
◇ TOKSIKOLOGEN ◇

Årgang 22

Nr.2 - 1. juni 2012



Forsidefoto: Hundeslede i solnedgang med fjellene på Kap Brewster, Grønland, i bakgrunnen. *Foto: Kristin Møller Gabrielsen.*

Redaksjonens røst

Kjære lesere!

Jeg ble denne gangen utfordret av redaksjonen i Toksikologen til å komme med et innlegg på 24 timers varsel – dette sjenerøse tilbudet kunne jeg selvsagt ikke la gå fra meg.

Så har det skjedd noe revolusjonerende nytt siden sist? JA - NSFT sender i disse dager ut sitt første nyhetsbrev, og vi er nå på **Facebook!** Sjekk det ut – og kom med tilbakemeldinger.

Ellers så har blitt arrangert hele fire møter i toksikologi i fjor - som alle fikk veldig bra oppslutning! Oppildnet av den store interessen følger vi opp med et spennende vår møte over temaet: "**Årsaker til kreft**" – Sol: en positiv og/ eller negativ kilde; gener og/ eller miljø; sjekkpunkter; hormonforstyrrende stoffer og hva med "fôret"? *Torsdag 7. juni 2012, kl 14 – 16, UiO, Auditorium 3, i Kristine Bonnevis hus (Bio-bygget).*

Høsten starter (6. september) med et seminar knyttet til Poulsson-forelesningen som denne gangen går til en av Europas/ verdens mest betydningsfulle og markante toksikologer: **Professor Franz Oesch**.

Dr. Franz Oesch har vært professor på Avdeling for farmakologi og toksikologi (>30 år) og direktør for Institutt for toksikologi (20 år), Universitet i Mainz. I løpet av karrieren har han drevet med forskning innen **molekylære mekanismer for toksiske effekter** knyttet opp til kjemikalier og legemidler. Spesielt studier knyttet opp til metabolsk aktivering og detoksifisering av karsinogener til DNA-reaktive metabolitter og effekter knyttet til proliferasjonskontroll. Publikasjonslisten omfatter mer enn 700 vitenskapelige

artikler, mange i topp-tidsskriftene. Han har hatt en rekke tillitsverv i ulike vitenskapelige tidsskrift, vitenskapelige komiteer og foreninger.

Professor Franz Oesch er en "ordentlig toksikolog", som derfor også har fått sentrale ekspertoppgaver i ulike komiteer for evaluering av toksikologiske data. På denne måten har han spesielt bidratt til å vise **nødvendigheten og den praktiske nytten av studier innen mekanistisk toksikologi**. Han har mottatt en rekke nasjonale og internasjonale priser for sin fremragende forskning og imponerende "praktisk" toksikologiske arbeid. Han er en veldig spennende foredragsholder som klarer å sette nye kompliserte sammenhenger i et større perspektiv.

Så møt opp til **NSFT Poulsson Award Seminar 2012 by Prof. F. Oesch**, 6. september, 14- 16 i auditoriet på Folkehelseinstituttet (FHI). **Seminar:** "*Mechanisms in toxicology*" og **Poulsson Award Lecture:** "*Practical significance of the study of mechanisms in toxicology*".

Selv om vi begynner å få temaene til neste års vintermøte klare er det imidlertid bare å forsette å komme med innspill, ønsker og synspunkter. Det kommer alltid nye møter med nye muligheter! Har dere besøk/ forelesning av spennende samarbeidspartnere – si i fra så kan vi gjerne hjelpe til med å knytte det opp til et lite seminar.

Ha en riktig god sommer, og vel møtt til vårmøtet 7. juni og høstmøtet 6. september.

Hilsen Jørn

Jørn A. Holme

Innholdsfortegnelse

Sperm Quality: When the Soldiers Aren't Marching.....	5
<i>Av Kirsti Roksvåg, masterstudent i toksikologi ved UiO.....</i>	5
I isbjørnens rike.....	10
<i>Av Kristin Møller Gabrielsen, ph.d.-student i økotoksikologi ved NTNU.....</i>	10
NSFTs Toksikologiseksjon informerer:	17
Vedtekter for Seksjon for Toksikologi.....	19

Sperm Quality: When the Soldiers Aren't Marching

Av Kirsti Roksvåg, masterstudent i toksikologi ved UiO

Today every seventh couple has challenges getting pregnant, and although the focus has primarily been on female fertility, in half of the cases the challenges are related to the male. A huge amount of time and money is spent trying to help couples get pregnant, not acknowledging the fact that we need a deeper understanding of what we're really dealing with. So, the question becomes: should it really be so hard to reproduce?

Male reproductive health has received great attention the last decades. Increased incidence of testicular cancer and fertility problems are some of the concerns; men in industrialized countries have reduced sperm quality. Men with reduced sperm quality have a higher level of DNA damage in their spermatozoa compared to men with normal sperm quality. Even with significant DNA damage in the sperm cell, the ability to fertilize the egg cell remains. There is evidence that genetic damage in sperm may be transmitted to the offspring, but the fetus' development may be altered and early abortions can occur. In clinical trials, the probability of succeeding in assisted reproduction is reduced when the father smokes. Additionally, the risk of childhood cancer increases when the father smokes during the time of conception.

Spermatogenesis

The state of the germ cells is critical for the development of future generations; maintaining an intact DNA is essential. Spermatogenesis is a complex series of cellular changes occurring in the testis leading to the formation of sperm. This germ cell development evolves over several weeks. A spermatogonial stem cell has three

fates; self-renewal, differentiation or controlled cell death (apoptosis). It is estimated that only 25 % of the spermatogonia become mature sperm. The male germ cells undergo a multi-step process called meiosis, which first involves making another copy of the DNA to allow shuffling of the DNA to occur in the spermatocytes, followed by two cell divisions to form spermatids. The spermatids undergo substantial differentiation to become spermatozoa. In humans, this process takes approximately 64 days and starts at the onset of puberty. In mice, the spermatogenic process is complete already at 37 days after birth. On day 5 after birth, all the spermatogonial cell types are developed, and by day 8, the differentiation to spermatocytes begins. The undifferentiated spermatogonia reach their maximal numbers at day 8, which are maintained through adulthood. The testis consists of tubules with not only male germ cells but also somatic cell types (any cell other than germ cell). One somatic cell type, the Sertoli cell, provides support, protection and nutrition to the male germ cells until they become spermatozoa and detach from their support cells.

DNA damage and repair

Environmental exposures can cause genetic damage either in male germ cells in the different stages of spermatogenesis or, more seriously, in the stem cells. Ann Karin Olsen and colleagues at The Norwegian Institute of Public Health have suggested environmental exposures as one of the causes of the observed reduced male fertility. Smoking is well documented among

factors that mediate DNA damage in sperm, and also causing more abnormal sperm and increased levels of oxidative DNA lesions. Oxidative damage is normally repaired via an enzymatic pathway called base excision repair (BER). The repair pathway is initiated by specific enzymes (e.g Ogg1) that cleave the bond linking the base to its sugar, thereby excising aberrant bases from DNA. In general, the BER pathway involves the replacement of one or several specific damaged nucleotides. Another major pathway called nucleotide excision repair (NER) involves enzymes that remove a whole patch of DNA, including several nucleotides on both sides of the actual damage.

Reactive oxygen species (ROS) are either formed as byproducts of normal cellular metabolism, or by exogenous agents. A variety of drugs, irradiation and heavy metals are all examples of such exogenous agents. Oxidative stress appears when the balance between the production of ROS and the antioxidant defense in cells is disturbed. ROS are hazardous reactive molecules which can react with proteins, lipids and DNA. If ROS reacts with DNA, it can form genotoxic damage, such as 8-oxo-7,8-dihydroguanine (8-oxoG) which gives rise to mutations. Previous studies with mice revealed that after a period with oxidative stress, apoptotic spermatogonia were rare, while many late-time germ cells were found to be apoptotic. The precise reason for this observation remains to be clarified. One well-known antioxidant protecting cells for ROS is the superoxide dismutase (SOD). Celino and colleagues at the Ehime University in Japan recently demonstrated in eel that one particular SOD, Cu/Zn SOD, is strongly expressed in the spermatogonial stages but less in late-stage germ cells. Since Cu/Zn SOD is considered the primary antioxidant defense in male germ cells, a study of SOD-activity in testicular cells from

mice is currently under study in our laboratory.

Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) are examples of environmental and occupational pollutants. These are formed during the incomplete combustion of organic material such as oil, wood and tobacco. One example of PAH is benzo(a)pyrene (BaP) which is metabolized into benzo(a)pyrene-diol-epoxide (BPDE). BPDE has the potential to form bulky BPDE-DNA adducts, which means that the toxic chemical BPDE binds strongly to a part of DNA. DNA damage can be prevented by detoxification of BaP and its reactive metabolites, alternatively already made BPDE-adducts may be repaired by NER. There is a clear role for BPDE-DNA adducts in inducing mutations in both somatic cells and in germ cells. The ability of male germ cells to repair DNA damage change during spermatogenesis. During early stages, dividing germ cells are DNA repair proficient and seem to be well protected. In later stages, male germ cells lose their ability to repair their DNA and damage may not be removed until after fertilization, which involves the mother to clean up the mess caused by the father.

One major concern is the conversion of DNA damage into mutations in spermatogonial stem cells. Such mutations will persist in all sperm originating from the mutated stem cells and maintain throughout reproductive life. Olsen and colleagues have shown that BaP induces BPDE-DNA adducts in testicular cells. In some stages of spermatogenesis, these adducts were not eliminated, which results in their presence in the mature sperm. BPDE-DNA adducts have been found in sperm differentiated from BaP-exposed spermatocytes in mouse. On the other hand, sperm differentiated from BaP-exposed spermatogonial stem cells, did not contain any adducts. At this time we are not able to say whether the

absence of DNA adducts is caused by dilution of DNA adducts by frequent cell division in the stem cells or as a result of DNA repair or apoptosis.

The knowledge about DNA repair in spermatogonial stem cells is limited, and one of the key challenges has been to evolve better methods for isolating, cultivating and enriching the primary stem cells. Recent improvements create optimism for future studies, and our major aim is now to understand how the stem cells handle DNA damage and repair.

Spermatogonial stem cells – passing it on

So, how do spermatogonial stem cells deal with DNA damage? Are they resistant to the damage, with extraordinary levels of antioxidant enzymes, do they effectively repair the DNA damage, or maybe they do not repair at all – just shuffle away the damaged cells by apoptosis? DNA repair capabilities in other male germ cells than the stem cell spermatogonia, are clearly different from somatic cells. This is probably explained from the fact that meiosis and spermatogenesis are characterized by a number of changes affecting the structural and functional organization of the genome. Obviously, we need more detailed studies involving the repair capacities of spermatogonia.

Studies of cellular repair in individual cells can be done using a technique called the single cell electrophoresis method (comet assay) involving use of DNA repair enzymes that recognize and reveal specific DNA lesions. One such enzyme is the Formamidopyrimidine-DNA glycosylase (Fpg) from *Escherichia coli*. Fpg converts oxidative damage (8-oxoG) to single strand breaks, which will be detected in the comet assay. The damaged DNA migrates out of the cell during electrophoresis and depending on the amount of damage, the cell will

appear more or less like a comet in fluorescence light. The amount of DNA in the comet tail describes the amount of DNA damage in this particular cell. To measure cellular DNA repair, the level of DNA damage is measured initially after induction of DNA damage to the cells and after allowing the cells to repair their DNA. When the DNA damage is measured at intervals after exposure, the reduction in DNA damage level reflects the cell's DNA repair capacity.

Olsen and colleagues have showed that male germ cells from both rodents and humans repair DNA damages via NER very poorly. The repair of specific oxidative DNA damage (Fpg-sensitive lesions) was also measured in human and rodent male germ cells using the comet assay. Repair of these Fpg-sensitive DNA lesions was very poor in human testicular cells compared to rodent testicular cells which had efficient repair. Human testicular cells could therefore be more susceptible than rodents to environmental agents giving rise to oxidative DNA damage. Based on these findings we will perform a similar study to understand repair capacities of the spermatogonia, using wild type mice and mice with deficient repair of oxidized DNA, Ogg1-defective mice. In mammalian cells 8-oxoG is mainly repaired via BER initiated by the enzyme Ogg1. Since human male germ cells have less effective repair of oxidative damage than rodents, Ogg1-defective mice are used as a model for studying the effect on human male germ cells. Oxidative DNA lesions are introduced by exposing cells to the photoactive substance Ro 12-9786 (Ro) together with light. Ro induces oxidation of bases when activated by visible light and is used to analyze repair of oxidized DNA. The phototoxic Ro induces low numbers of single-strand breaks relative to the number of Fpg-sensitive base lesions. Therefore, unlike most other oxidative agents, it is very

useful for repair studies of oxidative base damage without major interference from other types of DNA lesions.

In mice, spermatogonial stem cells start their differentiation towards mature sperm cells at day 8 after birth. This is taken advantage of in our study where the aim is to obtain primary cell cultures enriched in stem cell spermatogonia. We harvest cells from 5-7 days old mice to obtain this particular cell type. Because of the timeline, we can conclude that all germ cells in the population are spermatogonial cells. We want to analyze the somatic and the germ cells separately, to understand the repair characteristics of each cell type and to identify possible differences. After a step involving enzymatic digestion of testicular tissue to obtain single testicular cells we attempt to separate somatic cells from germ cells. Somatic cells adhere to the protein lectin in cell dishes whereas the male germ cells loosely adhere to the somatic cells. Then, the germ cells may be isolated from the lectin-coated dishes before detaching the somatic cells. The intermediate filament vimentin is only expressed in somatic cells, and is used to identify somatic (vimentin-positive) and germ (vimentin-negative) cells. By using the combination of staining

DNA and vimentin, we can estimate the amount of somatic cells present in the cell suspension before and after the lectin-selection of spermatogonial cells. The spermatogonial stem cells are now clearly not within their normal environment, which is likely to affect their biological functions. If repair of DNA damage in spermatogonial cells appears to be slow in this experimental setup, we cannot conclude that this is the case for spermatogonial cells within the living tissue. DNA repair is probably more effective in real life, where the germ cells maintain their intimate relationship with the Sertoli cells.

Even in a perfect cell environment, there is no doubt that something can easily go wrong during the hundreds of steps towards a viable sperm cell. We have to rely on our defense systems, including DNA repair, to fix things when something do goes wrong, also in the incidences when some of these defense systems are overloaded. So, should it really be so hard to pass on our genes? Apparently, yes. But with more knowledge, we can definitely make it easier for those who struggle. In the meantime, keep away from smoking and eat your daily portions of fruits and vegetables.

References/further reading

Celino FT, Yamaguchi S, Miura C, Ohta T, Tozawa Y, et al. (2011) "Tolerance of Spermatogonia to Oxidative Stress Is Due to High Levels of Zn and Cu/Zn Superoxide Dismutase". *PLoS ONE* 6(2)

[Drumond AL](#), [Meistrich ML](#), [Chiarini-Garcia H](#).(2011). "Spermatogonial morphology and kinetics during testis development in mice: a high-resolution light microscopy approach." *Reproduction*.142(1):145-55.

[Hermo L](#), [Pelletier RM](#), [Cyr DG](#), [Smith CE](#). (2010). "Surfing the wave, cycle, life history, and genes/proteins expressed by testicular germ cells. Part 1: background to spermatogenesis, spermatogonia, and spermatocytes." *Microsc Res Tech*. 73(4):241-78.

[Jansen J](#), Olsen AK, [Wiger R](#), [Naegeli H](#), [de Boer P](#), [van Der Hoeven F](#), [Holme JA](#), [Brunborg G](#), [Mullenders L](#). (2001). "Nucleotide excision repair in rat male germ cells: low level of repair in intact cells contrasts with high dual incision activity in vitro." *Nucleic Acids Res*. 29(8):1791-800.

Lee, K. M., Ward, M. H., Han, S., Ahn, H. S., Kang, H. J., Choi, H. S., Shin, H. Y., Koo, H. H., Seo, J. J., Choi, J. E., Ahn, Y. O. and Kang, D. (2009). "Paternal smoking, genetic polymorphisms in CYP1A1 and childhood leukemia risk." *Leuk Res* 33(2): 250-258.

Olsen AK, [Bjørntuft H](#), [Wiger R](#), [Holme J](#), [Seeberg E](#), [Bjørås M](#), [Brunborg G](#). (2001). "Highly efficient base excision repair (BER) in human and rat male germ cells" *Nucl. Acids Res*. 29(8): 1781-1790

Olsen, A. K., Duale, N., BJORAS, M., Larsen, C. T., Wiger, R., Holme, J. A., Seeberg, E. C. and Brunborg, G. (2003) "Limited repair of 8-hydroxy-7,8-dihydroguanine residues in human testicular cells." *Nucleic Acids Res* 31(4): 1351-1363.

Olsen, A. K., Lindeman, B., Wiger, R., Duale, N. and Brunborg, G. (2005). "How do male germ cells handle DNA damage?" *Toxicology and Applied Pharmacology* 207(2 SUPPL.).

Olsen, A. K., Andreassen, A., Singh, R., Wiger, R., Duale, N., Farmer, P. B. and Brunborg, G. (2010). "Environmental exposure of the mouse germ line: DNA adducts in spermatozoa and formation of de novo mutations during spermatogenesis." *PLoS One* 5(6): e11349.

Paul, C., Teng, S and Saunders, P.T.K. (2009). "A Single, Mild, Transient Scrotal Heat Stress Causes Hypoxia and Oxidative Stress in Mouse Testes, Which Induces Germ Cell Death" *Biol Reprod*. 80(5): 913-919.

Sipinen, V., Laubenthal, J., Baumgartner, A., Cemeli, E., Linschooten, J. O., Godschalk, R. W., Van Schooten, F. J., Anderson, D. and Brunborg, G. (2010). "In vitro evaluation of baseline and induced DNA damage in human sperm exposed to benzo[a]pyrene or its metabolite benzo[a]pyrene-7,8-diol-9,10-epoxide, using the comet assay." *Mutagenesis* 25(4): 417-425.

Verhofstad, N., van Oostrom, C.T.M., van Benthem, J., van Schooten, F.J., van Steeg, H., Godschalk, R.W.L. (2010). "DNA Adduct Kinetics in Reproductive Tissues of DNA Repair Proficient and Deficient Male Mice After Oral Exposure to Benzo(a)pyrene." *Environmental and Molecular Mutagenesis* 51: 123-129.

Zitzmann, M., Rolf, C., Nordhoff, V., Schröder, G., Rickert-Föhning, M., Gassner, P., Behre, H. M., Greb, R. R., Kiesel, L. and Nieschlag, E. (2003). "Male smokers have a decreased success rate for in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection." *Fertility and Sterility* 79(Supplement 3): 1550-1554.

I isbjørnens rike

Av Kristin Møller Gabrielsen, ph.d.-student i økotoksikologi ved NTNU

I februar 2011 og 2012 reiste et internasjonalt forskningsteam til Grønlands østkyst på jakt etter blodferske isbjørnprøver.

Telefonen ringer og alt blir stille. Vi holder pusten uten å merke det. Så kommer beskjeden vi har ventet på. Det har blitt skutt ikke én, men to isbjørner, og fangerne er på vei hit til oss med dem. Vi hiver på oss det andre, tredje og fjerde isolerende laget med ullundertøy og fleece, deretter hopper vi i varmedressene som henger klar i reneste brannmann Sam-stil, hodelyktene plasseres oppå skinnluene, og kassene med skjærebrett og skalpeller lastes opp på snøscooter-sleden. Det er tid for å høste isbjørnprøver.

Dette scenarioet avspiller seg på Grønland februar 2011. Nærmere bestemt på østkysten, i en nedlagt skolebygning i den lille fraflyttede bebyggelsen Kap Tobin beliggende seks kilometer unna byen Scoresbysund (eller Ittoqqortoormiit, for de rundt 500 lokalt talende). Skolebygningen er for anledningen omgjort til feltstasjon for en dansk-ledet internasjonal forskningsekspedisjon med et ambisiøst mål om å ta blodferske prøver fra nylig felt isbjørn gjennom prosjektet Aurorae. Årsaken: Studere effekter av langtransportert antropogen forurensning på verdens største landlevende rovdyr.



Artikkelforfatter Kristin Møller Gabrielsen er ph.d.-student ved Norges Tekniske Naturvitenskapelige Universitet (NTNU) og studerer effekter av miljøgifter på thyroïdhormonsystemer hos arktiske dyr.

Foto: Gro Dehli Villanger.



Feltstasjonen Aurorae, den nedlagte skolebygningen i Kap Tobin, med det grønlandske flagget heist.

Foto: Gro Dehli Villanger.

Samarbeid mellom grønlandske fangere og forskere

Isbjørnen på østkysten av Grønland har nemlig hundrevis (om ikke tusenvis) av kjemikalier i blodet sitt. Mange av disse er kjemikalier som mennesker har syntetisert, produsert, brukt og deretter kastet, for det meste i områder tusenvis av kilometer unna Grønland. At en rekke kjemiske stoffer, noen syntetisert for å være både giftige og persistente slik som ulike pesticider (eksempelvis DDT), andre industrikjemikalier som viste seg å ha uheldige toksiske tilleggsvirkninger (slik som PCB), blir transportert med vær og vind helt opp til arktiske områder har vært kjent helt siden 1960-70-tallet. Fra da av ble et økende antall forbindelser detektert i miljøet, inkludert arktiske områder og etter hvert også i arktisk dyreliv, i takt med at fagfeltet økotoksikologi ble etablert: Studiet av hvordan fremmedstoffer og miljøgifter spres i og påvirker naturen. Som ph.d.-student i biologi, retning økotoksikologi, ved Norges Tekniske Naturvitenskapelige Universitet (NTNU), fikk jeg av min veileder professor Bjørn Munro Jenssen anledning til å være med forskningsleder professor Rune Dietz og hans ekspedisjon opp til



Scoresbysund (Ittoqqortoormiit) ligger ved Scoresby Sund, som regnes for å være verdens største fjordsystem.

Byen huser rundt 500 innbyggere.

Foto: Kristin Møller Gabrielsen.

Øst-Grønland både februar 2011 og 2012. Sist gang opp hadde jeg også med meg masterstudent Julie Stene Krokstad fra NTNU. Feltarbeidet deltok jeg i med håp om at prøvene kunne være en del av mitt doktorgradsprosjekt, som kort fortalt dreier seg om å studere effekten av persistente organiske forbindelser (POPs), inkludert deres metabolitter, på thyroïdormon-systemet hos arktiske marine dyrearter.

Og det er nettopp spørsmålet om hvordan antropogen forurensning påvirker isbjørnen som gjør at vi, et team fra ulike institusjoner i henholdsvis Danmark, Norge, Canada og USA, denne februardagen i 2011 står og haler i et tau for å få de to isbjørnene, en hannbjørn og ei binne, opp fra vannet og inn på land i den lille havna rett ned fra feltstasjonen vår. På grunn av den isfrie fjorden dette året har fangerne brakt isbjørnene til oss med båt fra der de ble skutt. En fordel for oss som får tilgang til prøvene våre raskere, men en ulempe for både dyrelivet og innbyggerne som livnærer seg på og av isen. Danske forskere med professor Rune Dietz og veterinær Christian Sonne i spissen ved det som tidligere het Danmarks Miljøundersøkelse (DMU), nå tilhørende under Universitetet i Århus, har samarbeidet med fangerne her i Scoresbysund siden tidlig 1980-tallet for å studere forurensningsnivåene i arktisk fauna, derav også isbjørn. Samarbeidet er i

den forstand at fangerne har blitt instruert til å ta prøver av dyr som er felt uten at forskerne selv er til stede. Dette kan gjennomføres fordi Grønland er ett av få områder hvor det praktiseres lovlig kvotejakt på isbjørn. I Scoresbysundområdet var det i 2011 en kvote på 35 dyr, noe som tilsvarer 25 prosent av all isbjørnjakt på hele Grønland, og kun binne som går sammen med unger er fredet. Det er bare fulltids-fangere som får anledning til å delta på isbjørnjakten som starter 1. januar og varer helt fram til kvoten er fylt. Isbjørnjakt er uten tvil den store manndomsprøven og foregår tradisjonelt sett med hundeslede, selv om endringer i klima også muliggjør jakt fra båt i isfrie sesonger, som i 2011.

To isbjørner i ett kaldt og mørkt smekk

Nytt av 2011 var imidlertid at forskerne ville ha enda ferskere prøver enn det de tidligere fikk tilsendt fra fangerne. De siste årene har en rekke nye metoder blitt tatt i bruk for å studere biologiske organismers respons på forurensning, helt nede på gen-, protein- og metabolitnivå. Disse metodene krever enkelt og kort sagt ferskere og til og med levende vev som ikke har blitt utsatt for nevneverdig nedbryting, som blant annet kan oppnås ved å fryse prøvene direkte (helst innen minutter) i flytende nitrogen, som med en temperatur på minus 196 grader fører til en "snap-freezing" av vevet. Men for å gjøre dette trenger man altså så ferskt vev som mulig.

Så når isbjørnene er vel oppe på land blir det hastverk. Mens vi holder på ankommer de fem siste feltdeltakerne i 2011-ekspedisjonen, og de får litt av en velkomstscene der vi står midt blant de to isbjørnene og tar prøver. Vi prioriterer den isbjørnen som er skutt sist for å få ferskest mulig prøver. Blant de viktigste prøvene er de som skal puttes på flytende nitrogen:

små vevsbiter på to til fem gram av alt fra muskler og lever til små binyrer og skjoldbruskkjertler, pakket i aluminiumsfolie. I tillegg skal det fylles utallige rør med blod som skal spinnes ned på vårt provisoriske feltlaboratorium, samt høstes levende celler fra milten. Totalt skal det tas rundt 200 prøver fra den første isbjørnen. Alt av utstyr er ferdigmerket på forhånd gjennom (veldige) lange og sene kveldstimer for å spare tid under prøvetakingen, samt at kulda gjør alt av merkepenner ubrukelige uansett. Utendørs i kulda blir likevel alt annerledes enn vi har sett for oss mentalt tidligere. Sola har også gått ned, og i mørket med kun hodelykter på merkes kulda så utrolig mye sterkere. Vi får heldigvis hjelp fra våre med-tilreisende, dokumentarfilmskaperne fra Wind Fall films, kjent fra serien "Inside Nature's Giants". De setter flomlyset (og kameraene) på oss, og sammen med adrenalin som pumper får vi tatt alle prøvene våre i løpet av de mørke ettermiddagstimerne.



Over: Ekspedisjonsleder Rune Dietz tar mål av isbjørnen i samarbeid med fangerne.
Under: Nærbilde av prøvetaking av lever og nyre fra isbjørn. Foto: Robert J. Letcher.



Masterstudent Julie Stene Krokstad fra NTNU spinner ned blodprøver på laboratoriet. Foto: Milton Levin.

Bear before breakfast

Livet på feltstasjonen fungerer godt. Til tross for at vi er der i februar, den kaldeste måneden, er vi godt kledd for temperaturene som dette året ikke kryper altfor langt ned på gradestokken. Vi får likevel kjenne litt på ekte arktisk vær da en liten snøstorm gjør oss innesperret noen dager og splitter teamet mellom byen og feltstasjonen. Her må man pent tilpasse seg været, og det er ikke annet å gjøre enn å vente på at det går over. Men vi har mat og vann nok i skapene, så det er ingen nød. Og snart er stormen over og det mektige is- og snølandskapet åpenbarer seg igjen. Et par dager senere ringer fangertelefonen på ny, denne gangen mens vi alle fortsatt ligger og slumrer i soveposene våre. Fangerne er tidlig ute for å speide etter isbjørn, og denne gangen har de fått treff. En ny isbjørn har blitt skutt, og det er bare å hive seg i klærne og atter en gang sette fart mot havna hvor vi tok prøvene våre sist. Det blir en BBB – "bear before breakfast". Med to prøvetakinger allerede i boks har vi denne gangen mer ro over arbeidet. I nydelig vintervær får vi tatt prøver av enda en hannbjørn, denne gangen er ungbjørn på rundt 300 kg. Det er likevel en underlig følelse man sitter igjen med, i dagslys så mye tydeligere enn sist gang i mørket. Vi jobber effektivt, og fangerne er ivrige på å få med seg skinnen og kjøttet hjem. Så i løpet av en snau halvtime er den mange hundre kilos store hannbjørnen borte. Et

sammenrullet skinn, kjøtt i plastsekker og mange, mange små aluminumsinnpakkede biter og rør med prøver er det som er igjen av det store rovdyret. Det er mektige inntrykk.



I Scoresbysound henger isbjørnskinne til tork.
Foto: Kristin Møller Gabrielsen.



Prøvetaking av isbjørn-lever og -nyre. Vi har laget en provisorisk arbeidsbenk på en båt som ligger opp ned på havna like ved feltstasjonen. Foto: Milton Levin.

Arktis: et studieområde for forurensning

Det er mange grunner til at Arktis er et spesielt interessant studieområde når det gjelder forurensningsstudier. Det har ingen særlige lokale kilder til forurensningen, så man får studert langtransporten av og persistensen til kjemikalier. Det marine næringsnett består av mange ledd, men artsdiversiteten er lav. Det betyr at særlig lipofile kjemikalier som bioakkumuleres videre kan biomagnifiseres til høye nivå i topp-predatorene, hvor isbjørn representerer et femte trofisk nivå. Fett –

hvor mange lipofile kjemikalier lagres - er en viktig isolasjon- og energikilde i et klima som består av ekstrem variasjon i temperatur og mattilgang, noe som krever spesielle og finjusterte fysiologiske tilpasninger hos de artene som lever der. I tillegg regnes Arktis som et område med stor egenverdi som man ønsker å bevare i så upåvirket og ren tilstand som mulig.

En del studier har likevel funnet at dyrelivet i Arktis, spesielt topp-predatorer, har til dels høye nivåer av miljøgifter, som blant annet re-distribueres under perioder med lite mattilgang og fasting. Studier har også funnet at ulike persistente organiske forbindelser ser ut til å påvirke thyroidehormon-balansen negativt i ulike arter, inkludert isbjørn. Thyroidehormon er en fellesbetegnelse på ulike strukturkjemiske varianter av et jodert hormon som produseres i skjoldbruskkjertelen (*thyroidea*) hos pattedyr. Størstedelen av produksjonen i skjoldbruskkjertelen er tyroksin (T4), som blir transportert i blodet bundet til ulike transportproteiner og deretter deiodert i vev som lever og nyre til triiodothyronine (T3) som er det biologisk aktive hormonet. Når thyroidehormonene ikke lenger behøves blir de brutt ned av ulike enzymssystem som videre deioderer og konjugerer hormonene, slik at de til slutt skilles ut via galle og feces.

Hva er så thyroidehormoner viktige for? Det korte svaret kan grovt sett være: Alt. Thyroidehormoner har mange viktige biologiske funksjoner. Utvikling, termoregulering og metabolisme er tre viktige stikkord. Alle pattedyr blir født hyperthyroide, altså med svært høy konsentrasjon av thyroidehormoner, som så har blitt vist å avta uker og måneder etter fødsel. Thyroidehormonene er så viktig for riktig utvikling av hjerne- og nervesystem i den pre- og postnatale fasen at alle nyfødte barn i Norge testes for medfødt hypotyreose

(for lav thyroïd hormon-produksjon). Hvis dette får gå ubehandlet hos nyfødte vil det resultere i forsinket eller manglende utvikling, karakterisert av redusert vekst og psykisk utviklingshemming med påfølgende lav intelligens. I tillegg til utvikling av hjerne- og nervesystem er thyroïd hormonene også involvert i differensiering av omtrent alle celler i organismer, de er involvert i energiomsetningen i organismer og viktige for varmeproduksjon, og dermed temperaturregulering. Hvis miljøgifter viser seg å forstyrre enten produksjon, transport, aktivitet og eller nedbrytning av thyroïd hormoner, kan det derfor få betydning for organismene.



Over: Vi fikk oppleve fantastisk *Aurorae borealis* flere kvelder under ekspedisjonene.

Under: Hundeslede i solnedgang med fjellene på Kap Brewster i bakgrunnen. Fortsatt foregår det meste av isbjørnjakt med hundeslede.

Foto: Kristin Møller Gabrielsen.

Den som venter på noe godt...

Hvilke konsekvenser dette kan ha for isbjørnen på Øst-Grønland, det er det ikke lett å svare på. Men isbjørnen er en intelligent art, som er avhengig av å lære seg jaktteknikker for å skaffe mat, samt evnen til å tilpasse det som antakelig blir et skiftende miljø med tanke på framtidige klimaendringer som kan gi endringer i habitat og mattilgang. Med nye prøver, som også inkluderer ferske organprøver, håper vi å få enda flere svar på hvordan og i hvor stor grad forurensning påvirker isbjørnen.

Men feltlivets veier er uransakelige. Man kan ikke bestille isbjørnprøver på bestemte datoer viste det seg. Feltperioden i 2011 bød på totalt fire isbjørner de første to ukene, før det ble en lang periode med venting og så plutselig – fem isbjørner på de to siste dagene av oppholdet. Det ble hektiske og opplevelsesrike to dager for de forskerne som var igjen den siste delen av perioden. De fikk nemlig også oppleve at ei binne med to unger kom noen hundre meter unna og betraktet prøvetaking av en nylig felt isbjørn ikke langt fra byen Scoresbysund. Totalt ble det likevel ni isbjørner, et tall som var langt høyere enn de hadde håpet på. I 2012 var vi derfor ved freidig mot, men feltperioden på tre uker gikk sakte mot slutten uten snurten av isbjørnprøver. I stedet hadde vi riktignok fått tatt prøver av ringsel og moskusokse, men de eneste bjørnene vi fikk se var binna med to unger vi hadde selskap av ute på isen utenfor stuevinduet vårt. Men vi klager ikke på synet av mor på seljakt stirrende ned et pustehull i timesvis og ungene som lekte og badet i det iskalde vannet langs iskanten. Et fantastisk feltopphold – til tross for ingen isbjørn – gikk mot slutten. Trodde vi. For kl. 04.30 natt til avreisedagen, med innsjekkingen kl. 07.00 hvor det første helikopteret letter kl. 08.00, ringer fangertelefonene på nytt. Det har blitt skutt

isbjørn. Vil vi ta prøver? Noe utstyr og varme klær har blitt pakket ned, men vi gjør oss klare. Folk i byen blir vekket og lageret med utstyret vårt låses opp. Til og med gatelysene slås på for vår skyld! Ute er det stjerneklart, men mildt, og gjestehuset hvor vi har tilbragt siste natt før avreise blir gjort

om til midlertidig feltstasjon. Og når det første helikopteret letter kl. 08.00 er det fullt av adrenalinpumpende, glade forskere.

Så ble det isbjørn på oss i år også – til slutt.



Venstre: Kl 04.30 natten før avreise i 2012 får vi tilgang til en hannbjørn skutt like ved husveggen til fanger Ababa Hammeken som holdt til ute i Kap Tobin.

Høyre: Hektisk aktivitet i nattmørket for å sikre alle prøvene før avreise.

Foto: Abdi Hedayat.



Siste del av ekspedisjonen i 2011 fikk oppleve ei binne med to unger på nært hold mens de tok de siste prøvene inne i byen. Trioen gikk nysgjerrige fram og tilbake på isen på trygg avstand fra sledehundene som hylte mot dem inne fra land.

Foto: Rune Dietz.

For videre lesing:

Rune Dietz sin blogg fra Øst-Grønland: <http://www.dmu.dk/nyheder/blogsfradmu/>

Kristins egen blogg: <http://stumblingintoscience.wordpress.com/>

Noe nylig publisert litteratur om miljøgifter i Arktis og thyroidhormoner:

Bechshøft, T.Ø., Sonne, C., Dietz, R., Born, E.W., Muir, D.C.G., Letcher, R.J., Novak, M.A., Henchey, E., Meyer, J.S., Jenssen, B.M., Villanger, G.D., 2012. Associations between complex OHC mixtures and thyroid and cortisol hormone levels in East Greenland polar bears. *Environmental research* 116, 26-35.

Dietz, R., Bossi, R., Riget, F., Sonne, C., Born, E., 2008. Increasing perfluoroalkyl contaminants in East Greenland polar bears (*Ursus maritimus*): A new toxic threat to the arctic bears. *Environmental science & technology* 42, 2701-2707.

Gabrielsen, K.M., Villanger, G.D., Lie, E., Karimi, M., Lydersen, C., Kovacs, K.M., Jenssen, B.M., 2011. Levels and patterns of hydroxylated polychlorinated biphenyls (OH-PCBs) and their associations with thyroid hormones in hooded seal (*Cystophora cristata*) mother-pup pairs. *Aquatic Toxicology* 105, 482-491.

Letcher, R., Bustnes, J., Dietz, R., Jenssen, B., Jorgensen, E., Sonne, C., Verreault, J., Vijayan, M., Gabrielsen, G., 2010. Exposure and effects assessment of persistent organohalogen contaminants in arctic wildlife and fish. *The Science of the total environment* 408, 2995-3043.

Sonne, C., 2010. Health effects from long-range transported contaminants in arctic top predators: An integrated review based on studies of polar bears and relevant model species. *Environment international* 36, 461-491.

Villanger, G.D., Jenssen, B.M., Fjeldberg, R.R., Letcher, R.J., Muir, D.C.G., Kirkegaard, M., Sonne, C., Dietz, R., 2011. Exposure to mixtures of organohalogen contaminants and associative interactions with thyroid hormones in East Greenland polar bears (*Ursus maritimus*). *Environment international* 37, 694-708.

NSFTs Toksikologiseksjon informerer:

*Toksikologiseksjonen i NSFT inviterer
til vårmøte (åpent for alle)*

NSFT- symposium: Årsaker til kreft

Tid & sted: torsdag 7. juni 2012, kl 14 – 16.00
UiO, Kristine Bonnevis hus (Biologibygningen), Auditorium 3

Ordstyrer: Steinar Øvrebø (Statens Arbeidsmiljøinstitutt)

Foredrag:

Solstråler beskytter og fører til kreft: Skal vi velge solseng eller solkrem?
Johan Moan, Radiumhospitalet (40 min)

Gener og miljø: ulik mottaglighet for kreft.
Shan Zienolddiny, Statens Arbeidsmiljøinstitutt (20 min)

DNA-skade sjekkpunkter og kreft.
Randi G. Syljuåsen, Radiumhospitalet (20 min)

Økningen i testikkelkreft – spiller hormonforstyrrende stoffer en rolle?
Tom Grotmol, Kreftregisteret (20 min)

Tarmsvulster hos laksefisk i oppdrett: miljøkemikalier eller økt bruk av
vegetabilier i foret?
Ole B. Dale, Veterinærinstituttet (20 min)

I redaksjonen:

Hildegunn Dahl
hildegunn.dahl@fhi.no

Camilla Svendsen
camilla_s80@hotmail.com

David Eidsvoll
david.eidsvoll@gmail.com

Paulien Mulder
paulien.mulder@mattilsynet.no

Styret Toksikologiseksjonen:

Leder: Jørn A. Holme
jorn.holme@fhi.no

Styremedlemmer:

Helge Johnsen

Oddvar Myhre

Tor Fredrik Holt

Christine Instanes

Solveig Aamodt

Heidi Uppstad

Varamedlemmer:

Åse Krøkje
Ase.Krokje@bio.ntnu.no

Anders Goksøyr
anders.goksoyr@mbi.uib.no

Hege Stubberud

Vedtekter for Seksjon for Toksikologi

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

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

§3. Styret for seksjonen skal totalt bestå av 6 hovedmedlemmer og 3 varamedlemmer. De 6 hovedmedlemmene skal inkludere formann, sekretær, økonomiansvarlig og 3 styremedlemmer. Styremedlemmene velges normalt for en periode av 2 år, og det er ikke ønskelig at mere enn halvparten av styret stiller til valg samtidig. Styret bør reflektere medlemsmassen, og skal fortrinnsvis bestå av representanter med både økotoksikologisk og humantoksikologisk bakgrunn. Videre bør både undervisningsmiljøene, forskningsmiljøene og forvaltningsinstitusjonene være representert i styret. Varamedlemmene har møterett på alle styremøter. Styret er beslutningsdyktig når alle hovedmedlemmer er innkalt og minst 2/3 har møtt opp. Styret utpeker sin representant til styret i NSFT.

De tre vararepresentantene skal tiltre på møter dersom ordinære medlemmer melder forfall.

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

Tidspunkt for årsmøte fastsettes av styret, og medlemmene varsles senest 1 mnd. før fastsatt dato. Styret setter frist for når forslag til årsmøtet må være styret i hende. Innkallingen sendes fra styret senest 14 dager før årsmøtet.

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

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

§6. "Toksikologen" skal ha minst 4 redaksjonsmedlemmer. Redaksjonsmedlemmene bør fortrinnsvis sitte i to år før gjenvalg. "Toksikologen" bør komme ut to ganger per semester. Foreningens vedtekter og aktiviteter i styret skal gjengis i "Toksikologen".

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