

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

2011

Velkommen til NSFTs Vintermøte nr. 39

NSFTs Vintermøter har pågått siden 1973, det vil si at årets møte er nummer 39 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 2011 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: Dagny Sandnes

Sekretær: Vibeke Thrane

Kasserer: Laila Sortvik Nilssen

Styremedlem: Hedvig Nordeng

Representant for bedriftsmedlemmer: Benedikte Thunes Akre

Representanter fra seksjonsstyrene: Finn Olav Levy og Johan Øvrevik

Varamedlemmer: Gro Cecilie Havnen, Andre Gottås og Pål Falck

Seksjon for basal og klinisk farmakologi

Leder: Finn Olav Levy

Sekretær: Tone Westergren

Økonomiansvarlig: Espen Molden

Styremedlem: Marte Handal

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

<u>Velkommen til NSFTs Vintermøte nr. 39</u>	<u>3</u>
<u>Oversikt over styremedlemmer i NSFT</u>	<u>3</u>
<u>NSFTs Vintermøter</u>	<u>5</u>
<u>Årsberetning for 2010</u>	<u>7</u>
<u>Innkalling til generalforsamling i NSFT</u>	<u>10</u>
<u>Årsberetning 2010 Seksjon for basal og klinisk farmakologi</u>	<u>11</u>
<u>Innkalling til årsmøte i Seksjon for basal og klinisk farmakologi</u>	<u>15</u>
<u>Årsberetning 2010 Seksjon for toksikologi</u>	<u>16</u>
<u>Innkalling til årsmøte i seksjon for toksikologi</u>	<u>18</u>
<u>Program for vintermøtet</u>	<u>19</u>
<u>Hotelloversikt</u>	<u>26</u>
<u>Inviterte foredrag</u>	<u>27</u>
<u>Frie foredrag</u>	<u>42</u>
<u>Frie foredrag toksikologi</u>	<u>42</u>
<u>Frie foredrag basal farmakologi</u>	<u>49</u>
<u>Frie foredrag klinisk farmakologi</u>	<u>57</u>
<u>Postere</u>	<u>62</u>
<u>Postere toksikologi</u>	<u>63</u>
<u>Postere basal farmakologi</u>	<u>69</u>
<u>Postere klinisk farmakologi</u>	<u>78</u>
<u>Deltagerliste</u>	<u>83</u>
<u>Stipendmottakere</u>	<u>85</u>

NSFTs Vintermøter

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

Årsberetning for 2010

1. Styrets sammensetning

Generalforsamlingen i NSFT ble holdt på Beito Høyfjellshotell den 30. januar 2010.

Sted for møtet: NSFTs Vintermøte 2010, Radisson SAS Resort Beito.

Følgende ble valgt:

Leder: Dagny Sandnes (2010)

Sekretær: Gjenvalg: Vibeke Thrane (2010-2011)

Styremedlem : Hedvig Nordeng (2010-2011)

Vararepresentanter:

Ikke på valg: Gro Cecilie Havnen (2009-2010)

Pål Falck (2010-2011)

Andre Gottås (2010-2011)

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 2010

Anders Åsberg (2008-2010) Gjenvalg for 2011.

Jannike Mørch Andersen (2008-2010) Gjenvalg for 2011.

Ketil Hylland (2007-2010).

Hassan Khiabani valgt som nytt medlem for 2011.

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

2. Styrets arbeid

Det har vært avholdt 7 møter i hovedstyret i tillegg til en utstrakt korrespondanse via e-post.

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 utdeling av Poulsonprisen og symposiet i forbindelse med utdelingen

Opprettelse av ny betalingsordning og nytt påmeldingsskjema for vintermøtene
Planlegging og organisering av vintermøtet 2011.

3) Økonomi

Styret har valgt å opprettholde deltageravgiften på vintermøtet. Studentstipendene opprettholdes også, men totalsummen begrenses oppad til kr 10 000, som fordeles blant søkerne. Doktorgradsstipendiater har ikke anledning til å søke.

Styret har jobbet med å innhente støtte til faglige møter og foreningen ble tildelt kr. 20.000,- i støtte til høstmøtet i farmakologi og Poulssonutdelingen fra Novartis Norge AS og Bristol-Myers Squibb AS.

4. Faglig virksomhet

Vintermøtet ble holdt på Beito Høyfjellshotell.

I 2010 var det påmeldt 134 deltakere til møtet (ledsagere og barn ikke inkludert) og det var 35 inviterte foredragsholdere fordelt på 8 symposier.

Symposiene hadde følgende hovedtema:

Nanoteknologi – relevans for farmakologi og toksikologi.

Cu – biocid, plantevernmiddel og industrikjemikalium. Naturlig forekommende, men uproblematisk...?

Nye prinsipper i reseptorfarmakologi.

Organiske miljøgifter.

Antitrombotiske legemidler – spennende nyvinninger.

Rusmidler – farmakologi og toksikologi.

Tema for kveldsnytt var: ” **Forskningens dilemma: Når hypotesen ikke stemmer**” Jan Bjørn Osnes (Farmakologisk institutt, UiO).

Til sammen var det meldt inn 17 frie foredrag og 30 postere fordelt på basal farmakologi, klinisk farmakologi og toksikologi.

Vårmøte:

Seksjon for basal og klinisk farmakologi arrangerte vårmøte om **Antidepressiva**.

Høstmøte:

Poulsson-medaljen for 2010 ble delt ut til professor Brian Druker for hans arbeid innen kreftbehandling gjennom forskning og utvikling av imatinib (Glivec®). Han holdt en forelesning med tittel: **“Imatinib as a Paradigm of Targeted Cancer Therapies”**.

I tilknytning til utdelingen ble det arrangert et seminar: **“Tyrosinkinase-inhibitorer - et seminar innenfor hematologi og onkologi”**

Toksikologiseksjonen arrangerte et møte om plastens problemer

Årets sopptur ble arrangert i september av toksikologiseksjonen.

5. Medlemsregister/medlemstall

Foreningen har 401 medlemmer, Av disse har 113 stk oppgitt tilhørighet til farmakologiseksjonen og 190 tilhørighet til toksikologiseksjonen, 65 personer har tilhørighet til begge seksjoner, mens 32 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 personlige henvendelser via kolleger etc.

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

6. Toksikologen.

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

7. Registreringsordningen for toksikologer.

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 2010 takker for seg og ønsker det nye styret lykke til i det videre arbeidet.

Oslo januar 2011

Dagny Sandnes (leder)
Vibeke Thrane (sekretær)
Laila Sortvik Nilsen (kasserer)
Finn Olav Levy (leder seksjon for basal og klinisk farm.)
Johan Øvrevik (leder seksjon for toksikologi)
Hedvig Nordeng (styremedlem)
Benedikte Thunes Akre (industrirepresentant)
Gro Havnen (vara)
Andre Gottås (vara)
Pål Falck (vara)

Innkalling til generalforsamling i NSFT

Beitostølen, 29. januar 201, kl. 09:30

DAGSORDEN:

1. Konstituering av generalforsamlingen.
 - a) Godkjenning av møteinnkalling og dagsorden.
 - b) Valg av ordstyrer og referent.
2. Årsberetning for 2010. Gjennomgang ved sekretær Vibeke Thrane.
3. NSFTs regnskap for 2010 og budsjett for 2011. gjennomgang ved kasserer Laila Sortvik Nilssen.
4. Forslag om økning av kontingent. Styret foreslår å øke kontingenten for ordinære medlemmer fra kr. 250 til kr. 300 og for studenter fra kr. 50 til kr. 100.
5. Valg av
 - a)Nytt styre
 - b)Ny valgkomite
6. Eventuelt.

Årsberetning 2010 Seksjon for basal og klinisk farmakologi

Det følgende er styrets beretning om aktiviteter i perioden fra 30. januar 2010 til 29. januar 2011. Årsberetningen legges fram for godkjenning på årsmøtet i Seksjon for basal og klinisk farmakologi på Beitostølen 29. januar 2011.

Styret har hatt følgende sammensetning:

Leder: Finn Olav Levy

Sekretær: Tone Westergren

Økonomiansvarlig: Espen Molden

Styremedlem: Marte Handal

Kontaktpersoner utenom Oslo har vært:

Bergen: Bettina Riedel

Trondheim: Ola Dale

Tromsø: Thrina Loennechen

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

Styret har i perioden avholdt fire styremøter, dels som fysiske møter og dels som telefonmøter, og har ellers hatt fortløpende kontakt via e-post og telefon om aktuelle saker. Seksjonen har i 2010 hatt 177 medlemmer. Av disse er 65 i tillegg medlem av Seksjon for toksikologi. Totalt registrerte medlemmer i NSFT er 401.

EPHAR (www.epharm.org)

Det ble avholdt generalforsamling (Council) i EPHAR 22. juli 2010 i København under 16th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology – WorldPharma2010. Finn Olav Levy var NSFTs representant ved generalforsamlingen.

Det ble vedtatt at EPHAR-møtet i 2016 skal holdes i Istanbul, Tyrkia. Se for øvrig www.epharm.org.

NSFT kan søke midler fra EPHAR til å avholde EPHAR Lectures, EPHAR Symposia og EPHAR Instructional Courses. Søknadsfrist 31.12. for året etter og januar-februar i året deretter. Dette kan det være verdt å huske på ifm. arrangement av vår-, høst- og vintermøter, men det krever planlegging i god tid.

Neste EPHAR-møte:

6th European Congress on Pharmacology EPHAR 2012

Granada, Spain, 17–23 July 2012

www.epharm2012.org

IUPHAR (www.iuphar.org)

16th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology – WorldPharma2010 ble avholdt i København 18.-23. juli 2010. Se www.iuphar2010.dk, hvor mange av presentasjonene er tilgjengelige for nedlasting (www.iuphar2010.dk/powerpoints.php).

Det ble avholdt generalforsamling (General Assembly) i IUPHAR 20. juli 2010 i København under WorldPharma2010. Finn Olav Levy var NSFTs representant ved generalforsamlingen.

Det ble vedtatt at IUPHAR-møtet i 2018 skal holdes i Kyoto, Japan. Se for øvrig www.iuphar.org.

Neste IUPHAR-møte:

**XVIIth World Congress of Basic and Clinical Pharmacology 2014
Cape Town, South Africa, July 13 - 18, 2014
www.iuphar2014.org**

Vårmøtet 2010

Seksjonsstyret arrangerte vårmøte om antidepressiva torsdag 29. april 2010 kl. 11.00-15.30 i Auditorium 3 Blått, Rikshospitalet. Espen Molden hadde hovedansvaret for møtet. Møtet ble godt besøkt (ca. 60 tilhørere), og hadde følgende program:

11.00-11.05 Velkommen v/Finn Olav Levy, leder i Seksjon for basal og klinisk farmakologi, NSFT

Del 1: Ordstyrer: Espen Molden

11.05-11.40 Ulrik Fredrik Malt, Avdeling for nevropsykiatri og psykosomatisk medisin, OUS-Rikshospitalet og Institutt for sykehusmedisin, Universitetet i Oslo

“Forskjeller i farmakodynamisk profil mellom antidepressiva”

11.40-12.10 Marit Rønning, Reseptregistret

“Trender i forbruk av antidepressiva”

12.10-12.45 Lars Tanum, Enhet for psykiatrisk forskning og undervisning, Diakonhjemmet Sykehus

“Hvilken effekt kan man forvente av antidepressiva?”

12.45-13.30 Pause med rundstykker

Del 2: Ordstyrer: Espen Molden

13.30-14.05 Ingrid Castberg, Divisjon Psykisk helsevern, St Olavs Hospital

“Evidensbasert nytteverdi av serumkonsentrasjonsmålinger ved bruk av antidepressiva”

14.05-14.40 Ida Rudberg, Psykofarmakologisk avdeling, Diakonhjemmet Sykehus

“Antidepressiva og farmakogenetikk”

14.40-15.15 Jan Schjøtt, RELIS Vest

“Antidepressiva og interaksjoner”

15.15-15.45 Børge Larsen, RELIS Øst

“Bivirkningsrapportering ved bruk av antidepressiva”

Høstmøtet/Poulsson-medaljen for 2010

Poulsson-medaljen for 2010 ble delt ut innen basal farmakologi og tilfalt Prof. Brian J. Druker, M.D., Oregon Health & Science University, Portland, Oregon, U.S.A. I den forbindelse ble det arrangert Poulsson-forelesning og høstmøte om tyrosinkinase-hemmere (TKI) onsdag 10. november kl. 10:00-16:00 i Store Auditorium på Rikshospitalet. Poulsson-forelesningen hadde tittelen "Imatinib as a Paradigm of Targeted Cancer Therapies". I forbindelse med utdelingen ble det om kvelden arrangert middag for prisvinneren, NSFT-styret, seksjonsstyret og inviterte gjester på Ekeberg-restauranten i Oslo.

Programmet for Poulsson-forelesningen og høstmøtet:

10.00 - 10.15 Welcome (*Norwegian Society of Pharmacology and Toxicology, NSFT*)

10.15 - 11.15 Poulsson Lecture
 "Imatinib as a Paradigm of Targeted Cancer Therapies"
Brian J. Druker (Oregon Health & Science University)

11.15 - 12.00 Lunch

12.00-16.00: Seminar on Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs)

Session 1: TKIs (Tyrosine Kinase Inhibitors) within Hematology
Chairperson Tobias Gedde-Dahl (Oslo Universitetssykehus)

12.00 - 12.20 Norwegian Society of Hematology and Nordic & European Collaboration
Henrik Hjorth-Hansen (St. Olav Universitetssykehus)

12.20 - 12.40 Second Line Treatment of CML, a Clinical View
Tobias Gedde-Dahl (Oslo Universitetssykehus)

12.40 - 13.00 Resistance and Mutations with TKIs
Franz Gruber (Universitetssykehuset Nord-Norge)

13.00 - 13.20 TKIs within CML, a Future Perspective
Franz Gruber (Universitetssykehuset Nord-Norge)

13.20 - 13.45 Discussion & session close

13.45 - 14.15 Coffee

Session 2: TKIs within Oncology
Chairperson Marta Nyakas (Oslo Universitetssykehus)

14.15 - 14.35 GIST & TKI
Kirsten Sundby-Hall (Oslo Universitetssykehus)

14.35 - 14.55 TKIs: Signaling and Therapy Response in Colorectal Cancer
Anne Hansen Ree (Akershus Universitetssykehus)

14.55 - 15.15 Update in Treatment of Renal Cancer
Wolfgang Lilleby (Oslo Universitetssykehus)

15.15 - 15.35 TKIs within Solid Tumors, a Future Perspective
Bjørnar Gilje (Stavanger Universitetssykehus)

15.35 - 15.50 Discussion & session close

15.50 - 16.00 Wrap-up & close, NSFT

Vintermøtet 2011

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

Regnskap

Regnskapet for seksjonen har i 2010 vært håndtert sammen med regnskapet for NSFT som helhet. For en formell økonomisk oversikt henvises det derfor til NSFTs regnskap.

Avslutning

Seksjonsstyret for 2010 takker for seg og ønsker det nye styret lykke til med det videre arbeidet.

Tone Westergren

(Sekretær)

Marte Handal

(Styremedlem)

Espen Molden

(Økonomiansvarlig)

Finn Olav Levy
(Leder)

Innkalling til årsmøte i Seksjon for basal og klinisk farmakologi, NSFT

Beitostølen, 29. januar 2010, kl. 08:45

DAGSORDEN:

1. Konstituering av årsmøtet
 - a. Godkjenning av møteinnkalling og dagsorden
 - b. Valg av ordstyrer og referent
2. Årsberetningen for seksjon for basal og klinisk farmakologi 2010
3. Godkjenning av budsjett for seksjon for basal og klinisk farmakologi
4. Valg av
 - a. nytt styre i seksjon for basal og klinisk farmakologi
 - b. ny valgkomité
5. Orienterings- og diskusjonssaker
 - a. Vårmøte 2011
 - b. Poulssonforelesning/høstmøte 2011 i klinisk farmakologi
 - c. Innspill vedr. neste vintermøte
 - d. Mulighet for EPHAR-forelesning. Søknadsfrist 31.12 hvert år
6. Eventuelt

Årsberetning 2010 Seksjon for toksikologi

Styret for toksikologiseksjonen i året 2010 har vært:

Johan Øvrevik (leder: 2009-2011), Christine Instanes (styremedlem: 2010-2012), Roger Holten (styremedlem: 2010-2011), Ketil Hylland (styremedlem: 2009-2011), Tor Fredrik Holt (styremedlem: 2010-2012), Heidi Uppstad (styremedlem: 2010-2012), Helge Johnsen (styremedlem: 2010-2012).

Varamedlemmer til styret: Anders Goksøyr (2010-2012) og Elisabeth Øya (2010-2012)
Kontaktmedlemmer: Åse Krøkje, Anders Goksøyr og Hege Stubberud

Redaksjonen i Toksikologen: Elisabeth Øya, Silja Meier, Sverre Langård, Anders Thormodsæter og Jørgen Stenersen

Valgkomiteen: Inger Lise Steffensen, Hanne Jensen og Julie Tesdahl Håland

Styret har i perioden avholdt 4 styremøter. Deler av styrets arbeid er forøvrig utført via e-post.

Årsmøte 2010: Årsmøtet for toksikologiseksjonen ble avholdt på vintermøtet på Beito januar 2010. Vintermøtet ble arrangert for 38. gang med 115 aktive deltagere.

Medlemstall 2010: Seksjon for toksikologi hadde ved årsskiftet 190 medlemmer. Av disse er 65 også medlemmer i Seksjon for basal og klinisk farmakologi.

Sopptur 07.09.10: Tradisjonen tro arrangerte seksjonen guidet sopptur med Oliver Smith fra Norsk sopp- og nyttevekstforbund. Turen ble i år arrangert på Hovedøya. I underkant av 10 personer møtte opp.

Høstmøte 01.11.10: Seksjonsstyret arrangerte møte med tittel " PLASTENS PROBLEMER - Helseeffekter og reguleringsbehov knyttet til tilsetningsstoffer i plast og matemballasje". Møtet ble avholdt på Folkehelseinstituttet med 6 ulike innlegg over 3t og 15 min. Følgende foredragsholdere bidro: Unni Cecilie Nygaard (FHI), Anette Kochback (FHI), Trine Husøy (FHI), Ketil Hylland (Biologisk institutt, UiO) Hans Jørgen Talberg (Mattilsynet) og Svend Svendsen (Nofima). Rundt 70 personer deltok på møtet.

Vintermøtet 2011: Gjennom høsten arbeidet seksjonen sammen med toksikologer utenfor styret for å få fram symposier til årets vintermøte.

Registreringsordning for toksikologer:

Komiteen har i 2010 bestått av: Marit Låg (leder: 2010-2011), Anna Mehl (2010-2011), Johnny Kvernsturen (2010-2011), Åse Krøkje (2010-2012), Ketil Hylland (2010-2012), Hubert Dirven (2010-2012), Steinar Øvrebø (2010-2013), Christine Bjørge (2010-2013) og Espen Mariussen (2010-2013).

Følgende søkere ble godkjent i 2010:

Heidi Uppstad (STAMI), Annike I Totlandsdal (FHI) og Ragna Hetland (FHI)

Følgende søkere fikk fornyet sin godkjenning i 2010:

Merete Grung (NIVA) og Anders Ruus (NIVA)

IUTOX har igangsatt arbeid med å opprette en internasjonal registreringsordning for toksikologer. Prosessen foregår etter alt å dømme i tette samarbeid med EuroTox sin egen registreringsordning som vi er en del av. Espen Mariussen og Christine Bjørge er kontaktpersoner ovenfor IUTOX.

Oslo, januar 2010
Styret i toksikologiseksjonen NSFT

Innkalling til årsmøte i toksikologiseksjonen i NSFT

Beitostølen 29. januar 2011, kl. 09:00

Saksliste:

1. Konstituering av årsmøtet
 - a. Godkjenning av møteinnkalling og dagsorden
 - b. Valg av ordstyrer og referent
2. Årsberetningen for toksikologiseksjonen 2010
3. Valg av nytt styre i
 - a. toksikologiseksjonen
 - b. redaksjonsmedlemmer til toksikologen
 - c. ny valgkomité
 - d. nye medlemmer til komiteen for registrering av Eurotox-godkjente toksikologer
4. Medlemskap i SABIMA (Samarbeidsrådet for biologisk mangfold). Seksjon for toksikologi har i mange år vært medlem av SABIMA. Vi har imidlertid aldri bidratt aktivt i organisasjonen. Styret i Seksjon for toksikologi mener det er naturlig at vi nå tar opp vårt medlemskap i organisasjonen til vurdering. Skal vi fortsatt være medlem av SABIMA?
5. Eventuelt

Program for vintermøtet.

NSFT

NORSK SELSKAP FOR FARMAKOLOGI OG TOKSIKOLOGI

Torsdag 27. januar

13:00 -15:00

Lunsj

14:15-15:00

Kaffe

15:00-15:15

Velkommen
v/ NSFT's styre

BEITOHALLEN

Nuclear receptors – key targets in pharmacology and toxicology

Chair: Anders Goksøyr

BEITOHALLEN

15:15
-
16:00

PPARs in metabolic homeostasis and its disruption
Béatrice Desvergne, University of Lausanne

16:00
-
16:20

Liver X receptor - a therapeutic target in metabolism and atherosclerosis
Hege Thoresen, University of Oslo

16:20
-
16:40

Activation of nuclear receptors by endocrine disrupting compounds: comparative studies of the steroid and xenobiotic receptor (SXR/PXR)
Marte Rusten, University of Bergen

16:40
-
17:00

Nongenomic effects of steroid hormones
Georg Sager, University of Tromsø

Kaffe

Toksikologi		Basal og klinisk farmakologi	
Non-animal aquatic testing methods as alternatives to aquatic ecotoxicological tests		Giftinformasjonen - Risikovurdering og rådgivning i 50 år	
<i>Chair: Knut Erik Tollefsen</i> BITIHORN		<i>Møteleder: Vibeke Thrane</i> BEITOHALLEN	
17:20 - 17:40	Strategies for using in silico, in chemico and in vitro non-test data to predict acute fish toxicity Mark Cronin, John Moores University Liverpool, UK	17:20 - 17:40	Metotreksat. Veletablert legemiddel med nye utfordringer Jartrud Wigen Skjerdal, Giftinfo, Helsedirektoratet
17:40 - 18:00	In vitro alternatives to fish toxicity tests Kristin Schirmer, EAWAG, Switzerland	17:40 - 18:00	Oxytocin - store doser til de aller minste Gro Cecilie Havnen, Giftinfo, Helsedirektoratet
18:00 - 18:20	Prediction of acute and sublethal/chronic toxicity with the zebrafish embryo model Stefan Scholz (UFZ, Germany)	18:00 - 18:20	Sammenlikning eldre og nyere antipsykotika Liv Ingrid Flø Beck, Giftinfo, Helsedirektoratet
18:20 - 18:40	Non-animal tests for assessment of fish bioaccumulation/bioconcentration Adam Lillicrap (NIVA, Oslo)	18:20 - 18:40	To nyere behandlingsprinsipper ved forgiftninger med hjertetoksiske stoffer - lipidemulsjonsbehandling og insulin/glukose Barbro Spillum, Giftinfo, Helsedirektoratet
18:40 - 19:00	Assessing combined toxicity of estrogen receptor agonists and antagonists in a fish in vitro assay Karina Petersen (NIVA)	18:40 - 19:00	Hvordan få frem den viktige informasjonen – risikokommunikasjon Tora Ziesler, Giftinfo, Helsedirektoratet
19:30	Samling i vestibylen		
20:00	Middag		
22:00	<i>Kveldsnytt</i> Placeboeffekten <i>Terje Lømo</i> BITIHORN		

Fredag 28. januar

12:30-14:00

Lunsj

Inflammation as a pathogenetic factor and drug target

Chair:
Johan Øvrevik

BEITOHALLEN

14:00
-
14:30

Activation of inflammasomes
Terje Espevik, NTNU

14:30
-
14:50

Molecular characterization of polymorphisms in the IL-1B gene affecting gene expression and risk of disease
Shan Zienolddiny, STAMI

14:50
-
15:10

Role of inflammation in drug-induced liver toxicity
Jørn Holme, Folkehelsa

15:10
-
15:30

Thalidomide – mechanisms of action and clinical effects
Bjørn Tore Gjertsen, UiB

Kaffe

Inviterte foredrag

Frie foredrag 1

Toksikologi

Basal og klinisk farmakologi og toksikologi

Oljeutslipp i havet

<i>Møteleder: Ketil Hylland</i>		<i>Møteleder: Hedvig Nordeng</i>	
BITIHORN 1		BEITOHALLEN	
16:00 - 16:20	Er oljeutslipp noe problem? Ketil Hylland, UiO	16:00 - 16:15	Langvarig metadonbehandling svekker kognitiv funksjonsevne hos rotter Andersen JM et al.
16:20 - 16:40	Effekt-fingerprint av ulike råoljer på torsk David Eidsvoll, UiO	16:15 - 16:30	Ciklosporin og takrolimus som hemmere av CYP3A4 og CYP3A5. Amundsen R et al.
		16:30 - 16:45	Immunfarmakologi hos levertransplanterte: IMPDH og purinbaser som potensielle biomarkører på mykofenolats immundempende virkning. Ali AM et al.
16:40 - 17:00	Effekter av råolje på hoppekreps (Calanus finnmarchicus) Bjørn Henrik Hansen, SINTEF	16:45 - 17:00	Cyclic GMP compartmentation causes different functional responses to stimulation by BNP and CNP in failing rat heart. Moltzau LR et al.
17:00 - 17:20	Toxicity profiling of weathered crude oils using blue mussels Ketil Hylland, UiO	17:00 - 17:15	Prevalence of pregabalin in urine samples from patients treated for substance-dependency. Bjånes TK
17:20 - 17:50	Giftighetskarakterisering av vannløste oljefraksjoner Knut-Erik Tollefsen, NIVA	17:15 - 17:30	Signalling mechanisms mediating EGF- and HGF-induced migration in oral squamous carcinoma cells in vitro. Brusevold I et al.
17:50 - 18:00	Avsluttende diskusjon Ketil Hylland, UiO	17:30 - 17:45	Effekter av polyklorerte bifenyler (PCB) på det nøytrofile NADPH oksidase-systemet. Myhre O et al.
		17:45 - 18:00	Improving predictive toxicology by inclusion of toxicokinetic factors. Madden JC et al.

Kaffe

Postervisning

Mulighet for kjøp av drikke under postersesjonen

18:20 - 19:30	Toksikologi <i>Møteleder:</i> Anders Goksøyr	Basal farmakologi <i>Møteleder:</i> Laila Sortvik Nilssen	Klinisk farmakologi <i>Møteleder:</i> Stein Bergan
	KONFERANSEAVD	BEITOHALLEN	BEITOHALLEN

20:00	Middag		
Lørdag 29. januar			
Generalforsamling			
09:00 - 09:30	Seksjon for toksikologi BITIHORN	08:45 - 09:30	Seksjon for basal og klinisk farmakologi BESSEGGEN
09:30 - 10:30	Norsk Selskap for Farmakologi og Toksikologi NSFT		BITIHORN
12:30-14:00	Lunsj		
Epigenetikk <i>Møteleder: Dagny Sandnes</i> BEITOHALLEN			
14:00- 14:45	Epigenetiske prinsipper for reprogrammering og sykdom Arne Klungland, Oslo Universitetssykehus		
Kaffe			
Frie foredrag: Toksikologi <i>Møteleder: Johan Øvrevik</i> BITIHORN		Frie foredrag 2: Basal og klinisk farmakologi og toksikologi <i>Møteleder: Åsmund Reikvam</i> BEITOHALLEN	

15:00 - 15:13	Behaviour of an organic contaminant under different sediment conditions and bioturbation regimes in a sediment microcosm Stomperudhaugen ES et al.	15:00 - 15:15	Quantification of glucocorticoids by LC-MS/MS, applied to pharmacokinetics in liver transplant recipients Sæves I et al.
15:13 - 15:26	Genome-wide gene expression and proteome analysis of cod (<i>Gadus morhua</i>) liver after treatment with methylmercury and PCB153 Yadatie F et al.	15:15 - 15:30	Pharmacogenetics of mycophenolate: Development and validation of UGT1A9 genotyping assays Lunde I et al.
15:26 - 15:39	Fasting and contaminant exposure induces PCB biotransformation in herring gull (<i>Larus argentatus</i>) chicks Routti H et al.	15:30 - 15:45	Characterization of domains regulating antagonist-mediated down-regulation of 5-HT₇ serotonin receptors Manfra O et al.
15:39 - 15:52	Burbot (<i>Lota lota</i>)-changes in liver proteome when living in a habitat polluted with brominated flame retardants Brattås M et al.	15:45 - 16:00	Crosstalk between cGMP and cAMP signalling through natriuretic peptides enhances the β_1-AR signalling both in non-failing and failing rat hearts Meier S et al.
15:52 - 16:05	Mercury exposure in Tromsø, Arctic Norway Jenssen MTS et al.	16:00 - 16:15	Prostanoid-mediated inotropic effects are attenuated in failing human and rat ventricular myocardium Riise J et al.
16:05 - 16:18	Forekomst av miljøgifter i to hovedelver i Bosnia og Herzegovina Grung M et al.	16:15 - 16:30	Levosimendan induces inotropic effects predominantly through phosphodiesterase 3 inhibition in failing human ventricle Ørstavik Ø et al.
16:18 - 16:31	A new DNA binding profiler for the OECD (Q)SAR toolbox to predict mutagenicity Cronin MTD et al.		
16:31 - 16:44	Toxicological effects of PVP-Ag NPs and varying salinity on <i>Tisbe battagliai</i> and <i>Cerameium tenuicorne</i>. Macken A et al.	16:30 - 16:45	Kan gravide håndtere cytostatika på jobben? Kristensen P et al.
16:44 - 17:00	Comparative cytotoxicity of statins and copper to primary hepatocytes of three marine fish species; plaice (<i>Pleuronectes platessa</i>), dab (<i>Limanda limanda</i>), and Atlantic cod (<i>Gadus morhua</i>). Ellesat KS et al.	16:45 - 17:00	Randomized phase III study of 5-fluorouracil/folate/oxaliplatin given continuously or intermittently with or without cetuximab, as first line treatment of metastatic colorectal cancer. Christoffersen T et al.

Kaffe

Toksikologi Plantevernmidler og biocider <i>Møteleder: Roger Holten</i> BITIHORN		Basal og klinisk farmakologi Legemiddelinnavasjon i Norge – får vi det til? <i>Møteleder: Atle Skatlebøl</i> BEITOHALLEN	
17:30 - 17:40	Plantevernmidler og fugl Marit Randall, Mattilsynet	17:30 - 17.50	Legemiddelinnavasjon i Norge – mulighet for forskere? Finn Olav Levy, Farmakologisk institutt, UiO
17:40 - 17:50	Plantevernmidler og avrenning fra veksthus Roger Roseth, Bioforsk	17:50 - 18:40	Alpharadin: Fra ide til medikament. Øyvind Bruland, Oslo Universitetssykehus, Radiumhospitalet
17:50 - 18:10	Plantevernmidler og eksponeringsmodeller for grunnvann og overflatevann Terje Haraldsen, Mattilsynet		
18:10 - 18:30	Biocider – funn av rottemidler i miljøet Solveig Aamodt, Klif		
18:30 - 19:00	Rester av plantevernmidler i næringsmidler, overvåking og risikovurdering Birgitte Lyrån, Mattilsynet	18:40 - 19:00	Forskning i Norge sett fra farmasøytisk industri Atle Skatlebøl, Trygg Pharma
20:00	Festmiddag		
Søndag 30. 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

IF2 Liver X receptor – a therapeutic target in metabolism and atherosclerosis

G. HEGE THORESEN, ARILD CHR. RUSTAN AND EILI TRANHEIM KASE

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

hege.thoresen@farmasi.uio.no

The liver X receptors (LXRs) are nuclear receptors, acting as transcriptional regulators of lipid and carbohydrate metabolism. Two LXR isoforms have been identified, LXR α and LXR β . While LXR α is expressed mostly in liver, adipose tissue, kidney, intestine and macrophages, LXR β is ubiquitously expressed. LXRs are activated by endogenous oxysterols, but glucose has also been reported to be a ligand for LXR.

Activation of LXR regulates cholesterol homeostasis by inhibiting intestinal cholesterol absorption and de novo cholesterol synthesis, as well as stimulating cholesterol efflux, e.g. from macrophages, increasing reverse cholesterol transport and bile acid synthesis and excretion. However, LXR activation in liver also induces synthesis of fatty acids and triacylglycerols, leading to hypertriglyceridemia and hepatic lipid accumulation (steatosis) in mice. In animal models of obesity and insulin resistance LXR activation has been reported to improve glucose tolerance by reducing hepatic glucose output and increasing peripheral glucose uptake. Also other effects of LXR activation have been described, e.g. effects on innate immune responses.

The use of nonselective LXR agonists as drugs seems to be limited due to increased hepatic lipogenesis. However, newer studies indicate that possible isoform-selective LXR agonists and/or 'gene-selective' LXR modulators may overcome the lipogenic effects and be potential therapeutic drugs.

IF3 Activation of nuclear receptors by endocrine disrupting compounds: comparative studies of the steroid and xenobiotic receptor (SXR/PXR)

RUSTEN M¹, LILLE-LANGØY R¹, EIDE M¹, BACHE SM¹, MORK-JANSSON A¹, MALE R¹, BLUMBERG B³, GOKSØYR A².

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. Marte Rusten@mbi.uib.no

Background: Nuclear receptors (NRs) are ligand activated transcription factors that convert extracellular signals into transcriptional responses. We are focusing on the NR1I2 SXR (PXR) system, known to be involved in metabolism and elimination of both xenobiotics and endobiotics. Both exogenous and endogenous chemicals bind SXR and regulate the expression of a large number of enzymes and transporters involved in the organism's response to the chemical environment. SXR, being activated by an unusually wide range of compounds also exhibit large species differences in ligand specificity caused by inter-species differences in the ligand-binding domain (1, 2). Although ligand binding is the primary mechanism of SXR activation, posttranslational modifications of SXR and SXR-associated proteins have been shown to be important for transactivation(3). Inappropriate activation of SXR, caused by environmental contaminants, will have harmful impacts on the metabolism of drugs and can also lead to endocrine disruption by affecting steroid hormone levels(4).

Method: We have cloned NR1I2-like genes from various vertebrate and urochordate species, including Arctic and North Atlantic species such as the polar bear, ringed seal, Atlantic cod, Atlantic salmon, and *Oikopleura dioica*, as a basis for comparative functional studies of ligand

specificity. Chimeric fusion plasmid vectors expressing the Gal4 DNA binding domain and species specific NR1I2 ligand binding domains were screened for activation by environmental relevant xenobiotics in a standardized cotransfection receptor activation assay. We have also used a combination of specific kinase activators and inhibitors to study how bisphenol A (BPA) affect intracellular signaling pathways in hepatocytes using SXR dependent transcription as a read-out.

Results and conclusion: The different orthologs showed a species-specific activation profile indicating that the physiological effects of the xenobiotics tested may vary among species, and even among strains (of zebrafish). There is no evidence that low doses of BPA activate intracellular signalling cascades in HepG2 cells influencing SXR dependent transcription. This knowledge is important to better predict the environmental health risk associated with exposure to these compounds.

1. M. R. Milnes et al., *Environ Health Perspect* 116, 880 (Jul, 2008).
2. L. B. Moore et al., *Mol Endocrinol* 16, 977 (May, 2002).
3. K. Lichti-Kaiser, C. Xu, J. L. Staudinger, *J Biol Chem* 284, 6639 (Mar 13, 2009).
4. M. M. Tabb, B. Blumberg, *Mol Endocrinol* 20, 475 (Mar, 2006).

IF4 Nongenomic actions of steroid hormones.

GEORG SAGER

Medical Pharmacology and Toxicology, Department of Medical Biology, Faculty of Health Sciences, University of Tromsø and Clinical Pharmacology, Laboratory Medicine, University Hospital of Tromsø. georg.sager@uit.no

About 70 years ago non-genomic effects of steroids were recognized due to their rapid onset. Today a number of cellular targets have been characterized, such as enzymes, ion channels, G-protein coupled receptors. Non-genomic actions for all the main classes of steroids, including glucocorticoids, mineral corticoids, neurosteroids and gonadal steroids have been reported. In addition to the rapid onset effects, there is growing evidence that at least some of these effects may develop over time and being retained along the steroid exposure. Our own research on progestins will be used to shed light on non-genomic pharmacology and the therapeutic potential of non-genomic actions in some clinical disorders.

IF5 Strategies for Using in Silico, in Chemico and in Vitro Non-Test Data to Predict Acute Fish Toxicity

CRONIN MTD, BAJOT F, MADDEN JC School of Pharmacy and Chemistry, Byrom Street, Liverpool, L3 3AF, England. E-mail: m.t.cronin@ljmu.ac.uk

Aim

The assessment of acute fish toxicity is costly both financially and in terms of animal usage. Alternatives to in vivo testing include the use of computational (in silico) approaches e.g. (quantitative) structure-activity relationships ((Q)SARs) and in vitro techniques. These can be supported by an understanding of mechanisms of action with information provided by an assessment of reactivity, using so-called in chemico assays (Cronin et al 2009). There is a need to formalise the use of this information into strategies to ensure they are as user friendly as possible. The aim of this study was to develop such an approach to using non-test data, a so-called integrated testing strategy (ITS), for the prediction of acute fish toxicity.

Methods

Strategies for the prediction of acute fish toxicity included the identification of robust databases of toxicity information as well as suitable in vitro assays. In addition QSARs were developed for common narcotic mechanisms of action (non-polar and polar narcosis). QSARs were developed from regression analysis of high quality toxicity data against calculated log P. Identification of narcotic compounds was achieved using structural information as well as in chemico data from an assay utilising glutathione.

Results

The ITS developed in this study provided a reasoned approach and guidance on how to use existing toxicity data and non-test information to make assessments of toxicity. They provide a structured framework for decision making from different types of data and information. The approach adopted placed a strong emphasis on the role of mechanism and mode of action to support non-test data. This mechanistic basis ensures that predictions and decisions from the ITS were clear and suitable for interpretation and acceptance in the regulatory context.

Conclusions

The major outcomes of the study include identification of quality assured databases of toxicological information, robust QSARs for narcotic mechanisms of action for acute fish toxicity, identification of in vitro components of the Integrated Testing Strategy and recommendations for their application. In addition chemical reactivity, or in chemico, data were measured for rationally selected chemicals in a experimental assay measuring the extent of reaction with glutathione. A reasoning tool (the ITS Adviser) has been created to guide users through the Integrated Testing Strategies. This assists them in making evidence-based decisions to assess toxicity with minimum resort to testing. The tool will be made freely available via the project web-site: www.inchemicotox.org. Application of the ITS developed, in conjunction with the ITS Advisor tool, will assist the user to make decisions relating to, for instance, classification and labelling.

This project was sponsored by Defra through the Sustainable Arable Link Programme.

Cronin MTD et al 2009, ATLA 37, 513–521

IF6 In vitro alternatives to fish toxicity tests

KRISTIN SCHIRMER

Eawag, Swiss Federal Institute of Aquatic Science and Technology, Dübendorf, CH
ETH Zürich and EPF Lausanne, CH kristin.schirmer@eawag.ch

Aim: Fish are the dominant vertebrate species for the regulatory evaluation of ecotoxicity and are afforded the same legal protection as for example mammals. It is for this reason that the establishment and validation of cell culture assays as alternatives to fish tests, as initially suggested almost 40 years ago, is an important and urgent societal goal. On this background, we establish novel fish cell cultures models with a particular focus on cell lines and develop strategies to overcome common limitations in the application of cell culture assays as substitutes for fish [1].

Method: Fish cell lines can be derived from primary cultures of cells, tissues or organs taken directly from organisms. Once established, they require thorough characterisation of general (e.g. growth) and specific (e.g. toxicant defence mechanisms) properties based on biochemical and molecular techniques. The choice of cell line, differentiation state and exposure setting is the most important step for successful applications of cell lines to predict toxicity to fish [1,2].

Results: An array of cell lines obtained from different tissues of rainbow trout is under investigation with the goal to build an in vitro model fish. The most recent development is a cell line from rainbow trout intestine [3]; we currently work to establish this cell lines as intestinal barrier model. To elucidate active transport mechanisms for chemical and toxicant distribution, we identified mRNA expression and activity of nine selected ABC transporters belonging to the ABCB, ABCC and ABCG families in seven rainbow trout cell lines [4]. Finally, improved procedures for exposure of a rainbow trout gill cell line [5] led to toxicity results that are well comparable to those obtained in the acute fish toxicity test.

Conclusions: Fish cell lines hold great potential for deciphering the molecular mode of action of chemicals and, provided the right choice of in vitro model and exposure conditions, may supplement or even substitute fish toxicity tests. Our results underline the importance of thorough characterisation: application in toxicology can only be as good as our fundamental understanding of the in vitro models.

[1] Schirmer, K. (2006). *Toxicology* 224, 163-183.

[2] Kramer NI, Hermens JLM, Schirmer K. (2009). *Toxicology in Vitro* 23, 1372-1379.

[3] Kawano A, Haiduk C, Schirmer K, Hanner R, Lee L, Dixon B, Bols NC. (2011). *Aquaculture Nutrition*, in press.

[4] Fischer S, Loncar J, Zaja R, Schnell S, Schirmer K, Tvrtko S, Luckenbach T. *Aquatic Toxicology*, in press.

[5] Tanneberger K, Rico-Rico A, Kramer NI, Busser FJM, Hermens JLM, Schirmer K. (2010). *Environmental Science & Technology* 44 (12), 4775-4781.

IF 7 Prediction of acute and sublethal/chronic toxicity with the zebrafish embryo model

STEFAN SCHOLZ¹, NILS KLÜVER¹, LIXIN YANG², JESSICA LEGRADI², FRANS BUSSER², NYNKE KRAMER², JOOP HERMENS³, MELANIE KNÖBEL³, KATRIN TANNEBERGER³, KRISTIN SCHIRMER³, UWE STRÄHLE⁴

¹ Helmholtz Centre for Environmental Research – UFZ, Department of Bioanalytical Ecotoxicology, Leipzig, Germany ² Karlsruhe Institute of Technology, Institute of Toxicology and Genetics, Karlsruhe, Germany ³ Institute for Risk Assessment Sciences, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands ⁴ Swiss Federal Institute of Aquatic Science and Technology, Dübendorf, Switzerland

Aim

Fish embryos have been proposed as alternatives to animal experiments that are performed for the registration of chemicals or pharmaceuticals. Particularly the prediction of acute toxicity has been studied in detail and has shown a high correlation with adult fish toxicity. However, there are applications beyond acute toxicity analysis, such as, for instance, prediction of chronic fish toxicity or (mammalian) teratogenicity. We aimed at improving acute toxicity analysis in the zebrafish embryo model and to develop new approaches for chronic toxicity identification.

Method

A list of model compounds comprising different physico-chemical characteristics and toxicity levels were compiled for studying acute toxicity (Schirmer et al., *Aquat Toxicol* 90, 128-137) and sublethal effect parameters. Gene expression, morphological alterations, enzyme activity and motility were used as sublethal parameters. Gene expression profiles were studied by microarray and quantitative RT-PCR.

Results

In order to avoid a bias by physico-chemical characteristics, over-representation of narcotic chemicals and certain toxicity levels, an appropriate list of reference compounds was developed for acute toxicity analysis in zebrafish embryo. Comparison of the effect levels with acute fish toxicity data confirmed the previously reported high correlation to the acute fish toxicity test. However, a few outliers were observed as well. In order to identify sublethal effect parameters gene expression in zebrafish embryos exposed to model compounds was analysed. Also compounds that do not primarily affect transcriptional regulation exhibited strong changes in gene expression and chemical-specific expression profiles. By including a couple of functional analyses these expression changes could be linked to the mode of action.

Conclusions
Acute toxicity in the fish embryo exhibited the same sensitivity than in adult fish and follows a nearly 1:1 correlation. Outliers could be associated to a limited metabolic capacity of the embryo for one specific enzyme (alcohol dehydrogenase). Also neurotoxic compounds may deviate from the correlation if alternative endpoints are not considered. Analysis of gene expression profiles appears to be a promising approach for classifying chemicals according to their mode of action and for the subsequent prediction of chronic toxicity.

IF8 Assessing bioaccumulation in fish using non animal methods and reduced testing approaches

LILLICRAP AD, LANGFORD KA and TOLLEFSEN KE

Ali@niva.no

AIM

The potential for substances to bioaccumulate within aquatic organisms is a concern particularly in relation to the possibility of trophic transfer and magnification of contaminants resulting in secondary poisoning of carnivorous animals. The requirement to perform bioaccumulation studies are normally triggered by simple numerical cut-off values, based on physico-chemical properties (e.g. octanol water partition coefficients [$\log K_{ow}$]). Bioaccumulation studies typically require more than 100 fish per substance tested, are long in duration and require numerous sampling occasions to derive a reliable bioconcentration factor (BCF). According to the testing requirements of REACH, the number of substances with a $\log K_{ow} > 4$ which potentially require BCF data is possibly > 3000 which would mean that the number of fish required to assess bioaccumulation would be in excess of 300 000 fish. This presentation will explore alternative approaches for reducing or replacing the use of fish for assessing the bioaccumulation potential of chemicals.

METHODS

We are proposing a tiered testing strategy for assessing bioaccumulation in fish. The first tier is a preliminary assessment of QSARs and an evaluation of their potential to predict bioaccumulation. The second tier involves a battery of in vitro screens to determine whether a specific compound is likely to be metabolised within fish and hence would not lead to accumulation. The third tier assesses the applicability of a reduced in vivo bioaccumulation screening study using only 10 fish per substance tested in comparison to more than 100 fish which is currently required for a full OECD 305 fish bioaccumulation study.

CONCLUSIONS

The 1st and 2nd tiers of the proposed testing strategy will give an indication of metabolism or bioaccumulation and the need to proceed to the 3rd tier of testing. If it is necessary to proceed to the 3rd tier of testing, the bioaccumulative potential of the chemical can be assessed. For example if the BCF at the end of the reduced exposure phase ≤ 500 then it could be assumed that the test substance is not bioaccumulating and a full fish bioaccumulation test is not necessary. Similarly, if the reduced fish bioconcentration test results in a BCF > 2000 then it should be assumed that the substance is bioaccumulative. Using such an approach could

potentially reduce the number of fish required to determine the bioaccumulative potential of a substance by over 90% without compromising the validity of the assessment. However, this new proposed screening test needs is currently being validated against existing bioaccumulation data to determine the reliability of this approach and to identify possible limitations.

IF 9 Assessing combined toxicity of estrogen receptor agonists and antagonists in a fish *in vitro* assay.

PETERSEN K^{1,2}, TOLLEFSEN KE^{1,3}

¹Norwegian Institute for Water Research, Oslo, Norway. ²University of Oslo, Oslo, Norway

³Norwegian University of Life Sciences, Ås, Norway E-mail contact: kpe@niva.no

Introduction

Fish in the environment are rarely exposed to just one chemical at the time and the growing concern about the combined effect of mixtures of chemicals has resulted in development of prediction models for the combined effect of mixtures; the concentration addition (CA) and the independent action (IA) prediction models. In the last years, several studies have shown that CA can accurately predict the combined effect of mixtures of estrogen receptor (ER) agonists both *in vivo* and *in vitro*, but few, if any, studies have used CA to assess the combined effect of mixtures of ER antagonists. The present work assess the CA and IA prediction models's ability to predict the combined effect of mixtures of ER agonists and antagonists in a primary culture of rainbow trout hepatocytes.

Materials and Methods

Primary cultures of rainbow trout hepatocytes were exposed to individual ER agonists to determine the activation of ER-mediated production of vitellogenin (Vtg). The inhibition of Vtg production was determined by exposing hepatocytes to ER antagonists in combination with a fixed concentration of 17 β -estradiol (E2, 0.63nM). After 96h of exposure, the cell growth media were pipetted off and stored at -80°C for subsequent Vtg analysis by capture ELISA. Cytotoxicity was determined in parallel by the combined use of Alamar blue and 5-carboxyfluorescein diacetate acetoxymethyl ester (CFDA-AM). The individual concentration-response curves of Vtg production and inhibition were used to calculate the composition of mixtures according to the CA prediction model.

Results

The ER agonists showed a concentration dependent increase in the ER-mediated Vtg production, whereas the ER antagonists showed a concentration-dependent inhibition of the E2-induced production of Vtg. Except for deviations from the prediction models at the higher relative mixture concentrations of the ER agonist mixtures, our results are in agreement with other *in vitro* and *in vivo* studies where CA has shown to accurately predict the combined effect of estrogen agonists. Preliminary data for the combined effect of five ER antagonists suggests that the observed effects are close to the effects predicted by the prediction models.

Conclusions

Our results show that the use of *in vitro* native cells such as primary rainbow trout hepatocytes in combination with mixture toxicity prediction models may become useful tools in assessing the combined effects of ER agonists and ongoing studies with ER antagonists will determine whether the prediction models are able to successfully predict more complex modes of action such as that caused by ER antagonists.

IF10 Metotrexat – veletablert legemiddel med nye problemstillinger

Skjerdal JW Helsedirektoratet, Giftinformasjonen, Pb. 7000 St. Olavs plass, 0130 Oslo

JartrudWigen.Skjerdal@helsedir.no

Toksisitet ved bruk av høye doser metotrexat i kreftbehandling er velkjent, og likeledes hvordan det skal behandles. Men toksistet kan også oppstå ved feildoseringer hos pasienter som bruker lave doser metotrexat, typisk ved at en dose som skulle tas en gang i uken blir tatt flere dager på rad. Disse feildoseringene er lette å undervurdere, men potensielt veldig farlige. Tema for innlegget er feildoseringer ved lavdosebehandling, og hva som skiller slike inntak fra høye enkeltdoseringer

IF11 Er andregenerasjonsantipsykotika tryggere enn førstegenerasjonsantipsykotika ved forgiftninger?

BECK, LIF. *Helsedirektoratet, Giftinformasjonen, Pb. 7000 St. Olavs plass, 0130 Oslo*

LivIngrid.FloBeck@helsedir.no

Psykososer er et samlebegrep for alvorlige sinnslidelser som framfor alt viser seg i form av hallusinasjoner, vrangforestillinger og tankeforstyrrelser. Antipsykotika er legemidler som har effekt på psykososer. De inndeles i to hovedgrupper: førstegenerasjons- og annengenerasjons antipsykotika. Annengenerasjonsantipsykotika har i stor grad tatt over for førstegenerasjonsantipsykotika i behandlingen av psykososer. Giftinformasjonen har hvert år mange henvendelser om overdoser med antipsykotika og gir råd om toksiske doser, klinikk og behandling. I foredraget gjennomgås toksiske effekter ved overdoser med ulike grupper antipsykotika. En sammenligning av klinikk ved forgiftninger med første- og andregenerasjonsantipsykotika er gjort på bakgrunn av litteratursøk

IF13 Insulin/glukose og lipidemulsjon - to nyere behandlingsprinsipper ved forgiftninger med hjertetoksiske stoffer

SPILLUM B., *Helsedirektoratet, Giftinformasjonen, Pb. 7000 St. Olavs plass, 0130 Oslo.*

BarbroJohanne.Spillum@helsedir.no

Behandlingsresistent sirkulatorisk sjokk ved alvorlige forgiftninger med kalsium- og betablokkere er en fryktet komplikasjon. Høydose insulin kombinert med glukoseinfusjon er en lovende nyere antidotbehandling for disse pasientene. Denne behandlingen er indisert når konvensjonell støttebehandling og antidotbehandling ikke stabiliserer pasienten. Rasjonale for behandlingen er delvis at myokard endrer energisubstrat fra frie fettsyrer til glukose under stress, men også at insulinresistens inntreer slik at høye insulindoser er nødvendig for glukoseopptak i myokard. Insulin og glukose gis som en bolusdose over 5 minutter etterfulgt av en vedlikeholdsinfusjon. På grunn av faren for hypoglykemi må pasienten overvåkes og serumglukose og elektrolytter monitoreres ofte. Lipidemulsjonsterapi har vist lovende resultater i dyreforsøk og enkeltstående kasus i forhold til overlevelse ved hjertestans forårsaket av overdoser med lipofile lokalanestetika som bupivakain, lidokain og ropivakain. Lipidemulsjon tilføres intravenøst, og rasjonale for behandlingen er delvis at lipofile medikamenter fordeles i lipidfasen i blodet, slik at vevskonsentrasjonen reduseres noe, men nok til å ha klinisk effekt på den hemodynamiske stabiliteten. Dette er et nytt prinsipp for antidotterapi, men ved bruk av et velprøvd preparat, og behandlingen er lite toksisk i seg selv. Det er ikke publisert studier som viser sikkerhet, klinisk effekt, optimale doser eller for hvilke virkestoffer man har effekt av lipidemulsjonsterapi. På grunn av god effekt i dyreforsøk og kasus samt høy doselighet ved hjertestans forårsaket av forgiftninger, har eksperimentell lipidemulsjonsterapi blitt forsøkt i enkeltstående kasus etter alvorlige forgiftninger med også andre hjertetoksiske virkestoffer som for eksempel verapamil, bupropion, amitriptylin og quetiapin.

IF14 Hvordan få frem den viktige informasjonen – risikokommunikasjon

ZIESLER, TA. *Helsedirektoratet, Giftinformasjonen, Pb. 7000 St. Olavs plass, 0130 Oslo. toz@helsedir.no.*

Risikokommunikasjon er i mange kilder definert som en åpen toveis utveksling av informasjon og oppfatninger rundt risiko. Som ordet risikokommunikasjon sier, dreier det seg om noe mer enn bare risikoinformasjon.

Giftinformasjonens medarbeidere har lang og bred med kommunikasjon og formidling av risiko, både skriftlig og muntlig. Foredraget vil omhandle muntlig risikokommunikasjon, med konkrete og praktiske eksempler fra Giftinformasjonen.

Vakttelefonen er det sentrale i Giftinformasjonens virksomhet. Ved akutte henvendelser vil ulike eksponeringer, situasjoner, mennesker og risikooppfattelse kreve forskjellig tilnærming. Det er en kommunikasjonsmessig utfordring. Alle innringere blir tatt på alvor. Profesjonell helsefaglig kommunikasjon kjennetegnes av kunnskaper og ferdigheter, etikk, empati og målorientering. Våre råd må være faglige, gjennomførbare og i tråd med sunn fornuft og logisk sans.

IF15 Activation of Inflammasomes

TERJE ESPEVIK, Department of Cancer Research and Molecular Medicine, NTNU, Trondheim

Inflammation is a host response that is triggered by noxious stimuli such as infection or tissue injury. A controlled inflammatory response is normally beneficial (i.e. providing host defence and wound healing), but can become detrimental if dysregulated (i.e. sepsis, autoimmunity or the inflammatory process involved in atheroma development). Inducers of inflammation can be both exogenous (from microbes) and endogenous (from the host). Endogenous inflammation inducers can be aggregated proteins and crystals from cell and tissue. Pattern recognition receptors and damage/danger recognition receptors are instrumental as sensors of inflammatory inducers. Toll-like receptors (TLRs) and NOD-like receptor (NLRs) recognize both microbes and endogenous molecules and their activation results in production of pro-inflammatory mediators such as cytokines, chemokines and interferons. TLRs are transmembrane molecules whereas NLRs are located in the cytosol. Some NLR members form inflammasomes that regulate maturation of the inactive cytokines pro-IL-1 β and pro-IL-18 by activating caspase-1. Mature IL-1 β and IL-18 are potent, multifunctional, pro-inflammatory cytokines that have essential roles in host defense. The list of identified inflammasomes is growing, but most of the attention has been devoted to NLRP1, NLRP3, NLRC4 and AIM2. Activators of NLRP3 are numerous and include extracellular ATP, reactive oxygen species, aggregated proteins and various types of crystals. In this talk the focus will be on recent developments in our understanding of how the NLRP3 inflammasome is activated through lysosomal destabilization. Activation of NLRP3 may be involved in the pathology of various chronic diseases. Results will be presented demonstrating that crystalline cholesterol is a potent NLRP3 activator that may act as an early danger signal for causing inflammation in atherosclerosis. These findings provide new insights into the pathogenesis of atherosclerosis and indicate new potential molecular targets for the therapy of this disease.

IF16 Molecular characterization of polymorphisms in the IL1B gene affecting gene expression and risk of disease

SHAN ZIENOLDDINY

Section for Toxicology, Department of Chemical and Biological Working Environment
National Institute of Occupational Health, PB 8149 Dep., 0033 Oslo Email:

shan.zienolddiny@stami.no

Chronic inflammation has been linked to several human diseases and also to initiation and promotion of cancer. Environmental and occupational toxicants may lead to chronic pulmonary inflammation. Epidemiological evidence suggests a relationship between chronic inflammation and some severe pulmonary diseases such as chronic obstructive disease and lung cancer. Secretion of cytokines, chemokines and reactive oxygen/nitrogen species are believed to play a role. However, inflammation in the lung may be modulated by host genetic factors such as differences in expression of genes that regulate inflammation. Regulation of gene expression by polymorphisms in these genes may explain some of the interindividual differences in susceptibility to cancer. Interleukin IL-1beta, encoded by the IL1B gene, is a key cytokine produced and secreted by many cell types after activation by biological or chemical agents. Several polymorphisms in the IL1B gene have been associated with increased risk for gastric cancer.

We have investigated single-nucleotide polymorphisms (SNPs) and their haplotypes in the regulatory regions of the IL1B gene in association to risk of lung cancer. In several studies, we have identified that polymorphisms in the promoter and the enhancer regions of the IL1B gene may affect this risk. Inference of the haplotype structures showed that a combination of polymorphisms from the promoter and the enhancer region formed a specific risk haplotype. The risk haplotype was present in 65% of lung cancer cases compared with 36% of healthy controls. Quantitative analysis of RNA in normal lung tissue of the patients showed that the risk haplotype was correlated with significantly higher IL1B messenger RNA (mRNA) levels compared with the non-risk haplotype. We have also shown that some of these polymorphisms may affect the burden of mutations in critical genes such as TP53. In order to characterize molecular mechanisms involved we focused on the IL1B -31T/C polymorphism. The -31 T/C polymorphism is located in the core promoter and may affect the binding of transcription factors and thereby promoter activity. We therefore established a promoter-luciferase reporter assay to explore the impact of the promoter variants on the expression of the gene in human lung cells in vitro. We showed that expression from the T-variant of the promoter was higher than from the C-variant. We then investigated the effect of lung carcinogens cigarette-smoke condensate and benzo[a]pyrene on the promoter activity of the IL1B gene varying only at the site of the -31T/C polymorphism. The promoter with the wild-type allele T in position -31 showed the stronger induction when compared with the promoter with variant allele C in this position. Bioinformatics and analysis of DNA-protein interactions indicated that a change from T allele to C led to creation of a novel transcription-factor binding site. In further molecular studies we have characterized this transcription factor. In summary, due to the high frequency of the IL1B SNPs and the differences in IL1B gene expression caused by the variants these results may have significant impact on the risk of lung cancer in the population.

IF17 Role of INFLAMMATION in DRUG-INDUCED LIVER TOXICITY

HOLME JA Division of Environmental Medicine, Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway. jorn.holme@fhi.no

Inflammation is a common finding during drug-induced liver toxicity. The innate immune system involving cells such as Kupffer cells, monocytes and neutrophils, trigger inflammation through cytokines and chemokine cascade. These reactions are essential for host resistance to infections, but may also be linked to various hepatic diseases when produced chronically or in excess. Emerging evidence suggests that direct effects of drugs on liver cells may trigger immune responses amplifying the initial signal and increasing the overall tissue injury. Late in the tissue response various inflammatory mediators (cytokines and growth

factors) are major initiators of liver regeneration. The adaptive immune system may also be influenced by the innate immune system leading to liver damage.

The toxic response to drug and many environmental pollutants are often a consequence of the formation of reactive electrophilic metabolites and reactive oxygen species (ROS) by various enzymes, including cytochromes P450 (CYP). Such molecules react with various constituents in the cell and form adducts and oxidative damage on macromolecules, thereby triggering various signalling pathways involved in cell death/survival, mutations, inflammation and cancer. Toxic and inflammatory effects may also be modulated by chemical interactions with specific receptors. In a recent study TCDD was shown to trigger release of pro-inflammatory cytokines by binding to the Ah-receptor in an ARNT-independent non-genomic pathway. In the body, phagocytotic clearance of apoptotic cells appears to be very high, and rather inhibits inflammatory responses. Some times drug derived reactive molecules, however, will not only trigger an apoptotic cell death process; but also inhibit this process by lowering ATP levels and inhibiting caspase activity. The final result is necrosis or apoptotic-/necrotic-like cell death triggering inflammatory reactions through the release of highly inflammatory molecules (DAMPs) including HMGB1, ATP, DNA and uric acid.

One classical example of drug inducing liver injury is the analgesic paracetamol, which is considered to be safe at therapeutic doses. When ingested in large amounts, the highly reactive paracetamol intermediate, N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI) may escape detoxification and trigger cell death. The release of DAMP following the initial wave of hepatic necrosis will trigger the innate immune system. The inflammatory cytokine IL-1beta is strongly up-regulated in paracetamol induced liver toxicity. Proforms of IL-1beta and IL-18 are produced in response to various signals involving NFkappaB activation, whereas processing of the zymogen to its active form requires an activation inflammasome, a complex of NOD-like receptors, ASC and procaspase-1. Recently, Imadea and co-workers (J. Clin. Invest. 119, 305-14, 2009) reported evidence suggesting that DNA from dying hepatocytes may act as DAMP, stimulating cytokine production in sinusoidal neighbouring cells (Kupffer cells) via activation of toll-like receptor 9 (TLR9) and NALP3 inflammasome. The following accumulating neutrophils may kill stressed hepatocytes through ROS and proteases (Adams et al. Tox. Sci., 115, 307-21, 2010). In line with these findings, other experiments with mice suggest that normally non-injurious doses of paracetamol are rendered hepatotoxic by modest inflammation, whether bacterial or viral in origin (Maddox et al., J. Toxicol. Environ. Health, part A, 73, 58-73, 2010), or during inflammation in alcoholic liver disease. Similarly, several normally non-hepatotoxic drugs in mice, which have been associated with idiosyncratic reactions, can become hepatotoxic if administered after low, nontoxic doses of lipopolysaccharide (LPS). Vice versa, there are reports suggesting that non-lethal stress or redox perturbation may sensitize hepatocytes to cytotoxic effect of eg tumour necrosis factor (TNF)-induced apoptosis. On the other hand, macrophages have a positive clean-up mission by phagocytosis of cell debris; and the liver has a very great capacity to regenerate and various cytokines and growth factors are major initiators of this process.

In conclusion, based on accumulating evidence in the literature it is clear that immune responses play an important role in drug-induced liver injury. It will be important to further explore the role of lymphocytes, macrophages and neutrophils in both predictive and idiosyncratic drug-induced liver injury. Mechanistic studies in this area could reveal sensitive human subpopulations as well as open new horizons for therapeutic strategies.

IF22 Effekt-fingerprint av ulike råoljer på tangkutling og torsk

EIDSVOLL DP*, HOLTH TF, FINNE EF, THOMAS K, HYLLAND K

*Biologisk Institutt, Universitetet i Oslo, Pb 1064 Blindern, 0316 Oslo. E-post: david.eidsvoll@gmail.com

TOXPROF er et 2-årig internasjonalt samarbeidsprosjekt med mål om å produsere en toksikologisk karakteristikk av de mest transporterte oljene i EU. Som en del av prosjektet ble fisk (tangkutling og torsk) eksponert in vivo for vannløselig fraksjon (WAF) av skipsdiesel og oljetyperne Arabian light og Ekofisk. Diesel og olje ble forvitret før WAF ble laget kontinuerlig gjennom hele forsøksperioden ved å pumpe vann gjennom kolonner som inneholdt oljeholdig grus. Fisken ble eksponert for 2 konsentrasjoner av diesel og olje i 3 uker med flere prøvetakinger i løpet av perioden. Aktivitet av cytokrom P450 1A (EROD) ble målt i gjeller i begge fiskearter. I torsk ble det også målt uttrykk av cytokrom P450 1A protein og RNA (RT-qPCR) i lever. Gentoksisitet ble estimert ved å måle frekvens av fragmenterte cellekjerne i røde blodceller (mikronukleus). I andre arbeidspakker i prosjektet har begge oljetyperne og dieselen også blitt karakterisert kjemisk og ved hjelp av in vitro metoder (bioassays). Resultatene fra in vivo eksponeringen viste at alle behandlingene ga effekt i minst en av de målte parameterne, at oljene generelt induiserte mer effekt enn diesel og at det fantes tydelige artsforskjeller i respons. Dette viser at det er mulig å påvise olje- og dieleksponering ved hjelp av utvalgte biomarkører, men at man må ta hensyn til at oljeeksponering kan gi ulik effekt og respons i ulike arter. Eksponering for olje gir større utslag i biomarkører knyttet til skadelige effekter enn eksponering for diesel, men eksponering over lengre tid så likevel ut til å stabilisere responsvariasjonen. Konklusjonene fra dette prosjektet vil kunne hjelpe til ved bruk og evaluering av biomarkører i risikovurdering av oljeutslipp.

IF25 Selection of focal species of birds and related exposure scenarios for different crops treated with pesticides in Norway

MARIT RANDALL, *Seksjon nasjonale godkjenninger, Mattilsynet*

The work presented here is the result of a five year project to select Norwegian focal species financed by the Norwegian Ministry of Agriculture and Food. At the initiation of the project, a literature review covering bird species that utilize the Norwegian farmland landscape, and which species that might be susceptible to pesticide exposure was conducted (Bakken & Strann 2006). That publication was partly based on a Swedish approach for selecting focal species (Wärnbäck 2006). Field surveys aimed at selecting focal species for cultivated strawberry were conducted as a pilot study during the 2007 growth season (Bakken et al. 2007) and field surveys in eight fields of different crops were conducted in 2008: two cereal crops (wheat and oat), potatoes, peas, grassland, orchard, and two fields of oilseed rape (autumn-sown and spring-sown). This field work was repeated in 2010 in eight different fields of the same crops.

The guidance document on birds and mammals (EC 2002) suggests using 'focal species' for different crops/growth stages in refinement or higher tier pesticide risk assessment of birds and mammals. A revision of the guidance document was adopted by the European Food Safety Authority (EFSA) Panel on plant protection products and their residues (PPR) in 2008 (The EFSA Journal 2008). The revision includes recommendations for conducting field surveys and suggests either the 'transect method' or the 'field survey method' for collecting data. Further, it recommends determining focal species from the field surveys along with an evaluation of published data.

The Norwegian field surveys followed the repeated line transect method. All birds sitting in, taking off from, or landing in the fields, were recorded. The birds were identified, either directly or with the aid of binoculars. In 2008 and 2010 field surveys encompassed a total of 23 days each year between May and October. A total of 38 different species of birds were identified in 2008 and 34 different species in 2010. Although some variation, the results in 2010 are in close accordance with results obtained in 2007 and 2008, respectively.

IF26 Veksthus - avrenning av plantevernmidler

ROGER ROSETH¹, ROGER HOLTEN²,

¹*Bioforsk Jord og miljø*, ²*Mattilsynet*

Norsk veksthusnæring

Norsk veksthusnæring omfatter rundt 750 foretak. Samlet veksthusareal er på rundt 2000 dekar og brukes i hovedsak til produksjon av potteplanter (45 %), grønnsaker (35 %), snittblomster (6 %) og bær (3 %). Normal bruk av gjødselvanning ved ulike produksjoner kan ligge på 500 – 2000 l per kvadratmeter og år. Det foreligger ikke opplysninger om samlet forbruk av plantevernmidler. Utslipp fra veksthusene forventes å variere mye med grad av resirkulering av næringsløsning, produksjon og system for vannhåndtering.

Gjennomførte undersøkelser

Undersøkelsene har blitt gjennomført som en del av ”Handlingsplan for redusert risiko ved bruk av plantevernmidler” og på oppdrag fra Mattilsynet. Ved innledende undersøkelser i 2007 ble det tatt ut til sammen 29 vannprøver i bekker rett nedstrøms 9 større veksthusanlegg i Rogaland, Agder, Østfold, Akershus og Trøndelag.

Ved oppfølgende undersøkelser i 2008 ble det etter avtale med 10 gartneribedrifter tatt ut prøver av dreinsvann rett nedstrøms veksthusanleggene. I tillegg ble det tatt ut prøver i bekker nedstrøms 3 andre veksthusanlegg. I løpet av 2008 ble det tatt ut til sammen 49 vannprøver.

Vannprøvene ble analysert for innhold av plantevernmidler ved Bioforsk plantehelse (seksjon pesticidkjemi). Anvendt multimetode omfattet 62 upolare og lite polare plantevernmidler og metabolitter. Vannprøvene har også blitt analysert for innhold av næringsstoffer (totalnitrogen, totalfosfor og fosfat) ved Analycen AS (nå Eurofins).

Funn av plantevernmidler

For undersøkelsene i 2007 ble det funnet rester av plantevernmidler i rundt 90 % av vannprøvene. Samlet ble det påvist 18 plantevernmidler, hvorav 9 soppmidler, 5 ugrasmidler og 4 insektmidler. Av disse ble 6 soppmidler og 3 insektmidler funnet i konsentrasjoner som kan gi gifteffekter på vannlevende organismer (over miljøfarlighetsgrensen for plantevernmidlet).

For undersøkelsene i 2008 ble det funnet rester av plantevernmidler i rett over 90 % av vannprøvene. Totalt ble det funnet 25 ulike plantevernmidler, hvorav 11 soppmidler, 7 ugrasmidler, 6 insektmidler og en veksthemmer. To soppmidler og fire insektmidler ble funnet i konsentrasjoner som kan gi gifteffekter på vannlevende organismer (over MF-grensen).

Det ble påvist stoffer som ikke er tillatt brukt i veksthus i Norge, men dette kan være midler som har fulgt med importerte småplanter/vekstmedier eller skyldes utvasking av plantevernmidler brukt tidligere. Flere av plantevernmidlene som ble funnet har ikke blitt påvist i norske landbruksbekker tidligere, og det ble påvist høye konsentrasjoner av flere midler (sammenlignet med JOVA-programmet som har gjennomført 14 års prøvetaking i mer enn 10 sterkt landbrukspåvirkede bekker/vassdrag).

Oppfølgingen av prosjektet i 2009, der avfall fra veksthusproduksjonen og avrenning fra komposthauger ble undersøkt, viste at slikt avfall kunne inneholde rester av plantevernmidler og at det ble gjenfunnet plantevernmidler i avrenning fra disse haugene. Insektsmidlene pirimikarb og imidakloprid ble funnet i relativt høye konsentrasjoner i avrenning fra disse avfallshaugene.

IF27 Plantevernmidler og eksponeringsmodeller for grunnvann og overflatevann - utvikling av norske scenarier.

ROGER HOLTEN, TERJE HARALDSEN, *Mattilsynet/VKM*.

For å gjøre en risikovurdering av effekter av plantevernmidler i miljøet må en enten ha beregninger av konsentrasjoner eller målte konsentrasjoner av stoffene i vann eller jord. Modeller kan brukes til å predikere forventet konsentrasjon av plantevernmidler i overflatevann og grunnvann (PEC – predicted environmental concentration). PEC sammenlignes så med akutte og kroniske verdier for giftighet (EC_{50} og NOEC). På den måten får en et uttrykk for risikoen for effekter på vannlevende organismer. I "Jordsmonnsovervåkingsprogrammet" (JOVA) er det gjort funn av de aller fleste plantevernmidler som er med i analysespekteret og som brukes i dag. I undersøkte jordbruksfelter forekommer det også en betydelig transport av plantevernmidler ned gjennom jordprofilen til grunnvann. Dette viser behovet for en bedre vurdering av plantevernmidlenes skjebne i jord i forbindelse med godkjenning av plantevernmidler. Modeller blir mer og mer brukt i vurderingen av nye plantevernmidler. Når det gjøres målinger av konsentrasjoner av plantevernmidler ute i felt, gir disse bare inntrykk av situasjonen ved de aktuelle forhold. Dersom en ønsker en ekstrapolering i tid og rom er en avhengig av en eller annen modell. En annen fordel med modeller er at de kan beregne sannsynligheten for eksponering av vannmiljø før nye preparater introduseres på markedet. EU har utviklet ulike modellscenarier for grunnvann og overflatevann til bruk ved godkjenning av nye plantevernmidler, såkalte FOCUS-scenarier. Det er imidlertid liten tvil om at disse scenariene ikke så godt dekker typiske norske forhold med hensyn til for eksempel klima, topografi, snødekke, frysing og tining. Norden har i tillegg en ung geologi pga istiden og andre, vekstforhold og jordsmonnstyper enn resten av Europa. Det kalde klimaet, en annen sammensetning av leirmineraler og organisk materiale bidrar til at jorda har en annen evne til å adsorbere substanser sammenlignet med øvrige deler av Europa. Funn av plantevernmidler opp til flere år etter at de sist ble brukt tyder også på at visse stoffer har en betydelig lengre nedbrytningstid enn det som kunne forventes ut fra de oppgitte data fra tilvirker. Målet med utvikling av norske scenarier har derfor vært å utvikle scenarier som kan være representative for våre forhold for så senere å kunne bruke dem ved godkjenning av nye plantevernmidler. I prosjektet har både nedbrytning og mobilitet av tre modellstoffer under norske forhold blitt undersøkt. Det er målt konsentrasjoner av stoffene i jord og sivevann i tre felter på Sør-Østlandet. Disse feltene er vurdert å være representative for landbruket på Østlandet. I prosjektet er det brukt to eksponeringsmodeller: MACRO og PRZM. MACRO er en modell som er utviklet i Sverige og som i motsetning til de andre FOCUS-modellene også tar hensyn til strømming av både vann og kjemikalier gjennom makroporer i jorda. PRZM er en modell som opprinnelig ble utviklet av US-EPA og som er særlig egnet for overflateavrenning/erosjon. Gjennom prosjektet er modellene kvalitetssikret mot eksperimentelle data fra de norske feltforsøk. Kvalitetssikringen (valideringen) skjer ved at simulerte data sammenlignes med målte data. Dersom forskjellen mellom disse er større enn en faktor 10 er ikke dette akseptabelt og modellen simulerer ikke PEC-verdier med stor nok pålitelighet. Stort sett var simuleringresultatene innenfor en faktor 10. Resultatene fra simuleringene med de norske scenariene er til slutt sammenlignet med svenske og danske

scenarier samt ett EU-scenarie. Sammenligningen er gjort slik at de samme inputverdiene for virksomt stoff er lagt inn i modellen før man så kjører de ulike modellene. Deretter er modellene kjørt med inputverdier som kommer fra hhv. europeiske og norske forsøk med stoffet. Videre har man kjørt modellene og scenariene med de samme klimafilene for å se effekten av jordtypene i de ulike scenariene. Man har altså kjørt modellene på ulike måter for å finne ut hvilke parametere det er som betyr aller mest for resultatene de ulike scenariene gir. Resultatene viser at klimadata ikke betyr like mye som data på selve det virksomme stoffet. Man ser at bruk av data fra norske studier, utført under norske klimaforhold, gir høyere konsentrasjoner i grunnvannet enn bruk av data fra Europa. Videre kan man se en trend i at de danske og det ene EU-scenariet, gir noe lavere verdier enn de svenske og norske, som for øvrig ofte gir resultater i samme størrelsesorden.

IF28 Biocider – Funn av rottemidler i miljøet

AAMODT S, DONS CH, HARDT S

Klima- og forurensningsdirektoratet, Postboks 8100 Dep, 0032 OSLO

solveig.aamodt@klif.no

En vanlig måte å kontrollere plagsomme gnagere på, er å bruke rottemidler. De fleste av rottemidlene på markedet virker ved å hindre normale koaguleringsmekanismer i blodet. Disse antikoagulantene har høy toksisitet og de er svært fettløselige og persistente, slik at de har et høyt akkumuleringspotensiale i både organismer og i miljøet.

Produkter til bekjempelse av gnagere som er til sjenanse for mennesker, er biocidprodukter som reguleres av biocidforskriften. Nordisk biocidgruppe (samarbeidsgruppe for biocidmyndigheter i Norden) har gjennomført en litteraturstudie for å kartlegge hva som er rapportert av funn av rottemidler i dyr og i miljøet rundt om i verden, og for å kunne si noe om behovet for flere undersøkelser eller restriksjoner av produktene i Norden.

Førstegenerasjonsantikoagulantene (bl.a. warfarin, klorofasinon, kumatetralyl) ble introdusert på 40-tallet, og senere kom andregenerasjonsantikoagulantene (bl.a. bromadiolon, brodifakum, difenakum, difetialon og flokumafen) på markedet. Det er publisert artikler om funn av disse antikoagulantene i ikke-målorganismer både i og utenfor Europa. Levermålinger av døde rovfugler og -pattedyr viser til dels svært høye nivåer i noen arter. En gjennomgang av publikasjonene viser at sekundær forgiftning av ikke-målorganismer pga. rottemidler er utbredt flere steder i verden. Nordisk biocidgruppe mener at det ikke er noen grunn til å gå ut fra at nivåene skulle være lavere i Norden, og foreslår derfor igangsettelse av målinger også i de ulike nordiske land.

Rottemidler som omfattes av biocidforskriften og som skal markedsføres i EU/EØS, skal godkjennes av de enkelte landene når produktets aktive stoff(er) er oppført i biocidforskriftens positivliste. Mange av de samme rottemidlene er på markedet i flere nordiske land, og det er pågående diskusjoner i Nordisk biocidgruppe om hvordan man kan innføre hensiktsmessige restriksjoner for bruken av disse produktene.

Rapporten er forfattet av Senja Laakso, Kati Suomalainen og Sanna Koivisto, og er publisert her: <http://www.norden.org/en/publications/publications/2010-541>

IF29 Rester av plantevernmidler i næringsmidler, overvåking og risikovurdering

BIRGITTE LYRÅN, *Seksjon planter og vegetabilsk mat, Tilsynsavdelingen, Mattilsynet.*

E-post: bipau@mattilsynet.no

Mattilsynet har overvåket nivået av plantevernmiddelrester i mat på det norske markedet siden 1977. De siste årene er det blitt analysert rundt 1500 stikkprøver fra norskproduserte og importerte varepartier, hvorav 40 prosent er prøver av norske varer. Antall stoffer det søkes etter har økt betydelig de siste årene, og i 2011 vil hver prøve av frukt og grønnsaker bli analysert for 293 forskjellige stoffer.

For å sikre at maten som tilbys forbrukerne er helsemessig trygg, fastsettes det grenseverdier for innholdet av rester av de ulike stoffene i næringsmidler som frukt, grønnsaker, korn, kjøtt, melk etc. Grenseverdien er den maksimale restmengden av et plantevernmiddel (uttrykt i mg/kg) som er tillatt i en råvare som frambyes til forbrukeren. Grenseverdiene som settes for eksempel i frukt gjelder for hele produktet. Fastsettelse av grenseverdier er en omfattende prosedyre og vurderes av EUs vitenskapskomité for mattrygghet (EFSA). Både toksikologiske og agronomiske forhold inngår i vurderingene. Grenseverdiene settes generelt så lavt som mulig i forhold til at de har nødvendige agronomiske effekter og baseres på data fra feltforsøk som utføres i henhold til god agronomisk praksis (GAP). Så lenge et plantevernmiddel brukes slik det er oppgitt på etiketten, er det ingen fare for at grenseverdien overskrides. Grenseverdiene blir også vurdert mot toksikologiske data (ADI og ARfD) slik at en skal være sikker på at bruk av et plantevernmiddel i henhold til GAP, ikke gir risiko for helsefare.

Kontrollen i Norge er bygd opp på samme måte som i de fleste land i Vest-Europa. Det er vedtatt et flerårig felles kontrollprogram for rester av plantevernmidler i EU/EØS-området. Mattilsynets overvåkingsprogram er en del av dette programmet. Hensikten er å få en oversikt over eksponering av plantevernmidler i hele EU/EØS-området.

Generelt viser Mattilsynets resultater fra overvåkingen over flere år at varer fra tredjeland (ikke EU/EØS) oftere har overskridelser, enn varer fra Norge og EU. I tredjeland er det ofte lov å bruke plantevernmidler som ikke lenger er godkjent i Norge og EU. Bakgrunnen for hvorfor plantevernmidler ikke lenger er godkjent kan være relatert både til miljøhensyn og helse (både for produsent og forbruker). Det tas også analyse av varer deklarerert som økologiske produkter. Siden det er nulltoleranse for rester av plantevernmidler i slike produkter, blir alle påvisninger regnet som overskridelse.

Frukt, bær og grønnsaker er de matvarene hvor en oftest finner rester av plantevernmidler. Restmengdene er generelt lave, og oftest betydelig under gjeldende grenseverdier, og anses derfor ikke å representere noen helserisiko. Funn i Mattilsynets overvåkings- og kartleggingsprogram for rester av plantevernmidler i næringsmidler blir sjelden vurdert å kunne medføre akutt helsefare. Når Mattilsynet vurderer hvorvidt det kan være helsefare knyttet til en overskridelse i et produkt vurderes funnet ut fra grense for akutt referansedose (ARfD). Finnes det ikke slike verdier for det aktuelle stoffet, vurderes det ut fra verdier for akseptabelt daglig inntak (ADI). Ved begge disse vurderingene benyttes kjente inntaksdata for kosthold.

Analysemetodene for rester av plantevernmidler i mat blir stadig bedre. Grensene for hva som kan måles blir lavere og søkespektrene blir vanligvis utvidet med 10-20 nye stoffer hvert år. Dette har videre ført til flere funn av plantevernmidler i mat, uten at en dermed kan trekke den konklusjonen at innholdet av plantevernmidler i maten har økt.

FRIE FOREDRAG

FBF = Basal farmakologi
 FKF = Klinisk farmakologi
 FT = Toksikologi

De frie foredragene er på 12-15 minutter hver (jfr programmet), hvorav 9-12 minutter er til foredraget og 3 minutter er til spørsmål og diskusjon.

NSFTs pris for beste frie foredrag 2011

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 29. januar. Priskomiteen består av: Toksikologi: Tor Fredrik Holt og Marte Rusten; Klinisk farmakologi: Hedvig Nordeng, Åsmund Reikvam og Harald Thidemann Johansen; Basal farmakologi: Åsmund Reikvam, Hedvig Nordeng og Anders Åsberg.

Prisvinnere fra 2010 var:

Basal farmakologi : Lisa Drange-Hole, Medisin , UiB
 Klinisk farmakologi: Randi Larsen , Farmasøytisk institutt
 Toksikologi: Marte Haave, NIFES

Frie foredrag – toksikologi (TF)

TF1 Burbot (*Lota lota*) - changes in the liver proteome when living in a habitat polluted with brominated flame retardants

MARIANNE BRATTÅS¹, NINA VADØY ANTONSEN¹, VIDAR BERG², JAN LUDVIG LYCHE², ANDERS GOKSØYR³

¹ Department of Molecular Biology, University of Bergen, Norway ² Department of Food Safety and Infection Biology, Norwegian School of Veterinary Science, Norway ³ Department of Biology, University of Bergen, Norway marianne.brattas@mbi.uib.no

Burbot (*Lota lota*) living in Lake Mjøsa, Norway, have high levels of brominated flame retardants (BFR) in the liver. Polybrominated diphenylethers (PBDE) and hexabromocyclododecane (HBCD) have been measured along with polychlorinated biphenyls (PCB) and dichlorodiphenyl-trichloroethane (DDT). BFRs are extensively used in textile and electronic products and the high levels found in burbot indicate 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. They may also have severe effects on wildlife as well as human health.

Burbot is the only fresh water member of Gadiformes and the aim of the project is to investigate changes in protein pattern in burbot exposed to BFRs. The genome of burbot is not sequenced, and in this project it is assumed similarity to Atlantic cod (*Gadus morhua*, family Gadidae and order Gadiformes), which has been sequenced in the Cod Genome Project (www.codgenome.no).

Liver samples from burbot from Mjøsa and the reference location Lake Losna, Norway, have been investigated using two dimensional gel electrophoresis followed by mass spectrometry. The image analysis software Delta2D (Decodon) was used to detect changes in the expression

pattern and KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) to find pathways and protein family information for each identified protein.

The levels of BFR in fish living in Lake Mjøsa and Lake Losna were 38000 ng/g (lipid weight) and 140 ng/g (lipid weight), respectively. Significant changes ($p < 0,05$) were observed in 148 proteins in fish from Lake Mjøsa compared to Lake Losna, and so far 43 have been identified. The results of KEGG analysis show the regulated proteins participate in, among other pathways, cell communication, membrane transport, cell motility, and amino acid metabolism. The low identification rate is believed to be due to the distant relationship with cod.

The results indicate a significant influence on the protein pattern of burbot liver by the environmental pollutant BFR.

The project is funded by the Norwegian Research Council project 192441/I30.

Keywords: Brominated flame retardants; burbot (*Lota lota*); proteomics

TF2 A New DNA Binding Profiler for the OECD (Q)SAR Toolbox to Predict Mutagenicity

CRONIN MTD, ENOCH SJ

School of Pharmacy and Chemistry, Byrom Street, Liverpool, L3 3AF, England
m.t.cronin@ljmu.ac.uk

Aim

The OECD (Q)SAR Toolbox is freely downloadable software for the grouping of chemicals (Diderich 2010). This technique allows for read-across within a rationally formed chemical category. In order to group chemicals successfully, robust methods are required which provide mechanistically relevant approaches to form categories. For mutagenicity, robust categories can be formed using chemistry relevant to DNA binding. The aim of this study was to review known chemistry based mechanisms of action and compile this knowledge. This chemistry was then developed into novel structural alerts, allowing for category formation.

Methods

The literature relating to the ability of chemicals to bind to DNA was searched. Relevant structural alerts were compiled. For each alert, an unambiguous mechanism of action was established. These mechanisms were for each alert were schematically documented. The alerts were then assigned to one of the following mechanistic domains: Michael acceptor; Schiff base formation; S_NAr ; S_N (which covers S_N1 and S_N2 mechanisms); radical; unclear (i.e. unknown or not established).

Results

The analysis reviewed five structural alert compilations related to mutagenicity and genotoxic carcinogenicity in order to define the electrophilic reaction chemistry domains (Enoch and Cronin 2010). In addition, mechanistic information was gathered from data related to idiosyncratic drug toxicity. This resulted in a DNA profiler featuring 76 structural alerts corresponding to a wider coverage of the mechanistic chemistry related to covalent DNA binding than has been previously published.

Conclusions

The study has compiled structural chemistry relating to genotoxicity. The resulting mechanistic chemistry has been subjected to expert review and incorporated OECD QSAR Toolbox. The Toolbox, including the updated profiler, is freely downloadable from: www.qsartoolbox.org. The key use of the profiler will be in the development of chemical categories to aid in data gap filling under legislation such as REACH.

The funding of the European Chemicals Agency (EChA) Service Contract No. ECHA/2008/20 /ECA/203 is gratefully acknowledged.

Diderich R (2010) In: Cronin MTD, Madden JC (eds) *In Silico Toxicology: Principles and Applications*. Royal Society of Chemistry, Cambridge, pp. 385-407
Enoch SJ, Cronin MTD, 2010, Crit Rev Toxicol 40, 728–748

TF3 Comparative cytotoxicity of statins and copper to primary hepatocytes of three marine fish species plaice (*Pleuronectes platessa*), dab (*Limanda limanda*) and Atlantic cod (*Gadus morhua*)

ELLESAT KS, YAZDANI M, HOLTH TF, HYLLAND K

Department of Biology, University of Oslo, P.O. Box 1066 Blindern, N-0316 Oslo, Norway
Kathrin.Ellesat@bio.uio.no

There is limited knowledge of different sensitivities of fish species to environmental pollutants. Such information would be important in monitoring and the determination of threshold values for contaminants.

Statins are human pharmaceuticals frequently prescribed against cardiovascular diseases but there is limited knowledge of how and whether statins affect non-target organisms. Copper is an essential element, but at the same time toxic to many marine organisms. Toxic effects of copper have been observed in many invertebrate and fish species.

The aim of the present study was to compare the sensitivity of three marine fish species: plaice (*Pleuronectes platessa*), dab (*Limanda limanda*), and Atlantic cod (*Gadus morhua*), to the potential hepatotoxicity of atorvastatin, simvastatin and copper.

Sampling of plaice, dab and cod was done in March 2010 in the outer Oslofjord. Hepatocytes were isolated by two-step liver perfusion and cell cultures were established. The cells were incubated at 10°C for 24h following exposure to the test substances. Exposure concentrations were 3.13, 6.25, 12.5, 25, 50, 100, 200, and 400 µM for atorvastatin and simvastatin both in the acid and the lactone forms and 0.31, 0.63, 1.25, 2.50, 5, 10, 20, and 40 mM were used for copper. Hepatocytes were exposed for 24 h at 10°C. Cytotoxicity was measured by the fluorescence probes alamar blue (AB), a measure for metabolic activity, 5-carboxyfluorescein diacetate acetoxymethyl ester (CFDA-AM) to determine membrane stability and monochlorobimane (mBCL) as a measure for glutathione content/reactive oxygen species.

Statin and copper exposure resulted in dose-dependent cytotoxicity to hepatocytes of all three fish species. However, plaice and dab hepatocytes appeared to be more sensitive to statin and copper than cod cells. Cod possess larger hepatocytes with a high lipid content which could influence the intracellular exposure to the test compounds. Moreover, flatfish as bottom-dwelling species could have elevated background contaminant levels influencing the susceptibilities and biotransformation abilities of these fish.

The present study demonstrated differential susceptibility of hepatocytes from three marine fish species to statins and copper. These differences could be influenced by different habitat, physiology and exposure history of the species. Determining differential species sensitivity to toxicants could be an important tool in pollution management.

TF4 Forekomst av miljøgifter i to hovedelver i Bosnia og Herzegovina

M. GRUNG¹, A. MARJANOVIĆ², J. ĐEĐIBEGOVIĆ², M. ŠOBER², K. SINANOVIĆ², E. FJELD¹, C. HARMAN¹, S. ROGNERUD¹, S.B RANNEKLEV¹, T. LARSEN¹

¹ NIVA (Norsk institutt for vannforskning), Oslo, Norway ² Faculty of Pharmacy, University of Sarajevo, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina mgr@niva.no

Introduksjon

I motsetning til utstrakt kunnskap om forekomst av miljøgifter EU og USA, er det mangel på slik kunnskap i Bosnia og Herzegovina. Landet har nettopp ratifisert Stockholmkonvensjonen, og må få oversikt over forekomst av persistente organiske miljøgifter (POPs). I den forbindelse har vi undersøkt to av hovedelvene i landet (Neretva og Bosna) for om mulig å kartlegge miljøstatus i de to elvene

Material og metode

En kombinasjon av passive prøvetakere, høyvolums-vannprøvetakere, sedimentprøver og biologisk materiale ble benyttet i undersøkelsen. Prøvetakingsstasjoner langs de to elvene er vist i Figur 1. Prøvene ble analysert med henblikk på de vanligste POP, det vil si polycykliske aromatiske hydrokarboner (PAH), polyklorerte bifenyler (PCB), bromerte flammehemmere (PBDE) og pesticider.

Resultater og diskusjon

I Neretva var vannkonsentrasjonene av POP lave. Vi observerte en tendens mot høyere vannkonsentrasjoner nedstrøms i elven. Det var også lav forekomst av miljøgifter i sedimentprøver. I følge norsk miljøklassifisering av sedimenter, kan konsentrasjonene karakteriseres som enten bakgrunnskonsentrasjoner eller som ”god”.

I Bosna var nivåene av miljøgifter høyere. Dette var forventet, siden området i nord er mer industrialisert enn områdene langs Neretva. Spesielt var nivåene av PAH stedvis høye, både i vann- og i sedimentprøver. Nær byen Doboj var innholdet av PAH i sediment så høyt at nivået regnes som akutt giftig for vannlevende organismer.

Konklusjoner

Resultatene viser at det er ulik miljøstatus i de to elvene. Våre undersøkelser viser at miljøstatus i Neretva er god. Bosna viser som ventet høyere nivåer av miljøgifter, og det er mest sannsynlig lokale kilder til de observerte nivåene.



Figur 1. Prøvetakingsstasjoner i Neretva (•) og Bosna (★)

TF5 Mercury exposure in Tromsø, Arctic Norway

M.T.S. JENSSEN^{1,2}, I. NJØLSTAD², T. LARSEN¹ AND S. ROGNERUD¹

¹Norwegian Institute for Water Research, ²Institute for Community Medicine, University of Tromsø, Contact address: maj@niva.no, Gaustadalléen 21, 0349 Oslo, Norway

Persistent pollutants in the Arctic have received much attention. It is well known that these contaminants accumulate in food webs and potentially can cause severe physiological damages to top level predators, including humans. People in Arctic regions tend to be more exposed to these pollutants due to a potential high intake of wild fish and animals. In many studies, focus has been on persistent organic pollutants (POPs), rather than mercury, although food consumption limits for fish often are driven by Hg. The present study assesses mercury exposure and seriousness of Hg in a population in northern Norway.

Through the large epidemiological public health survey in the municipality of Tromsø, around 13 000 people delivered hair samples as well as blood and supporting health information. In addition two questionnaires related to potential contaminant exposure and other health related issues has been answered by each participant.

Over 5000 hairsamples have been analysed for mercury in order to evaluate the levels and seriousness of Hg exposure in the general Tromsø population in relation to diet. Additionally, the connection to the Tromsø health survey eventually will enable assessment of links between mercury exposure and possible health impacts of mercury in the adult population.

Tromsø is a coastal town with high access to high quality fresh fish and seafood. The dietary patterns show that many participants have a high intake of fish and seafood. However, due to relatively low Hg concentrations in the most commonly consumed fish species, few participants exceed the JECFA PTWI of 1.6 µg/kg bw/week. Hg concentration levels in this Norwegian population are low compared to values reported for other populations in the Arctic, especially indigenous populations in Greenland and Arctic Canada.

TF6 Toxicological effects of PVP-Ag NPs and varying salinity on *Tisbe battagliai* and *Ceramium tenuicorne*.

MACKEN A. BYRNE HJ, HYLLAND K, THOMAS K.

ailbhe.macken@dit.ie

Aim

This project is a ten month collaboration between NIVA, UiO and the Focas Institute funded by the Research Council of Norway. The objectives of this collaboration are to (1) To investigate the toxicity and uptake of standard nanoparticles, to a battery of marine species, (2) understand and elucidate the effects of varying natural environmental conditions (e.g. salinity) on the toxicity of standard NP to the previously tested battery of species, (3) include a thorough characterisation of the NP under realistic environmental conditions for use in the interpretation of behaviour in the natural aquatic environment, (4) establish collaborative research links between the Focas Institute, Norwegian Institute of Water Research (NIVA) and University of Oslo (UiO) for future research collaborations and exchange of expertise. To interface the Irish national networks with Norway.

Method

Experiments were conducted using polyvinylpyrrolidone (PVP)-coated AgNPs and AuNPs. Two marine species, the marine harpacticoid copepod *Tisbe battagliai* and the Rhodophyte *Ceramium tenuicorne* were selected for testing as they represented different trophic levels and ecological niches. All ecotoxicology tests were conducted according to slightly modified standard procedures. The *T. battagliai* assays were carried out in natural seawater of ca. 35‰, while *C. tenuicorne* was assayed in media at three different salinities 10, 20 and 30‰. To ensure the performance of the test species, reference toxicants were run in parallel. Further assays with AgNO₃ were carried out under all conditions to account for toxicity due to ionic silver and compared with the NP assays. NP characterisation was conducted in support of all assays. TEM, DLS and supporting chemical analysis (ICP-MS) were conducted. All studies were conducted in at least triplicate on three separate occasions.

Results

In the comparative salinity studies with *C. tenuicorne* at the three different salinities, little difference in toxicity of Ag-PVP was observed but there were differences in the growth rate of the algae at the different salinities, with the slowest growth observed at 10‰. After 7 days exposure, the toxicity of Ag-PVP NPs to *C. tenuicorne* was less than that observed in the *T. battagliai* assay indicating the sensitivity of the copepod to both ionic silver and silver nanoparticles (Figure 1j). *T. battagliai* EC₅₀ values for 48h exposure to Ag-PVP NPs and AgNO₃ and corresponding 95% confidence intervals were, 0.0067 (0.004-0.011) and 0.09 (0.03-0.34) mg/l, respectively.

Conclusion

It is unlikely that the behaviour of the particles can be predicted based on salinity alone. It can be seen that salinity greatly effects the behaviour and adds to the unpredictability of these nanoparticles in the marine environment. Further work on the behaviour and fate of nanoparticles in the marine environment taking into account realistic environmental conditions is required in order to fully understand and elucidate the potential risks that these particles may pose to the environment.

TF7 Fasting and contaminant exposure induces PCB biotransformation in herring gull (*Larus argentatus*) chicks

ROUTTI H *, HELGASON LB, ARUKWE A, WOLKERS H, HEIMSTAD ES, HARJU M, BERG V, GABRIELSEN GW.

*Norwegian Polar Institute, Fram Centre, 9296 Tromsø, Norway; heli.routti@npolar.no

Introduction

In order to meet energy demands during seasonal migration, reproduction and moulting, Arctic seabirds must mobilize energy stored in their adipose tissue. Lipid mobilization from adipose tissue may render them more vulnerable to toxic effects of lipophilic halogenated organic contaminants (HOCs). The aim of the present study was to investigate the effects of contaminant exposure and fasting on biotransformation and tissue distribution of polychlorinated biphenyls (PCBs) in arctic seabirds using herring gull (*Larus argentatus*) as a model species.

Methods

Exposed and control herring gull chicks were exposed to contaminated (containing a natural mixture of contaminants) and clean cod liver oil, respectively. In order to simulate natural fasting periods in arctic seabirds, part of each experimental group was fasted for a week. Concentrations of PCBs and their hydroxy- (OH) and methylsulfone- (MeSO₂) metabolites were measured in liver, plasma and brain. In addition we measured mRNA expressions and/or activities of phase I (cytochrome P450 i.e. CYP) and II enzymes (uridine diphosphate-glucuronosyltransferase (UDPGT) and glutathione S-transferase (GST)) in liver and/or brain.

Results

Both contaminant exposure and fasting significantly increased the concentrations of PCBs and their metabolites. Tissue distribution of PCBs and their metabolites was not affected by either exposure or fasting. Ethoxyresorufin-O-deethylase (EROD) activity was higher in the exposed chicks compared to the control chicks. In contrast, mRNA expressions were not affected by contaminant exposure suggesting that the sampling for mRNA analysis might have missed this critical window of expression of these genes. Significantly higher EROD activity and mRNA expressions of CYPs and UDPGT were found in the fasted birds compared to the non-fasted birds. This suggests that biotransformation enzymes may also be induced by fasting/caloric restriction.

Conclusions

This study concluded that biotransformation capacity and formation of toxic metabolites increases during fasting. This supports the hypothesis that fasting increases the vulnerability of arctic animals to the toxic effects of lipophilic contaminants.

TF8 Behaviour of an organic contaminant under different sediment conditions and bioturbation regimes in a sediment microcosm

STOMPERUDHAUGEN ES*, SCHAANNING MT, THOMAS K, HYLLAND K

Integrativ biologi, Biologisk institutt, Pb. 1066 Blindern, 0316 Oslo

e.s.stomperudhaugen@bio.uio.no

Introduction

Eutrophication, oil pollution and contaminants are stressors that commonly co-occur in coastal environments, but little work has been done on how they interact in their effects on ecosystem processes. Increased loadings of organic matter and input of oil to marine sediments are expected to increase the retention of hydrophobic organic contaminants in the sediment, while biota is expected to promote remobilisation of the same contaminants through reworking of sediment during locomotion and feeding activities. The aim of this work is to study contaminant efflux from the sediment under different bioturbation regimes and with differing loadings of organic matter and oil in the sediment. Nutrient and oxygen fluxes are thought to co-vary and therefore also measured.

Methods

Sediment and organisms were collected from the Oslo fjord. The sediment was spiked with emamectin benzoate, mineral oil with low toxicity and Shellfish Diet ® (Reed Mariculture, California, US). The bioturbation regimes per aquarium were 7 *Nuculoma tenuis* individuals, 1 *Brissopsis lyrifera* individual or no organisms with 4 replicates per treatment. Emamectin benzoate fluxes were measured twice, nutrient and oxygen fluxes were measured 6 times over 3 weeks. Mixed effects modelling were performed for nutrients, oxygen and emamectin benzoate using R. Analysis of co-variance is underway.

Results

Fluxes of emamectin benzoate were affected differently by the different bioturbation levels. Compared to treatments with no organisms, *B. lyrifera* increased the efflux of emamectin benzoate and *N. tenuis* reduced it. Although not significantly different from controls, increased loadings of organic matter in the sediment had a tendency to increase efflux of emamectin, while oil had a tendency to retain the compound in the sediment. Where oil and organic matter co-occurred, the tendency were reduced fluxes of emamectin benzoate in treatments with no organisms and *B. lyrifera*, but in treatments with *N. tenuis*, the fluxes were increased.

No significant differences were found for oxygen or nutrient fluxes.

Conclusions

Emamectin benzoate fluxes were affected most by *B. lyrifera*. Treatments with the presence of organic matter in the sediment had a tendency to increased efflux compared to controls, while oil tended to reduce the efflux.

TF9 Genome-wide gene expression and proteome analysis of cod (*Gadus morhua*) liver after treatment with methylmercury and PCB153.

FEKADU YADETIE^{1,2}, ODD ANDRE KARLSEN^{1,2}, KARIN BERG^{1,2}, SILJE BJØRNEKLETT², ANDERS LANZÉN³, PÅL PUNTERVOLL³, PÅL OLSVIK⁴, BJØRN EINAR GRØSVIK⁵, CHRISTER HOGSTRAND⁶, ANDERS GOKSØYR²

¹Dept. of Molecular Biology, University of Bergen, PB 7800, N-5020 Bergen; ²Dept. of Biology, University of Bergen; ³Bergen Center for Computational Science, University of Bergen; ⁴National Institute of Nutrition and Seafood Research (NIFES), 5817 Nordnes,

Bergen; ⁵*Institute of Marine Research, N-5817 Nordnes, Bergen, Norway;* ⁶*Nutritional Sciences Division, King's College London, London, UK.*

Background

As part of the project iCod: (Integrated Environmental Genomics of Cod), we have prepared 135k oligonucleotide arrays using assembled 44k ESTs from the Cod Genome Sequencing Consortium. Our aim is to understand mechanisms of toxicity of environmental pollutants using integrated toxicogenomics and proteomics or systems biology approaches. Methylmercury (MeHg) and PCB153 are persistent environmental toxicants for which toxicity mechanisms are not well understood. In the present study, genome wide gene expression assays of liver samples from juvenile cod treated with MeHg (0.5 and 2 mg/kg BW) and PCB153 (0.5, 2 and 8 mg/kg BW) were performed using the cod arrays to understand the mechanisms of toxicity of the compounds and possibly discover new biomarkers for environmental monitoring. In parallel, proteome changes in the same samples were analyzed using MALDI-TOF MS/MS.

Results

Each compound differentially regulated hundreds of genes. Pathway analysis of differentially regulated genes revealed that MeHg up-regulated several genes in metabolism of lipid, carbohydrate (glucose and pyruvate), amino acid and glutathione. PCB153 affected mainly cell cycle and steroid metabolism pathways. A similar analysis of proteome changes revealed differential expression of many proteins. Many biomarker candidate genes were identified for further validation from each treatment.

Conclusion

The results demonstrate usefulness of toxicogenomics approaches to examine toxicity mechanisms and discover biomarker candidates. Further integration of datasets is necessary to fully understand the responses in the organism.

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

Frie foredrag – basal farmakologi (BF)

BF1 Ciklosporin og takrolimus som hemmere av CYP3A4 og CYP3A5

AMUNDSEN R, ÅSBERG A, OHM IK, CHRISTENSEN H

Avdeling for farmasøytisk biovitenskap, Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo

rune.amundsen@farmasi.uio.no

Problemstilling

Kalsineurinhemmerne ciklosporin (CsA) og takrolimus (Tac) er immunsuppressive legemidler som har en viktig plass i behandlingen av organtransplanterte pasienter. Polyfarmasi er vanlig i denne pasientgruppen og de fleste bruker for eksempel statiner. Kliniske studier har vist at samtidig bruk av CsA gir en kraftig økning i systemisk eksponering av statiner. Tac derimot er ikke vist å påvirke farmakokinetikken til statiner. Mekanismen bak interaksjonen med CsA antas i hovedsak å være hemming av opptakstransportører inn i hepatocytene, men det har vært diskutert om det også kan skyldes en hemming av CYP3A-metabolisme. Målet med denne studien var å undersøke CsA og Tac som hemmere av CYP3A4 og CYP3A5 *in vitro* og bestemme mekanismen for en eventuell hemming.

Metode

Hemmingen av CYP3A4 og CYP3A5 med CsA og Tac ble undersøkt *in vitro* i

insektmikrosomer, med midazolam (MDZ) som probesubstrat. Hemming av MDZ-metabolisme ble også studert i humane levermikrosomer (HLM). For å avdekke eventuell tidsavhengig hemming ble det utført forsøk både med koinkubering og 15 minutters preinkubering med henholdsvis CsA og Tac. Analyser ble gjort med LC-MS, og gjenværende enzymaktivitet ble beregnet fra dannelse av metabolitten 1'-OH MDZ. Mekanismene for reversibel hemming ble utredet ved hjelp av ikke-lineær regresjon. Det ble til slutt utført *in vitro-in vivo* ekstrapolering for å si noe om den kliniske relevansen av hemmingen.

Resultater

Hemming av CYP3A4 med CsA ble funnet å skje via en kompetitiv reversibel mekanisme, med K_i -verdi på 0,89 μM . Preinkubering viste ingen signifikant effekt. CsA ble ikke observert å hemme CYP3A5 i et relevant konsentrasjonsområde. Tac viste tidsavhengig hemming av både CYP3A4 og CYP3A5 i insektmikrosomer, der preinkubering reduserte IC_{50} -verdien med om lag 80 % for begge enzymene. Hemmingen ble karakterisert med K_I og k_{inact} -verdier på henholdsvis 2,66 μM og 0,30 min^{-1} for CYP3A4 og 2,69 μM og 0,21 min^{-1} for CYP3A5. HLM-forsøkene viste noe lavere grad av hemming for både CsA og Tac, med K_i -verdier på henholdsvis 0,98 μM og 0,61 μM , og det ble ikke observert tidsavhengig hemming. Hemmingen ble best tilpasset en kompetitiv reversibel mekanisme. *In vitro-in vivo* ekstrapolering viste en effekt på biotilgjengelighet som resulterte i rundt 65 % økt eksponering av MDZ ved samtidig dosering av CsA og tilsvarende 30-100 % økning ved dosering av Tac, avhengig av testsystem.

Konklusjon

CsA og Tac hemmet metabolismen av MDZ både i insektmikrosomer og i HLM, men i motsetning til Tac så hemmet ikke CsA CYP3A5-metabolisme. Tac viste forskjellig hemmingsmekanisme i testsystemene som ble benyttet. Maksimale ubundne plasma-konsentrasjoner av både CsA og Tac vil være langt lavere enn K_i -verdiene funnet i denne studien. Den kliniske relevansen av hemmingen er derfor sannsynligvis begrenset, men en effekt på intestinal metabolisme kan ikke utelukkes.

BF2 Langvarig metadonbehandling svekker kognitiv funksjonsevne hos rotter

ANDERSEN JM, OLAUSSEN CF, RIPEL Å, MØRLAND J

Divisjon for retts toksikologi og rusmiddelforskning, Nasjonalt folkehelseinstitutt, PB 4404 Nydalen, 0403 Oslo. email:jannike.morch.andersen@fhi.no

Problemstilling

Metadon er et syntetisk opioid som brukes i behandlingen av heroinavhengige fordi stoffet effektivt holder pasientene i behandling. Gjentatt bruk av opiater, både lovlige og illegale, kan imidlertid svekke kognitiv funksjonsevne, og det er vist at metadonpasienter har dårligere oppmerksomhet, informasjonsbearbeiding, hukommelse og språkforståelse sammenliknet både med abstinente tidligere heroinmisbrukere og friske kontroller. Kunnskapen om ulike bieffekter av metadon er imidlertid svært mangelfull, bl.a. fordi det er vanskelig å skille effektene av metadon selv fra andre faktorer assosiert med pasientenes livsstil (eks. rus(mis)bruk, helse, kosthold, skader). Eksperimentelle dyrestudier kan derfor bidra med nyttig kunnskap.

Metode

Kognitiv funksjonsevne ble undersøkt hos rotter ved å teste nyhetspreferanse 1 time og 1 dag etter avslutningen av et langvarig behandlingsregime med metadon (3 uker, sc, dose: 2.5-10 mg/kg). Konsentrasjonen av metadon i hjernen umiddelbart etter testing, samt den farmakokinetiske profilen til stoffet i blod og hjerne etter akutt og gjentatt administrering ble analysert (LC-MS-MS).

Resultater

- En time etter siste injeksjon var rottene for påvirket av den siste dosen til å kunne utføre testen. Metadon var til stede i hjernen på dette tidspunktet.
- En dag etter siste injeksjon var nyhetspreferansen kraftig redusert hos metadonbehandlede rotter sammenliknet med rotter gitt saltvann. Det var ingen forskjell i lokomotorisk aktivitet eller total utforskende atferd mellom gruppene. Dette indikerer en spesifikk svekkelse av kognitiv funksjonsevne. Metadon var ikke til stede i hjernen på dette tidspunktet.
- Gjentatt administrering av metadon påvirket ikke metabolismen av stoffet. I hjernevev var metadonkonsentrasjon-vs-tid profilen forskjøvet mot venstre etter gjentatt administrering, noe som indikerer en endring i opptak og fordeling av stoff. Det var ingen forskjell i blod.

Konklusjon

Langvarig metadoneksponering kan ha en negativ effekt på kognitiv funksjonsevne hos rotter, uavhengig av om stoffet er til stede i hjernen.

Ettersom det er vanskelig å trekke konklusjoner fra epidemiologiske studier og etiske hensyn hindrer langvarige humanstudier, kan eksperimentelle dyrestudier gi nyttig informasjon innen et område med store kunnskapshull.

BF3 Signalling mechanisms mediating EGF- and HGF-induced migration in oral squamous carcinoma cells in vitro

BRUSEVOLD IJ¹, AASRUM M², BRYNE M¹, CHRISTOFFERSEN T²

¹Department of Oral Biology, University of Oslo, P.O.Box 1052 Blindern, N-0316 Oslo, Norway, Tel.: 4722840353/fax: 4722840302, E-mail: i.j.brusevold@odont.uio.no

²Department of Pharmacology, Institute of Clinical Medicine, University of Oslo

Background:

Cell migration is an integrated and necessary part of cancer cell invasion. Here, we have studied mechanisms mediating the effects on cell migration in oral squamous cancer cells *in vitro*, stimulated by the growth factors epidermal growth factor (EGF) and hepatocyte growth factor/scatter factor (HGF/SF).

Methods:

A wound scratch assay was performed where a wound was scratched in a confluent layer of oral squamous carcinoma cells. Wound closure was measured after 24 hours. Phosphorylation was assessed by the use of western blot.

Results and conclusion:

Both EGF and HGF dose-dependently induced wound closure in a scratch assay in 24 hours. Stimulation with EGF or HGF led to a specific phosphorylation of EGFR and Met respectively. To examine the contribution to cell migration from different downstream pathways, we added inhibitors of the MEK/ERK 1/2 and p38 MAP Kinase pathways, or PI-3 Kinase before the growth factor stimulation. It was found that all three pathways examined were contributors to both EGF- and HGF-induced cell migration, as their individual inhibition decreased cell migration in the scratch assays. Compared to EGF-stimulation, the effect of HGF was more sensitive to inhibition of ERK and PI3K, but not p38.

BF4 Improving Predictive Toxicology by Inclusion of Toxicokinetic Factors

MADDEN JC, HEWITT M, CRONIN MTD *School of Pharmacy and Chemistry, Byrom Street, Liverpool, L3 3AF, England. E-mail: j.madden@ljmu.ac.uk*

Aim

In vivo toxicity results from a combination of a compound's inherent toxicity and its toxicokinetic (absorption, distribution, metabolism and excretion (ADME)) profile. Extrapolation from *in vitro* to *in vivo*, or use of *in silico* methods to predict toxicity,

frequently lack adequate consideration of toxicokinetics. Differences in toxicokinetics can also provide an explanation for apparently poor interspecies correlations for toxicity. The aim of this study was to demonstrate the role of toxicokinetics in improving the prediction of toxicity from non-test data and its influence on interspecies correlations. To this end, ADME information for two endpoints (teratogenicity and acute toxicity) was considered to aid development of a strategy for the inclusion of toxicokinetics in predicting toxicity.

Methods

The US FDA's teratogenicity classifications for 53 compounds were obtained from Briggs et al (2002). This information was used to divide the dataset into 'non-toxicants' and 'toxicants'. A relative index of placental transfer was calculated using a quantitative structure-activity relationship (QSAR) published by Hewitt et al (2007) to investigate the usefulness of the transfer index as an indicator of potential toxicity. Acute lethal toxicity data measured in rat and mouse using two routes of administration (oral and intravenous) were obtained from the ChemIDplus database. The interspecies correlations for toxicity, for both oral and intravenous routes, were investigated using linear regression analysis in order to demonstrate the influence of interspecies differences in toxicokinetics.

Results

For the teratogenicity data set, the majority of compounds that were classed as toxicants were predicted by the placental transfer model to readily cross this barrier. For the acute toxicity data, significantly better correlations were observed between species when the intravenous route was used compared to the oral route. A strategy for the incorporation of toxicokinetic information into toxicity predictions was developed.

Conclusions

In predicting toxicity, it is essential to incorporate toxicokinetic information as this determines whether or not a potential toxicant can reach its site of action at an adequate concentration. The strong trend between placental transfer and teratogenicity suggests that simple factors relating to membrane permeation can provide useful information to prioritise compounds for testing or for use in weight of evidence approaches. Interspecies differences in response to a toxicant may be a reflection more of the differences in toxicokinetic profiles rather than a differential toxicity profile between species. Using such information allows for improved strategies for toxicity prediction to be developed. The funding of the EU 6th Framework Integrated Project OSIRIS (<http://www.osiris-reach.eu>; contract no. GOCE-ET-2007-037017) is gratefully acknowledged.

Briggs GC et al, 2002, in *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 6th edition, Lippincott and Wilkins, Philadelphia

ChemIDplus Advanced: <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/>

Hewitt M et al, 2007, *SAR QSAR Environ Res* 18, 57-76

BF5 Characterization of domains regulating antagonist-mediated down-regulation of 5-HT₇ serotonin receptors

MANFRA O, LEVY FO, ANDRESSEN KW

Farmakologisk institutt, Universitetet i Oslo, Postboks 1057 Blindern, 0316 Oslo

ornella.manfra@imbv.uio.no

The human 5-HT₇ serotonin receptor is a G-protein-coupled receptor that activates adenylyl cyclase constitutively and upon agonist-activation. In previous studies, some inverse agonists induce both homo- and heterologous desensitization, similar to agonist-stimulation. In addition, some inverse agonists induce receptor internalization, whereas a subset of these targeted 5-HT₇ receptors for lysosomal degradation. These results demonstrated that various ligands differentially activated regulatory processes governing receptor desensitization,

internalization and degradation in addition to signal transduction, providing support for the concept of functional selectivity at the 5-HT₇ receptor; where different ligands stabilize different receptor conformations leading to differential effects. Interestingly, the important atypical antipsychotics olanzapine and clozapine blocked G-protein activation, but induced both internalization and degradation of 5-HT_{7(b)} receptors. Furthermore, 5-HT_{7(b)} 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.

In this study, two important YXXΦ motifs were identified in the C-terminus of the 5-HT₇ receptor as potential sites involved in receptor internalization and recruitment of lysosomal sorting proteins such as GPCR-associated sorting protein (GASP). Mutation in either or both YXXΦ-motifs inhibited clozapine-mediated degradation of 5-HT_{7(b)} receptors. Using radioligand binding and adenylyl cyclase assays, the YXXΦ-mutant receptors showed no change in ligand-affinity, but displayed constitutive activity and an increase in basal AC activity. Therefore, YXXΦ-mutated motif(s) may induce a conformational change in the receptor C-tail which could lead to a different capacity of the C-tail to bind and activate G-protein in addition to regulating receptor internalization and trafficking. Furthermore, mutating both YXXΦ motifs block 5-HT-stimulated AC activity, even though the receptor is present on the plasma membrane and displays functional ligand-binding and constitutive AC activity. In addition, 5-HT_{7(b)} receptors are constitutively degraded in both lysosomes and proteasomes, but a higher proportions of receptors are constitutively targeted to lysosomes. Incubation with clozapine, olanzapine or SB269970 sort receptors to both lysosomes and proteasomes. This study shows that YXXΦ-motifs are involved in internalization and lysosomal sorting of 5-HT_{7(b)} receptors.

BF6 Crosstalk between cGMP and cAMP signalling through natriuretic peptides enhances the β₁-AR signalling both in non-failing and failing rat hearts

MEIER S^{1,2}, ARONSEN JM^{2,3}, SJAASTAD I^{2,3}, LEVY FO^{1,2}, SKOMEDAL T^{1,2}, OSNES J-B^{1,2}, QVIGSTAD E^{1,2}

¹Department of Pharmacology, University of Oslo and Oslo University Hospital, Oslo, Norway. ²Center for Heart Failure Research, University of Oslo, Oslo, Norway. ³Institute for Experimental Medical Research, Oslo University Hospital Ullevål, Oslo Norway

silja.meier@medisin.uio.no

Purpose

Atrial (ANP), B-type (BNP) and C-type (CNP) natriuretic peptide levels are increased in heart failure. Natriuretic peptides mediate their effects through natriuretic peptide receptors (NPRs), ANP and BNP preferentially through NPR-A and CNP through NPR-B. NPRs are membrane bound guanylyl cyclases that increase cyclic GMP (cGMP) production when activated. Increased cGMP levels may have beneficial cardiovascular effects through protein kinase G. In contrast, we have previously shown that NPR-B stimulation by CNP enhances β₁-adrenoceptor (β₁-AR) mediated signalling in failing hearts through inhibition of phosphodiesterase 3 (PDE3) (Qvigstad *et al.*, 2010). This cardioexcitatory influence is longstanding and is thus probably detrimental in the failing heart. However, a comparison of the PDE3 inhibitory effect of NPR-B signalling in non-failing and failing hearts was not elucidated.

Methods

Heart failure was induced in male Wistar rats by coronary artery ligation. Contraction studies were performed *ex vivo* in left ventricular muscle strips in the presence of appropriate receptor antagonists.

Results and conclusions

We now demonstrate that CNP through NPR-B is able to potently inhibit PDE3 and thus increase cAMP signalling in non-failing as in failing hearts. This was evident from a marked ability of CNP to potentiate the inotropic and lusitropic responses to β_1 -AR stimulation in left ventricular strips. This conserved mechanism may enhance detrimental β_1 -AR effects during pathological remodelling, and may contribute to the development of the failing cardiac phenotype.

References

Qvigstad E *et al.*, Cardiovasc Res. 2010 85:763-72

BF7 Cyclic GMP compartmentation causes different functional responses to stimulation by BNP and CNP in failing rat heart.

MOLTZAU LR^{1,2}, ARONSEN JM^{2,3}, MEIER S^{1,2}, ATA SH^{1,2}, SJAASTAD I^{2,3}, SKOMEDAL T^{1,2}, OSNES J-B^{1,2}, LEVY FO^{1,2}, QVIGSTAD E^{1,2}

¹Department of Pharmacology, University of Oslo and Oslo University Hospital, PO Box 1057 Blindern, 0316 Oslo, Norway, ²Center for Heart Failure Research, University of Oslo, Oslo, Norway, ³Institute for Experimental Medical Research, University of Oslo, Oslo, Norway. l.r.moltzau@medisin.uio.no

Problem

The circulating levels of natriuretic peptides are increased in heart failure. C-type natriuretic peptide (CNP) and brain natriuretic peptide (BNP) activate NPR-B and NPR-A receptors, respectively. The role of CNP in heart failure is not fully understood. Earlier studies have shown that CNP elicits a negative inotropic response by activating the cGMP - protein kinase G (PKG) pathway. The phosphodiesterases (PDEs) potentially degrading cGMP in the heart are PDE1, 2, 3 and 5. In this study we address inotropic and lusitropic responses to CNP and BNP. We also investigate the role of PDE2, 3 and 5 in the regulation of functional responses to CNP and BNP.

Methods

Muscle contraction was measured *ex vivo* in isolated left ventricular muscle strips. Total cGMP levels and PDE activity were measured in isolated cardiomyocytes from Wistar rats with congestive heart failure (CHF) 6 weeks after myocardial infarction induced by coronary artery ligation.

Results

In a concentration-dependent manner, CNP and BNP both increased cGMP levels, but only CNP caused a negative inotropic and a positive lusitropic response. Preincubation with BNP did not affect the CNP-induced negative inotropic response. cGMP measurements indicated that NPR-A and NPR-B stimulation involved different cGMP compartments. Both BNP- and CNP-induced cGMP increase is regulated by PDE2, 3 and 5 but a negative inotropic response to BNP (300nM) was not revealed, even in the presence of combined PDE2, 3 and 5 inhibition. A large cGMP increase in the presence of the PDE2 inhibitor EHNA (10 μ M) was consistent with a large decrease in cGMP PDE activity in the presence of EHNA. Despite this, EHNA did not influence the functional effects of CNP, whereas the presence of the PDE3 inhibitor cilostamide (1 μ M) caused an increased negative inotropic and a positive lusitropic response to CNP despite only a marginal cGMP increase in cardiomyocytes. Inhibition of PDE5 with sildenafil (0.1 μ M) did not increase the functional responses to CNP.

Conclusions

Despite comparable effects on cGMP levels, only CNP caused negative inotropic and positive lusitropic responses, whereas BNP did not in CHF muscle strips, indicating compartmentation of the signal. Further, there is a mismatch between cGMP levels and functional responses to CNP in the presence of different PDE inhibitors. We conclude that there is a strong functional

compartmentation of cGMP separating the NPR-A and -B signalling pathways, causing differential functional responses in failing hearts.

BF8 Effekter av polyklorerte bifenyler (PCB) på det nøytrofile NADPH oksidase systemet

MYHRE, O¹, MARIUSSEN, E¹, REISTAD, T¹, VOIE ØA¹, AARNES, H², FONNUM, F²

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

²Biologisk institutt, Universitetet i Oslo

Problemstilling

Et bredt spekter av toksiske effekter har blitt assosiert med eksponering for polyklorerte bifenyler (PCB), inkludert immunotoksisitet. PCB er rapportert å indukere dannelse av reactive oksygenmetabolitter (ROS) i humane nøytrofile granulocytter gjennom aktivering av NADPH oksidase. Nøytrofiler rekrutteres til inflammasjonsstedet som respons på infeksjoner eller vevsskade og spiller en viktig rolle i forsvar mot invaderende patogener. Disse cellene er også viktige effektorer av akutte inflammatoriske reaksjoner, og aktivering initierer respiratorisk burst, kjemotakse og aggregering. Nøytrofil produksjon av ROS er avhengig av et aktivert NADPH oksidase kompleks, og kan detekteres ved fluorescence og chemiluminescence assays.

Hensikten med studiet var å utforske de cellulære mekanismene for aktivering av NADPH oksidase etter eksponering for PCB.

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). Fluorescence ble målt som relative lysverdier med et fluorescence spektrometer (LS50B, Perkin Elmer). Farmakologisk karakterisering av Aroclor (A) 1242 induert respiratorisk burst i humane nøytrofiler *in vitro* ble utført ved hjelp av enzymatiske inhibitorer.

Resultater og konklusjoner

Vi har tidligere vist at PCB aktiverer humane nøytrofiler gjennom kalsiumavhengig aktivering av fosfolipase D og/eller fosfolipase C, etterfulgt av aktivering av protein kinase C. I dette studiet har vi vist at preinkubering med U0126, SB203580, SP600125, cyclosporine A og FK506 hindret ROS dannelse. Dette viser at Erk1/2 kinases and p38MAPK/JNK er involvert i ROS dannelse i nøytrofiler eksponert for PCB blandingen A 1242.

BF9 Prostanoid mediated inotropic effects are attenuated in failing human and rat ventricular myocardium

RIISE J, NGUYEN C, HUSSAIN RI, DAHL CP, EGE MS, OSNES JB, SKOMEDAL T, SANDNES D, LEVY FO & KROBERT KA

Department of Pharmacology, University of Oslo and Center for heart failure research, Oslo University hospital.

jon.riise@medisin.uio.no

Aims:

Prostaglandin-modulatory approaches in heart failure patients have not shown beneficial effects in clinical studies. Both treatment with prostaglandins and inhibition of prostaglandin synthesis have resulted in increased mortality in heart failure patients. Currently, it remains unknown if prostaglandin-mediated effects upon contractility are detrimental or favourable in the failing heart. Therefore, the objectives of this study were to determine if prostanoids could elicit direct inotropic effects in human ventricle, and determine whether they are modified in failing ventricle.

Methods:

Contractile force was measured in ventricular strips from non-failing or failing human and rat hearts. The ratio of phosphorylated to non-phosphorylated myosin light chain (MLC) 2 was measured by Western blotting in rat myocardial strips, and the levels of prostanoid F receptor (FPR) mRNA and protein were measured by real time -PCR and receptor binding assays.

Results: In non-failing human hearts, iloprost and PGE₁ evoked a cAMP-independent positive inotropic effect which was absent in failing human hearts. Similarly, the FPR-mediated inotropic effect was reduced by ~50% in failing compared to non-failing rat heart, but the fluprostenol-induced increase of MLC-2 phosphorylation levels was unchanged. FPR-density was significantly reduced by ~40%.

Conclusions:

Prostanoids may provide inotropic support in non-failing human heart, likely by enhancing myofilament calcium sensitivity through MLC-2 phosphorylation, representing a less energy-demanding mechanism than beta-adrenergic activation of cAMP signalling. Possibly, the significant reduction of prostanoid-mediated inotropic support observed in both human and rat failing heart may be detrimental.

BF10 Levosimendan Induces Inotropic Effects Predominantly through Phosphodiesterase 3 Inhibition in Failing Human Ventricle

ØRSTAVIK Ø^{1,2}, ANDERSEN GØ^{2,3}, LEVY FO^{1,2}, SKOMEDAL T^{1,2}, OSNES JB^{1,2}, QVIGSTAD E^{1,2}

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

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

³Department of Cardiology, Ullevål University Hospital, Oslo, Norway

oivinator@studmed.uio.no

Aims:

Levosimendan is a novel inotropic drug used in the treatment of decompensated heart failure, and elicits inotropic responses by two mechanisms; increased calcium-sensitization and phosphodiesterase (PDE) 3 inhibition. Whether levosimendan provides inotropic support to heart failure patients through PDE3 inhibition is relevant, since agents that elevate cAMP levels increase mortality in HF patients. Thus the aim of the study was to single out each component and characterize their importance in generating inotropic responses.

Methods:

Contractile force was measured from normal rat ventricular strips and human failing ventricular strips. PDE activity was measured through a two-step PDE-activity assay on failing human ventricle.

Results: Concentration-response curves of levosimendan on failing human ventricular strips, revealed a positive inotropic response, with a maximum increase of 20.6±8.9% above control at 10⁻⁵ M levosimendan. In the presence of the PDE3 inhibitor cilostamide, the positive inotropic effect of levosimendan was nearly abolished, indicative of the importance of the PDE3-inhibitory component of levosimendan in generating a positive inotropic response. Further experiments on the beta-adrenergic system in rat and human ventricular strips showed a maximal shift at 1.1 log units and was obtained at 10⁻⁶ M levosimendan. In experiments done in the presence of cilostamide, levosimendan failed to cause a further shift to lower concentrations of isoproterenol. Experiments with levosimendan on interaction with the alpha₁-adrenergic system revealed no net response component which could be indicative of a calcium-sensitizing component. PDE activity assays confirmed that levosimendan has PDE inhibitory activity within the ranges used experimentally and also clinically, further implying that PDE inhibitory activity is the dominant component with respect to contractility.

Conclusion:

This study shows that levosimendan inotropic effect is primarily mediated by inhibition of PDE3, and not calcium sensitivity. Similar to dobutamine, this mechanism of inotropic support is beneficial in the short term but could lead to increased mortality with long term treatment in HF patients.

Frie foredrag – klinisk farmakologi

KF1 Immunfarmakologi hos levertransplanterte: IMPDH og purinbaser som potensielle biomarkører på mykofenolats immundempende effekt

ALIAM¹, VETHE NT¹, REINE PA², KONGSGAARD UE², LINE P-D³, BERGAN S⁴

Avd. for medisinsk biokjemi¹, Avd. for anesthesiologi², Avd. for organtransplantasjon, fordøyelses- og nyresykdommer³ og Adv. for farmakologi⁴

Oslo universitetssykehus, 0027 Oslo. alimoh@rikshospitalet.no

Problemstilling.

Mykofenolat er et immundempende legemiddel som inngår i behandlingsprotokoller for å hindre avstøtning av transplanterte organer. Dette legemidlet virker ved å hemme enzymet inosinmonofosfat dehydrogenase (IMPDH) og dermed produksjonen av guanin- og deoksyguanin-nuklotider som er viktige byggesteiner i RNA og DNA. Riktig dosering er viktig for at pasientene ikke skal få avstøtningsepisoder eller alvorlige bivirkninger.

Mykofenolats farmakokinetikk og farmakodynamikk er i høy grad variabel mellom pasienter, og individuelt tilpasset dosering kan sannsynligvis bidra til bedre behandlingsresultater. I denne studien beskriver vi potensielle farmakodynamiske biomarkører i tidlig fase etter levertransplantasjon. IMPDH-hemming og purinbaser undersøkes som molekyllære markører på mykofenolats effekt.

Metode.

Tjue levertransplanterte pasienter som brukte mykofenolat, ble inkludert i studien. Blodprøver ble tatt i tidsintervallet 0-4 timer etter dose på dag 3 og 14 etter transplantasjon. CD4+ celler ble isolert ved hjelp av magnetkuler dekket med antistoff mot CD4-overflatemolekylet. IMPDH-aktivitet og purinbasene hypoxantin, guanin og adenin ble målt i de isolerte cellene. Analysemetoden inkluderte inkubering ved 37 °C med tilsetning av substrat og kofaktor, proteinfelling, hydrolyse og væskechromatografi koplet til tandem massespektrometri. Plasma ble tatt av til måling av mykofenolat.

Resultater.

De metabolske markørene fluktuerte i stor grad innen og mellom pasientene. Både økninger og reduksjoner kunne observeres for samme markør hos ulike pasienter. Generelt var IMPDH-aktiviteten på sitt laveste 0,5-2 timer etter dose. I flere intervaller inntraff en sekundær IMPDH-reduksjon ved 4 timer. Resultatene antyder at IMPDH-aktivitet normalisert til hypoxantin eller adenin kan være et alternativt markør-uttrykk. Guanin samvarierte i stor grad med adenin, og viste tendens til paradoksale økninger hos enkelte. De preliminare dataene indikerte at hypoxantin var forhøyet 14 dager etter transplantasjon.

Konklusjoner.

Resultatene så langt peker mot at IMPDH kan være en relevant markør på mykofenolats effekt i tidlig fase etter levertransplantasjon, enten normalisert til celledtall eller normalisert til hypoxantin eller adenin. Nivåendringer av purinbasene innen doseintervallet, eller på lengre sikt etter transplantasjon, bør undersøkes i sammenheng med den kliniske effekten av mykofenolat.

KF2 Prevalence of pregabalin in urine samples from patients treated for substance-dependency

BJÅNES TK¹, FOSSAN KO¹, SCHJØTT J^{1,2}, RIEDEL B^{1,2}

¹Laboratory of Clinical Biochemistry, Section of Clinical Pharmacology, Haukeland University Hospital, 5020 Bergen, Norway, tormod.karlsen.bjaanes@helse-bergen.no

²Institute of Medicine, Section for Pharmacology, University of Bergen, 5021 Bergen, Norway

Background

Pregabalin is a gamma-aminobutyric acid (GABA) analogue approved for the treatment of partial-onset epileptic seizures, neuropathic pain and generalized anxiety disorders. There has been increasing concern about the abuse potential of this drug. We therefore studied the prevalence of pregabalin in urine samples from patients treated for substance-dependency, and assessed whether its presence was based upon a prescription made by the respective patient's physician.

Methods

Urine samples from 635 patients (69.1 % males, mean age 37 years) treated for substance-dependency were analyzed for pregabalin in addition to a wide range of substances of abuse by using liquid-chromatography tandem mass-spectrometry (LC-MS/MS). Pregabalin-positive urine samples were linked to the presence or absence of a prescription for pregabalin for the time point the samples were taken and studied for the number of substances of abuse present in urine.

Results

84 patients (13.2 %) had at least one positive urine sample for pregabalin. 31 of these patients (39 %) had no prescription for pregabalin by the time the positive sample was delivered. The mean number of other detected substances of abuse in urine was 3.68 for the group with pregabalin-positive urine samples vs. 2.46 for the group with pregabalin-negative urine samples ($P < 0.001$). In addition, the mean number of other substances of abuse present in urine was higher in those without vs. those who had a prescription (mean 4.25 vs. 3.25; $P = 0.046$).

Conclusion

Our data support the notion that pregabalin is likely to have an abuse potential that has to be taken into account in the choice of a drug regimen in patients treated for substance abuse.

KF3 Kan gravide håndtere cytostatika på jobben?

KRISTENSEN P, NORDBY K-C

Statens arbeidsmiljøinstitutt, PB 8149 Dep, N-0033 Oslo; pk@stami.no

Problemstilling:

Statens arbeidsmiljøinstitutt mottar henvendelser fra helsepersonell med spørsmål om gravide arbeidstakeres håndtering av cytostatika. Det meldes om stort sprik i informasjonen fra tilgjengelige kilder. Vår hensikt var å kartlegge tilgjengelig informasjon og vurdere om det er grunnlag for å gi konsistente råd.

Metode:

Kartlegging av informasjon fra norske helse- og arbeidsmiljømyndigheter og et litteratursøk av eksponeringsforhold for arbeidstakere.

Resultater:

Arbeidstilsynet ga i 1980 ut forskriften "Håndtering av cytostatika". Her het det i §5: "Gravide kvinner og arbeidstakere med legeattest skal overføres til arbeid der de ikke håndterer eller er utsatt for cytostatika". Begrunnelsen var at det ble dokumentert aktive metabolitter i biologiske prøver og funnet økt risiko for spontanabort og fosterskade. Denne kategoriske bestemmelsen ble kritisert fordi opptak av stoffene ikke ble funnet dersom anbefalte tiltak i arbeidsmiljøet ble håndhevet. Ingen andre nordiske lands

arbeidsmiljømyndigheter hadde tilsvarende formuleringer om gravide arbeidstakere i sine regelverk.

Forskriften av 1980 ble inndratt og erstattet av Kjemikalieforskriften i 2001.

Kjemikalieforskriften og dens veiledning setter konkrete krav og anbefalinger til arbeidsmiljøstandarden ved håndtering av cytostatika, men har ingen spesiell omtale av gravides arbeid med cytostatika. Arbeidstilsynet har imidlertid en generell forskrift ”Forplantningsskader og arbeidsmiljø” med en veiledning basert på oversettelse av EU Guidelines. Veiledningen anbefaler omplassering av gravide som ”framstiller kreftbekjempende legemidler.” Den viktigste delen av veiledningen er imidlertid formuleringene vedrørende stoffer som kan fremkalle kreft, arvelige skader og fosterskader, hvor det er slått fast at arbeidsgiver må risikovurdere arbeidet, og at man i vurderingen skal ta hensyn til gravide.

Selv om arbeidsmiljømyndighetene har endret formuleringene om arbeid med cytostatika radikalt, lever ånden i Cytostatikaforskriftens §5 videre i en del informasjon og veiledninger fra helsesektoren. Dette gjelder Statens helsetilsyns veiledningsserie 8/1995: ”Retningslinjer for håndtering av cytostatika utenfor sykehus (IK-2520)” som ikke er revidert. Også i Cytostatikaboken (7. utgave 2009) heter det: ”Gravide og arbeidstakere med legeattest skal ha arbeid der de ikke håndterer eller utsettes for cytostatikaeksponering”.

Konklusjoner:

Informasjon fra helse- og arbeidsmiljømyndighetenes side er lite konsistent og bør samordnes. De konkrete anbefalingene for arbeid med cytostatika legger opp til strengere regulering av arbeidsmiljøet enn tilfellet er for andre kjemiske stoffer med potensielt lignende effekter. Risikovurdering av gravide arbeidstakere som håndterer cytostatika er vanskelig, men forutsatt en konkret tilrettelegging av arbeidsoppgavene med arbeidsmiljøstandarder som beskrevet i Cytostatikaboken og Kjemikalieforskriften med vedlegg mener vi at det ikke er riktig å forby arbeid med cytostatika for gravide. Problemene ved å følge kravene til blant annet informasjon, opplæring og en kontrollbar arbeidssituasjon synes å være størst utenfor institusjon.

KF4 Pharmacogenetics of mycophenolate; Development and validation of *UGT1A9* genotyping assays

LUNDE I, BREMER S, BERGAN S

Department of Medical Biochemistry, Rikshospitalet University Hospital, 0027 Oslo

Ingrid.lunde@rikshospitalet.no

Introduction / Objectives

Mycophenolate (MPA) is included in most immunosuppressive treatment regimens following organ transplantation (Tx). The cellular target of MPA is inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH), a key enzyme involved in *de novo* purine biosynthesis. MPA is glucuronidated primarily by UDP-glucuronosyltransferases (UGT) 1A8 and 1A9. UGT1A9 is expressed mainly in the liver, and is highly polymorphic, resulting in both low and high activity phenotypes. The genetic diversity of *UGT1A9* is one putative factor contributing to the variable MPA response between patients.

The aim of this project was to develop methods for analyzing the *UGT1A9* sequence variants c.-2152C>T, c.-275T>A, c.-440C>T and c.-331T>C. Furthermore, the genotyping assays will be used to investigate potential associations between *UGT1A9* genotype and MPA pharmacokinetics in Tx patients.

Methods

DNA was extracted from whole blood samples using the automated MagNa Pure instrument (Roche, Germany). Genotyping was performed by real-time PCR and melting curve analysis with allele specific hybridization probes on the LightCycler™ instrument (Roche). PCR

primers and probes were designed and evaluated using LC Probe Design Software, BLAST, OLIGO and SNPCheck. The assays were validated with respect to parameters like sensitivity, specificity and robustness. The established *UGT1A9* c.-2152C>T and c.-275T>A assays were used to genotype 100 control individuals and 32 renal-Tx patients included in a pilot study.

Results

We have developed and validated assays for detection of the *UGT1A9* sequence variants c.-2152C>T and c.-275T>A. Development of a genotyping assay for sequence variants c.-440C>T and c.-331T>C is ongoing. SYBR green I analysis, gel electrophoresis and DNA sequencing confirmed sensitive and specific detection of *UGT1A9* c.-2152C>T and c.-275T>A variants. The assays were not affected by differences in DNA concentration (>500 fold) or storage conditions (4–37°C, <2 weeks). Further details on method design and validation will be presented. Allele frequencies ranged 5–17 % in control individuals (n=100) and renal-Tx patients (n=32), respectively. No significant associations were observed between *UGT1A9* genotype and MPA pre-dose concentrations in a pilot study (n=25).

Discussion / Conclusion

The genotyping assays are well suited for detection of *UGT1A9* promoter sequence variants. Assessment of a selection of *UGT1A9* sequence variants might be useful considering individualization of MPA therapy. However, the clinical benefit of *UGT1A9* genotyping needs to be assessed in further studies including larger populations and extended MPA pharmacokinetic measurements.

KF5 Quantification of glucocorticoids by LC-MS/MS, applied to pharmacokinetics in liver transplant recipients.

SÆVES I^{1,2}, VETHE N T¹, BERGAN S^{2,3}

¹*Department of Medical Biochemistry, Oslo University Hospital, Norway.*

²*School of Pharmacy, University of Oslo, Norway.* ³*Department of Pharmacology, Oslo University Hospital, Norway* ingjerd.saeves@oslo-universitetssykehus.no

Objective:

The biological activity of glucocorticoids relates to the presence of a hydroxyl group at position C11 (e.g. cortisol) of the steroid structure. Oxidation of this group to an 11-keto group inactivates the steroid (e.g. cortisone). This interconversion between the active and inactive state is catalysed by the two isoenzymes of 11-beta hydroxysteroid dehydrogenase (11β-HSD). 11β-HSD1 activates and 11β-HSD2 inactivates the steroid. Tissue-specific expression of the isoenzymes is important in corticosteroid physiology by regulating glucocorticoid and mineralocorticoid receptor activation.

Our goal is to describe the pharmacokinetics of glucocorticoids in liver transplant recipients, and characterize the intra- and inter-patient- variability the first weeks after transplantation, specifically with respect to the relationship and ratio between the active and inactive (e.g. prednisolone and prednisone) forms.

Material and methods:

An LC-MS/MS method is established and used to simultaneously quantify prednisolone, prednisone, cortisol, cortisone, methylprednisolone and dexamethasone in plasma samples. Following acetonitrile precipitation, liquid-liquid extraction with methylenchloride and evaporization, the samples are analyzed using a C18 column and a 12 minute gradient consisting of methanol (A) and 2 mM ammonium acetate with 0,1 % formic acid (B). Prednisolone-d6, cortisone-d2, methylprednisolone-d4 and flumethasone are used as internal standards. The molecules are ionized by positive electrospray, and detected by multiple reaction monitoring. The method was validated according to the 2001 FDA guidelines for bioanalytical method validation.

The pharmacokinetic study performed is descriptive, open and non-randomized without intervention, including 15 liver transplant recipients. Blood samples are collected at four different days post transplant, 1- 30 days after surgery, including samples drawn at 14 time points in each twelve hours dose interval.

Results and conclusions

Results from the pharmacokinetic study indicate a large variability in prednisolone and prednisone pharmacokinetics in the first weeks post liver transplant. This emphasizes the need for systematic investigations and a detailed characterization of the parameters underlying the variability in the clinical pharmacokinetics of these drugs.

KF6 Randomized Phase III Study of 5-Fluorouracil/Folate/Oxaliplatin given Continuously or Intermittently with or without Cetuximab, as First-line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer [The Nordic-VII Study, NCT00145314]

TVEIT K¹, GUREN TK¹, GLIMELIUS B², PFEIFFER P³, SØRBY⁴ H, PYRHONEN S⁵, KURE E¹, Ikdahl T¹, SKOVLUND E⁶ & CHRISTOFFERSEN T⁷ (For the Nordic Colorectal Biomodulation Group)

¹Oslo University Hospital, ²Karolinska Institutet and University Hospital Uppsala, ³Odense University Hospital, ⁴Haukeland University Hospital, ⁵Turku University Hospital, ⁶Institute of Pharmacy, ⁷Department of Pharmacology, Institute of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, University of Oslo (thoralf.christoffersen@medisin.uio.no)

Purpose:

The role of anti-EGFR therapy in 1st line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC) is not fully established. The present multicenter phase III trial (NORDIC VII) investigated the effect of cetuximab when added to 5-FU/LV and oxaliplatin (Nordic FLOX), given continuously or intermittently. A retrospective subgroup analysis was also conducted to investigate the influence of KRAS and BRAF mutational status on the outcome.

Patients and methods:

Patients with mCRC with no prior chemotherapy for mCRC and ECOG performance status 0-2 were randomized to receive either standard Nordic FLOX, with oxaliplatin and bolus 5-fluorouracil (arm A), cetuximab and FLOX until progression (arm B) or cetuximab given continuously combined with FLOX given intermittently (arm C). Primary endpoint was progression-free survival (PFS). Overall survival (OS), response rate (RR), R0-resection rate and safety were secondary endpoints. Efficacy results were also correlated with KRAS mutation status.

Results:

571 pts were randomized, 566 pts evaluable in intention to treat (ITT) analyses. KRAS and BRAF mutation (mut) analyses were obtained in 498 (87%) and 457 pts (81%), respectively. 40% of tumors had KRAS mut, 12% had BRAF mut. The presence of BRAF mut was a strong negative prognostic factor. In the ITT population median PFS was 7.9, 8.3 and 7.3 months for the three arms (not significant). Overall survival was almost identical (20.4, 19.7, 20.3 months), and confirmed response rate was 42, 49 and 47%. In KRAS wild type patients, cetuximab did not give any additional benefit compared to FLOX alone. Also in KRAS mutated patients no significant difference was found, although a trend of improved PFS was seen. The regimens were well tolerated.

Conclusion:

Cetuximab did not add significant benefit to the Nordic FLOX regimen in 1st line treatment of mCRC. KRAS mutation was not predictive for cetuximab effect. OS was similar for patients treated with FLOX intermittently and cetuximab continuously as for patients treated until progression.

POSTERE

T = Toksikologi

BF = Basal farmakologi

KF = Klinisk farmakologi

Toksikologi

10 postere er plassert innen toksikologi. Disse skal henges opp på anvist plass i **glasshallen for konferanseavdelingen**. Skilt er merket med TOX1 til TOX10.

Postervisningen ledes av: Anders Goksøyr

Basal farmakologi

11 postere er meldt inn innen basal farmakologi. Disse skal henges opp på anvist plass på skillevegger **bak i Beitohallen**. Merket med skilt fra BF1 til BF10.

Postervisningen ledes av: Laila Sortvik Nilssen

Klinisk farmakologi

6 postere er meldt inn innen klinisk farmakologi. Disse skal henges opp på anvist plass på skillevegger **langs veggen i Beitohallen**. Merket med skilt fra KF1 til KF6.

Postervisningen ledes av: Stein Bergan

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

Presentasjon

1) 3-minutters poengtert presentasjon av posteren.

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

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

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

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

3) Fri posterdiskusjon - når alle posterne er gjennomgått.

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

NSFTs posterpris 2011

En posterpris komité vil vurdere alle bidrag og finne en vinner innen hvert fag. Hver vinner får tildelt en vandrepokal under festmiddagen lørdag 30. januar. Årets posterpris komité består av Stein Bergan og Tor Hilberg, (klinisk farmakologi), Laila Sortvik Nilssen og Jan Schjøtt (basal farmakologi) og Anders Goksøyr, Roger Holten og Per Trygve Nordman (toksikologi).

Posterprisvinnere fra 2010 :

Basalfarmakologi: Ornella Manfra, Farmakologisk institutt

Klinisk farmakologi: Hanne Fiskvik Fleiner, Farmasøytisk institutt

Toksikologi: Marta Eide avd molekylærbiologi, UiB

Postere – toksikologi (TP)

TP1 Arsenic in hair, nails and blood in villagers in the vicinity of gold mines in Tanzania

EVJEN C., ALMÅS Å., HYLLAND K.D.

Biologisk Institutt, Universitetet i Oslo, Universitet for miljø- og biovitenskap, UMB
cecilieevjen@hotmail.com

Background

Tanzania has had gold-mining at a large scale since 1998. The area around Lake Victoria has 90% of the gold-extraction, and North Mara Gold Mine is located in the Tarime district in north-western Tanzania. The aim of the study was to clarify whether villagers living near the gold mines were exposed to elevated arsenic (As). Earlier studies in the same area conducted by the University of natural science (UMB) on soil, sediments and water have reported higher levels of arsenic and cobalt in local drinking water than recommended in WHO guidelines.

Methods

Hair, nail and blood samples were taken from 63 villagers in the district close to the goldmines and from a reference group. The participants volunteered to contribute to the study, and all personal information remains coded. Ethical aspects regarding personal secrecy as well as treatment of human biological samples have been considered throughout the study. A washing procedure had to be completed before As-analysis. Triton X-100 was used for the hair, and nail-samples were shaken and soaked in EDTA. Nitric acid, HNO₃, was added to all samples, including the full-blood. Digestion was done by a high performance microwave reactor (UltraClave). A final volume of 12 ml was made by diluting with ultra pure water (Milli-Q). ICP-standards were added to all samples before analysis by Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry (ICP-MS).

Results

The population possibly exposed from the mining in North Mara was compared with the levels of the non-exposed control-group. The results indicated significant higher levels of As in the human hair samples at two of the locations compared with the control-group. Among the nail-samples, two locations had elevated concentrations of As. The results indicate that high levels of As in the soil and drinking water has affected the levels of in villagers around the river Tigithe. The mining activity in North Mara is a probable source of the elevated As levels of the local population. The condition of the villagers with high As-concentration found in hair-and nail-samples should be investigated further in order to prevent additional hazardous exposure and possible adverse health effects.

TP2 Påvirker etanol metabolismen av heroin?

HAUGEN K S¹, RIPEL Å, ANDERSEN J M

¹*Nasjonalt Folkehelseinstitutt, Avdeling REFO, Postboks 4404 Nydalen 0403 OSLO*

Karianne_schaugen@hotmail.com

Problemstilling

Heroin brytes ned til 6-monoacetylmorfin (6MAM), morfin og morfin-3-glukuronid i mus. Heroin er et av de mest misbrukete opioidene i verden. En kjent risikofaktor i heroinrelaterte overdosedødsfall er alkohol. Ved en alkoholkonsentrasjon i blod på over 1g/l øker sannsynligheten for overdose med 22x. Humane studier har vist en korrelasjon mellom høy alkoholkonsentrasjon i blod og lav morfinkonsentrasjon. Dette kan indikere at alkohol kan påvirke nedbrytningen av heroin.

Metode

I denne studien kombineres en atferdsstudie med en kinetikkstudie. Vi undersøker om etanol påvirker heroin-indusert lokomotorisk aktivitet hos C57BL-mus, samt om etanol påvirker kinetikken til heroin i blod og hjerne hos C57BL-mus. Kinetikkstudiene består av både *in vitro* og *in vivo* studier.

Analysemetoden som brukes er liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS).

Resultater

Den lokomotoriske aktiviteten hos mus hemmes når etanol gis sammen med heroin.

Resultater fra *in vivo* kinetikkstudiene indikerer noe høyere konsentrasjon av heroin i blod og hjerne med etanol tilstede, men liten endring i tilstedeværelsen av 6MAM, morfin og morfin-3-glukuronid. *In vitro* kinetikkstudiene i blod indikerer en langsommere omdannelse av heroin til 6MAM med etanol tilstede.

Konklusjoner

Induksjon av lokomotorisk aktivitet etter administrering av heroin tenkes hovedsaklig og medieres fra 6MAM. Hemming av lokomotorisk aktivitet med etanol tilstede kommer ikke av en endring i 6MAM-konsentrasjon, men antyder heller at dyrene er så ruset at motorikk og bevegelse sløves. De foreløpige resultatene fra kinetikk *in vivo* studiene indikerer at etanol i svært liten grad påvirker metabolismen av heroin. Foreløpige resultater fra kinetikk *in vitro* studiene indikerer at etanol har en hemmende effekt på omdannelsen av heroin til 6MAM i blod. Resultatene fra kinetikkstudiene er kun foreløpige da mer arbeid gjenstår slik at det er for tidlig å komme med en endelig konklusjon.

TP3 AlterREACH - an evaluation of non-animal testing methods for use in regulatory testing in REACH.

HULTMAN M^{1,2}, ALESTRÖM P³, CRONIN MTD⁴, EVENSEN Ø³, LANGFORD K¹, LILLICRAP A¹, MACRAE K¹, ROSSELAND BO², SCHIRMER K⁶, SCHOLZ S⁵, THOMAS KV¹, TOLLEFSEN KE^{1,2}.

¹ Norwegian Institute for Water Research (NIVA), Gaustadalléen 21, N-0349 OSLO, Norway. e-mail: ket@niva.no ² University of Life Sciences (UMB), Ås, Norway. ³ Norwegian School of Veterinary Science (NVH), Oslo, Norway. ⁴ Liverpool John Moores University (LJMU), United Kingdom. ⁵ Helmholtz Centre for Environmental Research (UFZ), Leipzig, Germany. ⁶ Swiss Federal Institute of Aquatic Science and Technology (EAWAG), Dübendorf, Switzerland

Introduction

The Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemical Substances (REACH) is the European Union's chemical regulatory legislation for new and existing chemicals. The REACH legislation requires that chemicals, considered to be persistent, bioaccumulative and/or toxic (PBT), have to undergo regulatory testing using aquatic vertebrates. Estimates are that about 30,000 single chemicals may require testing with up to three million fish using currently available and validated methods. With the strong drive towards implementing the 3Rs (reduction, refinement and replacement) into ecotoxicological testing, the need for developing and evaluating alternative (non-animal) experimental methods is clearly warranted.

Aim

This multi-disciplinary project, involving various international research groups, intends to meet this challenge through the development and evaluation of alternative test methods to carry out rapid, reproducible screening for the bioaccumulative and toxic properties of chemicals.

Methods

Ecotoxicological testing using zebrafish (*Danio rerio*) embryos, complimented by *in silico* quantitative structure-activity relationship (QSAR) models, *in vitro* methods (cell cultures) and toxicogenomics, will be assessed.

Results and Conclusion

Results will be compared to findings from *in vivo* experiments to evaluate whether these approaches may be applied as part of the regulatory testing within REACH.

TP4 *In vitro* toxicity of hydrocarbon pollutants

KNAG AC, MAYER I, VERHAEGEN S, MJØS S and MEIER S

Department of Biology, University of Bergen, PO box 7803, 5020 Bergen, Norway

e-mail: anne.knag@bio.uib.no

Objective

Oil pollution from various sources, including oil spills and release of process and produced water from the petroleum industry, is of a global concern. Most of the toxicity is associated with the water-soluble phase of oil, and the potential effect causing the most concern is reproductive disturbances. For this reason, we have investigated the potential of polar oil-related compounds to disrupt or modulate steroidogenesis *in vitro*, using H295R, a human adrenocortical carcinoma cell line. The objective of this study was to evaluate the effects on steroid hormone production of the polar fraction of produced water (PW), and three of the components within this fraction, namely naphthenic acids (NA) and short-chained alkyl phenols (C2/C3 AP).

Method

H295R cells were exposed to short chained AP with a similar composition as North Sea PW (station 3, Harman et al., 2009), a commercial NA mixture and the polar fraction extracted from a PW sample from Oseberg C. The exact compositions of the exposure compounds were determined by gas chromatography. After 48 hours of exposure hormone levels (estradiol, testosterone, progesterone and cortisol) were measured in the H295R growth with solid-phase radioimmunoassay kits and cytotoxicity was assessed by AlamarBlue assays.

Results

Our results showed that all compounds caused an increase in estrogen production in exposed H295R cells. PW and C2- and C3-AP caused an increase in progesterone production. Testosterone and cortisol production were not significantly affected. None of the exposure concentrations were cytotoxic.

Conclusion

The results of this *in vitro* study indicate that there is a potential of oil pollutants to modulate the vitally important process of steroidogenesis. The mode of action will be further assessed in a genotoxicity study.

References:

HARMAN C, THOMAS K V, TOLLEFSEN K E, MEIER S, BØYUM O & GRUNG M. 2009, *Marine Pollution Bulletin*, 58, 1671-1679.

TP5 Brominated flame retardants (BFRs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) are agonists for human and polar bear steroid and xenobiotic receptor (SXR, PXR, NR1I2).

LILLE-LANGØY R, RUSTEN M, MILNES M, MALE R, BLUMBERG B AND GOKSØYR A

Roger Lille-Langøy, University of Bergen, Department of Biology, Post box 7803, N-5020 Bergen, roger.lille-langoy@mbi.uib.no

Background:

The nuclear receptor and transcription factor steroid and xenobiotic receptor (SXR, PXR, NR1I2) is a key transcriptional regulator of genes involved in metabolism and elimination of

xenobiotics. SXR has been subjected to positive natural selection resulting in a more extensive inter-species variation among SXR sequences than among orthologs of other nuclear hormone receptors (1). As a consequence SXRs show significant differences in ligand specificity across species (2, 3). Pacyniak *et al* showed that PBDE congeners can act as agonists both for humans and mice SXR (4) and Tabb *et al* proved highly chlorinated PCBs (≥ 6 Cl) to be agonists for mouse, but antagonists for human SXR (5). Although the use of PCBs and lower brominated PBDEs has been banned or restricted worldwide, these compounds are still widely distributed in the environment, particularly in arctic areas. As top predators in arctic and subarctic food webs, polar bears (*Ursus maritimus*) accumulate high levels of persistent organic pollutants (POPs), including PCBs and the BFRs PBDEs and hexabromocyclododecane (HBCD). The objectives in this study were: 1) to clone SXR from polar bear and 2) investigate if selected PBDEs and PCBs are agonists for polar bear SXR.

Methods:

The Sxr gene was cloned from polar bear liver tissue and a chimeric expression plasmid was constructed by fusing a gene fragment encoding the yeast Gal4 DNA-binding domain to a fragment encoding the ligand-binding domain of polar bear SXR. This expression plasmid, along with a luciferase reporter gene plasmid regulated by a yeast upstream activation sequence (UAS), was used to cotransfect Cos-7 cells using the CaPO₄ method in a luciferase based reporter assay to study the ability of PBDEs and PCBs to activate polar bear SXR.

Results and conclusions:

Our results show that the SXR orthologs in humans and polar bear share 85% of the amino acids and contain approximately 89% similar amino acids. In luciferase reporter assays we showed that HBCD, PBDEs and PCBs activate human and polar bear SXRs. While HBCD is a stronger agonist for polar bear SXR than for human SXR, PBDEs are better agonists for human SXR.

Acknowledgements: This work has been funded by the Norwegian research council (programme MILJØ2015) and has been supported by PCBs from the ATHON project and PBDEs from Dr Timo Hamers.

1. M. D. Krasowski, K. Yasuda, L. R. Hagey, E. G. Schuetz, *Mol Endocrinol* **19**, 1720 (Jul, 2005).
2. S. Ekins, E. J. Reschly, L. R. Hagey, M. D. Krasowski, *BMC Evol Biol* **8**, 103 (2008).
3. M. R. Milnes *et al.*, *Environ Health Perspect* **116**, 880 (Jul, 2008).
4. E. K. Pacyniak *et al.*, *Toxicol Sci* **97**, 94 (May, 2007).
5. M. M. Tabb *et al.*, *Environ Health Perspect* **112**, 163 (Feb, 2004).

TP6 Effects of environmental pollutants on Common Eider (*Somateria mollissima*) and Black-legged kittiwake (*Rissa tridactyla*) from Kongsfjorden, Svalbard.

LINDSØE L*, BORGÅ K[^], EVENSET A[§], BUSTNES JO[#], HYLLAND K[^]

*Department of Biology, University of Oslo, Oslo, Norway [^]Norwegian Institute for Water Research (NIVA), Oslo, Norway [§]Akvaplan-niva, Tromsø, Norway [#]Norwegian Institute for Nature Research (NINA), Tromsø, Norway Biologisk institutt, Postboks 1066 Blindern, 0316 Oslo, lisamli@student.matnat.uio.no

Hypothesis:

Marine birds, such as common eider (*Somateria mollissima*) and black-legged kittiwake (*Rissa tridactyla*), are high in marine food chains. Because of this, they would be expected to accumulate high concentrations of persistent environmental pollutants such as PCBs, brominated flame retardants, chlorinated pesticides and dioxins. One would expect there to be differences in concentration of marine pollutants in plasma between species due to different

food choices. One would also expect seasonal variations due to mobilization of fat reserves during reproduction, which may increase the internal exposure. Changes in concentration of pollutants internally in the bird can change the physiology and biochemistry, which can be measured.

This project is a part of COPOL (COntaminants in POLar Regions: Dynamic range of contaminants in polar marine ecosystems) and focuses on samples of common eider and black-legged kittiwake from three different years and three seasons in Kongsfjorden, Svalbard. The main goal of the project was to clarify whether effects in each individual bird would be related to internal seasonal variation in pollutant concentration, and if the possible effects would be influenced by year, sex and season. The effect parameters measured were oxidative stress- and immunoglobulin- levels from plasma samples of the two species.

Methods: Oxidative stress was determined with undiluted plasma using Roche Cobas C111 with standardized kits, and the absorbance of the samples with different reagents were measured. Measurement of Immunoglobulin levels was performed by using ELISA.

TP7 Developmental and reproductive toxicity in zebrafish exposed to natural mixtures of POPs

LYCHE JL¹, NOURIZADEH-LILLIBADI R¹, ALMAAS C¹, STAVIK B², EGGE E², MOE J², JAKOBSEN KS², ANDERSEN T², ALEKSANDESEN M¹, HÅRDNES N¹, BERG V¹, LIE E¹, INGEBRIKTSSEN K¹; STENSETH NC², UTNE SKÅRE J^{1,3}, ALESTRØM P¹, ROPSTAD E¹.

¹Norwegian School of Veterinary Science, Oslo, Norway. ²University of Oslo, Oslo, Norway.

³National Veterinary Institute, Oslo, Norway. JanLudvig.Lyche@nvh.no

Knowledge on the combined toxic effects of environmental exposure to mixtures of PBDEs and other persistent organic pollutants (POPs) is limited. In the present study, developmental and reproductive effects of lifelong exposure to environmental relevant concentrations of two natural mixtures of POPs were investigated using classical and molecular methods in a controlled zebrafish model. The mixtures used were extracted from burbot (*Lota lota*) liver originating from freshwater systems in Norway (Lake Mjøsa and Lake Losna).

The concentration of POPs in the zebrafish ranged from levels detected in wild fish (Lake Mjøsa and Lake Losna), to concentrations reported in human and wildlife populations.

Phenotypic effects observed in both exposure groups included (1) earlier onset of puberty, (2) increased male/female sex ratio, and (3) differences in body weight at 5 mo of age. Interestingly, genome-wide transcription profiling identified functional networks of genes, in which key regulators of weight homeostasis (PPARs, glucocorticoids, CEBPs, estradiol), steroid hormone functions (glucocorticoids, estradiol, NCOA3) and insulin signaling (HNF4A, CEBPs, PPARG) occupied central positions. The changes in puberty maturation, sex ratio and increased weight combined with the regulation of genes associated with sex hormone functions, weight homeostasis and insulin signaling observed in the present study suggest that environmental pollution may affect the endocrine regulation of reproduction and metabolism, possibly leading to endocrine disruption.

TP8 Genetic or diet-induced obesity increased spontaneous tumorigenesis in the small intestine of a double mutant (Min x ob) mouse

NGO HT, HETLAND RB, STEFFENSEN I-L

Department of Food Safety and Nutrition, Division of Environmental Medicine, Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway, e-mail: ha.thi.ngo@fhi.no

Objectives

The objective of this work was to establish a mouse model in order to study mechanisms of obesity-induced intestinal cancer. We examined whether genetic or diet-induced obesity increases intestinal tumorigenesis in a double mutant mouse model.

Methods

The double mutant mouse model was obtained by intercrossing of the C57BL/6J-*Min* (*multiple intestinal neoplasia*)/+ mouse and the C57BL/6J-*Lepob* (obesity)/+ mouse. The *Min* mouse has a mutated tumor suppressor gene adenomatous polyposis coli (*Apc*), which is also involved in both inherited and sporadic colorectal cancer in humans. The obesity (*ob*) gene is coding for leptin, a hormone that regulates food intake and energy expenditure, leading to obesity if mutated. The F1 mice from the intercrossing were given a 10 or 45% fat diet from weaning to termination at 11 weeks. Colon and small intestine were fixed in formalin and stained with methylene blue. The number, diameter and localization of tumors were scored by transillumination in an inverse light microscope.

Results

Terminal body weight was significantly higher in mice on 45 vs 10% fat diet, and *ob/ob* mice were significantly heavier than both *ob/wt* and *wt/wt* mice. The number of spontaneous small intestinal tumors was also significantly higher in mice on 45 vs 10% fat diet, and in *ob/ob* mice compared with *ob/wt* and *wt/wt* mice, for male and females combined (no gender difference was observed). No significant differences in terminal body weight or number of small intestinal tumors were seen in *ob/wt* vs *wt/wt* mice. The incidence, number and size of the few spontaneous colonic tumors present were not affected by either diet or *ob* genotype.

Conclusions

Obesity, obtained either genetically or by a high fat diet, increased spontaneous tumorigenesis in the small intestines of both male and female mice.

TP9 Establishing *in vitro* model systems for reproductive toxicology testing in Atlantic cod (*Gadus morhua*)

VON KROGH K¹, HODNE K, BJØRNDAL GT, SAND O, ROPSTAD E, WELTZIEN FA AND HAUG TM

¹Norwegian School of Veterinary Science, Department of Basic Science and Aquatic Medicine, P.O.Box 8146 Dep, N- 0033 Oslo Kristinevon.Krogh@nvh.no

Introduction

In this project, we aim to establish a robust *in vitro* system to study the effects of persistent organic pollutants on reproductive physiology in fish. For an animal to invest resources in reproduction, its general state of health must be good. Consequently, a clear indication of suboptimal environmental conditions is reduced or disrupted reproductive performance. As in other vertebrates, puberty and sexual maturation is regulated through the brain – pituitary – gonadal (BPG) axis. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) stimulates the release of follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) from the pituitary, which subsequently will stimulate gametogenesis and steroidogenesis in the gonads.

We chose Atlantic cod as a model species, as the cod is both ecologically and economically relevant in Norway. We started with optimizing the procedure for establishing primary cell culture of the pituitary, based on comparable procedures previously reported in other teleost species.

Methods

The following parameters were tested systematically in order to optimize the culture conditions; incubation temperature and p-CO₂, osmolality and pH of the solutions (culture media and phosphate buffered saline) and seeding cell density. Among the relevant parameters for evaluating the physiological condition of the cells are viability, hormone

production and secretion, GnRH-responsiveness, gene expression and electrical membrane properties.

Results

Existing protocols for establishing primary teleost pituitary cell cultures are generally influenced by comparable procedures for mammalian cultures, and turned out to be suboptimal when applied to cod. In particular, the pCO₂ is too high and the pH too low in most of the previously published protocols. After optimization, the cultured cells showed stable viability and electrophysiological characteristics for at least 14 days. The optimized conditions were 12 °C and 0.5 % CO₂ during incubation, adjustment to 320 mOsm and pH 7.85 for all solutions and a seeding density of 3 x 10⁵ cells/cm². We have presently not concluded if serum-free or serum-containing growth media are optimal for the physiological conditions of the cells.

Conclusions

Primary pituitary cell cultures that are stable for at least 14 days can successfully be obtained from the Atlantic cod. Such cultures constitute a promising model

TP10 Comparison of three fluorescence probes for ROS detection in primary cultures of rainbow trout hepatocytes

YAZDANI M^{1*}, PAULSEN RE², TOR GJØEN², KETIL HYLLAND¹

¹Department of Biology, University of Oslo, Oslo, Norway ²School of Pharmacy, University of Oslo, Oslo, Norway. mazyar.yazdani@bio.uio.no

Fluorescent probes are possibly the most widely used tools for ROS detection *in vitro*. 5-(and-6)-chloromethyl-2',7'-dichlorodihydrofluorescein diacetate (CM-H₂DCFDA), dihydroethidium (hydroethidine; DHE) and dihydrorhodamine 123 (DHR 123) have been used previously to detect intracellular ROS, especially intracellular hydrogen peroxide, superoxide and peroxynitrite, respectively. In this study, a model was developed for kinetic study of ROS development in primary culture of rainbow trout hepatocytes using these three probes. Hepatocytes were loaded with 10 μM probes for 30 minutes in L-15 medium at 15° C. There were linear responses over 30 minutes following exposure to Cu and H₂O₂. Low fluorescence was observed for DHE in comparison to the other two probes. To clarify whether this low response resulted from low ROS formation in exposed hepatocytes or the presence of a mechanism for pumping the probe out of cells; exposed cells were examined by microscopy using an inverted fluorescence microscope. Variation in the intensity of absorbed DHE inside hepatocytes and weakening elimination over time support the hypothesis that DHE is exuded out of cells by a more or less specific mechanism such as ABC transporters.

Present by:

* *e-mail*: mazyar.yazdani@bio.uio.no

Department of Biology, University of Oslo, Oslo, Norway

Postere basal farmakologi (BP)

BP1 High throughput screening in search for a novel NPR-B receptor antagonist

BACH T, BERGHOLTZ S, QVIGSTAD E AND LEVY FO

Department of Pharmacology and Center for Heart Failure Research, Faculty of Medicine, University of Oslo and Oslo University Hospital, P.O. Box 1057 Blindern, 0316 Oslo, Norway
trond.bach@medisin.uio.no

C- type natriuretic peptide (CNP) is a member of the natriuretic peptide (NP) hormone family, that also includes the atrial NP (ANP) and brain NP (BNP). The three homologous peptides

play important roles in regulation of natriuresis, diuresis, blood pressure and vasodilation. NPs interact with NP receptors (NPR-A, NPR-B, NPR-C) whereby NPR-A and NPR-B activation stimulate cGMP production. ANP and to a lesser extent BNP activate NPR-A and CNP preferentially activates NPR-B. In the heart, cGMP may cause inhibitory effects (negative inotropy, anti-hypertrophy) via cGMP-dependent protein kinase. In failing heart, NP levels are upregulated and these peptides have been thought to have short-term beneficial effects in heart failure. However, in failing cardiac ventricle (rat), Qvigstad *et al.* (Cardiovasc. Res. 85:763-72, 2009) found that cGMP produced through NPR-B activation caused inhibition of phosphodiesterase 3 (PDE3). PDE3 inhibition resulted in decreased breakdown of cAMP and an increased inotropic effect was seen upon beta-adrenergic activation. In contrast, stimulation of NPR-A by BNP did not augment beta-adrenergic effects despite production of similar levels of cGMP. An increased cAMP level is unfavourable in a failing heart, suggesting that the unexpected cardio-excitatory effect of NPR-B stimulation with CNP may have long term negative effects in heart failure patients. Since there is no NPR-B specific antagonist available for clinical use, we started this project aimed at developing such a drug. We have set up an assay for high throughput screening of low molecular compounds and made use of the Chemical Biology platform at The Biotechnology Centre of Oslo. Briefly, HEK293 cells stably expressing the NPR-B receptor are stimulated with CNP in the presence and absence of potential antagonists. cGMP levels are measured in 384-well plates using the AlphaScreen assay (PerkinElmer). Screening of a chemical library of about 20,000 low molecular weight compounds (<500 Da) was performed. Several compounds inhibited CNP-stimulated cGMP production, and these compounds will be further evaluated to determine if the antagonistic effect is specific to the NPR-B receptor.

BP2 Why are some obese individuals less susceptible to evolve insulin resistance and type 2 diabetes?

DAMLIN L¹, BAKKE SS¹, RUSTAN AC¹, HJELMESETH J², SANDBU R², AAS V³, THORESEN GH¹

lisbetd@student.farmasi.uio.no

¹Department of Pharmaceutical Biosciences, School of Pharmacy, Blindern, University of Oslo, P.O.Box 1068, 0316 Oslo, Norway

²Center for Morbid Obesity, Vestfold Trust Hospital, Tønsberg, Norway

³Department of Health Professions, Oslo Community College, Oslo, Norway

Introduction: Insulin resistance and type 2 diabetes are strongly associated with overweight and obesity. About 80% of patients with type 2 diabetes are overweight or obese. But surprisingly, only about 25% of the morbidly obese patients undergoing bariatric surgery at the Center for Morbid Obesity in Vestfold Trust Hospital suffer from type 2 diabetes. Can some individuals possess certain qualities that make them less vulnerable to evolve insulin resistance and type 2 diabetes? Skeletal muscle is the main tissue involved in lipid and glucose oxidation in the body. After a meal glucose oxidation dominates, whereas fat oxidation increases during fasting. Metabolic flexibility are defined as the ability of the muscles cells to switch between these two energy substrates. The object of this project was to examine possible differences in energy metabolism and metabolic flexibility parameters (substrate-regulated flexibility) in cultured myotubes from obese insulin sensitive individuals, obese individuals with type 2 diabetes, and from lean controls.

Methods: The obese donors (BMI>40) were classified as normal glucose tolerant or with established type 2 diabetes. Satellite cells were isolated from skeletal muscle biopsies from obese and lean donors. The myoblasts obtained proliferated and differentiated into multinucleated myotubes. Lipid and glucose metabolism was studied using labeled precursors as described (Wensaas *et al.*, 2007). Substrate-regulated flexibility was defined the ability to

increase the acute OA oxidation while changing from the “fed” (low fatty acid and high glucose concentration) to the “fasted” (high fatty acid and no glucose added) state and calculated as: [oxidation of 100 μ M OA without glucose / oxidation of 5 μ M OA in the presence of 5 mM glucose] (Hessvik et al., 2010).

Results and conclusion: Preliminary results indicated a difference in energy metabolism between the groups. Myotubes from the two obese groups (insulin sensitive and type 2 diabetes) seemed to have a similar uptake of fatty acids. However, skeletal muscles cells from type 2 diabetic subjects tended to oxidize more fatty acids than cells from the insulin sensitive individuals. Myotubes from both insulin sensitive and type 2 diabetic obese individuals seemed to have a higher fatty acid uptake and oxidation than cells from lean control donors, indicating that the lipid metabolism in myotubes established from morbidly obese donors may be accelerated. Cells from the lean donors seemed to have a higher substrate regulated flexibility than cells from the obese donors. This indicates a reduced metabolic flexibility of the morbidly obese donors.

References:

Hessvik NP, Bakke SS, Fredriksson K, Boekschoten MV, Fjørkenstad A, Koster G, Hesselink MK, Kersten S, Kase ET, Rustan AC, Thoresen GH. *J Lipid Res.* 2010 51:2090-2104.
Wensaas AJ, Rustan AC, Lövstedt K, Kull B, Wikström S, Drevon CA, Hallén S. *J Lipid Res.* 2007 48:961-967.

BP3 Medieres den lokomotoriske effekten av heroin, 6-monoacetylmorfin (6MAM), morfin og morfin-6-glukuronid (M6G) gjennom forskjellige μ -opioide subreseptorer?

ERIKSEN GS, ANDERSEN JM, BOIX F, MØRLAND J
Divisjon for rettsstoksikologi og rusmiddelforskning, Nasjonalt folkehelseinstitutt, Pb. 4404 Nydalen, 0403 Oslo. guro.soe.eriksen@fhi.no

Problemstilling

Heroin og heroinmetabolittene 6-monoacetylmorfin (6MAM), morfin og morfin-6-glukuronid (M6G) virker alle som agonister på μ -opioidreseptoren, og deres smertestillende og avhengighetsskapende effekt er velkjent. Naltrekson (NTX) er en potent opioidreseptor antagonist som i en rekke studier er vist å hemme disse effektene av heroin og de ulike metabolittene. Antagonisten 3-metoksynaltrekson (3-meONTX) har tidligere blitt vist å selektivt hemme den smertestillende effekten av heroin, 6MAM og M6G i mus, men ikke den av morfin. Det har derfor blitt foreslått at den smertestillende effekten av heroin, 6MAM og M6G medieres gjennom en μ -opioid subreseptor forskjellig fra den som medierer den smertestillende effekten av morfin. Om dette også gjelder for den avhengighetsskapende effekten til heroin og heroinmetabolittene er uvisst og lite studert. I denne studien ønsker vi derfor å sammenligne effekten av NTX og 3-meONTX på den akutte økningen i lokomotorisk aktivitet som observeres etter administrering av heroin, 6MAM, morfin og M6G.

Metode

C57BL/6J-Bom mus habitueres i 60 min i et aktivitetskammer før NTX eller 3-meONTX (0.05 mg/kg eller 0.5 mg/kg) gis intraperitonealt (i.p.). Etter 15 min gis heroin, 6MAM, morfin eller M6G (5-80 μ mol/kg) subkutant (s.c.). Musene plasseres deretter i aktivitetskammeret hvor lokomotorisk aktivitet registreres i 5 timer.

Resultater

Foreløpige resultater viser at NTX har en lignende, hemmende effekt på økningen i lokomotorisk aktivitet etter administrering av heroin og 6MAM. Den hemmende effekten av NTX på morfin-responsen kan derimot se ut til å være noe mindre fremtredende.

Konklusjon

Foreløpige resultater antyder at den hemmende effekten av NTX på økningen i lokomotorisk aktivitet etter administrering av heroin og 6MAM er tilnærmet lik, men noe mindre fremtredene etter administrering av morfin. Ytterligere eksperimenter vil utføres for å få et bedre bilde av den hemmende effekten til NTX på økningen i lokomotorisk aktivitet etter administrering av heroin og de ulike heroinmetabolittene før eksperimentene med 3-meONTX utføres.

BP4 Electrical pulse stimulation of cultured human skeletal muscle cells as a model of exercise *in vitro*

HALLE IF1, NIKOLIĆ N1, THORESEN GH1, RUSTAN AC1 AND AAS V2

ingebofh@student.farmasi.uio.no

1Department of Pharmaceutical Biosciences, School of Pharmacy, Blindern, University of Oslo, P.O.Box 1068, 0316 Oslo, Norway. 2Department of Health Professions, Oslo Community College, Oslo, Norway

Introduction:

The beneficial effects of exercise are well documented, and exercise has an undisputable role in diabetes prevention and treatment. One of the main findings in exercising muscle *in vivo* is increased glucose uptake and improved insulin sensitivity. The cellular mechanisms behind this and other metabolic effects of exercise are difficult to study *in vivo*, since exercise induces major systemic responses. It was therefore desirable to develop an *in vitro* model by applying electrical pulse stimulation (EPS) to cultured human skeletal muscle cells that would resemble training muscle for studying metabolic effects and underlying mechanisms of exercise.

Methods:

Satellite cells were isolated from biopsy samples from M. obliquus internus abdominis and differentiated into multinucleated myotubes. Low-frequency (1 Hz, 30 V, 2 ms) EPS was applied continuously for the last 24 – 48 h of the differentiation period. Glucose and lipid metabolism were studied using labeled precursors, and gene expression was analyzed using real time PCR. Mitochondrial mass was measured using live imaging.

Results: Our model of chronic, low-frequency EPS increased both uptake and oxidation of glucose. Fatty acid oxidation was also increased, while the uptake was unaffected. Further, mRNA expression levels of GLUT4, Cytochrome C and IL-6 were increased by EPS. Mitochondrial mass was doubled after 48 h of EPS, and there was evidence of a partial fiber type switch since EPS increased ratio in mRNA expression of a slow fiber type marker (MHCI) to a fast fiber type marker (MHCIa).

Conclusion:

Our results imply that our model of chronic, low-frequent EPS of human myotubes in culture can be used to study effects of exercise *in vitro*.

BP5 CYP3A4-mediert metabolisme av cyklosporin i insektmikrosomer

JENSSTUEN Å K, ROBERTSEN I, AMUNDSSEN R, CHRISTENSEN H.

Avdeling for farmasøytisk biovitenskap, Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo

aagotkj@student.farmasi.uio.no

Problemstilling

Det immunosuppressive legemidlet cyklosporin A (CsA) gjennomgår utstrakt metabolisme til mer enn 30 metabolitter. De primære metabolittene er AM1, AM9 og AM4N, og disse er vist å bli dannet via cytokrom P450 3A4 (CYP3A4). Metabolismen av CsA til AM1 og AM9 har tidligere blitt beskrevet å utvise atypisk enzymkinetikk, såkalt substrathemming, *in vitro* (Dai et al. 2004). Siden slik atypisk enzymkinetikk kan være av stor betydning for *in vitro-in vivo* ekstrapolering av legemiddelmetabolisme og legemiddelinteraksjoner, er det av interesse å

studere dette videre. Hensikten med dette arbeidet var derfor å studere metabolismen av CsA i insektmikrosomer som spesifikt uttrykker CYP3A4.

Metode

Økende konsentrasjoner cyklosporin i området 0–100 μM ble preinkubert i 5 minutter med en bufferløsning bestående av 118 mM Tris- H_2SO_4 , 0,5 mM MgSO_4 og 1,6 mM NADPH i vannbad ved 37 °C. På grunn av løselighetsproblematikk ble det også tilsatt 5 % metanol til alle prøvene. Metabolismen ble startet ved tilsetning av mikrosomer (fra baculovirus-infiserte insektceller; Supersomes™; BD Gentest) og avsluttet etter 10 minutter med tilsetning av iskald acetonitril med cyklosporin C som intern standard. Etter sentrifugering og inndampning av supernatanten, ble prøvene reløst i mobilfase før analyse på LC/MS-MS.

Resultater og diskusjon

Dannelsen av cyklosporin-metabolittene AM1 og AM9 viste Michaelis-Menten lignende enzymkinetikk i insektmikrosomer som uttrykker CYP3A4. K_m ble beregnet til 5,2 og 6,6 μM , og V_{\max} til 128 og 196 pmol/min/nmol CYP3A4 for henholdsvis AM1 og AM9. Dette ga intrinsic clearance verdier (Cl_{int}) for dannelse av AM1 og AM9 på 24,6 og 29,7 $\mu\text{L}/\text{min}/\text{nmol}$ CYP3A4, som var henholdsvis 10 og 23 ganger lavere enn tidligere publiserte Cl_{int} -verdier (Dai et al. 2004). Årsaken til denne forskjellen i enzymkinetiske parametre for dannelsen av CsA-metabolitter via CYP3A4 må studeres videre, da dette har betydning for *in vitro-in vivo* ekstrapoleringer.

Referanse

Dai Y et al., 2004, *Biochem Pharmacol*, 68, 1889-902

BP6 Different handling of oleic, palmitic, linoleic and eicosapentaenoic acids in cultured human skeletal muscle cells

LAUVHAUG L, BAKKE SS, THORESEN GH, RUSTAN AC

Department of Pharmaceutical Biosciences, School of Pharmacy, Blindern, University of Oslo, P.O.Box 1068, 0316 Oslo. linelau@student.farmasi.uio.no

Introduction:

Skeletal muscle is the main tissue involved in lipid and glucose oxidation in the body. After a meal glucose oxidation dominates, whereas lipid oxidation increases during fasting. In lean healthy individuals skeletal muscle is characterized by metabolic flexibility; the ability to switch from predominantly lipid oxidation during fasting to increased glucose oxidation in response to insulin after a meal. Parameters used *in vitro* to describe the metabolic flexibility of muscle cells are suppressibility, the ability of acutely added glucose to suppress fatty acid oxidation, and adaptability, the capacity of the cells to increase fatty acid oxidation upon increased fatty acid availability.

Methods:

Satellite cells were isolated from biopsy samples from M. obliquus internus abdominis from healthy individuals. The cells were proliferated to 80 % confluency and thereafter differentiated into multinucleated myotubes during six days. Myotubes were then pretreated for 24 h with 100 μM oleic acid (OA – monounsaturated fatty acid), palmitic acid (PA – saturated fatty acid), linoleic acid (LA – ω -6 fatty acid) or eicosapentaenoic acid (EPA – ω -3 fatty acid) with or without trace amounts of ^{14}C -labeled OA or PA. The release of ^{14}C -labeled OA or PA (lipolysis) was measured during 6 h after 24 h of fatty acid pretreatment. Experiments with acute treatments had 5 or 100 μM fatty acids with or without ^{14}C -labeled OA or PA and with or without glucose (5 mM) for 4 h. The fatty acid uptake and metabolism was studied with scintillation proximity assay (SPA), measurement of acid soluble metabolites and by substrate oxidation assay.

Results:

Results showed that EPA pretreatment increased accumulation of both OA and PA in the cells. EPA also increased lipolysis and re-esterification of OA and PA. PA was oxidized to a greater extent than OA. Fatty acid oxidation derived from intracellular lipids (ICL) (pretreatment) and from extracellular lipids (ECL) (acute treatment) showed the same, but the amount oxidized from ICL-derived fatty acids was greater. No difference in suppressibility for OA and PA was observed, but the suppressibility of ECL oxidation was significantly higher than of ICL oxidation.

Acutely added LA was less oxidized than acutely added PA but to the same extent as OA, this trend was independent of pretreatment conditions. Both for OA and PA, cells treated with the same fatty acid during both preincubation and acutely showed a lower adaptability compared to cells treated with different fatty acids during preincubation and acutely. However, LA showed a different pattern. Adaptability of acute LA was lower than of acute OA and PA for all fatty acid pretreatments, but for cells pretreated with LA the adaptability for all acute fatty acids was enhanced.

Conclusion:

Different fatty acids showed a different handling in human skeletal muscle cells, and they also have different impact on each others metabolism. With more knowledge about these interactions we probably can say more about beneficial dietary fat composition with respect to energy metabolism and development of insulin resistance in human skeletal muscle.

BP7 Characterization of factors regulating beta2-adrenoceptor-mediated contractility in normal and failing rat heart left ventricle

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

¹Dept. of Pharmacology, Faculty of Medicine, Univ. of Oslo and Oslo Univ. Hospital, ²Center for Heart Failure Research, Faculty of Medicine, Univ. of Oslo, ³Institute for Experimental Medical Research, Oslo Univ. Hospital, Univ. of Oslo, ⁴Department of Cardiology, Heart and Lung Center, Oslo Univ. Hospital, caroline.melsom@medisin.uio.no

Background and Objective

Currently, studies of factors regulating the beta₂-adrenoceptor (β₂-AR)-mediated inotropic response in left ventricular myocardium by directly measuring contractile force are lacking. Previous investigations suggest that the β₂-AR is not sensitive to inhibition by muscarinic receptor activation in a manner similar to β₁-ARs. In addition, the proposal that β₂-AR but not β₁-AR are dually coupled to both stimulatory (G_s) and inhibitory (G_i) G-proteins remains controversial. The objectives of this study were 1) to characterize muscarinic inhibition of the β₂-AR-mediated inotropic response and 2) to determine if removing G_i protein activation would amplify β₂-AR-mediated activation of AC and contractility in normal and failing rat heart.

Methods

Contractility was measured *ex vivo* in isolated left ventricular strips, AC activity in ventricular membranes and whole cardiomyocyte accumulation of cAMP in ventricular cardiomyocytes from normal adult rats or rats with post-infarction heart failure (HF). Phosphorylation of troponin-I and phospholamban was quantified.

Results

The β₂-AR-mediated inotropic response in normal and HF rat heart ventricle is modest (~10% above basal). Therefore, β₂-AR inotropic responses were amplified by inhibiting phosphodiesterases 3 and 4, whereby β₂-AR effects became comparable to β₁-AR effects in both normal and HF ventricle. Muscarinic receptor activation by 10 μM carbachol fully reversed the β₂-AR-evoked inotropic response and partially reversed the lusitropic response (reversal of ~60% of decrease in relaxation time) in both normal and HF ventricle. The potency of carbachol to reverse inotropic effects was similar at β₁- and β₂-ARs and did not

significantly differ between normal and HF ventricle (pIC_{50} ~6.3-6.5 in all groups). Carbachol partially inhibited β_2 -AR-evoked AC activity (~50%) and β_2 -AR-evoked increases in phospholamban (~60%) and troponin-I (~20%) phosphorylation. Studies investigating the effects of pertussis toxin inactivation of G_i upon β_2 -AR signaling and inotropic effects are ongoing.

Conclusions

These data are the first to demonstrate muscarinic accentuated antagonism upon the β_2 -AR-evoked inotropic response in normal and failing rat heart ventricle. This occurs through the classical mechanisms of reducing cAMP signaling with subsequent reductions in PKA-mediated phosphorylation of phospholamban and troponin-I.

BP8 Cytokinresponser induert av silika-nanopartikler: Betydning av TGF- β og EGFR. SKULAND T, LÅG M, ØVREVIK J, REFSNES M

Avdeling for luftforurensning og støy, Folkehelseinstituttet, Pb 4404, 0403 Oslo. tosk@fhi.no

I dag brukes nanopartikler av amorf silika i mange forskjellige produkter, men det er ikke avgjort om disse partiklene kan ha helsemessig uønskede effekter eller være til skade for miljøet.

Vi har i tidligere studier vist at silika nanopartikler (50 nm; Si50) induerte inflammasjonsmediatorer (IL-6 og IL-8) i en epitelial lungecellelinje (BEAS-2B). Forsøkene med nanopartiklene viste at Si50 aktiverte MAPKinase proteinene p38 og JNK samt p65-NF κ B, og at disse proteinene synes involvert i økningen av IL-6 og IL-8.

I dette studiet har vi undersøkt om aktivering av epidermalvekstfaktor-reseptor (EGFR) og membranbundet TGF- β er involvert i inflammasjonsresponsen etter eksponering for Si50. Forsøk med hemmere av EGFR og hemmere av TACE (som kløyver pro-TGF- β til TGF- α) reduserte dannelsen av IL-6 og IL-8. Videre forsøk viser at eksponering for Si50 økte frigjøringen av TGF- β fra cellene. Eksponering for Si50 ga en viss økning i fosforylering av EGFR, men langt mindre enn for EGF. Fosforyleringen av EGFR ved Si50 ble opphevet ved eksponering for TAPI -en TACE-hemmer.

Westernblott tyder videre at TACE-hemming reduserte Si50-indusert aktivering av p65, men ikke p38 og JNK

Konklusjon:

Si50-indusert frigjøring av IL-6 og IL-8 synes å involvere aktivering av TACE, påfølgende økning av TGF- α , og fosforylering av EGFR. Våre data kan tyde på at EGFR-indusert aktivering av NF κ B utgjør en nødvendig, men ikke tilstrekkelig signalvei for Si50-indusert dannelse av IL-6 og IL-8. En annen signalvei, ikke identifisert her, synes også sentral i cytokininduksjonen, og denne involverer p38 og JNK.

BP9 Cellular localization and interplay between legumain and its endogenous inhibitor cystatin E/M

SMITH R, JOHANSEN HT, SOLBERG R

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

Introduction

Legumain (asparaginyl endopeptidase, AEP) is a lysosomal enzyme with undefined biological functions, but the protease has been shown to participate in various inflammatory conditions like atherosclerosis and cancer. It belongs to the cysteine proteases with unique substrate cleavage sites (carboxyterminally to asparagine) making it an interesting enzyme for further studies and possibly pharmacological targeting. The most potent endogenous inhibitor of

legumain is cystatin E/M, a secretory protein, with a K_i of 0.0016 nM. How secreted cystatin E/M can regulate legumain activity is not fully understood and therefore the cellular interplay between legumain and cystatin E/M was studied in human embryonic kidney 293 (HEK293) cells.

Methods

We transfected HEK293 cells with plasmids containing LGMN and/or CST6 cDNAs making cells over-expressing legumain and/or cystatin E/M, respectively. Legumain and cystatin E/M were analyzed by various methods, including activity measurements, immunoblotting, and ELISA.

Results

Legumain over-expressing cells (clone M38) showed a 20-fold increase in legumain activity compared to control cells and the sub-cellular localizations of legumain and cystatin E/M were further studied. When treating cells with bafilomycin A, a specific inhibitor of vacuolar-type H⁺-ATPase, we observed a total inhibition of the processing of prolegumain and a corresponding loss of enzyme activity both in control and legumain over-expressing cells. This confirms that autoactivation in acidic environment also takes place in cells over-expressing legumain. In general, we observed an unexpected capacity of the cultured cells to secrete prolegumain, and surprisingly, the lack of intracellular processing by bafilomycin A induced increased secretion. Further, the secretion of prolegumain was inhibited by 0.1 μ g/ml brefeldin A, thus indicating that active exocytosis was responsible for the secretion. Furthermore, brefeldin A reduced the expression of active legumain in cell lysates.

Conclusions

These experiments indicate that legumain, apart from being a lysosomal enzyme, also undergoes active secretion as a proenzyme. This secretory capacity points to extracellular functions in acidic microdomains and accordingly makes the enzyme accessible to regulation by endogenous extracellular inhibitors and activity based drugs.

BP10 Prostaglandin E₂ regulates ErbB2 and ErbB3 in hepatocytes

ODEGARD J*, AASRUM M, BHARATH SP, TVETERAAS IH, SANDNES D, CHRISTOFFERSEN T.

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Oslo and Oslo University Hospital. P.O.Box 1057 Blindern, 0316 Oslo, Norway

* john.odegard@medisin.uio.no.

Background:

Prostaglandin E₂ (PGE₂) act as a comitogen in hepatocytes by synergistically enhancing EGF-stimulated DNA synthesis. The underlying mechanism is not clear. In MH₁C₁ hepatoma cells PGE₂ transactivates the EGF receptor (EGFR/ErbB1), possibly by PGE₂-mediated release of an extracellular EGFR-ligand. We have found no evidence of transactivation of the EGFR in normal hepatocytes. However, PGE₂ induces an upregulation of EGF-mediated Erk and Akt signalling downstream of the EGFR. Since the EGFR/ErbB family includes four different receptors, EGFR/ErbB1, ErbB2, ErbB3 and ErbB4, one factor that may contribute to the diversity of EGFR signalling is the availability of other ErbB members that can engage in heterodimerization with EGFR. Therefore, in this study we examined the role of PGE₂ on the expression of EGFR, ErbB2 and ErbB3, and their role in the comitogenic effect in hepatocytes.

Methods:

Rat hepatocytes were cultured as primary monolayers in a defined medium. Expression of proteins, including EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 and cyclin D1, were assessed by Western blotting. ErbB1, ErbB2, ErbB3 and ErbB4 mRNA was measured by quantitative real time

PCR. DNA synthesis was determined by incorporation of [³H]-thymidine. Transfection with small interfering RNA (siRNA) was used to block the expression of ErbB2.

Results:

At plating, the cells expressed EGFR and ErbB3, but not ErbB2 and ErbB4. As they were cultured, traversing G1 with relatively high synchrony, ErbB3 expression decreased, while ErbB2 expression, in contrast, appeared and then increased up to a point in mid/late G1 where the cells are optimally sensitive to EGF. Pretreatment with PGE₂ increased ErbB2 expression and reduced ErbB3 expression. PGE₂ had no significant effect on the expression of EGFR. Interestingly, these effects were accentuated if the hepatocytes were cultured without insulin. PGE₂ also enhanced and hastened EGF-stimulated cyclin D1 expression and DNA synthesis. Blocking of the ErbB2 expression with specific siRNA blocked the PGE₂-induced amplification of cyclin D1 expression and DNA synthesis in response to EGF. We did not detect expression of ErbB4 mRNA or protein in any of our experiments.

Conclusion:

The results suggest that the upregulation by PGE₂ of the mitogenic response of hepatocytes to EGF may at least in part be mediated by increased expression of ErbB2 and reduced expression of ErbB3.

BP11 Effekten av nikotin på [³H]Epibatidin-binding i hjernen hos dyremodeller for ADHD

ØVERBY L, FONNUM F, WALAAS S I.

Avdeling for biokjemi, Institutt for Basalmedisin, Postboks 1112 Blindern, 0317 OSLO.

E-post: l.s.overby@bio.uio.no

Problemstilling:

Tidligere kunnskap antyder mulig effekt av kolinerge mekanismer i utvikling av "attention deficit and hyperactivity disorder" (ADHD). For eksempel fremviser Beta 2 nikotinreseptorsubenhets-knockout mus ADHD-lignende symptomer (Granon et al., 2006), mens epidemiologiske studier har vist at eksponering for nikotin under graviditet kan øke risikoen for ADHD hos mennesker (Purper-Ouakil et al 2010). "Spontaneously hypertensive rats" (SHR), en spontant fremkommet rottestamme som fremviser både hyperaktivitet, impulsivitet og nedsatt oppmerksomhet, er en kjent ADHD-modell, der vi nylig har observert signifikant nedgang i binding av [³H]Epibatidin til nikotinreseptorer i hjernedelen hippocampus (upubliserte data). Vi vil nå analysere nikotinreseptoren og det kolinerge systemet hos disse dyrene.

Metode:

Første delmål vil ved hjelp av bindingsanalyser av [³H]Epibatidin-binding avgjøre om det er antall nikotinreseptorbindingssteder (B_{max}) eller nikotinreseptorens affinitet for [³H]Epibatidin (K_d) som er endret hos SHR. En virkning av omega-3-fettsyrer på nikotinreseptoren vil også bli undersøkt. Neste delmål vil anvende RT-PCR for å måle genekspresjon for de ulike nikotinreseptorsubenhetene i hippocampus, samt i hjernebarken (cortex), striatum, thalamus og cerebellum, og sammenligne dette med binding av med [³H]Epibatidin til membranpreparater fra de samme hjerneområdene hos SHR og Harlan WKY ("Wistar Kyoto Rat", kontroll). Tredje delmål vil anvende kjente nevrokjemiske markører for å undersøke om konsentrasjonen av kolinerge synapser og/eller celler er endret hos SHR i de samme hjernedelene. Siste delmål vil undersøke om tilførsel av nikotin under svangerskapet til rotter kan forandre enten antall kolinerge celler eller nikotinreseptorbinding hos avkom, og eventuelt om denne effekten er ulik hos SHR og Charles River WKY i forhold til kontrollrotter.

Referanser:

Granon et al., [Acta Paediatr.](#) 2006 Jun;95(6):645-9.

Purper-Ouakil et al. [Med Sci \(Paris\)](#). 2010 May;26(5):487-96.

Postere klinisk farmakologi (KP)**KP1 A Retrospective Analysis of Clinical Characteristics of Patients Consulting for Suspected Drug Hypersensitivity in an Allergy Centre in Norway**

CHALABIANLOO F ¹⁻², RIEDEL BM ¹, SCHJØTT J ¹, BERSTAD AKH ², FLORVAAG E².

¹ *Section for Clinical Pharmacology, Laboratory of Clinical Biochemistry, Haukeland University Hospital, e-mail: jasc@helse-bergen.no* ² *Section for Clinical Allergology, Department of Occupational Medicine, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway*

Background

Drug hypersensitivity (DH) constitutes one of the most frequent reasons for consultations in allergology services with an increasing prevalence in recent years. The aim of the present study was to describe the clinical characteristics of patients with suspected DH.

Methods

The medical records of 205 patients with suspected hypersensitivity to drugs, except for local or general anaesthetics, consulted in a Norwegian allergy centre from January 2005 to December 2009 were investigated with respect to medical history, skin tests and serology.

Results

73% of the consulting patients were females. The most common underlying diseases justifying the use of drugs were infections (49%) and pain related diseases (23%). Antibiotics (53%), NSAIDs (32%) and paracetamol (15%) were the most often suspected drugs. 29% of patients who had developed a hypersensitivity reaction to NSAIDs, had also a reaction to paracetamol. Cutaneous symptoms were the most frequently reported symptoms (83%). 37% of all cases needed hospitalisation, and anaphylaxis was reported in 27%. Skin prick tests (SPT) were performed with suspected drugs in 184 patients of which only 12 patients (6%) had a positive SPT. Provocation tests (PT) with culpable drugs were performed in 86 patients. 5 of them had immediate and 2 had delayed positive reactions. DH was confirmed in 23 patients (11%) of which 15 cases were IgE-mediated, whereas 8 patients had non IgE-mediated DH.

Conclusion

Suspected DH reactions occur most frequently in female patients. The most common manifestations are cutaneous symptoms, but life-threatening reactions justifying hospitalisation may occur. Antibiotics and NSAIDs are the two drug families most frequently suspected. Patients with a history of reactions to NSAIDs are at a higher risk for developing a hypersensitivity reaction to paracetamol. Provocation tests need to be included in diagnostic protocols in order to evaluate suspected DH reactions.

KP2 Individuell variasjon i P-glykoprotein uttrykk i ulike deler av mage- og tarmsystemet

HUYNH C*, NORDENG M*, SKOTTHEIM I B, SANDBU R, ÅSBERG A,

CHRISTENSEN H *Delt førsteforfatter

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

E-mail: dchuynh@student.farmasi.uio.no, mano@student.farmasi.uio.no

Problemstilling

Sykkelig overvekt er et økende problem, ikke bare globalt men også i Norge, og bariatrisk kirurgi er i dag en av de mest effektive behandlingsformene. Det er tidligere vist i denne studien at biotilgjengeligheten av atorvastatin øker etter bariatrisk kirurgi. Mekanismen for denne effekten er ikke kjent. Det kolesterolsenkende legemidlet metaboliseres av CYP3A4 og CYP3A5 og er et substrat for transportørene P-glykoprotein (P-gp) og organisk anion transportør 1B1 (OATP1B1). Det er tatt biopsier fra 23 pasienter som har gjennomgått enten gastrisk bypass eller biliopankreatisk avledning med duodenal omkobling for videre å undersøke mekanismen bak denne forandring i biotilgjengelighet. Biopsiene er ervervet fra duodenum, jejunum, ileum, ventrikkel og lever. Tidligere har uttrykket av CYP3A4 og CYP3A5 blitt bestemt. Hensikten med dette arbeidet var å studere uttrykket av P-gp i biopsiene fra de ulike delene av mage- og tarmsystemet.

Metode

Biopsiene ble tilsatt homogeniseringsbuffer bestående av 0,32 M sukrose, 10mM Trizma-base og 1,0 mM EDTA og homogenisert med Precellys 24®. En tradisjonell Western blott metode (SDS-PAGE) ble utført med separering på en 6,5 % polyakrylamidgel, der en standardrekke og pasientprøver ble applisert. Proteinene ble deretter blottet over til en nitrocellulosemembran og påvist med et spesifikt antistoff (C219, Enzo Life Sciences). Uttrykket av P-gp ble kvantifisert ved hjelp av programmet Genetools og sammenlignet med en kalibrator.

Resultater og Diskusjon

De foreløpige resultatene har vist to P-gp bånd. Det ene båndet ble påvist ved 170 kDa, og angir den fullt funksjonelle og fullt glykosylerte P-gp. Det andre påviste båndet, 140 kDa, er en delvis glykosylert, men likevel en funksjonell versjon av transportøren. I duodenum ble det hovedsakelig påvist P-gp bånd på 170 kDa, mens i jejunum og ileum var det hovedsakelig 140 kDa bånd. Enkelte pasienter uttrykker også lave nivåer av 170 kDa versjonen av P-gp i jejunum og ileum. Totaluttrykket av P-gp var lavest i duodenum og økte nedover i tarmen. Dette støtter tidligere studier som har beskrevet økende P-gp uttrykk nedover mage- og tarmsystemet. Ulik glykosylering av P-gp i forskjellige deler av tarmsystemet er et interessant funn, og betydningen av dette må undersøkes videre.

KP3 Betydning av genetisk variasjon i CYP2D6 for serumkonsentrasjon av risperidon

KNAPE M^{1,2,*}, HENDSET M², MOLDEN E^{1,2},

¹ Farmasøytisk institutt, Universitet i Oslo. ² Senter for psykofarmakologi, Diakonhjemmet sykehus. *Magnus Knape, Gunnar Schjelderupsvei 33c, 0485 Oslo, magnuskn@student.farmasi.uio.no

Problemstilling

Risperidon (Risperdal®) er et atypisk antipsykotikum som metaboliseres via det genetisk polymorfe enzymet cytokrom P450 2D6 (CYP2D6). Hensikten med denne studien var å sammenligne dosejusterte serumkonsentrasjoner (C/D-ratio) av risperidon blant pasienter med ulik CYP2D6-genotype, primært med tanke på å evaluere fenotypisk betydning av å ha en kombinasjon av et defekt ('def') og et redusert ('red') variantallel.

Metode

Serumkonsentrasjon og CYP2D6-genotype fra pasienter behandlet med risperidontabletter ble hentet ut fra en *therapeutic drug monitoring* (TDM)-database ved Senter for Psykofarmakologi, Diakonhjemmet Sykehus. De inkluderte pasientene (n=141) ble delt inn i undergrupper basert på CYP2D6-genotype: *1/*1 (to funksjonelle alleler, n=50), *1/red (et funksjonelt og et redusert allel, n=21), red/red (to reduserte alleler, n=6), *1/def (et funksjonelt og et defekt allel, n=44), red/def (et redusert og et defekt allel, n=10) og def/def

(to defekte alleler n=10). C/D-ratio av risperidon mellom ulike CYP2D6-genotyper ble sammenlignet ved ikke-parametriske 'Mann-Whitney'-analyser (signifikansgrense $p < 0,05$).

Resultater

Median C/D ratio i gruppen med to funksjonelle alleler var 1,5 nM/mg/dag (spredning 0,2-27). Til sammenligning var median C/D-ratio h.h.v. 1,7 ($p > 0,05$), 1,9 ($p > 0,05$), 7,1 ($p < 0,05$), 9,7 ($p < 0,01$), 10,7 ($p < 0,001$) ganger høyere blant pasienter med *1/red, *1/def, red/red, red/def og def/def. Det var ingen signifikantforskjell i C/D-ratio mellom red/def- og def/def-gruppene ($p > 0,05$).

Konklusjon

Denne studien bekrefter at CYP2D6-genotype har stor betydning for serumkonsentrasjonen av risperidon som oppnås ved en gitt dose. Resultatene indikerer videre at personer med en kombinasjon av et defekt og et redusert variantallel har en fenotype som ikke skiller seg vesentlig fra personer med to defekte variantalleler, såkalte '*poor metabolizers*'. Kombinasjonen av et defekt og et redusert variantallel forekommer hos ca. 5 % av pasientpopulasjonen, og denne studien støtter derfor at analyse av reduserte variantalleler bør inngå ved genotyping av CYP2D6 i klinisk praksis.

KP4 Antidepressant exposure, maternal depression and pregnancy outcome – results from the Norwegian Mother and Child Cohort Study

NORDENG H^{1,2*}, GELDER M³, SPIGSET O⁴, KOREN G⁵, EINARSON A⁵, EBERHARD-GRAN M²

¹Department of Pharmacy, School of Pharmacy, University of Oslo, Oslo, Norway, h.m.e.nordeng@farmasi.uio.no ²The Division for Mental Health, National Institute of Public Health, Oslo, Norway. ³Department of Epidemiology, Biostatistics and HTA, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands. ⁴Department of Clinical Pharmacology, St Olav's University Hospital, Trondheim, Norway. ⁵The Motherisk Program, The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada

Introduction

Results of previous studies on the safety of antidepressants during pregnancy have been conflicting. The primary objective of this study was to investigate whether exposure to antidepressants, and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in specific, during the first trimester, was associated with an increased risk of malformations. The secondary objective was to examine the effects of exposure to antidepressants during pregnancy on birth weight and gestational age.

Methods

We included 63,395 women from The Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa) enrolled between 1999 and 2009 for whom data on antidepressant exposure and pregnancy outcome were available. The women had completed two questionnaires at gestational week 17 and 30, respectively, about medication use as well as medical, socio-demographical and psychological factors. Data on pregnancy outcome was retrieved from the Medical Birth Registry of Norway. Multivariable logistic regression techniques were used to estimate the association between drug exposure during pregnancy and pregnancy outcomes.

Results

Of the 63,395 women, 699 (1.1%) reported using antidepressants during pregnancy, most frequently SSRIs (n=572, 0.9%). Exposure to SSRIs during the first trimester was not associated with an increased risk for congenital malformations in general (adjusted odds ratio 1.18, 95% CI 0.78 – 1.77) nor cardiovascular malformations (adjusted odds ratio 1.51, 95% CI 0.67 – 3.43) in particular. Exposure to antidepressants during pregnancy was not

associated with an increased risk of prematurity (adjusted odds ratio 1.15, 95% CI 0.82 – 1.60) or low birth weight (adjusted odds ratio 0.84, 95% CI 0.52 – 1.36).

Conclusion

This study does not suggest an increased risk of malformations, prematurity or low birth weight following exposure to antidepressants during pregnancy. Without adjusting for level of maternal depression, socio-demographic, and lifestyle factors antidepressant use during pregnancy would wrongly have been associated with an increased risk for prematurity.

KP5 Incidence and severity of drug interactions in an acute geriatric ward. A descriptive cross-sectional study.

ROGNAN S^{1*}, LEA M², MOLDEN E¹

¹*School of Pharmacy, University of Oslo* ²*Farmasøytiske Tjenester, Stor-Oslo, Sykehusapotekene HF*. * stinerog@student.farmasi.uio.no

Aim:

To investigate the incidence and severity of drug-drug interactions (DDIs) among geriatric patients admitted to an acute geriatric ward.

Methods:

The study was carried out at an acute geriatric ward at Oslo universitetssykehus, Ullevål. Patients were included over a 4 month period. At admittance, each patient's drug regimen was systematically reviewed to identify DDIs using the electronic databases DRUID (www.interaksjoner.no) and SFINX (www.janusinfo.se). DDIs identified as 'avoid' or 'take precautions' in either of the two databases were systematically discussed with the physicians at 'pre-rounds', including possible solutions to manage the DDIs. After the pre-rounds, the physicians response and possible actions to manage the DDIs were registered.

Results: In total, 98 patients were included (54 women and 44 men; mean age 85,3 years). The patients used 486 regular drugs by admission, that is an average of 4,9 drugs used on regular basis. DDIs classified as 'avoid' (n=11) or 'take precautions' (n=188) were identified in 83 patients (84,7 %). Overall, actions to manage the interactions were performed in 81 (40,7%) of the interaction cases. The actions taken were as follows: clinical monitoring, n=51 (25,6%), drug removal, n=13 (6,5%), dose adjustment, n=12 (6,0%), drug switch, n=3 (1,5%), and addition of a new drug, n=2 (1,1%). The drugs most frequently involved in the identified DDIs were antibiotics, chelating agents, bisphosphonates, anticoagulants, platelet inhibitors, digitalis glycosides, antidiabetics, antihypertensives, antidepressants and antiepileptics.

Conclusions:

Most of the patients admitted to the acute geriatric ward were exposed to DDIs with potential serious consequences according to classifications in electronic databases. This illustrates the importance of focusing on DDIs to avoid adverse drug reactions in older patients.

KP6 Populasjonskinetisk analyse av takrolimus i nyretransplanterte pasienter

TALLAKSEN SB¹, MIDTVEDT K², ÅSBERG A¹

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

²*Nyreseksjonen, Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet, Oslo*

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

Problemstilling

Takrolimus er et potent immunsuppressivt legemiddel, og benyttes ofte i behandlingen av transplanterte pasienter. Med et smalt terapeutisk vindu, stor intra-og interindividuell variasjon i kinetikk og dårlig korrelasjon mellom dose og blodkonsentrasjon, er det nødvendig å monitorere blodkonsentrasjonene av takrolimus. Målet med dette prosjektet var å utvikle en farmakokinetisk populasjonsmodell for takrolimus i nyretransplanterte pasienter, og å

identifisere faktorer (kovariater) som påvirker farmakokinetikken til takrolimus og dermed bidrar til variasjon mellom pasienter.

Metode

Blodkonsentrasjoner fra 34 nyretransplanterte pasienter ved Rikshospitalet, Oslo Universitetssykehus HF ble benyttet for å utvikle modellen. Pasientene var gjennomsnittlig 48 ± 14 år gamle, og det ble utført 12-timersprofiler av pasientene gjennomsnittlig 5 ± 4 år etter transplantasjon. Informasjon om blodkonsentrasjoner over en tidsperiode var i tillegg tilgjengelig fra de fleste av pasientene. Takrolimus ble administrert i den ordinære to ganger daglig formuleringen (Prograf[®]) til alle pasientene.

De populasjonskinetiske analysene ble utført ved å benytte NONMEM[®] (versjon VI level 1.0). De strukturelle modellene som ble sammenlignet var 1-og 2-kompartimentmodeller med og uten lag-tid, 2-kompartimentmodell med Erlang-distribusjon og 3-kompartimentmodell med lag-tid. Kovariatene som ble undersøkt var alder, vekt, *CYP3A5*-genotype (*1/*3 eller *3/*3), prednisolondose, tid etter transplantasjon, hematokrit, albumin og ASAT. Kovariatene ble implementert i modellen i en klassisk trinnvis inklusjons/eksklusjonsprosedyre. Ved inkludering i modellen ble kovariatene som bidro til en signifikant bedre modell ($p < 0,05$) beholdt til neste trinn. De kovariatene som i eksklusjonstrinnet ga en signifikant dårligere modell ($p < 0,01$), ble beholdt i den endelige modellen.

Resultater

En 2-kompartimentmodell med 1. ordens kinetikk og lag-tid i absorpsjonsfasen var best egnet for å beskrive dataene. Interindividuell variasjon ble beskrevet med eksponentielle modeller, og residual variasjon ble beskrevet med en additiv og proporsjonell modell. *CYP3A5*-polymorfisme var en signifikant kovariat på tilsynelatende clearance (CL/F) og tilsynelatende clearance mellom det sentrale og perifere kompartimentet (Q/F). Vekt var en signifikant kovariat på lag-tid. Ingen kovariater påvirket tilsynelatende sentralt distribusjonsvolum (V_1/F), tilsynelatende perifert distribusjonsvolum (V_2/F) eller absorpsjonshastighetskonstranten (k_a) signifikant.

Konklusjoner

Den populasjonskinetiske analysen viste at vekt og *CYP3A5*-genotype påvirker farmakokinetikken til takrolimus signifikant i nyretransplanterte pasienter. Kunnskap om hvilke faktorer som påvirker farmakokinetikken til takrolimus og dermed bidrar til variasjon mellom pasienter, kan brukes ved individualisering av pasientens doseringsregime.

Deltakerliste 2011

Amundsen	Rune	Farmasøytisk institutt, UiO
Andersen	Jannike Mørch	Nasjonalt folkehelseinstitutt
Andressen	Kjetil Wessel	Farmakologisk institutt, Universitetet i Oslo
Bach	Trond	Farmakologisk Institutt, UiO
Bakke	Siril S.	Farmasøytisk Inst, UiO
Beck	Liv Ingrid Flø	Giftinformasjonen, Helsedirektoratet
Bergan	Stein	Avd for farmakologi, Oslo Universitetssykehus
Bjånes	Tormod	Seksjon for klinisk farmakologi, LKB, Haukeland Sykehus
Brattås	Marianne	Molekylærbiologisk institutt, Universitetet i Bergen
Bremer	Sara	Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Brusevold	Ingvild	Institutt for oral biologi, UiO
Christensen	Hege	Farmasøytisk institutt, UiO
Christoffersen	Thoralf	Farmakologisk institutt, Universitetet i Oslo
Cronin	Mark	Liverpool John Moores University
Dahl	Jon E	NIOM
Dahl	Hildegunn	Nasjonalt Folkehelseinstitutt
Damlien	Lisbeth	Universitetet i Oslo
Desvergne	Béatrice	University of Lausanne
Eidsvoll	David	Universitetet i Oslo
Einarsdóttir	Elín Thornér	Statens arbeidsinstitutt
Ellesat	Kathrin	Universitetet i Oslo
Eriksen	Guro Søre	Nasjonalt folkehelseinstitutt
Espevik	Terje	NTNU, Inst. for kreftforskning og molekylærmedisin
Evjen	Cecilie	UiO
Gjertsen	Bjørn Tore	Universitetet i Bergen, Institutt for indremedisin
Gottås	André	Nasjonalt Folkehelseinstitutt
Grung	Merete	NIVA
Halle	Ingeborg Flo	Universitetet i Oslo
Haraldsen	Terje	Mattilsynet/VKM
Harg	Pernille	Statens legemiddelverk
Haugen	Karianne Slåtta	Nasjonalt folkehelseinstitutt
Havnen	Gro Cecilie	Giftinformasjonen
Hilberg	Thor	Først med lab
Holme	Jørn A.	FHI
Holten	Roger	Mattilsynet
Holth	Tor Fredrik	Biologisk Institutt, UiO
Hultman	Maria	NIVA
Huynh	Chinh	Universitetet i Oslo
Hylland	Ketil	UiO
Jensstuen	Ågot Karoline	Farmasøytisk Institutt, UiO
Johansen	Harald Thidemann	Farmasøytisk institutt, UiO
Klungland	Arne	Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet
Klüver	Nils	Helmholtz Centre for Environmental Research
Knag	Anne Christine	Miljøtoksikologi, Institutt for biologi, Universitetet i Bergen
Knape	Magnus	UiO/Senter for psykofarmakologi (Diakonhjemmet sykehus)
Kristensen	Petter	STAMI
Krobert	Kurt	Farmakologisk Inst. Univ. of Oslo
Lauvhaug	Line	Universitetet i Oslo
Levy	Finn Olav	Farmakologisk institutt, Universitetet i Oslo
Lille-Langøy	Roger	Universitetet i Bergen
Lillicrap	Adam	NIVA

Lindsøe	Lisa Maria	Universitetet i Oslo, Biologisk Institutt
Lunde	Ingrid	OUS, Rikshospitalet
Lund-Roland	Lars	Nuclear Protection Products
Lyche	Jan Ludvig	Norwegian School of Veterinary Science
Lyrån	Birgitte	Mattilsynet
Løberg	Ragnhild Marie	Algeta ASA
Lømo	Terje	Institutt for medisinske basalfag, UiO
Låg	Marit	Folkehelseinstituttet
Macken	Ailbhe	DIT Focas Institute/NIVA
Madden	Judith	Liverpool John Moores University
Manfra	Ornella	Farmakologisk institutt, UiO
Mehl	Anna	Mattilsynet
Meier	Silja	Farmakologisk institutt, UiO
Melsom	Caroline Bull	Farmakologisk institutt, UiO
Mohamad Ali	Ali	Oslo universitetssykehus
Molden	Espen	Senter for Psykofarmakologi, Diakonhjemmet Sykehus
Moltzau	Lise Román	Farmakologisk Institutt, UiO
Myhre	Oddvar	Forsvarets Forskningsinstitutt
Nesbakken	Siri	Mattilsynet
Ngo	Ha Thi	Nasjonalt Folkehelseinstitutt
Nikolic	Natasa	Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo
Nilssen	Laila Sortvik	Statens legemiddelverk
Nordeng	Hedvig	Farmasøytisk Institutt, Universitetet i Oslo
Nordeng	Marit	Farmasøytisk Institutt, Universitetet i Oslo
Normann	Per Trygve	Folkehelseinstituttet
Petersen	Karina	NIVA
Randall	Marit	Mattilsynet
Refsnes	Magne	Folkehelseinstituttet
Refsum	Helge	Senter for Psykofarmakologi, Diakonhjemmet Sykehus
Reikvam	Åsmund	Farmakologisk institutt/Institutt for klinisk medisin, UiO
Riedel	Bettina	Seksjon for klinisk farmakologi, LKB
Riise	Jon	Farmakologisk institutt, UiO
Robertson	Ida	Farmasøytisk Institutt
Rognan	Stine	Farmasøytisk Institutt
Ropstad	Erik	Norges veterinærhøgskole
Rosseland	Carola	Pronova Biopharma Norge AS
Routi	Heli	Norsk Polarinstitutt
Rustan	Arild	Farmasøytisk institutt
Rusten	Marte	Molekylærbiologisk institutt, Universitetet i Bergen
Sager	Georg	Universitetet i Tromsø & Universitetssykehuset Nord-Norge
Sandnes	Dagny	Farmakologisk institutt, UiO
Schirmer	Kristin	Eawag
Schjøtt	Jan	RELIS Vest
Scholz	Stefan	Helmholtz Centre for Environmental Research
Skattebøl	Atle	Trygg Pharma
Skjerdal	Jartrud	Helsedirektoratet, avd. giftinformasjon
Skomedal	Tor	Farmakologisk institutt, Universitetet i Oslo.
Skuland	Tonje	Folkehelseinstituttet
Smith	Robert	Farmasøytisk Institutt, Universitetet i Oslo
Solberg	Rigmor	Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo
Spillum	Barbro Johanne	Giftinformasjonen, Helsedirektoratet
Stensrud	Camilla	Universitetet i Oslo, Farmasøytisk institutt
Stokke	Kjell Torgeir	Fürst Medisinsk Laboratorium
Stomperudhaugen	Eirin Sva	Biologisk institutt, UiO

Sæves	Ingrid	Avd. for medisinsk biokjemi, OUS og Farmasøytisk Institutt, UiO
Tallaksen	Stine Bryn	Farmasøytisk Institutt, UiO
Tanum	Lars	Diakonhjemmet Sykehus
Thoresen	G. Hege	Farmasøytisk Institutt
Thornér	Elin	Statens arbeidsmiljøinstitutt
Thrane	Vibeke	Giftinfo, Helsedirektoratet
Thunes Akre	Benedikte	Bristol-Myers Squibb
Ulshagen	Karen Marie	Farmasøytisk institutt, UiO
Vethe	Nils Tore	Oslo universitetssykehus
Von Krogh	Kristine	Norges veterinærhøgskole
Yadetie	Fekadu	UiB
Yazdani	Mazyar	University of Oslo
Zienolddiny	Shan	STAMI
Ziesler	Tora Alexandra	Giftinformasjonen, Helsedirektoratet
Ødegård	John	Farmakologisk institutt UiO
Ørstavik	Øivind	Farmakologisk institutt UiO
Øverby	Linda	UiO
Øvrevik	Johan	Folkehelseinstituttet
Øya	Elisabeth	Mattilsynet
Aamodt	Solveig	Klima- og forurensningsdirektoratet
Åsberg	Anders	Farmasøytisk institutt, UiO

Stipendmottakere 2011

Damlien	Lisbeth	Universitetet i Oslo
Eidsvoll	David	Universitetet i Oslo
Evjen	Cecilie	Universitetet i Oslo
Halle	Ingeborg Flo	Universitetet i Oslo
Haugen	Karianne Slåtta	Nasjonalt folkehelseinstitutt
Huynh	Chinh	Universitetet i Oslo
Jensstuen	Ågot Karoline	Farmasøytisk Institutt, Universitetet i Oslo
Knape	Magnus	UiO/Senter for psykofarmakologi (Diakonhjemmet sykehus)
Lauvhaug	Line	Universitetet i Oslo
Lindsøe	Lisa Maria	Biologisk institutt, Universitetet i Oslo
Lunde	Ingrid	OUS, Rikshospitalet
Manfra	Ornella	Farmakologisk institutt / IMBV, Universitetet i Oslo
Mohamad Ali	Ali	Oslo universitetssykehus
Nordeng	Marit	Farmasøytisk Institutt, Universitetet i Oslo
Rognan	Stine	Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo
Tallaksen	Stine Bryn	Farmasøytisk Institutt, Universitetet i Oslo
Øverby	Linda	Universitetet i Oslo
