere assay for raskt og pålitelig å kunne måle apoptose ved flow cytometry. Disse inkluderer deteksjon av DNA fragmentering (Tunel assay), flipping av fosfatidylserin i cellemembranen (Annexin V assay) og kaspaseaktivitet (caspase-3). Eksponering av toksiske agens gir ofte dannelse av reaktive oksygen forbindelser (ROS) som følge av metabolisme, lipidperoksidering og/eller skade på mitokondrier. Det er utviklet flere ROS spesifikke prober, som blir fluoriserende når de oksideres i cellen og dermed gjør det enkelt å måle ved flow cytometry. Videre kan man finne ut om ROS dannelsen er assosiert med mitokondrieskade ved å undersøke mitokondriepotensialet. Til dette kan man bruke fargestoffet JC-1 som går fra å gi grønn fluoresens i levende celler til å gi rød fluoresens i apoptotiske celler som har redusert mitokondriepotensial. Den mest brukte måten å måle uttrykk og fosforylering av intracellulære proteiner er western blot, men det er også mulig å gjøre intracellulære analyser ved bruk av flow cytometry og da med den fordel at det vil bli på enkeltcelle nivå. Cellene må da først fikseres og permeabiliseres og man bruker fluorochrom merkede antistoff for deteksjon av intracellulære proteiner som f.eks. er involvert i DNA skade respons ( $\gamma$ H2AX, Chk1/2, p53), cellesyklus (cykliner, Histon H3) og cellesignalisering (MAPK, NF- $\kappa$ B). Dette kan også gjøres samtidig med analyse av cellesyklus og dermed gi informasjon om hvor i cellesyklus en oppregulering eller fosforylering av proteinet av interesse skjer. På cellens plasmamembran finnes en rekke reseptorer som kan identifiseres ved hjelp av fluorochrom merkede antistoff. En slik karakterisering av cellens overflatereseptorer (f.eks. CD reseptorer) gjøres ofte for å identifisere cellens fenotype. Dette er spesielt interessant når man jobber med celler involvert i immunsystemet (f. eks makrofager), som kan differensiere som følge av eksponering og gi en endret immunrespons. Celler kommuniserer med hverandre ved å skille ut cytokiner. Som et alternativ til ELISA kan man ved bruk av kuler dekket med antistoff analysere utskilte cytokiner ved bruk av flow cytometry, men i motsetning til ELISA kan flere cytokiner måles samtidig i same prøve (multiplex).

Ved flow cytometry kan man analysere flere tusen enkeltceller på kort tid, flere parametere kan måles samtidig, objektivt og med god statistikk. Dette gjør flow cytometry til et meget nyttig verktøy også i toksikologisk forskning, med mulighetene til å identifisere prosesser som foregår i spesifikke populasjoner av cellene. Flow cytometry er også velegnet som en screening-metode, da både prøve kjøring og analysering til dels kan automatiseres, noe som gjør det lettere å håndtere et stort antall prøver.

## IF24. Økotoksikologisk testing og risikovurdering

Ketil Hylland, Institutt for Biovitenskap. Universitetet i Oslo

Det er et åpenbart behov for verktøy til å vurdere potensielle miljøskader av kjemikalier og det er like klart at en slik risikovurdering nødvendigvis må ha usikkerheter knyttet til seg. De største svakhetene ved metodene som benyttes i dag er knyttet til: (i) ekstrapolering fra akutt til kronisk toksisitet, (ii) ekstrapolering fra effekter på enkeltarter til artssamfunn, (iii) ekstrapolering fra robuste arter - som brukes i testing - til andre arter i et økosystem, (iv) kvantifisering av biotilgjengelighet av et kjemikalie under ulike betingelser, (v) interaksjoner mellom ulike miljøfaktorer og et gitt kjemikalie, samt (vi) additive, synergistiske eller antagonistiske effekter av kjemikalier. Risikovurdering av kjemikalier har ikke bare vitenskapelig og forvaltningsmessig betydning, men må også formidles til "mannen i gata" på en forståelig måte, inkludert eventuelle usikkerheter .

Det finnes metoder for å håndtere noen av usikkerhetene, men ikke alle. Relasjoner mellom målte nivåer eller effekter i enkle systemer, valg av arter, bruk av komplekse eksponeringssystemer og ulike typer modellering vil bli diskutert i relasjon til antagelsene knyttet til hver enkelt og eksisterende faktorer. Hvor ubekvemt det enn måtte kjennes er det behov for en vitenskapelig basert beslutning på om det rett og slett er for lite kunnskap og for stor usikkerhet for noen kjemikalier til at tradisjonell risikovurdering kan eller bør benyttes.

## IF25. Syntetiske cannabinoider – Farmakologi og toksikologi

BENTE FJELD

*Divisjon for rettsmedisin og rusmiddelforskning, Nasjonalt folkehelseinstitutt, Postboks 4404 Nydalen, 0403 Oslo. E-mail: Bente.Fjeld@fhi.no*

I de senere år er det rapportert et økende antall produkter som inneholder syntetiske cannabinoider på det illegale markedet, også i Norge. Syntetiske cannabinoider er en stor gruppe rusmidler med cannabisliknende effekter, og selges over Internett som «lovlig» cannabis. Flere av dem har etter hvert blitt narkotikaklassifisert, også her i landet, men stadig nye varianter utvikles. Noen syntetiske cannabinoider er analoger av  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC), som er den viktigste psykoaktive substansen i cannabisprodukter som hasj og marihuana, men de fleste er strukturelt forskjellige. Man vet i per i dag lite om effekter og skadelige virkninger ved bruk av syntetiske cannabinoider, både når det gjelder enkeltinntak og bruk over lengre tid. Brukere har rapportert at syntetiske cannabinoider har en sterk cannabisliknende effekt, og de utilsiktede kliniske effektene som er rapportert likner det man ser ved overdosering av cannabis. Syntetiske cannabinoider kan være betydelig mer potente enn naturlig forekommende cannabinoider, og innholdet i de forskjellige produktene kan variere med hensyn til antall og hvilke stoffer som er tilsatt, samt renhetsgrad. Dette gir risiko for utilsiktet overdose, og bruk av syntetiske cannabinoider er assosiert med høyere risiko for alvorlige hendelser enn det man ser ved bruk av cannabis. Presentasjonen vil omhandle farmakologi, toksikologi og andre sentrale aspekter ved bruk av syntetiske cannabinoider.

## **IF26. Trender og beslag av syntetiske cannabinoider.**

Anders Flekke, Seniorrådgiver, Kontrollavdelingen Toll- avgiftsdirektoratet

Tollvesenet har gjennom de siste årene merket den økte trusselen av nye psykoaktive rusmidler, spesielt syntetiske cannabinoider. Etaten tilstedeværelse på grensen medfører at vi er et førstelinjeforsvar på trusselen. Gjennom vår kontroll kan vi tidlig oppdage endringer i trender på rusmidler.

Presentasjonen vil gi et bilde av tollvesenet har erfart i forhold til syntetiske cannabinoider fra 2010 og frem til i dag også i internasjonal sammenheng.

## **IF27. Syntetiske cannabinoider – påvisning i blod og spytt**

Elisabeth Leere Øiestad, Ritva Karinen, Silja Skogstad Tuv, Liliana Bachs og Vigdis Vindenes, Statens folkehelseinstitutt, Divisjon for rettsmedisin og rusmiddelforskning.

Tilgjengeligheten av nyere rusmidler slik som syntetiske cannabinoider er økende, og rusmiddelanalyser for kontroll av slike stoffer kan derfor også i økende grad være nødvendig. Stoffene er tilgjengelige over internett, og på verdensbasis ser man en stadig endring i tilgjengelige stoffer. I tillegg er stoffene svært lavdoserte slik at rusmiddelkontroll også er en analytisk utfordring.

For å vurdere påvirkning er blodprøver nødvendig, mens det for kontroll av bruk vil være aktuelt med analyse av spytt eller urin. Syntetiske cannabinoider vil i stor grad gjenfinnes som metabolitter i urin, og spytt kan derfor være et godt alternativ til urin da man her i større grad finner selve stoffet som er inntatt. Dette muliggjør hurtigere endringer i repertoaret. Publiserte metoder for påvisning i blod og spytt vil bli gjennomgått. I tillegg vil Folkehelseinstituttets metoder for analyse av syntetiske cannabinoider i blod og spytt med kromatografisk screening med massespektrometrisk deteksjon bli presentert. Metodene er benyttet til analyse av prøver fra bilførere (blod) og innsatte i fengsler (spytt). I hovedsak er det JWH-018 og AM-2201 som påvises, men også andre syntetiske cannabinoider er påvist.

## **IF28. Påvisning av misbruk av syntetiske cannabinoider i urinprøver**

S. Rzeppa<sup>1</sup> og Peter Hemmersbach<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Norges laboratorium for dopinganalyse, Oslo universitetssykehus og

<sup>2</sup> Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo

I mer enn 15 år har bruken av cannabis vært forbudt innen idretten. Det er ikke et potensial for prestasjonsforbedring som er begrunnelsen for forbudet, men et brudd på idrettens anseelse og en helserisiko for utøveren som har ført til dette forbudet. Det var derfor bare konsekvent at også de syntetiske cannabinoider ble forbudt fom 2010. Som eksempler er nå JWH018, JWH073, HU-210 nevnt i WADAs liste for 2013. HU-210 er et eksempel på en tidlig

utviklet analog av 11-hydroxy-  $\Delta^8$ - tetrahydrocannabinol, mens JWH018 og JWH073 tilhører gruppen av naphthoylindolforbindelser som er agonister for cannabinoidreseptorer og som ble syntetisert av John William Huffman i Clemson, U.S.A. Slike stoffer dukket opp på 2000-tallet i ”spice”-produkter som marijunaalternativer.

En påvisning av bruken av slike substanser i urin forutsetter kjennskap til stoffenes metabolisme og tilgjengelighet av de nødvendige referansestoffer. I dag er en rekke hydroksy- og carboksymetabolitter tilgjengelige, selv om referanseuriner er vanskelig å få. Det er den begrensede tilgjengeligheten av referansestoffer som er utfordringen i påvisningen

av misbruk av syntetiske cannabinoider i urinprøver. Når man tar hensyn til at de hydroksyog carboksy-fase I-metabolitter skilles ut som glukuronider, er en LC-MSMS bestemmelse etter hydrolyse og ekstraksjon med eksisterende metoder enkelt mulig. Nedre konsentrasjonsgrenser for en identifikasjon på et par nanogram per milliliter urin kan oppnås uten problemer.

Fordi påvisningen av misbruk av syntetiske cannabinoider i urinprøver ikke har vært etablert i mange laboratorier, har vi mottatt mange prøver fra behandlingsinstitusjoner og fengsler de senere månedene. Et trettital positive prøver på JWH-018 kunne rapporteres, mens vi ikke har oppdaget noen positive prøver i noen idrettsprøve.



## **FRIE FOREDRAG**

BF = Basal farmakologi  
 KF = Klinisk farmakologi  
 TF = Toksikologi

De frie foredragene er på 15 minutter hver, hvorav 12 minutter er til foredraget og 3 minutter er til spørsmål og diskusjon.

### **NSFTs pris for beste frie foredrag 2013**

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 vandreplass under festmiddagen lørdag 26. januar. Priskomiteene består av: Toksikologi: Oddvar Myhre og Anders Goksøyr. Økotoksikologi: Knut Erik Tollefsen og Jørn Holme. Klinisk farmakologi: Kjetil Wessel Andressen, Georg Sager og Sigrid Narum. Basal farmakologi: Kjetil Wessel Andressen, Laila Sortvik Nilssen og Dagny Sandnes

### **Prisvinnere fra 2012 var:**

Basal farmakologi : Guro Sør Eriksen, FHI  
 Klinisk farmakologi: Lene Pham, Avd. for medisinsk biokjemi, OUS Rikshospitalet  
 Toksikologi: Hilde Marie Erøy Lund, FHI  
 Økotoksikologi: Anne C. Knag, UiB

## **Frie foredrag – økotoksikologi (TF)**

### **TF1. Identifikasjon av kjemikalier i komplekse miljøprøver**

Merete Grung, Ian Allan, Christopher Harman, Sissel Ranneklev, Kevin V. Thomas  
*NIVA- Norsk Institutt for Vannforskning, Gaustadalléen 21, 0349 Oslo*  
[mgr@niva.no](mailto:mgr@niva.no)

#### *Problemstilling*

Vi eksponeres daglig for en rekke ulike kjemikalier gjennom mat, drikke, legemidler, personlige pleieprodukter og annet. Antallet kjemikalier vi omgir oss med øker hele tiden, og nye produkter kommer til daglig. For mange av disse kjemikaliene vet vi lite om virkningene, og vi vet enda mindre om hvilken effekt kombinasjonen av disse kjemikaliene har. NIVA har vært involvert i prosjekter der vi har prøvd å finne ut hvilke stoffer som finnes i komplekse miljøprøver, og vi vil vise eksempler på dette.

#### *Metode*

Ved «vanlige» kjemiske metoder finner man kun det man leter etter. Utviklingen av høyoppløselige massespektroskopi-instrumenter (MS) utvider muligheten for å identifisere komponenter i komplekse miljøprøver. En kombinasjon av kjemiske metoder og økotoksikologiske effektparametere øker utsagnskraften til disse analysene.

#### *Resultater*

I Alna plasserte vi passive prøvetakere i ulike stasjoner nedover i elven sommeren 2011, og ekstraktene ble analysert ved hjelp av GC/MS-ToF. En rekke organofosfater ble identifisert, noen av dem er ikke tidligere funnet i Norge [1]. Flere miljøgifter som PAH, PCB og bromerte flammehemmere analysert på vanlig måte. I tillegg til de identifiserte komponentene ble omtrent 1600 komponenter tentativt identifisert, men identifiseringene er ikke verifisert

som for organofosfatene. Verifisering av tentative identifiseringer er en tidkrevende prosess der kunnskap om kjemiske egenskaper benyttes. Eksempler på hvordan dette gjøres vil bli vist.

I sedimenter fra Grenland fant vi at en rekke polare polyaromatiske komponenter (PAC) samt kreosotforbindelser ble påvist i de fraksjonene av sedimentekstraktet som viste høy grad av tilstedeværelse av komponenter med dioksinlignende virkning [2]. Flere av disse kjemikaliene er det ikke vanlig å analysere for ved miljøundersøkelser.

I baselineundersøkelsen rundt Mongstad i 2011 [3] ble miljøprøver ekstrahert og injisert på høyoppløselige MS-instrumenter. Hensikten var å ta vare på dataene slik at disse eventuelt kan sammenlignes med ekstrakter fra samme sted i fremtiden.

### Konklusjon

Avanserte kjemiske teknikker kan benyttes for å identifisere kjemikalier i komplekse miljøprøver, og disse teknikkene blir stadig mer utbredt og enklere å bruke. Slike teknikker kan være et viktig supplement til vanlige analyser av miljøgifter.

### Referanser

1. Allan, I.J., Ranneklev, S., Harman, C.P., Thomas, K.V. and Grung, M. Passive sampling for target, non-target and retrospective analyses of moderately polar and nonpolar substances in water. *Environmemal Toxicology and Chemistry*. submitted.
2. Grung, M, Næs, K, Fogelberg, O, Nilsen, AJ, Brack, W, Lubcke-von Varel, U and Thomas, K. 2011. Effects-Directed Analysis of Sediments From Polluted Marine Sites in Norway. *J. Tox. Env. Health*. 74:439–454.
3. Grung, M., Ranneklev, S., Garmo, Ø., Wright, R.F., Myking, T., Heegaard, E., Øyen, B-H., Høistad Schei, F. and Blom, H.H. 2012. *Terrestrial and aquatic baseline study and monitoring programme for CO2 Technology Centre Mongstad*. :98.

## **TF2. Environmental contaminants activate human and polar bear (*Ursus maritimus*) promiscuous xenobiotic receptor (PXR, NR1I2) differently.**

Roger Lille-Langøy<sup>1</sup>, Marte Rusten<sup>2</sup>, Matthew R Milnes<sup>3</sup>, Rune Male<sup>2</sup>, John J Stegeman<sup>4</sup>, Jared Goldstone<sup>4</sup>, Bruce Blumberg<sup>5</sup> and Anders Goksøyr<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University of Bergen, Norway, Department of Biology

<sup>2</sup>University of Bergen, Norway, Department of Molecular Biology

<sup>3</sup>Mars Hills College, North Carolina

<sup>4</sup>Woods Hole Oceanographic Institution, Massachusetts

<sup>5</sup>University of California, Irvine, California

As top predators in Arctic food webs, polar bears (*Ursus maritimus*) accumulate environmental pollutants readily, making them the most heavily contaminated Arctic mammals and among the most contaminated mammals globally (Sonne et al. 2012). The toxicity of a compound is dependent on metabolism and distribution, thus the ability to mobilize a chemical defence may influence the outcome of a chemical exposure. The promiscuous xenobiotic receptor, also denoted pregnane X receptor or steroid and xenobiotic receptor (PXR/SXR/NR1I2), is a transcription factor regarded as a xenobiotic sensor and a key regulator of genes involved in biotransformation (Orans et al. 2005). Because of sequence divergence during evolution, species-specific ligand selectivity has arisen among PXR from different species (Ekins et al. 2008; Milnes et al. 2008). As a consequence, there may be

differences between species in their abilities to mobilize the chemical defenses (Goldstone et al. 2006) via PXR. Current knowledge of polar bear biotransformation capacity stems from studies of cytochrome P450 (CYP) enzyme activities, and deductions from ratios of metabolite/parent compound concentrations. Activation of the xenobiotic sensor PXR in polar bear has not been studied. The aims of this study were to clone PXR from polar bear and to assess and compare the activation of polar bear PXR (pbPXR) and human PXR (hPXR) by selected environmental pollutants.

Polar bear *PXR* was cloned from total RNA extracted from liver tissue. Complementary DNA (cDNA) was synthesized, a highly conserved region was amplified by PCR and the missing 5- and 3'-ends were obtained by rapid amplification of cDNA ends. The ability of selected environmentally relevant compounds to activate PXR from humans and polar bears were assessed using an *in vitro* luciferase reporter gene assay.

Our results show that polar bear PXR is very similar to PXR from other caniforms (e.g. panda and dogs) and 85% identical to hPXR. Of 51 compounds tested 42 activated either hPXR or pbPXR, 86% activated hPXR while 68% activated pbPXR. Luciferase responses induced via hPXR were generally stronger than via pbPXR, but five compounds (SR12813, 4-nonylphenol, toxaphene, hexabromocyclododecane and tetrabromobisphenol A) activated pbPXR more strongly than hPXR. None of the amino acids differing between the polar bear and human PXR ligand binding domains seem to be directly involved in ligand binding, cofactor interaction or structurally important regions.

### **TF3. Genome-wide gene expression and proteomics analyses in the liver of Atlantic cod (*Gadus morhua*) exposed to PCB153 suggest enhanced adipogenesis**

Fekadu Yadetie<sup>1,2</sup>, Odd A. Karlsen<sup>1,2</sup>, Marta Eide<sup>2</sup>, Karin Berg<sup>1</sup>, Anders Lanzen<sup>3</sup>, Christer Hogstrand<sup>4</sup>, Anders Goksøyr<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Molecular Biology, University of Bergen

<sup>2</sup> Department of Biology, University of Bergen

<sup>3</sup> Bergen Center for Computational Science, University of Bergen

<sup>4</sup> Diabetes and Nutritional Sciences Division, King's College London, London, UK

[Anders.Goksoyr@bio.uib.no](mailto:Anders.Goksoyr@bio.uib.no)

#### *Background*

There is an increasing body of evidence that persistent organic pollutants including polychlorinated biphenyls (PCBs) may act as metabolic disruptors. Studies using individual non-coplanar PCBs such as PCB153 using high throughput gene expression and proteomics methods should help to map the range of molecular targets and provide better insights into toxicity mechanisms.

#### *Methods*

Juvenile Atlantic cod were exposed to PCB 153 (0, 0.5, 2 and 8 mg/kg body weight) for 2 weeks and global effects on the liver were explored using 135k Atlantic cod oligonucleotide arrays and label-free quantitative proteomics approaches. Pathway, interactome and network analysis was performed using various bioinformatics approaches.

#### *Results*

Analysis of differentially regulated genes shows enrichment of two major pathways, cell cycle and lipid metabolism. Genes in cell cycle/ DNA replication and lipid biosynthesis pathways were largely up-regulated, and further interactome and network analysis revealed striking similarities to pathways and genes activated during adipogenesis in mammalian models.

Genes coding for crucial enzymes for *de novo* lipid biosynthesis including markers of adipogenesis (such as PPAR-gamma targets) were among the top up-regulated genes. Ongoing proteomics analysis also indicates some of the genes in lipid metabolism pathways, such as fatty-acid-binding proteins (FABPs), were up-regulated. In addition, immune response, cell adhesion and cytoskeleton remodeling are among the top pathways enriched by both microarray and proteomics analysis, suggesting that they might also be related to possible adipogenic processes.

#### *Conclusion*

PCB 153 increased transcription of cell cycle and lipogenic genes, possibly leading to increased adipogenesis in cod liver.

#### *Acknowledgements*

The iCod-project is supported from a Strategic University Project (SUP) grant from NFR (project no. 192441/I30).

#### **TF4. Burbot (*Lota lota*) exposed to organic pollutants - a change in hepatic protein pattern**

Marianne Brattås<sup>1</sup>, Nina Vadøy<sup>1</sup>, Jan Ludvig Lyche<sup>2</sup>, Vidar Berg<sup>2</sup>, Anders Goksøyr<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Molecular biology, University of Bergen, Bergen, Norway

<sup>2</sup> Department of Food Safety and Infection Biology, Norwegian School of Veterinary Science, Oslo, Norway

<sup>3</sup> Department of Biology, University of Bergen, Bergen, Norway

Presenting author: [marianne.brattas@mbi.uib.no](mailto:marianne.brattas@mbi.uib.no)

Mjøsa is the largest freshwater lake in Norway and receives runoff from both agriculture and industrial activity. Large quantities of persistent organic pollutants (POPs) have been discharged into Mjøsa during the last century and levels of PCBs, DDTs and PBDEs in burbot (*Lota lota*) from Mjøsa exceed the levels in burbot from the reference location Losna by a factor ranging from 10 to 300. The aim of this study is to better understand the effects organic pollutants have on the liver proteome of wild caught burbot from Mjøsa in comparison to burbot from the reference site Losna.

Liver was homogenised in a 2M thiourea lysis buffer and protein homogenate analysed using 2 dimensional gel electrophoreses followed by image analysis (Delta2D, Decodon) and statistics (Delta2D and jmp®10, SAS Institute Inc). Mass spectra was acquired using an Ultraflex (Bruker Daltonics) with the software FlexControl and FlexAnalysis (Bruker Daltonics). Spectra was then used to identify proteins by the search engine Mascot ([www.matrixsciences.com](http://www.matrixsciences.com)). Functional annotation of proteins was done using Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG, [www.kegg.jp](http://www.kegg.jp)). PCBs and pesticides were analysed by gas chromatography/electron capture detection (GC/ECD) and PBDE by gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) at the Laboratory of Environmental Toxicology at the Norwegian School of Veterinary Science, Oslo, Norway. Statistical analysis was done in jmp®10.

A total of 895 protein spots is detected and of these are 158 spots differentially regulated with  $p < 0,05$  (Student's t-test) and spot volume of 20% or more difference between the groups Mjøsa and Losna. 68 are down-regulated and 80 up-regulated when comparing Mjøsa to the reference group Losna. Functional annotation groups the majority of regulated proteins as "Amino acid metabolism" and "Cell communication and cell motility". PBDEs, PCBs and

halogenated pesticides are found in both groups with statistically significant ( $p < 0,05$ , Tukey Kramer HSD) higher levels in burbot from Mjøsa compared to Losna.

The results indicates a significant influence on the protein pattern of burbot liver by environmental pollutants.

### **TF5. Pristine Arctic – nivå og effekter av PAH i torsk og blåskjell i nordiske marine miljø**

Tor Fredrik Holth<sup>1</sup>, Elena Jensen<sup>1</sup>, Vesela Yancheva<sup>2</sup>, Ásdís Ólafsdóttir<sup>3</sup>, Halldór Pálmar Halldórsson<sup>3</sup>, Ketil Hylland<sup>1</sup>, Hrönn Ólína Jörundsdóttir<sup>4</sup>

<sup>1</sup> *Biologisk Institutt, Universitetet i Oslo*

<sup>2</sup> *Dept. of Ecology and Environmental conservation, University of Plovdiv, Bulgaria*

<sup>3</sup> *Suðurnes University Research Centre (Sandgerði), University of Iceland*

<sup>4</sup> *Matis ltd. – Icelandic food and Biotech R&D*

[t.f.holth@bio.uio.no](mailto:t.f.holth@bio.uio.no)

Minkende isdekke på nordiske og arktiske hav har de siste årene åpnet skipsruten over Nordishavet for lengre perioder av året enn tidligere. Økt mengde skipstrafikk og oljeutvinning i arktiske og sub-arktiske farvann vil trolig føre til økte tilførsler av forurensing i tidligere urørte områder. Målet med prosjektet ”Pristine Arctic” var å evaluere PAH- og metall-nivåer i blåskjell i nordisk arktisk og sub-arktisk hav for å generere referansedata til bruk i fremtidige miljøundersøkelser. Det var også et mål å finne bakgrunnsnivåer og sensitivitet for endringer i PAH konsentrasjoner av biomarkører i organismer fra antatt rene eller forurensete lokaliteter.

Blåskjell (*Mytilus edulis*) og torsk (*Gadus morhua*) ble samlet inn fra lokaliteter i Norge, Island, Sverige, Grønland og Færøyene. Vevsnivåer av PAH ( $\Sigma 16$  PAH) og metaller (As, Cd, Hg, Pb) i blåskjell ble analysert for hver lokalitet ved hjelp av GC/MS, HPLC-FF og ICP-MS. Blåskjell innsamlet fra en ren og en forurenset lokalitet, samt torsk, ble så eksponert i 3 uker for vannløselig fraksjon av olje (simulert oljeutslipp) ved Islands Universitets forskningsstasjon i Sandgerði, hvor det finnes tilgang til naturlig lavastenfiltrert (ultrarent) sjøvann. Delvis nedbrutt olje (Arabian Light crude) ble tilført i to forskjellige konsentrasjoner ved å pumpe sjøvann gjennom oljedekket grus pakket i kolonner. For avklare eventuelle effekter ble begge artene analysert for DNA skader (hemocytter/leukocytter), lysosomal membranstabilitet (hemocytter) og CYP1A aktivitet i ulike vev (gjelle/lever).

Resultater fra miljøkartleggingen viste som forventet at blåskjell fra de antatt rene lokalitetene inneholdt lave konsentrasjoner av PAH'er og metaller. Disse resultatene kan benyttes som referanseverdier for fremtidige miljøundersøkelser i arktiske farvann. Bakgrunnsnivåer og sensitivitet av CYP1A aktivitet i torskogjeller, DNA skade i hemocytter og leukocytter og lysosomal membranstabilitet i hemocytter vil bli diskutert.

## Frie foredrag - toksikologi

### TF6. Effekter av ikke-toksiske furanoner på biofilmdannelse

Maria A Landin<sup>1</sup>, Jessica Lonn-Stensrud<sup>2</sup>, Tore Benneche<sup>2</sup>, Fernanda C. Petersen<sup>2</sup> og Anne Aamdal Scheie<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Institutt for Oral Biologi, Odontologisk fakultet, Universitet i Oslo

<sup>2</sup>Klinisk forskningslaboratorium, Institutt for klinisk odontologi, Odontologisk fakultet, Universitet i Oslo

*Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermis*) er ofte påvist i biofilm som forårsaker infeksjoner forbundet med medisinske inplantater. Noen furanoner minsker biofilm dannelse tilsynelatende uten å forårsake irritasjon eller genotoksiske effekter, og uten å påvirke *S. epidermidis* vekst. Furanoner hindrer kommunikasjon mellom bakterier og har stor potensial for å hemme biofilm dannelse.

**Mål:** Å studere biofilmhemmende og genotoksisk effekt av ulike furanoner

**Materialer og metoder:** 11 furanoner ble undersøkt vha bioluminisens og biofilm assayer. MIC (minste inhiberende konsentrasjon) for disse furanonene ble bestemt for å undersøke om dannelse av biofilm eller bakterievekst ble påvirket. Effekter av furanoner på bakterie kommunikasjon ble også undersøkt ved bioluminisensmålinger. Preliminære genotoksiske effekter hos CD-1 muselever og nyrer ble undersøkt vha mikromatriser og membran matriser.

**Resultater:** Fire furanoner ble valgt ut for videre biofilm analyser etter bioluminisens test. Hver furanon ble testet med konsentrasjoner som ikke påvirket bakterie proliferasjon, men biofilm dannelse ble signifikant redusert ved bruk av disse furanoner. For de to mest effektive furanoner (F202 og F202) som også ble testet in vivo, ble det ikke påvist akutt toksisitet eller genotoksitet.

**Konklusjon:** Furanoner ser ut til å inhibere biofilm dannelse ved at de interferer med bakterie kommunikasjon, såkalt quorum sensing. Furanoner kan brukes til å dekke overflater og hindre biofilm dannelse eller kolonisering av *S.epidermis*.

Furanones, potential agents for preventing *Staphylococcus epidermidis* biofilm infections?  
Lønn-Stensrud J, Landin MA, Benneche T, Petersen FC, Scheie AA. J Antimicrob Chemother. 2009 Feb;63(2):309-16. Epub 2008 Dec 20.

### TF7. Characterization of nuclear receptors in the ZFL cell line and intra-species sequence variations in promiscuous xenobiotic receptor (PXR/NR1I2) in zebrafish (*Danio rerio*).

Marta Eide<sup>1</sup>, Roger Lille-Langøy<sup>1,2</sup>, Odd Andre Karlsen<sup>2</sup>, Line Myklebust<sup>2</sup>, Marte Rusten<sup>2</sup>, Rune Male<sup>2</sup>, Astrid E Mork-Jansson<sup>3</sup>, Knut Helge Jensen<sup>1</sup>, Jared V Goldstone<sup>4</sup>, John J Stegeman<sup>4</sup>, Bruce Blumberg<sup>5</sup>, Anders Goksøyr<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dept. of Biology, University of Bergen, NORWAY

<sup>2</sup>Dept. of Molecular Biology, University of Bergen, NORWAY

<sup>3</sup>Center for organelle research, University of Stavanger, NORWAY

<sup>4</sup>Woods Hole Oceanographic Institution, Massachusetts, USA

<sup>5</sup>Dept. of Developmental and cell Biology, University of California, Irvine, California, USA

Zebrafish is an attractive model for biomedical research, given its small size and annotated genome. Hence, zebrafish are used increasingly in toxicological studies. Choosing to perform studies using immortalized cell lines when possible could minimize stress, discomfort and expenditure of using live fish, without compromising scientific output. However, immortalization may alter the cells, and characterization of cell lines at the molecular and/or pathway level is necessary to ensure that the cells are representative of its parent tissue. The ZFL cell line was derived from normal zebrafish liver tissue and has been characterized partly for cytochrome P450 expression (Miranda *et al.* (1993), (Ghosh, 1994). The cell line has been used in numerous toxicological studies (e.g. (Kling and Forlin, 2009), yet little is known of the expression of some key genes involved in detoxification processes in the ZFL cell line, as compared to liver or primary hepatocytes. One such key gene is the promiscuous xenobiotic receptor (PXR). PXR is a nuclear receptor accepting a wide range of ligands and regulating transcription of genes in all phases of biotransformation, thus highly relevant in toxicology. Overall genetic variation between commonly used laboratory strains of zebrafish is well known (Guryev *et al.*, 2006). The aims of this study were to compare expression levels of toxicologically relevant nuclear receptors and selected target genes in zebrafish hepatocytes and in the ZFL cell line. Furthermore, we aimed to assess genetic variation of the PXR function between strains of zebrafish by comparing ligand activation and receptor-ligand interactions for PXR variants from four different strains of zebrafish.

Quantitative PCR was performed using isolated RNA from ZFL cells and liver from male and female zebrafish to find basal levels of expression of key genes involved in detoxification processes. Following this, ZFL cells and primary hepatocytes from zebrafish were exposed to receptor-specific ligands, and the induction potential was compared using relative quantitative PCR. To study intra-strain PXR variations, PXR was cloned from the liver of zebrafish of the strains AB/TU and SWT, while the sequences from TL and an unknown strain were known. Ligand activation of PXR from four strains of zebrafish, AB/TU, TL, SWT were measured and compared in an *in vitro* luciferase reporter gene assay. Zebrafish variants were recombinantly expressed and receptor-ligand interactions were studied by label-free surface plasmon resonance.

The results from our study shows that basal levels of expression of key genes involved in detoxification processes (e.g. *ahr*, *cyp1a1*, *er*, *vtg*) differ, with lower levels of expression in the ZFL cells than in male or female zebrafish liver. In addition, the induction potential following ligand exposure for several genes was lower in ZFL cells than that found in primary hepatocytes. We also found that there is intra-strain variation in the PXR gene of zebrafish, and strain-dependent differences in the ligand activation of zfPXR variants were observed. Clotrimazole, a potent zfPXR agonist, was shown to interacted more strongly with zfPXR than less potent agonists did.

In conclusion, our results indicate that caution should be exercised when using the ZFL cell line in toxicological studies. Since the toxicity of a compound is closely related to metabolism, differences in ligand-activation of zebrafish PXR, caused by inter-strain sequence variation, could result in strain-dependent effects or toxicities. Thus, care should be taken also in the choice of strain for toxicological studies.

The Norwegian Research Council funded this study (MILJØ2105, 181888).

Ghosh, C., *et al.* 1994. *Cell Biology and Toxicology*, 9.

Guryev, V., *et al.* 2006. *Genome research*, **16**, 491-497.

Kling, P. & Forlin, L. 2009. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, **72**, 1985-1993.

Miranda, C., *et al.* 1993. *Archives of biochemistry and biophysics*, **305**, 320-327.

### **TF8. Fungal particles in indoor air: occurrence and toxic properties of spores and hyphae.**

Elisabeth Øya<sup>1</sup>, Anani K.J. Afanou<sup>2</sup>, Rune Becher<sup>1</sup>, Johan Øvrevik<sup>1</sup>, Tor Lea<sup>3</sup>, Wijnand Eduard<sup>2</sup>, Jørn A. Holme<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Department of Air Pollution and Noise, Norwegian Institute of Public Health, Oslo*

<sup>2</sup>*Department for the Chemical and Biological Work Environment, Oslo*

<sup>3</sup>*Department of Chemistry, Biotechnology and Food Science, Aas*

[Elisabeth.Oya@fhi.no](mailto:Elisabeth.Oya@fhi.no)

#### *Introduction*

Airborne fungal spores and hyphae have obtained widespread attention as possible causal agents for adverse health problems associated with indoor environment. It has been reported that fungi may adversely affect human health not only by causing infection, but also through allergic and non-allergic airway inflammation as well as through the toxicity of associated toxins (mycotoxins). Most importantly, such exposure may also change people's sensitivity towards other air pollutants, and vice versa. In this study, we are currently exploring various immune responses of spores representing a "resting" stage, and hyphae the "active" stage from various fungal species in an immortalized human bronchial epithelial cell line.

#### *Methods*

Spores and hyphae were prepared from cultures of *A. fumigates* and *P. chrysogenum*. Moulds were grown on agar covered with cellophane and aerosolized by air jets. Particles were collected onto polycarbonate filters and characterized by field emission scanning electron microscopy. In order to have "clean" experimental models, both stages were "killed" before exposure by gamma radiation (5 kGy) on ice to avoid destruction of important epitopes/enzymatic activity needed to trigger inflammatory related responses. Both spores and hyphae were quantified by mass content ( $\mu\text{g/mL}$  dry weight) and number (spores only). The BEAS-2B cell line was used to characterize inflammatory responses on gene expression- and protein level following exposure to different concentrations of spores and hyphae. Inflammatory potential (cytokine/chemokine) was evaluated at the RNA level by real-time RT-PCR, in addition to measuring the protein excretion levels by ELISA.

#### *Results*

Hyphae from the various species induced expression and excretion of pro- and anti-inflammatory Interleukin (IL)-6 and the chemokine Interleukin (IL)-8 with different potency. Different mechanisms for the various cytokines seem to be involved. In addition, hyphae increased expression of RANTES (Regulated on Activation, Normal T cell Expressed and Secreted) and TNF- $\alpha$  (Tumor necrosis factor alpha). In contrast, spores had little or no inflammatory potential.



### Conclusions

These results suggest an involvement of the “active form” of the fungi (hyphae) in inflammatory responses, while “resting” spores seems to have much less inflammatory potential. Further studies will include several fungi species, *in vitro* cellular systems of primary human lung epithelial cells and various primary human immune cells; and combined exposure to other air pollutants to investigate in depth the most interesting findings.

### TF9. Metakrylatemonomerer fra polymerbaserte tannbehandlingsmaterialer: samvirkeeffekter med andre agens

Jan T. Samuelsen<sup>1\*</sup>, Vibeke E. Ansteinsson<sup>1,2</sup>, Rune Becher<sup>3</sup>, Kirsten E. Rakkestad<sup>4</sup> og Jon E. Dahl<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Nordisk institutt for odontologiske materialer AS, PB 3874, Ullevål Stadion, 0805 Oslo

<sup>2</sup>Biomaterialgruppen, Institutt for klinisk odontologi, Universitetet i Bergen

<sup>3</sup>Avd. for luftforurensing og støy, Divisjon for miljømedisin, Nasjonalt folkehelseinstitutt, Oslo

<sup>4</sup>Avd for farmasøytisk biovitenskap, Universitetet i Oslo

\* jts@niom.no

En stor gruppe materialer som brukes til tannrestaureringer er kompositter basert på partikler og metakrylatmonomerer. Materialene polymeriseres i pasientens munn, men denne prosessen er aldri fullstendig. Ufullstendig polymerisering, slitasje og aldring av materialet vil kunne gi frigjøring av både metakrylater og partikler. Eksponering for andre fremmedstoff, som for eksempel innholdsstoffer i snus og tobakksrøyk, vil hos mange opptre sammen med metakrylateksponeringen.

De forskningsdata som foreligger på effekter av metakrylatmonomerer er i hovedsak fra *in vitro* eksponerings-studier. Blant rapporterte effekter er endret cellevekstmønster, økning i intracellulært nivå av reaktive oksygenforbindelser (ROS) og induksjon av celledød. Studier som sier noe om metakrylaters effekt ved samtidig eksponering for andre stoff er imidlertid svært begrenset.

Ved NIOM pågår flere studier der eksponering av cellelinjer for metakrylatmonomer sammen med bl.a. nikotin og fyllpartikler inngår. Forskjeller i parametere som cellevekstmønster og celledød og cytokinfrigjøring er undersøkt.:

- Endring av cellevekst etter metakrylatmonomer-eksponering motvirkes av nikotin
- Apoptotisk celledød etter metakrylateksponering endres ikke av nikotin (opp til 6 µM)
- Cytokinfrigjøring fra celler eksponert for nano-fyllpartikler som brukes i tannfyllingsmaterialer hemmes ved samtidig metakrylatmonomer-eksponering

### Konklusjon

Samvirkeeffekter forskjellig fra rent additive effekter er påvist mellom metakrylater, nikotin og nano-fyllpartikler.

**TF10. Er helsepersonell i Norge på jobb i rus eller bakrus?**

Hilde Marie Erøy Edvardsen<sup>1</sup>, Hallvard Gjerde<sup>1</sup>, Inger Synnøve Moan<sup>2</sup>, Elisabeth Leere Øiestad<sup>1</sup>, Asbjørg Solberg Christophersen<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Folkehelseinstituttet, Divisjon for rettsmedisin og rusmiddelforskning

<sup>2</sup> Statens institutt for rusmiddelforskning

[hier@fhi.no](mailto:hier@fhi.no)

**Problemstilling**

Akutt rus og bakrus på grunn av alkohol eller andre rusmidler kan representere et HMS-problem og et kostnadmessig problem. Vi har i dag lite kunnskap om det reelle omfanget av bruk og påvirkning av rusmidler og sløvende legemidler i norsk yrkesliv. I denne studien ønsket vi å kartlegge omfanget av bruk og påvirkning av rusmidler og sløvende legemidler blant helsepersonell. Denne yrkesgruppen har tilgang på ulike medikamenter, og bruk/misbruk vil kunne utgjøre en fare for pasienter og for samfunnet.

**Metode**

Dette var en tverrsnittundersøkelse om bruk av nikotin, alkohol, narkotika og legemidler med ruspotensiale. Det ble samlet inn spyttprøver og svar på et spørreskjema. Spyttprøvene ble analysert med henblikk på alkohol, nikotin, benzodiazepiner, narkotika, opioider og z-hypnotika. Spørreskjemaet ga informasjon om kjønn, aldersgruppe, utdanningsnivå, alkoholvaner, bruk av tobakk og andre nikotinpreparater, bruk av sløvende legemidler og narkotika, og om sykefravær generelt og pga alkohol/annen rusmiddelbruk. Ansatte ved 3 helseforetak/sykehus (total n=778) og 4 sykehusapotek (total n=155) ble spurt om å delta.

**Resultater**

Deltakelsesprosenten var totalt på 98 %. Totalt sett er det besvart flere spørreskjema enn det ble avgitt spyttprøver. Foreløpige resultater er basert på 641 spurte fra 2 helseforetak og 4 sykehusapotek. I underkant av 4 % rapporterte om bruk av sløvende legemidler siste to døgn, og nesten 1 % av de sykehusansatte rapporterte om bruk av sløvende legemidler for å få rus siste år. Blant de sykehusansatte rapporterte 2.7 % (n=13) om at de hadde brukt illegale rusmidler siste år. Én person begrunnet at siste fraværsdag skyldtes inntak av alkohol samme dag. Totalt rapporterte 28.6% (n=180) at de hadde sluttet å røyke. Nikotinmetabolitten kotinin ble funnet i 27 % av spyttprøvene, det ble ellers påvist zopiklon (3.9%), diazepam (1.1 %), n-desmetyldiazepam (1.1 %), okszepam (1 %), kodein (0.8 %), alkoholmetabolitten etylglukuronid (0.5 %), kokain (0.3 %), tramadol (0.2 %) og zolpidem (0.2 %).

**Konklusjon**

Omfanget av rusmiddelbruk og bakrus blant helsepersonell var relativt lite. De fleste funn av legemidler kan trolig samsvare med terapeutisk bruk av sovemidler, z-hypnotika og oksazepam. Allikevel var trolig mellom 1 og 4 % på jobb med nedsatt arbeidsevne grunnet inntak av sløvende legemidler siste to døgn, de hadde hatt inntak for å ruse seg og/eller inntak av illegale rusmidler, noe som er bekymringsfullt. Nesten 1/3 oppga at de hadde røkt tidligere, denne nedgangen i røykere er positiv og samsvarer med nedgangen av røykere ellers i samfunnet.

## Frie foredrag basal farmakologi (BF)

### BF1. Identification of novel serotonin transporter compounds by virtual screening and experimental verification

Mari Gabrielsen,<sup>1</sup> Rafał Kurczab,<sup>2</sup> Agata Siwek,<sup>3</sup> Małgorzata Wolak,<sup>3</sup> Aina W. Ravna,<sup>1</sup> Kurt Kristiansen,<sup>1</sup> Irina Kufareva,<sup>4</sup> Ruben Abagyan,<sup>4</sup> Gabriel Nowak,<sup>2,3</sup> Zdzisław Chilmonczyk,<sup>5</sup> Ingebrigt Sylte<sup>1</sup> and Andrzej J. Bojarski<sup>2</sup>

<sup>1</sup>University of Tromsø, Tromsø, Norway

<sup>2</sup>Polish Academy of Sciences, Kraków, Poland

<sup>3</sup>Jagiellonian University Medical College, Kraków, Poland

<sup>4</sup>Skaggs School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, La Jolla, USA

<sup>5</sup>National Medicines Institute, Warsaw, Poland

[mari.gabrielsen@uit.no](mailto:mari.gabrielsen@uit.no)

*Introduction.* The serotonin transporter (SERT) is located in the membranes of presynaptic neurons and plays an important role in the regulation of serotonergic neurotransmission by removing serotonin from the synaptic cleft. SERT is also the main target of the tricyclic and selective serotonin reuptake inhibitor (TCA and SSRI, respectively) groups of antidepressant drugs.

*Methods.* Here a multi-step virtual screening (VS) protocol is presented. The protocol combines ligand-based (incl. 3D pharmacophore models) and structure-based screening approaches (flexible docking into multiple conformations of the ligand binding site detected in an outward-open SERT homology model), and experimental evaluation of the virtual hits. Computational similarity and off-target analyses are also included. The protocol has been used to screen five commercial databases with the aim of detecting novel SERT inhibitors.

*Results.* Using the VS protocol, 400 compounds were purchased and experimentally evaluated, of which 100 in full binding studies. Our results showed that 46 compounds had a  $K_i < 1000$  nM.

*Conclusion.* Our results suggest that several compounds may be novel SERT compounds and may be interesting as lead compounds for development of new antidepressant drugs.

### BF2. Hvorfor er kombinasjonen alkohol og heroin farlig?

Jannike Mørch Andersen, Karianne S Haugen, Åse Ripel, Jørg Mørland

Divisjon for rettsmedisin og rusmiddelforskning, Nasjonalt folkehelseinstitutt.

[JannikeMorch.Andersen@fhi.no](mailto:JannikeMorch.Andersen@fhi.no)

#### *Problemstilling*

Mange misbrukere kombinerer ofte alkohol med heroin for å øke rusen. Dette er imidlertid en farlig blanding som i epidemiologiske studier har vist seg å kunne øke sjansen for et dødelig utfall over 20 ganger. Etter injeksjon omdannes heroin nesten umiddelbart til 6-monoacetylmorfin (6MAM) og morfin som er ansvarlig for de biologiske effektene.

Heroinmisbrukere som dør med høy promille har 6MAM- og morfin-konsentrasjoner i blodet som kan tyde på en endret heroinmetabolisme, men disse funnene er beheftet med usikkerhet relatert til kombinasjonsbruk, tid fra inntak til død og prøvetaking, helsestatus til misbrukerne etc.

Ettersom det er etisk problematisk å gjøre kontrollerte forsøk med rusmidler i mennesker har vi i denne studien brukt mus for å undersøke om etanol forsterker heroinrusen, og om en eventuell slik forsterking kan tilskrives en endring i heroinmetabolismen.

### *Metode*

Mus ble gitt saltvann eller etanol (blodkonsentrasjon 2%, po) 30 min før injeksjon av en dose heroin (15  $\mu\text{mol/kg}$ , sc). Ruspåvirkningen ble undersøkt ved hjelp av en atferdstest (lokomotorisk aktivitet). Det ble i tillegg gjort kinetikkstudier (konsentrasjon vs tid) i blod og hjernevev etter den samme behandlingen for å se på tilstedeværelsen av heroin og heroinmetabolitter. Alle prøver ble analysert med LC-MS/MS.

### *Resultater*

Mus som var forbehandlet med etanol var mye mer påvirket etter injeksjon av heroin sammenliknet med kontrollmus. Den forsterkede rusen kan imidlertid ikke tilskrives en endring i heroinmetabolismen ettersom verken konsentrasjonen av 6MAM eller morfin var forandret.

### *Konklusjon*

Den forsterkede heroinrusen som sees hos mus forbehandlet med etanol skyldes ikke en endring i heroinmetabolismen. En additiv effekt på andre fysiologiske prosesser (eks. reseptorer) synes å være en mer sannsynlig forklaring.

## **BF3. Avhengighet: en læringsprosess som setter avtrykk i hjernen**

Fernando Boix, Jannike M. Andersen

*Avdeling for rusmiddelforskning og metodeutvikling, Divisjon for rettsmedisin og rusmiddelforskning, Nasjonalt folkehelseinstitutt, Oslo.*

*Fernando.Boix@fhi.no*

### *Problemstilling*

Utvikling av rusmiddelavhengighet kan betraktes som en læringsprosess hvor rus og belønning kobles til omgivelsene hvor rusen oppleves. Denne formen for betinget læring vil, som andre læringsformer, føre til synaptisk plastisitet og derfor til forandringer i proteiner knyttet til mekanismer for læring og hukommelse. Enzymet «Calcium-calmodulin Kinase II» (CamKII) står sentralt for at synaptisk plastisitet skal kunne oppstå og opprettholdes (Redondo and Morris, 2011).

### *Metode*

Vi har undersøkt forandringer i cFos, CamKII, fosforylert CamKII (pCamKII) og  $\beta$ -aktin med Western Blotting i dorsale og ventrale (nucleus accumbens) striatum og i hippocampus i mus i to eksperimenter: (1) 30 minutter etter en akutt injeksjon med enten morfin eller morfin-6-glukuronid (M6G) (10 eller 30  $\mu\text{mol/kg}$ , sc), eller saltvann; (2) etter siste testsesjon (dag 4) i en etablert dyremodell for avhengighetsutvikling («Conditioned Place Preference»; CPP). For CPP ble det benyttet et bur delt i to ulike rom. Musene fikk i tre påfølgende dager den samme behandlingen som i eksperiment 1 hver morgen og deretter satt i et av rommene i 20 minutter. Om ettermiddagen ble musene injisert med saltvann og satt i det andre rommet. På fjerde dag ble musene injisert med saltvann og plassert i CPP burene med fri tilgang til begge rom i 20 minutter. En positiv CPP defineres som et signifikant lengre opphold i rom som er assosiert med behandling.

### *Resultater*

En akutt injeksjon med morfin eller M6G ga økning i cFos, CamKII, pCamKII og  $\beta$ -aktin i dorsale og ventrale striatum, men ikke i hippocampus. I musene som ble eksponert for CPP var cFos, CamKII, pCamKII og  $\beta$ -aktin ikke bare økt i begge de striatale områdene, men også i hippocampus.

### *Konklusjon*

Denne studien viser at et rusmiddel som morfin kan starte nevronale prosesser som er koblet til synaptisk plastisitet, en grunnleggende mekanisme for læring i hjernen. Disse forandringene oppstår først i hjerneområder som dorsale og ventrale striatum som er viktige for belønning. I en situasjon hvor en mer kompleks læringsform forekommer rekrutteres også andre hjerneområder som hippocampus, som er viktig for spatial læring og hukommelse.

### *Referanser*

Redondo, R.L. & Morris, R.G.M. *Nat Rev Neurosci* 12, 17-30 (2011).

### **BF4. Prekliniske studier av en heroin-vaksine**

Inger Lise Bogen, Fernando Boix, Elisabeth Nerem, Jørg Mørland og Jannike Mørch Andersen

*Avdeling for rusmiddelforskning og metodeutvikling, Divisjon for rettsmedisin og rusmiddelforskning, Nasjonalt Folkehelseinstitutt, Oslo.*

[inger.lise.bogen@fhi.no](mailto:inger.lise.bogen@fhi.no)

### *Problemstilling*

En stor utfordring med dagens substitusjonsbehandling av heroinavhengige er hyppig forekomst av tilbakefall til rusmiddelmisbruk. Et nytt behandlingsprinsipp under uttesting er bruk av rusmiddelvaksiner hvor sirkulerende antistoff skal binde opp det aktuelle rusmiddel og redusere eller forsinke overgangen til hjernen hvor rusmidlet normalt binder seg til spesifikke reseptorer og gir rus. Rusmiddelvaksiner inndeles i passive vaksiner, som er tilførsel av laboratorieprodusert antistoff, og aktive vaksiner som er tradisjonell immunisering med et antigen som trigger kroppens eget immunforsvar til å produsere antistoff. Vi har fått syntetisert et antistoff mot heroins første metabolitt, 6-monoacetylmorfin (6-MAM), og ønsket å undersøke om dette antistoffet var effektivt i å blokkere heroins ruseffekter i mus. Tidligere studier i vårt laboratorium har antydnet at det er 6-MAM som er ansvarlig for den akutte ruseffekten som oppnås etter inntak av heroin.

### *Metode*

Mus ble forbehandlet med saltvann eller 6-MAM antistoff (Affitech AS). Deretter ble musene gitt en heroin-injeksjon (2.5-5  $\mu\text{mol/kg}$ , s.c.) før dyrenes løpsaktivitet ble studert med en atferdstest (lokomotorisk aktivitet). Løpsaktiviteten i mus er kjent å øke ved aktivering av opioid-reseptorer. Umiddelbart etter atferdstesten ble musene avlivet og konsentrasjonen av heroin-metabolitter målt i blod og hjernevev vha kromatografisk/spektroskopisk analyse (LC-MSMS).

### *Resultater*

Passiv immunisering med 6-MAM-antistoff ga tydelig reduksjon i løpsaktiviteten sammenlignet med kontroll, noe som viser at musene ble mindre påvirket av injisert dose heroin. Dette antyder at antistoffet er effektivt mht å binde opp 6-MAM i blodbanen og forhindre overgang til hjernen. Dette ble bekreftet da vi målte konsentrasjonen av heroin-metabolitter i hjernen og fant signifikant lavere 6-MAM-nivå i mus forbehandlet med 6-MAM antistoff. En vellykket blokkering av heroins ruseffekt vha et antistoff rettet mot 6-MAM bekrefter våre tidligere funn mht at 6-MAM er ansvarlig for heroins akutte ruseffekt i mus. Vi studerte også 6-MAM antistoffets egenskaper ved å undersøke ulike administrasjonsveier og sirkulerende halveringstid i mus in vivo.

### *Konklusjon*

Bruk av rusmiddelvaksiner kan få en plass i framtidig behandling av rusmiddelavhengige, både som profylakse i risikogrupper som f.eks. gravide rusmisbrukere, ved avrusning og for å forhindre gjentatte tilbakefall. Resultater fra eksperimentelle studier i forsøksdyr er lovende, men omfattende forskning og utvikling gjenstår før man kan evaluere den praktiske nytten av slike rusmiddelvaksiner hos mennesker.

### **BF5. Antagonist-mediated down-regulation of the 5-HT<sub>7</sub> serotonin receptor is dependent on interaction between its C-terminus and GASP1**

Ornella Manfra, Finn Olav Levy and Kjetil Wessel Andressen

*Department of Pharmacology, Center for Heart Failure Research and K.G. Jebsen Cardiac Research Centre, University of Oslo and Oslo University Hospital*

[ornella.manfra@medisin.uio.no](mailto:ornella.manfra@medisin.uio.no)

The human 5-HT<sub>7</sub> serotonin receptor is a G-protein-coupled receptor that activates adenylyl cyclase constitutively and upon agonist-activation. Some inverse agonists towards the 5-HT<sub>7</sub> receptor can induce both homo- and heterologous desensitization, similar to agonist-stimulation. Other agonists can induce receptor internalization, and a subset of these targeted 5-HT<sub>7</sub> receptors for lysosomal degradation. These results demonstrated that various ligands differentially activate regulatory processes governing receptor desensitization, internalization and degradation in addition to signal transduction, providing support for the concept of functional selectivity at the 5-HT<sub>7</sub> receptor, where different ligands stabilize different receptor conformations leading to differential effects.

The important atypical antipsychotics clozapine and olanzapine inhibited G-protein activation (as expected), and surprisingly induced both internalization and lysosomal degradation of 5-HT<sub>7</sub> receptors. We therefore wanted to determine the mechanism of clozapine- and olanzapine-mediated internalization and lysosomal targeting of 5-HT<sub>7</sub> receptors using site-directed mutagenesis, lentiviral shRNA, radioligand binding and adenylyl cyclase assays.

In the C-terminus of the 5-HT<sub>7</sub> receptor we identified two important YXXΦ motifs and two conserved residues (LR) as potential sites involved in receptor internalization and recruitment of lysosomal sorting proteins, such as GPCR-associated sorting protein 1 (GASP1). Mutating one or both YXXΦ motifs or the LR residues inhibited lysosomal sorting and degradation of 5-HT<sub>7</sub> receptors. Over-expression of the C-terminus of GASP1 (previously demonstrated to interact with G-protein-coupled receptors) inhibited clozapine-mediated degradation of 5-HT<sub>7</sub> receptors, indicating that GASP is recruited to these domains of the 5-HT<sub>7</sub> receptor and involved in lysosomal sorting.

Taken together, our data indicate that binding of clozapine or olanzapine to the 5-HT<sub>7</sub> receptor exposes key residues in helix VIII that interacts with GASP1 which sorts receptors to lysosomes for degradation.

### **BF6. Effect of exercise on fatty acid and glucose metabolism in cultured human myotubes**

Jenny Lund<sup>1</sup>, Eili T. Kase<sup>1</sup>, Torgrim M. Langleite<sup>2</sup>, Arild C. Rustan<sup>1</sup>, G. Hege Thoresen<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>*Department of Pharmaceutical biosciences, School of Pharmacy, University of Oslo.*

<sup>2</sup>*Department of Nutrition, Institute of Basic Medical Sciences, University of Oslo.*

<sup>3</sup>*Department of Pharmacology, Institute of Clinical Medicine, University of Oslo and Oslo University Hospital.*

*E-mail: jennylun@student.farmasi.uio.no*

#### *Introduction*

Diabetes type 2 is a vast and growing problem, and physical activity has the potential both to prevent and treat the disease. In this study we examined fuel handling in skeletal muscle cells (myotubes) isolated from subjects with normal and compromised glucose metabolism before and after a period of extensive training.

#### *Method*

Skeletal muscle cells were isolated from *m. vastus lateralis* of male volunteers before and after an intervention period consisting of four exercise sessions (combination of endurance and strength training) per week for 12 weeks. Both subjects with normal glucose metabolism (the control group) and subjects with compromised glucose metabolism (the patient group) were included. The cells were cultured and differentiated into multinucleated myotubes. Lipid metabolism was studied using radiolabeled [<sup>14</sup>C]oleic acid and glucose metabolism by using radiolabeled [<sup>14</sup>C(U)]glucose. In the pretreatment experiments the cells were incubated with the PPAR $\delta$  agonist GW501516 for the last 4 days of the differentiation period.

#### *Results*

Preliminary results indicate that myotubes isolated after a training period of 12 weeks had increased oxidation of oleic acid and glucose as compared to myotubes isolated before the training period.

#### *Conclusion*

Exercise appears to have a positive effect on fatty acid and glucose oxidation that appears to be conserved in human myotubes. More data are needed to be able to draw final conclusions, and to explore mechanisms behind.

### **BF7. Effects of electrical pulse stimulation of cultured human skeletal muscle cells**

Kari Guderud<sup>1</sup>, Yuan Zeng Feng<sup>1</sup>, Nataša Nikolić<sup>1</sup>, Siril. S. Bakke<sup>1</sup>, Eili T. Kase<sup>1</sup>, Brita Solheim<sup>2</sup>, Jøran Hjelmæsæth<sup>2</sup>, Vigdis Aas<sup>3</sup>, Arild C. Rustan<sup>1</sup>, G. Hege Thoresen<sup>1,4</sup>

[karigud@student.farmasi.uio.no](mailto:karigud@student.farmasi.uio.no)

<sup>1</sup>*Department of Pharmaceutical biosciences, School of Pharmacy, University of Oslo.*

<sup>2</sup>*The Morbid Obesity Center, Vestfold Hospital Trust, Tønsberg.*

<sup>3</sup>*Faculty of Health, Oslo and Akershus University College of Applied Sciences.*

<sup>4</sup>*Department of Pharmacology, Institute of Clinical Medicine, University of Oslo and Oslo University Hospital.*

#### *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-frequency electrical pulse stimulation (EPS). Low-frequency EPS for 48 h increased the mitochondrial content and oxidative capacity of the cells (1). In the present study, we search for differences in gene and protein expression

between EPS-treated and untreated cultured human myotubes established from three different donor groups; lean, extremely obese without T2D and extremely obese with T2D.

#### *Methods*

Myotubes were grown from satellite cells, isolated 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. Expression level of relevant genes was analyzed using Affimetrix Genechip arrays and real-time qPCR, and expression of selected proteins was measured by Western blotting.

#### *Results*

Microarray analysis in myotubes from the lean donor group revealed that 74 genes were significantly upregulated and 67 genes were downregulated by chronic low-frequency EPS. Of these genes, IL33, IL8, ANGPTL4, PDK4 and MYH7 were verified by real-time qPCR and determined in myotubes from all donor groups. Preliminary data indicate that both basal and EPS-induced expression of selected genes varies between different donor groups.

#### *Conclusion*

Chronic, low-frequency electrical pulse stimulation (EPS) of cultured skeletal muscle cells is an *in vitro* model of exercise, and the effect of EPS seems to vary between different donor groups. The mechanisms behind this will be further studied.

#### *References:*

1) Nikolić N, Bakke SS, Kase ET, Rudberg I, Flo Halle I, Rustan AC, Thoresen GH, Aas V. PLoS One. 2012;7(3):e33203.

### **BF8. The role of inhibitory G protein (G<sub>i</sub>) in regulating beta-adrenergic receptor mediated signalling and inotropic response in the heart**

Caroline Bull Melsom, Tor Skomedal, Jan-Bjørn Osnes, Finn Olav Levy, Kurt A. Krobert  
*Department of Pharmacology, University of Oslo and Oslo University Hospital  
 K.G. Jebsen Cardiac Research Centre, University of Oslo  
 Center for Heart Failure Research, University of Oslo  
[caroline.melsom@medisin.uio.no](mailto:caroline.melsom@medisin.uio.no)*

#### *Objectives*

Studies of inhibitory G protein (G<sub>i</sub>) regulation of beta-adrenoceptor-mediated inotropic responses (βAR-IR) in left ventricular myocardium by direct measurement of contractile force are lacking. Prior studies, primarily upon cardiomyocytes, indicate that G<sub>i</sub> activity is increased in failing heart and that β<sub>2</sub>AR, but not β<sub>1</sub>AR, dually couples to G<sub>s</sub> and G<sub>i</sub>, findings that remain controversial. Our objective was to re-examine these findings using different models that allowed for direct measurement of contractile force, and to relate the β<sub>1</sub>AR- and β<sub>2</sub>AR-IR to the accumulation of cAMP.

#### *Method*

Contractile force was determined *in vivo* by measuring left ventricular pressure in AC type 5 (AC5) or AC6 knockout mice and determined *ex vivo* by measuring change in tension of left ventricular strips from rat hearts. cAMP accumulation was measured as an indirect measure of



AC activity in isolated rat cardiomyocytes. Pre-treatment with pertussis toxin (PTX) was used to inactivate  $G_i$ .

### *Results*

IR and cAMP accumulation after both  $\beta_1$  and  $\beta_2$ AR stimulation were amplified after PTX treatment in the normal rat heart. Interestingly, forskolin-stimulated cAMP accumulation and potency to elicit inotropic responses were potentiated by PTX. Furthermore, inhibition of phosphodiesterases 3 and 4 (PDE3,4) were sufficient to reveal that constitutive AC activity could mediate an apparently receptor independent inotropic response only after inactivation of  $G_i$ . *In vivo* measurement of contractile force in AC5 or AC6 knockout mice revealed that AC type 6, but not AC type 5 is sensitive to PTX treatment.

### *Conclusion*

In addition to the traditional role of  $G_i$  to antagonize  $G_s$  coupled signalling,  $G_i$  appears to act as an important regulator of both the  $\beta_1$  and  $\beta_2$ AR-IR. These data strongly support the concept of “tonic”  $G_i$  inhibition upon AC, whereby  $G_i$  serves as a constitutive brake holding basal AC activity low. We hypothesize that the effect of PTX is to create an inactive heterotrimer of  $G_{\alpha i}$  with  $G_{\beta\gamma}$ , reducing the pool of free  $G_{\beta\gamma}$ , further resulting in an increased proportion of free  $G_{\alpha s}$ , known to exhibit increased intrinsic activity to stimulate AC.

## Frie foredrag – klinisk farmakologi.

### KF1 Benzodiazepinbruk i Norge over tid

Trine Bjørner<sup>1</sup>, Ingunn Fride Tvette<sup>2</sup>, Ivar Aursnes<sup>3</sup>, Tor Skomedal<sup>3</sup>,  
<sup>1</sup>Institutt for helse og samfunn, Universitetet i Oslo, <sup>2</sup>Norsk Regnesentral, <sup>3</sup> Rikshospitalet,  
 Avdeling for farmakologi, Farmakologisk institutt, Universitet i Oslo.

[Ingunn.Fride.Tvette@nr.no](mailto:Ingunn.Fride.Tvette@nr.no)

#### *Problemstilling*

Vi undersøkte totalforskrivning av benzodiazepiner og z-hypnotika over år. Spesielt personers innløsninger som tilsvarte et forbruk over det anbefalte var av interesse.

#### *Metode*

Fra reseptregisteret har vi studert utleveringer av en rekke benzodiazepiner og z-hypnotika over årene 2004 - 2011. Disse er studert i lys av befolkningstall innhentet fra Statistisk sentralbyrå.

#### *Resultater*

Andel som brukte mer enn hva retningslinjene tilsier var generelt liten. Trolig holdt altså de fleste seg til foreskrevne doser. Det var dog variasjoner mellom de ulike medikamentene. Z-hypnotika var mest brukt, spesielt blant eldre kvinner.

#### *Konklusjon*

Generelt kan man si at ved bruk av alle de undersøkte medikamentene utgjorde storbrukerne en liten gruppe

### **KF2. Gravide har økt risiko for komplikasjoner i forbindelse med influensa, men vegrer seg mot å ta vaksinen.**

HAVNEN GC<sup>1-3</sup>, GUNDERSEN C<sup>2,3</sup>, TOSTERUD M<sup>2</sup>, WESTERGREN T<sup>1</sup>, NORDENG H<sup>3</sup>

<sup>1</sup> RELIS Sør-Øst, Oslo universitetssykehus, Ullevål sykehus, Pb 4956 Nydalen, 0424 Oslo

<sup>2</sup> Giftinformasjonen, Helsedirektoratet, Pb 7000 St. Olavs plass, 0130 Oslo

<sup>3</sup> Avd. for farmasi, Farmasøytisk institutt, UiO, Pb 1068, Blindern, 0316 Oslo

[grohav@ous-hf.no](mailto:grohav@ous-hf.no)

#### *Problemstilling*

Influensasesonen 2012-13 er under utvikling. Gravide har en økt risiko for komplikasjoner i forbindelse med influensasykdom, og ansees derfor å være en risikogruppe. Risikoen ser ut til å være størst i andre og tredje trimester. På bakgrunn av dette er rådet fra norske helsemyndigheter at gravide i andre og tredje trimester bør ta influensavaksinen. Vaksine til kvinner i første trimester kan vurderes hvis det foreligger annen tilleggstrisiko.

Etter thalidomid-skandalen i 1960-årene har både allmennheten og fagfolk hatt en tendens til å tillegge legemidler mulige teratogene egenskaper selv om studier ikke har bekreftet dette. Hvordan kvinnene oppfatter risikoen forbundet med influensavaksinen er avgjørende for om de velger å ta influensavaksinen eller ikke. Likeledes vil fagfolks og medias fremstilling av rådene påvirke kvinnenes risikooppfattelse.

Hensikten med studien er å kartlegge hva gravide og ammende kvinner tenker om influensavaksinen med hensyn til risiko hos det ufødte barnet samt hvordan de vurderer informasjonen fra myndighetene. Vi ønsker også å se på problemstillinger rundt rådgivningen av gravide med hensyn til denne vaksinen.

### **Metode**

Studiematerialet består av strukturerte intervjuer av gravide og ammende kvinner og deres selvutfylte spørreskjema. Studiematerialet er en del av en større pågående studie ved Giftinformasjonen om hvordan gravide og ammende oppfatter risiko. Presentasjonen inkluderer i tillegg aktuelle henvendelser om influensavaksinen og influensamedisiner til nettjenesten TryggMammaMedisin.no hos RELIS.

### **Resultater**

I perioden mai 2011 til desember 2012 har 126 gravide og ammende fortalt om sine tanker rundt influensavaksinen med hensyn til graviditet. Kvinnene gav i stor grad uttrykk for usikkerhet og skepsis, og hele 50 prosent oppga at de ikke ville vaksinere seg. Flere henvendelser til RELIS viste også en skepsis. Totalt scoret 44 av 90 kvinner at risiko for fosteret var  $\geq 5$  (skala 0-10 der 10 er svært skadelig) i spørreskjemaet. Svært mange (n=27) svarer «Vet ikke». Kun 14 prosent av kvinnene oppga at myndighetenes informasjon til gravide om influensavaksinen var «Bra» eller «Svært bra».

### **Konklusjoner**

Dataene fra studien tyder på at kvinnene ikke er fornøyde med helsemyndighetenes råd og at de i stor grad overvurderer risikoen ved influensavaksinering hos gravide. Vi mener at det kan være grunn til å vurdere rådgivningen til denne risikogruppen.

### **KF3. Use of prescription databases in studies of SSRI exposure in pregnancy. Impact of misclassification on measured risk associations.**

*Svetlana Skurtveit<sup>1</sup>, Randi Selmer<sup>1</sup>, Aage Tverdal<sup>1</sup>, Wenche Nystad<sup>1</sup>, Kari Furu<sup>1</sup> and Marte Handal<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway. [svetlana.skurtveit@fhi.no](mailto:svetlana.skurtveit@fhi.no)*

**Objectives:** Prescription databases are widely used in studies of drug safety in pregnancy. Exposure to selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) recorded in prescription databases has, in a Nordic study, been shown to be a risk factor for persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN)<sup>1</sup>, but noncompliance may bias the results. We therefore aimed to calculate the sensitivity and specificity of drug exposure recorded in the Norwegian Prescription Database (NorPD), to assess the impact of misclassification on the risk estimate in the Nordic study<sup>1</sup>.

**Methods:** Linkage of data from The Norwegian Mother and Child cohort study (MoBa) with drug exposure from the Norwegian Prescription Database (NorPD). The study population was 27,656 women who participated in MoBa. Data on dispensed SSRIs from NorPD for different time windows were extracted. In the Nordic study use in early pregnancy was defined as dispensed drugs from 90 days before the start of pregnancy until pregnancy length of 8 gestational weeks and use in late pregnancy dispensed drugs after gestational week 20. Self-reported drug use in the first 8 weeks and from week 21 in MoBa, was chosen as reference standard. In secondary analysis we studied the effect of using different time windows for dispensed drugs. Odds ratios (OR) corrected for misclassification of exposure were calculated after a method described by Greenland<sup>2</sup>. We assumed non differential misclassification in the

assessment of bias.

**Results:** The sensitivity and specificity of drug exposure defined by dispensed drugs were high for use in early pregnancy. Almost all who reported drug use in the first 8 weeks were captured (high sensitivity) using a time interval including 90 days before pregnancy, but more than half of the newborn defined as exposed according to dispensed drugs were not exposed according to self-report. OR corrected for misclassification, was 2.6, as compared to the observed OR of 1.6 in the Nordic study. The specificity was higher and sensitivity lower for use in late pregnancy. Here the same interval was used for both self-report and dispensed drugs and few newborn were classified as exposed when the mothers did not report drug use. Corrected OR for PPHN among users of SSRIs in late pregnancy was 2.7, compared with the observed OR of 2.5.

**Conclusions:** When using dispensed drugs as measure of exposure in pregnancy, including a long interval before pregnancy will dilute the effect when the exposure is rare. The underestimation of risk was lower for use of SSRI in late pregnancy than in early pregnancy in the Nordic study due to different definition of intervals for dispensed drugs. Specificity is a more powerful determinant of the observed OR than is the sensitivity when the prevalence of exposure is low.

#### **KF4. Risk of postpartum hemorrhage after use of antidepressants in pregnancy: a study from the Norwegian mother and child cohort study.**

Angela Lupattelli<sup>1</sup>, Olav Spigset<sup>2,3</sup>, Hedvig Nordeng<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>*School of Pharmacy, University of Oslo, Boks 1068 Blindern, 0316 Oslo, Norway.*

<sup>2</sup>*St Olav's University Hospital, Trondheim, Norway*

<sup>3</sup>*Norwegian University of Science and Technology, Trondheim, Norway*

<sup>4</sup>*Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway*

[angela.lupattelli@farmasi.uio.no](mailto:angela.lupattelli@farmasi.uio.no)

##### *Background and objectives*

Recent studies suggest selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) to be implicated in bleeding related outcomes from the gastrointestinal tract (GI), however little is known about such outcomes from sites other than the GI tract, especially the gynecological system. Because of the severity of postpartum hemorrhage (PPH), we aimed to investigate the putative association between such outcome and exposure to SSRIs and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) during pregnancy.

##### *Method*

Three questionnaires (at gestational weeks 17 and 30, and six months after delivery) from the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa) and individual records in the Medical Birth Registry of Norway (MBRN) provided information about exposure to antidepressants, PPH, mental health at two time points in pregnancy (gestational week 17 and 30) and maternal characteristics. Exposure was categorized according to use of SSRIs and/or SNRIs, with inclusion of a disease comparison group. Multivariate logistic regression analysis was used to estimate the impact of exposure to antidepressants on adverse bleeding outcomes as adjusted odds ratios (aOR) with 95% confidence intervals (CI).

##### *Results*

The study population comprised 57,279 women. Of these, 1.0% reported use of SSRIs/SNRIs during pregnancy. Exposure to SSRIs/SNRIs as a group during gestational week 30-childbirth did not confer any increased risk of PPH after vaginal (aOR: 0.90; 95% CI: 0.47-1.74) or cesarean (aOR: 1.47; 95% CI: 0.51-4.22) delivery. Exposure to paroxetine in third trimester

was associated with 2.29-fold increased risk of PPH, but not paroxetine exposure during gestational week 30-childbirth.

#### *Conclusion*

The findings of the present study are reassuring: use of SSRIs/SNRIs during gestational week 30-childbirth is not associated with any increased risk of PPH. In the postpartum setting, contractions and retractions of the uterine muscle play an important role in securing blood loss, and this process is by far more important than blood clotting. Moreover, SSRI can elicit a contractile effect on the pregnant human myometrium, and therefore working in the opposite direction of PPH.

#### **KF5. Responsmarkører ved immundempende behandling hos nyretransplanterte: IMPDH, purinbaser og aktivitet av mitokondrielle dehydrogenaser**

Kristine Hole,<sup>1,3</sup> Nils Tore Vethe,<sup>1</sup> Sara Bremer,<sup>1</sup> Elisabet Dahl Johansson,<sup>1,3</sup> Christine Berg,<sup>1,3</sup> Stein Bergan<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>*Avd. for medisinsk biokjemi og* <sup>2</sup>*Avd. for farmakologi, Ous, Rikshospitalet*

<sup>3</sup>*Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo*

[holekr@ous-hf.no](mailto:holekr@ous-hf.no)

#### *Problemstilling*

Etter en nyretransplantasjon er pasientene avhengig av livslang immunsuppressiv behandling for å forebygge avstøtning av transplantatet. De immunsuppressive legemidlene har smale terapeutiske vinduer. På grunn av farmakokinetisk variasjon mellom individer er det blitt vanlig med terapeutisk legemiddelmonitorering for å tilpasse dosene til enkeltindivider. Det er også vist variabel farmakodynamikk mellom individer. Formålet med dette prosjektet er å identifisere farmakodynamiske biomarkører som kan brukes til å predikere eller reflektere klinisk effekt av immunsuppressive legemidler. Dette kan bidra til nye prinsipper for individualisert legemiddelbehandling.

#### *Metode*

I en pilotstudie som skal inneholde 30 nyretransplanterte ble det tatt blodprøver før transplantasjon og på tre tidspunkter etter transplantasjon (6-9 dager, 5-7 uker og 1 år). Mononukleære celler i perifert blod (PBMC) ble isolert, og *ex vivo* aktiverte og ikke-aktiverte celler ble inkubert i 72 timer. Nivå av purinbaser og aktiviteten til enzymet inosin monofosfat dehydrogenase (IMPDH) ble kvantifisert ved hjelp av LC-MS/MS. Metabolsk aktivitet relatert til mitokondrielle dehydrogenaser ble målt ved hjelp av tetrazoliumsaltet WST-1. Pasientenes sensitivitet for immunsuppressive legemidler ble målt før transplantasjon ved å tilsette økende konsentrasjoner av legemidler til *ex vivo* aktiverte PBMC, inkubere i 72 timer og tilsette WST-1 etter inkubering. Markørens legemiddelsektivitet undersøkes med celler fra friske frivillige der ulike immunsuppressive legemidler tilsettes.

#### *Resultater*

Foreløpige resultater fra de første pasientene viser kraftig hemming av IMPDH-aktivitet i *ex vivo* aktiverte PBMC etter oppstart av mykofenolatbehandling. Det ble estimert ca. 10 ganger lavere IC<sub>50</sub> for mykofenolat i de aktiverte cellene sammenlignet med de ikke-aktiverte. Hemmingen vedvarer 5-7 uker etter transplantasjon. Nivået av guanin (purinbase) er også svært redusert i de *ex vivo* aktiverte cellene. Metabolsk aktivitet av mitokondrielle dehydrogenaser reduseres av både takrolimus, mykofenolat og everolimus, og kan brukes som generell markør på immunsuppresjon. IMPDH-aktivitet og purinbaser i aktiverte PBMC viste selektive utslag ved mykofenolateksponering.

#### *Konklusjon*

Farmakodynamiske biomarkører kan bidra til å individualisere legemiddelbehandlingen hos transplanterte. Monitorering av IMPDH-aktivitet og nivå av purinbaser i aktiverte og ikke-

aktiverte lymfocytter ser ut til å reflektere effekten av mykofenolat. Metabolsk aktivitet måles for å predikere enkeltindividets legemiddelsensitivitet for transplantasjon, samt for å måle total immunosuppresjon etter transplantasjon. De ulike markørene skal settes i sammenheng med klinisk utfall for å generere hypoteser om mulige diagnostiske biomarkører.

#### **KF6. Farmakodynamisk monitorering av kalsineurinhemmere hos nyretransplanterte**

Elisabet Dahl Johansson<sup>1,2</sup>, Sara Bremer<sup>2</sup>, Lene Pham<sup>1,2</sup>, Nils Tore Vethe<sup>2</sup>, Kristine Hole<sup>1,2</sup>, Stein Bergan<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo, 0316 Oslo, <sup>2</sup>Avdeling for medisinsk biokjemi og

<sup>3</sup>Avdeling for farmakologi, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet, 0424 Oslo

[eldajo@ous-hf.no](mailto:eldajo@ous-hf.no)

#### *Problemstilling*

Kalsineurinhemmere (CNI), ciklosporin eller takrolimus, inngår i de fleste immundempende regimer etter organtransplantasjon (Tx). Til tross for at doseringen individualiseres etter blodkonsentrasjonsmålinger så er CNI-behandling assosiert med nyretoksisitet og bivirkninger som bidrar til økt risiko for kardiovaskulære hendelser. Ytterligere optimalisering av doseringen kan være en mulig strategi for å bedre langtidsresultatene (>1 år) etter Tx.

Formålet med prosjektet er å undersøke muligheten for ytterligere individualisering av takrolimusbehandling ved hjelp av farmakodynamiske og farmakogenetiske analyser. Takrolimus hemmer kalsineurin og dermed transkripsjonen av NFAT-regulerte cytokiner. Den relative hemmingen av NFAT-regulert genekspressjon 1,5 timer etter dose kan være en potensiell farmakodynamisk markør for takrolimuseffekt. Takrolimus metaboliseres av enzymene CYP3A5 og CYP3A4. Informasjon om genvarianter med betydning for enzymaktiviteten kan være nyttig for å predikere nødvendig takrolimusdose.

#### *Metode*

Det er planlagt inklusjon av 30 nyre-Tx pasienter som behandles med takrolimus. Det blir tatt prøver før Tx og i tre perioder etter Tx (pre- og 1,5 timer post-dose). Etter *ex vivo* stimulering med mitogener blir NFAT-regulert genekspressjon (*IL2*, *IFNG*, *CSF2*) målt vha. revers transkripsjon og sanntids-PCR på LightCycler® 480 (Roche, Tyskland). Genotyping av CYP3A4 (\*1, 22) og CYP3A5 (1,\*3) blir gjort ved smeltekurvsanalyse på LightCycler® 480.

#### *Resultater*

Foreløpige resultater (n=10) viser at det er stor individuell variasjon i NFAT-regulert cytokinrespons (relativt uttrykk 0,05-6,6) ved *ex vivo* immunstimulering før Tx. Dette kan skyldes forskjeller i immunstatus mellom pasientene. Pasienten med høyest cytokinrespons fikk akutt antistoffmediert reaksjon i løpet av den første uka post-Tx. Omtrent én uke etter transplantasjon hadde 8 av pasientene pre-dose konsentrasjoner innenfor det ønskede området (3-7 µg/L). Det var imidlertid betydelig forskjell i takrolimuseksponering (6,3-33,4 µg/L) og grad av cytokinhemming (55-99 %) mellom pasientene 1,5 timer etter dose. Seks av pasientene hadde mer enn 85 % hemming av genekspressjon, noe som har blitt assosiert med økt risiko for infeksjoner og malignitet.

#### *Konklusjon*

Farmakodynamisk monitorering av NFAT-regulert genekspressjon kan være en lovende metode for ytterligere individualisering av takrolimusbehandling. Kunnskapen om NFAT-regulert genekspressjon under takrolimusbehandling er imidlertid begrenset og pilotstudien kan bidra med nyttig informasjon i forbindelse med etablering av monitoreringsstrategi.

### **KF7. Kan busulfantoksisitet reduseres ved dosering etter genotyping?**

Sara Bremer<sup>1</sup>, Yngvar Fløisand<sup>2</sup>, Stein Bergan<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Avd. for medisinsk biokjemi, <sup>2</sup>Avd. for blodsykdommer og <sup>3</sup>Avd. for farmakologi,

Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

[sbremer@ous-hf.no](mailto:sbremer@ous-hf.no)

#### *Problemstilling*

Hematopoetisk stamcelletransplantasjon (HSCT) er et viktig behandlingsalternativ ved leukemi og andre alvorlige blodsykdommer. En vanlig beinmargsutslettende forbehandling består av busulfan (Bu) og syklofosamid (Cy). Legemidlene har et smalt terapeutisk område og stor farmakokinetisk variabilitet. Glutationtransferaser (GST), spesielt GSTA1, spiller en viktig rolle i metabolismen av Bu, og variasjon i gener som koder for GST-enzymene kan forklare noe av den farmakokinetiske variabiliteten mellom individer. Formålet med denne studien var å undersøke assosiasjonen mellom GST-genvarianter, Bu-farmakokinetikk og kliniske endepunkter etter HSCT.

#### *Metode*

Fra feb. 2008 til jan. 2012 ble det inkludert 114 voksne (16-65 år) pasienter som fikk Bu og Cy forbehandling før HSCT ved Oslo universitetssykehus. Bu ble dosert per oralt hver 6. time fra 7 til 4 dager før HSCT. Første dag ble Bu gitt som faste doser (~1 mg/kg), etterfulgt av konsentrasjonsstyrt dosering for å oppnå en gjennomsnittlig likevektskonsentrasjon (Css) på 900 ng/mL. Bu-behandlingen ble fulgt av to dager med i.v. Cy (60 mg/kg/dag). Det ble tatt blodprøver før og 30, 60, 90, 120, 180, 240 og 300 min etter 1., 5. og 9. Bu-dose.

Plasmakonsentrasjonen ble målt med væskrokromatografi og genvarianter av *GSTA1*, *GSTP1*, *GSTM1* og *GSTT1* ble analysert vha. sanntids-PCR på LightCycler® 480 (Roche, Tyskland).

#### *Resultater*

Det var stor variabilitet i Bu-farmakokinetikk mellom pasienter, med estimert Bu Css (dose- og vektnormalisert) fra 557 til 2088 ng/mL (median 996 ng/mL) første dag. Bu-eksponeringen var signifikant forskjellig mellom *GSTA1*-genotypegrupper ( $P \leq 0.01$ ). Pasienter med *GSTA1* \*B/\*B eller \*A/\*B genotype hadde hhv. median 14% og 9% høyere ( $P \leq 0.01$ ) Bu Css første dag, og 22% og 15% høyere ( $P \leq 0.05$ ) Css andre dag, sammenlignet med \*A/\*A pasienter. Høy Bu-eksponering (>75-persentil) var assosiert med høyere nivåer av markører på organtoksisitet eller mukositt ( $P \leq 0,05$ ). Pasientene som døde de 3 første månedene etter HSCT (n=23) hadde hatt høyere Bu-eksponering etter første dose sammenlignet med de andre pasientene (median 1090 vs. 980 ng/mL,  $P \leq 0,05$ ). Dette tyder på at høyere Bu-eksponering gir økt toksisitet. I løpet av de første 30 dagene etter HSCT var det 9 pasienter som døde (multiorgansvikt; n=8 og blødning; n=1). Disse pasientene hadde høyere nivåer av markører på organtoksisitet ( $P \leq 0,01$ ). I tillegg hadde 8 av de 9 pasientene (89%) uttrykk av *GSTM1* vs. 53% i den resterende populasjonen. *GSTM1*-enzymet kan trolig påvirke intracellulære glutationnivåer og dermed toksisiteten ved Bu- og Cy-behandling.

#### *Konklusjon*

Genotyping av *GSTA1* før HSCT kan trolig gi bedre prediksjon av Bu-farmakokinetikk, redusere over- eller underdosering og dermed bedre det kliniske resultatet etter Bu-behandling.

**KF8. Betydningen av samtidig bruk av valproat for serumkonsentrasjon av klozapin**  
HASLEMO T<sup>1\*</sup>, REFSUM H<sup>1</sup>, MOLDEN E<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Senter for Psykofarmakologi, Diakonhjemmet Sykehus, <sup>2</sup>Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo. \*Tore Haslemo Postboks 85 Vinderen, 0319 OSLO

[tore.haslemo@diakonsyk.no](mailto:tore.haslemo@diakonsyk.no)

**Bakgrunn**

Klozapin er et antipsykotikum med indikasjon behandlingsresistent schizofreni. Valproat er et antiepileptika med stemningsstabiliserende effekt og blir ofte kombinert med antipsykotika i psykiatriske pasienter. Valproat er vist å gi lavere serumkonsentrasjon av olanzapin, et antipsykotikum med lignende metabolismemønster som klozapin. Det antas derfor at valproat også kan påvirke metabolismen av klozapin. Hensikten med denne studien var å undersøke om valproat påvirker serumkonsentrasjonen av klozapin og den farmakologisk aktive metabolitten N-desmetylklozapin.

**Metode**

Totalt 509 serumprøver fra til sammen 192 pasienter ble inkludert fra databasen ved Senter for Psykofarmakologi, Diakonhjemmet Sykehus. Pasientene var enten behandlet med klozapin sammen med valproat (n=58; 'testgruppe'), eller klozapin uten valproat (n=134; 'kontrollgruppe'). Serumkonsentrasjonen av klozapin ble bestemt med UPLC-MS/MS. Linear mixed model-analyse ble brukt for å bestemme effekten av valproat og andre kovariater (røykestatus, alder og kjønn) på dosejustert serumkonsentrasjon (C/D-ratio) av klozapin.

**Resultater**

C/D-ratio av klozapin var uforandret ( $p > 0,9$ ), men N-desmetylklozapin var signifikant lavere (-28%,  $p < 0,001$ ), i prøver fra pasienter som brukte klozapin i kombinasjon med valproat (n=161) i forhold til klozapin monoterapi. Videre var C/D-ratio av klozapin og N-desmetylklozapin lavere hos sigarettrykere (hhv -32% og -31%,  $p < 0,001$ ) og signifikant høyere i pasienter over 60 år (hhv +55% og +53%,  $p < 0,001$ ) i forhold til ikke-rykere og pasienter  $\leq 59$  år.

**Konklusjon**

Studien viser at samtidig bruk av valproat medfører signifikant redusert serumkonsentrasjon av den farmakologisk aktive metabolitten til klozapin, men ikke påvirker konsentrasjonen av klozapin. Sigarettøyking og alder bekreftes å være viktige faktorer for serumkonsentrasjon av klozapin og N-desmetylklozapin.



## POSTERE

TP = Toksikologi

BP = Basal farmakologi

KP = Klinisk farmakologi

### Toksikologi

11 postere er plassert innen toksikologi. Disse skal henges opp på anvist plass i **glasshallen for konferanseavdelingen**. Skilt er merket med TOX1 til TOX11.

Postervisningen ledes av: Jon Dahl

### Basal farmakologi

4 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 BF4.

Postervisningen ledes av: Laila Sortvik Nilssen

### Klinisk farmakologi

7 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 KF7.

Postervisningen ledes av: Elena Kvan

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 2013**

En posterpriskomiteé vil vurdere alle bidrag og finne en vinner innen hvert fag. Hver vinner får tildelt en vandrepokal under festmiddagen lørdag 26. januar. Årets posterpriskomiteéer: Toksikologi: Jon Dahl og Tim Hofer. Klinisk farmakologi: Stein Bergan og Elena Kvan. Basal farmakologi: Laila Sortvik Nilssen og Aina Westrheim Ravna.

### **Posterprisvinnere fra 2012 :**

Basal farmakologi: Inger Lise Bogen, FHI

Klinisk farmakologi: Tor W. Bjelland, NTNU

Toksikologi: Unni Cecilie Nygaard, FHI

Økotoksikologi: Marta Eide, UiB.

## Postere – økotoksikologi (TP)

### TP1. Cloning of peroxisome proliferator-activated receptors in polar bear (*Ursus maritimus*) – target receptors for environmental pollutants?

Mari Katrine Berg<sup>1</sup>, Heli Routti<sup>2</sup>, Marte Rusten<sup>1,3</sup>, Sølvi Eidsheim<sup>1</sup>, Roger Lille-Langøy<sup>4</sup>, Anders Goksøyr<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Molecular Biology, University of Bergen,

<sup>2</sup>Norsk Polarinstitutt, Tromsø,

<sup>3</sup>Det Norske Veritas, Oslo,

<sup>4</sup>Department of Biology, University of Bergen,

[mari.k.berg@student.uib.no](mailto:mari.k.berg@student.uib.no)

In Arctic mammals, like the polar bear, control of energy metabolism is of crucial importance. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) are nuclear receptors and ligand-modulated transcription factors which when activated alter gene expression. The PPARs control cellular functions such as cell differentiation, development, lipid homeostasis, and glucose metabolism (Wang, 2010). Perturbation of the mechanisms of energy control may have consequences for survival and fecundity for polar bears. Various environmental pollutants have been shown to activate human PPARs and to disrupt normal lipid homeostasis in rodents (Grün et al., 2006; Feige et al., 2010; Boberg et al., 2008; Rubin, 2011), and it is therefore interesting to get a greater understanding of possible disturbances of PPAR function in polar bears by environmental pollutants that have been identified in the Arctic. Three types of human PPARs have been identified; PPARalpha, beta/delta and gamma. Up until now, no polar bear PPARs have been cloned and studied. The aims of this study are to clone PPARs from polar bear (pbPPARs) and to assess the ability of selected environmental pollutants to activate polar bear and human PPARs in a comparative manner.

Polar bear PPARalpha and gamma have been identified and cloned from liver and fat tissue using degenerate PCR and rapid amplification of cDNA ends.

Sequence analyses revealed that the amino acid sequences of polar bear and human PPARgammas have high sequence identity (isoform 1: 99 % identity, isoform 2: 98 % identity). Two isoforms of PPARgamma have been cloned from polar bear liver and adipose tissues and will be used to compare the ability of selected environmental pollutants to activate PPARGs from humans and polar bears. An *in vitro* luciferase reporter assay will be used to assess the ability of selected environmental pollutants to activate polar bear and human PPARs in a comparative manner.

The study is collaboration between the Norwegian Polar Institute and the University of Bergen, and is funded by the Fram Centres' Hazardous Substances Programme and the Norwegian Polar Institute.

1. Boberg J et al. Toxicology 2008, 250(2-3):75-81.
2. Feige J et al. Environ Health Persp 2010, 118(2):234-241.
3. Grün F et al. Mol Endocrinol 2006, 20(9):2141-2155.
4. Rubin BS J Steroid Biochem Mol Biol 2011, 127(1-2):27-34.
5. Wang YX Cell Res 2010, 20(2):124-137.

## **TP2. Does Atlantic cod (*Gadus morhua*) from the inner Oslofjord have reduced immunocompetence?**

Tage Bratrud, Tor Fredrik Holth, Anne Ribeiro, Audun Storslet, Ketil Hylland  
*Dept. of Biology, University of Oslo, PO Box 1066, N-0316 Oslo, Norway*

*tageb@student.matnat.uio.no*

The inner Oslofjord is moderately polluted by e.g. polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH), metals, chlorinated pollutants such as PCBs, other halogenated substances, pharmaceuticals, chemicals in cosmetics and antifouling agents. Important sources are domestic wastewater, runoff from urban areas, polluted soil and landfills, as well as atmospheric deposition. The aim of this study was to clarify whether environmental contaminants in the inner Oslofjord affect cell-based immune responses in Atlantic cod (*Gadus morhua*). A presumed unpolluted area from the outer Oslofjord was used as a reference area.

Twenty-four individual Atlantic cod (*Gadus morhua*) were collected by trawling in each area. The fish were kept alive onboard until sampling. Blood was sampled from the caudal vein using a heparinised syringe. The blood was subjected to gradient centrifugation on a Percoll gradient and lymphocytes retrieved. Lymphocytes were counted and tested for viability using trypan blue. Lymphocytes were then appropriately diluted and seeded into 96-well microtiter plates. Following addition of either buffer (blank) or an activating compound (PMA), cells were immediately assessed for H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> production capacity (respiratory burst) by addition of 10-acetyl-3,7-dihydroxyphenoxazine and for viability using the probes alamar blue, CFDA-AM and mBCL. Cultured cells were assessed for phagocytosis capacity by incubation with fluorescent latex beads (1 µm). All endpoints were quantified using a fluorescence microplate reader.

The results show that lymphocytes in cod from the inner Oslofjord had higher activity and ability to respond to activation by PMA than lymphocytes in cod from Skagerrak, indicating they were already in an activated or pre-activated state. There were no differences in lymphocyte viability between areas or for PMA activated/non-activated cells.

## **TP3. DNA strand breaks in Atlantic cod (*Gadus morhua*) lymphocytes: effects of pollution on levels and susceptibility**

Lene Fredriksen<sup>1</sup>, Tor Fredrik Holth<sup>1</sup>, Gunnar Grunborg<sup>2</sup>, Ketil Hylland<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Dept. of Biology, University of Oslo*

<sup>2</sup> *Norwegian Institute of Public Health*

*lenefre@student.matnat.uio.no*

The inner Oslofjord is moderately polluted by e.g. polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH), metals, chlorinated pollutants such as PCBs, other halogenated substances, pharmaceuticals, chemicals in cosmetics and antifouling agents. Important sources are domestic wastewater, runoff from urban areas, polluted soil and landfills, as well as atmospheric deposition. The aim of this study was to clarify whether environmental genotoxicants in the inner Oslofjord affect Atlantic cod (*Gadus morhua*), both with regards to increased levels of DNA strand

breaks and to the susceptibility of lymphocyte DNA for oxidative damage. A presumed unpolluted area from the outer Oslofjord was used as a reference area.

Forty individual Atlantic cod (*Gadus morhua*) were collected by trawling in each area. The fish were kept alive onboard until sampling. Blood was sampled from the caudal vein using a heparinised syringe. The blood was subjected to gradient centrifugation on a Percoll gradient and lymphocytes retrieved. Lymphocytes were counted and tested for viability using trypan blue. Lymphocytes were then appropriately diluted and embedded in agarose gels, replicated on different support membranes. Following treatment with different concentrations of hydrogen peroxide, the gels were further processed for comet analysis.

The results show that lymphocytes in cod from the inner Oslofjord had a higher baseline of DNA strand breaks than lymphocytes in cod from Skagerrak. Exposure to hydrogen peroxide had less impact on lymphocytes of cod from the inner Oslofjord compared to reference cod, indicating the induction of a protective mechanism, either involving reduced damage, e.g. through protection against oxidative stress, or increased repair.

#### **TP4. DNA damage in ringed seals (*Phoca hispida*) from East Greenland**

Lena Sareisian McAdam<sup>1</sup>, Gro Dehli Villanger<sup>1,2</sup>, Anne Graupner<sup>3</sup>, Christian Sonne<sup>4</sup>, Rune Dietz<sup>4</sup>, Ketil Hylland<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Biology, University of Oslo, Oslo, Norway

<sup>2</sup> Avinor AS, Gardermoen, Norway

<sup>3</sup> Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway

<sup>4</sup> Department of Bioscience, Aarhus University, Roskilde, Denmark

Single cell gel electrophoresis (comet assay) is a quantitative and sensitive method for measuring DNA strand breaks and is widely used for genotoxicological studies. Although there exist protocols for cryopreservation of cells, it is critical to use fresh tissue to develop the comet assay for new species and tissues, e.g. ringed seal (*Phoca hispida*). This requirement for fresh tissue has previously excluded the method for being used in studies with arctic species. Thus, current knowledge of DNA damage in animal species living in remote areas is very limited.

In the present study, we established conditions under which to perform the comet assay with minimal equipment during field sampling of ringed seals in East Greenland in February/March 2012. As with many other Arctic mammals, there is concern as to whether exposure to bioaccumulating contaminants may increase DNA damage in ringed seals. Tissues analysed were liver, spleen, brainstem and testes. As reference and internal control human whole blood was used. The results showed baseline DNA damage in all tissues, with more damage in liver compared to other tissues. DNA damage in ringed seals can be indicators of exposure to genotoxic compounds as well as to environmental stress. The higher level of DNA damage found in liver relative to other organs may be due to the role of the liver as the main detoxifying tissue.

## TP5. Development of a List of Reference Compounds for the Validation of Alternative Methods to Assess the Aquatic Bioaccumulation of Chemicals

Neus Rodriguez-Sanchez<sup>a</sup>, Mark T.D. Cronin<sup>a</sup>, Adam Lillicrap<sup>b</sup>, Judith C. Madden<sup>a</sup>, Knut Erik Tollefsen<sup>b,c</sup>

<sup>a</sup> *Liverpool John Moores University, England*

<sup>b</sup> *Norwegian Institute for Water Research (NIVA), Oslo, Norway*

<sup>c</sup> *Norwegian University of Life Sciences (UMB), Ås, Norway*

[N.Rodriguez-Sanchez@2011.ljmu.ac.uk](mailto:N.Rodriguez-Sanchez@2011.ljmu.ac.uk)

### *Issues*

Under the European Union Registration, Evaluation, Authorisation and restriction of Chemical substances (REACH) legislation<sup>1</sup>, there is a need to develop and validate alternative methods to *in vivo* testing to assess the bioaccumulation of chemicals. Chemical bioaccumulation is usually expressed by the bioconcentration factor (BCF) measured in fish according to Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD) Guideline 305<sup>2</sup>. However, information relating to BCF can be determined through *in vitro* methods, for example using fish cells or subcellular fractions. By contrast to *in vivo* testing, *in vitro* test systems also provide information on the Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion (ADME) properties of a compound. Despite this, the applicability of *in vitro* methods is currently limited, necessitating refinements to enable their validation and implementation within the REACH framework. In order to ensure that *in vitro* methods become surrogates to fish testing, a strong and well parameterised relationship between *in vivo* and *in vitro* BCF data is required. Therefore, the aim of this investigation was the development of a list of reference compounds for the analysis of the relationships between *in vitro* and *in vivo* methods.

### *Methods*

The selection of representative chemicals was based on OECD 305 BCF data following a two tiered-reduction strategy. Firstly, a filtering phase was applied to obtain high quality *in vivo* BCF data based on similar experimental conditions, highest quality score and cut-off values for some physico-chemical properties. Secondly, the selection of the best candidates was conducted according to a set of criteria relevant to validation and bioaccumulation processes.

### *Results and Conclusion*

The list of selected compounds includes benchmark chemicals to conduct *in vivo/in vitro* comparisons as well as outliers (chemicals whose bioaccumulation was lower than predicted by the logarithm of octanol-water partition coefficient, log  $K_{ow}$ ). The latter represent candidates to unravel *in vivo* BCF uncertainties and which can be used for the better understanding of ADME processes.

### *References*

<sup>1</sup> European Commission Environment Directorate General (ECEDG). REACH in Brief, 2007. Available at <http://www.eurosoftplus.eu/index.php/en/dossiers/reach/reach-in-brief>.

<sup>2</sup> OECD. Bioconcentration: Flow-through Fish Test. OECD guidelines for the testing chemicals No.305E. OECD, Paris (France), 1996.

## TP6. Has the Vitamin D receptor (VDR) in Atlantic cod adopted the role of the steroid and xenobiotic receptor (SXR) in sensing and response to foreign toxic substances?

Elisabeth Ueland<sup>1</sup>, Odd André Karlsen<sup>1,2</sup>, Marta Eide<sup>2</sup>, Roger Lille-Langøy<sup>2</sup>, Pål A. Olsvik<sup>3</sup>, Erik Jan Lock<sup>3</sup>, Anders Goksøyr<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Department of Molecular Biology, University of Bergen*

<sup>2</sup>*Department of Biology, University of Bergen*

<sup>3</sup>*National Institute of Nutrition and Seafood Research*

[Elisabeth.ueland@student.uib.no](mailto:Elisabeth.ueland@student.uib.no)

Nuclear receptors (NRs) are a large superfamily of structurally related and ligand-activated transcriptional regulators. The Vitamin D receptor (VDR/NR1I1) is a nuclear receptor in the NR1I subgroup, also containing the steroid and xenobiotic receptor (SXR/NR1I2, also called PXR or promiscuous xenobiotic receptor) and constitutive androstane receptor (CAR/NR1I3). Both VDR and SXR are found in various vertebrates, from fish to mammals. VDR binds calcitriol with high affinity and mediates classical effects like regulation of calcium- and phosphate homeostasis, affecting a range of organs and tissue. SXR has broad ligand specificity and acts as a chemical defense protein, sensing toxic concentrations of many compounds. The receptor controls transcription of genes involved in the detoxification in the liver and other organs.

The Atlantic cod (*Gadus morhua*) genome has recently been sequenced, and the SXR receptor could not be located in the cod genome, suggesting that the Atlantic cod is deficient of an SXR-encoding gene. This is surprising considering the important role of SXR in the biotransformation of xenobiotics in other species. However, two members of the NR1I subfamily were identified as orthologous genes of VDR $\alpha$  and VDR $\beta$ . These findings suggest that other NRs, and in particular VDR, may have adopted the role of SXR. This assumption is supported by the recent discovery of additional functions of VDR, including a role in xenobiotic metabolism.

To study our hypothesis, both isoforms of VDR ( $\alpha$  and  $\beta$ ) will be cloned and used in in vitro activation studies with different ligands using a luciferase reporter assay. So far, no activation studies of ligands other than 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> on VDR $\beta$  exist. By testing the affinity of bile salts/acids, steroids and xenobiotics for both VDR $\alpha$  and  $\beta$ , the information may reveal if one (or both) of the VDR paralogs in cod have undergone a functional differentiation. The activation studies will be followed by cloning, expression and purification of VDR $\alpha$  and  $\beta$  in *Escherichia coli*. In the research group we have recently expressed different variants of the SXR-binding domain from zebrafish in *E. Coli* and purified the recombinant protein to homogeneity. Characterization of the purified VDR-(activation)ligand interactions will be performed with surface plasmon resonance (Biacore). By using selected activation ligands and purified VDR $\alpha$  and VDR $\beta$  a comparative approach will provide data of the thermodynamic parameters of protein-ligand interactions, including the biomolecular binding affinities. This information will be linked to differences in the amino acid sequence of VDR $\alpha$  and VDR $\beta$  ligand-binding domain. Together, the data will provide important information on whether VDR in Atlantic cod is a target for metabolic disruption by contaminants.

**TP7. Lysosomal membrane stability in haemocytes of Blue mussel (*Mytilus edulis*) following exposure to water accommodated fraction of oil**

Vesela Yancheva<sup>1,3</sup>, Ásdis Ólafsdóttir<sup>2</sup>, Halldór Pálmar Halldórson<sup>2</sup>, Elena Jensen<sup>3</sup>, Tor Fredrik Holth<sup>3</sup>, Ketil Hylland<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Dept. of Ecology and Conservation of Nature, University of Plovdiv, Bulgaria

<sup>2</sup> Suðurnes University Research Centre (Sandgerði), University of Iceland

<sup>3</sup> Dept. of Biology, University of Oslo

Oil is ubiquitous in marine ecosystems. One of the earliest changes in organisms exposed to crude oil is associated with a disturbance of lysosomal membrane stability (LMS). Thus, monitoring of LMS in molluscs has been used as a biomarker for environmental contamination in the last few decades. The aim of the present study was to quantify LMS in blue mussel (*Mytilus edulis*) haemocytes following exposure to a simulated oil spill of Arabian Light crude oil. The mussels were either from a clean (Bjarnarhofn) or a polluted site (Reykjavik).

Mussels were exposed for 3 weeks to two different concentrations of the water-accommodated fraction (WAF) of Arabian Light crude oil, generated by seawater percolating through columns containing oil-coated gravel (12 and 36 g kg<sup>-1</sup> gravel). The study was performed at the University of Iceland's research station in Sandgerði, Iceland. Hemocytes were extracted from exposed mussels and assayed for lysosomal membrane stability using neutral red retention. Briefly, hemocytes were allowed to attach to a slide, then incubated with neutral red. Excess dye was removed and hemocytes checked every 15 min for leakage of dye from lysosomes into the cytosol. There is some discussion as to what should be the retention time of a healthy mussel, but at least more than 120 minutes and possibly as much as 180 minutes.

There was a difference in LMS between mussels from a clean and a polluted site. In addition, there was also a significant decrease in LMS within the first week of exposure for all exposure groups. There were however no clear differences in membrane stability between mussels exposed to high and low WAF concentrations. Most WAF-exposed mussels were stressed, with a retention time between 15 and 90 minutes.

## Postere - toksikologi

### TP8. Alpha HBCD: Dose- no response?

Annette Bernhard<sup>1,2</sup>, Lene Secher Myrnel<sup>1,2</sup>, Lisa Kolden Midtbø<sup>1,2</sup>, Mohammad Madani Ibrahim<sup>2,3</sup>, Bente Torstensen<sup>2</sup>, Lise Madsen<sup>1,2</sup>, Josef Rasinger<sup>2</sup>, Trond Brattelid<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Department of Biology, University of Copenhagen*

<sup>2</sup> *National Institute for Nutrition and Seafood Research (NIFES), Bergen, Norway*

<sup>3</sup> *Department of Biology, University of Bergen*

[Annette.Bernhard@nifes.no](mailto:Annette.Bernhard@nifes.no)

#### *Problemstilling*

Hexabromocyclododecane (HBCD) is a brominated flame retardant (BFR), which is widely used as additive in polystyrene foam for insulating buildings, and in the plastics housing for electronic equipment and appliances. HBCD is considered persistent and bioaccumulative, especially along the aquatic foodchain.

Compared to Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs), another prominent class of BFRs, the toxicological profile for HBCD is still limited. Although acute toxic effects appear to be low, there are reports suggesting that oral exposure may cause reproductive, developmental and neurological disorders. Based on the potential concern HBCD presents to human health, the Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants (POPs), recently adopted a recommendation to include HBCD in the Convention's Annex A for elimination, reviewing a global phase-out in 2013.

However, HBCD will continue to accumulate in the aquatic food chain for the next decades to come, which necessitates further research on the effect of chronic HBCD exposure.

#### *Metode*

Six groups of female C57BL/6J mice (n=12) were fed diets spiked with increasing doses of alpha-HBCD ranging from 0- 10mg/kg feed for a period of 14 weeks. The feed intake and weight gain were recorded during the experiment. At the time of sacrifice, organs were sampled and organ weights recorded. Accumulated HBCD levels were measured in liver and adipose tissue. Gene expression of relevant genes was evaluated in liver by quantitative RT-PCR.

#### *Resultater*

Independent of dose, no significant differences were observed for bodyweight gain or organ weights following a 14 week HBCD exposure. The two genes *Acs15* and *Fabp* involved in lipid-metabolism, as well as *Cyp3a13* and thyroid- hormone receptor alpha appears to be regulated by alpha HBCD. These genes could represent future potential targets to reveal the mechanisms of alpha HBCD mediated responses.

#### *Konklusjon*

The toxic potential of chronic alpha HBCD exposure at doses realistic to human consumption appears to be low.



## TP9. Neurotoxic effects of silver nanoparticles

Christine Instanes<sup>1</sup>, Oddvar Myhre<sup>1</sup>, Nur Duale<sup>1</sup>, Pål Amdal Magnusson<sup>2</sup>, Ketil Hylland<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Division of Environmental Medicine, the Norwegian Institute of Public Health*

<sup>2</sup> *Department of Biology, University of Oslo*

[paalam@student.matnat.uio.no](mailto:paalam@student.matnat.uio.no)

### *Problemstilling*

Silver nanoparticles are by far the most used nano-compounds, used in commercial products ranging from odour resistant textiles to medical equipment to washing machines because of their antibacterial capabilities. It is known that NPs are capable of binding to cells as well as macromolecules like proteins and DNA, and that NPs are taken up by a variety of mechanisms that can lead to activation of cellular signalling processes producing reactive oxygen species (ROS), inflammation and finally cell cycle arrest or cell death. The aim of this study is to investigate the cellular mechanisms underlying the cytotoxic damage caused by Ag particles.

### *Metode*

Gene expression analysis will be done on tissues from mice previously exposed to silver particles *in vivo* (Ag20 and Ag200) in an experiment at the NIPH.

The cellular mechanisms behind the possible cytotoxic and genotoxic effects of silver particles will then be investigated *in vitro* in primary hippocampal cells from mouse brain exposed to silver particles. Cytotoxicity will be assessed by cell viability assessment using automatic cell counting system and flow cytometry, or counting of necrotic/apoptotic cells by microscopic evaluation. DNA damage will be analysed by Comet assay and particularly interesting findings may be analysed by western blotting.

### *Resultater (expected results)*

The Norwegian Institute of Public Health (NIPH) with collaborators has previously showed that a single i.v. exposure of AgNP to rats caused time- and size-dependent accumulation of NPs in e.g. the brain (Dziendzikowska et al. 2012). A study by Asare et al. (2012) found the Ag200 particles in particular to cause a concentration dependent increase in DNA-strand breaks. It is therefore reason to expect that these particles will cause an up-regulation of genes coding for DNA-repairing enzymes. From previous findings, one can expect that exposure of brain cells *in vitro* to silver particles may cause cytotoxicity and possibly inflammatory effects. Previous studies have indicated formation of reactive oxygen species (ROS) as a possible mechanism for cell damage of hippocampus *in vivo*, but as the cellular mechanisms for AgP-toxicity are poorly understood, the possibility of other mechanisms will also be studied.

### *Referanser*

Asare, N., Instanes, C., Sandberg, W. J., Refsnes, M., Schwarze, P., Kruszewski, M., & Brunborg, G. (2012). Cytotoxic and genotoxic effects of silver nanoparticles in testicular cells. *Toxicology*, 291(1-3), 65-72. doi: 10.1016/j.tox.2011.10.022

Dziendzikowska, K., Gromadzka-Ostrowska, J., Lankoff, A., Oczkowski, M., Krawczynska, A., Chwastowska, J., . . . Kruszewski, M. (2012). Time-dependent biodistribution and excretion of silver nanoparticles in male Wistar rats. *J Appl Toxicol*, 32(11), 920-928. doi: 10.1002/jat.2758

## **TP10. Betydning av ROS og p38-fosforylering i TACE/TGF- $\alpha$ /EGF-reseptor-indusert frigjøring av IL-6 og IL-8 i BEAS-2B celler etter eksponering for silika nanopartikler.**

SKULAND T, LÅG M, ØVREVIK J, REFSNES M

*Avdeling for luftforurensning og støy, Nasjonalt Folkehelseinstitutt, Pb 4404, 0403 Oslo*  
[tonje.skuland@fhi.no](mailto:tonje.skuland@fhi.no)

*Innledning:* Ulike typer av nanopartikler blir i dag brukt i en rekke produkter. Blant annet brukes de i emballasje for mat, i medisinsk utstyr, i klær og i kosmetikk. Det er knyttet stor usikkerhet til om eksponering for nanopartikler kan føre til skadelige helseeffekter. Dette har derfor i de seinere år vært gjenstand for mange studier både i dyr og i cellekulturer. Mye er fremdeles uavklart, både med hensyn til egenskaper og konsentrasjoner som er kritiske for å gi effekter, og hvilke cellulære mekanismer som er involvert. Vi har tidligere vist at silika nanopartikler med en størrelse på 50 nm (Si50) gir betennelseslignende responser i epiteliale celler fra bronkier (BEAS-2B), ved frigjøring av cytokiner som interleukin (IL)-6 og IL-8. Videre mekanismestudier viste at Si50 gir kløyving av membranbundet pro-TGF- $\alpha$ , og fosforylerer EGF-reseptor, MAP-kinase p38 og NF $\kappa$ B (p65), og at disse signalveiene synes involvert i frigjøring av IL-6 og IL-8. Et viktig funn var at fosforylering av p38 og p65 synes uavhengig av forutgående TGF- $\alpha$  frigjøring og EGFR aktivering. Graden av oksidativt stress, målt ved frigjøring av reaktive oksygen forbindelser (ROS) er blitt korrelert med betennelsesreaksjoner og lungeskader etter partikkeleksponering. ROS er kjent for å påvirke ulike signalmolekyler forbundet med betennelse, men det er ikke kjent hvordan ROS er involvert i effekten av Si50.

*Problemstilling:* 1) Kan Si50-aktivert p38 bidra til aktivering av TACE og frigjøring av TGF- $\alpha$ ? 2) Hvordan påvirker hemming av ROS-dannelse signalkaskaden fra p38/TACE/ TGF- $\alpha$ /EGF-reseptor fosforylering/IL-6 og IL-8 dannelse?

*Metoder:* BEAS-2B celler ble dyrket i LHC-9 medium, men 24 timer før Si50 eksponering ble mediet byttet til DMEM:F12. *TGF- $\alpha$  frigjøring:* Cellene ble eksponert for kjemiske hemmere av p38 (SB202190) og p65 (PDT-p65) samt anti-TGF $\alpha$  en time før en 6 timers eksponering med Si50. *Hemming med DPI/NAC:* Cellene ble forbehandlet med en NADPH oksidase hemmer (DPI) og en antioksidant (NAC, natrium acetyl cystein) 30 min før tilsetning av Si50. Utskillelsen av TGF- $\alpha$ , IL-6 og IL-8 ble målt henholdsvis etter 6 og 20 timer vha ELISA. *Resultater:* 1) SB202190, men ikke PDT-p65 reduserte frigjøring av TGF- $\alpha$ . 2) DPI og NAC reduserte frigjøring av IL-6 og IL-8, og NAC reduserte også TGF- $\alpha$  kløyvningen/frigjøringen. Dette var usikkert med DPI.

*Konklusjon:* Eksponering for Si50 ga økt IL-6 og IL-8 utskillelse i BEAS-2B celler via en p38/TACE/TGF- $\alpha$ /EGF-reseptor -avhengig signalvei. NF $\kappa$ B-aktivering er viktig for Si50-indusert IL-6 og IL-8, men involverer en signalvei uavhengig av p38/TACE/TGF- $\alpha$ /EGF-reseptor. ROS synes involvert i Si50-indusert TGF- $\alpha$  frigjøring, men det er uklart om dette medieres via modulering av p38-aktivering, og om ROS dannes ved aktivering av NADPH-oksidasen eller via i mitokondriene.

## **TP11. Pro-inflammatory responses by diesel exhaust particles in epithelial lung cells: Importance of Toll-like receptor 3 priming and role of soluble organic components.**

Nicolai Bach<sup>1,2</sup>, Marit Låg<sup>1</sup>, Jørn A. Holme<sup>1</sup>, Anette Kocbach Bølling<sup>1</sup>, Annike I. Totlandsdal<sup>1</sup> and Johan Øvrevik<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Department of Air Pollution and Noise, Norwegian Institute of Public Health, Oslo*

<sup>2</sup>*Department of Biology, Faculty of Mathematics and Natural Sciences, University of Oslo*

[Johan.Ovrevik@fhi.no](mailto:Johan.Ovrevik@fhi.no)

### *Introduction*

Ambient air pollution in urban areas may contain a considerable proportion of diesel exhaust particles (DEP) which have been implicated in adverse pulmonary health effects. We hypothesized that people with pre-existing pulmonary diseases or viral infections may be at increased risk towards DEP-induced negative health outcomes where inflammation is a possible key factor. In this study we have investigated cytokine and chemokine production and underlying cellular mechanisms, in immortalized human bronchial epithelial cells (BEAS-2B) exposed to DEP, heptane DEP-extracts or fractionated methanol DEP-extracts. In order to mimic viral infections, we primed the cells with the Toll-like receptor (TLR)-3 agonist polyinosinic:polycytidylic acid (poly I:C).

### *Methods*

DEP were generated from an unloaded diesel engine using gas oil. Fractionated DEP-extracts were prepared by extracting soluble organic content from DEP using methanol which were further fractionated by n-hexane (non-polar), 20% dichloromethane in n-hexane (mid-polar) or methanol (polar). The cells were primed with poly I:C before exposure. Inflammatory potential (cytokine/chemokine) was evaluated at the RNA level by real-time RT-PCR, in addition to measuring the protein secretion levels by ELISA. Intracellular protein levels were analyzed by Western blotting. Knock-down of genes was accomplished by using small interfering RNA (siRNA).

### *Results*

DEP appeared to induce stronger interleukin (IL)-6 and IL-8 responses in TLR3-primed cells compared to unprimed cells, but at the same time also suppressed RANTES responses in TLR3-primed cells. No DEP-induced activation of NF- $\kappa$ B or MAPK was observed in primed cells compared to unprimed cells. Non-polar soluble DEP-components appeared to induce both IL-6 and IL-8 responses, whereas polar soluble components only appeared to induce IL-6. AhR-siRNA did not alter DEP-induced IL-6 or IL-8 responses, whereas siPAR-2 reduced DEP-induced IL-6.

### *Conclusions*

Our results show altered cytokine/chemokine responses in TLR3-primed versus unprimed cells, which imply that “sick” cells may respond differently to DEP than “healthy” cells. Furthermore, different compounds in DEP, partly separated by polarity, seemed to differentially induce cytokine/chemokine responses, indicating that polarity may be an important parameter when evaluating the toxicity of DEP.

## Postere – basal farmakologi (BP)

### BP1. Cellular effects of a colchicine-prodrug cleaved by legumain

Tina Elvestrand<sup>a</sup>, Ove Alexander Høgmoen Åstrand<sup>b</sup>, Robert Smith<sup>a</sup>, Pål Rongved<sup>b</sup>, Hilde Nilsen<sup>a</sup>, Rigmor Solberg<sup>a</sup>, and Harald Thidemann Johansen<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Pharmaceutical Bioscience, and <sup>b</sup>Department of Pharmaceutical Chemistry, School of Pharmacy, University of Oslo, PO Box 1068 Blindern, 0316 Oslo.

tinael@student.farmasi.uio.no

#### *Introduction*

Legumain is an asparaginyl endopeptidase expressed in most human tissues. Malignant tumors have shown increased expression of legumain, and it has been suggested that this could be an indicator of tumor invasiveness and ability to form metastases. Because of the substrate specificity of legumain restricted to cleavage of peptide bonds carboxyterminally to asparagine (Asn), legumain could be an interesting target in cancer treatment.

The drug colchicine has been used for the treatment of gout and familial Mediterranean fever. Since this drug and its derivatives have the ability to bind to tubulin in the mitotic spindle, and therefore inhibit mitosis, colchicine has a potential also in cancer therapy. To avoid the general toxicity of colchicine, a prodrug (Ala-Ala-Asn-Val-colchicine) that is cleaved by legumain, has been developed. In this study, the effects of colchicine versus the prodrug will be investigated.

#### *Methods*

A human embryonic kidney cell line (HEK293; ATCC, CRL-1573) and stably legumain-transfected HEK293 cells have been used as cell models. Cell viability after treatment with colchicine, colchicine-valine (-Val) and colchicine-prodrug was measured by MTS analysis. Concentration and activity of legumain was analyzed by immunoblotting and a specific fluorogenic peptide substrate.

#### *Results*

Preliminary results have shown that the activity of legumain was reduced when exposed to increasing concentrations of colchicine, colchicine-Val or colchicine-prodrug for both cell lines, but not to the same extent. Cell viability measurements by MTS showed that the concentration that reduced the viability by 50 % was increased from 50 to 500 nM when valine (Val) was conjugated to colchicine. A further decrease in toxicity was observed when three additional amino acids were added to Val in the prodrug. Also, cells over-expressing legumain seemed to be more sensitive than HEK293 cells to the effects of this prodrug.

#### *Conclusions*

Colchicine, colchicine-Val and colchicine-prodrug decrease the activity of the lysosomal protease legumain. The addition of -Val or -Val-Asn-Ala-Ala to colchicine dramatically reduces its toxicity. Possibly, this compound could target cells with high expression of legumain, which is able to cleave the attached peptide. Thus, colchicine will be released and conduct its cytotoxic effect locally in legumain-overexpressing tumor cells.

## **BP2. The principal effect of the PPAR $\delta$ activation in human myotubes is to increase mitochondrial fatty acid oxidative capacity**

Y. Z. Feng<sup>1</sup>, N. Nikolić<sup>1</sup>, S. S. Bakke<sup>1</sup>, M. V. Boekschoten<sup>2</sup>, S. Kersten<sup>2</sup>, E. T. Kase<sup>1</sup>, A. C. Rustan<sup>1</sup> and G. H. Thoresen<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Department of Pharmaceutical Biosciences, School of Pharmacy, University of Oslo, Oslo, Norway.*

<sup>2</sup>*Division of Human Nutrition, Wageningen University and Nutrigenomics Centre, TI Food and Nutrition, Wageningen, The Netherlands.*

<sup>3</sup>*Department of Pharmacology, Institute of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, University of Oslo and Oslo University Hospital, Oslo, Norway*

[y.z.feng@farmasi.uio.no](mailto:y.z.feng@farmasi.uio.no)

### *Aims/hypothesis*

Peroxisome proliferator-activated receptor- $\delta$  (PPAR $\delta$ ) may be a potential therapeutic target for insulin resistance-related conditions, as activation of PPAR $\delta$  stimulates fatty acid oxidation in skeletal muscle (1). However, the effects of PPAR $\delta$  on glucose utilization and fuel switch are largely unknown and conflicting.

### *Methods*

Human myotubes were treated with the PPAR $\delta$  agonist GW501516 for 96 h and global gene and gene set enrichment analysis were performed. Effects on fuel metabolism and cholesterol synthesis were studied using radiolabelled substrates, and number of lipid droplets and mitochondrial content were measured by live imaging.

### *Results*

Treatment with GW501516 upregulated genes involved in lipid metabolism and fatty acid oxidation more than 2-fold. Pathways analysis showed e.g. upregulated mitochondrial fatty acid beta-oxidation, fatty acid and cholesterol biosynthesis and TCA cycle. GW501516 dose-dependently increased oleic acid oxidation and mitochondrial oxidative capacity was 2-fold increased. However, the number of lipid droplets and mitochondrial content were not affected. GW501516 decreased glucose uptake and oxidation by 25%, but did not affect the insulin-mediated glucose uptake and glycogen synthesis. Total substrate oxidation calculated by adding oleic acid and glucose oxidation was not affected, suggesting an induced fuel switch from glucose to fatty acid.

### *Conclusions*

The principal effect of PPAR $\delta$  activation is to increase mitochondrial fatty acid oxidative capacity. Our results further suggest that PPAR $\delta$  activation by GW501516 reduces glucose utilization in human myotubes through a switch in mitochondrial substrate preference from carbohydrate to lipid by up-regulating pyruvate dehydrogenase kinase isozyme 4 and genes involved in lipid metabolism and fatty acid oxidation.

### *Reference*

1) Ehrenborg E and Krook A. Regulation of skeletal muscle physiology and metabolism by peroxisome proliferator-activated receptor. *Pharmacological Reviews* 61: 373-393, 2009.

### **BP3. The cysteine protease legumain is downregulated by simvastatin in primary human skeletal muscle cells**

VORELAND AL, SMITH R, THORESEN GH, JOHANSEN HT, SOLBERG R

*Department of Pharmaceutical Biosciences, School of Pharmacy, University of Oslo, PO Box 1068 Blindern, 0136 Oslo. [anettelv@student.farmasi.uio.no](mailto:anettelv@student.farmasi.uio.no)*

#### *Introduction*

To treat hypercholesterolemia and to reduce cardiovascular events, statins (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA (HMG-CoA) reductase inhibitors) are prescribed drugs that are widely used. Statins are generally well tolerated, but in some cases they can cause serious adverse effects like myotoxicity, ranging from mild myopathy to serious rhabdomyolysis. The mechanism of statin-induced myotoxicity is not yet fully understood and several hypotheses have been proposed. Our focus is legumain, a cysteine protease that is ubiquitously expressed, and which shows structural similarities with the caspases involved in apoptosis. We want to study possible correlations between effects of simvastatin on legumain, as well as cathepsin B and L, in cultured skeletal muscle cells.

#### *Methods*

In this project we used primary human skeletal muscle cells isolated from *M. obliquus internus abdominis* from healthy living donors. The cells were treated with or without simvastatin alone and together with mevalonolactone, GGPP (geranyl-geranyl pyrophosphate) or FPP (farnesyl pyrophosphate). Legumain was analyzed in cell lysates by immunoblotting, RT-PCR and enzyme activity measurements. Further, subcellular localization of legumain was investigated by subcellular fractionation, as well as immunofluorescence (IF) on whole cells.

#### *Results*

Preliminary results have shown down-regulation of both legumain activity and expression in primary human skeletal muscle cells by simvastatin treatments, which were partly reversed by mevalonolactone and FPP, but not by GGPP. Subcellular fractionation showed legumain to be located in the membrane fraction after simvastatin treatment, indicating no leakage of legumain to the cytosol or other intracellular compartments. This indicates that the mechanism behind simvastatin-induced inhibition of legumain activity is not due to cholesterol depletion and subsequently increased permeability of the lysosomal membrane.

#### *Conclusion*

Simvastatin-treatment down-regulates legumain activity and expression in human skeletal muscle cells, which could contribute to the myotoxic effect seen by statins.

### **BP4. Regulering av legumain i samspillet mellom makrofager og kreftceller**

Kjersti Bergh Ånonsen, Hilde Nilsen, Robert Smith, Harald Thidemann Johansen, Rigmor Solberg

*Avdeling for farmasøytisk biovitenskap, Farmasøytisk Institutt, Universitet i Oslo, Postboks 1068 Blindern, 0316 Oslo.*

[kjerba@student.farmasi.uio.no](mailto:kjerba@student.farmasi.uio.no)

#### *Problemstilling*

Legumain, en asparaginyl endopeptidase, er uttrykt i de fleste normale humane vev, men proteasen er overuttrykt i faste svulster, blant annet ved tykktarmskreft. Tumorassosierte makrofager (TAMs) overuttrykker legumain, og det er nylig vist at hemming av TAMs

reduserer tumorvekst og angiogenese. Legumain finnes både intracellulært i lysosomene og bundet til integriner på celleoverflater, men kan også skilles ut fra celler som overuttrykker legumain. En hypotese er at endopeptidasen prosesserer og/eller aktiverer andre proteaser som bryter ned ekstracellulær matriks, som pro-MMP2 og cathepsiner. Disse proteasene er assosiert med økt cellemigrasjon og invasivitet, og høyt uttrykk av legumain er forbundet med dårlig prognose. Samspillet mellom makrofager og kreftceller ser derfor ut til å spille en viktig rolle i utviklingen av kreft. I denne studien undersøkes makrofager og tykktarmskreftceller hver for seg og i kokultur, med spesielt fokus på legumain. I tillegg studeres legumain i cellene etter påvirkning av paklitaksel, en cytotoxisk tubulinhemmer.

### *Metode*

Humane HCT-116-tykktarmskreftceller (ATCC; CCL-247) og PMA-differensierte THP-1-makrofager (ATCC; TIB-202) ble brukt som cellemodeller. Kondisjonert medium fra cellene ble samlet etter henholdsvis 4 dager for HCT-116, og etter 3-6 og 6-10 dager (etter PMA-behandling) for THP-1. Legumain ble analysert med enzymaktivitetsmålinger ved hjelp av et spesifikt fluoriserende substrat, og immunoblotting. Celleviabilitet ble målt med MTS.

### *Resultater*

Innledende resultater viser en doseavhengig reduksjon av legumainaktivitet i både THP-1 og HCT-116 etter stimulering med paklitaksel (1-100 nM) i 24-48 timer. Videre ser det ut til at legumainaktiviteten øker i THP-1-makrofager som er stimulert med kondisjonert medium fra HCT-116. Det vil bli presentert tilsvarende resultater for effekter av kondisjonert THP-1-medium på HCT-116, samt resultater fra kokulturer av THP-1 og HCT-116, og celleviabilitet etter de ulike behandlingene.

### *Konklusjon*

Innledende resultater indikerer at tykktarmskreftceller skiller ut faktorer til kondisjonert medium som fører til oppregulering av legumainaktivitet intracellulært i makrofager. Dette kan være med på å forklare det viktige samspillet mellom tumorassosierte makrofager og kreftceller, men det er behov for videre studier.

## **Postere – klinisk farmakologi (KP).**

### **KP1. Comparison of chromatography and immunoassay in clinical drugs-of-abuse testing of buprenorphine and methadone**

Jon Andsnes Berg<sup>1</sup>, Bettina Riedel<sup>1,2</sup>, Jan Schjøtt<sup>1,2</sup>

*1Section of Clinical Pharmacology, Laboratory of Clinical Biochemistry, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway*

*2Section of Pharmacology, Institute of Medicine, Faculty of Medicine and Dentistry, University of Bergen, Bergen, Norway*

*jon.andsnes.berg@helse-bergen.no*

### *Aims*

To compare the performance of the cloned enzyme donor immunoassays (CEDIA) for buprenorphine, methadone and 2-ethylidene-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidine (EDDP) with a liquid chromatography tandem mass spectrometry (LCMSMS) and find the share of false positive and false negative samples in a clinical setting. Furthermore to evaluate the effects of changes in cutoff concentrations.

### *Methods*

All urine samples sent to the Laboratory of Clinical Biochemistry, Haukeland University Hospital for drugs-of-abuse testing in a period of 4 weeks were analyzed with both CEDIA and LCMSMS.

### *Results*

2272 urine samples from 867 patients were included in the study. 996 urine samples (43.0% of all samples) were from patients enrolled in medically assisted rehabilitation (MAR). The CEDIA assay for methadone, EDDP and buprenorphine had a sensitivity of 97,4 %, 98,8 % and 100 % and a specificity of 100 %, 100 % and 98,0 %, respectively. Sensitivity and specificity in the MAR population did not differ from the total material (samples from MAR and not-MAR patients). All the eight EDDP samples that were false negative with CEDIA had a corresponding negative CEDIA assay for methadone. This means that the CEDIA methadone assay does not give any additional information in our test population and could be considered to be redundant. A change of cutoff concentration in the CEDIA buprenorphine assay from 5 to 10 ng/mL would give a reduction in false positive results and a better accuracy.

### *Conclusion*

CEDIA assays for buprenorphine and EDDP are suitable as screening methods for drugs-of-abuse testing in urine in clinical setting. The methadone assay seems to be redundant. We propose a change in the CEDIA buprenorphine assay cutoff concentration from 5 to 10 ng/mL. For MAR patients, more specific methods should be available. This is based on risk of both false positive and negative results with implications for adherence to opioid maintenance treatment.

## **KP2. Betydningen av genetisk variasjon i UGT1A4 for serumkonsentrasjon av lamotrigin og lamotrigin 2-N-glukuronid**

Hilde Fauskrud Chan<sup>1,2</sup>, Hilde Røise Myhre<sup>2</sup>, Espen Molden<sup>1,2</sup>, Tore Haslemo<sup>2</sup>

*1 Avdeling for Farmasøytisk biovitenskap, Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo*

*2 Senter for psykofarmakologi, Diakonhjemmet Sykehus.*

[hildfau@student.farmasi.uio.no](mailto:hildfau@student.farmasi.uio.no)

### *Problemstilling*

Lamotrigin (Lamictal®), som brukes i behandling av epilepsi og bipolar lidelse, metaboliseres i stor grad via det genetisk polymorfe enzymesystemet uridindifosfatglukuronyltransferase (UGT) 1A4. Hensikten med studien var å studere dosejusterte serumkonsentrasjoner av lamotrigin i pasienter med ulike UGT1A4-genotyper. Pasienter med ett (\*1/\*3) eller to (\*3/\*3) variantalleler ble sammenlignet med pasienter uten dette variantallelet.

### *Metode*

Studien var basert på serumprøver og pasientprøver fra biobanken ved Senter for Psykofarmakologi, Diakonhjemmet Sykehus. Alle pasienter som hadde utført farmakogenetisk analyse av DNA og målt serumkonsentrasjon av lamotrigin i tidsrommet fra 1. januar 2010 til 30. august 2012 ble inkludert i studien. Punktmutasjonen L48V/\*3 ble undersøkt ved restriksjonskutting og gelelektroforese i fullblod fra de 438 pasientene. Serumkonsentrasjon av lamotrigin og lamotrigin 2-N-glukuronid ble bestemt med UPLC MS/MS. Effekten av genotype, alder, kjønn og komedikasjon for serumkonsentrasjon av



lamotrigin og metabolitt ble vurdert ved hjelp av linear mixed model analyse. Denne analysemetoden tillater flere konsentrasjonsmålinger per pasient.

#### *Resultat*

Det ble påvist 63 (14,4%) heterozygote og 7 (1,6%) homozygote bærere av UGT1A4\*3. 368 pasienter utgjorde kontrollgruppen. Det vil bli presentert data på serumkonsentrasjoner av lamotrigin og lamotrigin 2-N-glukuronid.

#### *Konklusjon*

Basert på tidligere litteratur, og at UGT1A4 er sentral i metabolismen av lamotrigin, antas det at UGT1A4\*3 kan være av klinisk betydning for dosebehovet av lamotrigin. Genotyping av et stort pasientmateriale og serumkonsentrasjonsmålinger av lamotrigin og metabolitt, vil kunne gi mer kunnskap om dette.

### **KP3. Farmakokinetisk betydning av sekvensvarianter i *CYP3A4*, *POR* og *PPAR $\alpha$***

Dahl M<sup>1</sup>, Lunde I<sup>1</sup>, Mohebi B<sup>1</sup>, Bremer S<sup>2</sup>, Bergan S<sup>1,2</sup>, Midtvedt K<sup>2</sup>, Skottheim IB<sup>3</sup>, Sandbu R<sup>4</sup>, Åsberg A<sup>1</sup>, Christensen H<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Avdeling for farmasøytisk biovitenskap, Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo, <sup>2</sup>Oslo Universitetssykehus Rikshospitalet, <sup>3</sup>Statens legemiddelverk, <sup>4</sup>Senter for Sykelig Overvekt, Sentralsykehuset i Vestfold, Tønsberg  
E-mail: [miriamdahl@hotmail.com](mailto:miriamdahl@hotmail.com)

#### *Problemstilling*

Cytokrom P450 (CYP)-enzymet CYP3A4 er det kvantitativt viktigste fase 1 enzymet i lever og tarm og er ansvarlig for metabolisme av over 50% av alle legemidler som metaboliseres av CYP-enzymet. Interindividuell forskjell i uttrykk og aktivitet av enzymet gjør at systemisk eksponering av legemidler som metaboliseres av CYP3A4 varierer fra person til person. Variasjonen skyldes primært miljømessige årsaker, men i det siste har man også klart å finne noen genetiske forhold som kan være av betydning. Den nylig beskrevne singel nukleotid polymorfismen (SNP) i intron 6 i *CYP3A4* (*CYP3A4*\*22) er vist å være assosiert med redusert CYP3A4-uttrykk og aktivitet<sup>(1)</sup>. Betydning av genetisk variasjon i andre proteiner assosiert med CYP-aktivitet har også fått økt aktualitet. Cytokrom P450 oxidoreduktase (POR) er en elektron-donor for alle CYP-enzymet, og SNP *POR*\*28 er vist å være assosiert med både økt og nedsatt metabolisme av ulike CYP3A4-substrater<sup>(2,3)</sup>. Sekvensvarianter i peroxisom proliferator aktivert reseptor  $\alpha$  (*PPAR $\alpha$* \*42 og \*48) har også nylig vist å inducere nedsatt CYP3A4-aktivitet<sup>(4)</sup>. Hensikten med dette arbeidet er å kartlegge forekomsten av *POR*\*28, *PPAR $\alpha$* \*42 og *PPAR $\alpha$* \*48 i sykkelig overvektige pasienter behandlet med det kolesterolsenkende legemidlet atorvastatin (n=22) og i nyretransplanterte pasienter under behandling med calcineurinhemmere (n=200). De nyretransplanterte pasientene er tidligere genotypet for *CYP3A4*\*22. Videre skal betydningen av sekvensvariantene for farmakokinetikken til henholdsvis atorvastatin og calcineurinhemmere studeres i de to pasientpopulasjonene.

#### **KP4. Legemiddelbruk i svangerskapet hos gravide i Norge sammenliknet med Australia og Nord-Amerika**

REBEKKA SÆTER GITLESTAD\*, HANNE MARIE HAGH SANDBERG, ANGELA LUPATTELLI, HEDVIG NORDENG

Farmasøytisk Institutt, Universitetet i Oslo

E-post: rebekks@student.farmasi.uio.no

##### **Bakgrunn og hensikt**

Bakgrunn for denne studien er behovet for å forstå hvordan kvinners holdninger, kunnskap og risikoppfatning om legemidler har en betydning for hennes legemiddelbruk inntar i svangerskapet. Ved å sammenligne faktorer som påvirker legemiddelbruk hos gravide i Norge med Australia og Nord-Amerika vil vi få større kunnskap om hvordan gravide kvinner forholder seg til bruk av legemidler og urter i svangerskapet på tvers av kontinentene.

##### **Metode og materiale**

En internasjonal basert undersøkelse ble foretatt fra oktober til desember 2011. Gjennom et anonymt web-basert spørreskjema har gravide kvinner svart på en rekke spørsmål om deres holdninger, risikoppfatning, helse og legemiddelbruk under svangerskapet. Godkjente psykometriske skalaer har blitt brukt for å måle psykisk helse (EDPS), holdninger til legemiddelbruk (BMQ), etterlevelse av legemiddelbruk (MMAS-8) og behov for helseinformasjon.

##### **Resultater**

Studien inkluderte 1288 kvinner fra Norge, 217 kvinner fra Australia og kvinner fra Nord-Amerika som enten var gravide eller hadde et barn under ett år. Resultatet fra Norge viser at 7 av 10 brukte reseptfrie legemidler i svangerskapet. De mest vanlige reseptfrie legemiddelgruppene var smertestillende legemidler (53,0%), og legemidler mot halsbrann (23,4%). Legemidler ved kroniske sykdommer ble brukt av 14,9% av kvinnene, og legemidler mot allergi var den gruppen som ble mest brukt av kvinnene (5,6%), etterfulgt av legemidler mot astma (3,2%), hypotyreose (1,8%) og depresjon (1,4%). Data fra Australia og Nord-Amerika vil også bli presentert og sammenliknet med de norske resultatene.

##### **Konklusjon**

Bruk av legemidler i graviditeten er vanlig i Norge, Australia og Nord-Amerika. Det er viktig å belyse hvilke faktorer som bestemmer legemiddelbruk i svangerskapet på et internasjonalt nivå.

#### **KP5. Betydning av alder og CYP2D6-genotype for serumkonsentrasjon av risperidon**

Maren Hoff<sup>1,2</sup>, Espen Molden<sup>1,2</sup>, Ragnhild Birkeland Waade<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Farmasøytisk Institutt, Universitetet i Oslo

<sup>2</sup> Senter for Psykofarmakologi, Diakonhjemmet Sykehus

[marenhof@student.farmasi.uio.no](mailto:marenhof@student.farmasi.uio.no)

##### *Problemstilling*

Risperidon er et atypisk antipsykotikum som i stor grad metaboliseres via det genetisk polymorfe enzymet CYP2D6 til den aktive metabolitten 9-hydroksyrisperidon. Det er tidligere vist en genetisk betinget alderseffekt for serumkonsentrasjonen av antidepressivumet venlafaksin. Siden risperidon har et lignende metabolismemønster som venlafaksin vil det

være interessant å undersøke om det er en tilsvarende effekt for risperidon. Hensikten med denne studien var derfor å undersøke betydning av alder og CYP2D6-genotype for serumkonsentrasjon av risperidon og den aktive metabolitten 9-hydroksyrisperidon.

#### *Metode*

Serumkonsentrasjonsmålinger samt *CYP2D6*-genotype for pasienter behandlet med risperidon ble hentet ut fra databasen ved Senter for Psykofarmakologi, Diakonhjemmet Sykehus. Pasientene ble gruppert etter genotype og alder. Betydning av alder og *CYP2D6*-genotype for serumkonsentrasjon av risperidon og 9-hydroksyrisperidon ble undersøkt ved lineær regresjonsanalyse.

#### *Resultater*

Det vil bli presentert data på serumkonsentrasjoner av risperidon og 9-hydroksyrisperidon.

### **KP6. Utvikling av kvantitativ proteomikkmetode for måling av P-glykoprotein i lymfocytter isolert fra pasienter**

JENSEN B.A<sup>1</sup>, REUBSAET J.L.E<sup>2</sup>, CHRISTENSEN H<sup>1</sup>, ÅSBERG A<sup>1</sup>, HERMANN M<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Avdeling for farmasøytisk biovitenskap, Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo

<sup>2</sup>. Avdeling for farmasøytisk kjemi, Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo

[benaj@student.farmasi.uio.no](mailto:benaj@student.farmasi.uio.no)

#### *Problemstilling:*

Ved organtransplantasjon benyttes ulike immunsupprimerende legemidler for å hindre reaksjon av det nye organet. Flere av disse legemidlene er substrater for efflukstransportøren P-glykoprotein (P-gp), som blant annet er uttrykt i lymfocytter (transmembrant) og kan bidra til behandlingsresistens. Hensikten med dette arbeidet er å utvikle en metode for å måle proteinuttrykket av P-gp kvantitativt i lymfocytter.

#### *Metode:*

Til metodeutvikling benyttes isolerte cellemembraner fra insektsceller transfektert med humant ABCB1 (P-gp, MDR-1). P-gp isoleres ved immunoprecipitasjon (IP) med magnetiske kuler (protein G, Dynabeds<sup>®</sup>) og to ulike antistoff mot P-gp, UIC-2 mot proteindelen på utsiden av membranen og JSB-1 mot proteindelen på innsiden. Effekten av ulike surfaktanter (digitonin, sodium deoxycholat og PPS Silent<sup>®</sup>) på IP og klipping er testet. Proteolyse av P-gp utføres med trypsin etter standardprotokoll (2 timer, 10 mM ditiotreitol (DTT), 50 mM iodacetat (IAA), trypsin:protein 1:20 w/w). Videre opprensning av prøven gjøres ved fastfaseekstraksjon med C8 materiale. Signaturpeptidet (AGAVAEVLAIR) måles ved hjelp av LC-MS/MS der responsen for signaturpeptidet representerer mengde P-gp i prøven.

#### *Resultater:*

Utbyttet av P-gp etter IP øker fra ca. 5 % opptil ca. 50 % sammenlignet med direkte proteolyse av P-gp i membranen dersom antistoff bindes til P-gp før de magnetiske kulene tilsettes (indirekte IP). Tilsats av surfaktanter til prøver forstyrrer proteolysen slik at utbyttet blir betydelig lavere. Derimot øker utbyttet ytterligere når 200µg/ml digitonin tilsettes etter indirekte IP, får virke på membranene i 15 minutter for så å vaskes bort før proteolysen. Foreløpige resultater tyder på at kombinasjon av to antistoffer i lav konsentrasjon gir bedre utbytte enn høy konsentrasjon av ett antistoff.

#### *Konklusjon:*

Det er utviklet en metode for å måle P-gp i transfekterte insektscellemembraner. Metoden kan trolig benyttes for å måle P-gp i humane transfekterte cellemodeller, men dette er ikke testet. Det arbeides videre med å optimalisere metoden slik at det kan måles lave nivåer av P-gp i lymfocytter isolert fra fullblod.

### **KP7. Aldersbetinget variasjon i serumkonsentrasjon av venlafaksin og escitalopram i relasjon til CYP-genotype**

Ragnhild Birkeland Waade<sup>1</sup>, Hanne Lewis Moe<sup>1,2</sup>, Monica Hermann<sup>2</sup>, Espen Molden<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Senter for Psykofarmakologi, Diakonhjemmet Sykehus

<sup>2</sup> Farmasøytisk Institutt, Universitetet i Oslo

[ragnhild.waade@diakonsyk.no](mailto:ragnhild.waade@diakonsyk.no)

#### *Problemstilling*

Tidligere studier har vist at både alder og genetisk betinget variasjon i CYP-mediert metabolisme er av betydning for individuell variasjon i serumkonsentrasjon av de antidepressive legemidlene venlafaksin og escitalopram. Hensikten med denne studien var å undersøke aldersrelatert variasjon i serumkonsentrasjon av venlafaksin og escitalopram innen ulike genotypegrupper av henholdsvis CYP2D6 og CYP2C19.

#### *Metode*

Serumkonsentrasjonsmålinger samt *CYP2D6*- og *CYP2C19*-genotype for pasienter behandlet med venlafaksin eller escitalopram ble hentet ut fra en legemiddelmonitoreringsdatabase og gruppert etter genotype (*EM*: fravær av defekte alleler, *HEM*: tilstedeværelse av ett defekt allel, *PM*: to defekte alleler) og alder (<40 år, 40-65 år, >65 år). Dosejusterte serumkonsentrasjoner (C:D-ratio, nM/mg/dag) og absolutte serumkonsentrasjoner (nmol/L) av venlafaksin, escitalopram og respektive metabolitter ble sammenlignet mellom aldersgruppene innen de ulike genotypegruppene ved en lineær mixed model-analyse. Prøver fra pasienter i aldersgruppene 40-65 år og >65 år utgjorde testgruppene, mens <40 år utgjorde kontrollgruppen.

#### *Resultater*

For venlafaksin ( $n=464$ ) ble det for eldre >65 år vist signifikant høyere C:D-ratio i *PM*-gruppen, samt i *HEM*-gruppen sammenlignet med kontroll (ratio vs <40 år hhv 7,0;  $p<0,001$  og 1,6;  $p=0,048$ ). Venlafaksin var også signifikant forhøyet for *PM* 40-65 år vs <40 år (ratio 2,5;  $p=0,004$ ). Sum av venlafaksin og aktiv metabolitt *O*-desmetylvenlafaksin var signifikant forhøyet hos >65 år i alle genotypegrupper sammenlignet med kontroll, hvorav størst forskjell fra kontrollgruppen ble vist for *PM* >65 år (ratio vs <40 år 4,7;  $p<0,001$ ). Det ble observert signifikant høyere absolutt serumkonsentrasjon av venlafaksin for *PM* >65 år sammenlignet med kontroll (ratio vs <40 år 3,8;  $p=0,027$ ). For escitalopram ( $n=958$ ) ble det vist en signifikant forskjell i C:D-ratio mellom eldre >65 år og kontroll i *EM*-gruppen samt for metabolitt mellom eldre >65 år og kontroll i *EM*- og *HEM*-gruppen (ratio vs <40 år 1,3-1,5;  $p<0,02$ ). Tilsvarende trend ble observert for *PM* >65 år, men ikke vist statistisk signifikant.

#### *Konklusjon*

Funnene i denne studien indikerer at alderseffekten er genetisk betinget for venlafaksin, men ikke for escitalopram. Den observerte alderseffekten var størst hos eldre *CYP2D6 PM*, og høyere absolutte serumkonsentrasjoner av venlafaksin i denne gruppen kan tyde på at disse pasientene er spesielt sårbare når det gjelder risiko for overdosering og bivirkninger som følge av behandlingen.

## Deltakerliste 2013

<b>Etternavn</b>	<b>Fornavn</b>	<b>Arbeidssted</b>
Amundsen	Siri	UNN Tromsø
Andersen	Jannike Mørch	Nasjonalt folkehelseinstitutt
Andressen	Kjetil Wessel	Farmakologisk institutt, Universitetet i Oslo
Bach	Nicolai	Folkehelsa
Bach	Trond	Farmakologisk Inst, UIO og OUS
Bachs	Liliana	Folkehelseinstituttet
Becher	Rune	Folkehelseinstituttet
Berg	Jon Andsnes	Haukeland universitetssykehus
Berg	Mari Katrine	Universitetet i Bergen
Bergan	Stein	Oslo universitetssykehus
Bernhard	Annette	NIFES
Bogen	Inger Lise	Nasjonalt Folkehelseinstitutt
Boix	Fernando	Nasjonalt folkehelseinstitutt
Bratrud	Tage	Oslo
Brattelid	Trond	NIFES
Brattås	Marianne	Molekylærbiologisk institutt, Universitetet i Bergen
Bremer	Sara	Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Buajordet	Ingebjørg	Statens legemiddelverk
Chan	Hilde Fauskrud	Universitetet i Oslo
Christensen	Hege	Farmasøytisk institutt
Christiansen	Sofie	Afdeling for Toksikologi og Risikovurdering, DTU Fødevareinstituttet
Dahl	Jon E.	NIOM
Dahl	Miriam	Farmasøytisk institutt, UiO
Edvardsen	Hilde Marie Erøy	Folkehelseinstituttet
Ekeren	Leni	Folkehelseinstituttet
Elvestrand	Tina	Farmasøytisk institutt, UiO
Feng	Yuan Zeng	Farmasøytisk Institutt
Fjeld	Bente	Folkehelseinstituttet, Divisjon for rettsmedisin og rusmiddelforskning
Flekke	Anders	Toll- og Avgiftsdirektoratet
Fonnum	Frode	biokjemisk avd, gaustad
Fredriksen	Lene	University of Oslo
Furu	Kari	Folkehelseinstituttet
Gabrielsen	Mari	Universitetet i Tromsø
Gitlestad	Rebekka Sæter	Masterstudent UIO
Goksøyr	Anders	Universitetet i Bergen
Gordon	Suzanne	Klima-og forurensningsdirektoratet
Grung	Merete	NIVA
Guderud	Kari	Avdeling for farmasøytisk biovitenskap, Farmasøytisk institutt, UiO
Haave	Marte	UNI Miljø, SAM-Marin
Handal	Marte	Nasjonalt Folkehelseinstitutt

Harg	Pernille	Statens legemiddelverk
Haslemo	Tore	Senter for Psykofarmakologi, Diakonhjemmet Sykehus
Hauan	Karine	Student
Havnen	Gro C.	RELIS Sør-Øst, OUS
Hemmersbach	Peter	Norges laboratorium for dopinganalyse, Oslo universitetssykehus
Hilberg	Thor	Fürst med. lab.
Hofer	Tim	Folkehelseinstituttet
Hoff	Maren	Universitetet i Oslo
Hole	Kristine	Medisinsk Biokjemi, OUS Rikshospitalet
Holme	Jørn A	Nasjonalt folkehelseinstitutt
Holth	Tor Fredrik	Biologisk Institutt, UiO
Husøy	Trine	Nasjonalt Folkehelseinstitutt
Hylland	Ketil	Institutt for Biovitenskap, UiO
Høiseth	Gudrun	Folkehelseinstituttet
Jendresen	Charlotte	Universitetet i Oslo, Avdeling for Farmakologi
Jensen	Ben Andre	Student UiO
Jerkø	Bente	Statens legemiddelverk
Johansson	Elisabet Dahl	Avd. for medisinsk biokjemi, OUS, Rikshospitalet
Kormeset	Per Olav	Giftinformasjonen, Helsedirektoratet
Krobert	Kurt	UiO
Kvan	Elena	Vestre Viken HF. Drammen sykehus
Landin	Maria A	Klinisk forskningslab, institutt for klinisk odontologi, Odontologisk fakultet, Universitet i Oslo
Leeves	Sara	Mattilsynet
Lenderink	Andrea	University of Oslo
Levy	Finn Olav	Farmakologisk institutt, UiO
Lund	Jenny	Farmasøytisk Institutt, Universitetet i Oslo
Lunde	Ingrid	Farmasøytisk Institutt, UiO
Lupattelli	Angela	Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo
Macken	Ailbhe	NIVA
Magnusson	Pål	Universitetet i Oslo
Manfra	Ornella	Pharmacology department, UiO
McAdam	Lena Sareisian	University of Oslo
Melsom	Caroline Bull	Farmakologisk institutt, UiO
Mulder	Paulien	Mattilsynet
Myhre	Oddvar	Nasjonalt folkehelseinstitutt
Narum	Sigrid	Diakonhjemmet sykehus
Nilssen	Laila Sortvik	Statens legemiddelverk
Nordeng	Hedvig	Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo
Osnes	Jan-Bjørn	Farmakologisk institutt, UiO
Paulsen	Ragnhild	Farmasøytisk inst. UiO
Petersen	Karina	NIVA
Piehler	Armin	Fürst Medisinsk Laboratorium
Ravna	Aina Westrheim	Universitetet i Tromsø
Refsum	Helge	Senter for Psykofarmakologi, Diakonhjemmet Sykehus
Rodriguez-Sanchez	Neus	Liverpool John Moores University (United Kingdom)
Sager	Georg	Universitetet i Tromsø
Samuelsen	Jan Tore	NIOM
Sandberg	Hanne	Farmasøytisk Institutt, Blindern

Sandnes	Dagny	Farmakologisk institutt, UiO
Schei	Merethe	Giftinformasjonen
Sharikabad	Mohammad	Vitus apotek Bekkestua
	Nouri	
Skjelmerud	Torkild	Norsk legemiddelhåndbok
Skjørsæter	Sveinung	Tollvesenet
Skomedal	Tor	Farmakologisk institutt, Avdeling for farmakologi, Universitetet i Oslo.
Skuland	Tonje	Folkehelseinstituttet
Skurtveit	Svetlana	Nasjonalt folkehelseinstitutt, Avdeling for legemiddelepidemiologi
Solberg	Rigmor	Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo
Solhaug	Anita	Veterinærinstituttet
Sollie	Selene Julie	Avdeling for farmakologi, Rikshospitalet
Staerk	Judith	NCMM/UiO
Stokke	Kjell Torgeir	Fürst Medisinsk Laboratorium
Swahn	Kristin	Giftinformasjonen, Helsedirektoratet
	Solberg	
Thiede	Bernd	The Biotechnology Centre of Oslo
Tollefsen	Knut Erik	NIVA
Totlandsdal	Annike	Mattilsynet
	Irene	
Tvete	Ingunn	Norsk Regnesentral
	Fride	
Ueland	Elisabeth	Molekylærbiologisk Institutt, Universitetet i Bergen
Voreland	Anette	Farmasøytisk Institutt, UiO
	Larsen	
Vethe	Nils Tore	Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Waade	Ragnhild	Diakonhjemmet Sykehus
	Birkeland	
Yancheva	Vesela	Department of Biology, UiO
Øiestad	Elisabeth	Folkehelseinstituttet
	Leere	
Øya	Elisabeth	FHI
Aamodt	Solveig	Klima- og forurensningsdirektoratet
Ånonsen	Kjersti	Farmasøytisk Institutt, Universitetet i Oslo
	Bergh	
Aas	Vigdis	Høgskolen i Oslo og Akershus

**Stipendmottakere 2013**

Nicolai Bach  
Mari Katrine Berg  
Annette Bernhard  
Tage Bratrud  
Hilde Fauskrud Chan  
Miriam Dahl  
Tina Elvestrand  
Lene Fredriksen  
Rebekka Sæter Gitlestrand  
Kari Guderud  
Maren Hoff  
Kristine Hole  
Elisabet Dahl Johansson  
Jenny Lund  
Pål Magnusson  
Lena Sareisian McAdam  
Neus Rodriguez-Sanchez  
Hanne Sandberg  
Elisabeth Ueland  
Anette Larsen Voreland  
Kjersti Bergh Ånonsen