



Forskningsprojekt 2007–2010

Läkemedel i miljön

Miljögifter och könsskillnader





# Läkemedel i miljön

## Miljögifter och könsskillnader

Utöver den stora årliga utlysningen på våren fördelar Formas även anslag till bland annat strategiska forskningssatsningar. I den här broschyren beskrivs två av dessa satsningar: Läkemedel i miljön samt Miljögifter och könsskillnader. Dessutom presenteras även några läkemedelsprojekt som har fått pengar i tidigare utlysningar.

### Läkemedel i miljön

Läkemedel är på många sätt speciella jämfört med andra kemikalier. De är tillverkade för att vara biologiskt aktiva vid mycket låga koncentrationer och är i många fall svårnedbrytbara. I Sverige används idag cirka 1 200 aktiva substanser. Spridningen till miljön sker till stor del via reningsverken som årligen belastas med mer än 1 000 ton aktiv substans. Ett hundratal farmakologiskt aktiva substanser har påvisats i avloppsvatten, floder och sjöar. Kunskapen när det gäller medicinska effekter och biverkningar är relativt god för de flesta läkemedel. Däremot vet vi inte alls lika mycket om deras spridning och effekter i miljön.

Det finns viss forskning som gäller effekter av östrogenexponering via vatten. Dessutom finns det enstaka rapporter om förekomst av till exempel betablockerare, antibiotika och psykofarmaka. Men deras eventuella effekter på organismer eller ekosystem är i det närmaste helt okända. Forskning inom området är därför angelägen.

Inom den strategiska satsningen Läkemedel i miljön satsas 10 miljoner kronor per år under perioden 2007–2009. Projekten ska slutrapporteras den 31 mars 2011.

### Miljögifter och könsskillnader

Är det någon skillnad på hur kvinnor och män blir exponerade för miljögifter och hur deras kroppar tar upp och omsätter gifterna? Och vilka är effekterna av hälsofarliga ämnen hos kvinnor respektive män? Under 2007 gjorde Forskningsrådet Formas en utlysning för att utveckla kunskaperna på området.



Anna Ledin, huvudsekreterare,  
Forskningsrådet Formas

När det gäller exponering för kemikalier finns det troligen vissa generella skillnader mellan kvinnor och män till följd av både biologiska och sociala faktorer, till exempel yrkesval. När det gäller upptag och omsättning verkar skillnaderna mellan könen vara små jämfört med variationen mellan individer. Men det finns viktiga undantag, till exempel könsrelaterade varianter i enstaka metabolismsteg. Fysiologin ändras under graviditeten. För en del läkemedel har detta visat sig ge påtagliga förändringar. Vad det betyder när det gäller miljöföreningar behöver studeras mer.

Kunskapen är begränsad om eventuella könsskillnader när det gäller sambandet mellan dos och dess biologiska effekt. En del data, till exempel från alkoholintag och narkosmedel, talar för att kvinnor kan vara känsligare än män för kemisk exponering, men det finns också exempel på motsatsen. Kemikalier som stör hormonsystemen riskerar att ge könsspecifika toxiska effekter. Bristen på kunskap inom området i kombination med avsaknaden av lämpliga testmetoder försvårar möjligheten att riskbedöma miljögifter med tanke på könsspecifika skillnader.

Inom den strategiska satsningen Miljögifter och könsskillnader satsas 10 miljoner kronor per år under perioden 2008–2010. Projekten ska slutrapporteras den 31 mars 2012.

Lena Strålsjö (lena.stralsjo@formas.se) är ansvarig handläggare på Formas för båda strategiska satsningarna.

### **Anna Ledin**

Huvudsekreterare, Forskningsrådet Formas

# Läkemedel i miljön



Projekttitel

**Förekomst och ekotoxikologiska effekter av läkemedel i kommunala avlopp**

Projektnummer

**2004–1904**

Projekttid

**2005–2007**

Projektbudget

**2 592 000 kronor**

Projektledare

**Tomas Alsberg**

**Stockholms universitet**

tomas.alsberg@itm.su.se

## Läkemedel i kommunala avlopp

För att kunna analysera de mycket låga halterna av läkemedel som finns i avloppsvatten, krävs mycket känslig analysutrustning; projektet använder en av de modernaste som finns. Arbetet är inriktat på de läkemedel som används mest och de som är mest stabila i miljön: hormoner, antiinflammatoriska medel, mediciner mot hjärtkärlsjukdomar (betablockerare) och blodfettsreglerande mediciner (statiner). Forskarna gör tester på kräftdjur och alger: effekter på utveckling, parning, fortplantning och beteende. Testerna kombineras med känsliga biokemiska undersökningar. Även konstgjorda avloppsvatten testas. I förlängningen ska den information som tas fram kunna påverka utvecklingen av mer miljövänliga läkemedel och förbättra reningen av avloppsvatten från både läkemedelsindustrin och kommunala avloppsreningsverk.

Projekttitel

**Läkemedel i miljön – utveckling av biologiska fingeravtryck**

Projektnummer

**2003–413, 2005–455**

Projekttid

**2004–2008**

Projektbudget

**3 170 000 kronor från Formas  
7 400 000 kronor från Mistra**

Projektledare

**Joakim Larsson**

**Göteborgs universitet**

joakim.larsson@fysiologi.gu.se

## Biologiska fingeravtryck av läkemedel i miljön

Projektet har två huvudsakliga syften. Det ena är att bygga upp kompetens inom ”ekotoxikogenomik”, det vill säga användandet av olika storskaliga, molekylära mätmetoder i ekotoxikologisk forskning. Det andra är att använda dessa molekylära analyser för att studera påverkan av läkemedel på fisk. Forskarna studerar parallellt aktiviteten hos tusentals olika gener alternativt förekomsten av tiotals proteiner eller andra kroppsegna molekyler i fiskar som exponeras för läkemedel. Genom att studera så många olika möjliga responser samtidigt finns goda chanser att upptäcka en farmakologisk påverkan utan att man på förhand vet vilken effekt läkemedlet har på fisken. Via analyser av effektmönster (fingeravtryck) hoppas forskarna kunna få fram mer specifika markörer för läkemedelspåverkan än med markörer baserade på enskilda responser. Specifika markörer är viktiga för att kunna koppla orsak och verkan i komplexa exponeringssituationer, som till exempel exponering för ett avloppsvatten. Storskaliga molekylära analyser kan i framtiden komma till nytta för att bedöma miljöpåverkan av en lång rad olika miljögifter, inte bara läkemedel.

## Antibiotikaresistens från avloppsvatten – hur stort är hotet?

En stor del av den antibiotika som konsumeras utsöndras till miljön via avloppsreningsverken. Vad som sedan händer är dåligt känt. Samma sak gäller utvecklingen av antibiotikaresistens hos de naturliga bakterierna i avloppsreningsverken. Forskarna studerar de gener som kodar för antibiotikaresistens i den naturliga bakteriefloran i avloppsreningsverken. I första hand är det fyra grupper av kliniskt viktiga antibiotika som studeras: aminoglykosider, vancomycin, tetracyklin och meticillin. Arbetet sker i fullskalereningsverk, i pilotanläggning och i laboratorieskala. Forskarna undersöker också hur antibiotika i sjukhusavloppsvatten påverkar resistensutvecklingen hos bakterier, och de gör en riskbedömning när det gäller den potential att ta upp antibiotikaresistensgener som finns hos människans sjukdomsframkallande bakterier. Resultaten visar kanske att sjukhusens hantering av antibiotika behöver ändras, eller att processerna i reningsverk behöver ändras.

## Metoder att inaktivera läkemedelsrester och patogener

Projektet arbetar med att ta fram miljövänliga och säkra behandlingsmetoder för att sluta kretsloppet mellan människan och livsmedelsproduktionen. Källsorterade fraktioner av urin och fekalier är rena gödningsmedel med tanke på metaller, men de kan innehålla oönskade ämnen som hormoner, läkemedelsrester och patogener. Behandling med kemiska oxidanter, baser eller syror kan vara ett miljövänligt sätt att oskadliggöra dessa ämnen och patogener. Genom att de källsorterade fraktionerna har så liten volym jämfört med konventionellt avlopp kan behandlingarna göras effektivt. Om dessutom de kemikalier som används kan användas som gödselmedel efter behandlingen så kan stora delar av behandlingskostnaden återbetalas genom ett högre gödselvärde för den behandlade produkten. Miljöeffekterna av de undersökta behandlingsalternativen kommer att jämföras med ett konventionellt avloppssystem.

---

Projekttitel

**Förekomst av gener kodande för antibiotikaresistens i avloppsvatten – en potentiell riskfaktor? Detektion, kvantifiering och riskbedömning**

Projektnummer

**2005–860**

Projektid

**2006–2008**

Projektbudget

**1 980 000 kronor**

Projektledare

**Per-Eric Lindgren**  
**Linköpings universitet**  
perli@imk.liu.se

---

Projekttitel

**Miljövänlig inaktivering av läkemedelsrester och patogener i urin och fekalier för uthållig växtnäringssärföräsel**

Projektnummer

**2006–1024**

Projektid

**2007–2008**

Projektbudget

**1 560 000 kronor**

Projektledare

**Björn Vinnerås**  
**Sveriges lantbruksuniversitet**  
bjorn.vinneras@bt.slu.se

Projekttitel

## **En kemisk karta över alla läkemedel i Sverige**

Projektnummer

**2006–2009**

Projekttid

**2007–2009**

Projektbudget

**1 250 000 kronor**

Projektledare

**Patrik Andersson**

**Umeå universitet**

patrik.andersson@chem.umu.se

## **En kemisk karta över alla läkemedel i Sverige**

I Sverige används mer än 1 200 kemiska ämnen som läkemedel. När läkemedel når ett reningsverk bryts vissa ned medan andra är svårnedbrytbara och klarar både kemiska och biologiska reningssteg, och passerar direkt ut i recipienten. I dagsläget är effekterna av dessa substanser i ekosystemen i princip helt oklara, men det finns hot som antibiotikaresistens och hormonella effekter. Forskarna ska skapa en karta över samtliga läkemedel som används i Sverige. Kartan byggs upp med kemisk information där ämnen med närliggande positioner i kartan kommer att ha liknande kemiska egenskaper. Kartan ska kunna användas för att identifiera specifika läkemedel eller grupper av läkemedel, samt som underlag för strategiska val av testsubstanser i miljökemiska och miljötoxikologiska projekt. I kartan ska också läggas in fixpunkter med substanser med kända egenskaper när det gäller giftighet i miljön för att kunna relatera dessa med läkemedel vars egenskaper vi saknar kunskap om. Målsättningen är att få en interaktiv kemisk karta som ger möjlighet att navigera bland alla läkemedel.

Projekttitel

## **QSAR, mikrobiella samhällen och antibiotikablandningar**

Projektnummer

**2006–2009**

Projekttid

**2007–2009**

Projektbudget

**2 890 000 kronor**

Projektledare

**Thomas Backhaus**

**Göteborgs universitet**

thomas.backhaus@dpes.gu.se

## **Antibiotika i vattenmiljön – metoder att förutsäga effekten**

I Sverige är 97 olika antibiotika registrerade. Många är vattenlösliga, lämnar patienten i oförändrad form och passerar reningsverken. Det finns därför antibiotikablandningar i våra vattenmiljöer, i alla upptänkliga halter och blandningsförhållanden. Forskarna utvecklar nu ett nytt angreppssätt för att bestämma miljörisker, baserat på tre kompetensområden: kemometri och QSAR-modellering, samhällseko-toxikologi samt förutsägelser av blandningstoxicitet. Målet är en riskanalys av antibiotika som tar hänsyn till både den biologiska och den kemiska komplexiteten i förorenade ekosystem. QSAR är en modell som används för att minska antalet tester som krävs för beräkning av blandningarnas toxicitet. Utifrån de enskilda ämnenas mätta eller kalkylerade toxicitet beräknas toxiciteten för ett urval antibiotikablandningar. Dessa beräkningar kontrolleras experimentellt genom tester. Eventuella felberäkningar identifieras och modellerna förbättras. Visionen är att utnyttja övervakningen av läkemedelshalter och förutsäga den samlade effekten av förekommande antibiotika på samhällen av småorganismer. På längre sikt kan metodiken användas även för övriga läkemedel som förekommer i miljön.



## Hormonstörda grodhanar får äggstockar

Flera läkemedel påverkar hormonsystemet hos djur och har rankats som potentiellt skadliga för vattenlevande organismer. Det saknas kunskap om hormonstörande ämnens effekter på groddjurens reproduktionssystem. Med tanke på den kraftiga nedgången av amfibiepopulationer världen över är det av största vikt att undersöka grodors känslighet för miljögifter som stör reproduktionen. Forskarna har tidigare utvecklat ett testsystem och visat att miljömässigt relevanta halter av östrogenet etinylöstradiol leder till att hanliga grodor utvecklar äggstockar. Projektet syftar till att utöka testsystemet till att omfatta olika mekanismer för hormonstörning. Grodyngel kommer att exponeras för olika modellsubstanser. Genom att koppla förändringar av genuttryck under yngelstadiet till reproduktionseffekter vid vuxen ålder ska forskarna utvärdera om tidiga molekylära effekter kan användas som biomarkörer för att förutspå reproduktionsstörning. Resultaten av projektet kommer att bidra med värdefull information för miljöriskbedömning av hormonellt aktiva läkemedel och kemikalier.

## Läkemedelseffekter på tidiga livsstadier hos fisk

Vissa blodtryckssänkande läkemedel och andra läkemedels-substanser som förekommer i miljön binder till receptorer som kallas PPAR och som finns till exempel i leverceller. Effekter som förmedlas via dessa receptorer upptäcks inte vid de ekotoxikologiska tester av läkemedel som normalt utförs. Forskarna ska nu utveckla system för aktivering av PPAR i leverceller från storspigg och zebrafisk. Ett antal olika läkemedel kommer att studeras i cellsystemen. Dessutom kommer extrakt från miljöprover som exempelvis reningsverksutsläpp att studeras när det gäller aktivitet i cellsystemen. Den allmänna utvecklingen och eventuella missbildningar hos fiskyngel studeras. Dessutom undersöker forskarna vävnadsförändringar, speciellt i levern, och studerar enzymer som är inblandade i fettomsättningen. Inom projektet kommer läkemedel som finns i miljön och som kan störa PPAR-reglerade funktioner hos fisk att identifieras, och dessa substansers effekter under känsliga livsstadier hos fisk kommer att undersökas.

---

Projekttitel

**Grodor som modell för att studera hormonstörande läkemedel: antityroida och antiöstrogena effekter på könsdifferentiering och reproduktion**

Projektnummer  
**2006–1988**

Projekttid  
**2007–2009**

Projektbudget  
**2 780 000 kronor**

Projektledare  
**Cecilia Berg**  
**Uppsala universitet**  
Cecilia.Berg@ebc.uu.se

---

Projekttitel

**Läkemedel i miljön som interagerar med receptorer för peroxisomproliferatorer (PPARs): Utveckling av reportersystem i fiskceller och effekter på tidiga livsstadier hos fisk**

Projektnummer  
**2006–2064**

Projekttid  
**2007–2009**

Projektbudget  
**2 835 000 kronor**

Projektledare  
**Björn Brunström**  
**Uppsala universitet**  
bjorn.brunstrom@ebc.uu.se

---

Projekttitel

**Antibiotikas effekter på bakteriers resistensutveckling i den akvatiska miljön. Riskutvärdering av antibiotikarester i miljön**

Projektnummer

**2006–2132**

Projekttid

**2007–2009**

Projektbudget

**5 200 000 kronor**

Projektleddare

**Jerker Fick**

**Umeå universitet**

jerker.fick@chem.umu.se

## Antibiotikarester i miljön – hur resistenta blir bakterier?

Projektet ska undersöka vad som händer med olika antibiotikapreparat i miljön. Deras öde styrs av till exempel fördelningen mellan vatten och sediment, ansamling på partiklar och biologisk nedbrytning. Forskarna ska kvantifiera väldefinierade resistensgener hos naturliga bakteriesamhällen i samma akvatiska miljö. Studierna kommer i första hand att utföras i småskaliga experimentuppställningar (mikroskopier) som gör det möjligt att studera förloppet under kontrollerade betingelser. En av de första frågorna som ska studeras är vid vilka antibiotikakoncentrationer man ser påverkan på resistensutvecklingen. Forskarna ska också undersöka hur olika miljöbetingelser påverkar antibiotikapreparatens öde, om det går att förutsäga resistensutvecklingen i den akvatiska miljön och hur naturliga bakteriesamhällen påverkas av ett antibiotiketryck. Projektet bygger på ett samarbete mellan miljökemister, molekylärbioologer och kliniska mikrobiologer som gör det möjligt att belysa detta komplexa problem på ett nytt sätt.

---

Projekttitel

**Ekosystemeffekter av östrogen – ett fältexperiment**

Projektnummer

**2006–2078**

Projekttid

**2007–2009**

Projektbudget

**2 935 000 kronor**

Projektleddare

**Anders Persson**

**Lunds universitet**

anders.persson@limnol.lu.se

## Vilka effekter har östrogen i ekosystemen?

Hur påverkar syntetiskt östrogen reproduktionsframgången hos olika arter i dammar? Hur påverkas arternas populationstorlek? Vilka är de indirekta effekterna på strukturen hos födoväven? Vad medför dessa effekter för ekosystemfunktionerna i dammarna? Det här är frågor som ska besvaras i projektet genom undersökningar i dammekosystem som behandlas med syntetiskt östrogen. Tolkningar av orsakssammanhang kommer att baseras på skattningar av populationstäthet i kombination med populationsförändringar i form av reproduktionsframgång, dödlighet och individuell tillväxt. Projektet ska förmedla värdefull kunskap för ekologisk riskbedömning och kommer att vara vägledande för skötseln av akvatiska system. Det ska kunna svara på hur och var åtgärder för att motverka effekterna av östrogenexponering bäst ska lokaliseras, till exempel kompletterande reningsverksbehandling.



Projekttitel

**Frivillig miljömärkning av läkemedel – vetenskap, värderingar, effektivitet**

Projektnummer

**2006–2290**

Projekttid

**2007–2009**

Projektbudget

**2 140 000 kronor**

Projektledare

**Christina Rudén**  
**Kungliga tekniska högskolan**

cr@infra.kth.se

## Miljömärkta läkemedel – hur effektiv är den svenska modellen?

Läkemedelsindustriföreningen har tillsammans med Läke- medelsverket och andra intressenter lanserat ett system för frivillig miljömärkning av läkemedel. Syftet är att minska miljöriskerna med läkemedelsanvändning. För att målet ska uppnås krävs att mer kunskaper om läkemedlens potentiella miljöpåverkan tas fram, att klassificeringskriterierna är ändamålsenliga och används konsekvent, att miljöinformationen presenteras på ett sätt som är lättförståeligt och användbart för de förskrivande läkarna, och att den faktiska förskrivningen kan styras mot mer miljövänliga alternativ. Forskarna ska på ett systematiskt sätt utvärdera det svenska systemet för frivillig miljöklassificering av läkemedel, och även jämföra det med andra liknande system, till exempel miljömärkning av livsmedel. Förhoppningen är att projektet kan bidra till att systemet förbättras och att läkemedel i framtiden används på ett sätt som är säkert för miljön.

Projekttitel

**Antimykotikas förekomst och öde i miljön**

Projektnummer

**2006–2308**

Projekttid

**2007–2009**

Projektbudget

**1 160 000 kronor**

Projektledare

**Mats Tysklind**  
**Umeå universitet**

mats.tysklind@chem.umu.se

## Medel mot svamp – vad händer i avloppsreningsverk?

Målet med projektet är att undersöka förekomst och öde för antimykotikasubstanser (medel mot svamp) i miljön. Svampmedel kan vara svårnedbrytbara och ackumuleras i organismer. Projektet ska utröna i vilken grad svampmedel uppvisar dessa egenskaper i den faktiska miljösituationen. Särskilt intressant är vad som händer i avloppsreningsverk. Mängden av sju utvalda svampmedel ska bestämmas i avloppsvatten och slam vid fem svenska avloppsreningsverk samt i mottagande recipienter. En detaljstudie genomförs vid ett av avloppsreningsverken för att visa hur dessa substanser beter sig under avloppsvattenreningen. Projektet ska också utvärdera substansernas öde vid avloppsvattenrening samt beräkna substansflöden. Resultaten kommer att ge ett viktigt bidrag till miljöriskbedömningen av antimykotikasubstanser.

## Läkemedelsrester i ytvatten – variation i tid och rum

Fler och fler svårnedbrytbara läkemedel passerar avloppsreningsverken och förorenar ytvatten nedströms. Än så länge är halter och flöden av läkemedelsrester i akvatiska miljöer inte riktigt kända, något som gör det omöjligt att göra relevanta riskbedömningar. Forskarna i projektet ska följa halter och flöden av svårnedbrytbara läkemedelsrester från ett avloppsreningsverk i Uppsala via Fyrisån till Mälaren. Mälaren valdes eftersom det är Stockholms dricksvattentäkt. Undersökningen fokuserar på några utvalda betablockare, psykofarmaka, analgetika och antibiotika. Ett syfte är att förstå variationen i tid och rum av svårnedbrytbara läkemedelsrester i ytvatten för att kunna bedöma deras potentiella risk för människors hälsa. Ett annat syfte är att förfina och utveckla analytiska metoder för att kunna kvantifiera ackumulationen av svårnedbrytbara läkemedel i sediment. Slutresultatet kommer att vara en bedömning av rörligheten hos olika läkemedelsrester i ytvatten och sediment. Rörligheten kan nämligen belysa hur det akvatiska livet och människors hälsa kommer att påverkas.

## Avgiftning hos fisk som utsätts för miljögifter och läkemedel

Blandningar av ämnen kan ha annan effekt än ämnena var för sig. Två ämnen kan förstärka eller försvaga varandras effekt. För människan vet vi en hel del om detta. Forskarna undersöker nu hur fiskar påverkas om de blir utsatta för olika blandningar av kemikalier, bland annat läkemedel, hormonstörande ämnen och polyaromatiska kolväten. De studerar avgiftningssystem i fiskarnas lever samt deras hormonbalans. Det finns ett antal biomarkörer som används för att påvisa vissa typer av miljögifter i miljön. Men det saknas biomarkörer för de flesta läkemedel, och dessutom saknas det kunskap om hur de hittills använda biomarkörerna påverkas när djur utsatts för blandningar av miljögifter. Projektet ska ge ny kunskap som kan användas för att dels förbättra de etablerade miljömarkörerna, dels utveckla nya biomarkörer.

---

Projekttitel

**Temporala och spatiala variationer av persistenta läkemedelsrester i ytvatten och upptag i sediment**

Projektnummer

**2006–1985**

Projektid

**2007–2009**

Projektbudget

**2 650 000 kronor**

Projektledare

**Gesa Weyhenmeyer**  
**Sveriges lantbruksuniversitet**  
Gesa.Weyhenmeyer@ma.slu.se

---

Projekttitel

**Effekter på fiskars avgiftningsförmåga vid exponering för blandningar av miljögifter**

Projektnummer

**2007–468**

Projektid

**2008–2010**

Projektbudget

**2 627 500 kronor**

Projektledare

**Malin Celander**  
**Göteborgs universitet**  
malin.celander@zool.gu.se

Projekttitel

**Monitorering av läkemedel  
i fisk med hjälp av pigmentet  
melanin**

Projektnummer

**2007-1542**

Projekttid

**2008-2010**

Projektbudget

**5 110 000 kronor**

Projektledare

**Ingvar Brandt**

**Uppsala universitet**

ingvar.brandt@ebc.uu.se

## **Melanin i fisk avslöjar låga halter av läkemedelsrester**

Vilka läkemedelsrester tas upp i fisk och andra vattenlevande djur? Eftersom halterna i vattnet är låga så kommer halterna i fisk också att bli låga. Ändå kan det inte uteslutas att det kan bli biologiska effekter hos fisken eftersom läkemedel är konstruerade för att verka vid mycket låga koncentrationer. Forskarna ska undersöka om bindning av läkemedel till pigmenterade vävnader hos fisk skulle kunna utnyttjas för att upptäcka låga halter av läkemedelsrester i miljön. Runt 40 procent av alla läkemedel kan bindas till pigmentet melanin som finns i hår, hud och ögon. Läkemedel som binds till melanin kan kvarhållas i pigmenterade vävnader under mycket lång tid trots att det försvinner från blodet och andra ickepigmenterade vävnader. Forskarna ska undersöka om hud och öga hos lake kan vara lämpliga organ för att spåra låga halter av humanläkemedel i vatten från avloppsreningsverk. En teoretisk modell ska utvecklas för att kunna beräkna förmågan hos alla registrerade läkemedel att bindas till melanin. Projektet förväntas bidra till förbättrad miljöriskbedömning.

# Miljögifter och könsskillnader



Projekttitel

**Utveckling av en ny cell-  
odlingsmodell för studier av  
hormonstörande miljö-  
föroreningars effekter på  
odlade celler från human  
livmoder och äggstock**

Projektnummer

**2005–894**

Projekttid

**2006–2008**

Projektbudget

**1 800 000 kronor**

Projektledare

**Matts Olovsson**

**Uppsala universitet**

matts.olvsson@kbh.uu.se

## Cellodlingsmodell för hormonstörande ämnen

Det finns vissa belägg för att flickor som exponeras för miljöföroreningar får tidigare pubertet och möjligen också ökad risk för bröstcancer. Det finns också vissa belägg för att kvinnor som exponeras för miljöföroreningar föder barn med lägre födelsevikt. Effekterna av hormonstörande ämnen på människans fortplantningssystem är annars till stor del okända. Litteraturen handlar mest om hormonstörande ämnens effekter på försöksdjur och vilda djur. Det finns idag heller inga utvärderade modeller för studier av hormonstörande kemikaliers effekter på det humana fortplantningssystemet. Därför skulle en cellodlingsmodell baserad på olika celltyper från human livmoder och äggstock vara ett värdefullt testsystem. Celler från human livmoder och äggstock ska renas fram och odlas inom projektet. Om cellodlingsmodellen visar sig vara en framkomlig väg för att studera hormonstörande kemikaliers effekter kan ett storskaligt test-system utvecklas och användas bland annat vid klassifikation av kemikalier enligt den europeiska kemikalielagstiftningen Reach.

Projekttitel

**Könsberoende toxikokinetik  
och dynamik för MeSO<sub>2</sub>-DDE:  
Studier av exponering och  
hormonstörning hos diande  
hanlig och honlig avkomma**

Projektnummer

**2007–1983**

Projekttid

**2008–2010**

Projektbudget

**3 014 550 kronor**

Projektledare

**Ingvar Brandt**

**Uppsala universitet**

ingvar.brandt@ebc.uu.se

## Riskbedömning för bröstuppfödda barn

DDE är en svårnedbrytbar (persistent) nedbrytningsprodukt av DDT. DDE uppmäts fortfarande i högre koncentrationer än någon annan enskild persistent organisk förening (POP) i mänskliga vävnader. Hos däggdjur omvandlas DDE långsamt till MeSO<sub>2</sub>-DDE, en substans som är mycket giftig (toxisk) för binjurarna hos flera djurarter. MeSO<sub>2</sub>-DDE har mycket lång biologisk halveringstid. Den ackumuleras därför i kroppen och förekommer allmänt i fett och blod hos människa samt i modersmjölk. Substansen är extremt motståndskraftig mot biologisk nedbrytning. CYP11B1 är det enda kända enzym som kan bryta ner MeSO<sub>2</sub>-DDE, och då bildas en reaktiv mellan-substans som är toxisk på platsen där den bildas. Enzymet CYP11B1 producerar kortisol och uttrycks i binjurebarken. Därför kommer de hormonproducerande cellerna där att dödas av MeSO<sub>2</sub>-DDE. Forskarnas hypotes är att MeSO<sub>2</sub>-DDE är starkt toxisk även hos människa samt att bröstuppfödda barn skulle löpa särskilt stor risk för att drabbas. Skälen till detta är dels att MeSO<sub>2</sub>-DDE utsöndras effektivt i modersmjölk, dels att CYP11B1-genen är uttryckt i binjuren under foster- och nyföddhetsperioden hos båda könen, liksom i pojkens testikel. MeSO<sub>2</sub>-DDE kan således ge upphov till en könsberoende hormonstörning hos bröstuppfödda barn till högt DDE-exponerade mödrar. Forskarna ska i slutskedet genomföra en toxikologisk riskbedömning för bröstuppfödda barn.



## Påverkas mäns och kvinnors hjärtan och kärl olika av fisk?

Fisk anses skydda mot hjärtkärlsjukdom, i synnerhet hjärtinfarkt, medan det är mer oklart för stroke. Effekten tillskrivs ofta n-3-fettsyrorna i fet fisk, men även selen nämns som en skyddande faktor. Samtidigt finns det studier som tyder på att metylkvicksilver från främst fisk istället ökar risken för hjärtkärlsjukdom. Dessa oklarheter försvårar riskanalys och riskkommunikation. Nu har forskarna studerat stroke, och har då använt enkätuppgifter (om bland annat fiskkonsumtion och livsstilsfaktorer) och blodprover (biomarkörerna kvicksilver, n-3-fettsyror och selen). Studien visade inga samband med biomarkörerna, men däremot ökad risk för stroke hos män som åt mycket fisk. För kvinnor var trenden den motsatta. Den här könsskillnaden kan vara en förklaring till tidigare motstridiga fynd om stroke och fisk. Nu vill forskarna ta reda på om män och kvinnor har olika exponering för fisk med dess miljöföreningar och näringsämnen, olika effekter på hjärta och kärl av fisk, samt olika faktorer som påverkar sambandet mellan exponering och effekt. Studier av könsskillnader i risk och i samvariation mellan fiskkonsumtion och andra risk- och friskfaktorer kommer att bättre klargöra sambanden mellan hjärtkärlsjukdom, fiskkonsumtion och metylkvicksilver, eventuellt också förklara tidigare motstridiga fynd.

## Hur påverkar miljögifter ägg- och spermietransport?

Syftet med projektet är att undersöka hur könshormonet progesteron och miljögifter som kan störa hormonets funktion påverkar transporten av ägg och spermier i äggladaren. Forskarna har nyligen hittat en ny sorts mottagarmolekyl för progesteron på flimmerhåren i äggladaren hos kvinnor. De misstänker att denna molekyl är viktig för flimmerhårens funktion, det vill säga att hjälpa ägg och spermier att träffa varandra. En ny metod för att studera flimmerhårsrörelser i äggladaren håller nu på att utarbetas tillsammans med en forskargrupp vid Institutionen för fysik. Forskarna tror att detta är en metodik som i framtiden kan få stor användning för studier av olika sjukdomstillstånd som påverkar flimmerhårsrörelser i olika vävnader. Inom projektet kommer de också att studera om de undersökta miljögifterna kan påverka urvalet av X- och Y-spermier och därmed avkommans kön. Studierna kommer att utföras på möss.

Projekttitel

**Könsskillnader i hur stroke och hjärtinfarkt relaterar till fiskkonsumtion, metylkvicksilver, fiskfetter och selen**

Projektnummer

**2007–2024**

Projektid

**2008–2010**

Projektbudget

**1 297 350 kronor**

Projektledare

**Ingvar Bergdahl  
Umeå universitet**

ingvar.bergdahl@envmed.umu.se

Projekttitel

**Hormonstörande ämnens effekter på icke-genomisk progesteronsignalering: konsekvenser för gamettransport och könsvoter**

Projektnummer

**2007–2025**

Projektid

**2008–2010**

Projektbudget

**2 587 950 kronor**

Projektledare

**Joakim Larsson  
Göteborgs universitet**

joakim.larsson@fysiologi.gu.se

Projekttitel

**Mekanismer bakom könsskillnader i metabolism och toxicitet av arsenik**

Projektnummer

**2007–2028**

Projekttid

**2008–2010**

Projektbudget

**3 445 200 kronor**

Projektledare

**Marie Vahter**

**Karolinska Institutet**

marie.vahter@ki.se

## Varför är arsenik giftigare för män än för kvinnor?

Arsenik är ett cancerframkallande giftigt ämne som förekommer i dricksvatten (grundvattnet). Globalt är hundratals miljoner människor exponerade. I Sverige är några procent av de enskilda brunnarna påverkade. Forskarna har nyligen visat att män löper större risk än kvinnor att få hudförändringar av arsenik (hyperkeratos och pigmenteringsförändringar) och att detta huvudsakligen beror på sämre arsenikmetabolism hos män än hos kvinnor. Projektet ska klargöra orsakerna till könsskillnaderna i metabolism och giftighet av arsenik. Projektet genomförs i Matlab sydost om Dhaka i Bangladesh, där arsenikhalten i dricksvattnet varierar från 0 till över 1000 mikrogram per liter. Forskarna ska mäta arsenikmetaboliter i urin och njurmarkörer i urin från män och kvinnor. Eftersom arsenik verkar genom oxidativ stress ska de även bestämma könsskillnader när det gäller en markör för oxidativ DNA-skada i redan insamlade urinprover.

Projekttitel

**Könsrelaterade skillnader i beteende och molekylära effekter inducerade av neurotoxiska miljöföroreningar**

Projektnummer

**2007–2031**

Projekttid

**2008–2010**

Projektbudget

**3 588 300 kronor**

Projektledare

**Sandra Ceccatelli**

**Karolinska Institutet**

sandra.ceccatelli@ki.se

## Har män och kvinnor olika känsliga nervsystem?

Hälsorisksbedömning av de flesta kemikalier och miljöföroreningar är oftast baserad på studier av män. Dessa uppgifter har betraktats som representativa för hela befolkningen, även för kvinnor och barn. Experimentella studier på djur är också vanligtvis utförda på hannar. Forskarna ska i det här projektet ta reda på hur effekter av exponering för toxiska ämnen i miljö och föda under nervsystemets utveckling är relaterade till könet. Projektet är indelat i två stora studier. Den första är fokuserad på beteendestudier av möss som exponerats för substanserna via modern under fosterstadiet och/eller via bröstmjölken. I den andra används kulturer av celler isolerade från hjärnor från han- eller honmöss. Dessa kulturer exponeras sedan för de toxiska ämnena för att undersöka könsrelaterade skillnader i cellmekanismer som leder till förändringar i nervceller. Dessutom ingår en studie på människor där forskarna ska analysera blod från barn av båda könen som under utvecklingen har blivit exponerade för metylkvicksilver. Projektet ska öka möjligheten att förstå könsrelaterade effekter av ämnen som är giftiga för nervsystemet.

## Kan organiska miljögifter ge hjärtkärlsjukdomar?

En studie har påvisat ett samband mellan nivåer av cirkulerande persistenta organiska miljögifter (POPs) och självrapporterad hjärtkärlsjukdom endast hos kvinnor. Forskarna i projektet har undersökt 1 016 individer (50 procent kvinnor) med åldern 70 år från Uppsalas population (PIVUS-studien). Dessa individer är mer noggrant karakteriserade än i den tidigare studien. En återundersökning vid 75 års ålder pågår. Forskarna följer utvecklingen av hjärtkärlsjukdomar de kommande åren. I frysta blodprover ska de analysera alla POPs som är listade i Stockholmskonventionen. Data bearbetas sedan i tre steg ur ett könsperspektiv: 1) En tvärsnittsanalys som gäller sambandet mellan POPs och riskfaktorer för bland annat hjärtkärlsjukdom, kärlfunktion, åderförkalkning och hjärtfunktion vid 70 års ålder. 2) Efter insamling av 75 års data under 2009 kommer samma samband mellan 70 och 75 års ålder att analyseras. 3) Hjärtkärlsjukdomar registreras och relationen mellan POPs och framtida hjärtkärlsjukdomar analyseras. Studien ger möjlighet att besvara om POP-exponering har något samband med framtida hjärtkärlsjukdom och kan även belysa de bakomliggande mekanismerna, allt ur ett könsperspektiv.

## Kan kadmium ge bröst- och prostatacancer?

Vi exponeras för miljögiften kadmium via kosten, och exponeringen är livslång. Nyligen har det visats experimentellt att kadmium kan ge tydliga östrogenlika effekter på både bröstvävnad och livmoderslemhinna i försöksdjur, men de könsspecifika hälsoeffekterna är inte kartlagda. Eftersom hormoner påverkar canceruppkomst hos människa genom stimulering av celltillväxt kan kadmiumexponering påverka risken för hormonrelaterad cancer. I ett samarbetsprojekt mellan experimentell toxikologi, miljömedicin/exponeringsanalys och nutritionsepidemiologi undersöker forskarna i det här projektet sambandet mellan kadmiumexponering och risk för cancer i bröst och prostata som är de två absolut vanligaste cancerformerna hos kvinnor och män. Den könsspecifika skillnaden i respons och effekt kommer att utvärderas i reproduktionsorgan och andra organ hos unga han- och honmöss. Baserat på en kadmium/kostdatabas kan de beräkna kadmiumintaget i två grupper av 61 000 kvinnor och 45 000 män. Risken för bröstcancer och prostatacancer i förhållande

---

Projekttitel

**Persistenta organiska miljögifter och kardiovaskulär sjukdom ur ett könsperspektiv**

Projektnummer

**2007–2047**

Projekttid

**2008–2010**

Projektbudget

**2 924 100 kronor**

Projektledare

**Lars Lind**

**Uppsala universitet**

[lars.lind@medsci.uu.se](mailto:lars.lind@medsci.uu.se)

---

Projekttitel

**Könsskillnader i hormonella effekter av kadmium-exponering: Från experimentell toxikologi till cancer-epidemiologi**

Projektnummer

**2007–2052**

Projektid

**2008–2010**

Projektbudget

**3 523 500 kronor**

Projektledare

**Agneta Åkesson**

**Karolinska Institutet**

[Agneta.Akesson@ki.se](mailto:Agneta.Akesson@ki.se)

till kadmiumintaget kommer att undersökas. Kadmium-exponeringen ska också kartläggas i blod och urin i en mindre grupp, och sambandet mellan kadmiumexponering och halt av könshormoner kommer att undersökas.

## Är hondjur och kvinnor känsligare för miljögifter?

Projektet ska kartlägga könsskillnader när det gäller känslighet för cancerframkallande effekt av kemikalier. Forskarna ska med tekniskt stöd från National Toxicology Program (NTP) i USA gå igenom deras cirka 500 cancertester och identifiera de testkemikalier som gett könsskillnader. De ska också analysera hur positiva kemikalier fungerar för att få överblick över de mekanismer som är involverade. Hypotesen är att många cancerframkallande ämnen ger könsskillnader genom samspel med hormoner i en signalväg i cellen som bromsar celltillväxt (tumörsuppressor). En fråga är om hormonell påverkan på den här signalvägen leder till ökad känslighet för miljögifter hos hondjur och kvinnor. Bland annat omfattar studien polyaromatiska kolväten (PAH) som finns allmänt spridda i stadsluft. För benzo(a)pyren finns redan vissa belägg för att kvinnor är mer känsliga. Samspelet med hormoner ska också studeras i cellkulturer. NTP-rapporterna är speciellt lämpade för att belysa ”inneboende” skillnader i känslighet. I befolkningsstudier är exponeringsförhållandena ofta osäkra; NTP-rapporterna kan ge säkrare kunskap.

---

Projekttitel  
**Evaluering av resultaten i NTP:s cancertest. Kan könsskillnader förklaras med skillnader i tumörsuppressorfunktion?**

Projektnummer  
**2007-2053**

Projekttid  
**2008-2010**

Projektbudget  
**3 785 400 kronor**

Projektledare  
**Ulla Stenius**  
**Karolinska Institutet**  
ulla.stenius@ki.se



Projekttitel

**Könsskillnader i kemikaliekontroll – En fallstudie av identifiering, bedömning och kommunikation av köns-specifika hälsorisker**

Projektnummer

**2007–2056**

Projekttid

**2008–2010**

Projektbudget

**3 458 700 kronor**

Projektledare

**Annika Hanberg**  
**Karolinska Institutet**  
annika.hanberg@ki.se

## Finns det könsskillnader i kemikaliekontrollen?

För att minska hälsorisker med kemikalier behöver vi en kedja som är likvärdig för båda könen – från riskidentifiering, via riskbedömning till riskkommunikation. Forskarna använder den hormonstörande kemikalien bisfenol A (BPA) för en fallstudie och utför en detaljerad analys av styrkor och svagheter när det gäller könsskillnader i denna kedja av händelser. Huvudhypotesen är att det finns könsskillnader som påverkar riskbedömningsprocessen på olika nivåer – från skillnader i känslighet på effektnivå till experternas bedömning när det gäller risker, riskhantering och riskkommunikation, till riskuppfattning hos allmänheten. Projektet är ämnesövergripande och inkluderar expertis i toxikologi, riskbedömning och beteendevetenskap. Litteraturstudier kompletteras med intervjuer och enkäter till riskbedömare, riskkommunikatörer och konsumentorganisationer. Forskningen ska ge möjliga förklaringar till könsskillnader samt föreslå förbättringar i test- och riskbedömningsstrategier och mer effektiva kommunikationsstrategier som tar hänsyn till könsaspekter.

Projekttitel

**Utvecklingsneurotoxikologiska effekter av miljögifter och läkemedel hos hondjur. Samverkan och mekanismer.**

Projektnummer

**2007–2057**

Projekttid

**2008–2010**

Projektbudget

**2 362 500 kronor**

Projektledare

**Per Eriksson**  
**Uppsala universitet**  
per.eriksson@ebc.uu.se

## Hjärnans tidiga utveckling – är hondjur känsligare än handjur?

Projektet ska studera vilka effekter miljögifter och läkemedel har på nervsystemets utveckling. Forskarna har i en pilotstudie sett att exponering för miljögifter i nyföddhetsperioden kan förändra känsligheten för läkemedel i vuxen ålder. Det finns en avgränsad period under nyföddhetsperioden då bestående beteendestörningar (inlärnings- och minnesstörningar) kan framkallas av toxiska substanser, och dessa störningar kan förvärras med åren. Sådan tidig påverkan gör också hjärnan mer sårbar i vuxen ålder. Försöken är hittills utförda på handjur. Det är välkänt att det under hjärnans utveckling sker ett avgörande samspel mellan hormoner och signalsubstanser i nervsystemet. Är hondjur mer känsliga för miljögifter och/eller läkemedel under den tidiga hjärnutvecklingsfasen? Kan miljögifter samverka med läkemedel och ge synergieffekter? Kan en tidig exponering för miljögifter öka känsligheten hos vuxna honor för läkemedel? Som försöksdjur används honmöss.



Formas stödjer grundforskning och behovsstyrd forskning inom områdena miljö, areella näringar och samhällsbyggande. Formas främjar en ekologiskt hållbar tillväxt och utveckling i samhället.



Forskningsrådet för miljö, areella näringar och samhällsbyggande, Formas  
*The Swedish Research Council for Environment, Agricultural Sciences and  
Spatial Planning*

Box 1206, SE-111 82 Stockholm. Besöksadress: Kungsbron 21  
Tel: 08 775 40 00, Fax: 08 775 40 10  
E-post: [info@formas.se](mailto:info@formas.se), [www.formas.se](http://www.formas.se)