

Studien har tagits fram med stöd från Jordbruksverket/Djurskyddsmyndigheten.

Utveckling av ett brett in vitro-system för bioaktivering och toxicitet i binjurebark: Farmakologiska och toxikologiska implikationer

Ingvar Brandt, Uppsala universitet

För att säkerställa att kemikalier och läkemedel är tillräckligt säkra för människor, djur och miljö måste de testas med avseende på giftighet, toxicitet. Vi arbetar med binjurebarken, en hormonproducerande vävnad som ofta drabbas av toxiska effekter. I binjurebarken produceras livsviktiga hormoner som aldosteron och kortisol. Aldosteron reglerar bland annat vätskebalansen och blodtrycket, medan kortisol är ett stresshormon som har effekt på bland annat ämnesomsättningen och immunförsvaret.

I takt med att kemikalie- och läkemedelsforskningen går framåt ökar behovet av toxicitetstester. För att spara försöksdjur krävs att alternativa testmetoder utvecklas. Vi håller på att utveckla ett testsystem för binjurebark där vi kombinerar olika cellodlingsmodeller för bästa resultat. Ett sådant testsystem kan avsevärt minska användandet av försöksdjur och påtagligt förbättra de djurförsök som fortfarande kommer att vara nödvändiga.

För att utveckla och karakterisera vårt testsystem använder vi ett antal kemikalier som vi vet angriper binjurebarken. En av dessa kemikalier är 3-metylsulfonyl-DDE, en nedbrytningsprodukt av p,p'-DDE, som i sin tur är en svårnedbrytbar produkt av insektsgiftet DDT. Trots att DDT inte använts i Sverige på över 30 år finns de stabila, persistenta, nedbrytningsprodukterna fortfarande kvar i miljön och kan mätas i fett, blod och bröstmjolk hos människor. När 3-metylsulfonyl-DDE ges till möss så aktiveras molekylen i den del av binjurebarken som producerar kortisol och cellerna i det området dör inom något dygn. Vi undersöker mekanismerna bakom dessa toxiska effekter på cellulär och molekylär nivå.

I binjurebarksceller från mus har vi kunnat återskapa flera av de toxiska effekter som man tidigare har sett i möss, nämligen att cellerna producerar mindre hormon och i slutändan dör av 3-metylsulfonyl-DDE. Vi har också kunnat återskapa bioaktiveringen av molekylen i muscellerna.

Parallellt med muscellerna har vi även börjat använda binjurebarksceller från människa för att undersöka om även de är mottagliga för de toxiska effekterna av 3-metylsulfonyl-DDE och ifall de är mer eller mindre känsliga än muscellerna.

Med hjälp av de cellmodeller och system vi utvecklar kommer vi framöver att kunna hitta och studera även andra binjuretoxiska ämnen som verkar via besläktade mekanismer.