

# Toksikologen



Foto: Mariell Negård

# Redaksjonens røst

Vi er alle godt i gang med 2016 og har lagt bak oss et flott vintermøte på Beitostølen med mange interessante foredrag. Mange hadde også stor glede av gå på ski eller gå en tur i det fine været. I denne utgaven er det inkludert et referat av vintermøtet samt årsberetningen for 2015 og referat av årsmøtet som ble holdt på vintermøtet.

I forbindelse med Vintermøtet fikk vi også en ny leder for Seksjon for toksikologi. Hubert Dirven fra Folkehelseinstituttet (FHI) har tatt over etter Shanbeh (Shan) Zienolddiny (STAMI). Vi i redaksjonen vil gjerne takke Shan for godt lederskap og ønske Hubert velkommen! For at vi alle skal bli bedre kjent med Hubert har vi inkludert et intervju.

Tradisjonen tro har vi også med et intervju i "intervjustafetten" og forskjellige artikler. Denne gangen har vi intervjuet Tore Havellen som fikk "intervjustafetten" av Espen Mariussen i forrige nummer. Han jobber som

rådgiver ved Oslo Universitetssykehus. Vi har tre artikler å friste med i dette nummeret; Kristin B. Gutzkow og medforfattere fra Folkehelseinstituttet (FHI) har skrevet om the early life human exposome (HELIX) prosjektet, Bergitte P. Olderbø fra Nordisk institutt for odontologiske materialer (NIOM) har skrevet om masteroppgaven sin som hun tok ved FHI med tittelen "effekter av di-n-butyl phthalate (DBP) på THP-1 deriverte makrofager" og vi har en artikkel om luftforurensing med fokus på dieseleksospartikler (DEP) fra Bendik Brinchmann (FHI).

Vi kan også nevne at Vår møtet har fått datoen 25. mai kl. 12-16 og vil finne sted ved Folkehelseinstituttet. Tema er NFR program Miljøpåvirkning og helse: Program with a big impact.

Takk til dere alle sammen for intervju og artikler!

Vennlig hilsen



Mariell Negård, redaktør

# Innholdsfortegnelse

Redaksjonen informerer.....	4
Intervju med Hubert Dirven: Ny leder for Seksjon for toksikologi.....	5
Intervju med Tore Havellen .....	7
Vintermøtet 2016 .....	9
Artikler .....	14
Kristin B. Gutzkow: HELIX the early life human exposome .....	14
Bergitte P. Olderbø: Effekter av di-n-butyl phthalate (DBP) på THP-1 deriverte makrofager .....	18
Bendik Brinchmann: Luftforurensing – en giftig cocktail .....	22
NSFTs Toksikologiseksjon informerer .....	25
Årsberetning 2015 - Seksjon for toksikologi .....	25
Referat fra Årsmøtet i Seksjon for toksikologi, NSFT, Beitostølen 30/01-2016.....	30
Redaksjonen og styret.....	32
Vedtekter for Seksjon for toksikologi.....	33

# Redaksjonen informerer

## **Vårmøte**

Årets Vårmøte går av stabelen onsdag 25.mai kl. 12-16 på Folkehelseinstituttet.

Temaet for symposiet vil være NFR programmet Miljøovervåking og helse: Program with a big impact.

Det vil bli panel diskusjon om hvordan vi finansierer toksikologisk forskning i framtiden.

Program blir lagt ut på NSFT hjemmesider i april.

## **EUROTOX 2016**

EUROTOX 2016 arrangeres i Istanbul, Tyrkia 4.-7. september.

## **36th International Congress of the European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists**

24 to 27 May 2016

Madrid, Spain at the NH Collection Madrid Eurobuilding Hotel

## **19th International Congress on In Vitro Toxicology– French Society of Toxicology, ESTIV & SPTC Joint Congress**

October 17–20, 2016

Juan-les-Pins, France

## **The XIV International Congress of Toxicology (ICTXIV)**

October 2–6, 2016

Merida, Mexico

## **6th Euro Toxicology and Applied Pharmacology Congress**

October 24-26, 2016

Rome, Italy

# Ny leder for SEKSJON for TOKSIKOLOGI

Avdelingsdirektør, Avdeling for Human toksikologi og risikovurdering, Folkehelseinstituttet.



**1. Gratulerer som ny leder av toks-seksjonen! Kan du gi en liten oppsummering av bakgrunnen din (les: også litt generelt) som gjør at du har havnet i vervet som toks-leder hos NSFT?**

Jeg studerte biologi og kjemi i Nederland og jobbet mer enn 30 måneder på lab med forskjellige toksikologi prosjekter under mastergradsutdanningen. Videre jobbet jeg med et doktorgradsprosjekt rund phthalater og peroxisome prolifererende substanser. Jeg tok også en del kurs i toksikologi for å bli Europeisk Registrert Toksikolog (ERT). Etterpå var jeg post-doc på et prosjekt rund metabolisme av cytostatika. Jeg har alltid ønsket å jobbe en periode utenfor Nederland og begynte derfor i 1994 som toksikolog i Nycomed Imaging. Etter hvert ble jeg mer og mer trukket inn i prosjektarbeid som preklinisk representant. Har jobbet en del år som prosjektdirektør i legemiddelutvikling i store og små bedrifter. Jeg begynte i 2013 som avdelingsdirektør for avdelingen Mat, Vann og Kosmetikk ved Folkehelseinstituttet. Etter omorganisering ved Folkehelseinstituttet i 2016

skal jeg lede en avdeling for human toksikologi og risiko/farevurderingen. Navnet til denne avdelingen er ikke helt spikret. Flott at jeg kan være 100 % tilbake i toksikologi feltet siden det skjer så utrolig mye spennende i dette feltet for tiden.

**2. Er det noe spesielt som har motivert deg til akkurat dette vervet? Og har du noen spesielle visjoner eller ideer for NSFTs seksjon for toksikologi fremover, under din ledelse?**

Unge mennesker som vil jobbe i dette område må ha et godt utdanningstilbud og de må kunne finne spennende forskningsprosjekter. Det er viktig at de bygger et nettverk og at de kan jobbe på forskjellige laboratorier/universiteter. ERT registreringen må bli mer attraktiv. Jeg har stor tro på mer nordisk og internasjonalt samarbeid og håper at vi sammen med resten av NSFT kan organisere interessante vinter-, vår- og høstmøter.

**3. Hvilke aktuelle forskningsprosjekter jobber du/avdelingen med om dagen?**

Folkehelseinstituttet har det største humane toksikologi miljøet i Norge og det skjer mye spennende forskning. Kunnskapen blir brukt i risikovurdering og råd til myndigheter. Avdelingen har dyktige forskere som jobber med immunotoksikologi og allergi. Vi er i gang med å etablere en hud absorpsjon modell og vi er med i to store EU prosjekter. Spesielt så er jeg direkte involvert i Euromix prosjektet som jobber med utvikling av nye risikovurderingsmetoder for blandinger av stoffer.

**4. Som leder av toksseksjonen har du kanskje noen meninger om dagens toksikologiutdanning og tilbud i Norge?**

Tilbudet i Norge er ikke stort og nå rapporteres det om press fra instituttets ledelse om å kutte i tilbudet. Litt merkelig at alle universiteter

prioritere økotoksikologi og ingen satser på human toksikologi. Utdannet humane toksikologer har gode jobb muligheter. Viktig at biologer, medisinerer, kjemikere og farmakologen får en introduksjon i feltet og at det finnes gode mastergradskurs. Mange bruker toksikologisk kunnskap og vi må ha et godt utdanningstilbud. Folkehelseinstituttet og NSFT stiller gjerne opp med gode forelesere.

**5. Hubert Dirven i et nøtteskall; hvordan vil folk som kjenner deg beskrive deg med noen få ord?**

Personlig er jeg interessert i det meste, men i jobb sammenheng er jeg opptatt av å samarbeide, prioritere, levere og ha det gøy.

**6. Hva liker du å holde på med på fritiden?**

Jeg liker å sykle og spille volleyball. Er glad i bøker og filmer. Jeg samler jukebokser og 45 rpm singler. Om dere har noen singler liggende er det bare å ta kontakt!



## Intervju med Tore Havellen

Rådgiver ved Oslo Universitetssykehus

### **1. Hva var det som fikk deg til å peile inn mot akkurat toksikologi som fagfelt?**

Tilfeldigheter. Hadde ikke noen klar idé om hva jeg skulle gjøre.

### **2. Hvordan er en typisk arbeidsdag for deg?**

En typisk arbeidsdag på Oslo universitetssykehus starter med en kopp kaffe og noen passiarer i gangen. Deretter tar man en titt på eventuelle e-poster og prøver å besvare disse. Det kan være at man i løpet av dagen er innom et møte og eller er ute på befarings for å få litt innblikk i hverdagen på sykehusene. I forbindelse med nybygging/ombygging er det relativt mange som lurer på temaer som angår kjemikalier og arbeidsmiljø. Innimellom slike aktiviteter tar man seg tid til å sjekke opp noen fagartikler. En annen oppgave som er fyllstoff i hverdagen er å holde stoffkartoteket vedlike. Stoffkartoteket er vårt viktigste verktøy innen kjemikaliesikkerhet, farlig avfall og arbeid med substitusjon.

### **3. I jobben din er du opptatt av å finne bærekraftige løsninger for Oslo universitetssykehus – blant annet i forbindelse med avfallshåndtering av kjemikalier. Kan du fortelle om noen av utfordringene en står ovenfor for å oppnå en «grønn» helsesektor?**

Innenfor temaet farlig avfall er filosofien at jo lettere det er for de ansatte å bli kvitt farlig avfall jo mer får vi inn. Utfordringene vi har innen et grønt skifte i sykehussektoren er at man kan komplisere arbeidsoppgavene og da skal det litt mer argumentasjon for å få det innført. Arbeidet vårt i disse dager innen grønn kjemi er å få samlet og tilgjengeliggjort informasjon om produkter og kjemikalier slik at det skal bli lettere å kunne jobbe med substitusjon. Planen nå er at hvis noen kommer på en god idé på f.eks. Sørlandet sykehus så kan de legge det inn i stoffkartoteket også vil det være tilgjengelig for alle ansatte i Helse Sør-øst. Dette vil også bli et verktøy for innkjøperne i sykehuspartner.

**4. Og hvilke områder innenfor toksikologisk forskning synes du det er viktig å prioritere?**

Innenfor toksikologisk forskning må man jobbe videre med å finne ut hvordan nye stoffer påvirker oss og miljøet.

**5. Har du noen tips til spirende toksikologer som skal stake ut en fremtidig karriere?**

Når det gjelder fremtiden innen toksikologi så vil den alltid være der. Det er derfor viktig å finne ut hva det er man liker å drive med fordi jobber med fagfeltet toksikologi er ganske varierte. Man må bare passe seg for ikke å begynner å tulle med støy, inneklima og psykososialt arbeidsmiljø hvis man begynner med HMS.

**6. Hva liker du å sysle med i fritiden, når jobben er unnagjort?**

Når arbeidsdagen er omme er det to barn og to hunder som krever sitt. Det blir derfor mye turer i skog og mark. Av andre hobbyer jeg har må det vel være å telle opp et eller annet og lage en graf av det som kan publiseres på Facebook.

**7. Til slutt, hvem vil du sende intervjustafettpinnen videre til?**

Jeg er litt usikker på hvem som bør være den neste, men kanskje noen som jobber hos fylkesmannen eller en annen tilsynsmyndighet.



# Vintermøtet 2016

I år var det 120 deltakere påmeldt til vintermøtet ved Radisson Blu Resort på Beitostølen, klare for en hyggelig helg med mange interessante foredrag, god mat, mingling med hyggelige folk og skiturer. NSFT – leder Jørn A. Holme ønsket alle velkommen og meddelte at årets vintermøtet kan friste med 25 inviterte foredragsholdere, 17 frie foredragsholdere og 32 posterframvisninger. Felles for både toksikologi og farmakologi var fellessymposiene modellering og epigenetikk, utdeling av publikasjonsprisene med tilhørende foredrag, beitoforesning og nordisk symposium, hvor de to sistnevnte var BCTP sponset. Årets toksikologisesjoner hadde temaene "Fra individ til populasjon til økosystem" og "Virkning av plastikkforurensning på helse og miljø." Og likeledes ved farmakologi sesjonene var temaene "Immunmodulering ved kreftterapi" og "Klassifisering av bivirkninger." I tillegg ble det holdt årsmøter og en samlet generalforsamling for å oppsummere året som er forbi og kort kartlegge det nye.

## **Felles symposier**

### Modellering

Torsdagen etter velkomsten hoppet vi rett inn i første felles symposium, modellering. Her fikk vi høre på foredrag fra Anders Åsberg (OUS), Ine S. Rusten (SLV), Trine Husøy (FHI) og Knut E. Tollefsen (NIVA).

Modellering er et viktig verktøy i både farmakologi og toksikologi. Anders Åsberg (Oslo Universitetssykehus) og Ine Skottheim Rusten (Statens legemiddelverk) holdt foredrag om bruken av modellering i forbindelse med legemidler enten som en modell for individuell dosering eller i utvikling av nye legemidler. Trine Husøy fra Folkehelseinstituttet foreleste om PBPK (Physiologically based pharmacokinetic) modelleringer i risikovurderinger. Som er en

matematisk modell for å predikere absorpsjon, distribusjon, metabolisering og ekskresjon i kroppen av forskjellige kjemiske substanser, både syntetiske og naturlige. Hun brukte Bisfenol A som et eksempel fra hennes arbeid. Den siste foredragsholderen innen modellering var Knut Erik Tollefsen fra NIVA med et foredrag om Adverse Outcome Pathways.

### Epigenetikk

Etter en fredags morgen med ski og gåturer samlet vi i beitohallen for dagens foredrag med felles symposiet, epigenetikk, med Robert Lyle (OUS/UiO) og Peter Aleström (NMBU). Epigenetikk er studiet av arvelige endringer i genuttrykket eller cellulær fenotype forårsaket av andre mekanismer enn endringer i DNA sekvensen. Dette kan da f.eks. være DNA metylering eller histone modifikasjoner. Robert Lyle holdt et foredrag om epigenetikken i helse

og sykdom med eksempel på bruk av paracetamol under svangerskap og sammenheng med ADHD hos barnet. Det neste og siste foredraget om epigenetikk var om epigenomet med zebrafisken som modell av Peter Aleström. zebrafisken egner seg som modell for vertebrater fordi det blant annet er mulig med automatic high throughput screening, zebrafish embryo acute toxicity test er etablert og zebrafisk og menneske deler 70% av genene. Mekanismene for DNA metylering, histone modifikasjoner og ikke-kodende RNA er høyt konservert blant virveldyr.

### Beitoforelesning og Nordic Symposium

De siste felles foredragene var Beitoforelesning og Nordic Symposium, sponset av Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology (BCPT.)

Årets beitoforelesningen fikk vi av Lydiane Agier fra INSERM Frankrike som jobber med HELIX prosjektet. Human early life exposome (HELIX) er et europeisk forskningssamarbeid hvor målet er å inkludere eksponeringsvurderinger og biomarkør metoder for å karakterisere eksponering tidlig i livet og gjennom barnets liv for flere miljøfaktorer og knytte disse til "omics" biomarkører og barnets helseutfall. Eksposomet er definert som totalen av menneskets miljøeksponering fra begynnelsen av livet. En helhetlig framgangsmåte kan hjelpe med å bedre forstå sykdommenes årsaker med et ønske om å indentifisere mulige "cocktail" effekter mellom eksponeringer. Men i forbindelse med eksponeringsvurderinger kommer det fram flere utfordringer som f.eks. innsatsen det

krever fra frivillige å være med i noe så omfattende, målefeil og eksponering vurderes ved forskjellige årsaksnivåer.

Foredragsholderne ved Nordic symposium var Jes Olesen (Rigshospitalet Glostrup, Danmark), Jens Carlsson (Universitetet i Uppsala, Sverige) og Håkan Wallin (Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø, Danmark). Jes Olesen holdt et foredrag om migrene. Migrene deles inn i to grupper; med eller uten aura. Han fortalte om de forskjellige gruppene med legemidler som brukes og om de er akutt behandlende eller forebyggende. Migrene har en 50% arvelighet. Neste foredragsholder, Jens Carlsson, fortalte om strukturbasert oppdagelser av G protein coupled receptors (GPCRs) ligander og deres muligheter og begrensinger. Som eksempel viste strukturer for nye ligander for A<sub>2A</sub> adenosin reseptor som er et mål for Parkinsons sykdom (antagonist) og iskemi (agonist). Håkan Wallin fortalte om nanotoksikologi og nanomaterialer. Han tok opp problemet med at mange kjemikalier har lite med data for toksikologiske effekter og det er dårlig med risikovurderinger. For nanomaterialene er det spesielt et problem at interaksjoner og effekter av solide materialer er lite forstått.

### **Toksikologisesjoner**

Torsdagens toksikologi sesjon gikk under temaet "fra individ til populasjon til økosystem." To av foredragsholderne hadde meldt frafall så da stilte Ketil Hylland og Daniel Hitchcock sporty opp med sine foredrag fra frie foredrag sesjonen. Persistent organic pollutants (POPs) er resistente mot

nedbrytning i naturen, de bioakkumulerer og har et stort potensiale til å reise langt i atmosfæren. Disse stoffene lagres i fettvev og finnes i brystmelk pga. deres lipofile natur. Vi fikk høre om eksponering av POPs i blandinger med bruk av eksperimentelle modeller fra Erik Ropstad. Hvor de ser på to "virkelige" blandinger av POPs *in vivo* og *in vitro*. Daniel Hitchcock fortalte om reproduksjonsstrategier i seler og om dette påvirker deres forurensingsnivå. Seler har store fettlagre hvor det også lagres POPs, under reproduksjon kan hunnene velge å lagre energi på forhånd eller spise underveis. Dette påvirker hvor mye forurensing selungen får overført fra moren. Ketil Hylland fortalte om PAHer. Vi kan mye om noen få av disse og tankegangen har vært at de andre må ha samme virkningsmekanismer. som ikke har fått like stor oppmerksomhet. Alkylerte PAHer og heterosykliske forbindelser er to grupper som har fått lite oppmerksomhet. De er begge tilstede i betydelige mengder i miljøet og det er behov for kunnskap om effektene av disse på miljøet og blandinger av PAHer.

På lørdag fikk vi høre om plastikkens påvirkning på miljø og helse. Mikroplast har fått mye søkelys i media i disse tider. Plastikk produksjonen øker og mye er engangsprodukter og mye av restavfallet havner i havet via blant annet avløpsvann. Samt stoffene vi tilsetter platen for å gi den forskjellige egenskaper har en påvirkning på vår helse og miljøet. Kevin Thomas fortalte om mikroplast i marine miljøer. Mikroplast er plastpartikler mindre enn 5mm. De kan være primær eller sekundær (fragmentering av større plast). Tettheten er viktig, det som

synker har lengre nedbrytningstid, noe plast generelt har. Også viktig er tilsetningsstoffene som platen lekker ut og de stoffene den kan ta opp fra miljøet. Med sin mikro størrelse kan mye havne i magen til marine dyr. Anette Bølling fortalte om ftalater i sammenheng med astma. Dette er plastmykere, men kan også finnes i personlig hygiene artikler som såpe, shampoo og lotion. Eksponeringen foregår via dermal, inhalering og fordøyelse. Epidemiologi studiene viser en link mellom ftalater og astma, men det mangler eksperimentelle bevis. Ofte er det behov for konsentrasjoner i forsøk som ikke gjenspeiler de epidemiologiske studiene. Kenneth Strømmen fortalte også om ftalater, men i sammenheng med premature spedbarn. Disse barna får forskjellige rør med mat og oksygen hvor platen inneholder ftalater. De så på sammenhengen med ftalater og fødselsvekt, blodforgiftning og bronkopulmonal dysplasi.

### **Frie foredrag**

Fredag ettermiddag var vi samlet for frie foredrag hvor det var et bredt spekter av temaer. Zebrafisken var veldig populær ved årets vintermøte, i tillegg til det inviterte foredraget var det her to frie foredrag, et om hvordan sekvensvariasjoner i pxx påvirker nukleære reseptorer (Roger Lille-Langøy/Odd Andre Karlsen, UiB) og et annet om hvordan metoden påvirker dose responsen (Thomas Fraser, NMBU). Line M. Karlsøen holdt et foredrag om Conoscede som er et prosjekt mellom Romania og Norge, for å heve den romenske kompetansen innen regulatorisk toksikologi. Det var også et interessant

foredrag om bilpleieprodukter (Merete Grung, UiO/NIVA) hvor mange av de forskjellige kjemikaliene i produktene er registrert i SVHC (substances of very high concern) lista til ECHA, prioritetslisten til miljødirektoratet og vannforeskriften. Luftforurensing er et het tema om dagen og Bendik C. Brinchmann (FHI) holdt et foredrag om dieseleksospartikler og inflammasjonsrespons. (*Han har skrevet en av artiklene denne gang med samme tema.*) HELIX prosjektet ble også presentert av Lydiane under Beitoforelesningen, men her så fortalte Kristine B. Gutzkow (FHI) også om det norske bidraget hvor MoBa faller innenfor (*Kristine har også forfattet en artikkel om HELIX til denne utgaven*). Det var også et foredrag om dentale materialer. Bergitte Olderbrø (NIOM) fortalte om dental monomeren HEMA som kan være involvert i oksidativ stress. Reaktive oksygen spesier ROS formasjon viser seg å være involvert ved at HEMA påvirker intracellulære nivåer av glutation som er viktig i beskyttelsen mot oksidativ stress (*Bergitte er også artikkelforfatter i denne utgaven.*)

### **Publikasjonspris**

Under lørdagens felles symposier ble det utdelt for andre gang NSFT's pris for beste publikasjon i henholdsvis toksikologi og farmakologi. *"Formålet med prisen er å hedre gode publikasjoner, og de respektive fagmiljøene de springer ut fra, innen farmakologi og toksikologi."* Vinnerne for prisen 2015 ble Anita Solhaug (Veterinærinstituttet) og Kjetil W. Andressen (UiO) for artiklene "The mycotoxin alternariol

induces DNA damage and modify macrophage phenotype and inflammatory responses" og "The atypical antipsychotics clozapine and olanzapine promote down-regulation and display functional selectivity at human 5-HT7 receptors."



Fra venstre: Kjetil Wessel Andressen (vinner publikasjonspris i farmakologi), Ida Robertsen (NSFT's priskomite farmakologi), Shan Zienolddiny (leder, toksikologiseksjonen) og Anita Solhaug (vinner publikasjonspris i toksikologi).

Foto: Sara Bremer.

### **Vandrepokaler**

Det ble også utdelt vandrepokaler for frie foredrag og postere i toksikologi og farmakologi.

#### **Frie foredrag:**

Farmakologi: Ole Kristian Forstrønen Thu (NTNU) "Effect of commercial *Rhodiola rosea* on CYP enzyme activity in humans."

Toksikologi: Thomas Fraser (NMBU) "How methodology influences the dose response in a larval zebrafish motility assay."

Postere:

Farmakologi: Leung Ming Yu (UiO) "Utvikling av en farmakokinetisk populasjonsmodell for levertransplanterte pasienter som bruker det immundepende legemidlet mykofenolat."

Toksikologi: Pål A. Magnusson (FHI)

"Proinflammatory responses in lungs of rats exposed to emissions from 1. and 2. generation biodiesel fuels."

Redaksjonen ønsker å gratulere og ønsker alle lykke til videre!



## HELIX-The Human Early Life Exposome

Kristine Bjerve Gutzkow, Cathrine Thomsen, Berit Granum, Gunn Marit Aasvang og Helle Margrete Meltzer. Folkehelseinstituttet.

I det EU-finansierte forskningsprosjektet HELIX (The Human Early-Life Exposome)

samarbeider vi med flere land i Europa for:

1) å karakterisere eksponeringen av multiple miljøfaktorer som barn har vært utsatt for ved å benytte nye metoder for eksponeringsberegninger og biomarkøranalyser og 2) på denne måten beskrive eksposomet til barna i tidlig alder og assosiere dette med ulike helseutfall hos barn.

Et økende antall helseproblemer hos barn kan knyttes til ulike miljøpåvirkninger.

Miljøfaktorene vi studerer er forurensninger fra maten vi spiser, lufta vi puster inn eller produkter vi påfører huden. I tillegg kan eksponering for støy og UV-stråling også påvirke oss. Disse miljøpåvirkningene utsettes vi alle for, men spedbarn og barn er spesielt sårbare. I tillegg utsettes barn for en rekke fremmedstoffer også i mors mage, en sårbar periode i barnets utvikling. Vi begynner å få kunnskap om hvordan enkeltfaktorer i miljøet kan påvirke barns helse, men vi vet fremdeles for lite om betydningen av flere miljøfaktorer sammen.

Et viktig mål i HELIX er å forstå hvordan disse miljøfaktorene sammen kan påvirke barnas helse og utvikling. På samme måte som genomics og andre 'omics'-felt ønsker man å

benytte en holistisk tilnærming for å beskrive eksponering og forstå den totale eksponeringen et menneske er utsatt for, helt fra unnfangelse og gjennom hele livet. Eksposom-ideen var det Chris Wild (Wild et al, 2005) som først lanserte og ordene 'exposome' eller 'exposomics' er ofte brukt etter dette. Andre initiativer i tillegg til HELIX for å måle eller modellere eksposomet er EXPOsOMICS og HEALS i Europa og det Amerikanske prosjektet HERCULES.

Hovedkoordinator for HELIX er Martine Vrijheid som jobber på CREAL i Barcelona. Hun har dratt i gang dette ambisiøse prosjektet der etablerte humane kohorter benyttes og nye skal etableres (se Figur 1 for studiedesign). De seks landene (med tilhørende kohort) som er involvert er England (BiB), Frankrike (EDEN), Spania (INMA), Litauen (KANC), Hellas (RHEA) og Norge (MoBa-Mor og barn studien). Prosjektet startet i januar 2013 og varer frem til juni 2017.

I denne perioden skal det etableres en overordnet europeisk kohort på 32 000 mor-barn par der utendørseksponeringen skal beregnes basert på eksponeringsmodeller og spørreskjemaer fra eksisterende data. Her bidrar Norge og MoBa med en betydelig andel. Det totale eksposomet, der vi ser på eksponering- og omics biomarkører sammen

med kosthold og utendørs eksponering, vil bli beregnet for et utvalg på 1200 mor-barn par. I tillegg analyseres variasjonen i individuell eksponering i paneler av både gravide (150) og barn (150), der hyppig innsamling av biologiske prøver og datamateriale er foretatt.

Fra norsk side er det etablert to subkohorter i forbindelse med HELIX:

Området for smittevern, miljø og helse på Folkehelseinstituttet (FHI) er betydelig involvert i HELIX, og vi har ved hjelp av HELIX-midler etablert en underkohort til MoBa som heter Barn og miljø på 291 barn som inngår i HELIX-kohorten på 1200 barn (figur 1).

**I Barn og miljø (Norge har rekruttert 291 barn, 1200 totalt i prosjektet):**

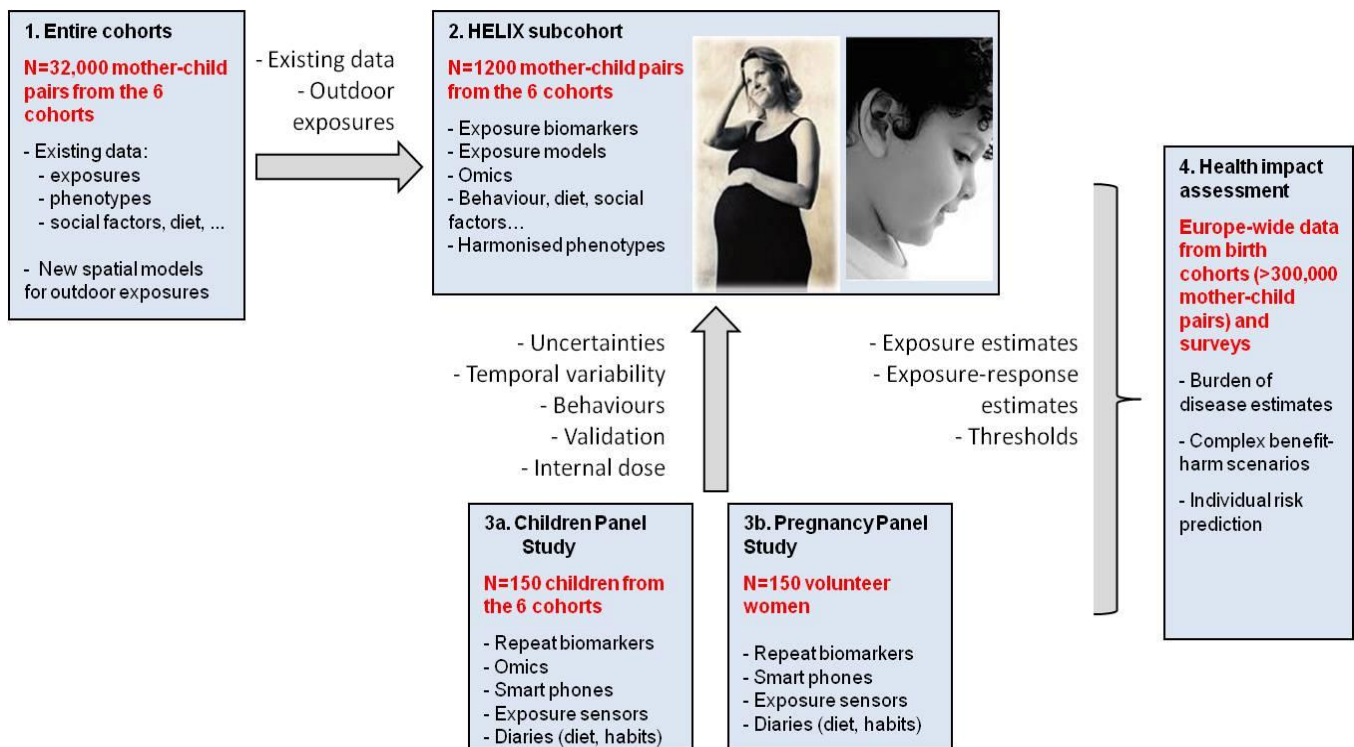
- Kartlegges faktorer i miljøet til 7-9 år gamle barn; blant annet luftkvalitet, støynivå, tilgang til natur og parker
- Kartlegges maten barna spiser og drikker samt hvor fysisk aktive barna er
- Måles ulike miljøforurensinger og metabolitter i blod og urin
- Analyseres genekspressjon og epigenetikk og hvordan den påvirkes av ulike eksponeringer
- Ser vi på sammenhengen mellom miljøpåvirkning og ulike helsemål som overvekt, lungefunksjon og barnets nevrologiske utvikling

I tillegg har vi etablert en kohort på 60 gravide kvinner som heter Gravid og miljø og som er en del av HELIX-panelstudien (figur 1). Et viktig formål med panelstudien er å se på variasjonen i eksponering for ulike

miljøkjemikalier gjennom døgnet og i løpet av en uke.

**I Gravid og Miljø (Norge har med 60 gravide kvinner av 150 totalt):**

- Følges de gravide opp i en uke i andre og tredje trimester
- Undersøkes eksponeringen for en rekke miljøkjemikalier, luftforurensning, støy og UV-stråling
- Benyttes GPS-monitor for å beregne utendørs eksponering for luftforurensning
- Analyseres inneluften hjemme hos de gravide
- Samles blod- og urinprøver for å se på døgn- og ukevariasjon av miljøforurensninger under to ulike perioder av svangerskapet
- Skrives det dagbok for å dokumentere hva de spiser, hvor aktive de er og hvor de beveger seg i løpet av ukene som undersøkes



Figur 2: Studiedesign i HELIX

På avdeling for kilder og risiko (FHI) har vi gode analyselaboratorier for å måle både persistente og ikke-persistente miljøkemikalier. Dette er Norges ansvar i HELIX og innebærer å analysere blod og urin til hele HELIX-kohorten på 1200 barn og deres mødre samt panelstudiene på 150 barn og gravide der flere prøver av hvert individ er samlet inn. Dette har vært et omfattende arbeid, men spennende resultater er underveis.

Den molekylære signaturen vil så bli assosiert med miljøeksponeringen (både utendørs- og innendørseksponeringen) ved å analysere metabolitter, proteiner, miRNA, transkripter og DNA metylering. Disse dataene skal så bli integrert og koblet til helseutfallene beskrevet over.

Hva ønsker HELIX å oppnå?

- Beskrive barnets eksposom og analysere sammenhenger mellom eksposomet og ulike helseutfall
- Redusere usikkerhet knyttet til eksponeringsberegninger
- Bedre kunnskap om hva som bestemmer en persons eksposom
- Bedre kunnskap om hvilke virkninger eksposomet har på barns helse

Med HELIX vil vi også få gode og sammenlignbare målinger av ulike miljøforurensninger i blodet til europeiske barn. HELIX er det første prosjektet som studerer eksposomet til barn i den europeiske befolkningen i tillegg til å relatere dette til *omics*-markører og barnets helseisiko. Et særskilt ønske er å kunne identifisere felles mekanistiske signalveier for å redusere



usikkerheter i risikoanalyser, spesielt for det ufødte barnet. Dette må selvsagt suppleres med mer mekanistiske studier både *in vitro* og *in vivo*, hvilket kan bidra til en bedre kausal forståelse for de assosiasjonene man finner i epidemiologiske studier.

Det er mange ulike europeiske forskningsgrupper involvert i dette prosjektet, og det vil komme mye spennende resultater og interessante publikasjoner fra HELIX fremover. En mer detaljert introduksjon til HELIX-prosjektet kan leses i artiklene til Martine Vrijheid (Vrijheid et al., 2014) og Oliver Robinson (Robinson O and Vrijheid M, 2015) samt hjemmesiden til HELIX (<http://www.projecthelix.eu/>).

#### Referanser

*Robinson O and Vrijheid M, 2015.* The Pregnancy Exposome. *Curr Envir Health Rep.* 2:204-213.

*Vrijheid M et al. 2014.* The Human Early-Life Exposome (HELIX): Project Rationale and Design. *Environ Health Perspect*; Volume 122, Issue 6:535-544.

*Wild CP. 2005.* Complementing the genome with an "exposome": the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14(8):1847-1850.

# Effekter av di-n-butyl phthalate (DBP) på THP-1 deriverte makrofager

Bergitte Pearl Olderbø

Tidligere masterstudent ved Avdeling for luftforurensing og støy,  
Folkehelseinstituttet, Oslo

## Bakgrunn

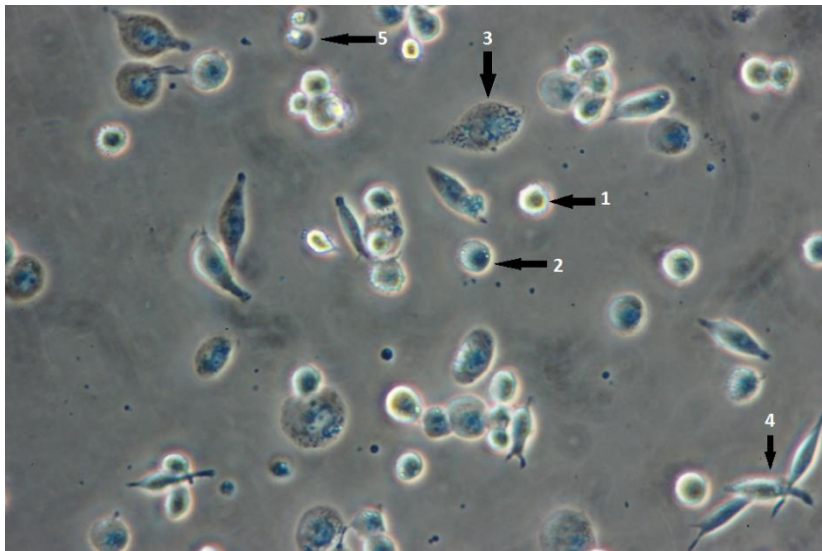
Den økte forekomsten av astmatiske- og allergiske sykdommer og det faktumet at voksne og barn tilbringer mesteparten av hverdagen inne har ført til mer fokus på inneklimaet. Ftalater, som for eksempel finnes i gulv/vegger og diverse plastprodukter, har blitt en mulig synder ved utvikling og forverring av disse sykdommene.

## Ftalater

Ftalater er kjemikalier som blir brukt som mykgjørere i diverse plastprodukter som i PVC, kosmetiske produkter og i legemidler (1). De er ikke kjemisk bundet til plasten og kan dermed lekke ut til omgivelsene og blant annet havne på mat, vann, sediment og støv. Dermed blir vi eksponert via mage-tarmkanalen, lunger og hud. Mat var regnet som den viktigste kilden til eksponering, men luft bidrar også til betydelige mengder ftalat i kroppen (2). Barn er i tillegg vesentlig eksponert for ftalater fra plastleker som de suger eller tygger på. Ftalater blir delt inn etter molekylvekt og de mest vanlige er di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP), di-n-butyl

phthalate (DBP) og butylbenzyl phthalate (BBP). Flere epidemiologiske studier har foreslått en assosiasjon mellom forskjellige ftalater og luftveisplager, ved måling av ftalat nivåer i urin. Noen ftalater kan i tillegg til luftveisplager gi reproduksjonsskader. Myndighetene har satt inn flere tiltak for å redusere utslipp og bruk av de mest skadelige ftalatene, som blant annet forbud i leketøy og kosmetikk.

I denne masteroppgaven (3) studerte vi effektene av eksponering for DBP, hvor de viktigste eksponeringskildene er ftalatet i luften og mat og drikke. I *in vitro* studien ble THP-1 celler, som er en human monocytt cellelinje, brukt som modellsystem. De vokser normalt i suspensjon, men ved behandling med phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) differensieres de til makrofag-lignende celler som fester seg til overflaten.



**Figur 1.** Behandling med PMA av THP-1 celler i 48 timer differensierer cellene mot makrofager. Lysmikroskop bilde med de forskjellige klassene av celler basert på morfologi. Foto: Bergitte Pearl Olderbø.

### Akselerert PMA-indusert differensiering

Ved behandling av PMA, ble det observert forskjellige morfologiske klasser av THP-1 celler, inndelt fra 1-5 (Figur 1).

Dette var celler med alt fra monocytt utseende (klasse 1) til makrofager med "stekt egg" morfologi (klasse 3), i tillegg til makrofager med en "banan" form (klasse 4). Eksponering for 20 – 80  $\mu\text{M}$  DBP i 24 timer med påfølgende behandling med PMA i 24 eller 48 timer økte antallet av delvis differensierte (klasse 2) og "stekt egg" makrofager i forhold til ueksponerte celler. Dermed kan det tyde på at DBP forbehandling akselererte en PMA-indusert differensiering mot makrofager. Vi ville videre undersøke om de observerte morfologiske forandringene kunne være assosiert med endringer i overflatemarkører på cellene knyttet til makrofagegenskaper.

### Økt uttrykk av CD36

Uttrykket av forskjellige overflatemarkører ble undersøkt ved flow cytometry som er en teknikk for kvantitativ analyse av fysiske og

kjemiske egenskaper til enkeltpartikler (4).

Eksponering for DBP i 24 timer med påfølgende inkubasjon med PMA i 48 timer økte uttrykket av CD36 med rundt 60 % i forhold til kontroll. Dette tyder på at forandring i morfologi kan være assosiert med endret CD36 mønster.

CD36 er klasse B scavenger reseptorer som er viktige i gjenkjenning av oksiderte fosfolipider og lipoproteiner i fagocytter, i tillegg til internalisering av apoptotiske celler. Studier har vist at oppregulering av CD36 kan være involvert i aktivering av peroksisom proliferator aktivert reseptorer gamma (PPAR $\beta/\gamma$ ) (5). PPAR $\gamma$  er viktige ligand-aktiverte transkripsjonsregulatorer involvert i forskjellige cellulære prosesser som lipid metabolisme, proliferering og differensiering, i tillegg til regulatorer av inflammasjon (6). PPAR $\gamma$  er foreslått av andre studier som en mulig mekanisme for virkningene av noen typer ftalater, men de er lite studert i forhold til DBP i lunge.

Effektene av DBP eksponering på immunsystemet ble videre undersøkt ved å se på cytokinfrigjøring og syntese henholdsvis ved enzym-linket immunosorbent assay (ELISA) og ved real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction (real-time RT-PCR).

### **Frigjøring og syntese av cytokiner**

Makrofager frigjør cytokiner ved eksponering for fremmede patogener og diverse xenobiotiske stoffer. Dette bidrar blant annet til å rekruttere flere immunceller og det oppstår en inflammasjon for å kjempe mot disse fremmede stoffene. Eksponering for DBP alene ga en moderat cytokinfrigjøring av tumor nekrose faktor alfa ( $TNF\alpha$ ) og interleukin-1 beta ( $IL-1\beta$ ). Disse er henholdsvis viktige i regulering av immunresponser og som mediator i inflammasjon responser, involvert i proliferasjon og differensiering. Videre ble cellene enten bare primet eller både primet og utfordret med diverse Toll-like reseptorer (TLR) for å gi en kraftigere og mer realistisk immunrespons.

#### *Priming av THP-1 celler*

Priming av cellene i 3 timer før eksponering med TLR lipopolysakkarid (LPS) eller Zymosan økte  $TNF\alpha$  og  $IL-1\beta$  cytokinfrigjøringen ytterligere. LPS er en komponent i celleveggen til Gram negative bakterier, mens Zymosan er en polysakkarid i celleveggen til en type sopp. Bakterier og sopp er i luften vi puster inn og dermed også i lungene, derfor ble THP-1 cellene primet med disse TLR-ligandene som en modell for en pågående lav inflammasjon og for å gi et mer realistisk eksponeringssystem. DBP eksponering økte i

tilllegg syntesen av de samme cytokinene, noe som samsvarer med frigjøringen.

#### *Utfordring av THP-1 celler*

Cellene ble først primet og deretter eksponert for DBP og til slutt utfordret med en høyere dose med TLR- ligander, for å imitere makrofager i en akutt infeksjon situasjon. Eksponering for DBP minket syntesen for begge cytokinene, men bare  $TNF\alpha$  viste en redusert utskillelse. Grunnen til at DBP eksponering reduserte syntesen, men ikke utskillelsen av  $IL-1\beta$  skyldes at dette cytokinet foreligger i en pro-form som direkte kan skilles ut (7). Disse funnene tyder på at DBP hemmer cytokinsyntese og virker som en antagonist ved utfordring, mens aktiverer og virker som en agonist ved priming.

### **Konklusjon**

De observerte morfologiske endringene og økningen i uttrykk av CD36 ved DBP eksponering kan føre til endret makrofag funksjonalitet. Basert på disse funnene kan en i denne sammenheng tillate seg å spekulere litt. Økt cytokinfrigjøring kan tyde på at mennesker utsatt for vedvarende DBP eksponering fra innelivsmiljøet mottar en kronisk lavgradig inflammasjon som kan føre til sykdom i lungene. Mens en minket cytokinfrigjøring, som man oppnår ved DBP eksponering etter en akutt infeksjon, kan bidra til en svekket medfødt immunrespons i lungene. Studien tyder på at DBP påvirker funksjonen til immunresponsen til makrofager. Disse funnene må imidlertid følges opp videre. Studier pågår nå for å se om en finner

tilsvarende effekter av DBP i andre modeller, og hvordan mekanismene bak disse effektene er.

Tusen takk til veiledere Anette Kocbach Bølling, Jørn A. Holme og Rune Becher, og alle andre som har hjulpet til med denne studien.

## Referanser

1. Wittassek, M. & Angerer, J. 2008. Phthalates: metabolism and exposure. *International Journal of Andrology*, 31, 131-136.
2. Weschler, C. J., Bekö, G., Koch, H. M., Salthammer, T., Schripp, T., Toftum, J. & Clausen, G. 2015. Transdermal Uptake of Diethyl Phthalate and Di(n-butyl) Phthalate Directly from Air: Experimental Verification. *Environ Health Perspect.*
3. Olderbø, B. P. 2015. Effects of di-n-butyl phthalate (DBP) on THP-1-derived macrophages. Master thesis at the University of Oslo.
4. Ormerod, M. G. 2008. *Flow Cytometry – A Basic Introduction*. Privately published.
5. Shashkin, P., Dragulev, B. & Ley, K. 2005. Macrophage differentiation to foam cells. *Current Pharmaceutical Design*, 11, 3061-3072.
6. Berger, J. & Moller, D. E. 2002. The mechanisms of action of PPARs. *Annual Review of Medicine*, 53, 409-435.
7. Burns, K., Martinon, F. & Tschopp, J. 2003. New insights into the mechanism of IL-1 beta maturation. *Current Opinion in Immunology*, 15, 26-30.

## Luftforurensing – en giftig cocktail

Bendik Brinchmann – Lege, stipendiat ved Avdeling for luftforurensing og støy, Folkehelseinstituttet.

I følge WHO kostet luftforurensing 7 millioner menneskeliv i 2012, dette tilsvarer hvert åttende dødsfall på verdensbasis. 3,7 millioner av disse dødsfallene hadde bakgrunn i utendørs luftforurensing og 80% døde på grunn av hjertekarsykdom (1). Dette er veldig store tall og ikke alle ønsker nødvendigvis å ta konsekvensen av dem; og de fokuserer derfor på usikkerheter knyttet til estimatene og ønsker sikrere kunnskap. For å finne ut av hvordan luftforurensing kan forårsake slike helseeffekter kreves det dybdegående epidemiologiske studier hvor nye molekylær-biologiske teknikker tas i bruk, kombinert med detaljerte og fokuserte eksperimentelle studier som avklarer hvilke mekanismer som er involvert. Slik informasjon er viktig for å øke forståelsen og sikkerheten i risikovurderinger basert på eksperimentelle dyre- og humane befolknings- studier. Denne type kunnskap kan også benyttes til å igangsette spesifikke tiltak for å redusere spesifikke komponenter i de viktigste forurensningskildene.

Luftforurensing er en blanding (cocktail) av kjemikalier, gasser, partikler og organisk materialer som kan være skadelige for mennesker og naturen. Dieselmotorer slipper ut store mengder fine partikler sammen med en rekke helseskadelige stoffer, og er dermed en viktig kilde til forurensningen i byene. Flere

av gassene og de organiske stoffene som slippes ut er vist å gi negative helseeffekter. Fine partikler er assosiert med økt dødelighet, samt forverring av flere sykdomstilstander. Deseleksospartikler (DEP) rapporteres å ha effekter relatert til lunge- og hjertekarsykdommer, astma/allergi og på utvikling av lungekreft. Disse partiklene pustes inn og avsettes langt nede i luftveiene hvor de kan skade vevet og gi betennelsesreaksjoner. Dessuten har slike små partikler til sammen et stort overflateareal som kan frakte med seg en mengde skadelige stoffer (spesielt PAH, og små mengder av svovel, nitrater og metaller) og proteiner (allergener) (2). Kjemikalierne på disse partiklene kan bevege seg fra lungene og over i blodbanen, her kan de påvirke cellene i karveggen(endotelet). I ph.d. prosjektet «Inflamix» ønsker vi å se nærmere på hvilke kjemikalier fra DEP som er av størst betydning for helseeffekter, samt å avklare de underliggende toksikologiske virkningsmekanismene. Prosjektet er basert på *in vitro* eksperimenter og med fokus på betennelses reaksjoner (inflammasjon) som biologisk effekt, her målt som utskillelse av cytokiner/chemokiner (IL-6 og IL-8). Vi måler imidlertid også andre utslag som økt uttrykk av gener involvert i omsetning av kroppsfrømmede stoffer (CYP1A1 og 1B1), oksidativt stress respons og stigning i

intracellulært kalsium som er en viktig «second messenger» i cellene.

En stor del av prosjektet fokuserer på endotelceller, hvor hoveddelen av eksperimentene er gjennomført i cellelinjen human microvascular endothelial cells 1 (HMEC-1), som er en godt etablert SV-40 immortalisert endotelcellelinje. Cellene har blitt eksponert for ulike grupper av organiske kjemikalier som er blitt sekvensielt ekstrahert fra DEP av typen MAPCEL, som er samlet inn fra eksosrøret fra en dieselmotor. Kjemikaliene finnes i 4 fraksjoner fra fettoppløselige til vannoppløselige; fraksjonen B6 inneholder de mest fettoppløselige mens B9 inneholder de mest vannoppløselige stoffene. Under følger noen av våre preliminnære resultater, som ble presentert ved NSFTs vintermøte 2016.

HMEC-1 ble eksponert for fraksjonene B6-B9 i to doser, 5 og 50 µg/ml, og høstet til q-PCR for måling av gene ekspresjon (mRNA) og utskilte cytokiner ved ELISA- metodikk etter henholdsvis 2 og 24 timer.

Den mest fettoppløselige fraksjonen B6 ga en stigning av CXCL8 (IL-8) m-RNA allerede etter 2 timer, B7 som også inneholder lipofile stoffer ga kraftig respons etter 24 timer. De vannoppløselige fraksjonene B8 og 9 hadde også effekt på CXCL8 etter 24 timer, men betydelig mindre markant enn de to mer lipofile fraksjonene. Vi så ingen effekter på IL-1β eller IL-6, målt med q-PCR.

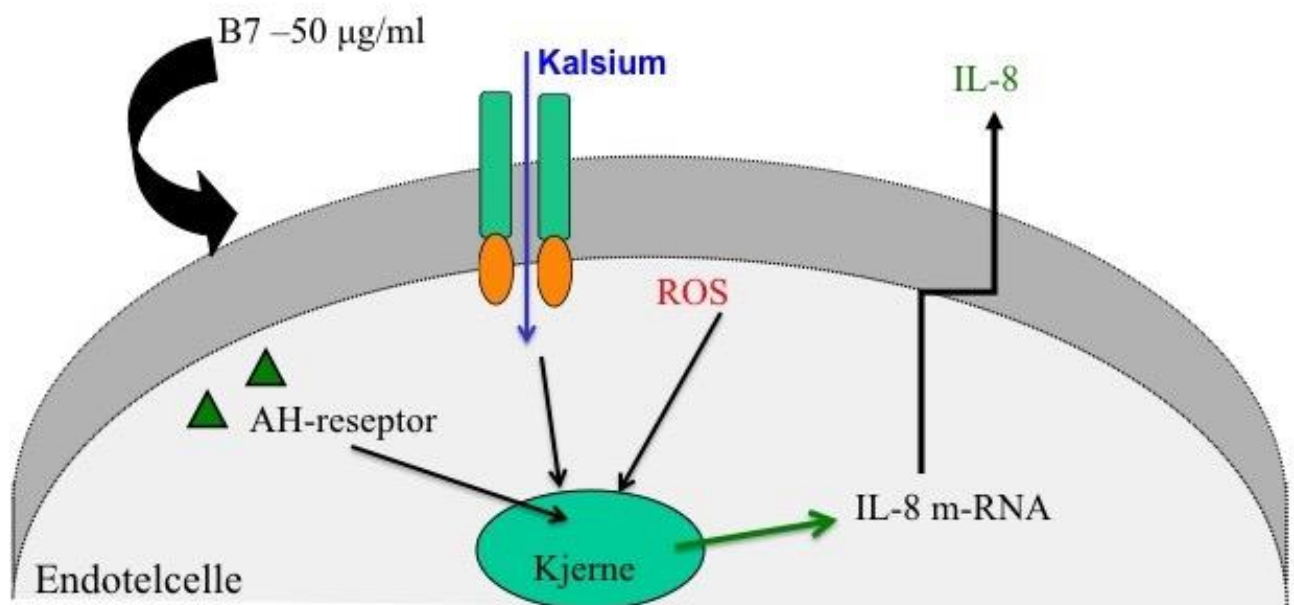
Dels for å bekrefte q-PCR resultatene, dels for å vise at de den økte gen-ekspresjonen også førte til en økt utskillelse av cytokiner i mediet ble IL-6 og CXCL8 målt med ELISA. Det var ingen effekt på IL-6, men vi så en 5 gangers

økning av CXCL8 ved eksponering for B6 og B7 med dosen 50 µg/ml i 24 timer, i fint samsvar med gen-ekspresjons resultatene. Ved samme dosen av B6 og B7 fant vi også en kraftig stigning i uttrykket av enzymet hemoksygenase -1 (HO-1), som indikerer at cellenes forsvar mot oksidativt stress var blitt aktivert. Allerede den lavest konsentrasjonen av de tre mest lipofile fraksjonene B6-B8 førte til en rask oppregulering av CYP1A1 og -1B1. Den mest hydrofile fraksjonen hadde ingen effekt på mRNA-nivå av CYP1A1, men en liten stigning ble observert for CYP1B1 ved den høyeste konsentrasjonen.

I samarbeid med arbeids- og miljø- medisinsk institutt i Rennes, gjennomførte vi målinger av intracellulært kalsium i HMEC-1, for å vurdere raske responser i cellene etter eksponering for de ulike fraksjonene.

Intracellulært kalsium holdes lavt i cellene ved homeostase, og en økning i intracellulært kalsium er ofte et uttrykk for at en celle har mottatt et signal, og blitt aktivert. Eksempelvis økes intracellulært kalsium når en muskelcelle trekker seg sammen, eller når det avgis neurotransmittere til en synapse; men en tilsvarende økning skjer også når inflammatoriske celler og epitel blir aktivert. I våre forsøk ble cellene "ladet" med den kalsium følsomme proben Fura-2, som skifter fluorescens-spekter når den binder kalsium; og deretter eksponert for de ulike diesel-ekstraktene mens de ble observert i et video-fluorescensmikroskop.

Det var igjen de to mest lipofile fraksjonene (B6 og B7) som ga effekt, vi observerte en dobling av intracellulært kalsium 60 minutter



Figur: B7 induserer IL-8 m-RNA og økt utskillelse av IL-8 protein via mekanismer som er avhengig av kalsiumkanaler i cellemembranen, AhR og reaktive oksygenforbindelser (ROS).

etter eksponering med konsentrasjonen 5 µg/ml. B6 ble også undersøkt ved 1 µg/ml, og vi observerte en 1,6 gangs økning i intracellulært kalsium allerede etter 40 minutter, som var signifikant.

For å belyse hvilke mekanismer som er i spill ved det inflammatoriske responset, eksponerte vi cellene for B7 50 µg/ml i 6 timer; med og uten anti oksidanten n-acetylcystein (NAC), aryl hydrokarbonreseptor (AhR) hemmeren CH-223191 og den bred-spekterede kalsium kanal blokkeren SKF. SKF hemmet B7-indusert IL-8m-RNA syntese marginalt (ca. 20% reduksjon). Til sammenlikning halverte CH-223191 B7-indusert IL-8, mens NAC reduserte responsen med 70%.

På bakgrunn av ovenstående antar vi at lipofile organiske kjemikalier fra dieseleksospartikler har biologiske effekter på endotelceller også

ved lave doser (1 og 5 µg/ml), målt ved økning i intracellulært kalsium og ved et økt uttrykk av CYP1A1 og 1B1. Ved høyere konsentrasjoner (50 µg/ml) induserte de to lipofile fraksjonene B6 og B7 en oksidativ stress respons (HO-1) og en markant økning i syntese og utskillelse av det proinflammatoriske cytokinet IL-8. De lipofile stoffene i denne cocktailen ser altså ut til å være de mest toksiske. Foreløpige studier på B7 fraksjonen indikerer at IL-8 induseres via mekanismer som i stor grad avhenger av ROS, men også AH-reseptoren og kalsiumkanaler i cellemembranen synes å være av betydning. Vi ønsker i de videre studiene å se nærmere på hvordan disse ulike signalveiene interagerer.

Kilder:

- (1) [www.who.int/mediacentre](http://www.who.int/mediacentre)
- (2) [www.fhi.no/artikler/?id=5230](http://www.fhi.no/artikler/?id=5230)



# NSFTs Toksikologiseksjon informerer

## Årsberetning 2015 – seksjon for toksikologi

### 1. Styrets sammensetning

Årsmøtet for toksikologiseksjonen ble avholdt på vintermøtet 29. januar 2015 på Radisson BLU Resort Beitostølen og nytt styre ble valgt.

Styrets sammensetning for toksikologiseksjonen i året 2015 har vært som følger:

Shanbeh Zienolddiny, leder (2014-2016), Trond Brattelid (2013-2016), Jan Ludvig Lyche (2014-2016), Sara Leeves (til 2016), Tim Hofer (til 2016), Gry Koller (2015-2017), Gunnar Sundstøl Eriksen (2015-2017). Vara medlem: Odd Andre Karlsen (2015-2017).

Til valgkomiteen for 2015-2016 ble det valgt: Oddvar Myhre og Ingrid Aare Daae

### 2. Styrets arbeid

Styret har i perioden avholdt 4 møter og har hatt omfattende kommunikasjon via e-post og Skype.

Styret har i perioden jobbet med:

- Organisering av seksjonens faglige virksomhet (vår-, høst- og vintermøter)
- Etablering og organisering av ny pris for beste publikasjon
- Organisering av styrets arbeid og møter
- Rekruttering av nye medlemmer
- Utgivelse av seksjonens tidsskrift "Toksikologen"
- Formidling av informasjon på NSFTs nettsider og i nyhetsbrev
- Europeisk registrert toksikolog (ERT)-registreringer

### **3. Faglig virksomhet**

#### **Vårmøter**

Vårmøtet ble foreslått å handle om miljøgiftmeldigen-NOU2010 i samarbeid med professor Ketil Hylland, UiO, Oslo. Møtet ble holdt 8. oktober 2015, auditorium 3, Helga Engs hus, Blindern, UiO.

Tema og foredragsholdere:

Innledning v/Jørn Holme, leder NSFT; Tilbakeblikk på NOU 2010:9 - Et Norge uten miljøgifter (Ketil Hylland, Universitetet i Oslo); Status for bruk og utslipp av miljøgifter i Norge (Cecilie Kristiansen, Miljødirektoratet); Norsk innsats i internasjonalt arbeid med kjemikaliereregulering (Heidi Morka, Miljødirektoratet); Miljøgifter i avløp og renseanlegg (Arne Haarr, Norsk Vann); Kvalitet og omfang på miljøgiftovervåkning (Bård Nordbø, Miljødirektoratet); Helseskadelige stoffer i miljøet – hva slags kunnskap trenger vi fra et folkehelseperspektiv? (Jan Alexander, Folkehelseinstituttet); Finansiering av miljøgiftforskning (Inger Austrem, Norges forskningsråd); Korte innlegg fra Naturvernforbundet, Bellona, Svanemerket, Forbrukerrådet med påfølgende diskusjon.

#### **Høstmøter**

Toksikologiseksjonen hadde ansvaret for tildeling av Poulsson forelesning/prisen i 2015. Styret mottok 10 nominasjoner til Poulsson medaljen. Professor Jan Alexander ble foreslått til vinner av Poulsson forelesning og medalje. Forslaget ble godkjent av hovedstyret i NSFT. Poulsson forelesningen og seminar: " toksikologi og mattrygghet" ble avholdt 4. november 2015 i auditoriet til

Veterinærinstituttet (VI), Oslo med følgende tema og foredragsholdere: Introduksjon av møtet ved

Jørn Holme leder av NSFT; utdeling av Poulssonprisen v/Shan Zienolddiny, leder av

Toksikologiseksjonen; Poulsson forelesningen "toksikologi og mattrygghet" v/ prisvinner professor Jan Alexander (FHI); Kostholdet i svangerskapet og helse, hva har vi lært av mor og barn studiene (Helle Margrete Meltzer, FHI); Stoffer i mat, mikrobiota og immunsystemet (Tor Lea, NMBU); Naturlige toksiner i maten- med hovedvekt på mykotoksiner (Gunnar S. Eriksen, VI); Miljøforurensninger i mat (Janneche Utne Skåre, FHI); Trygghet av GMO mat (Hilde-Gunn Sorteberg, NMBU/VKM).

#### **Vintermøtet 2016**

Seksjonen har aktivt deltatt i utformingen av programmet for NSFTs vintermøte.

#### **NSFT's publikasjonspris innen toksikologi for 2015**

Siden 2014 har NSFT tildelt pris for årets beste publikasjon fra norske fagmiljøer innen hhv. farmakologi og toksikologi (akseptert for publikasjon i perioden fra 1. november året før til 31. oktober

inneværende år). I 2015 bestod valgkomiteen av Wijnand Eduard (STAMI), Helge Johnsen (STAMI), Jan Ludvig Lyche (NMBU), Elise Rundén-Pran (NILU), og Johan Øvrevik (FHI). Vinner av publikasjonsprisen innen toksikologi er Anita Solhaug, veterinærinstituttet, for artikkelen "The mycotoxinalternariol induces DNA damage and modify macrophage phenotype and inflammatory responses" publisert i Toxicology Letters, Volume 239, Issue 1, , Pages 9–21.

### **Europeiskregistrerte toksikologer (ERT)-komiteen**

Registreringsordning for toksikologer: Den norske komiteen for godkjenning av Europeiskregistrerte toksikologer (ERT) har etter Vintermøtet 2015 bestått av: Anna Mehl (leder), Mattilsynet, Ås (valgt til 2017); Christine Bjørge, Miljødirektoratet, Oslo (valgt til 2016); Espen Mariussen, FFI-Forsvarets forskningsinstitutt, Kjeller (valgt til 2016); Hege Stubberud, Glencore Nikkelverk AS, Kristiansand (valgt til 2017); Birgitte Lindeman, Folkehelseinstituttet, Oslo (valgt til 2017); Åse Krøkje, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet, Trondheim (gjenvolgt til 2018); Ketil Hylland, Universitetet i Oslo, Oslo (gjenvolgt til 2018); Marie Bjørgan, Yara International ASA, Oslo (valgt til 2018) ; Elise Rundén-Pran, NILU-Norsk institutt for luftforskning, Kjeller (valgt til 2016).

Steinar Øvrebø og Hubert Dirven gikk ut av komiteén etter ferdigbehandling av søknadene som kom inn i 2014. Takk for lang og god innsats!

### **Oppsummering av ERT-komiteéns arbeid i 2015**

Komiteen mottok høsten 2014 to søknader om første gangs registrering og fem søknader om re-registrering. Søknadene ble behandlet i januar 2015. Alle søknadene ble godkjent. Komiteén har høsten 2015 mottatt seks søknader om første gangs registrering og fem søknader om re-registrering. Søknadene var oppe til behandling i ERT-komiteén januar 2016. Søknadene er i skrivende stund ikke sluttbehandlet.

Det har i år ikke vært arrangert noe nordiske ERT-workshop.

Danmark og Sverige har imidlertid fått sine egne ERT-registreringsordninger godkjent på generalforsamlingen til EUROTOX. Kroatia og Portugal har også fått registre og Ungarn ser om de kan få et også. Det har vært noe kommunikasjon om mulig samarbeid om nordisk kurs, men det har ennå ikke ført til noe konkret. Registreringskomiteén har diskutert om vi kan ha åpne lister over hvem som er registrert som ERT i Norge, eventuelt med en reservasjonsrett. Arbeidet er nå i slutfasen. Nettsidene trenger oppdatering.

ERT-komiteen v/Birgitte Lindeman deltok på ERT-komitémøtet under EUROTOX-kongressen i Porto, Portugal. Det ble diskutert om oppdatering av guidelines. Det hadde kommet inn få svar, så dette

arbeidet fortsetter over i 2016. Den norske registreringskomitéen arbeider nå med et svar som skal sendes inn i løpet av januar 2016.

Arbeidet med en europeisk standard for utdanning av risikoevaluerere i toksikologi (kursstandard) (CEN TC416) («training of risk assessors») ble lagt fram. Helge Johnsen deltar i dette arbeidet for Norsk Standard. EUROTOX arbeider fortsatt med sin oppdatering av sine registreringslister. Den norske ERT har sendt inn en oppdatert liste over de godkjente norske ERTer til EUROTOX.

### **Utgivelse av "TOKSIKOLOGEN"- Toksikologiseksjonens fagtidsskrift**

Fagbladet «Toksikologen» har blitt sendt ut (elektronisk versjon) til samtlige medlemmer i mars (nr. 1), juni (nr. 2), oktober (nr. 3) og desember (nr. 4). Lenker til bladet har også blitt publisert på NSFTs nettsider og i nyhetsbrev.

Redaksjonen i toksikologen i 2015 besto av: Paulien Mulder (avtroppende redaktør), Mariell Negård (redaktør), Malene Vågen Dimmen (avtroppende), Marte Melnes (avtroppende), Elise Skottene, Audun Storset og Ola Tilset.

### **Andre aktiviteter**

Nasjonal forskerskole i toksikologi

På årsmøtet i 2015 ble opprettelse av nasjonale forskerskoler i toksikologi diskutert. Det ble foreslått at disse må knyttes til et av universitetene. Professor Anders Goksøyr (UiB) og Professor Ketil Hylland (UiO) ville følge opp dette. Det er ikke rapportert inn noe aktiviteter i 2015.

NSFT ved TOKS har spilt inn forslag om en workshop sesjon til "EUROTOX 2017 i Bratislava". Det er også spilt inn en norsk kandidat til Eurotox Award i forbindelse med EUROTOX-2016 som skal holdes 4.-7. september i Istanbul, Tyrkia.

TOKS v/lederen deltok i EUROTOX sine "Executive" og "Business council" møter som ble holdt i forkant av EUROTOX og ved EUROTOX kongressen i Porto, Portugal. Danmark fikk sin representant valgt inn i Executive committee og fikk tilslag om å holde EUROTOX 2020 i Danmark. Norge støttet disse forslagene.

### **Regnskap**

Regnskapet for seksjonen har i 2015 vært håndtert sammen med regnskapet for NSFT som helhet. For en formell økonomisk oversikt henvises det derfor til NSFTs regnskap.

## **Medlemmer**

NSFT har 391 medlemmer (per 01.01.2016). Av disse har 149 oppgitt tilhørighet til toksikologiseksjonen og 97 medlemmer oppgitt tilhørighet til farmakologiseksjonen, og 52 medlemmer har tilhørighet til begge seksjonene. De resterende medlemmene har ikke valgt seksjonstilhørighet.

## Referat fra Årsmøtet i Seksjon for toksikologi, NSFT, Beitostølen 30/01-2016

1. Konstituering av årsmøtet
  - a. Godkjenning av møteinnkalling og dagsorden
    - Møteinnkalling og dagsorden ble godkjent.
  - b. Formannen, Shanbeh Zienolddiny ble valgt til ordstyrer og Mariell Negård som referent.
2. Årsberetning
  - a. Beretningen ble gjennomgått av formannen.
    - Kommentarer: Vårmettet NOU2010:9 – Et Norge uten miljøgifter, markedsføringen av møtet kom for sent i gang. Formidle fremtidige møter til andre enn de som automatisk får mail om møtene. Vi må diskutere hvilke kanaler vi kan bruke i framtiden. Møtene er dyre, finne muligheter for hvordan hver enkelt kan bidra. Det har vært vanlig at verts institusjoner har bidratt med servering.
3. Godkjenning av budsjett for seksjon for toksikolog
  - a. Regnskapet for seksjonen har i 2015 vært håndtert sammen med regnskapet for NSFT som helhet. For en formell økonomisk oversikt henvises det derfor til NSFTs regnskap.
4. Valg
  - a. Følgende trådte ut av styret:
    - Leder - Shanbeh Zienolddiny (2014-2016) - STAMI, Oslo
    - Trond Brattelid (2013-2016) - NIFES, Bergen
    - Jan Ludvig Lyche (2014-2016) - NMBU, Oslo
    - Sara Leeves, (gjenvolgt til 2016) - Mattilsynet, Ås
    - Tim Hofer, (gjenvolgt til 2016) - FHI, Oslo

Nytt styre:

  - Leder - Hubert Dirven (2016-2018) – FHI, Oslo – inn i styret
  - Merete Grung (2016-2018) – NIVA/UiO, Oslo - inn i styret
  - Dag Marcus Eide (2016-2018) – FHI, Oslo - inn i styret
  - Yke Arnoldussen (2016-2018) – STAMI, Oslo - inn i styret
  - Gry Koller (2015-2017) - Arbeidstilsynet, Oslo
  - Gunnar Sundstøl Eriksen (2015-2017) - VI, Oslo
  - Odd Andre Karlsen (2016-2018) - UiB
  - Vara medlemmer

- Nina Landvik (2016-2018) – Miljødirektoratet, Oslo
  - Vidar Berg (2016-2018) – NMBU, Oslo
  - Kommentarer: Det hadde blitt foreslått to varamedlemmer fra NMBU. Årsmøtet vedtok å ta inn kun 1 som vara-medlem siden begge to er fra samme institusjon.
  
  - Kontaktmedlemmer: Åse Krøkje (Trondheim), Eldbjørg S. Heimstad (Tromsø), Hege Stubberud (Glencore Nikkelverk, Kristiansand)
    - Kommentar: Det er unødvendig med et kontaktmedlem hvis stedet er representert i styret.
  - Toksikologen: Redaksjonen i toksikologen 2015 besto av: Mariell Negård (redaktør), Elise Skottene, Audun Storset og Ola Tilset. Avtroppende medlemmer 2015: Paulien Mulder (redaktør), Marte Melnes, Malene Vågen Dimmen.
  
  - ERT-komiteen: ERT-komiteen består. Følgende ble gjenvalgt for en ny periode: Christine Bjørge, Espen Mariussen og Elise Rundén-Pransom velges for perioden 2016-2018
  
  - Valgkomiteen 2015-2016: Oddvar Myhre, Ingrid Aarre Daae. Ny valgkomite 2016-2017: Shanbeh Zienolddiny, Trond Brattelid og Sara Leeves.
5. Møter 2016 – nye forslag og videreføring av ideer.
- a. Vår - og høstmøte 2016
    - Forslag: lage et høstmøte rundt temaet nevrotoksikologi.
  - b. Innspill til vintermøte 2017: Ingen
6. Eventuelt: Ingen

Det gamle styret takker for seg og ønsker det nye styret lykke til!

Møtet ble hevet

.

## I redaksjonen:

Mariell Negård (redaktør)  
marne11235@gmail.com

Elise Skottene  
elise@skottene.com

Audun Storset  
audun@lionheartbrothers.com

Ola Tilset  
ola.tilset@gmail.com

## Styret i

## Toksikologiseksjonen:

### **Leder:**

Hubert Dirven  
hubert.dirven@fhi.no

### **Styremedlemmer:**

Gry Koller  
Gunnar Sundstøl Eriksen  
Merete Grung  
Dag Marcus Eide  
Yke Arnoldussen  
Odd Andre Karlsen

### **Varamedlemmer:**

Nina Landvik  
Vidar Berg



# 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 NSFTs lover.