

NSFT

Norsk Selskap for Farmakologi og Toksikologi

Norwegian Society of Pharmacology and Toxicology

c/o Department of Biology, University of Oslo, P.O.Box 1066 Blindern, N-0316 Oslo, Norway

Member of EPHAR IUPHAR EUROTOX IUTOX

www.nsft.net

Vintermøtet på Beitostølen

2010

Velkommen til NSFTs Vintermøte nr. 38

NSFTs Vintermøter har pågått siden 1973, det vil si at årets møte er nummer 38 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 2010 er det påmeldt 134 deltakere til møtet (ledsagere og barn ikke inkludert) og det er 35 inviterte foredragsholdere fordelt på 8 symposier. Tilsammen er det meldt inn 17 frie foredrag og 30 postere fordelt på basal farmakologi, klinisk farmakologi og toksikologi.

Styret i NSFT takker for året som har gått og håper at deltakerne får både faglig og sosialt påfyll på årets vintermøte.

*Vennlig hilsen
Styret*

Oversikt over styremedlemmer i NSFT

NSFTs hovedstyre

Leder: Hassan Khiabani

Sekretær: Vibeke Thrane

Kasserer: Laila Sortvik Nilssen

Styremedlem: Line Sverdrup

Representant for bedriftsmedlemmer: Benedikte Thunes Akre

Representanter fra seksjonsstyrene: Finn Olav Levy og Johan Øvrevik

Varamedlemmer: Gro Cecilie Havnen, Johnny Kvernstuen og Hedvig Nordeng

Seksjon for basal og klinisk farmakologi

Leder: Finn Olav Levy

Sekretær: Tone Westergren

Økonomiansvarlig: Knut Hjelmeland

Styremedlem: Espen Molden

Kontaktpersoner for seksjon for basal og klinisk farmakologi

Bergen: Bettina Riedel

Trondheim: Ola Dale

Tromsø: Thrina Loennechen

Seksjon for toksikologi

Leder: Johan Øvrevik

Styremedlem: Julie Tesdal Håland

Styremedlem: Inger-Lise Steffensen

Styremedlem: Roger Holten

Styremedlem: Hanne Jensen

Styremedlem: Christine Instanes

Styremedlem: Ketil Hylland

Varamedlemmer: Elisabet Øya

Kontaktpersoner for seksjon for toksikologi

Bergen: Anders Goksøyr

Trondheim: Åse Krøkje

Kristiansand: Hege Stubberud

Innholdsfortegnelse

Velkommen til NSFTs Vintermøte nr. 38.....	3
Oversikt over styremedlemmer i NSFT.....	3
Innholdsfortegnelse	4
NSFTs Vintermøter.....	7
Årsberetning NSFT 2009	9
Innkalling til generalforsamling i NSFT	12
Årsberetning 2009 Seksjon for basal og klinisk farmakologi.....	13
Innkalling til årsmøte i Seksjon for basal og klinisk farmakologi, NSFT	15
Årsberetning 2009 Seksjon for toksikologi.....	16
Innkalling til årsmøte i toksikologiseksjonen i NSFT.....	18
Program for vintermøtet.....	19
Hotelloversikt.....	28
INVITERTE FOREDRAG.....	29
IF1 EUs risikovurdering av kobber som industrikjemikalie	29
IF7 Kobber som plantevernmiddel, en utfordring å risikovurdere	30
IF8 Risikovurderinger av aktive stoffer under biociddirektivet - eksempler fra vurderingen av kobber	30
IF9 Kobber som bunnstoff: hvorfor så viktig?	31
IF13 Interaction between environmental stressors like POPs, MeHg and ionising radiation, causes and enhances developmental neurotoxic effects.....	32
IF14 POPs og Diabetes	33
IF15 Eksponering for dioksiner, PCB og PBDE blant høykonsumenter av fisk fra Mjøsa.....	33
IF16 Eksponering for perfluorerte komponenter i Norge.....	34
IF17 Hvordan blir arktiske sjøfugler påvirket av persistente organiske miljøgifter?	35
IF19 Reduced contaminant accumulation in Arctic seabirds due to climate change induced alterations in food web bioaccumulation	35
IF24 Rusmiddeltesting med fokus på prøvemedium.....	35
IF28 A role of AhR in lipid metabolism and for membrane rafts: Toxicological Implications	36
IF32 Genetikk og legemiddelproblemer: Erfaringer fra Psykofarmakologisk poliklinikk.....	37
FRIE FOREDRAG.....	39
Frie foredrag – toksikologi.....	39
FT1 Transcriptional effects of dispersed oil and water-soluble fractions of oil on glutathione S-transferases in Atlantic cod (<i>Gadus morhua</i> L.) larvae	39
FT2 Maternal diet affects accumulation of PBDE47 and PCB153 in murine offspring	40
FT3 Calprotectin (S100A8/S100A9) og myeloperoksidase: ko-regulatorer av dannelsen av reaktive oksygen-metabolitter (ROS).....	41
FT4 Kan man forutsi kroniske effekter av produsertvann på fisk ved bruk av tidlige markører?	42

FT5 Toxicogenomic evaluation of Atlantic cod (<i>Gadus morhua</i>) primary hepatocyte cell cultures exposed to BNF, PCDD and Cd	42
FT6 Development of methodology for alternative testing strategies for the assessment of the toxicological profile of nanoparticles used in medical diagnostics. NanoTEST – EC FP7 project.....	43
Frie foredrag – basal farmakologi	44
FBF1 Glem morfin! – 6-monoacetylmorfin medierer den umiddelbare heroinresponsen	44
FBF2 Farmakokinetikk av heroin i blod og hjerne i mus.....	45
FBF3 Cyclosporin A som hemmer av CYP3A4 og CYP3A5.....	46
FBF4 High field 7Tesla magnetic resonance imaging of the ex vivo perfused rat heart.....	46
FBF5 Pretreatment with morphine does not reduce the cardiotoxicity of doxorubicin in the rat.....	47
FBF6 Characterization of factors regulating β_2 -adrenoceptor-mediated contractility in human and rat left ventricle	48
Frie foredrag – klinisk farmakologi.....	49
FKF1 Increased frequency of <i>CYP2C9</i> variant alleles and homozygous <i>VKORC1*2B</i> carriers in warfarin-treated patients with excessive anticoagulation	49
FKF2 Mycophenolate pharmacodynamics is altered with time since transplantation	50
FKF3 Bruk av benzodiazepiner i Norge og risiko for overforbruk	51
FKF4 Molekylære responsmarkører for immundependende behandling hos transplanterte: etablering av en metode for farmakodynamisk monitorering av mTOR-hemmere.....	51
FKF5 Metforminutløst laktacidose – et økende problem?	52
POSTERE	54
Postere – toksikologi.....	55
TOX1 Endosulfan <i>in vitro</i> toxicity in Atlantic salmon hepatocytes obtained from fish fed either fish oil or vegetable oil.....	55
TOX2 Neurodevelopmental toxicity of PCB in murine offspring - methodological considerations	55
TOX3 Hvorfor er statiner toksiske for hepatocytter fra regnbueørret (<i>Oncorhynchus mykiss</i>)?	56
TOX4 Identification of differentially expressed proteins in liver of burbot (<i>Lota lota</i>) from Mjøsa, a lake with high levels of brominated flame retardants.....	57
TOX5 Is the EU exposure model for migration from FCM sufficiently protective?	58
TOX6 Effekter av miljøgifter på celler fra marine evertebrater.....	59
TOX7 Effects of DDE-analogues on Testicular Steroidogenesis in LH-Stimulated Primary Porcine Leydig Cells <i>In Vitro</i>	59
TOX8 Effects of DDE-analogues on Testicular Steroidogenesis in Primary Porcine Leydig Cells <i>In Vitro</i>	60
TOX9 Zebrafish as a model organism in the study of endocrine disrupters – comparison of effects in the ZF-L cell line and in liver of zebrafish.	61
TOX10 Life-threatening lactic acidosis in a patient using therapeutic doses of metformin and ACE-inhibitor.....	62
TOX11 Emerging contaminants and nuclear receptors - linking endocrine and metabolic disruption?	62
TOX12 Differential cytokine responses induced by plain and rhodamine-modified silica-nanoparticles in epithelial lung cells	63
TOX13 Gene expression profiling in prenatally-exposed mice to study the potential of selenium to ameliorate developmental methylmercury neurotoxicity.....	64
TOX14 Stoffblandinger: Verifisering av veiledninger og verktøy i REACH	65
TOX15 Effekter av miljøgifter på Torsk (<i>Gadus morhua</i>) i indre Oslofjord	65
TOX16 Fordeling og effekter av tre PAHer (naftalen, fenantren og benzo[a]pyren) i sebrafisk	66
TOX17 Kan fleirumeitta marine fetttsyrer påvirke metylkvikksølv-toksisitet i fisk?	67

Postere basal farmakologi.....	67
BF1 Increased G _i activity does not contribute to the reduced beta-adrenergic inotropic effect in failing rat ventricle but G _i acts as a tonic brake on basal adenylyl cyclase activity	67
BF2 NSAIDs down-regulate prostanoid EP2 receptor-stimulated cAMP accumulation in the colon carcinoma cell line HT29.....	68
BF3 Kartlegging av metabolismen til N-dealkylquetiapin.....	69
BF4 Etablering av dyremodell for farmakokinetiske studier av heroin	70
BF5 Cardiac tissue hypothyroidism and receptor functions in heart failure	71
BF6 Ciklosporin A, men ikke takrolimus, hemmer OATP1B1-mediert opptak av atorvastatin	71
BF7 FRET-based evidence for ligand-independent preassociation of 5-HT ₇ receptors with G _s	72
BF8 Molecular Modelling and Site-Directed Mutagenesis Reveal Essential Residues for 5-HT ₇ Receptor Binding	73
BF9 Characterization of antagonist-mediated down-regulation of 5-HT ₇ serotonin receptors	74
Postere klinisk farmakologi.....	75
KF1 Sikkerhet ved bruk av triptaner i svangerskapet	75
KF2 Gastrointestinal bleeding; is excessive platelet inhibition by antithrombotic drugs the crook?	76
KF3 ATP i <i>ex vivo</i> -aktiverte lymfocytter som potensiell markør på immundempende behandlingseffekt hos transplanterte	77
KF 4 Clinically relevant psychotropic drug interactions in nursing homes	77
KF5 Uttrykk av CYP3A4 og CYP3A5 i parrede prøver fra GI-traktus og lever fra overvektige personer. 78	78
Deltakerliste 2010	80
Stipendmottakere 2010	83

NSFTs Vintermøter

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

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

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

Helt problemfrie har imidlertid ikke vintermøtene vært. Bergens-farmakologene kunne fortelle om ekstremt vanskelige kjøreforhold over fjellet til Rauland på denne tiden av året. Dette var en av grunnene til at det 3. møtet ble lagt til Ustaoset. På Ustaoset hadde selskapet sine første inviterte foredragsholdere fra utlandet: professorene Jens Schou fra København og Erik Anggård fra Karolinska instituttet i Stockholm. 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 denne

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

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.



NORSK SELSKAP FOR FARMAKOLOGI OG TOKSIKOLOGI

Årsberetning NSFT 2009

1. Styrets sammensetning

Generalforsamlingen i NSFT ble holdt på Beito Høyfjellshotell den 24. januar 2009
 Sted for møtet: NSFTs Vintermøte 2009, Radisson SAS Resort Beito

Etter generalforsamlingen fikk styret følgende sammensetning:

Leder: Hassan Khiabani (gjenvolgt for 2009-2010)
 Kasserer: Laila Sortvik Nilssen (gjenvolgt for 2009-2010)
 Sekretær: Vibeke Thrane (2008-2009, ikke på valg)
 Styremedlem: Line Sverdrup (2008-2009, ikke på valg)

Vararepresentanter:

Gro Cecilie Havnen (gjenvolgt for 2009-2010)
 Johnny Kvernstuen (2008-2009, ikke på valg)
 Hedvig Nordeng (2008-2009, ikke på valg)

Seksjonene har utpekt følgende representanter til styret:

Toksikologi: Johan Øvrevik
 Klinisk farmakologi: Finn Olav Levy

Benedikte Thunes Akre har vervet som industriens representant til styret.

Valgkomité for 2009 (alle forlenget med 1 år):

Anders Åsberg (2008-2010)
 Jannike Mørch Andersen (2008-2010)
 Ketil Hylland (2007-2010)

Per Trygve Normann er ny revisor for selskapet for perioden 2009-2010.

2. Styrets arbeid

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

Styret har i perioden jobbet med:

- Organisering/forberedelser av Selskapets faglige virksomhet
- Organisering av styrets arbeid og møter
- Rekruttering av nye medlemmer
- Oppdatering av medlemsregister
- Finansiering av Selskapets aktiviteter

Planlegging og organisering av vintermøtet 2010.

3. Økonomi

Industrien støtter ikke lenger arrangementer på vintersportssteder og det er svært få farmasøytiske firmaer som fortsatt er bedriftsmedlemmer i selskapet. Dette har selvfølgelig hatt konsekvenser for NSFTs inntekter. Styret har valgt å heve deltageravgiften på vintermøtet, men opprettholde studentstipendene for vintermøtet 2010.

Styret har jobbet med andre løsninger for å hente inn støtte som å kreve avgift for stillingsannonser på foreningens hjemmesider, og vurderer å tillate firmalogoer på vår hjemmeside mot betaling. Brev er sendt til industrien med oppfordring til videre medlemskap og samarbeid.

Det har vært søkt støtte til faglige møter og foreningen ble tildelt kr. 10 000,- i støtte fra Det Norske Veritas (DNV) til høstmøtet og Poulssonutdelingen i toksikologi.

4. Faglig virksomhet

Vintermøtet ble holdt på Beito Høyfjellshotell 22. januar – 25. januar 2009.

I 2009 var det påmeldt 115 deltakere til møtet (ledsagere og barn ikke inkludert) og det var 30 inviterte foredragsholdere fordelt på 8 symposier.

Symposiene hadde følgende hovedtema:

- Antibiotika.
- Plantevernmidler
- Biologiske legemidler
- Kosmetikk
- Hvilken plass har antipsykotika i moderne psykiatri?
- Toksisitet og bivirkninger- vurdering og formidling
- Risk assessment and risk management of defense related hazardous compounds
- Blodtrykksmedisiner-hvilken medikamentgrupper er best?

Tema for kveldsnytt var: "Erfaringer fra dopingarbeid under OL i Beijing" og ble holdt av Professor Peter J Hammersbach.

Til sammen var det meldt inn 21 frie foredrag og 19 postere fordelt på basal farmakologi, klinisk farmakologi og toksikologi.

Vårmøter:

Seksjon for toksikologi arrangerte møte med tittel "Nye forbud mot dyreforsøk - Hvilke alternativer har vi?".

Seksjon for basal og klinisk farmakologi arrangerte vårmøte om astmabehandling.

Høstmøte:

Poulsson-medaljen for 2009 ble delt ut til Prof. Michael H. Depledge for hans betydelige bidrag innen flere felt av toksikologi, særlig mhp. brobygging mellom økotoksikologi og humantoksikologi. I den forbindelse holdt prisvinner (Prof. Michael H. Depledge) et foredrag (Poulsson-forelesning, "Human and environmental toxicology- two sides of the same coin?") tirsdag 8. desember 2009 for NSFT-medlemmer og andre interesserte.

Årets sopptur ble arrangert av toksikologiseksjonen

5. Medlemsregister/medlemstall

Foreningen har 408 medlemmer. Av disse har 100 stk. oppgitt tilhørighet til farmakologiseksjonen og 184 tilhørighet til toksikologiseksjonen, 72 personer har tilhørighet til begge seksjoner, mens 52 ikke har meldt tilhørighet til noen seksjon.

Det har vært jobbet med å oppdatere adresser i medlemsdatabasen, men det er fortsatt mange ikke funksjonelle adresser og mye utsendt post (vanlig brev og e-post) som kommer i retur. Det har vært oppfordret til oppdatering via foreningens hjemmeside og via personlige henvendelser via kolleger etc.

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

6. Toksikologen

Medlemsbladet "Toksikologen" ble sendt ut til samtlige medlemmer i juli og i oktober.

7. Registreringsordningen for toksikologer

Registreringsordning for toksikologer. Komiteen har bestått av: Marit Låg (leder), Christine Bjørge, Åse Krøkje, Anna Mehl, Johnny Kvernsturen, Ketil Hylland, Hubert Dirven (vararepr), Steinar Øvrebø (vararepr) og Espen Mariussen (vararepr).

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

Styret for 2009 takker for seg og ønsker det nye styret lykke til i det videre arbeidet.

Oslo, januar 2010

Hassan Zaré Khiabani (leder)
 Vibeke Thrane (sekretær)
 Laila Sortvik Nilssen (kasserer)
 Finn Olav Levy (leder seksjon for basal og klinisk farm.)
 Johan Øvrevik (leder seksjon for toksikologi)
 Line Sverdrup (styremedlem)
 Benedikte Thunes Akre (industrirepresentant)
 Gro Havnen (vara)
 Hedvig Nordeng (vara)
 Johnny Kvernstuen (vara)



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 generalforsamling i NSFT Beitostølen, 30. januar 2010, kl. 10:00

DAGSORDEN:

1. Konstituering av generalforsamlingen
 - a. Godkjenning av møteinnkalling og dagsorden
 - b. Valg av ordstyrer og referent
2. Årsberetningen for 2009. Gjennomgang ved sekretær Vibeke Thrane
3. NSFTs regnskap for 2009 og budsjett for 2010. Gjennomgang ved kasserer Laila Sortvik Nilsen.
4. Valg av
 - a. nytt styre
 - b. ny valgkomité
5. Eventuelt

NSFTs lover: <http://www.nsft.net/Om%20NSFT/nsftlover.htm>

Seksjonene avholder sine årsmøter lørdag 30. jan 2010 kl 09 00, samme sted.

Årsberetning 2009 Seksjon for basal og klinisk farmakologi

Det følgende er styrets beretning om aktiviteter i perioden fra 25. januar 2009 til 30. januar 2009. Årsberetningen legges fram for godkjenning på årsmøtet i Seksjon for basal og klinisk farmakologi på Beito 30. januar 2010.

Styret har hatt følgende sammensetning:

Leder: Finn Olav Levy
 Sekretær: Tone Westergren
 Økonomiansvarlig: Knut Hjelmeland
 Styremedlem: Espen Molden

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

Styret har i perioden hatt fortløpende kontakt via e-post og telefon om aktuelle saker, og ett styremøte. Seksjonen har i 2009 hatt 172 medlemmer. Av disse er 72 i tillegg medlem av Seksjon for toksikologi. Totalt registrerte medlemmer i NSFT er 408.

EPHAR

Det har ikke vært avholdt møte i EPHAR i 2009.

IUPHAR

Det har ikke vært avholdt møte i IUPHAR i 2009. Neste IUPHAR-møte er i København i 2010 ("WorldPharma 2010"). Finn Olav Levy er invitert foredragsholder.

Vårmøter 2009

Seksjonsstyret arrangerte vårmøte om astmabehandling tirsdag 12. mai 2009 kl. 11.00-15.45 i Auditorium 1 Grønt (B1.U013), Rikshospitalet. Finn Olav Levy hadde hovedansvaret for møtet, som ble arrangert i samarbeid med Norsk farmasøytisk selskap, Norsk forening for lungemedisin, Norsk forening for allergologi og immunpatologi og Norsk barnelegeforening. Møtet ble godt besøkt (ca. 70 tilhørere totalt), og hadde følgende program:

11.00-11.10 Velkommen v/Finn Olav Levy, leder i Seksjon for basal og klinisk farmakologi, NSFT

Del 1: Ordstyrer: Finn Olav Levy

11.10-11.40 Thoralf Christoffersen, Farmakologisk institutt, Universitetet i Oslo
 "Oversikt over astmamidlers virkningsmekanismer"

11.40-12.20 Petter Giæver, Lungemedisinsk avdeling, Rikshospitalet
 "KOLS og astma – to forskjellige sykdommer. Implikasjoner for behandling"

12.20-12.50 Kai-Håkon Carlsen, Barneklubben, Rikshospitalet
 "Behandling av astma hos barn"

12.50-13.30 Pause med rundstykker

Del 2: Ordstyrer: Tone Westergren

13.30-14.00 Kai-Håkon Carlsen, Barneklubben, Rikshospitalet

“Astma og idrett”

14.00-14.30 Karin C. Lødrup Carlsen, Barneavdelingen, Ullevål US

“Miljøpåvirkninger og astma – resultater fra miljø og barneastma-undersøkelsen”

14.30-15.00 Anders Østrem, Gransdalen legesenter, Oslo

“Behandling av astma i allmennpraksis – retningslinjer, praksis og konsekvenser av nye refusjonsregler”

15.00-15.20 Bjørg Nitterberg Sørensen, Statens legemiddelverk

“Om refusjonsregler for astma- og allergimedikamenter”

15.20-15.45 Diskusjon

Seksjonen var også medarrangør av Norsk Farmaceutisk Forenings vårmøte ”The Pharmaceutical Package”, som ble holdt tirsdag 2.juni 2009 kl 13.00-15.45 i Auditorium 2, Farmasøytisk institutt, Blindern, med følgende program:

13.00 Velkomst ved møteleder Rønnaug Larsen, daglig leder NFS

13.05-13.50 Hva er ”Pharmaceutical package”, og hvordan vil norske legemiddelmyndigheter og aktører bli berørt?

Gro Wesenberg, direktør i Statens legemiddelverk

13.50-14.10 Pause

14.10-14.40 Hvilke konsekvenser har dette for norsk legemiddelindustri?

Per Olav Kormeset, fung. adm. direktør, Legemiddelindustrien

14.40-15.05 Hvilke konsekvenser har dette for norsk apotekvesen?

Oddbjørn Tysnes, direktør for apotekpolitikk, Apotekforeningen

15.05-15.25 Hva synes brukerne?

Arnfinn Aarnes, rådgiver, Funksjonshemmedes Fellesorganisasjon

15.25-15.45 Spørsmålsrunde/avslutning

Vintermøtet 2010

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

Regnskap

Regnskapet for Seksjonen har i 2009 vært håndtert sammen med regnskapet for Selskapet som helhet. For en formell økonomisk oversikt henvises det derfor til NSFTs regnskap.

Avslutning

Seksjonsstyret for 2009 takker for seg og ønsker det nye styret lykke til med det videre arbeidet.

Tone Westergren
(Sekretær)

Espen Molden
(Styremedlem)

Knut Hjelmeland
(Økonomiansvarlig)

Finn Olav Levy
(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 basal og klinisk
farmakologi, NSFT
Beitostølen, 30. januar 2010, kl. 09:00**

DAGSORDEN:

6. Konstituering av årsmøtet
 - a. Godkjenning av møteinnkalling og dagsorden
 - b. Valg av ordstyrer og referent
7. Årsberetningen for seksjon for basal og klinisk farmakologi 2009
8. Godkjenning av budsjett for seksjon for basal og klinisk farmakologi
9. Valg av
 - a. nytt styre i seksjon for basal og klinisk farmakologi
 - b. ny valgkomité
10. Orienteringssaker
 - a. Vårmøte 2010
 - b. Poulssonforelesning/høstmøte 2010 i basal farmakologi
11. Eventuelt

Årsberetning 2009 Seksjon for toksikologi

Styret for toksikologiseksjonen i året 2009 har vært:

Johan Øvrevik (leder), Julie Tesdahl Håland (sekretær), Inger-Lise Steffensen (styremedlem), , Christine Instanes (styremedlem), Roger Holten (styremedlem), Hanne Jensen (styremedlem) og Ketil Hylland (styremedlem).

Varamedlemmer til styret: Anders Goksøyr, Elisabeth Øya

Kontaktmedlemmer: Åse Krøkje, Anders Goksøyr og Hege Stubberud

Redaksjonen i Toksikologen:

Silje Røysland, Elisabeth Øya, Silja Meier, Eirin Sva Stomperudhaugen og Jørgen Stenersen

Valgkomiteen: Vibeke Thrane og Steinar Øvrebø

Styret har i perioden avholdt 5 styremøter. Deler av styrets arbeid er forøvrig utført via e-post.

Årsmøte 2009: Årsmøtet for toksikologiseksjonen ble avholdt på vintermøtet på Beito januar 2009. Vintermøtet ble arrangert for 37. gang med 115 aktive deltagere.

Medlemstall 2009: Seksjon for toksikologi hadde ved årsskiftet 256 medlemmer. Av disse er 72 også medlemmer i Seksjon for basal og klinisk farmakologi.

Vår møte 12.05.09: Seksjonsstyret arrangerte møte med tittel “Nye forbud mot dyreforsøk - Hvilke alternativer har vi?”. Møtet ble avholdt på Folkehelseinstituttet med 6 ulike innlegg over 3 timer. Følgende foredragsholdere bidro: Hans Jørgen Talberg (Mattilsynet), Marit Kopangen (SFT), Adrian Smith (Norecopa), Birgitte Lindeman (FHI), Adam Lilicrap (NIVA), Knut Erik Tollefsen (NIVA). Rundt 70-80 personer deltok på møtet.

Sopptur 16.09.09: Tradisjonen tro arrangerte seksjonen guidet sopptur med Oliver Smith fra Norsk sopp- og nyttevekstforbund. Turen ble i år arrangert på Bygdøy. Ca 10 personer møtte opp.

Poulssonseminar 08.12.09: Årets Poulssonmedalje ble utdelt til Professor Michael H. Depledge (Peninsula Medical School, UK). Depledge er første økotoksikolog som mottar Poulssonprisen. I anledning Poulsson-forelesningen arrangerte seksjonen seminaret “Human and environmental toxicology – two sides of the same coin?” med totalt 6 innlegg (inkl. Poulssonforelesningen), fordelt på 4 timer. Følgende foredragsholdere bidro: Michael H. Depledge (Poulsson lecturer), Anders Goksøyr (UiB), Gunnar Brunborg (FHI), Erik Ropstad (NVH), Augustine Arukwe (NTNU), Ketil Hylland (UiO/NIVA). Rundt 40-50 personer deltok på møtet.

Vintermøtet 2010: Gjennom høsten arbeidet seksjonen sammen med toksikologer utenfor styret for å få fram symposier til årets vintermøte.

Annet:

Seksjon for toksikologi mottok i 2007 en gave på Kr. 100.000,- fra DIOXIN 2006 møtet i Oslo. Formålet med donasjonen var å “heve det faglige nivået innen forskning og utdanning på toksikologiske aspekter av organiske miljøgifter...”. Seksjon for toksikologi har i år vedtatt å

bruke en del av disse midlene til å arrangere et utvidet symposium om organiske miljøgifter på NSFTs vintermøte i 2010. Seksjonsstyret har videre innvilget en søknad fra det 3. Nasjonale Miljøtoksikologi Symposiet (NETS) v/ Anders Goksøyr, om støtte på inntil 20.000 for å hente foredragsholdere til møtet som i arrangeres i Bergen i 2010.

Styret i Toksikologiseksjonen i NSFT har valgt å være representert i SABIMA (Samarbeidsrådet for biologisk mangfold), vår representant i SABIMA har vært Jon Birger Aarnes, SFT

NSFT's internettside fungerer som en informasjonskanal til medlemmene og informasjon om aktuelle stillinger, kurs, møter og stipender legges ut der.

Registreringsordning for toksikologer. Komiteen har bestått av: Marit Låg (leder), Christine Bjørge, Åse Krøkje, Anna Mehl, Johnny Kvernsturen, Ketil Hylland, Hubert Dirven (vararepr), Steinar Øvrebø (vararepr) og Espen Mariussen (vararepr). Det er i dag ingen klare statutter for hvor lang periode komitémedlemmene velges for. Det ble foreslått at medlemmene skal sitte i 3 år, og at 1/3 av medlemmene (2 medlemmer + 1 vara) er på valg hvert år. Forslaget vil bli lagt frem på årets generalforsamling, og ordningen tenkes å innføres formelt fra og med neste generalforsamling under vintermøtet i 2011.

Oslo, januar 2010

Styret i toksikologiseksjonen NSFT

Innkalling til årsmøte i toksikologiseksjonen i NSFT Beitostølen 30. januar 2010, kl. 09:00

Saksliste:

12. Konstituering av årsmøtet
 - a. Godkjenning av møteinnkalling og dagsorden
 - b. Valg av ordstyrer og referent

13. Årsberetningen for toksikologiseksjonen 2009

14. Valg av
 - a. nytt styre i toksikologiseksjonen
 - b. redaksjonsmedlemmer til toksikologen
 - c. ny valgkomité

15. Registreringsordningen for Eurotox-godkjente toksikologer
 - a. Bedømmelseskomiteen består per i dag av 6 medlemmer og 3 møtende vararepresentanter. Det er fremmet forslag fra komiteen om å omgjøre møtende vararepresentanter til faste komitémedlemmer.
 - b. Det er ingen klare statutter for hvor lang periode komitémedlemmene velges for. Etter samråd med komiteen foreslår styret at medlemmene skal sitte i 3 år, og at 1/3 av medlemmene er på valg hvert år. Denne ordningen foreslås innført fra og med neste generalforsamling, under vintermøtet i 2011.
 - c. Registreringsordningen går med overskudd. Komiteen foreslår at avgift ved førstegangsregistrering senkes fra Kr. 750,- til kr. 500,-
 - d. Offentliggjøring av årets registreringer og re-registreringer

16. Eventuelt
 - a. Informasjonsvirksomhet. Hva kan vi gjøre for å bli mer synlige?

Program

Torsdag 28. januar	
13:00-15:00	Lunsj
15:00-15:10	Velkommen v/ NSFT BEITOHALLEN
Nanoteknologi – relevans for farmakologi og toksikologi <i>Møteleder: Johan Øvrevik</i> BEITOHALLEN	
15:10-15:30	Nanoencapsulation process in medicine Juan Yang SINTEF
15:30-15:55	Uptake of metal-based nanoparticles into cells and their induction of changes in normal cellular transport Tore Geir Iversen Radiumhospitalet
15:55-16:20	Regulation of radiosensitivity of cancer cells by nanoparticles Petras Juzenas Radiumhospitalet
16:20-16:30	Kaffe
16:30-16:55	Carcinogenicity and genotoxicity of nanomaterials Håkan Wallin Forskningscenter for Arbejdsmiljø, København
16:55-17:20	Nanoparticles in the environment – Mobility and ecotoxicological effects Erik Joner Bioforsk

Kaffe			
Toksikologi Cu – biocid, plantevernmiddel og industrikjemikalium. Naturlig forekommende, men uproblematisk...?" <i>Møteleder: Roger Holten</i> <p style="text-align: right;">BITIHORN</p>		Seksjon for basal og klinisk farmakologi Nye prinsipper i reseptorfarmakologi: <i>Møteleder: Jan-Bjørn Osnes</i> <p style="text-align: right;">BEITOHALLEN</p>	
17:40 - 18:00	EUs risikovurdering av kobber som industrikjemikalie Torsten Källqvist NIVA	17:40 - 18:10	Redefinisjon av reseptor-blokkere Kjetil Wessel Andressen Farmakologisk institutt, UiO
18:00 - 18:20	Kopper som plantevernmiddel, en utfordring å risikovurdere Roger Holten Mattilsynet		
18:20 - 18:40	Erfaringer med faglige vurderinger av aktive stoffer under biociddirektivet - med eksempler fra vurderingen av kobber Christian Dons / Solveig Åmodt ,SFT	18:10 - 18:35	Allosterisk modulering av reseptorfunksjoner Finn Olav Levy Farmakologisk institutt, UiO
18:40 - 19:00	Kobber som bunnstoff: hvorfor så viktig? Johnny Kvernstuen ,Jotun	18:35 - 19:00	Paradoks farmakologi Jan-Bjørn Osnes Farmakologisk institutt, UiO
19:30	Velkomstdrink		

20:00	Middag		
22:00	<i>Kveldsnytt</i>		BITIHORN
Forskningens dilemma: Når hypotesen ikke stemmer Jan-Bjørn Osnes (Farmakologisk institutt, UiO)			
Fredag 29. januar			
12:30-14:00	Lunsj		
Seksjon for toksikologi Organiske miljøgifter Møteleder: Inger-Lise Steffensen Folkehelseinstituttet BITIHORN		Seksjon for basal og klinisk farmakologi Antitrombotiske legemidler – spennende nyvinninger Møteleder: Åsmund Reikvam, Farmakologisk institutt BEITOHALLEN	
14:00 - 14:35	Interaction between environmental stressors like POPs, MeHg and ionising radiation, causes and enhances developmental neurotoxic effects (holdes på svensk) Per Eriksson, Evolutionsbiologiskt centrum, Uppsala Univ.		14:00 - 14:05 14:05 - 14:30
		Innledning: Åsmund Reikvam, Institutt for farmakoterapi, UiO	
		Bør det gjøres CYP- og VCORC-genotyping ved behandling med warfarin? Per Wiik Johansen, Avdeling for klinisk farmakologi, Oslo universitetssykehus Ullevål	

14:35 - 15:10	POPs og diabetes Lars Rylander Medicinska fakulteten, Lunds Universitetet	14:30 - 15:05	Nye koagulasjonshemmere under utprøving – virkningsmekanismer og kliniske resultater. Vil de gjøre warfarin overflødig? Post. doc. Anders Dahm, Hematologisk avdeling, Oslo universitetssykehus Ullevål
15:10 - 15:30	Eksponering for dioksiner, PCB og PBDE blant høykonsumenter av fisk fra Mjøsa Helle K. Knutsen Folkehelseinstituttet	15:05 - 15:30	Diskusjon/paneldebatt Reikvam, Wiik Johansen, Dahm
Kaffe			
Organiske miljøgifter fortsetter		Frie foredrag 1	
	Toksikologi <i>Møteleder:</i> Inger-Lise Steffensen BITIHORN 1		Basal farmakologi <i>Møteleder:</i> Kjetil Wessel Andressen BEITOHALLEN
16:00 - 16:30	Eksponering for perfluorerte komponenter i Norge Line Småstuen Haug Folkehelseinstituttet	16:00 - 16:15	Glem morfin! – 6- monoacetylmorfin medierer den umiddelbare heroinresponsen Andersen JM et al.
16:30 - 16:50	Hvordan blir arktiske sjøfugler påvirket av persistente organiske miljøgifter? Jan Ove Bustnes Norsk institutt for naturforskning - NINA	16:15 - 16:30	Farmakokinetikk av heroin i blod og hjerne i mus. Boix F et al.

16:50 - 17:10	Fate and dynamics of hexabromocyclododecane (HBCD) in marine ecosystems Espen Mariussen Norsk institutt for luftforskning - NILU	16:30 - 16:45	Cyclosporin A som hemmer av CYP3A4 og CYP3A5 Ohm IK et al.
17:10 - 17:30	Reduced contaminant accumulation in Arctic seabirds due to climate change induced alterations in food web bioaccumulation Katrine Borgå Norsk institutt for vannforskning - NIVA	16:45 - 17:00	High field 7Tesla magnetic resonance imaging of the ex vivo perfused rat heart Drange-Hole L et al.
		17:00 - 17:15	Pretreatment with morphine does not reduce the cardiotoxicity of doxorubicin in the rat Drange-Hole L et al.
17:30 - 18:00	Effekter av POPs <i>in vivo</i> og <i>in vitro</i> Erik Ropstad Norges veterinærhøgskole	17:15 - 17:30	Characterization of factors regulating β_2-adrenoceptor-mediated contractility in human and rat left ventricle Hussain R et al.

Mulighet for kjøp av drikke under postersesjonen

Postervisning

18:00 - 19:30	Toksikologi <i>Møteleder:</i> Espen Mariussen	Basal farmakologi <i>Møteleder:</i> Laila Sortvik Nilssen	Kliniskfarmakologi <i>Møteleder:</i> Espen Molden
	KONFERANSEAVD.	BEITOHALLEN	BEITOHALLEN

20:00

Middag

Lørdag 30. januar

Generalforsamling			
09:00 - 10:00	Seksjon for toksikologi årsmøte BITIHORN	09:00 - 10:00	Seksjon for basal og klinisk farmakologi årsmøte BESSEGGEN
10:00 - 11:00	NSFT generalforsamling		BITIHORN
12:30-14:00		Lunsj	
Rusmidler – farmakologi og toksikologi <i>Møteleder: Vibeke Thrane</i> BEITOHALLEN			
14:00-14:30	Trender og nye stoffer Maren Strand, Folkehelseinstituttet		
14:30-14:50	Rusmiddeltesting med fokus på prøvemedium Mimmi Stokke OpdalOslo universitetssykehus, Ullevål		
14:50-15:10	GHB - kort vei fra rus til sykehus Toralf Fosen Avdeling for medisinsk biokjemi og klinisk farmakologi Oslo Universitetssykehus, Ullevål		
15:10-15:40	Behandling av rusmisbrukere i LAR Berit Nordstrand LAR-Midt Norge		
Kaffe			

Frie foredrag 2			
Toksikologi <i>Møteleder: Ketil Hylland</i>		Klinisk farmakologi <i>Møteleder: Hedvig Nordeng</i>	
BITIHORN		BEITOHALLEN	
16:00 - 16:12	Transcriptional effects of dispersed oil and water-soluble fractions of oil on glutathione S-transferases in Atlantic cod (<i>Gadus morhua</i> L.) larvae <i>Olsvik PA et al.</i>	16:00 - 16:15	Increased frequency of CYP2C9 variant alleles and homozygous VKORC1*2B carriers in warfarin-treated patients with excessive anticoagulation <i>Molden E et al.</i>
16:12 - 16:24	Maternal diet affects accumulation of PBDE47 and PCB153 in murine offspring <i>Haave M et al.</i>	16:15 - 16:30	Mycophenolate pharmacodynamics is altered with time since transplantation <i>Bremer S et al.</i>
16:24 - 16:36	Calprotectin (S100A8/S100A9) og myeloperoksidase: ko-regulatorer av dannelsen av reaktive oksygenmetabolitter (ROS) <i>Bøyum A et al.</i>	16:30 - 16:45	Bruk av benzodiazepiner i Norge og risiko for overforbruk <i>Lindquist T et al.</i>
16:36 - 16:48	Kan man forutsi kroniske effekter av produsertvann på fisk ved bruk av tidlige markører? <i>Holth TF, Hylland K</i>	16:45 - 17:00	Molekylære responsmarkører for immundempende behandling hos transplanterte: etablering av en metode for farmakodynamisk monitorering av mTOR-hemmere <i>Larsen R et al.</i>

16:48 - 17:00	Toxicogenomic evaluation of Atlantic cod (<i>Gadus morhua</i>) primary hepatocyte cell cultures exposed to BNF, PCDD and Cd <i>Søfteland L et al.</i>	17:00 - 17:15	Metforminutløst laktacidose – et økende problem? Holstad T, Madsen S
17:00 - 17:12	Development of methodology for alternative testing strategies for the assessment of the toxicological profile of nanoparticles used in medical diagnostics. NanoTEST – EC FP7 project. <i>Fjellsbo LM et al.</i>		
Kaffe			
Toksikologi Aryl hydrokarbonreseptor - Nye roller for gammel travet <i>Møteleder:</i> Jørn A. Holme BITIHORN		Seksjon for basal og klinisk farmakologi Terapistyring <i>Møteleder:</i> BEITOHALLEN	
17:30 - 18:00	New functions of the Ah-receptor and its physiological ligands in the skin Agneta Rannug Karolinska Institutet	17:30 - 17:40	Introduksjon v/ Per Wiik Johansen Avdeling for klinisk farmakologi, Oslo universitetssykehus Ullevål
18:00 - 18:20	A role of AhR in lipid metabolism and for membrane rafts: Toxicological Implications Xavier Teklpi Universitetet i Rennes/Statens arbeidsmiljø institutt	17:40 - 18:05	Hvilke farmakokinetiske parametre trenger man for TDM Stein Bergan Avdeling for farmakologi, Oslo universitetssykehus og Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo

18:20 - 18:40	AhR, Calcium and NF-κB: New partners of importance for cytokine regulation and inflammation in the lung? Johan Øvrevik Folkehelseinstituttet	18:05 - 18:30	Genetikk og legemiddelproblemer: Erfaringer fra Psykofarmakologisk poliklinikk Dag K. Solberg Psykofarmakologisk avdeling, Diakonhjemmet Sykehus
18:40 - 19:00	Ecotoxicological concept of AhR-ER interactions in retrospect: What has really changed? Agustine Arukwe NTNU	18:30 - 18:55	Farmakokinetiske populasjonsmodeller og bruken i klinikken Anders Åsberg Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo
20:00	Festmiddag		
Søndag 31. januar			
08:00-12:00	Brunsj		

Hotelloversikt

Første gang en er på Beitostølen høyfjellshotell (Radisson SAS Resort Beitostølen) kan det være vanskelig å vite 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 frem gjennom glasshallen. Her finner du rommene Bitihorn og Besseggen.

INVITERTE FOREDRAG

IF1 EUs risikovurdering av kobber som industrikjemikalie

KÄLLQVIST T.

Norsk institutt for vannforskning – Niva.

torsten.kallqvist@niva.no

Som et ledd i EUs program for risikovurdering av industrikjemikalier er det gjennomført en risikovurdering av kobber og kobberforbindelser. Arbeidet som ble utført av kopperindustriens bransjeorganisasjon med Italia som rapportørland ble fullført i 2008. Presentasjonen tar for seg risikovurderingene av akvatisk miljø (ferskvann og kystnære havområder).

Risikovurderingen ble gjort i henhold til EUs retningslinjer som er beskrevet i ”Technical Guidelines Document” (TGD), men risikovurderinger av metaller byr på utfordringer som krever modifiseringer av enkelte metoder i forhold til hvordan de benyttes på antropogene organiske kjemikalier. Dette skyldes bl.a. at metaller er naturlig forekommende elementer og at mange (inkludert kobber) er essensielle stoffer. Videre er det nødvendig å ta hensyn til at metallenes biologiske tilgjengelighet påvirkes av en rekke abiotiske faktorer i miljøet.

Prinsippet for vurdering av miljørisiko er at beregnede eller målte eksponeringskonsentrasjoner (”Predicted Environmental Concentration”- PEC) sammenlignes med en antatt ”nulleffekt-konsentrasjon” (”Predicted No Effect Concentration” – PNEC). Risikokvoter (PEC/PNEC) beregnes for ulike lokale og regionale scenarier. For kobber eksisterer en omfattende datamateriale om konsentrasjoner i miljøet og målte konsentrasjoner er derfor benyttet for å beregne PEC. Når større dataserier er tilgjengelige en 90-prosentiler benyttet som PEC.

PNEC beregnes på grunnlag av resultater av effektstudier på ulike organismer som er representative for det aktuelle miljø. Toksiske effekter av kobber på akvatiske organismer er grundig undersøkt og det er funnet pålitelige kroniske NOEC-verdier for 27 ferskvannsorganismer. Biologiske ligand-modeller er utviklet for å normalisere disse NOEC-verdiene til bestemte abiotiske forhold (hardhet, pH og organisk karbon) og distribusjonen av NOEC-verdier er analysert statistisk for ulike vannkvaliteter. 5-prosentilen fra NOEC-distribusjonen blir benyttet som PNEC for det aktuelle abiotisk scenariet. Fem ulike abiotiske scenarier som er representative for Europeiske regioner gir PNEC fra 7.8-27.2 µg Cu/l. Ved risikokarakteriseringen er spesifikke PNEC-verdier beregnet for hver lokalitet som det foreligger data for (Cu-konsentrasjon og abiotiske faktorer) og fordelingen av risikokvoter analysert statistisk. Resultatet av risikokarakteriseringen er at kobber ikke representerer noen regional risiko, men lokale overskridelser av PNEC er påvist i enkelte lokaliteter som følge av lokale utslipp og/eller spesielt spesielt ømfintlige vannkvaliteter.

For marint pelagisk miljø er PNEC beregnet på grunnlag av kroniske NOEC-verdier for 24 arter. Effekten av kobber er avhengig av konsentrasjonen av løst organisk karbon (DOC) i sjøvann og det er foretatt en normalisering av NOEC-verdiene til et typisk DOC-nivå i kystnært sjøvann (2 mg/l). Analyse av distribusjonen av NOEC-verdier gir 5-prosentilen 5.2 µg Cu/l. På grunn av at det mangler gode modelløkosystemtester som kan understøtte denne verdien er det foreslått å benytte en usikkerhetsfaktor på 2 slik at PNEC blir 2.6 µg/l i sjøvann med 2 mg DOC/l. Eksponeringskonsentrasjonen i kystfarvann er beregnet fra målinger i ulike land. 90

prosentilene fra 5 land varierer fra 0.8-2.7 µg/l. Medianen av disse verdiene er 1.1 µg/l som er lavere enn den beregnede PNEC-verdien.

IF7 Kobber som plantevernmiddel, en utfordring å risikovurdere

HOLTEN R.

Mattilsynet

Kobber er godkjent som plantevernmiddel i Norge og blir brukt som soppmiddel i frukttrær, bærbusker, juletreproduksjon, pyntegrønt og i snittblomster. I 2004 - 2009 er det i snitt blitt omsatt ca 3500 kg kobber hvert år til bruk som plantevernmiddel. Metaller brytes ikke ned på samme måte som organiske forbindelser og det som tilføres naturen kommer i tillegg til det som allerede er der fra før og man får altså nødvendigvis en akkumulering ved bruk over tid. Kobber, om aldri så naturlig, er vist å kunne være ekstremt akutt giftig for akvatiske organismer og det er også mistanker om kroniske effekter på både meitemark og fugl. Det er ingen tvil om at de iboende egenskapene er svært uheldige, men spørsmålet er om de aktuelle organismene vil eksponeres i en sånn grad at effekter vil oppstå. Man må altså gjøre en vurdering av hvilken form av kobberet organismene eksponeres for i ulike miljøer og i hvilke konsentrasjoner de påvirkes. For å estimere miljøeksponering av plantevernmidler brukes det bl.a. internasjonalt aksepterte eksponeringsmodeller, men problemet er at disse er tilpasset organiske og ikke uorganiske forbindelser. Eksponeringsvurderingene og dermed risikovurderingene blir i slike tilfeller en stor utfordring. Kobber ble godkjent i EU i april 2009, med kun innendørs til bruk i tomater som såkalt "safe use". EFSA har i sin risikovurdering ikke kunnet komme fram til en konklusjon vedrørende risikoen ved bruk i andre kulturer. Videre ble kobber kun godkjent i 7 år, mot normalt 10 år. I Norge ble kobber godkjent for 5 nye år i 2007. I dette foredraget skal deler av miljøvurderingen som ligger til grunn for disse vedtakene oppsummeres.

IF8 Risikovurderinger av aktive stoffer under biociddirektivet - eksempler fra vurderingen av kobber

AAMODT S, DONNS CH

*Klima- og forurensningsdirektoratet (tidl. SFT), Postboks 8100 Dep, 0032 OSLO
solveig.aamodt@klif.no*

Biocidprodukter skal bekjempe eller forhindre virkninger av skadelige organismer. Produktene og de aktive stoffene som inngår i dem, reguleres gjennom biociddirektivet (98/8/EF), i Norge implementert gjennom biocidforskriften. Biociddirektivet definerer 23 typer biocidprodukter. Noen eksempler er desinfeksjonsmidler, treimpregneringsmidler, rottemidler, insektmidler og bunnstoff til båter. Hovedhensikten med direktivet er å harmonisere reguleringen av biocidaktive stoffer og biocidprodukter i EU/EØS, og gjennom dette både å øke beskyttelsen av menneskers helse og det ytre miljø og å forenkle handelen av biocidprodukter mellom de ulike EU-/EØS-landene.

Aktive stoffer godkjennes på fellesskapsnivå (EU/EØS). Direktivets vedlegg 1 er en "positivliste" over aktive stoffer som er tillatt i EU/EØS for spesifikke bruksområder. Et aktivt stoff kan kun oppføres i vedlegg 1 hvis det har vært gjennom en risikovurdering hvor fellesskapet har konkludert med at det ikke er uakseptable helse- og/eller miljørisikoer tilknyttet

bruken. Det pågår nå et risikovurderingsprogram som omfatter de stoffene industrien har søkt om å bruke i biocidprodukter i EU/EØS i tiden fremover (mellom 300 og 350 aktive stoffer, mange vurderes for flere bruksområder/produkttyper). Ansvar for å utføre risikovurderingene er fordelt mellom landene i EU/EØS. Risikovurderingsprogrammet er delt inn i faser, hvor første fase startet i 2004 med risikovurdering av rottemidler og trebeskyttelsesmidler. Fase to startet i 2006 og omfattet bl.a. insektmidler. Siden disse produkttypene ligger først i løypa, er det også disse risikovurderingene som har kommet lengst – noen er også fullført. I dag er 30 stoffer ferdig risikovurdert og ført opp i direktivets vedlegg 1, alle tilhører en av disse tre produkttypene. Det tar omkring 4-5 år å fullføre en risikovurdering av et stoff for et bestemt bruksområde, og prosessen involverer mye kontakt med både søker (industri), eksterne fagekspert og biocidmyndighetene i de andre landene. Det antas at risikovurderingsprogrammet vil være ferdig rundt år 2014.

Norge, ved Klima- og forurensningsdirektoratet, har ansvaret for risikovurderingen av et rottemiddel, et trebeskyttelsesmiddel, et bunnstoff, to konserveringsmidler og to desinfeksjonsmidler.

Frankrike har ansvaret for å risikovurdere kobber som biocid. Bruksområdene de vurderer er trebeskyttelse, bunnstoff, konservering og desinfeksjon. Ingen av vurderingene er ferdige ennå. Det er imidlertid vurderingen av kobber som trebeskyttelsesmiddel som har kommet lengst, og Frankrikes utkast til risikovurderingsrapport har blitt diskutert på flere EU-møter. Det har etter nokså mye diskusjon, bl.a. om bruk av usikkerhetsfaktorer (AF) og om det i det hele tatt er mulig å være sikker nok til å bruke en AF på 1 for å beregne PNEC-verdier på miljøsidene, blitt bestemt at man i stor grad skal harmonisere biocidrisikovurderingen med den foreliggende risikovurderinga av kobber som industrijemikalie.

IF9 Kobber som bunnstoff: hvorfor så viktig?

KVERNSTUEN J.

Jotun

Jotun er nr 2 i verden på leveranser av skipsmaling, og er en av verdens ledende innen FoU når det gjelder bunnstoff.

Groe på skip medfører økt friksjon, økt drivstofforbruk, økte kostnader, økte CO₂-utslipp, redusert manøvrerbarhet og økt fare for ulykker, samt risiko for spredning av endemiske arter.

Biocidfrie bunnstoffer finnes, men er å betrakte som nisjeprodukter da disse stiller krav til hastighet, voyage-tid og relativt hyppig rengjøring.

Kobber er blitt benyttet som middel mot begroing på skip i over 500 år, og er et effektivt begroingshindrende stoff. Kobberionene som frigis er de som forhindrer groe. Disse danner raskt mindre farlige komplekser i sjøvann. Kobberet i bunnstoff kommer fra resirkulert Cu. Tilførsel av kobber til sjøvann grunnet bruk av kobberholdige bunnstoff er svært liten sammenlignet med naturlig tilførsel av kobber fra elver. Selv om kobber har en noe begrenset effekt mot alger så er kobber et bredspektret biocid. Stoffet er svært godt undersøkt med hensyn på effektivitet, samt mulig risiko for helse og miljø i flere land. Risikoen er funnet å være

akseptabel.

Kobber utgjør ryggraden i bunnstoff, og vil gjøre det i uoverskuelig fremtid.

IF13 Interaction between environmental stressors like POPs, MeHg and ionising radiation, causes and enhances developmental neurotoxic effects

ERIKSSON P.

Department of Environmental Toxicology, Uppsala University, Sweden

per.eriksson@ebc.uu.se

Today there is a need to integrate different environmental agents, multiple stressors, which might act synergistically to exacerbate developmental toxic effects. We are indirectly or directly exposed to persistent environmental toxicants as well as to ionising radiation (IR). Neurological disorders and diseases are rarely unidimensional or unifactorial. Even those whose etiologies seem closely linked to genetic predispositions tend to be the product of multiple and intertwined risk factors, of which chemicals and IR exposure are important components.

Foetuses and neonates are known to be high-risk groups for exposure to toxic agents. Several epidemiological studies indicate that exposure to environmental agents, including IR, during early human development can have deleterious effects on cognitive development in childhood. By using the mouse as an animal model we can study the effect of a single toxic agent administered directly to the neonatal animal during different stages of the rapid brain growth (BGS). This animal model also allows us to isolate the effects of certain environmental agents, combination of environmental stressors and also to specify certain issues that can be difficult to solve in traditional developmental toxicity tests and also in epidemiological studies.

We have reported that low-dose exposure of neonatal mice, during the “BGS”, to environmental toxic agents (e.g. PCBs, BFRs, PFCs) and known neurotoxic agents (nicotine, organophosphorous compounds (OP)) can lead to disruption of the adult brain and to increased susceptibility to toxic agents at adult age. Several of these toxicants can also interact and enhance developmental neurotoxic effects. Recently, we have seen that neonatal exposure to external gamma-radiation affects cognitive functions in mice and also that IR can interact with environmental chemicals such as methyl mercury (MeHg) and BFRs (PBDEs). The effects are induced when the exposure occurs during a critical phase of neonatal brain development. Of special concern is that the effects after co-exposure to IR and MeHg significantly enhance the developmental neurotoxic effects at doses where neither MeHg nor the radiation caused any developmental defects.

The neurotoxic effects are manifested as defective spontaneous behaviour, impaired learning and memory, and modified cognitive function. These changes, together with changes in the cholinergic system are induced during a defined critical period of the BGS in neonatal mouse when also proteins that are important for normal neuronal development can be affected. Recently, we have also seen that agents known to affect the cholinergic system in neonates and adults can cause increased levels of the protein tau, a diagnostic marker for Alzheimer's diseases.

IF14 POPs og Diabetes

LARS RYLANDER

Avdelningen för arbets- och miljömedicin, Lunds universitet, SE-221 85 Lund, Sverige

E-post: lars.rylander@med.lu.se

(abstraktet är skrivet på svenska)

Diabetes är inte en sjukdom utan består av flera olika sjukdomstillstånd där typ 1 diabetes och typ 2 diabetes är de vanligaste. I Sverige, med en population på ca 9 miljoner invånare, finns det idag över 350 000 människor med diabetes. Nittio procent av dessa har typ 2 diabetes.

Vid typ 1 diabetes slutar bukspottkörteln (pankreas) att producera insulin p.g.a. en autoimmun process där kroppen angriper och förstör betacellerna i bukspottkörteln, och sjukdomen måste behandlas med insulin.

Typ 2 diabetes kallades förr för åldersdiabetes och förekommer främst bland äldre människor. Personer med typ 2 diabetes lider av insulinbrist av varierande grad kombinerat med insulinresistens. Det senare innebär ett motstånd mot insulinets verkningar.

Incidensen har ökat över tiden för såväl typ 1 som typ 2 diabetes. För bägge formerna har långlivade klororganiska miljögifter (på engelska "Persistent Organochlorine Pollutants", POPs), såsom PCB, DDT och dioxiner, föreslagits som en tänkbar riskfaktor. Det finns dock endast någon enstaka studie gällande typ 2 diabetes där POP-nivåerna analyserats innan sjukdomen diagnostiserades. Och när det gäller typ 1 diabetes finns det inga studier som har mätt POP-nivåerna under fosterperioden.

Vi har med utgångspunkt från biobanker i södra Sverige, vilka innehåller sparade serumprover, genomfört två fall-kontrollstudier. En med avseende på typ 1 diabetes där vi analyserade POPs i sparade maternella serumprover från tidig graviditet. Studien innehöll 150 fall (barn som efter utvecklat typ 1 diabetes) och motsvarande antal kontroller (dvs barn som inte utvecklat typ 1 diabetes). Den andra studien genomfördes inom en kohort bestående av kvinnor från Lundaregionen vars ålder var mellan 50 och 59 år vid basundersökningen. Studien innehöll 371 fall (dvs kvinnor som efter basundersökningen fått diagnosen typ 2 diabetes) och motsvarande antal kontrollkvinnor (dvs kvinnor som inte fått diagnosen typ 2 diabetes efter basundersökningen). Som biomarkörer för POPs analyserades i bägge studierna serumkoncentrationer av 2,2',4,4',5,5'-hexaklorbifenyl (PCB153) och 1,1-diklor-2,2-bis(*p*-klorfenyl)-etylen (*p,p'*-DDE).

Vid NSTF-mötet i Beitostølen, Norge, i januari 2010 kommer resultaten från våra två sydsvenska studier att presenteras.

IF15 Eksponering for dioksiner, PCB og PBDE blant høykonsumenter av fisk fra Mjøsa

Helle K. Knutsen, Folkehelseinstituttet

Fisken i Mjøsa, Norges største innsjø, er kontaminert med bromerte flammehemmere (PBDE) og PCB. Til tross for at det er kontaminering med PBDE som har fått størst oppmerksomhet de siste årene, er det innholdet av PCB som er grunnlag for at Mattilsynet fraråder høyt konsum av stor ørret fra Mjøsa. En gruppe av 66 høykonsumenter av Mjøsfisk er deltakere i Mjøsfiskstudien. Fra disse er det samlet inn detaljerte data om totalt kosthold, konsum av fisk fra Mjøsa, samt blod- og urinprøver. Blodanalysene viste at de har høyere konsentrasjon av PBDE sammenliknet med andre grupper i Norge (Thomsen et al 2008, Knutsen et al 2008).

Siden deltakerne i denne studien ikke har fulgt kostholdsrådene fra Mattilsynet er det grunn til å anta at disse kan være blant de i Norge som har høyest eksponering for både PCB og PBDE fra kosten. Nå er blodprøvene også analysert for dioksiner og PCB, og inntaket fra kosten beregnet. Resultatene er sammenhelt med PCB-eksponering i andre grupper i Norge (H.E. Kvalem et al 2009).

Resultatene tyder ikke på at høykonsumenter av Mjøs fisk har vesentlig høyere PCB-eksponering enn grupper i befolkningen med høyt sjømatkonsum. Sammensetningen av PCB-kongenere i blod var ulikt i kvinner og menn, og påvirket av røyking, til tross for at kongenersammensetningen i kosten var lik i disse gruppene. Korrelasjonen mellom beregnet kostinntak og blodkonsentrasjon var høyere for menn enn for kvinner.

Selv om kostinntaket av PBDE mengdemessig langt overskygger kostinntaket av PCB, har PBDE-innholdet i blod ikke bygget seg opp tilsvarende som for PCB. I blod er det derfor PCB som mengdemessig overskygger konsentrasjonen av PBDE blant høykonsumenter av fisk fra Mjøsa.

Referanser:

Knutsen HK, Kvalem HE, Thomsen C, Frøshaug M, Haugen M, Becher G, Alexander J, Meltzer HM. *Mol Nutr Food Res.* 2008 Feb;52(2):217-27

Kvalem HE, Knutsen HK, Thomsen C, Haugen M, Stigum, H, Brantsæter, AL, Frøshaug, M, Lohmann, N, Pöpke, O, Becher, G, Alexander, J and Meltzer, HM. *Mol. Nutr. Food Res.* 2009, 53, 1–14

Thomsen C, Knutsen HK, Liane VH, Frøshaug M, Kvalem HE, Haugen M, Meltzer HM, Alexander J, Becher G. *Mol Nutr Food Res.* 2008 Feb;52(2):228-37.

IF16 Eksponering for perfluorerte komponenter i Norge

HAUG LS, THOMSEN C, BECHER G

Nasjonalt Folkehelseinstitutt, Postboks 4404 Nydalen, 0403 Oslo. Line.smastuen.haug@fhi.no

Perfluorerte alkylstoffer (PFC) er en gruppe antropogene kjemikalier med et stort spekter av fysikalsk-kjemiske egenskaper og bruksområder. Stoffene har blitt brukt blant annet i brannslukningsmidler, som impregnering i tekstiler, i teflonbelegg, i maling og matvareinnpakning. Noen av disse stoffene har blitt produsert og brukt i 50 år, men først etter utviklingen av tilstrekkelig følsomme analysemetoder ble miljøanalyser mulig. Flere PFC er tungt nedbrytbare, bioakkumulerer og har vist seg å være spredt over alt i miljøet inkludert i mennesker. Perfluorooktansulfonat (PFOS), den hyppigst forekommende PFC, påvises ofte i konsentrasjoner på nivå med klorerte miljøgifter som PCB og DDT. I dyreforsøk har disse stoffene vist å kunne gi effekter på lever, immunsystem og utvikling samt at de kan ha hormoneffekter. For mer kjente miljøgifter som polyklorerte bifenyler (PCB) og dioksiner vet vi at vi får i oss omtrent 90 % av det vi eksponeres for via maten, særlig gjennom fet fisk, men dette er ikke nødvendigvis tilfelle for PFC.

Vi har utviklet sensitive og pålitelige metoder for bestemmelse av PFC i humant serum og plasma, samt i morsmelk. Disse metodene har så langt blitt benyttet til å undersøke tidstrender for PFC i serum, sammenheng mellom konsum av fisk og PFC nivå i serum, nivå av PFC i blodet til norske mødre og sammenheng med kosthold og amming, forholdet mellom PFC nivå i

blod og morsmelk, samt overgangen av PFC fra mors blod til navlestrengsblod. Dette gir et godt grunnlag for beskrive PFC-eksponeringen for ulike befolkningsgrupper i Norge.

IF17 Hvordan blir arktiske sjøfugler påvirket av persistente organiske miljøgifter?

JAN OVE BUSTNES

Norsk institutt for naturforskning - NINA

Det har lenge vært kjent at enkelte sjøfuglarter i Arktis har uforholdsmessig høye nivåer av persistente klororganiske miljøgifter som PCB og DDE, men først i de siste ti årene har man undersøkt hvilke effekter dette kan ha. Siden slutten av 1990-tallet har man arbeidet med polarmåke på Svalbard, særlig på Bjørnøya, og gjennom ulike studier funnet sammenhenger mellom miljøgiftbelastning og effekter på cellenivå, immunsystem, hormoner, adferd, reproduksjon og overlevelse. I tillegg er det vist at kombinasjoner av naturlig stress, for eksempel sykdom og høyt energiforbruk, og miljøgifter, gir større effekter på reproduksjon enn miljøgifter alene. Disse studiene tyder på at miljøgifter som ble forbudt for 30-40 år siden fremdeles har betydelige subletale effekter arktiske sjøfugler, og at mulige fremtidig miljøforandringer kan øke deres effektspotensial.

IF19 Reduced contaminant accumulation in Arctic seabirds due to climate change induced alterations in food web bioaccumulation

KATRINE BORGÅ,^{*,†} TUOMO M. SALORANTA,[†] ANDERS RUUS[†]

[†] *Norwegian Institute for Water Research, Gaustadalléen 21, 0349 Oslo, Norway*

Climate change (CC) is expected to alter environmental distribution of contaminants and their bioaccumulation in organisms. This alteration is related to changes in transport, partitioning, carbon pathways and bioaccumulation process rates. The magnitude and direction of these changes and resulting overall bioaccumulation in the food web is not known. In the present study the aim is to quantify the effect of CC, represented by increased temperature and primary production, on bioavailable contaminant concentration and bioaccumulation process rates in biota, and the resulting effect on bioaccumulation of organic contaminants, with seabirds as endpoints. To assess the effect of CC on bioaccumulation, we applied a bioaccumulation model and focussed on the pelagic marine food web of the Arctic, as CC is expected to occur fastest in the Polar Regions, and with largest magnitude. By defining two future climate scenarios, the effect of CC on the model parameters and processes, and further on the net bioaccumulation were quantified. Overall, the simulation results show that the predicted future CC with increased temperature and increased primary production reduces the bioaccumulation of organic contaminants in the Arctic marine food web, with magnitude of reduction increasing with lipid solubility and trophic level (thus highest alteration in seabirds).

IF24 Rusmiddeltesting med fokus på prøvemedium

Mimi Stokke Opdal, Seksjon for klinisk farmakologi, Avdeling for farmakologi, Oslo Universitetssykehus, Kirkeveien (Ullevål), mist@uus.no

Problemstilling: Indikasjon for rusmiddeltesting bør avgjøre valg av prøvemedium. I Helse Sør-Øst er det dannet et nettverk i klinisk farmakologi. Omkring

70 % av LAR pasientene tilhører vår region. Med bakgrunn i nettverksarbeidet gis en vurdering om valg av prøvemedium ved rusmiddeltesting.

Metode: Analysetall fra rusmiddeltesting i urin fra 2008 mottatt fra ulike helseforetak i tidligere Helse Øst. Usystematisk artikkel søk i PubMed om rusmiddeltesting i alternative medier.

Resultater: Det utføres et stort antall rusmiddelanalyser i vår region. Testingen foregår i urin ved immunologisk metode med rask svarrespons. Nye alternative medier er spytt, hår, svette og fingeravtrykk. Ved spørsmål om grad av effekt bør fortsatt serum eller eventuelt spytt vurderes som prøvemedium. Det må imidlertid presiseres at den fri fraksjon av rusmiddel ikke alltid er den samme i spytt som i blod. Ved spørsmål om inntak er urin, spytt, hår, svette, fingeravtrykk eller serum mulige alternativer. Det er ulike tidsvinduer for påvisning av rusmidler i de ulike medier. Spytt har enkel prøvetaking og kort tidsvindu for påvisning. Konsentrasjonen av rusmiddel som for eksempel benzodiazepiner er lavere i spytt enn urin, og krever analysemetode med høy sensitivitet som for eksempel kromatografi. Håranalyser kan si noe om inntak av rusmidler tilbake i tid, men ingenting om nylige inntak. Måling av rusmidler i svette og fingeravtrykk er foreløpig lite utbredt.

Konklusjon: De fleste sykehuslaboratorier analyserer rusmidler i urin ved immunologisk metode. Ingen av sykehuslaboratoriene i vår region utfører analyser i spytt og hår. Spyttnalyser med enkel prøvetaking og bedre ivaretagelse av pasienthensyn kan være et alternativ ved rusmiddelkontroll av LAR pasienter, men krever hyppig prøvetaking og kromatografisk metode. Hvilket medium man i fremtiden skal velge avhenger av faglige, praktiske og økonomiske forhold.

IF28 A role of AhR in lipid metabolism and for membrane rafts: Toxicological Implications

X. Tekpli¹, M. Gorrial, L. Huc¹, E. Rivedal², M. Rissel¹, N.E. Landvik⁴, O. Sergent¹, D. Catheline³, V. Rioux³, P. Legrand³, G. Baffet¹, M.-T. Dimanche-Boitre¹, J.A Holme⁴, D. Lagadic-Gossmann¹.

¹EA 4427 SeRAIC, Equipe labellisée Ligue contre le Cancer, Université de Rennes 1, IFR 140, Rennes; ² Department of Cancer Prevention Institute for Cancer research, The Norwegian Radium Hospital, Montebello, N-0310 Oslo, Norway; ³Laboratoire de Biochimie, INRA-Agrocampus Rennes, Rennes; ⁴Division of Environmental Medicine, Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway.

An established role for the AhR in the metabolism of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) such as benzo[*a*]pyrene (B[*a*]P) and halogenated dioxins demonstrate mechanistically how certain classes of hazardous chemicals exert their toxic effects. Recent studies showed that AhR may also modulate the expression of genes involved in cholesterol and fatty acid synthesis. In this way, AhR may also change composition and integrity of the cell membranes. Accordingly, we here present a role for AhR in the lipid composition of membrane rafts and elucidated some toxicological implications.

Our previous works have suggested primordial role of the plasma membrane, more specifically the membrane fluidity, in B[*a*]P-induced apoptosis. The plasma membrane has various microstructures that are important for its function, including the presence of cholesterol-rich-microdomains (CRM, lipid rafts). By analysing CRM from rat liver F258 epithelial cells using immunofluorescence, lipid analysis, RT-PCR and western blotting, we found that B[*a*]P induced re-organization of membrane CRM *via* cholesterol depletion and fatty acid composition changes. The depletion of cholesterol was caused by down-regulation of 3-hydroxy-3-

methylglutaryl-CoA reductase (HMGCR), as a result of B[a]P-induced AhR binding and H₂O₂ formation. Intracellular pH measurements suggest that the B[a]P effects on lipid rafts plays a critical role in B[a]P-induced alkalization observed during the early phase of apoptosis. Our data provide evidence that B[a]P via AhR binding and H₂O₂ formation change the plasma membrane microstructure, thereby enhancing apoptosis (Tekpli et al., TAAP 2009).

In mouse hepatoma Hepa1c1c7 cells, our results showed that B[a]P increased gap junctional intercellular communication (GJIC) *via* translocation of Cx43 (the main protein of gap junctions) from Golgi apparatus and lipid rafts into gap junction plaques. These changes were correlated with a reduced level of cholesterol, and a following disruption of lipid rafts. Interestingly, inhibition of B[a]P-induced-GJIC by chlordane or small interference RNA directed against Cx43 enhanced apoptosis in Hepa1c1c7 cells. Thus, it is suggested that B[a]P could induce transfer of cell survival signal or dilute cell death signal through GJIC; and that the enhanced GJIC might be linked to an B[a]P-induced membrane remodelling (Tekpli et al., TAAP 2009).

IF32 Genetikk og legemiddelproblemer: Erfaringer fra Psykofarmakologisk poliklinikk

SOLBERG DK, HASLEMO T, MOLDEN E, REFSUM H

Psykofarmakologisk avdeling, Diakonhjemmet Sykehus, Pb 85 Vinderen, 0319 Oslo

dag.solberg@diakonsyk.no

Legemiddelbivirkninger er utbredt, både i somatisk og psykiatrisk medisin. Rundt 1/3 av innlagte ved tyske psykiatriske avdelinger hadde ubehagelige bivirkninger, og for mer enn 10 % førte ubehagelige bivirkninger til at legemiddelregimene måtte endres (1). Tverrfaglig oppfølging av pasienter utskrevet fra psykiatriske avdelinger har tidligere vært vist å gi et bedre forløp (2). Genetisk testing av pasientenes evne til legemiddelomsetning er også vist å kunne gi en mer effektiv behandling (3;4).

Psykofarmakologisk avdeling ved Diakonhjemmet Sykehus startet i 2008 Psykofarmakologisk poliklinikk (PFP), i første omgang som et forprosjekt og fra 1. januar 2009 på permanent basis. Poliklinikken tar i mot pasienter etter henvisning fra psykiatere eller allmennpraktikere. Henvisningene er basert på problemstillinger knyttet til mangelfull effekt, bivirkninger og/eller interaksjoner. I en tverrfaglig vurdering av lege (psykiater/klinisk farmakolog) og farmasøyt legges det spesiell vekt på pasientens sykehistorie og legemiddelanamnese. Videre gjøres det gentesting av cytokrom P450 (CYP)-mutasjoner når det vurderes som relevant i forhold til legemidlene som pasienten anvender, evt. også serumkonsentrasjonsmålinger av aktuelle psykofarmaka. Basert på prøvesvar og en farmakologisk dybdevurdering av potensielle legemiddel-relaterte problemer formidles konkrete råd om videre behandling og oppfølging til behandelende lege i en rapport.

Frem til 1. januar 2010 har 75 pasienter blitt henvist og vurdert ved poliklinikken. En sammenfatning av pasientmaterialet viser blant annet:

1. Økt forekomst av CYP-mutasjoner blant pasientene som henvises til PFP sammenlignet med normalbefolkningen.
2. Betydelig forekomst av interaksjoner med klinisk betydning
3. Hyppig bruk av naturlegemidler med potensiell betydning på legemiddelomsetning

Referanser:

1. Grohmann R, Hippus H, Helmchen H, et al. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37: Suppl
2. Puschner B, Steffen S, Gaebel W. *BMC Health Serv Res* 2008; 8:152: 152
3. Hiemke C. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 258 Suppl 1:21-7: 21-7
4. Ingelman-Sundberg M, Sim SC, Gomez A, et al. *Pharmacol Ther* 2007; 116: 496-526

FRIE FOREDRAG

FBF = Basal farmakologi
 FKF = Klinisk farmakologi
 FT = Toksikologi

De frie foredragene er på 12 minutter hver, hvorav 10 minutter er til foredraget og 5 minutter er til spørsmål og diskusjon. Møteledere av frie foredrag i toksikologi er Ketil Hylland. Frie foredrag i klinisk farmakologi ledes av Espen Molden. Møteleder for frie foredrag i basal farmakologi er Kjetil Wessel Andressen.

NSFTs pris for beste frie foredrag 2010

I 2007 ble det opprettet en pris til beste foredragsholder innen respektive fagområde. En priskomite vil vurdere alle bidrag og finne en vinner innen hvert fag. Hver vinner får tildelt en vandreplakett under festmiddagen lørdag 30. januar. Priskomiteen består av: Toksikologi: Ragna Hetland og Steinar Øvrebø; Basal farmakologi: Dagny Sandnes; Klinisk farmakologi: Thor Hilberg

Prisvinnere fra 2009 var:

Basal farmakologi: Hilde Eikemo, Farmakologisk institutt, UiO
Klinisk farmakologi: Rune Amundsen, Farmasøytisk institutt, UiO
Toksikologi: Heidi Uppstad, STAMI

Frie foredrag – toksikologi

FT1 Transcriptional effects of dispersed oil and water-soluble fractions of oil on glutathione S-transferases in Atlantic cod (*Gadus morhua* L.) larvae

OLSVIK PA^{1*}, NORDTUG T², ALTIN D³, LIE KK¹, HANSEN BH²

¹National Institute of Nutrition and Seafood Research, N-5817 Bergen, ²SINTEF, Materials and Chemistry, Marine Environmental Technology, N-7465 Trondheim, ³Biotrix, N-7022 Trondheim *corresponding author: pal.olsvik@nifes.no

Background

Oil exploration and production in the Atlantic Ocean move northwards towards more sensitive areas like the Lofoten/Vesterålen area and the Arctic regions. Because of this there is a fundamental need to understand what potential effects oil may have on different sentinel species, especially fish larvae which are expected to be particularly vulnerable to dispersed oil. As little is known about the quantitative effect of oil droplets, safety factors are often used in models to cover the uncertainty. For larvae of the Atlantic cod (*Gadus morhua*), one of the ecological most important North Atlantic fish species, very little is known about the levels to which dispersed oil causes narcosis, growth effects and death.

Methods

Water-soluble fractions of oil contain components known to induce glutathione S-transferases (GSTs), one of the major classes of phase II detoxifying enzymes present in essentially all eukaryotic organisms. In this study, the transcriptional responses of six GSTs were assessed in early larvae (17±3 DPH) of Atlantic cod exposed to dispersed and water-soluble fraction (WSF)

of oil. In order to assess the responses in oil-exposed larvae, the transcriptional levels of six GST family members (GST pi, GST mu, GST omega, GST theta, GST zeta and GST kappa) were quantified in pooled whole-larvae samples.

Results

When Atlantic cod larvae were exposed to WSF oil solution (25% for 4 days), expression of *gstm1* and *gstol* was significantly increased, whereas no differences in *gst* expression were observed in larvae exposed to a similar concentration of dispersed oil. The study suggest that although the oil clearly had severe negative effects on the larvae (i.e. dose-dependent lethality), only minor effects on GST transcription could be observed using RNA obtained from pooled whole-larvae homogenates.

Conclusions

The results indicate that the mRNA expression of these important detoxification enzymes is only moderately inducible at such an early developmental stage reflecting relatively low tolerance of cod larvae to dispersed oil; alternatively that using whole-larvae homogenates may have masked tissue-specific mRNA induction.

FT2 Maternal diet affects accumulation of PBDE47 and PCB153 in murine offspring

HAAVE M, BERNHARD A, FOLVEN KI, LUNDEBYE AK

National Institute of Nutrition and Seafood Research (NIFES), p.o Box 2029, 5004 Bergen
mha@nifes.no

Introduction- Seafood is a source of nutrients that are important for a normal development of the human brain. However, seafood is also the primary source of Polybrominated Diphenyl Ethers (PBDEs) and Polychlorinated Biphenyls (PCBs) in consumers. Consumption advice to the public is particularly important for vulnerable consumers, and should be based on scientific knowledge. Interestingly, micronutrients may reduce the toxicity of environmental contaminants, and fish oils have also been shown to reduce accumulation of hexachlorobenzene¹ and increase the antioxidant capacity in rat livers². This study aimed to elucidate the relationship between dietary composition, and the accumulation and transfer of the environmentally relevant PBDE47 and PCB153 in mice.

Methods- Female Balb-c/A were exposed during mating, gestation and lactation via the diet to control, low dose (ca 6µg/kg feed of PBDE47 or PCB153) and high dose (ca 2000 µgPBDE47/kg feed or 1500µgPCB153/kg feed). Male Balb-c/A was paired equivalent doses of PCB and PBDE in two different diets. Energetically equivalent diets contained protein and fat from either casein sodium salt and soybean oil (casein diet) or experimentally reared “clean” salmon (fish diet). Tissues were analyzed for PCB and PBDE by GC/MS, with method adjustment for the high doses.

Results- For both trials the exposure to the highest doses did not affect the litter size, bodyweight or feed intake among the dams. Accumulation of PBDE47 in the pup liver, dorsal fat and brain reflected the maternal intake. There were no significant differences in PBDE or PCB accumulation in the dam-livers among comparable groups. For the high doses, pup tissue PBDE47 concentrations were generally lower with a fish- than a casein diet. Similarly, PCB levels were lower in pups in the fish high dose group than the casein high dose group. The ratio of PBDE in pups compared to their mothers was significantly lower in the fish diet groups than the casein diet groups. The same was found for PCB in the high dose groups. Accumulation of PCB in the pup dorsal fat showed no differences between fish and casein groups. Comparing accumulation of PCB and PBDE in pups, PCB accumulated in high dose groups to a mean of

50.8 nmol/g fat, whereas PBDE accumulated to a maximum of 18.2 nmol/g fat after the same molar exposure.

There were no differences in accumulation among males exposed to fish or casein diets after pairfeeding.

Conclusion- Findings from our studies indicate that the dietary source of protein and fat may affect the accumulation and maternal transfer of PBDEs and PCBs to murine offspring during gestation and lactation. The accumulation patterns seem to differ between maternally exposed pups and adult males. PCB accumulates to a greater extent than PBDE after similar exposure.

- 1) Umegaki K and Ikegami S, 1998, J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo), 44(2):301-311
- 2) Ko YJ, Lii CK, Ou CC, Liu JY, Lin WL, Chen HW, 2000, J Agric Food Chem, 48(9): 4144-4150

FT3 Calprotectin (S100A8/S100A9) og myeloperoksidase: ko-regulatorer av dannelsen av reaktive oksygen-metabolitter (ROS)

BØYUM A^{1,4}, SKREDE KK^{1, †}, MYHRE O¹, TENNFJORD VA¹, NEURAUTER CG², TOLLESHAUG H³, KNUDSEN E⁴, OPSTAD PK¹, BJØRÅS M², BENESTAD HB⁴.

¹Forsvarets forskningsinstitutt, avd. Beskyttelse, 2027 Kjeller. E-post: Oddvar.Myhre@ffi.no;

²Institutt for medisinsk biologi, Rikshospitalet, 0027 Oslo; ³GE Healthcare A/S, Nycoveien 2, 0485 Oslo; ⁴Avdeling for fysiologi, Institutt for medisinske basalfag, Universitetet i Oslo; †deceased.

Problemstilling

Inflammatoriske mediatorer stimulerer produksjon av reaktive oksygen metabolitter (ROS: O₂⁻, H₂O₂, OH⁻) i polymorfonukleære neutrofile granulocytter (PMN). HOCl er viktig i mikrobeforsvar og dannes av myeloperoksidase i PMN, og kan detekteres i et chemiluminescence-assay.

Metode

Luminol-chemiluminescence ble målt som relative lysverdier i et luminometer (Luminoskan, Thermo LabSystems, Helsinki, Finland), med 96-brønner (White Cliniplate, Thermo Fisher Scientific, Vantaa-Finland).

Resultater og konklusjoner

Vi har vist at calprotectin (S100A8/A9), som det finnes rikelig av i PMN-cytosol, også stimulerer dannelse av chemiluminescence som respons på H₂O₂ i et cellefritt system, noe som ikke er vist tidligere. Myeloperoksidase og calprotectin virket synergistisk. Calprotectin-indusert chemiluminescence økte, mens myeloperoksidase-stimulert chemiluminescence gikk ned ved pH > 7.5. For myeloperoksidase var NaCl nødvendig for chemiluminescence, men ikke for calprotectin. 4-hydroksy-benzosyre, som binder OH⁻, fjernet nesten calprotectin-stimulert chemiluminescence, men økte myeloperoksidase-aktiviteten moderat. Kombinasjonen av nativt calprotectin, eller rekombinante S100A8/A9 proteiner, med NaOCl medførte en markant økning i chemiluminescence. NaOCl kan være den synergistiske lenken mellom myeloperoksidase og calprotectin. Ved høyere konsentrasjoner av S100A9 forsvant denne stimuleringen, noe som kan forklares ved en switch fra pro-oksidant til anti-oksidant funksjon. Vi foreslår at OH⁻ er den dominerende ROS produsert av calprotectin, en funksjon som ikke er beskrevet tidligere.

FT4 Kan man forutsi kroniske effekter av produsertvann på fisk ved bruk av tidlige markører?

HOLTH TF, HYLLAND K

Biologisk Institutt, Universitetet i Oslo, PB 1066 Blindern, 0316 Oslo. E-post:

t.f.holth@bio.uio.no

Når produsertvann, et biprodukt fra utvinningen av olje, slippes ut til sjøen fortynnes dette betydelig, noe som har ført til usikkerhet tilknyttet eventuelle effekter på vannlevende organismer. I dette prosjektet (Predfish; NFR 164419) ble to fiskearter, sebrafisk (*Danio rerio*) og torsk (*Gadus morhua*), eksponert for syntetisk produsertvann i to forskjellige miljørelevante doser. En av dosene ble i tillegg pulset for å simulere et variabelt utslipp. Det var ønskelig å undersøke hvorvidt tidlige effekter i genekspressjon, biokjemi eller fysiologi kunne forutsi kroniske effekter tilknyttet populasjonsrelevante endepunkter. Det var også et mål å karakterisere metoder benyttet innen miljøovervåking. Resultatene viste at lave nivåer av produsertvann kan påvirke modningen av egg og også gi DNA skader (addukter). Slike effekter ble observert i torsk, men ikke i sebrafisk. Noen responser, slik som redusert membranstabilitet, ble tidlig synlige men utviklet seg ikke over tid. Andre responser økte tidlig for så å gå tilbake til kontrollnivået (cytochrom P4501A aktivitet), eller de økte gradvis gjennom hele perioden (DNA addukter). Utviklingen av slike effekter over tid vil være avgjørende for valg av markører innen miljøovervåking. Det ble også identifisert differensielt uttrykte gener i flere funksjonelle kategorier som potensielt kan relateres til effekter observert i fisken.

FT5 Toxicogenomic evaluation of Atlantic cod (*Gadus morhua*) primary hepatocyte cell cultures exposed to BNF, PCDD and Cd

LIV SØFTELAND^{1*}, ELISABETH HOLEN¹ AND PÅL A. OLSVIK¹

¹National Institute of Nutrition and Seafood Research, PO Box 2029 Nordnes, N-5817 Bergen, Norway. *Corresponding author lso@nifes.no

Aim: Fish primary hepatocyte cultures are commonly used for toxicological assessment of contaminants. So far no one has described a protocol on how to use Atlantic cod hepatocytes in bioassays. In this work we describe an experiment in which we were able to isolate intact liver cells from mature individuals.

Method: Hepatic cytochrome P450 1A (CYP1A) expression in the isolated cells was evaluated with *in situ* hybridization after intraperitoneal injection with the strong CYP1A inducer β -naphthoflavone (BNF). Cod hepatocytes were further exposed to 1,2,3,7,8- polychlorinated dibenzo-*p*-dioxin (PCDD) and cadmium (Cd). Transcriptional responses of 10 genes were quantified (CYP1A, metallothionein (MT), aryl hydrocarbon receptor 2 (AhR2), UDP-glucuronosyltransferase (UGT), glutathione S-transferase (GST), vitellogenin B (VTGB), hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1), heme oxygenase 1 (HO-1), transferrin, glutathione peroxidase (GPx) and heat shock protein 70 (HSP70)).

Results: Immunohistochemistry evaluation clearly showed elevated CYP1A mRNA expression in primary hepatocytes isolated from BNF-exposed fish. The transcriptional results showed that PCDD exposure resulted in a 311-fold upregulation of CYP1A and Cd a 1.82-fold increase of MT. Unexpectedly, AhR2 and UGT mRNA levels were not significantly upregulated in PCDD exposed cod hepatocytes. HO-1 and transferrin showed a dose-dependent transcriptional response to Cd exposure. Cd appears to act as an endocrine disrupting metal in exposed primary Atlantic cod hepatocytes.

Conclusion: This study demonstrates the use of Atlantic cod primary hepatocyte cultures in toxicological research.

FT6 Development of methodology for alternative testing strategies for the assessment of the toxicological profile of nanoparticles used in medical diagnostics. NanoTEST – EC FP7 project.

FJELLSBO LM, DUSINSKA M, TRAN L, JUILLERAT-JEANNERET L, MARANO F, BOLAND S, SAUNDERS M, WHELAN M, HOUSIADAS C, VOLKOVOVA K, TULINSKA J, SEBEKOVA K, KNUDSEN L, CASTELL JV, VILA M, GOMBAU L, POJANA G, MARCOMINI A

NILU – Norsk institutt for luftforskning. Instituttveien 18, 2007 Kjeller, Oslo

Email: lbf@nilu.no

Introduction: The unique properties of nanoparticles (NP) whilst likely benefit many aspects of our life, are also the cause of concern over inadequate toxicological assessment of their possible impact on human health. The area of nanomedicine brings humans into direct contact with NP and it is essential for both public confidence and the nanotech companies that appropriate risk assessments are undertaken in relation to health and safety. The NanoTEST project (www.nanotest-fp7.eu) addresses these requirements in relation to the toxicological profile of NPs used in medical diagnostics.

Method: The overall aim of this project is to develop alternative testing strategies and high-throughput toxicity-testing protocols using *in vitro* and *in silico* methods which are essential for detailed risk assessment. NanoTEST specifically aims to: a) carry out a detailed characterization of selected NPs to define main describing physicochemical properties, b) study specific and nonspecific interactions of NP with molecules, cells and organs and develop *in vitro* methods which can identify the toxicological potential of NPs, c) validate *in vitro* findings in short-term experimental ethically approved *in vivo* models, d) perform both Structure-Activity modeling and physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) modeling of NP, e) adapt the most advanced and promising assays for high-throughput automated systems and to prepare for validation by the European Centre for the Validation of Alternative Methods (ECVAM). The common database will be developed and available for all partners and used for NP characterization, *in vitro*, *in silico* (QSAR, PBPK modeling) and *in vivo* assays.

Result and conclusion: Development of *in vitro* models using cell lines and cells from several different organs is in progress together with optimizing protocols for biomarkers of oxidative stress, inflammation, immunotoxicity, cellular toxicity and genotoxicity. While providing a complete toxicity profile of these NPs by using different biomarkers and endpoints we aim to develop appropriate testing strategies for future toxicity testing of NPs. Results so far indicate several methods as good candidates for addressing specific toxicity of NPs.

Supported by EC FP7 [Health-2007-1.3-4], Contract no: 201335.

Frie foredrag – basal farmakologi

FBF1 Glem morfin! – 6-monoacetylmorfin medierer den umiddelbare heroinresponsen

ANDERSEN JM, RIPEL Å, BOIX F, NORMANN PT, MØRLAND J

jannike.morch.andersen@fhi.no, Nasjonalt folkehelseinstitutt, Postboks 4404 Nydalen, 0403 Oslo

Innledning: Heroin er det mest potente og brukte opioidet i verden, til tross for at stoffet binder seg dårlig til opioidreseptorer og metaboliseres nesten umiddelbart til 6-monoacetylmorfin (6MAM) som metaboliseres videre til morfin. Det er derfor sannsynlig at heroin virker som et pro-drug, hvor effektene medieres av en eller flere av metabolittene. Morfin har vært ansett å være den viktigste aktive metabolitten etter heroineksponering og har derfor blitt brukt som heroinsurrogat i mange studier, til tross for at 6MAM er til stede før morfin, er farmakologisk aktivt og binder seg noe bedre til μ -opioidreseptorer sammenliknet med morfin. For å undersøke bidraget fra heroin og heroins ulike metabolitter med hensyn til atferdseffekter, har vi sammenliknet stimuleringen av lokomotorisk aktivitet i mus induert av heroin og de ulike metabolittene med deres farmakokinetiske profil i hjernen.

Metode: To ekvimolare doser (5 og 15 $\mu\text{mol/kg}$) heroin, 6MAM eller morfin ble gitt sc til C57BL/6J-Bom mus. Musene ble enten a) plassert i et aktivitetskammer hvor deres lokomotoriske aktivitet ble fulgt i 5 timer, eller b) avlivet ved ulike tidspunkter etter injeksjon for uttak av hjerne. Konsentrasjonene av heroin, 6MAM, morfin og morfinglukuronidene i hjernevev ble analysert med LC-MSMS.

Resultater: Den lokomotorisk aktiviteten til musene induert av heroin og 6MAM, var signifikant høyere sammenliknet med ekvimolare doser morfin. Det var ingen forskjeller mellom heroin og 6MAM i den totale responsen.

Heroin kunne detekteres i hjernevev etter injeksjon av stoffet, men nivåene var for lave og tilstedeværelsen for kortvarig til å kunne være ansvarlig for den observerte atferdsresponsen.

Konsentrasjonen av 6MAM i hjernen økte kort tid etter injeksjon av både heroin og 6MAM, og konsentrasjonsprofilen av denne metabolitten den første timen etter injeksjon gjenspeilet forandringene i lokomotorisk aktivitet etter administrering av de to stoffene.

Morfinkonsentrasjonen i hjernen økte langsomt etter injeksjon av de tre stoffene. Nivået av morfin i hjernen etter injeksjon av heroin eller 6MAM kunne ikke forklare den umiddelbare atferdseffekten.

Konklusjon: Den lokomotoriske aktiviteten observert etter sc injeksjon av heroin i mus følger den farmakokinetiske profilen til 6MAM i hjernen. Konsentrasjonen av morfin var ikke høy nok til å kunne være ansvarlig for den umiddelbare økningen i aktivitet, selv om en mulig effekt på den sene delen av den heroininduserte atferdsresponskurven ikke kan forkastes. Disse funnene, sammen med observasjoner fra andre studier som indikerer at 6MAM antakelig har en reseptorprofil noe annerledes sammenliknet med morfin, setter spørsmålsteget ved om morfin i det hele tatt bør brukes som modellsubstans for heroin i dyrestudier.

Ref: Andersen JM, Ripel A, Boix F, Normann PT, Mørland J, 2009, J Pharmacol Exp Ther.

FBF2 Farmakokinetikk av heroin i blod og hjerne i mus.

BOIX F, ANDERSEN JM, MØRLAND J

Div for retts toksikologi og rusmiddelforskning, Nasjonalt folkehelseinstitutt, Postboks 4404 Nydalen, 0403 Oslo. Fernando.boix@fhi.no

Problemstilling

Dårlig effekt på μ -opioidreseptorer og rask metabolisering tyder på at heroin er et pro-drug, og at det er metabolittene som medierer heroineffektene. Heroin metaboliseres nesten umiddelbart til 6-monoacetylmorfin (6-MAM), som omdannes videre til morfin. Begge metabolittene er farmakologisk aktive med nesten lik effekt på μ -opioidreseptorer. Heroin er et meget lipofilt stoff som krysser blod-hjerne barrieren lett. Man antar at heroins rolle er å levere høye konsentrasjoner av morfin til hjernen.

I en nylig publisert studie i mus (Andersen et al., 2009), har vi vist at konsentrasjonen av heroin i musehjerne var svært lav etter injeksjon av heroin, mens 6-MAM økte til nivåer 20 ganger høyere sammenliknet med heroin. Maksimal morfinkonsentrasjon var bare 1/5 sammenliknet med 6-MAM og ble oppnådd 30 minutter senere. Parallele atferdsstudier viste at effekten av heroin falt sammen med tilstedeværelsen av 6-MAM i hjernen, mens tilstedeværelsen av morfin ikke kunne forklare den akutte heroinresponsen.

Med hjelp av farmakologiske modeller har vi beregnet farmakokinetiske parametere som vil kunne gi informasjon om prosessene ansvarlig for distribusjonen av heroin og metabolittene i hjernen.

Metode

Vi har brukt programmet Kinetica 5.0 (Thermo Fisher Scientific, USA) for å modellere kinetikken til heroin og heroins metabolitter i blod og hjerne etter sc injeksjon av 15 $\mu\text{mol/kg}$ heroin i mus (Andersen et al., 2009). Programmet muliggjør beregninger av hastighetskonstanter som beskriver overføring mellom blod og hjerne, metabolisme og utskillelse.

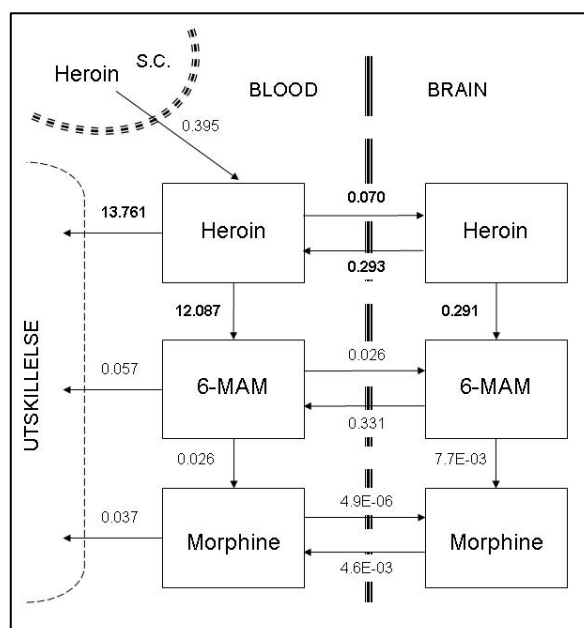
Resultater

Hastighetskonstantene for metabolisering og utskillelse av heroin i blod er vesenlig høyere sammenliknet med opptaket fra blod til hjerne og heroins metabolisme i hjernen. Konstantene for 6-MAM metabolisme i blod og opptaket til hjernen er like. Hastighetskonstantene for metabolismen av 6-MAM til morfin i hjernen og opptak av morfin gjennom blod-hjerne barrieren er meget lave.

Konklusjoner

Heroins opptak til og metabolisme i hjernen kan ikke forklare den svært høye 6-MAM konsentrasjonen i hjernen som derfor i høy grad må skyldes overgang av 6-MAM fra blodet der stoffet foreligger i høye konsentrasjoner. Den lave omdanningen av 6-MAM til morfin i hjernen bidrar også til den høye konsentrasjonen og, sammen med den meget lave opptakskonstanten til morfin gjennom blod-hjernen barrieren, til den relativt lave konsentrasjonen og den langsomme stigningen av morfin i hjernen.

Andersen JM et al J Pharmacol Exp Ther 331:153-161.2009



FBF3 Cyclosporin A som hemmer av CYP3A4 og CYP3A5

Ohm IK, Amundsen R og Christensen H

Ingrid Kristine Ohm, Avdeling for farmasøytisk biovitenskap, Farmasøytisk Institutt, Universitetet i Oslo, Postboks 1068, Blindern, 0316 Oslo

ingriko@student.farmasi.uio.no

Problemstilling

Cyclosporin A (CsA) er en kalsinverinhemmer som i stor grad brukes av pasienter som har gjennomgått en organtransplantasjon. Denne pasientgruppen bruker ofte også flere andre legemidler, som for eksempel statiner (atorvastatin), og et samtidig inntak av CsA og atorvastatin vil føre til en kraftig økning i systemisk eksponering av atorvastatin. Mekanismen bak dette antas i hovedsak å være hemning av en transportør av atorvastatin, men det har i tillegg vært diskutert om det også kan skyldes en hemning av CYP3A-metabolisme. Per dags dato er det lite data med hensyn på hemningseffekten av CsA på CYP3A-familien i litteraturen. Hensikten med dette prosjektet har derfor vært å studere om CsA er en mekanismebasert hemmer av CYP3A4 og CYP3A5; de to viktigste enzymene i CYP3A-familien.

Metode

Hemmingen av CYP3A4 og CYP3A5 med CsA ble undersøkt *in vitro* i insektsmikrosomer, med midazolam (MDZ) som probe. Det ble først utført koinkubasjonsforsøk og deretter preinkubasjonsforsøk. I koinkubasjonsforsøket ble CsA og MDZ tilsatt samtidig til mikrosomene, mens det i preinkubasjonsforsøkene ble tilsatt CsA til mikrosomene 15 min før tilsats av MDZ. Prøvene ble analysert på LC-MS, og prosentvis gjenværende enzymaktivitet ble beregnet på bakgrunn av toppene for metabolittene 1'-OH MDZ og 4-OH MDZ og den interne standarden, diazepam (DIA), i kromatogrammene.

Resultater og diskusjon

Koinkubasjonsforsøkene viste at CsA har en hemmende effekt på CYP3A4 med en IC_{50} verdi på ca 3 μ M for dannelse av 1'-OH MDZ og 4-OH-MDZ. Den hemmende effekten av CsA på CYP3A5 var imidlertid mindre, med en IC_{50} -verdi på ca 30 for 4-OH MDZ og IC_{50} -verdi over 50 μ M for 1'-OH MDZ.

Preinkubasjonsforsøkene viste at CsA trolig ikke er en mekanismebasert hemmer av CYP3A4 eller CYP3A5, da det til tross for 15 minutters preinkubasjon med hemmer, ikke viste noen stor endring i kurveforløpet eller IC_{50} verdier.

FBF4 High field 7Tesla magnetic resonance imaging of the ex vivo perfused rat heart

DRANGE-HOLE L, LARSEN TH, SCHJØTT J.

School of Medicine, University of Bergen, 5009 Bergen. E-post: lisa.hole@student.uib.no

Problem:

The isolated buffer perfused rat heart represents a high-throughput model for cardiac studies. By manipulation of the composition of perfusate and perfusion mode, several pathophysiological conditions can be reproduced in a controlled manner. Furthermore, injection of drugs and contrast agents allows for pharmacological and toxicological experiments. The model eliminates systemic effects associated with heart imaging of intact animals. We wanted to develop a model for imaging of the isolated rat heart in a horizontal 7Tesla (T) magnet for very high resolution imaging, including imaging of perfusion variations, viability, flow and myocardial microstructure.

Methods:

An isolated heart system consisting of a water-jacked cylindrical probe with an outer diameter of 40 mm was designed. The proximal part of the probe is 100 mm, and contains the cannulated and perfused heart in isocenter when the probe is inserted into a horizontal 7T Bruker Pharmascan (Germany) magnet operating at 300 MHz. The magnet has a bore diameter of 160 mm and a 1 channel transmit/receive radio frequency volume coil. The isolated rat heart is perfused retrogradely by way of a peristaltic pump. The perfusion supply and drainage lines are embedded together with the heated lines supplying the probe with thermostated water. A side arm for injections is located just outside the magnet. The perfusate is a modified, oxygenated bicarbonate buffer. A water-filled latex balloon is placed in the left ventricle and connected to a pressure transducer for the recording of left ventricular pressure (LVDP), heart rate and secondarily derived contractility indices. A second pressure transducer is connected to a side arm on the aortic cannula immediately outside the magnet for recording of aortic pressure, as an index of coronary vascular resistance during constant flow perfusion. Physiological parameters are displayed in real time. The LVDP signal is coupled in parallel with a voltage-sampling unit, which triggers image acquisition. As an alternative to externally triggered image acquisition we apply a new self-gating software IntraGate. IntraGate (Bruker BioSpin, Germany) triggers image acquisition without EKG or respiration signals. The spin system is kept in steady-state by constant repetition of the MR experiment. Self-gated sequences provide navigator information for retrospective reconstruction of the cardiac cycles. Short repetition time provides high temporal resolution. Retrospective reconstruction avoids problems related to arrhythmia and missing R-waves.

Results:

The isolated heart system adapted for imaging in a horizontal 7T magnet is now an established method for high field very high resolution imaging to be applied in experimental pharmacology and cardiology.

Conclusion:

The MRI model offers simultaneously information regarding contractile function, myocardial perfusion, and tissue characteristics regarding edema and delayed gadolinium enhancement. Thus, it is suitable for the study of various scientific problems in experimental pharmacology and cardiology.

FBF5 Pretreatment with morphine does not reduce the cardiotoxicity of doxorubicin in the rat

DRANGE-HOLE L, AUNE M, LARSEN TH, FOSSAN KO, LIMÉ F, SCHJØTT J.

School of Medicine, University of Bergen, 5009 Bergen. E-post: lisa.hole@student.uib.no

Problem:

The anthracycline doxorubicin is one of the most frequently prescribed anticancer drugs. However, pronounced cardiotoxicity limits long term use and prevents effective treatment against malignancies. Opioids, such as morphine, represent a clinically acceptable candidate to reduce cardiotoxicity of anthracyclines. The purpose of this study was to examine if pretreatment with morphine reduces the cardiotoxicity of doxorubicin.

Methods:

Female Wistar rats were subjected to two series of experiments. In the in vivo experiments, rats were pretreated with 3 mg/kg morphine or an equivalent volume of saline 60 minutes prior to treatment with 3 mg/kg doxorubicin. Injections were administered every second day intraperitoneally (i.p.) for a period of 11 days. At the end of the treatment-period, hearts were excised and mounted on a Langendorff perfusion system. We subsequently used an acute ex vivo model where rats were pretreated in vivo with single i.p. injections with morphine 3 mg/kg, 10 mg/kg or equivalent volumes of saline 60 minutes prior to excision and mounting. The isolated hearts were exposed to 0.05 ml/min doxorubicin (2 mg/ml) infusion for 45 minutes via a drug injection port. Physiological parameters were recorded in both experiments, and samples of tissue and effluate were collected for content of doxorubicin, doxorubicinol and hydrogen peroxide (H₂O₂).

Results:

6 out of 8 rats pretreated with morphine died prior to the end of the protocol in the in vivo experiments, while the remaining two animals were moribund and killed. Thus, comparison to rats pretreated with saline in the Langendorff perfusion system could not be performed. In the ex vivo experiments, left ventricular developed pressure at baseline was lower in the morphine groups versus the saline group (84,3 ± 8,3 and 76,8 ± 5,8 versus 149,8 ± 10,7 mmHg, p < 0,05). Left ventricular end-diastolic pressure was higher in morphine groups versus the saline group at the end of infusion (23,2 ± 1,8 and 22,4 ± 1,8 versus 13,2 ± 1,7 mmHg, p < 0,05). H₂O₂ in effluate was higher in morphine groups versus the saline group both at baseline (33,6 ± 0,5 and 39,5 ± 5,8 versus 28,4 ± 2,1 μM, p < 0,05) and after doxorubicin infusion (40,9 ± 3,6 and 45,6 ± 1,3 versus 34,9 ± 1,2 μM, p < 0,05). Myocardial content of doxorubicin at the end of infusion was higher in morphine groups versus the saline group (185,2 ± 7,7 and 188,8 ± 11,7 versus 168,5 ± 9,5 nmol/g, p < 0,05). The concentration of doxorubicin in the perfusate was measured to 5,4 μmol/L ± 1,9 μmol/L.

Conclusions:

Pretreatment with morphine prior to exposure to doxorubicin in vivo is associated with increased mortality in the rat. Pretreatment with morphine is associated with a cardiodepressive effect in isolated hearts combined with increased release of H₂O₂. After exposure to doxorubicin ex vivo, isolated hearts from rats pretreated with morphine demonstrate increased release of H₂O₂, increased myocardial contracture and myocardial accumulation of doxorubicin compared to hearts pretreated with saline. We conclude that pretreatment with morphine increases the cardiotoxicity of doxorubicin in the rat.

FBF6 Characterization of factors regulating β₂-adrenoceptor-mediated contractility in human and rat left ventricle

HUSSAIN RI^{1,2}, QVIGSTAD E^{1,2}, NGUYEN CH^{1,2}, SKOMEDAL T^{1,2}, OSNES JB^{1,2}, LEVY FO^{1,2}, KROBERT KA^{1,2}

¹Department of Pharmacology, University of Oslo, Norway, ²Center for Heart Failure Research, Faculty of Medicine, University of Oslo, Norway

Hussain.rizwan@medisin.uio.no

Background: Currently, studies of factors regulating beta₂-adrenoceptor (β₂AR)-mediated inotropy in left ventricular myocardium by directly measuring contractile force are lacking. The

objectives of this study were 1) characterize muscarinic inhibition of β_2 AR-mediated contractility 2) elucidate which phosphodiesterase regulates β_2 AR-evoked inotropy.

Methods: Contractility was measured in ventricular strips and adenylyl cyclase (AC) activity in ventricular membranes from failing human or normal adult rat ventricle. Phosphorylation of troponin-I and phospholamban was quantified.

Results: β_2 AR-stimulation elicited inotropic responses in human (~ 360% above basal) and rat (~100% above basal). Muscarinic activation (carbachol) reversed β_2 AR-evoked inotropic (~90 & 73%) and lusitropic (40 & 37%) effects in rat and human ventricle respectively. Carbachol inhibition was 10 fold less potent at β_2 AR than β_1 AR in rat. β_2 AR-evoked AC activity was partially inhibited (~50%) and β_2 AR-evoked increases in phospholamban (~60%) and troponin-I (~20%) phosphorylation were partially reversed by carbachol. In failing human ventricle, the potency of adrenaline at β_2 ARs was increased only after phosphodiesterase3 inhibition, similar to β_1 AR.

Conclusions: These data are the first demonstrating muscarinic accenuated antagonism upon β_2 AR-evoked inotropy in rat and human ventricle through direct assessment of contractile force. Muscarinic inhibition occurs through the classical mechanisms of reducing cAMP signaling with subsequent reductions in phospholamban and troponin-I phosphorylation.

Frie foredrag – klinisk farmakologi

FKF1 Increased frequency of *CYP2C9* variant alleles and homozygous *VKORC12B carriers in warfarin-treated patients with excessive anticoagulation**

MOLDEN E^{1,2*}, OKKENHAUG C¹, SOLBERG E¹

¹Diakonhjemmet Hospital, N-0319 Oslo, Norway

²School of Pharmacy, University of Oslo, Norway

*emolden@farmasi.uio.no

Background Several studies have linked mutations in genes encoding cytochrome P450 2C9 (*CYP2C9*) and vitamin K epoxide reductase complex 1 (*VKORC1*) to reduced dose requirement and increased bleeding risk of warfarin, but implementation of genotyping as routine practice is still controversial. We investigated frequencies of *CYP2C9* variant alleles (*2 and *3), and *VKORC1* haplotypes (*2A/B), in a population of warfarin-treated patients with excessive anticoagulation.

Methods All patients with INR values >5 detected by routine monitoring at Diakonhjemmet Hospital, Oslo, Norway, between October 2006 and January 2009 were prospectively enrolled in the study (n=131, 'cases'). A group of patients with normal INR values (2-3) were randomly included as reference population (n=130, 'controls'). Frequencies of the *CYP2C9* variant alleles *2 (430C>T) and *3 (1075A>C), the *VKORC1* haplotypes *2A (1173G>T) and *2B (1173G>T + 497T>G), and the respective genotypes, were compared between the study groups by Chi square tests (odds ratio [OR] of cases vs. controls with 95% confidence interval [CI] calculated for the various end-points).

Results The frequency of *CYP2C9* variant alleles (sum of *2 and *3) was significantly higher in patients with high INR compared to controls (OR 1.6, 95% CI: 1.03 to 2.52; p=0.036). Observed frequencies for each of the alleles were also higher in cases vs. controls, i.e. OR 1.97 (0.91 to 2.41; p=0.073) for 2C9*3 and OR 1.36 (0.88 to 1.58; p=0.246) for 2C9*2. There were no significant differences in *VKORC1**2 haplotype frequencies between the subgroups, but the

number of homozygous *VKORC1*2B* carriers was higher in cases vs. controls (OR 2.72; 1.02-7.24; p=0.039).

Conclusion *CYP2C9* variant alleles and the homozygous *VKORC1*2B* genotype were associated with increased risk of elevated INR values in patients using warfarin. The present study supports the application of genotyping as a routine clinical test for improving quality and safety of warfarin treatment.

FKF2 Mycophenolate pharmacodynamics is altered with time since transplantation

BREMER S, VETHE NT, ROOTWELT H, JØRGENSEN PF, STENSTRØM J, HOLDAAS H, MIDTVEDT K, BERGAN S

*Department of Medical Biochemistry, Oslo University Hospital, Rikshospitalet, 0027 Oslo
sara.bremer@rikshospitalet.no*

Background and objectives: The use of mycophenolic acid (MPA) is steadily growing in transplantation, as well as for several autoimmune diseases. However, the utilization of this drug is hampered by gastrointestinal and hematological toxicities and an increased risk of opportunistic infections. The immunosuppressive effect of MPA is mediated by inhibition of the enzyme inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH). Measurement of IMPDH activity has been suggested as a pharmacodynamic approach for individualization and improvement of MPA therapy.

The aim of this study was to investigate the pharmacokinetics and pharmacodynamics of MPA in combination with belatacept (2nd generation CTLA4-Ig) or cyclosporine (CsA).

Material and methods: Renal allograft recipients were randomized to either belatacept (n=4) or CsA (n=3) based immunosuppression. Samples were collected pretransplant and at 1, 2 and 13 weeks posttransplant. Plasma concentrations of MPA were measured by HPLC-UV. The activity of IMPDH and expressions of *IMPDH 1* and *2* were determined in CD4⁺ cells by HPLC-UV and real-time reverse-transcription PCR, respectively. Subsets of T cells were characterized by flow cytometry.

Results: The MPA exposure tended to be higher among belatacept patients than in CsA patients at week 1 (P=0.057). Furthermore, MPA concentrations (AUC_{0-9h} and C₀) increased with time in both groups and were higher at week 13 than at week 2 (P=0.031, n=6). In contrast to the postdose reductions of IMPDH activity observed early posttransplant, IMPDH enzyme activity was elevated throughout the dosing interval at week 13 within both treatment groups. Transient postdose increments were also observed for *IMPDH1* expression, starting at week 1. Higher MPA exposure was associated with larger elevations of *IMPDH1* (r=0.81, P=0.023, n=7 for MPA and *IMPDH1* AUC_{0-9h} at week 1). The maximum *IMPDH1* expression was 52 (13-177)% higher at week 13 compared to week 1 (P=0.031, n=6). One patient showed lower MPA exposure with time and did neither display elevations of IMPDH activity nor *IMPDH1* expression. No difference was observed in T cell subsets between treatment groups.

Conclusions: The significant influence of MPA on *IMPDH1* expression, possibly mediated through reduced guanine nucleotide levels, might explain the increases of IMPDH activity within dosing intervals at week 13. The observed regulation of IMPDH in CD4⁺ cells should be considered when interpreting measurements of IMPDH inhibition.

FKF3 Bruk av benzodiazepiner i Norge og risiko for overforbruk

LINDQUIST T, TVETE IF, BJØRNER T, AURSNEIS I

Tom Lindquist, Farmakologisk Institutt, Oslo, Universitetssykehus, Rikshospitalet 0027 Oslo
t.j.lindquist@medisin.uio.no

Problemstilling

Det er et betydelig forbruk av benzodiazepiner (BZD) i Norge. I 2007 mottok 56 pr. 1000 individer minst en resept knyttet til denne legemiddel gruppen. Avhengighet knyttet til bruken av angst dempende og sovemedisin medikamenter i befolkningen utgjør en belastning for de grupper som er storforbrukere av disse medikamenter. I vårt prosjekt ønsker vi å se på storforbrukere av disse legemidlene og hva som karakteriserer disse. Dette for å kunne finne risikofaktorer for utvikling av et slikt stort forbruk og gjøre disse kjent for forskrivende leger.

Metode

Vi definerer en kohort av pasienter som har sin første innløste resept på N05B anxiolytika og N05C hypnotika eller sedativa i perioden 1. juli 2004 – 31. juni 2005. 1. innløste resept er mellom 10 og 30 definerte døgndoser (DDD). Kohorten følges i 12 kvartaler. Pasientene er mellom 18 og 75 år. Alle pasienter er i en av følgende tilstander i hver tidsperiode: 1) innløser ingen resepter på BZD, 2) innløser i snitt mindre enn 1 DDD per dag, 3) innløser i snitt mellom 1 og 2 DDD per dag og 4) innløser i snitt over 2 DDD per dag.

Alle pasienter, totalt 95420, er i tilstand 2 i første tidsperiode. Vi lar sannsynligheten for å komme i en tilstand i en tidsperiode være avhengig av kjønn, alder ved 1. innløsning, gjennomsnittlig akkumulert antall DDD, ATC-kategori for 1. innløsning, hvorvidt 1. innløste resept er foreskrevet av en lege som foreskriver mye BZD, fylke, samt pasientens tilstand i foregående tidsperiode.

Resultater

Andelen pasienter i tilstand 3 og 4 øker jevnt med tiden. Hele 12 % av pasientene i vår kohort har et gjennomsnittlig forbruk i minst en periode som er nokså høyt eller høyt (tilstand 3 eller 4). 21 % av disse har et høyt forbruk i minst en periode. Alle variablene ovenfor har betydning for hvilken tilstand pasientene går til. Spesielt finner vi at betydningen av gjennomsnittlig antall DDD innløst og alder ved start varierer over tidsperioder, mens betydningen av de andre variablene holdes konstant over tid. En egen tidsperiodevariabel viser at spesielt oddsen for å havne i tilstand 4 varierer over tid. Å ha første innløsning foreskrevet av lege som foreskriver mye øker oddsen for å komme i tilstand 4 sammenlignet med tilstand 1 med 45 %.

Konklusjon

Vi finner en klar risiko for overforbruk av BZD. Hvorvidt første resept er fra en lege som foreskriver mye har betydning.

FKF4 Molekylære responsmarkører for immundempende behandling hos transplanterte: etablering av en metode for farmakodynamisk monitorering av mTOR-hemmere

LARSEN R, VETHE NT, BERGAN S

Avd. for Medisinsk Biokjemi, Rikshospitalet, og Avd. for Farmakologi,
 Oslo universitetssykehus, 0027 Oslo; E-post: randi.larsen@rikshospitalet.no

Problemstilling

Sirolimus og everolimus er to immundempende legemidler som brukes for å hindre avstøtning etter transplantasjon. Målmolekylet for legemidlene er enzymet *mechanistic target of rapamycin* (mTOR). Dette er en kinase som er sentral ved reguleringen av lymfocytters proliferasjon i

forbindelse med immunaktivering. Sirolimus og everolimus doseres ved hjelp av konsentrasjonsmålinger i blod. Imidlertid kan pasienter med lik blodkonsentrasjon ha ulik effekt av legemidlene. Derfor kan det være nyttig med farmakodynamisk monitorering i tillegg til farmakokinetiske målinger. Målet med dette delprosjektet er å etablere en metode for molekylære responsmålinger av mTOR-hemmere i lymfocytter.

Metode

Mononukleære celler i perifert blod (PBMC) ble isolert ved gradient-sentrifugering. CD4⁺ celler ble isolert ved hjelp av magnetkuler med antistoff mot CD4-overflatemarkøren og etterfølgende frakopling av kuler/antistoff. Undersøkelser ble gjort for å komme frem til betingelser for kvantifisering av mTORs kinaseaktivitet. Proteinet 4E-BP1 ble brukt som substrat, og fosforyleringshastigheten ble målt ved å monitorere omdannelsen av adenosin 5'-trifosfat (ATP) til adenosin 5'-difosfat (ADP). ATP og ADP ble kvantifisert ved HPLC-UV. Enzymreaksjonen ble forsøkt utført direkte i de isolerte cellene, samt etter stimulering og inkubering. Stimulering via insulinreseptor og simultan aktivering av CD3-, CD28- og IL-2-reseptorene ble utprøvd.

Resultater

Resultatene indikerer at fosforyleringshastigheten er svært lav i ustimulerte celler når 4E-BP1 brukes som substrat og kvantifiseringen er basert på ATP/ADP. Resultatene fra pilotforsøkene har vært sprikende, noe det kan være flere forklaringer på. Det kan skyldes at ATP og ADP er molekyler som er involvert i svært mange reaksjoner i cellene, og dermed risikerer man at de varierer mer enn man klarer å korrigere for i dette oppsettet. Andre forklaringer kan være at mTOR ikke er tilstrekkelig aktivert i sirkulerende lymfocyttopulasjoner. Insulin som stimulant ser ikke ut til å gi tilstrekkelig økt aktivering av mTOR. Preliminære resultater tyder på at stimulering via CD3-, CD28- og IL-2-reseptorene medfører økt aktivering av mTOR i CD4⁺ celler.

Konklusjoner

Stimulering av lymfocytter ex vivo ser ut til å være nødvendig for å måle mTORs fosforylering av 4E-BP1. Resultatene tyder på at stimulering via CD3-, CD28- og IL-2-reseptorene kan gi målbar mTOR-aktivitet i CD4⁺ celler. Betingelser for stimulering og enzymreaksjon må optimaliseres. Et alternativ kan være å måle aktiviteten av p70^{S6}-kinase som er en direkte nedstrøms kinase for mTOR.

FKF5 Metforminutløst laktacidose – et økende problem?

HOLSTAD T, MADSEN S.

Statens legemiddelverk, Sven Oftedalsvei 8, 0950 Oslo

steinar.madsen@legemiddelverket.no

Problemstilling

Metformin er førstehåndssvalg ved behandling av hyperglykemi ved diabetes type 2. Bruken av metformin har økt betydelig de siste årene. Det er samtidig blitt en betydelig økning i bruken av ACE-hemmere og angiotensinreseptorblokkere (ARB) ved diabetes. Antallet bivirkningsmeldinger med laktacidose i samband med bruk av metformin har økt de senere årene. Vi har gått gjennom 39 meldinger om laktacidose for å se hva som kjennetegner disse tilfellene og om det på denne bakgrunn er mulig å gi råd om forebygging av denne svært alvorlige tilstanden.

Metode

I perioden fra 1984 til 2009 er det meldt om 39 tilfeller av laktacidose i samband med metforminbehandling. Vi gikk gjennom alle meldingene og registrerte følgende data: Alder, kjønn, forløp, underliggende sykdommer, legemiddelbruk, utløsende årsaker og resultatet av klinisk-kjemiske undersøkelser.

Resultater

Av i alt 39 tilfeller var det 17 som døde, 17 som overlevde og 5 som var i live da det ble sendt melding, men der endelig utfall ikke er kjent. I perioden 1984 til 2004 døde åtte av 11 pasienter (72 %), mens i perioden 2005-2009 døde 9 av 23 pasienter (39 %). Av de meldte tilfellene var 11 fra perioden 1984-2004, mens 28 tilfeller var fra perioden 2005-2009. Blant pasientene var det 28 kvinner og 11 menn. Alderen varierte fra 42 til 93 år med gjennomsnitt på 75,2 år. Av pasientene var det 27 som brukte ACE-hemmere eller ARB, mens fire hadde fått NSAID i tiden før laktacidose oppstod. Av de 39 pasientene var det fire som fikk metformin selv om de hadde kjent nyresvikt. Gastroenteritt, luftveisinfeksjoner og urinveisinfeksjon var rapportert hos 18 pasienter den siste uken før innleggelse. Ved siden av diabetes var de vanligste sykdomstilstandene hypertensjon (n=19), atrieflimmer (n=8), hjertesvikt (n=6) og hjerteinfarkt (n=5). Ved innleggelse hadde de fleste pasienten alvorlig nyresvikt. Kreatininverdiene varierte fra 149 til 1621 hos de 31 pasienten med oppgitt kreatininverdi. Det var ingen sammenheng mellom kreatininverdi og overlevelse.

Konklusjon

Antallet meldte tilfeller av metforminutløst laktacidose har økt kraftig de senere årene. De fleste pasientene har alvorlige underliggende sykdommer ved siden av diabetes. Økende bruk av ACE-hemmere og ARB ved diabetes og hypertensjon kan bidra til flere tilfeller. Hos mange av pasientene synes tilstanden å være assosiert med akutt sykdom slik som gastroenteritt eller luftveisinfeksjoner. Pasienter som bruker metformin bør følges opp regelmessig særlig med henblikk på nyrefunksjon og få råd om å oppsøke lege dersom de får akutte sykdommer. Multifarmasi hos eldre bør vurderes nøye. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon bør metformin unngås.

POSTERE

T = Toksikologi

BF = Basal farmakologi

KF = Klinisk farmakologi

Toksikologi

17 postere er meldt inn innen toksikologi. Disse skal henges opp på anvist plass i **glasshallen for konferanseavdelingen**. Skilt er merket med TOX1 til TOX17.

Postervisningen ledes av: Espen Mariussen

Basal farmakologi

9 postere er meldt inn innen basal farmakologi. Disse skal henges opp på anvist plass på skillevegger **bak i Beithallen**. Merket med skilt fra BF1 til BF9.

Postervisningen ledes av: Laila Sortvik Nilssen

Klinisk farmakologi

5 postere er meldt inn innen klinisk farmakologi. Disse skal henges opp på anvist plass på skillevegger **langs veggen i Beithallen**. Merket med skilt fra KF1 til KF5.

Postervisningen ledes av: Espen Molden

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 2010

En posterpriskomiteé vil vurdere alle bidrag og finne en vinner innen hvert fag. Hver vinner får tildelt en vandrepokal under festmiddagen lørdag 30. januar. Årets posterpriskomiteé består av *Odd Brørs* (basal farmakologi), *Ivar Aursnes* (klinisk farmakologi) og *Jannike Mørch Andersen* (toksikologi).

Posterprisvinnere fra 2009 :

Basal farmakologi: Lise Román Moltzau et al., Farmakologisk institutt, UiO

Klinisk farmakologi: Ine Blankenberg Skottheim et al., Farmasøytisk institutt, UiO

Toksikologi: Elisabeth Øya et al., FHI

Postere – toksikologi

TOX1 Endosulfan *in vitro* toxicity in Atlantic salmon hepatocytes obtained from fish fed either fish oil or vegetable oil.

KRØVEL AV, SØFTELAND L, TORSTENSEN BE & OLSVIK PA

National Institute of Nutrition and Seafood Research, N-5817 Bergen, Norway

Corresponding author: anne.krovel@nifes.no

Introduction The composition of the feed may alter the cellular composition of an organism and thus has the potential to influence a xenobiotic response. The main aim of this study was to see if the fatty acid composition of primary hepatocytes isolated from Atlantic salmon (*Salmo salar* L.) obtained from fish fed either a fish oil or a vegetable oil based diet, influenced the response to endosulfan exposure *in vitro*.

Methods Primary cultures of hepatocytes were exposed to six different concentrations of endosulfan (0.001, 0.01, 0.1, 1, 10 and 100 µM) for 48 hours. Cell morphology as well as a molecular toolbox of 16 genes encoding stress responsive and biotransformation proteins was examined using microscopic analyses and real time quantitative PCR (RT-qPCR).

Results Endosulfan exposure caused moderate cytotoxicity and steatosis in a dose-dependent manner in the salmon hepatocytes. The RT-qPCR analyses showed that the diet influenced the basal transcription level of some of the examined genes which was confirmed by the clustering of the results obtained from the two dietary groups in the PCA bi-plot. In general, little response to endosulfan was seen at the transcriptional level. Interesting findings were down-regulation of *CYP1a* mRNA in a dose-dependent manner while *caspase 9*, *HSP70*, *vitellogenin (VTG)* and *zona pellucida (ZP)* transcription were up-regulated.

Conclusions Endosulfan hepatotoxicity seems to be largely unaffected by the fatty acid composition of the hepatocytes. Exceptions were general stress (*HSP70*) and markers for estrogen exposure (*ZP* and *VTG*), which appeared to be slightly less responsive in hepatocytes isolated from the vegetable oil fed fish.

TOX2 Neurodevelopmental toxicity of PCB in murine offspring - methodological considerations

Bernhard A, Haave M, Brattelid T, Lundebye AK

National Institute of Nutrition and Seafood Research, Postboks 2029, 5817 Bergen, Norway

E-mail: Annette.Bernhard@nifes.no

Background – Polychlorinated biphenyls (PCBs) are environmental toxins that are highly persistent and accumulate up the food chain, also in humans. PCB exposure has been linked to adverse effects on the brain. In previous studies perinatal exposure to high doses of PCBs has been related to sensory-motor impairments in newborns, as well as neurobehavioural and cognitive deficits in infants. The aim of the present study was to evaluate the methods used to explore physical and neurobehavioural development after chronic PCB153 exposure in mice. The objective was to mimic an exposure scenario which is realistic to human consumption of seafood.

Methods - Female Balb-c/A mice were randomly assigned to groups which received control feed, a low dose of contaminated feed (ca. 6ng PCB153/g feed) or a high dose of contaminated feed (ca. 1500ng PCB153/g feed), all with clean salmon as the main protein source, throughout

breeding, gestation and lactation. Their offspring (control n/litters=14/3; low dose n/litters=37/7, high dose n/litters=34/5) was tested on post natal days (PNDs) 5, 8, 11, 15, 18. Physical and neurobehavioural development were assessed by a modified “Fox-battery” test regime which was applied on PNDs 5, 8, 11, 15. A “scentbox” testing memory and spatial learning abilities based on olfactory cues was attempted on PND 12 (prior to eye opening), and forelimb strength was used as a measure of sensory-motor function (PNDs 15, 18). In addition anxiety level and explorative as well as spontaneous behaviour were observed in the open field test (PND 18).

Results - The offspring of the different PCB exposure groups did not show any significant differences in any of the markers of physical development, reflexes, or sensory-motor development. However, pups in the high dose group tended to have earlier eye opening, consequently the scentbox test could not be conducted as planned, although showing promising results in the trial run. In the open field test on the other hand different patterns of behaviour could be observed, which proves this test to be a valuable tool in neurodevelopmental testing of mouse pups.

Discussion - The applied methods proved to be of different validity for the use in neurotoxicological studies on behaviour and development in pups. The “Fox-battery”, a well established protocol, appeared to be too crude to detect possible differences in newborn pups chronically exposed to PCB. The open field and the scentbox test, which were performed at a later stage of development, assess much more complex processes like spatial learning and memory. Here, even slight changes may manifest more rapidly than in primary responses. These complex tests may therefore be more sensitive and valid when performing research on neurobehavioural development in mouse pups.

Conclusion - Open field and scent box are methods testing complex behaviour, which are sensitive enough to evaluate the neurodevelopmental toxicity of PCB in murine offspring.

TOX3 Hvorfor er statiner toksiske for hepatocytter fra regnbueørret (*Oncorhynchus mykiss*)?

ELLESAT KS¹, SKOTTHEIM IB², ÅSBERG A², TOLLEFSEN KE³, HYLLAND K^{1,3}

¹*Biologisk Institutt, Universitetet i Oslo, Postboks 1066 Blindern, 0316 Oslo*

²*Farmasøytisk Institutt, Universitetet i Oslo, Postboks 1068 Blindern, 0316 Oslo*

³*Norsk Institutt for Vannforskning, Gaustadalléen 21, 0349 Oslo*

Kathrin.Ellesat@bio.uio.no

Statiner er kolesterolsenkende legemidler som er i stor bruk i Norge og andre europeiske land. Statiner hemmer kolesterolsyntesen ved å blokkere enzymet 3-hydrokxy-3-metylglutaryl coenzym A reduktase (HMGR) som omdanner 3-hydrokxy-3-metylglutaryl coenzym A (HMGCoA) til mevalonat i kolesterolsynteseveien. De fleste statiner blir administrert i den aktive syreformen, men simvastatin og lovastatin blir brukt som laktonform. Uansett administrasjonsform innstilles det en likevekt mellom syre og lakton formene *in vivo*. I noen tilfeller oppstår bivirkninger ved statinbruk i muskler eller lever hos mennesker *in vivo*. Statinforbruket har økt dramatisk i de siste tiårene med simvastatin og atorvastatin som de mest brukte statinene i Norge. Siden statiner ikke blir fullstendig fjernet i vannrenningsanlegg finnes statiner både som morstoff og metabolitter i det akvatiske miljøet med konsentrasjoner rundt µg/L.

Tidligere studier indikerer at laktonformen av statiner er mer toksiske, både i humane muskelceller og i hepatocytter fra regnbueørret *in vitro*. Målet for dette studiet var å identifisere mekanismer for cytotoxisiteten av de to statinene i slike hepatocytter.

Hepatocytter ble isolert fra juvenile ørret og inkubert ved 15°C i et døgn. Cellene ble eksponert for ulike konsentrasjoner av atorvastatin og simvastatin både i syre- og laktonform i 24 timer. Deretter ble følgende parametere målt med validerte metoder: Apoptose/nekrose, ABC transportaktivitet, P-gp ekspresjon (Western blot) og intracellulær statin konsentrasjon

TOX4 Identification of differentially expressed proteins in liver of burbot (*Lota lota*) from Mjøsa, a lake with high levels of brominated flame retardants

ANTONSEN N V¹, BRATTÅS M¹, BERG V², LYCHE J L², GOKSØYR A¹

¹ Department of Molecular Biology, University in Bergen, P.O. Box 7803, N-5020 Bergen

Email: nina.antonson@student.uib.no,

² Department of Food Safety and Infection Biology, Norges Veterinærhøgskole, P.O.Box 8146 Dep., N-0033 Oslo, Norway

Objective In liver of burbot (*Lota lota*) living in lake Mjøsa (Norway), high levels of brominated flame retardants (BFR) of the type polybrominated diphenylethers (PBDE) and Hexabromocyclododecane (HBCD) have been measured (NIVA, 2001). This indicates that Mjøsa has been considerably influenced by pollution from local sources. BFRs are pollutants that are persistent in the environment and accumulate in the food chain. In addition several of these pollutants have severe effects on health and environment (Birnbaum og Staskal, 2004). BFRs inhibit the development of fire and are used in for instance textiles and electrical and electronic products like computers and cell phones. The aim of this project was to investigate the effects of BFR exposure on burbot, the only fresh water fish from the cod family *Gadidae*. The fish were caught by trap netting in Lake Mjøsa (n=15) and in Lake Losna (n=14), which is a part of Gudbrandsdalslågen, the major entrance river to Mjøsa. In Losna low levels of BFRs were measured, and burbot from Losna were used as a reference group in this project.

Method Two dimensional gel electrophoresis (2D) and the image analysis software Delta2D was used to detect changes in the expression of proteins, while Mass spectrometry (MS) with Matrix-assisted desorption/ionization (MALDI) and Time-of-Flight (TOF) instrument and TOF/TOF was used to identify differentially expressed proteins induced by BFR exposure. Further analyses include investigation of known biomarkers by using western blot analysis and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Result Significant changes ($p < 0.05$) were observed in the expression of 158 proteins, where 71 protein spots are down-regulated and 87 are up-regulated. These protein spots are in the process to be identified by searches with MS and MS/MS data against a database based on the cod genome, which is under construction in the FUGE project Genofisk, where amongst others CBU (Bergen), CIGENE (Ås) and CEES (Oslo) are participants.

Conclusion The results indicate a significant influence on the protein pattern of the environmental BFR exposure in Mjøsa in relation to the reference fish.

Birnbaum, L. S. og Staskal, D. F. (2004) *Environmental Health Perspectives*, 112, 9-17.

NIVA, NILU, Akvaplan-niva, SNT (2001) Rapport 827. Oslo, Norsk Institutt for Vannforskning (NIVA).

TOX5 Is the EU exposure model for migration from FCM sufficiently protective?

STEFFENSEN I-L^{a,b}, FAGT S^c, FAGERLI RA^d, FOTLAND TØ^e, ALEXANDER J^{a,b}, BINDERUP M-L^{a,c}

^aMember of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids, Materials in Contact with Food and Cosmetics of the VKM, responsible for this risk assessment, ^bNorwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway, ^cNational Food Institute, Technical University of Denmark, ^dNorwegian Food Safety Authority, Oslo, ^eNorwegian Scientific Committee for Food Safety (VKM), Oslo

inger-lise.steffensen@fhi.no

In the EU exposure model used in setting specific migration limits (SML) from the acceptable/tolerable daily intake (ADI/TDI) for substances migrating from food contact materials (FCM), a body weight (bw) of 60 kg is used to derive the SML from the ADI or TDI into food. It is also assumed that everybody consumes up to 1 kg of packaged food every day all life, this food is always packaged in the same material containing the substance in question, the plastic releases the substance at the maximum concentration permitted, and 1 kg food is in contact with 6 dm² of FCM. Norwegian and Danish data on bw and food consumption were used to compare critical assumptions in the model with real data to see whether the model is sufficiently protective for human health or should be improved.

The Norwegian and Danish data on adult average bw showed that in general there is no need to revise the default value of 60 kg bw. For children, a general correction factor for reduction of SML for migration from FCM will not be applicable. In order to provide the same level of protection as for adults, the SML values for substances used to make FCM and articles intended specifically for the foodstuffs for infants could be reduced (e.g. SML/10 for infants and SML/4-5 for young children). There is a need to revise the assumption that a person consumes 3 kg of food (liquid and non-liquid in total), but that only 1 kg is packaged, especially for liquid food. The total consumption of food (liquid and non-liquid) is higher than the standard 1 kg/person/day, and this assumption may underestimate the exposure on a per kg bw basis if all the consumed food is packaged. The intake of packaged liquid foods was more than 1 kg per day, and the proportion of packaged food, especially for non-liquid food, will probably often be more than 1 kg. Therefore, the current assumption used in the EU that 1 kg of packaged foods (liquid and non-liquid in total) is consumed per person per day cannot be viewed as sufficiently protective. Published studies on surface FCM area to food mass ratio show that the current official conversion factor of 6 dm²/kg is too low (i.e. 6-95 dm²/kg), and may lead to underestimation of exposure, and should be revised. Use of a fat reduction factor (FRF) is generally acceptable, since the fat consumption is below 200 g/person/day for average and high consumer adults and children. However, sometimes FRF may give rise to an underestimation of exposure, when the FCM area to food mass ratio is much higher than the standard 6 dm²/kg. The use of a reduction factor for aqueous foods does not seem to be justified, since the amount of consumed liquid foods is >1 kg per day. Instead, an extra safety factor of 2 (e.g. SML/2) could be used for FCM for liquids. For acidic foodstuffs, no conclusions on reduction factors can be drawn because of lack of data.

Conclusions: This model is not sufficiently protective in all instances, especially not for FCM specifically made for infants and children, and for FCM for liquid food, where additional safety factors could be used. However, even if certain assumptions in the model are not consistent with real data, the exposure model may in general be regarded as sufficiently protective. But it is important to the consumer's health that the model is not being made gradually less protective,

by changing single assumptions or introducing new correction factors. The model should be maintained sufficiently protective as a whole.

TOX6 Effekter av miljøgifter på celler fra marine evertebrater

RUUD H¹, ELLESAT KS¹, HYLLAND K^{1,2}

¹*Biologisk Institutt, Universitetet i Oslo, Postboks 1066 Blindern, 0316 Oslo*

²*Norsk Institutt for Vannforskning, Gaustadalléen 21, 0349 Oslo*

henrieru@student.matnat.uio.no

De fleste evertebrater har et sirkulasjonssystem med en eller flere celletyper. Slike celler kan ha ulike fysiologiske funksjoner, oftest knyttet til immunforsvaret til organismen. Sirkulerende celler vil også være spesielt utsatt for eksponering for og effekter av miljøgifter. Eksponering for miljøgifter kan derfor påvirke blant annet immunforsvaret hos marine evertebrater. Vil i denne studien undersøke om fremmedstoffer påvirker de sirkulerende cellene (coelomocytene) hos sjøstjernen (*Asterias rubens*) *in vitro*. Ønsker blant annet å undersøke om enkelte satiner, som er kolesterol-dempende farmasøytiske stoffer og som blir brukt mer og mer i den vestlige verden, påvirker *Asterias rubens* sirkulerende celler. Studier av cellene vil gjennomføres ved å se på primære cellekulturer av coelomocytter i 96-brønns mikrotititerplater, der coelomocytene blir innkubert i 48 timer, med åtte ulike konsentrasjoner (3 til 400 µM) av de ulike stoffene. Cytotoksisitet vil bli mål ved å bruke probene Alamar Blue™ (AB) og 5-carboxyfluorescein diacetate, acetoxymethyl ester (CFDA-AM).

TOX7 Effects of DDE-analogues on Testicular Steroidogenesis in LH-Stimulated Primary Porcine Leydig Cells *In Vitro*

TANUM M, SØRVIK I, CASTELLANOS C, DAHL E, ALMÅS C, VERHAEGEN S
BRANDT I, HYLLAND K, ROPSTAD E

P.O. Box 8146 Dep. N-0033 Oslo Norway

martehta@bio.uio.no

Introduction Although the production and use of dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) has been restricted or banned since 1970s, DDT and its metabolites are persistent in the environment and may still pose a hazard of toxic effects in wildlife and humans. The aim was to assess effects of 3 DDE-analogues on hormone production, cell viability and expression of genes involved in testicular steroidogenesis.

Methods The effects of DDT-metabolites 2-(3-methylsulfonyl-4-chlorophenyl)-2-(4-chlorophenyl)-1,1-dichloroethene (3-MeSO₂-DDE), 2-(2-chlorophenyl)-2-(4-chlorophenyl)-1,1-dichloroethane (o,p-DDD) and the synthetic analogue 2,2'-bis(3-methylsulfonyl-4-chlorophenyl)-1,1-dichloroethene (3,3-(bis)MeSO₂-DDE) was assessed on testicular steroidogenesis in luteinizing hormone (LH)-stimulated primary porcine Leydig cells *in vitro*.

Testicles were obtained from routine castrations of 10 days old piglets (Landrace) and enzymatically digested. The Leydig cells were isolated and purified using a discontinuous Percoll gradient. The cells were exposed to the DDE-analogues 3-MeSO₂-DDE, o,p-DDD and 3,3-(bis)MeSO₂-DDE for 48 hours, with concentrations (0.625, 1.25, 2.5, 5, 10, 20 µM) and 0,1% dimethyl sulfoxide (DMSO) as solvent control in three replicates. The cells were stimulated with LH (0.25 µg/ml). Production of hormones was measured using radioimmunoassay (RIA) and cell viability was assessed using AlamarBlue (Invitrogen, USA). The expression of 16

genes involved in steroidogenesis was measured using quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR). Relative quantification was done with solvent control as calibrator and exposure dose (10 μ M) as test sample.

Results In the LH stimulated cells the preliminary results suggested that the production of estradiol and testosterone decreased with increasing dose for all three compounds. Cortisol and progesterone were not produced by the Leydig cells. Most of the genes were down regulated for all three compounds.

Conclusion The data suggested that the DDT-metabolites reduced the hormone secretion of testosterone and estradiol in LH stimulated primary Leydig cells in a dose dependent way and that the expression of genes involved in testicular steroidogenesis was reduced.

TOX8 Effects of DDE-analogues on Testicular Steroidogenesis in Primary Porcine Leydig Cells *In Vitro*

SØRVIK I, TANUM M, CASTELLANOS C, DAHL E, ALMÅS C, VERHAEGEN S, BRANDT I, HYLLAND K, ROPSTAD E

P.O. Box 8146 Dep. N-0033 Oslo Norway

irenebso@bio.uio.no

Introduction Although the production and use of dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) has been restricted or banned since 1970s, DDT and its metabolites are persistent in the environment and may still pose a hazard of toxic effects in wildlife and humans. The aim was to assess effects of 3 DDE-analogues on hormone production, cell viability and expression of genes involved in testicular steroidogenesis.

Methods The effects of the DDT-metabolites 2-(3-methylsulfonyl-4-chlorophenyl)-2-(4-chlorophenyl)-1,1-dichloroethene (3-MeSO₂-DDE), 2-(2-chlorophenyl)-2-(4-chlorophenyl)-1,1-dichloroethane (o,p-DDD) and the synthetic analogue 2,2'-bis(3-methylsulfonyl-4-chlorophenyl)-1,1-dichloroethene (3,3-(bis)MeSO₂-DDE) was assessed on testicular steroidogenesis in primary porcine Leydig cells *in vitro*. Testicles were obtained from routine castrations of 10 days old piglets (Landrace) and enzymatically digested. The Leydig cells were isolated and purified using a discontinuous Percoll gradient. The cells were exposed to the DDE analogues 3-MeSO₂-DDE, o,p-DDD and 3,3-(bis)MeSO₂-DDE for 48 hours, with concentrations (0.625, 1.25, 2.5, 5, 10, 20 μ M) and 0,1% dimethyl sulfoxide (DMSO) as solvent control in three replicates. Production of hormones was measured using radioimmunoassay (RIA) and cell viability was assessed using AlamarBlue (Invitrogen, USA). The expression of 16 genes involved in steroidogenesis was measured using quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR). Relative quantification was done with solvent control as calibrator and exposure dose (10 μ M) as test sample.

Results In unstimulated primary Leydig cells preliminary results suggested that the testosterone and estradiol production increased with increasing dose. Cortisol and progesterone were not produced by the Leydig cells. Most of the genes were down regulated for all three compounds.

Conclusion The data suggested that DDT-metabolites used in the present study increased the hormone secretion of testosterone and estradiol in primary Leydig cells and altered the expression of some genes involved in the testicular steroidogenesis.

TOX9 Zebrafish as a model organism in the study of endocrine disruptors – comparison of effects in the ZF-L cell line and in liver of zebrafish.

EIDE M, RUSTEN M, MALE M, GOKSØYR A

Department of Molecular Biology, University of Bergen, N-5020 Bergen

Marta.Eide@student.uib.no

Environmental endocrine-disrupting chemicals interact with steroid, aryl hydrocarbon, retinoid and other nuclear receptors to regulate gene expression. This study will primarily focus on the pregnane X receptor (PXR), but also the constitutive androstane receptor (CAR), the aryl hydrocarbon receptor (AhR) and the estrogen receptor (ER). PXR, also known as the steroid and xenobiotic receptor (SXR), is a nuclear receptor primarily found in liver and intestine, the primary sites of absorption, distribution, metabolism and elimination of xenobiotics [1]. Upon ligand binding PXR dimerize with the retinoid X receptor (RXR) and function as a transcription factor that promotes expression of proteins in both phase I and phase II of biotransformation and several transport proteins.

The zebrafish (*Danio rerio*) is one of the most popular animal models in developmental biology, but has recently also been used for toxicity testing and to develop biomarkers. Exposing zebrafish to PXR ligands has shown a correlation between PXR activation and expression of several PXR target genes, comparable to what is seen in humans [2]. In 1994, C. Ghosh et.al. presented a hepatocyte cell line denoted ZF-L from zebrafish [3]. Characterization of this cell line is important to decide whether it can be used in addition to, or as a supplement, to toxicity testing in zebrafish *in vivo*. Some work has already been done, like the study of AhR mediated responses [4], and cytotoxicity assays [5], but other nuclear receptors mediated effects are still not investigated.

To characterize the ZF-L cell line we want to measure the expression levels of nuclear receptors and their target genes by quantitative polymerase chain reaction (Q-PCR). Secondly, after exposing zebrafish *in vivo* and primary zebrafish hepatocytes *in vitro* for selected xenobiotics, we can compare the responses between hepatocytes and ZF-L cells *in vivo* and *in vitro*. In addition we want to transfect the cells, both the ZF-L and the primary hepatocytes, with constructs of the zebrafish-PXR in the green fluorescence protein plasmid vector (pEGFP-N1). By this approach we want to investigate the cellular localization of the PXR protein before and after ligand binding, using fluorescence and confocal microscopy. Should ZF-L not naturally contain measurable amounts of PXR, we will make a stably transfected PXR-ZF-L cell line, in which the PXR is epitope-tagged for easy detection using tag-specific antibodies. The same approach described here could also be used for other nuclear receptors of interest.

References:

1. Kliewer, S.A., et al., Cell, 1998. **92**(1): p. 73-82.
2. Bresolin, T., et.al., Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol, 2005. **140**(3-4): p. 403-7.
3. Ghosh, C., et.al., Cell Biol Toxicol, 1994. **10**(3): p. 167-76.
4. Seok, S.H., et al., J Vet Sci, 2008. **9**(4): p. 351-7.
5. Bopp, S.K. and T. Lettieri, BMC Pharmacol, 2008. **8**: p. 8.

TOX10 Life-threatening lactic acidosis in a patient using therapeutic doses of metformin and ACE-inhibitor

HAGSET IB (1), VON KROGH A (1), FRØYSHOV S (1,2)

1: Norwegian Poisons Information Centre, Oslo, Norway, 2: Department of Acute Medicine, Ullevaal University Hospital, Oslo, Norway

ibh@helsedir.no Giftinformasjonen, Helsedirektoratet, Postboks 7000 St. Olavs Plass, 0130 Oslo

Objective: We present a case of life-threatening lactic acidosis in a patient using an angiotensin converting enzyme-inhibitor (ACE-inhibitor) and metformin therapeutically.

Case report: A 58-year-old man on ACE-inhibitor and metformin, with non-insulin dependent diabetes mellitus and coronary artery disease, was admitted to hospital after some days with thirst and trouble regulating his blood sugar. On admission at the local hospital he had a severe acute renal failure and metabolic acidosis resistant to treatment. Laboratory values: pH 6,82 (7,35-7,45), base excess -31 mmol/l (-3-3 mmol/l), lactate >20mmol/l (0,3-1,5 mmol/l), anion gap 42 mmol/l (6-20 mmol/l), S-creatinine 1060 micromol/l (70-125 micromol/l), S-potassium 8,6 mmol/l (3,5-5,0 mmol/l), S-glucose 21 mmol/l (3,0-5,5 mmol/l), no ketonuria. The hyperkalemia was assumed to be secondary to the renal failure and acidosis. Metformin-induced lactic acidosis was suspected. The patient had cardiac arrest before transferral to another hospital for hemodialysis, and once again during preparation for this procedure. Continuous veno-venous hemodialysis (CVVHD) was started during resuscitation. After return of spontaneous circulation, one hour of conventional hemodialysis was performed as well. Therapeutic hypothermia was applied for 24 hours. The patient gradually improved, and over the next days his renal function returned to normal; CVVHD was stopped after 6 days. He was discharged to his home without permanent sequelae. His plasma concentration of metformin on admission to hospital was 412 micromol/l (therapeutic: 0,1-1 micrograms/ml (1) = 0,6-6 micromol/l). His acute renal failure was believed to be secondary to dehydration due to hyperglycemia, and ACE-inhibitor medication.

Conclusion: Severe lactic acidosis during treatment with metformin needs rapid recognition and treatment with hemodialysis. Patients should be made aware of the possibility of lactic acidosis, and be encouraged to stop taking metformin in case of acute illness with dehydration, especially when concomitantly using ACE-inhibitor medication. *References:* 1. Metformin monograph in: Klasco RK (Ed): DRUGDEX® System. Thomson Healthcare, Greenwood Village, Colorado (Edition expires 12/2008).

In conclusion, PAH binding to AhR and increased H₂O₂ remodelled cell membranes thereby changing lipid rafts. It is hypothesized that such changes may modulate cellular signalling with implication for health and disease.

TOX11 Emerging contaminants and nuclear receptors - linking endocrine and metabolic disruption?

GOKSØYR A^{1,2}, LILLE-LANGØY R¹, RUSTEN M¹, BLUMBERG B³ & MALE R¹

¹Department of Molecular Biology & ²Department of Biology, University of Bergen, N-5020 Bergen, Norway; ³Department of Developmental and Cell Biology, University of California, Irvine, USA.

anders.goksoyr@mbi.uib.no

After two decades of research on endocrine disruption, the mechanisms behind many of the effects observed in wildlife populations are still only poorly understood. The effect of estrogenic

chemicals acting through the estrogen receptor to give feminization in fish is the best documented case so far, but increasing evidence point to the role of other nuclear receptors as mediators of the effects of several groups of contaminants. The nuclear receptors (NRs) belong to a superfamily of ligand-modulated transcription factors comprising 7 families, including retinoid X receptor (RXR) heterodimers such as thyroid hormone receptor (TR), vitamin D receptor (VDR), constitutively activated receptor (CAR), peroxisome proliferator activated receptors (PPARs), and steroid and xenobiotic receptor (also denoted pregnane X receptor) (SXR/PXR) of the NR1 family, and steroid receptor homodimers (ER, androgen receptor (AR), progesterone receptor (PR), etc.) of the NR3 family. NR target genes are involved in important and diverse biological processes such as metabolism, development and reproduction, incl. phase I (CYP genes), phase II (various transferases) and phase III (ABC transporters), which also have a high relevance in toxicology and pharmacology. Also, the NRs mediate transcriptional responses to sex steroids (progestins, estrogens, androgens), adrenal steroids (glucocorticoids and mineralocorticoids), vitamin D3, thyroid and retinoid hormones, and a variety of metabolic ligands. We now know that not only the steroid receptors, but also the heterodimeric NR1s can be activated by foreign chemicals, in some cases with an overlapping ligand specificity to NR3 receptors. Recently it was shown that the widespread contaminant tributyltin (TBT), causing imposex in snails, is a strong activator of both RXR and PPAR α in mice (Grün et al., 2006). At the same time, TBT was shown to be adipogenic, leading to differentiation of adipocytes *in vitro* and increased adiposity *in utero* (ibid.), leading to Blumberg's coining of these type of compounds as "obesogens" (Grün & Blumberg, 2006). The same set of effects were later observed with monoethylhexylphthalate (MEHP) (Feige et al., 2007).

In our project we are focusing on the NR1 β SXR (PXR) system, known to be activated by an unusually wide range of compounds, but also exhibiting large species differences in ligand specificity (Zhou et al., 2009). We have cloned NR1 β -like genes from various vertebrate and urochordate species, including Arctic and North Atlantic species such as the polar bear, glaucous gull, Atlantic cod, Atlantic salmon, and *Oikopleura dioica*, as a basis for comparative functional studies of ligand specificity and target gene regulation.

The project is funded by the Norwegian Research Council (Miljø 2015).

Feige et al., J Biol Chem (2007) 282:19152-66; Grün F & Blumberg B, Endocrinology 147:S50-S55; Grün F et al. Molecular Endocrinology (2006) 20:2141-2155; Zhou et al. Nucl Receptor Signaling (2009) 7, e001.

TOX12 Differential cytokine responses induced by plain and rhodamine-modified silica-nanoparticles in epithelial lung cells

SKULAND T, GUALTIERI M, LÅG M, IVERSEN TG, SCHWARZE PE AND REFSNES M
Division of Environmental Medicine, Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway.
²*National hospital, Oslo, Norway e.mail: tonje.skuland@fhi.no*

Introduction:

Nanoparticles (NPs) of amorphous silica particles are used in a large range of products. Inhalation of such NPs may induce inflammation, and may potentially represent a health hazard as too strong and persistent inflammation is considered as a key event in development of lung disease. In this study we have investigated how modifying the particle surface may affect

cellular responses. We have compared the potential of plain silica NPs (50 nm) and rhodamine-labelled silica NPs (50 nm) to induce cytokine responses in human bronchial epithelial lung cells (BEAS-2B).

Methods: The relationship to differential activation of different signalling mechanisms (MAP-kinase, NFκB) was also examined. The release of interleukin (IL)-6 and the chemokine CXCL8 (IL-8) was studied by ELISA. The importance of signalling mechanisms (p-p38, p-JNK, P-ERK, p65, and IκBα) were studied by Western analysis, and by use of different chemical inhibitors.

Results: The results showed that the rhodamine-labelled silica NPs induced markedly stronger IL-6 and IL-8 responses than the unmodified NPs. Similarly, the Western analysis showed most marked responses to rhodamine-labelled NPs, and in particular for p-p65 and p-JNK. The cytokine responses were substantially reduced by inhibition of p38 and JNK and not by inhibition of ERK.

Conclusions: In conclusion, these results show that modification of the silica surface with rhodamine strongly increase the cytokine responses in epithelial lung cells, and suggest that this is related to activation of the MAP-kinases, JNK and p38, and possibly to p65.

TOX13 Gene expression profiling in prenatally-exposed mice to study the potential of selenium to ameliorate developmental methylmercury neurotoxicity

Jayashankar S¹, Glover CN², Folven KI¹, Brattelid T¹, Hogstrand C^{1,3}, Lundebye A-K¹.

¹ National Institute of Nutrition and Seafood Research, Bergen, norway

² University of Canterbury, Newzealand

³ King's College, London

E-mail: tbr@nifes.no

Background - Controversy remains regarding the safety of consuming seafood, particularly during pregnancy. While seafood is the main source of environmental contaminants such as methylmercury (MeHg), it is also rich in vital nutrients. These nutrients have important roles in health, including brain development in the unborn foetus, but many may also offset the effects of seafood toxicants. Selenium (Se) is one such nutrient, hypothesized to ameliorate MeHg toxicity. The aim of the present study was to ascertain the impact of Se on MeHg-induced gene expression in a mammalian model.

Methods - Whole brain microarray analysis was performed in 15d-old mice which had been exposed throughout development via the maternal diet. The three exposure groups included: MeHg (4 mg/kg), Se (1.3 mg/kg), and MeHg+Se (4 mg/kg +1.3 mg/kg). MeHg was presented as a cysteinate form, and Se as Se-methionine, the elemental species occurring naturally in seafood.

Results - Genes related to calcium binding and prolactin, key targets of MeHg neurotoxicity were significantly differentially-regulated following MeHg exposure. These genes did not appear in the combined MeHg + Se exposure, suggesting that these pathways of toxic action/response were ameliorated by the presence of Se. Instead MeHg + Se exposure resulted in significant differential expression of genes involved in cell adhesion and those possessing an immunoglobulin domain. These functional clusters were also distinct from pathways regulated on exposure to Se alone. The differences were not related to changes in MeHg accumulation, as this was not significantly different between these exposure groups. Key developmental genes such as Wnt3 and Sparcl, were also identified as putative ameliorative targets. This study,

utilising environmentally realistic forms of MeHg, delivered through the natural route of exposure, in association with the power of transcriptomics, highlights significant novel information regarding putative pathways of Se and MeHg interaction in the mammalian brain.

Conclusion - These results suggest potentially novel mechanisms by which Se may ameliorate the negative effects of MeHg-associated with seafood consumption.

TOX14 Stoffblandinger: Verifisering av veiledninger og verktøy i REACH

GADE AL¹, HYLLAND K, ØVREBØ S, M.FLERE

¹ Jotun A/S, P.O.Box 2021, N-3248 Sandefjord, Norway
Department of Biology, University of Oslo, P.O.Box 1066, Blindern, N-0316 Oslo, Norway

E-mail: anne.lill.gade@jotun.no

Problemstilling Målsettingen med det nye europeiske kjemikalierregelverket REACH (Regulation No 1907/2006) er sikker bruk av kjemikalier gjennom registrering av alle stoffer som produseres eller brukes over 1 tonn. For alle stoffer som er faremerket og produseres eller importeres over 10 tonn skal registreringen bygge på en kjemisk sikkerhetsrapport med eksponeringsscenarioer for sikker bruk.

Mens registreringen skal gjøres for hvert stoff og hver produsent/importør, brukes stoffene svært ofte av en sluttbruker i et kjemisk produkt som er en stoffblanding. REACH har utviklet retningslinjer for hvordan sikkerhetsvurderingene av stoffer skal gjøres og til en viss grad hvordan informasjonen for stoffene kan brukes til å utlede sikker bruk av stoffblandinger. I dette prosjektet brukes disse retningslinjene for 6 konkrete maling produkter, samtidig som produktene testes for å verifisere de utledete verdiene.

Metode Økotoks tester utføres med Alge (OECD 201), Daphnie (OECD, 202) og Zebrafiskembryo (OECD 212) på stoffene: xylen, etylbenzen, aromatiske hydrokarboner (C8-C10), sink, sinkoksid, 3,6-diazaoctanethylenediamin, epoksy resin (MW<700), fettsyre epoksy, dibutyltin dilaurate.

Dette er stoffene som bidrar til klassifisering av produktene for akvatisk miljø, og som skal ha eksponerings scenarier i henhold til REACH.

På grunn av lav vannløselighet for noen av stoffene og høy flyktighet foregår testene under lukkede forhold uten headspace (OECD Series on Testing and Assessment No. 23, ISO 14442). Stoff mengdene analyseres for å fastslå reell løst konsentrasjon.

De samme testene skal utføres for produktene: Primer komponent A og B, Mellomstrøk komponent A og B, Toppstrøk komponent A og B. Før produktene påføres blir A og B komponentene blandet og en polymerisasjonsreaksjon skjer. Produktene blir testet etter blanding, og aerosoler fra påføring blir samlet opp og testet.

Resultater Stofftestene er for det meste utført, mens product testene vil utføres i 2010.

Konklusjoner Foreligger ikke enda.

TOX15 Effekter av miljøgifter på Torsk (Gadus morhua) i indre Oslofjord

NERLAND IL, HOLTH TF, GRUNG M, HYLLAND K

ingerner@student.uio.no

Problemstilling Nasjonale overvåkingsprogram har vist at det er høyere nivåer av miljøgifter i

fisk i indre Oslofjord enn i fisk fra andre kystområder. Det har vært gjennomført overvåking i noen år, men det er fremdeles begrensede kunnskaper om eventuelle effekter av disse miljøgiftene. De mest aktuelle forurensende stoffene er polysykliske aromatiske hydrokarboner (PAH) og metaller, men det er også forhøyde nivåer av klorerte miljøgifter (PCB, dioksiner), kjemikalier fra bunnstoff og ulike pesticider. Målet med denne oppgaven er å kvantifisere eventuelle effekter av miljøgifter i indre Oslofjord på torsk (*Gadus morhua*).

Metode Både etablerte og nyutviklede effektmetoder (biomarkører) vil bli/ har blitt brukt. Biomarkører vil omfatte cytokrom P4501A, ALA-D, markører for oksidativ stress, DNA-skade, membranskade, PAH-metabolitter i galle. Det vil også bli benyttet qPCR til kvantifisering av ekspresjon for utvalgte gener.

Resultater Foreløpige resultater vil bli presentert

Konklusjon Ingen konklusjon foreligger

TOX16 Fordeling og effekter av tre PAHer (naftalen, fenantren og benzo[a]pyren) i sebrafisk

HYLLAND K, BECKIUS BJ, RUUS A, SANDVIK M, TORP JR, INGEBRIGTSEN K

Biologisk institutt, Universitetet i Oslo, Postboks 1066, Blindern, 0316 Oslo

ketilhy@bio.uio.no

Polysykliske aromatiske hydrokarboner (PAHer) dannes ved forbrenningsprosesser og finnes i varierende konsentrasjoner i olje og naturgass. De fleste PAHer blir raskt metabolisert og skilt ut hos virveldyr, men noen vil bindes til cellulære komponenter (). Det er begrensede kunnskaper om vevsfordeling og retensjon av ulike PAH. Målet med dette arbeidet var å avklare fordeling av tre PAHer med ulike egenskaper: naftalen (2-ring), fenantren (3-ring) og benzo[a]pyren (5-ring) i ulike vev hos sebrafisk (*Danio rerio*), samt å undersøke reaktivitet i forhold til cytokrom P4501A aktivitet i gjeller.

Sebrafisk ble eksponert for C-14 merkede PAHer i vann i 24 timer (4 replikate tanker for hver behandling og acetone kontroll). En fisk i hver tank fikk gå i rent vann i 14 dager til før avlivning. Etter avlivning ble gjeller dissekert fra noen fisk fra hver tank til aktivitetsmålinger, mens andre ble frosset direkte. Frosset fisk ble benyttet til autoradiografi og måling av vevsnivåer (scintillasjonstilling).

Av de tre PAHene var det bare benzo[a]pyren som ga induksjon av cytokrom P4501A aktivitet i gjeller. Det var veldig lave nivåer av naftalen i fiskene etter 24 timer, mens fenantren i hovedsak syntes å akkumulere i gonadene. Benzo[a]pyren ble hovedsakelig funnet i bløtvev. Etter 14 dager var det fremdeles høye konsentrasjoner av benzo[a]pyren i bløtvev og målbare nivåer av fenantren (også i bløtvev), mens naftalen var tilnærmet fullstendig utskilt. Vask av snittene med løsemiddel viste at benzo[a]pyren i stor grad var bundet i vevet (addukter), mens fenantren i liten grad var det.

Resultatene fra studiet viste som forventet at PAHer metaboliseres av fisk, men det var overraskende mye av benzo[a]pyren som forble i vevet selv etter 14 dager. Fenantren akkumulerte raskt i gonadene, men dette ble tilsynelatende utskilt igjen etter 14 dagers hold i rent vann.

TOX17 Kan fleirumeitta marine fetttsyrer påverke metylkvikksølv-toksisitet i fisk?

NØSTBAKKEN O J, BREDAL I L, HUANG T S, AMLUND H, OLSVIK PA, GOKSØYR A, TORSTENSEN B E.

Ole Jakob Nøstbakken Postboks 2029 Nordnes, 5817 Bergen, Norway

ono@nifes.no

Metylkvikksølv (MeHg) er ein kontaminant som stammar frå naturlege og antropogene kjelder av kvikksølv. Dette kvikksølvet kan verta metylert av ulike bakteriar i det marine miljøet, og vil då som metylkvikksølv, bioakkumulerast i den akvatiske næringskjeda, slik at det kan utøva ein helserisiko for høgareståande fisk og pattedyr, inkludert menneskje.

MeHg toksisitet er kompleks, og det har vorte forska mykje på kva molekylære mekanismar denne kontaminanten kan påverke. Det er førebels ikkje funne ein spesifikk mekanisme for MeHg, men det har i staden vorte synt mange moglege måtar MeHg kan utøve sin toksiske effekt. Som til dømes: oksidativt stress, nevrotoksikologiske effektar, skade på mikrotubuli, genotoksiske effektar, og forhøgd nivå av intracellulær Ca^{2+} .

For å betre forstå moglege samhandlingseffektar mellom MeHg og marine fetttsyrer hjå fisk, har me undersøkt korleis desse påverkar ei cellelinje frå atlantisk laksenyre (ASK). Celler har vorte stimulert med ulike fetttsyrer, før dei har vorte eksponert for MeHg. Etter eksponering har så celledaud vorte undersøkt for å sjå om fetttsyrene påverkar overleving av cellene.

I tillegg til preinkubering med dei marine fetttsyrene dokosaheksaensyre (DHA) og Eikosapentaensyre (EPA), har også omega 6 fetttsyra arakidonsyre (ARA) vorte inkorporert for komparativt studie.

Både DHA og EPA påverka toksisiteten av MeHg, men i kvar sin retning. DHA teiknar til å auke celledaud i vårt system, medan EPA reduserar celledaud. ARA ser ikkje ut til å påverke toksisitet av MeHg.

For å klarleggje kva mekanismar som kan stå bak effekten av dei ulike fetttsyrene på MeHg toksisitet, vart genekspressjon etter eksponering også undersøkt. Det vart ikkje observert spesifikke effektar for særskilde fetttsyre, men ein tydeleg generell påverknad frå MeHg, og fetttsyrer vart observert i fleire målgen.

Resultata våre tyder på at EPA har ein beskyttande effekt mot MeHg, medan DHA aukar toksisitet av MeHg.

Postere basal farmakologi

BF1 Increased G_i activity does not contribute to the reduced beta-adrenergic inotropic effect in failing rat ventricle but G_i acts as a tonic brake on basal adenylyl cyclase activity

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

¹Dept. of Pharmacology, Univ. of Oslo, ²Center for Heart Failure Research, Faculty of Medicine, Univ. of Oslo, ³Inst. for Experimental Medical Research, Ullevaal Univ. Hospital, Univ. of Oslo, ⁴Dept. of Cardiology, Heart and Lung Center, Ullevaal Univ. Hospital
k.a.krobert@medisin.uio.no

Background: Beta-adrenergic (β AR) inotropic effects are attenuated and muscarinic receptor-mediated inhibition thereof is enhanced in heart failure. Whether increased G_i activity contributes to attenuated β AR-inotropic effects in the failing heart remains unclear. We

determined whether increased G_i activity contributes to the reduced β AR-mediated inotropic effect through regulation of adenylyl cyclase (AC).

Methods: Contractility was measured in ventricular strips and AC activity in ventricular membranes from rats with post-infarction heart failure (Failing) or sham-operated controls (Sham).

Results: The maximal β AR-mediated inotropic effect of isoproterenol was reduced by ~70% but potency was increased (~1 log unit) in Failing vs. Sham (47% and 142% above basal respectively). In Failing ventricle, basal, β AR- & forskolin-stimulated AC activity was significantly lower than Sham. Maximal muscarinic inhibition (carbachol) of β AR inotropy was larger in Failing vs. Sham despite a 30% reduction in the ability of carbachol to inhibit β AR-stimulated AC activity. Pertussis toxin inactivation of G_i did not increase the maximal β AR inotropic effect in Failing or Sham, but the potency of isoproterenol was increased only in Sham (~0.5 log unit). In Failing ventricle, the attenuated basal, β AR- & forskolin-stimulated AC activity was not restored by pertussis toxin inactivation of G_i . In Failing ventricle pre-treated with pertussis toxin, simultaneous inhibition of phosphodiesterases 3,4 (PDE3,4) alone produced a larger inotropic effect (~40%) than the maximal β AR-stimulated effect (75% and 54% above basal respectively). In contrast, in the absence of pertussis toxin, PDE3,4 inhibition evoked negligible inotropic effects in Failing ventricle.

Conclusions: These data indicate that increased G_i activity does not contribute to reduced β AR-stimulated inotropy and AC activity in failing ventricle. However G_i , through chronic receptor independent inhibition of AC, coupled with PDE3,4 activity, appears necessary to maintain a low basal level of contractility. Furthermore, increased PDE3,4 activity likely contributes to reduced β AR inotropic effects in failing ventricle.

BF2 NSAIDs down-regulate prostanoid EP2 receptor-stimulated cAMP accumulation in the colon carcinoma cell line HT29.

ELLINGSEN M^{1,2}, ANDREASSEN HK^{1,2}, DUGSTAD M^{1,2}, THORESEN GH², SANDNES D¹.

Department of Pharmacology¹, Medical Faculty, University of Oslo, P.O. Box 1057 Blindern, 0316 Oslo.

Department of Pharmaceutical Biosciences², School of Pharmacy, University of Oslo.

marieell@student.farmasi.uio.no

Background: Observational and clinical studies have documented that regular intake of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), or inhibitors of cyclooxygenase-2 (COX-2) reduce the risk of colon cancer as well as other epithelial cancers (1). It is generally assumed that this protective effect is due to inhibition of prostaglandin synthesis. However, a number of additional mechanisms have been proposed, including activation of peroxisome proliferator activated receptor- γ (PPAR γ), which may exert a proapoptotic effect in cancer cell lines (2).

Aim: The aim of the present study was to examine whether NSAIDs activate PPAR γ at concentrations that are clinically relevant.

Methods: Colon carcinoma cell lines HCT116 and HT29 were used in these studies. Prostaglandin E₂ (PGE₂)-stimulated cAMP accumulation was determined in cells that had been cultured in serum free medium with the PPAR γ agonist rosiglitazone or NSAIDs for 24 hours. PPAR γ activity was determined by a luciferase reporter assay after exposure of cells to serum free medium containing rosiglitazone or NSAIDs for 24 hours.

Results: Rosiglitazone dose-dependently stimulated luciferase reporter activity. Of the NSAIDs examined, indomethacin and two metabolites of sulindac, sulindac sulphide and sulindac sulfone, stimulated luciferase activity, but mainly at concentrations that were cytotoxic. In agreement with a previous report in lung carcinoma (3), rosiglitazone treatment reduced PGE₂-stimulated cAMP accumulation in HT29 cells, in which the effect of PGE₂ was mediated by EP2 receptors. In HCT116 cells, where the effect of PGE₂ was mediated mainly by EP4 receptors, rosiglitazone treatment had no effect on the cAMP response. All NSAIDs tested also reduced EP2-mediated cAMP accumulation in HT29 cells.

Conclusions: The results suggest that NSAIDs may activate PPAR γ , but this effect is mainly exerted at concentrations that are cytotoxic to the cells and are unlikely to be achieved in vivo. Furthermore, the results suggest that NSAIDs as well as rosiglitazone may down-regulate EP2 receptors. Further studies are required to establish whether this is a PPAR γ -mediated effect.

1. Wang D, DuBois RN, 2009, *Oncogene* doi:10.1038/onc.2009.421.
2. Tegeder I, Pfeilschifter J, Geisslinger G, 2001, *FASEB J* 15, 2057-2072.
3. Han S, Roman J, 2004, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 314, 1093-1099.

BF3 Kartlegging av metabolismen til N-dealkylquetiapin

KNUTSEN K^{1,2,*}, BAKKEN G. V², MOLDEN E^{1,2}

¹ *Farmasøytisk institutt, Universitet i Oslo*

² *Psykofarmakologisk institutt, Diakonhjemmet sykehus i Oslo*

*karolkn@farmasi.uio.no

Bakgrunn: Quetiapin er et atypisk antipsykotikum som i tillegg til den antipsykotiske effekten har vist seg å ha antidepressiv effekt. Den antidepressive effekten av quetiapin medieres primært av en aktiv metabolitt, N-dealkylquetiapin. Hensikten med denne in vitro-studien var å kartlegge metabolismen av N-dealkylquetiapin og å bestemme hvilke enzymer som er involvert i omsetningen av denne metabolitten.

Metode: Metabolismen av N-dealkylquetiapin ble undersøkt ved bruk av humane levermikrosomer (HLM) og deteksjon av metabolitter ved LC-MS/MS analyser. Initielt ble metabolittmønsteret til N-dealkylquetiapin kartlagt og dannelsen av ulike metabolitter undersøkt som funksjon av tid og konsentrasjon. Deretter ble bidraget fra ulike enzymer til metabolismen av N-dealkylquetiapin studert ved ko-inkubasjon av spesifikke CYP-hemmere i såkalte substrattapsforsøk.

Resultater: I alt ble fire metabolitter av N-dealkylquetiapin påvist etter inkubasjon med HLM. Dannelsen av tre av metabolittene fulgte Michaelis-Menten kinetikk som funksjon av substratkonsentrasjon, mens den fjerde viste substrathemming. Preliminære eksperimenter, med CYP-enzymhemmere indikerte at CYP 2D6 var det viktigste enzymet involvert i metabolismen av N-dealkylquetiapin.

Konklusjon: Disse in vitro-eksperimentene viser at den aktive metabolitten N-dealkylquetiapin omsettes videre til minst fire ulike metabolitter. Den sentrale rollen til CYP2D6 i omsetningen av N-dealkylquetiapin kan bety at genetisk polymorfisme for dette enzymet kan få kliniske konsekvenser hos pasienter som behandles med quetiapin, til tross for at modersubstansen ikke metaboliseres av CYP2D6 i særlig grad.

BF4 Etablering av dyremodell for farmakokinetiske studier av heroin

GOTTÅS A, RIPEL Å, BOIX F, THAULOW C, ØIESTAD E, NORMANN PT, MØRLAND J. *Avd. for rusmiddelforskning, Nasjonalt folkehelseinstitutt, Pb 4404 Nydalen, 0403 Oslo.*
andre.gottas@fhi.no

Problemstilling: Heroin er antatt å være et såkalt ”prodrug”. Tidligere studier ved instituttet har vist at konsentrasjonen av metabolitten 6-monoacetylmorfin (6MAM) i hjernevev korrelerer med lokomotorisk responsen etter heroin og 6MAM administrasjon i mus. Og at konsentrasjonen av heroin og metabolisert morfin i hjernevev ikke kan forklare denne farmakodynamiske responsen (Andersen *et al.* 2009). I den refererte studien ble konsentrasjons ratio målt per blod/ totalt hjernevev, dog vil det være av interesse å måle konsentrasjonene i ekstracellulærvæsken (ECF), siden opioid reseptorer sitter ekstracellulært.

Ved avdelingen jobbes det nå med å etablere en dyremodell for å studere metabolismen og biodistribusjonen til sentralnervesystemet av heroin etter intravenøs administrasjon.

Metode: Kirurgien utføres under anestesi. Kateteret implanteres i *v. jugularis* og fikses. Den *distale* enden av kateteret føres under huden og ut via et snitt i nakkehuden for senere fiksering til prøvetakingsapparatet.

Umiddelbart etter implanteringen av kateteret fikses roten i en stereotaktisk ramme og en guidekanyle implanteres i *striatum*. En til to dager senere plasseres selve mikrodialyseproben i hjernen gjennom guidekanylen og kobles til perfusjon og prøvetakings utstyr. Under eksperimentet får roten bevege seg fritt, mens administrasjon av medikament og prøvetaking utføres.

Etter intravenøs administrasjon av heroin, tas serielle blodprøver ved faste intervaller, samtidig som det kontinuerlig samles dialysat fra hjernen i 1 min intervaller. Degradering av heroin og metabolitter etter prøvetaking hemmes ved bruk av natriumfluorid og nedkjøling. Heroin og metabolittene, 6MAM og morfin, analyseres med LC/MS/MS.

Resultater: Foreløpige resultater viser at kun en liten del av den administrerte heroin mengden når fram til *striatum*. Maksimal konsentrasjon (C_{max}) av heroin i hjernen oppnås umiddelbar etter injeksjon og ses i første prøvetakingspunkt (1 min). Omtrent 4 min senere nås C_{max} for 6MAM, og er 3 ganger høyere enn for ekvimolare mengder heroin. Morfin stiger mye langsommere og legger seg relative stabilt på C_{max} etter ca. 15 min, som for øvrig er ca. halvparten av C_{max} nivået til heroin.

Konklusjon: Resultatene viser at metoden er i stand til å måle distribusjonen av heroin i hyppige nok intervaller til å utføre videre kinetiske studier.

Resultatene viser også at heroin når ECF i svært lave konsentrasjoner, og at det er 6MAM som dominerer i innledningsfasen. Heroin nivå i ECF er ikke tilstrekkelig til å forklare den høye 6MAM konsentrasjon funnet. Sannsynligvis er det direkte passasje av 6MAM fra blod, hvor 6MAM finnes i høye konsentrasjoner, til ECF i hjernen som dominerer.

Ref: Andersen JM *et al.* J Pharmacol Exp Ther 331:153-161.2009

BF5 Cardiac tissue hypothyroidism and receptor functions in heart failure

MEIER S, LEVY FO, SKOMEDAL T, QVIGSTAD E, OSNES J-B

Department of Pharmacology, University of Oslo, P.O. Box 1057 Blindern, N-0316 Oslo. Center for Heart Failure Research, Faculty of Medicine, University of Oslo, Oslo. E-mail: silja.meier@medisin.uio.no

Purpose Heart failure is characterised by changes in gene expression and receptor signalling, which alters the ability of the heart to respond to neurohumoral stimulation through membrane receptors. We have earlier shown changed responses to stimulation of adrenergic receptors ($\beta_{1/2}$ -AR, α_1 -AR), prostanoid receptors (PGR), serotonin receptors (5-HT₄ and 5-HT_{2A}), and muscarinic acetylcholine receptors (MAchR) in foetal and failing hearts. Others have found a local weakened thyroid hormone effect in failing hearts (cardiac tissue hypothyroidism), and many changes observed in failing hearts are also shown in hearts during systemic hypothyroidism ("low metabolism"). We want to study whether receptor mediated effects, through the previously mentioned receptors, are changing in hypothyroid myocardium compared to failing myocardium. The present project will explore several receptor-signalling systems in hypothyroid heart to elucidate some pathophysiological mechanisms in heart failure. This poster presents the first pilot of the project, with a screening of receptor mediated responses during development of hypothyroidism in rat hearts at 2, 4 and 6 weeks after initiating the treatment.

Methods 0.05 % propylthiouracil (PTU) was given in the drinking water *ad libitum* to 350 g male Wistar rats to inhibit the production of thyroid hormones and thus inducing hypothyroidism. The rats were sacrificed at 2, 4 or 6 weeks, and heart muscle strips were isolated from the left ventricle. The muscle strips were stimulated with noradrenaline (β -AR), fluprostenol (FPR), phenylephrine (α_1 -AR), carbachol (MAchR) or serotonin (5-HT_{2A}, 5-HT₄), in the presence of relevant receptor antagonists to study selectively the receptor responses. Contraction-relaxation cycles were recorded and analysed, maximal development of force $(dF/dt)_{max}$ was used as an index of contractility. Blood serum was collected for later analyses of T₃, T₄ and TSH levels.

Results There was a tendency towards a reduction of $\beta_{1/2}$ -AR mediated inotropic response after 4 week treatment with PTU compared with 2 week treatment. So far no changes in effects of other signalling pathways studied here are observed. Results from 6 week treatment with PTU will be presented.

Conclusions The rats exhibited minimal phenotypical changes after 4 week treatment with PTU, which indicates that this time point is too early for studying changes of receptor mediated responses in hypothyroid myocardium.

BF6 Ciklosporin A, men ikke takrolimus, hemmer OATP1B1-mediert opptak av atorvastatin

AMUNDSEN R, CHRISTENSEN H, ZABIHYAN B, ÅSBERG A

*Avdeling for farmasøytisk biovitenskap, Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo
E-post: rune.amundsen@farmasi.uio.no*

Problemstilling Forekomsten av dyslipidemi er økt etter organtransplantasjon, og behandling med kolesterolsenkende legemidler, særlig statiner, er derfor vanlig hos denne pasientgruppen. Kalsineurinhemmerne ciklosporin A (CsA) og takrolimus (Tac) er en viktig del av den immunsuppressive behandlingen av transplanterte pasienter. Kliniske studier har vist at samtidig

bruk av ciklosporin A gir en kraftig økning i systemisk eksponering av atorvastatin. Takrolimus derimot påvirker ikke farmakokinetikken til atorvastatin. Målet med denne studien var å undersøke CsA og Tac som hemmere av den lever-spesifikke transportøren OATP1B1 *in vitro*.

Metode Opptak av atorvastatin syre og lakton, og hemming av opptaket med CsA og Tac ble studert i HEK293-celler transfektert med OATP1B1. Etter prøveopparbeiding ble atorvastatin syre og lakton analysert med HPLC-MS/MS. *In vivo-in vitro* ekstrapolering ble utført for å estimere i hvilken grad CsA og Tac vil hemme OATP1B1-mediert opptak av atorvastatin i en klinisk situasjon.

Resultater Atorvastatin syre ble vist å ha høy affinitet for OATP1B1 ($K_m = 0,93 \pm 0,23 \mu\text{M}$), og raskt opptak ble observert. Atorvastatin lakton ble derimot ikke transportert av OATP1B1. Når det gjelder hemming av OATP1B1-mediert opptak ble CsA vist å være en mer potent hemmer enn Tac, med K_i -verdier på henholdsvis 0,018 og 1,06 μM , der kompetitiv hemming ble antatt. *In vivo-in vitro* ekstrapolering viste at den hemmende effekten av CsA var maksimalt 69 %, basert på ubundet konsentrasjon av CsA. Den hemmende effekten av Tac var derimot ikke av klinisk betydning.

Konklusjon Resultatene fra denne *in vitro*-studien er i samsvar med resultater fra tidligere kliniske studier. Hemming av OATP1B1-mediert opptak spiller tilsynelatende en viktig rolle i interaksjonen mellom CsA og atorvastatin. K_i -verdien er for øvrig for høy til at hemming av OATP1B1 alene kan forklare den kraftige interaksjonen som har blitt observert klinisk. Dette kan bety at mekanismen for interaksjonen er mer kompleks. Alternative typer hemming, for eksempel mekanismebasert hemming, kan også forklare den kraftige interaksjonen.

BF7 FRET-based evidence for ligand-independent preassociation of 5-HT₇ receptors with G_s

ANDRESSEN KW¹, HOMMERS L², ULSUND AH¹, LOHSE MJ², KROBERT KA¹, BÜNEMANN M² AND LEVY FO¹

¹Department of Pharmacology and Center for Heart Failure Research, University of Oslo, P.O.Box 1057 Blindern, 0316 Oslo, Norway

²Institute of Pharmacology and Toxicology, University of Würzburg, 97078 Würzburg, Germany
kjetilwa@medisin.uio.no

Classic pharmacology described how agonist-occupied (and activated) receptor would couple to its G protein (and subsequent effector) as a function of lateral diffusion and subsequent random collision in the cell membrane. The fact that each cell possesses ~100 different G-protein-coupled receptors (GPCRs), many G protein subunits and different effectors which are activated very rapidly after ligand-activation suggests that random collision is not an adequate explanation of signal transduction through GPCRs. Whether receptor, G protein and (possibly) effector are preassembled in one complex (preassociated) or if they interact after receptor-activation in a microdomain is still under debate.

We have previously compared the G_s-coupled 5-HT₄ and 5-HT₇ serotonin receptors with respect to preassociation and found that they differ fundamentally with respect to G protein activation. Where 5-HT₄ receptors behave according to the operational model of agonism, the 5-HT₇ receptor displays several unusual pharmacological properties;

- i) high proportion of high-affinity agonist binding which is insensitive to guanine nucleotides
- ii) increasing receptor density does not reveal any spare receptors

iii) expression of 5-HT₇ receptors attenuates signaling of other G_s-coupled receptors (for example β-adrenergic receptors)

This suggests that the 5-HT₇ receptor is preassociated with G_s in the absence of ligand.

For direct evidence of a preassociated 5-HT₇-G_s complex, we used Fluorescence Resonance Energy Transfer (FRET) to compare the interaction between YFP-labeled 5-HT₄, 5-HT₇ or β-adrenergic receptors with CFP-labeled G proteins in living cells. Whereas ligand-activation of 5-HT₄ or β₁-adrenergic receptors increased FRET (indicating recruitment of G_s), activating 5-HT₇ receptors decreased FRET in a concentration-dependent manner. The recruitment of G protein to 5-HT₄ and β₁-adrenergic receptors occurred fast, whereas dissociation of G protein from 5-HT₇ receptors occurred more slowly, but corresponding to G protein activation (dissociation between Gα and Gβγ determined by FRET). In addition, fluorescent recovery after acceptor photobleaching indicates a stable complex consisting of 5-HT₇ and G protein.

Taken together, our data demonstrates that receptor-G protein preassociation can occur with certain receptors, such as the 5-HT₇ receptor.

BF8 Molecular Modelling and Site-Directed Mutagenesis Reveal Essential Residues for 5-HT₇ Receptor Binding

IMPELLIZZERI AAR^{1,2}, ANDRESSEN KW², KROBERT KA², MANFRA O², MESSINA A¹, GUCCIONE S³, LEVY FO²

¹*Department of Chemical Science, Section of Biochemistry and Molecular Biology, University of Catania, V.le A. Doria 6 Ed. 2 Città Universitaria, I-95125 Catania, Italy*

²*Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Oslo and Oslo University Hospital - Rikshospitalet, Oslo*

³*Department of Pharmaceutical Sciences, University of Catania, V.le A. Doria 6 Ed.2 Città Universitaria, I-95125 Catania, Italy*

Email: agata.impellizzeri@yahoo.it

Objective - Serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT)-based mechanisms are implicated in neuropsychiatric disturbances such as depression, anxiety and psychosis. There has been a long-standing hypothesis that depression is associated with reduced levels of 5-HT in the brain. In an attempt to address this deficiency, SERT (Serotonin Transporter) inhibition has been combined with activation of G-protein-coupled serotonin receptors. Recent studies conducted on knockout animals, and those using selective 5-HT₇ receptor antagonists have provided strong support that the 5-HT₇ receptor plays a role in the onset of depression. Hence, the development and investigation of novel 5-HT₇ receptor ligands may lead to a new class of novel antidepressant agents. The objective of this study was to use structural modelling of 5-HT₇ receptors and site-directed mutagenesis to identify which amino acids are essential for ligand binding.

Methods – Determination of which amino acids were to be mutated was based upon the fact that the 5-HT_{1A} and 5-HT₇ receptors, which share a similar affinity for many ligands, have a high sequence homology in their putative binding sites. Mutations in the human 5-HT_{7(a)} receptor were carried out using the QuikChange® Site-Directed Mutagenesis kit (Stratagene). Mutants were analysed and confirmed by DNA sequencing. The obtained mutants were expressed in HEK293 cells by transient transfection and the ability of various ligands to bind and activate the receptors was analysed by radioligand binding and adenylyl cyclase assays, respectively.

Results – Putatively important residues were identified in the 7th transmembrane domain (TM7) and in the second intracellular loop of the h5-HT_{7(a)} receptor. Mutation V365L-E366T-R367V in TM7 completely blocked binding and activation of adenylyl cyclase by the agonists 5-HT and 5-CT and blocked binding of the antagonist SB269970. Mutation W371V in TM7 partially inhibited binding and adenylyl cyclase activation. Binding of agonists and antagonists was unaffected by mutation T185A in the second intracellular loop, but agonists were not able to activate adenylyl cyclase. Taken together, these studies allowed for identification of key aromatic residues in the 5-HT_{7(a)} receptor necessary for ligand binding and/or the ability to activate adenylyl cyclase. Electrostatic interactions also seem to be important since receptor activation was negatively affected by a “charge inversion” of essential residues.

Conclusions - By using comparative molecular modelling of the 5-HT_{1A} and 5-HT₇ receptors combined with mutagenesis of specific amino acid residues we were able to determine sites critically involved in the interaction of ligand with the receptor. Based upon these results, it may be possible to engineer novel ligands with high affinity and specificity for 5-HT₇ receptors that potentially may be clinically relevant for treatment of depression.

BF9 Characterization of antagonist-mediated down-regulation of 5-HT₇ serotonin receptors

MANFRA O, KROBERT KA, LEVY FO AND ANDRESSEN KW

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

ornella.manfra@imbv.uio.no

Classically, ligands of G protein-coupled receptors have been classified primarily upon their affinity and efficacy to activate a signal transduction pathway. More recent reports indicate that the efficacy of a particular ligand can vary depending on the receptor mediated response measured (*e.g.* activating G protein(s) and other down-stream responses, mediating desensitization and inducing internalization). This has been explained by the novel pharmacological concept of “functional selectivity” where different ligands stabilize different receptor conformations leading to differential effects.

Previously, we have reported that some inverse agonists induce both homo- and heterologous desensitization, similar to agonist stimulation, at the G_s-coupled 5-HT₇ serotonin receptor. In addition, we have demonstrated that some inverse agonists induce receptor internalization, whereas a subset of these targeted 5-HT₇ receptors for degradation. These results demonstrated that various ligands differentially activated regulatory processes governing receptor internalization and degradation in addition to signal transduction, providing support for functional selectivity at the 5-HT₇ receptor.

Interestingly, we discovered that the important atypical antipsychotics olanzapine and clozapine not only blocked G-protein activation, but induced both internalization and degradation (~60% reduction in receptor density within 24 h) of 5-HT₇ receptors. Therapeutically, it is of great interest to develop such “double blockers” where a receptor blocker also induces degradation of the specific receptor.

Here, we show that incubation with clozapine or olanzapine targeted 5-HT₇ receptors to lysosomes for degradation. Chloroquine, an inhibitor of lysosomal activity, blocked this down-regulation of 5-HT₇ receptors. Interestingly, 5-HT₇ receptors C-terminally fused to YFP did not undergo this degradation, indicating that key regulatory proteins bind to the C-terminal tail of 5-HT₇ receptors. Two important and relatively novel motifs were identified in the C-terminus of

the 5-HT₇ receptor as potential sites involved in recruitment of sorting nexin 1 (SNX1) and GPCR-associated sorting protein (GASP). These proteins are important in both internalization and trafficking of receptors to lysosomes for degradation. Mutating either or both motifs rendered the 5-HT₇ receptor incapable of degradation, indicating that clozapine and olanzapine induce a receptor conformation which expose these motifs and thereby target the 5-HT₇ receptor to lysosomes.

Studies are ongoing to determine whether SNX1 and/or GASP bind to 5-HT₇ receptors and target these to lysosomes for degradation.

Postere klinisk farmakologi

KF1 Sikkerhet ved bruk av triptaner i svangerskapet

HALLARAUNE L¹, NEZVALOVA-HENRIKSEN K¹, SPIGSET O², NORDENG H¹

¹*Avdeling for farmasi, Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo.*

²*Avdeling for legemidler, St. Olavs hospital.*

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

Problemstilling Mellom 1-2 % kvinner har behandlingstrengende migræne under svangerskapet (1,2). På verdensbasis er det kun utført til sammen syv studier (hvorav tre er produsentinitierte) på sikkerheten av triptaner i svangerskapet. Hovedvekten av dokumentasjonen som foreligger finnes for sumatriptan (ca. 1900 graviditeter). Det foreligger lite dokumentasjon for naratriptan og rizatriptan (ca 50 graviditeter for hver av dem). Mer dokumentasjon på sikkerheten ved bruk av triptaner i svangerskapet etterlyses.

Metode Studiepopulasjonen var alle gravide kvinner som fødte barn mellom 1. januar 2004 og 31. desember 2007 registrert i Medisinsk fødselsregister. Kun førstegangsfødende og enkeltfødsler ble inkludert. Totalt utgjorde dette ca. 190 000 kvinner. Gjennom å koble Medisinsk fødselsregister til Reseptregisteret ble alle kvinner som har fått utlevert legemidler i svangerskapet identifisert.

Resultater Ca. 1% av kvinnene hadde hentet ut minst ett triptan under svangerskapet. De fleste hadde brukt sumatriptan eller rizatriptan. Bruken var høyest i andre og tredje trimester. Samtidig bruk av andre smertestillende midler var hyppig: andelen som brukte kodein-paracetamolpreparater var 14,5 % blant de som brukte triptaner i svangerskapet, mot 8,8 % i migrenekontrollgruppen (kvinner som brukte triptaner før svangerskapet, men ikke i) og 3,3 % i populasjonskontrollene (p<0.005). Andel som brukte NSAIDs i de tre gruppene var henholdsvis; 10,1 % (triptaneksponerte), 4,2 % (migrenekontroller) og 3,0 % (populasjonskontroller) (p<0.005). Preliminære resultater viste ingen økt risiko for medfødte misdannelser blant triptaneksponerte.

Konklusjon Det er høy bruk av andre legemidler blant de som benytter triptaner i svangerskapet, spesielt kodein-paracetamol. Denne studien støtter tidligere studier som ikke viser økt risiko for medfødte misdannelser etter triptan bruk i første trimester.

Referanser

1. Nezvalová-Henriksen, K. Spigset, O. Nordeng, H. Cephalalgia, 2009. In press.
2. Chen, T.C. and A. Leviton. Headache, 1994. 34(2): p. 107-10.

KF2 Gastrointestinal bleeding; is excessive platelet inhibition by antithrombotic drugs the crook?

KRINGEN MK¹, NARUM S¹, BRØRS O¹, SELJEFLOT I², TRØSEID AMS¹, JOHANSEN PW¹, HOLTHE MR³.

¹Department of Medical Biochemistry and Clinical Pharmacology; ²Center for Clinical Heart Research, Department of Cardiology; ³Research Forum, Oslo University Hospital, Ullevål, Norway. Email: odbr@uus.no

Background: Anticoagulants and antiplatelet drugs are frequently used for prevention of thromboembolic events, but may cause bleeding. The aim of the present study was to investigate platelet responsiveness to established platelet agonists to determine to what extent deficits in platelet function exist in patients with GI bleeding.

Method: Patients (n=32) with a clinical presentation of acute hematemesis and/or melena were recruited at admission at Ullevål University Hospital. Controls were healthy untreated laboratory personnel (n=27) and coronary artery disease patients using acetylsalicylic acid (ASA) (n=10) or clopidogrel (n=9). Platelet function was investigated by impedance aggregometry and whole blood flow cytometry using thrombin/TRAP, arachidonic acid (AA), adenosine diphosphate (ADP) or collagen as agonists.

Results: *Aggregation:* Patients with GI bleeding had a modest but significantly lower AA-induced aggregation compared to healthy untreated controls (P=0.01), most probably due to ASA/NSAIDs use. However, in control patients treated with ASA or clopidogrel, but not bleeding, the AA-, ADP- and collagen-induced aggregation was even lower. Patients with GI bleeding did not differ from healthy controls in terms of thrombin-, ADP- and collagen-induced aggregation.

Flow cytometry: There was no difference in basal P-selectin expression (without agonist stimulation) between patients with GI bleeding and untreated or treated controls. Patients with GI bleeding had a significantly lower AA-induced P-selectin expression compared to untreated controls (P=0.02). AA-induced CD63 expression was similarly lower in patients with GI bleeding and in ASA- and clopidogrel-treated control patients compared to untreated controls (P=0.04, P=0.004 and P=0.003 respectively). When collagen was used as agonist, P-selectin was expressed in a similar manner. TRAP-induced P-selectin expression was significantly lower in ASA and clopidogrel-treated control patients only compared to untreated controls (P=0.04 and P=0.01 respectively). Control patients treated with ASA had an increased ADP-induced P-selectin expression, while patients treated with clopidogrel had a lower P-selectin expression compared to untreated controls (P=0.001 and P<0.001 respectively).

Conclusion: Whole blood *in vitro* platelet aggregation induced by AA, and AA-and collagen-induced P-selectin expression and AA-induced CD63 expression determined by flow cytometry, were reduced in GI bleeding patients compared to healthy untreated controls, but less than in control patients treated with ASA or clopidogrel. The extent of platelet inhibition as demonstrated by reduction in platelet response to traditional platelet agonists *in vitro* does not explain gastrointestinal bleeding in our patients.

KF3 ATP i *ex vivo*-aktiverede lymfocytter som potensiell markør på immundempende behandlingseffekt hos transplanterte

FLEINER HE, VETHE NT, BERGAN S

Avd. for Medisinsk Biokjemi, Rikshospitalet, og Avd. for Farmakologi, Oslo universitetssykehus, 0027 Oslo

E-post: hanne.fiskvik.fleiner@rikshospitalet.no

Problemstilling Transplanterte pasienter bruker en kombinasjon av immundempende legemidler for å hindre avstøtning av det transplanterte organet. Det er høy grad av farmakokinetisk variabilitet innen og mellom pasientene. I klinisk praksis justeres derfor legemiddeldosen vanligvis ut ifra blodkonsentrasjonsmålinger. Det er også holdepunkter for at det kan være høy grad av farmakodynamisk variabilitet mellom pasientene. Dette åpner muligheten for at farmakodynamiske målinger kan bidra til ytterligere tilpasset behandling på individnivå. Formålet med dette delprosjektet er å utvikle en metode for å kvantifisere adenosin 5'-trifosfat (ATP) i lymfocytter som aktiveres *ex vivo*, og videre undersøke om slike målinger egner seg til å gradere lymfocyttenes aktiveringskapasitet når de eksponeres for immundempende legemidler. *Metode* Mononukleære celler i perifert blod (PBMC) og CD4⁺ celler (T-celler) isoleres fra blodprøver ved hjelp av henholdsvis gradient-sentrifugering og magnetkuler med antistoff mot CD4-overflatemarkøren. En aktiveringsmetode for lymfocytter etableres der cellene stimuleres med mitogenet phytohemagglutinin (PHA) eller simultant via CD3-, CD28- og IL-2-reseptorene. Den metabolske markøren ATP kvantifiseres ved luminescence fra en ATP-avhengig luciferasereaksjon. Det er også aktuelt å vurdere andre intracellulære markører som kan relateres til lymfocyttenes aktiveringskapasitet. Videre skal det undersøkes hvordan aktiveringen nedsettes av immundempende legemidler som brukes for å hindre avstøtning av transplanterte organer.

Resultater Det ble observert en lineær sammenheng mellom målt ATP og celletall med PBMC fortynnet i området 5 000 – 100 000 celler/mL. Gjennomsnittlig cellulær ATP-konsentrasjon basert på målinger i dette cellekonsentrasjonsområdet ble kalkulert til å være 166 pmol/10⁶ celler med variasjonskoeffisient 2,4 % (n = 5). Ved å tilsette ATP til suspensjoner av PBMC inneholdende 20 000 celler/mL og 50 000 celler/mL ble det observert linearitet for ATP opp til 1,1 µmol/L. Reproduserbare ATP-målinger ble utført i CD4⁺ celler isolert fra 50 µL blod. Detaljerte aktiveringsbetingelser må nærmere undersøkes.

Konklusjoner Lineære og reproduserbare ATP-målinger kan utføres i lymfocytter som isoleres fra små blodvolumer. Aktiveringsbetingelser må videre optimaliseres. På sikt kan lymfocytters målte aktiveringskapasitet undersøkes som farmakodynamisk markør for immundempende legemidler som brukes av transplanterte pasienter.

KF 4 Clinically relevant psychotropic drug interactions in nursing homes

SCHJØTT J, HØYLAND HK, HUNDAL Ø.

Regional Drug Information Centre (RELIS Vest), Haukeland University Hospital, 5021 Bergen.

E-post: halldis.hoyland@helse-bergen.no

Problem. Concurrent use of two or more psychotropic drugs (anxiolytics, antidepressants, antipsychotics and antiepileptics) are common in nursing homes with risk of interactions and adverse effects. A hypothesis is that these interactions usually are pharmacodynamic and only a minority are potentially hazardous (1). We examined clinically relevant interactions in a material from Norwegian nursing homes with regard to this hypothesis.

Method. Clinically relevant psychotropic drug interactions were classified according to the drug interaction software Stockley's Interaction Alerts (2). This included the type of interaction (pharmacokinetic, pharmacodynamic or combination), recommended actions (informative, dosage adjustment or close monitoring, or avoid), degree of severity (mild, moderate or severe), and level of evidence (theoretical, case report, or study). Interactions that were not clinically relevant were classified according to the level of evidence only.

Results. 4202 nursing home patients were examined for psychotropic drug interactions. 71 % were women and 29 % men. Mean age were 85 year (range 53-108). 1208 of the patients used 2 or more drugs, while one patient used a maximum of 6 concurrent psychotropic drugs. 547 patients had at least one interaction, and 411 patients had at least one clinically relevant. 136 patients had interactions that were not clinically relevant. 661 patients used drug combinations with no documented interactions. 66 % of the clinically relevant interactions were pharmacodynamic, 18 % pharmacokinetic and 16 % a combination. Recommended action in 50 % of the clinically relevant interactions was dosage adjustment or close monitoring, informative in 38 % and avoid combination in 12 %. Clinically relevant interactions were classified as severe in 51 % of the cases, moderate in 45 % and mild in 4 %. 29 % of the clinically relevant interactions were based on theoretical evidence compared to 38 % based on case reports and 33 % on studies. Citalopram, risperidone and sertraline were the 3 most common drugs involved in the clinically relevant interactions. 86 % of the interactions that were not clinically relevant were documented by studies, while 14 % where theoretical. Citalopram, paroxetine and olanzapine were the 3 most common drugs involved in interactions that were not clinically relevant.

Conclusions. Our study confirms that the majority of clinically relevant psychotropic drug interactions are pharmacodynamic, can be handled with dosage adjustment or close monitoring, and although potentially severe often based on case reports and theoretical evidence.

References.

1. Chadwick B, Waller DG, Edwards JG 2005, *Advances in Psychiatric Treatment* 11: 440-449.
2. Stockley's Interaction Alerts. Electronic version 2009, MedicinesComplete. Available at <http://www.medicinescomplete.com/>.

KF5 Uttrykk av CYP3A4 og CYP3A5 i parrede prøver fra GI-traktus og lever fra overvektige personer

VIST S, SKOTTHEIM I B, SANDBU R, ÅSBERG A, CHRISTENSEN H

Avdeling for farmasøytisk biovitenskap, Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo og Senter for Sykelig Overvekt, Sentralsykehuset i Vestfold, Tønsberg.

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

Atorvastatin er et kolesterolsenkende middel med begrenset biotilgjengelighet (12 %). Mye av grunnen til dette er at atorvastatin er utsatt for metabolisme via CYP3A4 og CYP3A5, i tillegg til å være et substrat for P-glykoprotein og OATP1B1-transportøren. Oppgaven er en del av et større samarbeidsprosjekt med Senter for Sykelig Overvekt i Tønsberg, der det overordnede målet er å undersøke i hvilken grad bariatrisk kirurgi påvirker farmakokinetikken til atorvastatin. I utgangspunktet er dette en trearmet-studie som inkluderer 36 pasienter totalt, hvorav 12 pasienter har gjennomgått gastrisk bypass (GBP), 12 gastric sleeve (GS) og 12 biliopankreatisk avledning med duodenal omkobling (BPD-DS). Målet for denne delstudien er å undersøke om det er en mulig korrelasjon mellom proteinuttrykket av CYP3A4 og CYP3A5 i biopsiene fra pasientene som har gjennomgått BPD-DS og farmakokinetikken til atorvastatin.

BPD-DS er en kombinasjon av restriktiv og malabsorptiv prosedyre. Biopsiene er tatt fra ulike deler av tarmen, i tillegg til lever og magesekk.

Biopsiene ble tilsatt sukrosebuffer og homogenisert med Precellys 24. Homogenatprøver ble avsatt på en nitrocellulose membran, og et immunoanalytisk dot-blott ble fremkalt etterfulgt en metode som kombinerer tradisjonell Western blotting med bruk av Bio-Dot mikrofiltrasjonsapparat. Uttrykket av CYP3A4 og CYP3A5 ble kvantifisert ved hjelp av Syngene og Genetools. Cytoskjelettproteinene villin, som spesifikt uttrykkes i enterocytter, ble benyttet for å korrigere for ulik biopsidybde i tarmen, mengde CYP3A4 ble også relatert til totalproteinmålinger for hver biopsi.

CYP3A4 var uttrykt i hele GI-traktus, men med stor interindividuell variasjon. Data vil bli presentert på møtet.

Videre vil sammenhengen mellom biotilgjengelighet av atorvastatin og CYP-uttrykk undersøkes.

Deltakerliste 2010

Benedikte Thunes Akre	BMS
Camilla Almås	Norges veterinærhøgskole
Rune Amundsen	Farmasøytisk institutt, UiO
Jannike Mørch Andersen	Nasjonalt folkehelseinstitutt
Kjetil Wessel Andressen	Farmakologisk institutt, UiO
Nina Vadøy Antonsen	Universitetet i Bergen
Augustine Arukwe	Institutt for biologi, NTNU
Toril Attramada	Nasjonalt folkehelseinstitutt
Ivar Aursnes	Farmakologisk institutt, UiO
Trond Bach	Farmakologisk institutt, UiO
Stein Bergan	Farmasøytisk institutt, UiO
Annette Bernhard	Nasjonalt institutt for ernærings- og sjømatforskning
Fernando Boix	Nasjonalt folkehelseinstitutt
Katrine Borgå	NIVA
Trond Brattelid	Nasjonalt institutt for ernærings- og sjømatforskning
Marianne Brattås	Molekylærbiologisk institutt, UiB
Sara Bremer	Rikshospitalet HF
Odd Brørs	Ullevål universitetssykehus
Pia Merete Bråss	Boehringer Ingelheim
Jan Ove Bustnes	Norsk institutt for naturforskning
Jon E. Dahl	Nordisk Institutt for Odontologiske Materialer AS
Anders Dahm	Hematologisk avd., Ullevål universitetssykehus
Maria Dusinska	Norsk institutt for luftforskning
Marta Eide	Universitetet i Bergen
David Eidsvoll	Biologisk institutt, UiO
Elin Einarsdottir	STAMI
Leni Ekeren	Nasjonalt folkehelseinstitutt
Kathrin Ellesat	Biologisk institutt, UiO
Marie Ellingsen	Farmakologisk institutt, UiO
Per Eriksson	Department of Environmental Toxicology, Uppsala University
Lars Fabricius	NTNU
Hanne Fiskvik Fleiner	Farmasøytisk institutt, UiO
Lise Fjellsbø	Norsk institutt for luftforskning
Jan Toralf Fosen	Ullevål universitetssykehus
Anne Lill Gade	Jotun
Roman Generalov	Radiumhospitalet
Anders Goksøyr	Molekylærbiologisk institutt, UiB
André Gottås	Nasjonalt folkehelseinstitutt
Eirik Grønevik	Statens legemiddelverk
Ingrid Beate Hagset	Giftinformasjonen
Line Småstuen Haug	Nasjonalt folkehelseinstitutt
Gro Cecilie Havnen	Giftinformasjonen/Farmasøytisk institutt
Ragna Bogen Hetland	Nasjonalt folkehelseinstitutt
Thor Hilberg	Fürst Medisinsk Laboratorium
Lisa Drange Hole	Universitetet i Bergen
Jørn A. Holme	Nasjonalt folkehelseinstitutt
Roger Holten	Mattilsynet
Tor Fredrik Holth	Biologisk Institutt, UiO
Mette Ree Holthe	Medisinske fakultetet, UiO
Jan Hongslo	Nasjonalt folkehelseinstitutt
Rizwan Hussain	Farmakologisk institutt, UiO
Ketil Hylland	Biologisk institutt, UiO
Halldis Høyland	RELIS Vest
Nina Hårdnes	Norges veterinærhøgskole
Marte Haave	Nasjonalt institutt for ernærings- og sjømatforskning
Agata Impellizzeri	Farmakologisk institutt, UiO

Jan-Anders Istad	Boehringer Ingelheim
Tore-Geir Iversen	Biokjemisk avdeling, IFK, Det Norske Radiumhospital
Stine Mjåvatn Jakobsen	Farmasøytisk institutt, UiO
Bente Jerkø	Statens legemiddelverk
Per Wiik Johansen	Ullevål universitetssykehus
Erik Joner	Bioforsk
Petras Juzenas	Rikshospitalet
Helle K. Knutsen	Nasjonalt folkehelseinstitutt
Karoline Knutsen	Farmasøytisk institutt, UiO
Petter Kristensen	STAMI
Kurt Krobert	Farmakologisk institutt, UiO
Kristine von Krogh	Norges veterinærhøgskole
Anne Vatland Krøvel	Nasjonalt institutt for ernærings- og sjømatforskning
Elena Kvan	Rikshospitalet
Johnny Kvernstuen	Jotun
Torsten Källqvist	Norsk institutt for vannforskning
Randi Larsen	Farmasøytisk institutt, UiO
Sølvi Lein	Giftinformasjonen
Finn Olav Levy	Farmakologisk institutt, UiO
Edel Marie Lilleaas	Nasjonalt folkehelseinstitutt
Tom Lindquist	Rikshospitalet
Refsnes Magne	Nasjonalt folkehelseinstitutt
Ornella Manfra	Farmakologisk institutt, UiO
Espen Mariussen	Forsvarets forskningsinstitutt
Anna Mehl	Mattilsynet
Silja Meier	Farmakologisk institutt, UiO
Espen Molden	Farmasøytisk institutt, UiO
Asefeh Moradi	Statens legemiddelverk
Kirsten Myhr	RELIS Øst
Oddvar Myhre	Forsvarets forskningsinstitutt
Inger Lise Nerland	Biologisk institutt, UiO
Siri Nesbakken	Mattilsynet
Laila Sortvik Nilssen	Statens legemiddelverk
Hedvig Nordeng	Farmasøytisk institutt, UiO
Berit Nordstrand	LAR Midt-Norge
Per Trygve Normann	Nasjonalt folkehelseinstitutt
Nina Næss	Farmasøytisk institutt, UiO
Ole Jakob Nøstbakken	Nasjonalt institutt for ernærings- og sjømatforskning
Ingrid Kristine Ohm	Farmasøytisk institutt, UiO
Berit Ubbe Olsen	Vestre Viken HF
Pål A. Olsvik	Nasjonalt institutt for ernærings- og sjømatforskning
Mimi Stokke Opdal	Ullevål universitetssykehus
Jan-Bjørn Osnes	Farmakologisk institutt, UiO
Marit Randall	Mattilsynet
Agneta Ranngu	Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet
Magne Refsnes	Nasjonalt folkehelseinstitutt
Helge Refsum	Diakonhjemmet sykehus
Åsmund Reikvam	Farmakologisk institutt, UiO
Åse Ripel	Nasjonalt folkehelseinstitutt
Erik Ropstad	Norges veterinærhøgskole
Henriette Ruud	Universitetet i Oslo
Lars Rylander	Avdelningen för Arbets- och miljömedicin, Lunds Universitet
Marthe Røgeberg	
Dagny Sandnes	Farmakologisk institutt, UiO
Jan Schjøtt	RELIS Vest
Torkild Skjelmerud	Norsk legemiddelhandbok
Tor Skomedal	Farmakologisk institutt, UiO
Tonje Skuland	Nasjonalt folkehelseinstitutt

Dag Solberg	Diakonhjemmet sykehus
Inger-Lise Steffensen	Nasjonalt folkehelseinstitutt
Kjell Torgeir Stokke	Fürst Medisinsk Laboratorium
Maren Strand	Nasjonalt folkehelseinstitutt
Line Emilie Sverdrup	Det Norske Veritas
Liv Søfteland	Nasjonalt institutt for ernærings- og sjømatforskning
Irene Beate Sørvik	Biologisk institutt, UiO
Marte Tanum	Biologisk institutt, UiO
Xavier Tekpli	STAMI
Vibeke Thrane	Giftinformasjonen
Berit Ubbe Olsen	Sykehuset Buskerud HF
Nils Tore Vethe	Avd. for medisinsk biokjemi, Rikshospitalet
Solveig Vist	Farmasøytisk institutt, UiO
Håkan Wallin	National Research Centre for the Working Environment, Danmark
Tone Westergren	RELIS Sør
Juan Yang	SINTEF
Mazyar Yazdani	Biologisk institutt, UiO
Steinar Øvrebø	Biologisk institutt, UiO
Johan Øvrevik	Nasjonalt folkehelseinstitutt
Elisabeth Øya	Mattilsynet
Solveig Aamodt	SFT
Anders Åsberg	Farmasøytisk institutt, UiO

Stipendmottakere 2010

Nina Vadøy Antonsen, Molekylærbiologisk institutt, UiB
Annette Bernhard, Nasjonalt institutt for ernærings- og sjømatforskning
Marta Eide, Molekylærbiologisk institutt, UiB
David Eidsvoll, Biologisk institutt, UiO
Kathrin Ellesat, Biologisk institutt, UiO
Marie Ellingsen, Farmakologisk institutt, UiO
Hanne Fiskvik Fleiner, Farmasøytisk institutt, UiO
Lisa Drange-Hole, Seksjon for farmakologi, UiB
Rizwan Hussain, Farmakologisk institutt, UiO
Agata Impellizzeri, Farmakologisk institutt, UiO
Karoline Knutsen, Farmasøytisk institutt, UiO
Ornella Manfra, Farmakologisk institutt, UiO
Randi Larsen, Farmasøytisk institutt, UiO
Inger Lise Nerland, Biologisk institutt, UiO
Ingrid Kristine Ohm, Farmasøytisk institutt, UiO
Henriette Ruud, Biologisk institutt, UiO
Irene Beate Sørvik, Biologisk institutt, UiO
Marte Tanum, Biologisk institutt, UiO
Solveig Vist, Farmasøytisk institutt, UiO