

Studien har tagits fram med stöd från Jordbruksverket/Djurskyddsmyndigheten.

## **Vidareutveckling och förfining av djurfria screeningsystem, för att identifiera miljögifter som är ligander till den s.k. dioxinreceptorn och karaktärisering av dessa miljögifters eventuella hormonstörande effekter**

**Lorenz Poellinger, Karolinska institutet**

Vi har i ett Djurskyddsmyndigheten (tidigare CFN) stött projekt försökt att pröva hypotesen om ämnen som binder till dioxinreceptorn generellt påverkar östrogen- och androgenhormoners signaleringsmekanism. Vi baserade dessa försök på molekylärbiologiskt konstruerade cellmodellssystem, där vi kan få både kvantitativa och kvalitativa mått på de olika receptorernas (androgen-, östrogen- och dioxinreceptorernas) funktionella aktivitet. I korthet utförde vi en för ändamålet mycket viktig ”proof of principle”- studie, där vi använde oss av cellinjer som uttrycker en konstitutivt påslagen (konstant aktiv) dioxinreceptor som är funktionellt aktiv utan närvaro av dioxin eller annan ligand. Vi i preliminära försök dessa studier i human bröstcancer celler (MCF7) på följande sätt:

Expressionen av den konstant påslagna receptorn styrdes av ett konditionellt reglerat system (tetracyklin-beroende). När vi inducerade expression av den konstitutivt påslagna (konstant aktiva) dioxinreceptorn (i frånvaro av tetracyklin, dvs i närvaro av en inaktiverad tet-repressor), hämmade vi i frånvaro av TCDD eller liknande miljögifter den östrogenberoende tillväxten av dessa celler samt hämmade effektivt den östrogenreceptor-beroende aktiveringen av målgener (exempelvis cathepsin D). Sammanfattningsvis pekar dessa fynd på att dioxinreceptorn har en förmåga att generellt störa östrogen signalering, när dioxinreceptorn är aktiverad (Köhle et al., 2002; Mekenya et al. 2002).

Traditionellt har storskaliga djurmodellstudier använts för att etablera exponeringsnivåer och referensvärden för analysen av miljögifter och relevant riskbedömning av olika dioxinliknande substanser som påträffas i vår miljö. Våra redan erhållna resultat och vårt program att förfinas vår redan etablerade biotekniska metodik, för att skapa cellbaserad alternativ metodik har direkta konsekvenser, för att reducera användningen av försöksdjur inom detta forskningsfält. Kartläggningen av miljöföroreningar med avseende på deras eventuella hormonstörande effekter är ett mycket aktuellt och högprioriterat tema inom EU:s miljöpolitik och miljöforskning. Det är därför angeläget ur ett försöksdjurskonserverande perspektiv att generera, karaktärisera och förfinas lämpliga cellbaserade alternativa metoder som kommer att reducera användningen av försöksdjur i dylika studier. Vi har därför även tillämpat vår *in vitro* metodik, för att förfinas analysen av miljögifters förmåga att binda till antingen dioxinreceptorn eller till östrogenreceptorn (östrogenreceptor alfa) via s.k. “Quantitative Structure-Activity Relationship” - (QSAR-) analys (Mekenya et al., 2002).