

SWETOX



Swetox 2014–2018

Innehållsförteckning

Förord	5	Konferenser, workshopar och visiter	59
Några nyckelbudskap	7	Epilog	63
Så startade det och så blev det!	9	Rapporter	65
Swetox i samhället	13	Vetenskapliga artiklar	65
Forskarupprop för en haverikommission kring PFAS	14	Publikationslista	65
Pyriproxyfen och mikrocefali – en kunskapssyntes	16	Förkortningar	73
Forskning i internationellt samarbete	19		
En ny faktor att ta med i riskbedömningen – epigenetiska effekter	21		
Miljökemikalier och kvinnans fertilitet	23		
Vetenskap som stöd för riskbedömning och policy	25		
Cellulär ackumulering av kroppsfrämmande kemikalier	27		
Toxikokinetik	29		
Luftburen exponering för miljöföroreningar	31		
Metoder för studier av luftburen exponering	33		
EDC-MixRisk	34		
EU-ToxRisk	35		
Utbildning och kompetensförsörjning	37		
Inventering och nätverkande	37		
Utbildningssamverkan	37		
Swetox Academy workshop	38		
Utveckling av kurser	39		
Examensarbeten	40		
Samverkan kring utbildning	40		
Stöd till innovation och forskning	41		
In silico – Beräkningstoxikologi	42		
In vitro - Forskning och utveckling utan djurförsök	43		
In vivo – Prisbelönad hantering av försöksdjur	47		
Bioanalys – För miljö och hälsa	49		
Intressentsamverkan	51		
SweNanoSafe - Nationell plattform för nanosäkerhet	51		
3R för etiska och vetenskapliga vinster	55		

Förord

Lisa Sennerby Forsse och Harriet Wallberg

I maj 2012 formulerades en vision för bildandet av ett akademiskt center som skulle bidra till ett kemikaliesäkert och innovativt samhälle. I de pågående stora satsningarna på grundforskning inom Life Sciences saknades toxikologisk forskning. En viktig del i visionen var därför att skapa en nationell toxikologisk plattform för akademisk forskning. Många lärosäten hade en viss verksamhet inom toxikologi, men aktiviteterna var ofta splittrade och utan samordning. Just då fanns en unik möjlighet att samla kompetensen eftersom AstraZeneca just hade lämnat Gärtuna där det fanns modernt utrustade lokaler för toxikologiska analyser.

Med hjälp av startkapital från bland annat Formas och Knut och Alice Wallenbergs stiftelse bildades Swedish Toxicology Sciences Institute (Swetox), en nationell plattform för akademisk forskning. På så sätt kunde speciella förutsättningar tas tillvara för toxikologisk forskning inom läkemedelsutveckling och samhällets behov av miljötoxikologisk kunskap. Under 2013 utvecklades Swetox vidare till ett konsortium med 11 svenska universitet med KI som huvudman.

Vi har idag flera stora globala hälso- och miljöutmaningar att förhålla oss till. Ett av dem gäller kemikalier och här är problemet på många sätt svårare än många av de andra miljöproblemen eftersom det är så komplext. Begreppet kemikalier innebär en stor mängd olika ämnen med olika grad av toxicitet, antalet ökar exponentiellt och närmar sig idag 140 miljoner totalt. Dessutom kan en blandning av kemiska ämnen, den så kallade cocktail-effekten, ge helt annorlunda effekter jämfört med om organismen utsätts för varje ämne enskilt.

Trots pågående forskning runt om i världen finns här en enorm kunskapsbrist. Den unika satsningen Swetox

har, som ett nationellt forsknings- och utbildnings-samarbete, identifierat viktiga luckor och bidragit till ökad kunskap och förståelse inom området här hemma, såväl som i EU och andra delar av världen. Nu upphör konsortiet och Swetox delas i två delar, en akademisk forsknings- och utbildningssamverkan och en kommersiell analysverksamhet. Men visionen om Swetox är fortfarande högst aktuell då grunden nu är lagd för fortsatt samarbete mellan forskningen och samhället för att utveckla beredskapen att möta kemikalieutmaningarna nu och i framtiden.

Copyright: Swetox 2018

Redaktionsgrupp: Åke Bergman, Heike Hellmold,
Elin Törnqvist, Mattias Öberg och Jonas Förare (också
layout), alla Swetox.

Tryck: E-print, Stockholm

Foton: författarna och Bo Watz, Swetox, sid. 7, Ninni
Andersson, Regeringskansliet, sid. 11 (och omslag),
James Gathany, CDC, sid. 14, Åke Bergman, sid. 17 och
58, Jie Hao, sid. 22, Annika Hanberg, sid. 37, Camilla
Bengtsson, Swetox, sid. 46 och 54, pngimg.com, sid. 70.
Övriga bilder: Jonas Förare, Swetox.

Illustrationer: författarna, när inte annat anges.

Några nyckelbudskap

Swetox har utvecklat akademisk samverkan inom forskning, utbildning och samverkan med samhället i stort. Verksamheten har bedrivits vid de elva universitet som ingår i Swetox och särskilt vid den operativa enheten, Swetox Södertälje. Budskapen bygger på resultat och erfarenheter från det att verksamheten startade 2014 tills idag. Här finns lärdomar och möjligheter att bygga vidare på i framtiden.

- Swetox har visats vara en exceptionell möjlighet för att åstadkomma tvärvetenskaplig samverkan inom forskning och utbildning genom akademisk diversitet och excellens, och genom nära kopplingar till privata sektorns avancerade kompetenser.
- Erfarenheten från Swetox understryker nödvändigheten av statlig basfinansiering för att ge förutsättningar för samverkan såväl inom akademien som gentemot offentlig och privat sektor samt intresseorganisationer.
- Swetox har varit en viktig vetenskapligt baserad resurs som har katalyserat samverkan mellan samhällsaktörer med djup kompetens inom olika kunskaps- och samhällsområden.
- Swetox har varit en internationellt konkurrenskraftig organisation som har attraherat och genomfört stora vetenskapliga projekt, samt uppdrag för läkemedelsutveckling, särskilt gentemot små och medelstora företag.
- Swetox har genom forskning och utbildning byggt kompetens som Sverige behöver för att medverka till att skapa en kemikaliesäker värld.
- Swetox har drivit utveckling och tillämpning av nya metoder för bättre risk- och säkerhetsbedömningar av kemikalier, inklusive läkemedel.



Så startade det och så blev det!



Åke Bergman

Swetox skapades genom att möjligheten uppstod. Den oväntade nedläggningen av AstraZenecas säkerhetslaboratorium i Södertälje ledde till att högkompetent personal inom läkemedelstoxikologi och lokaler blev tillgängliga för ny verksamhet. Behovet av mera tvärvetenskaplig forskning inom området kemikalier och miljö diskuterades bland forskare och representanter för en rad svenska myndigheter. Genom insatser från flera inflytelserika, kompetenta och dedikerade personer togs möjligheten upp att skapa Swetox med KI som värduниверситет.

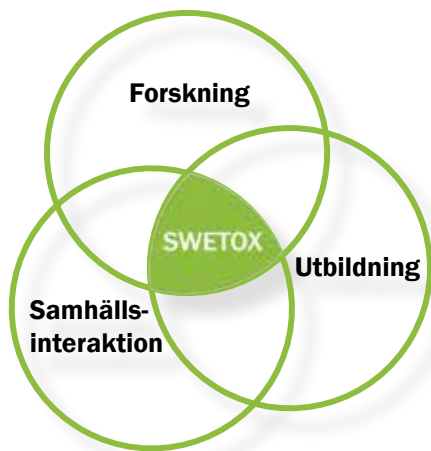
Omedelbart efter beslutet att AstraZeneca skulle avveckla delar av verksamheten i Södertälje började ett intensivt arbete som initierades av den tidigare chefen för AstraZenecas globala enhet för säkerhetsbedömningar, professor Peter Moldeus, och hans medarbetare samt av dåvarande landshövdingen i Stockholm, Chris Heister. Sveriges Tekniska Forskningsinstitut (SP) och Vinnova var involverade i en första utredning för att tillvarata delar av de kompetenser som friställts, liksom lokaler. Det första förslaget kom dock inte att kunna genomföras. Istället fick professor Harriet Wallberg, f.d. rektor för KI, uppdraget att skapa en organisation på de premisser som bedömdes föreligga.

Under våren 2013 samfinansierade Vinnova den planering som var nödvändig för att Acturum

Development, samägt av FAM (Wallenbergfondens förvaltningsbolag) och Peab, skulle kunna förvärva fastigheten i Gärtuna, vilket skedde i augusti 2013. Under hösten 2013 presenterade Harriet Wallberg och en referensgrupp, med representanter utsedda av rektorena från tio svenska universitet, förslaget att bilda Swetox. I januari 2014 etablerades Swetox, ett akademiskt forskningscentrum med resurser för experimentell verksamhet i Gärtuna, Södertälje. Swetox etablerades inom ramen för Karolinska Institutets finansiella och juridiska administration.

Nyckeln till att Swetox kunde uppstå låg i att lokaler och instrument tillgängliggjordes och att ekonomiskt stöd erhöles för en första period om fem år. Verksamheten gavs stöd från Knut och Alice Wallenbergs Stiftelse, Stockholms läns landsting, Forskningsrådet Formas och Karolinska Institutet. Sammanlagt fanns då en summa om 165 miljoner kronor för att bygga upp Swetox Södertälje. Utöver KI ingick från start tio andra svenska lärosäten i Swetox vilka alla signerade det konsortialavtal som upprättats.

Swetox har haft två beslutande nivåer, styrelsen respektive rektorsrådet. Det senare utsåg professor Harriet Wallberg till Swetox första styrelseordförande. Wallberg var ordförande fram till sommaren 2015. Hon efterträddes av före detta rektorn för SLU, Lisa



Sennerby Forsse. Swetox operativa arbete kom att ledas av Åke Bergman, tillika föreståndare för den enhet som KI inrättade inom den egna organisationen, Enheten för toxikologiska vetenskaper, Södertälje (ETV). Under 2018 kom Heike Hellmold att vara föreståndare för ETV medan Åke Bergman, kvarstod som chef för Swetox under hela femårsperioden.

Arbetet vid Swetox Södertälje inleddes med uppackning av instrument och möblering av lokalerna. Samtidigt skedde ett intensivt arbete för att rekrytera personal till verksamheten. Bemanningen på pelarna i infrastrukturen var till stor del på plats från start. Däremot utlystes ett antal anställningar för den forskning som Formas och KI finansierade vid Swetox Södertälje. Forskarna kom in i verksamheten med start andra halvåret 2014 till och med hösten 2015. Parallellt skedde en förstärkning av personalen och mastersstudenter strömmade till genom universitetssamverkan. Verksamhetsplaneringen tog vara på den tidigare referensgruppens arbete och gjordes i samarbete med styrelsen för att mejsla ut vision och mål för Swetox och särskilt Swetox Södertälje. Swetox vision togs fram:

En kemikaliesäker värld

Verksamheten var utarbetad för att genomföra forskning, utbildning och att verka i relation till samhället i stort, det vill säga samtliga tre huvuduppgifter för svenska universitet.

De forskningsområden som prioriterades var 1) Hormonstörande kemikalier; 2) Läkemedelssäkerhet; 3) Nanosäkerhet; 4) Nya kemikaliehot och 5) Riskbedömning. Forskningen har varit baserad dels på råds- och EU-finansiering, dels på uppdragsforskning. Den senare har framförallt varit inriktad mot läkemedelssäkerhet.

Inriktningarna i forskningen beskrevs i Swetox Strategiplan som antogs våren 2015 och lade grunden för en målstyrd verksamhet. Denna plan beskriver också de tre samlande begreppen 3Cs (Collaboration, Communication, Contacts), 3Ms (Mechanisms, Models, Markers) och 3Rs (Replace, Reduce, Refine).

Verksamheten tog tidigt fokus på utbildningsinsatser och Swetox Academy skapades. Ett flöde av studenter från framförallt KI har tagit del av kompetensen hos de anställda vid Swetox i Södertälje, vilka också undervisar på eller i samarbete med flera av lärosätena inom Swetox-konsortiet.



Under 2014-2015 besökte Swetox Södertälje de ingående universiteten. Besöken uppskattades och ibland fick deltagarna från respektive universitet aha-upplevelser av verksamhet på det egna universitetet. *Det visste jag inte att vi sysslade med här på mitt universitet – intressant! Tack för att ni kom.* Ja, så lät det emellanåt. Fortfarande idag, några år senare, finns fortsatt detta behov av kontakter mellan och inom lärosäten för att nå längre.

Redan i maj 2014 hade ryktet om Swetox spridits internationellt och frågorna började komma om denna universitetsövergripande organisation. Ord som *briljant tanke till hur kommer det sig att Sverige är först igen* kunde höras. Bruneluniversitetet London var tidigt ute för att undersöka hur man själv skulle kunna organisera sig. Detta ledde senare till ett samarbetsavtal mellan Swetox och detta engelska universitet. Denna samverkan blev mycket betydelsefull för gemensamt forskningsarbete och internationell samhällsinteraktion. Inom Swetox utvecklades tankar på ett "Swetox Global Initiative" som påbörjats men kräver mer tid för att kunna utvecklas än den som stått till buds.

Regeringen meddelade i sitt regleringsbrev till Kemikalieinspektionen för 2016 att man gav Swetox i uppdrag att inrätta en nationell plattform för

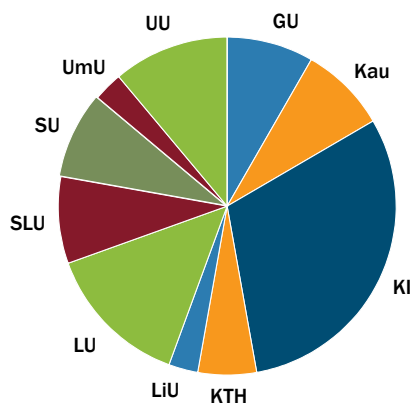
nanosäkerhet. Arbetet med plattformen, SweNanoSafe, redovisas separat under rubriken "Intressentsamverkan", nedan. Här har nya möjligheter utvecklats att inom akademien stödja samhällsviktiga initiativ.

Under de år som gått har en lång rad positiva resultat erhållits. Medan verksamheten beskrivs och exemplifieras mera i detalj i kommande kapitel, ger vi här några sammanfattande bilder av vad som uppnåtts.

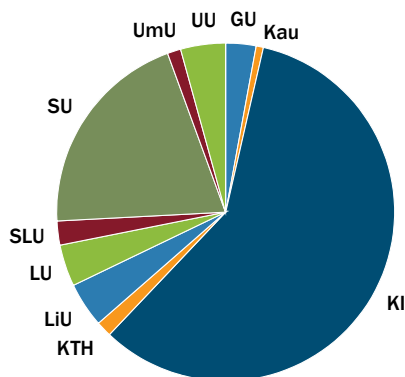
Samverkan mellan Swetox Södertälje och universiteten inom Swetox redovisas tre diagram. Det handlar om forskningssamarbeten, publikationer och utbildningsinsatser. I de allra flesta fall samarbetar flera universitet med Swetox Södertälje inom respektive projekt. Vår bedömning är att merparten av dessa tvärvetenskapliga projekt inte hade kommit till stånd utan Swetox.

Redan efter Swetox första år började jakten på att finna hållbarhet i verksamheten, att hitta finansiering för tiden efter 2018. Tanken på en fortsatt akademisk samverkan var självklar. Samhällsaktörerna uppskattade och berömde, men inga löften om fortsatt finansiering gavs. Detta trots stora framgångar på flera plan, inte minst

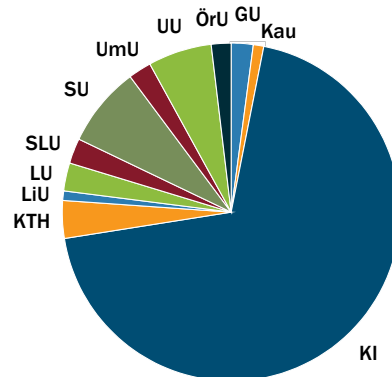
Universitetens del i bidragsfinansierade projekt



Publikationer i samarbete med Swetox Södertälje



Utbyte av utbildningsaktiviteter



kraften att attrahera forskningsfinansiering från EU. Det var däremot svårt att erhålla tillräckliga medel för att driva infrastrukturen vid Swetox Södertälje, det vill säga finansiering av pelarna.

Universiteten i Swetox gick gemensamt in till Vetenskapsrådet med en anmälan vid deras behovsinventering av nationella infrastrukturer 2017. Vetenskapsrådet konstaterade att infrastrukturen ligger utanför deras ansvarsområde och skrev *Bör handläggas av en annan organisation eller på annat sätt*. Inte heller universiteten inom Swetox såg möjlighet att bidra med medel för en fortsatt verksamhet efter 2018. Regeringen var inte heller aktiv för att finna lösningar för framtidens finansiering.

Vi konstaterar att kombinationen av bred tvärvetenskaplig forskning/utbildning med en kompetent infrastruktur inte höll. Swetoxkonsortiet avslutas vid utgången av 2018. Den akademiska forskningen flyttas till andra institutioner inom KI och infrastrukturen tas över av RISE (Research Institutes of Sweden AB). Det senare har möjliggjorts genom ett utvecklingsprojekt finansierat av universiteten i Swetox, Vinnova och Stockholms läns landsting.

Positivt är också att en ny akademisk samverkan kommer att etableras för att möta framtidens utmaningar. Lunds och Örebro universitet tar ledningen och tillsammans med ett antal svenska universitet vill man bygga vidare på Swetox framgångar och erfarenheter.

Frågan är uppenbar – Vill Sverige ge stöd för en universitetsövergripande samverkan av detta slag?

Swetox i samhället



Sverige har en lång tradition av att uppmärksamma frågor som handlar om människa och miljö, för att förbättra säkerhet och minska risker med kroppsfrämmande kemikalier. Sverige driver på arbetet internationellt och på nationell, regional och lokal nivå. Det finns också en privat sektor som är mån om att få uppdateringar och tidig information om kemikalier i miljön. Läkemedelsföretag har specifika behov av säkerhetsbedömningar av kandidater för nya läkemedel.

Swetox har sedan etablerandet 2014 varit del av en lång rad aktiviteter, vilka refereras kort här och därefter exemplifieras med arbetet kring tillsatser av synnerligen svårnedbrytbara kemikalier i brandsläckningsskum, fullfluorerade substanser (PFAS). Sedan ytterligare ett exempel där flera forskare inom Swetox var aktiva att söka svar när det gäller den tragiska ökningen av mikrocefali i vissa länder i Sydamerika.



Miljöminister Karolina skog bjöd in till ett internationellt möte "High level dialogue Beyond 2020" i Villa Bonnier Djurgården, den 12 mars 2018. Diskussionen handlade om "How to make an ambitious new chemicals and waste global framework for a non-toxic world" med Brasiliens före detta miljöminister Izabella Teixeira som moderator. Övriga deltagare var på ministernivå eller annan hög regeringsnivå. ChemSec och IKEA var representerade, liksom Swetox genom sin chef. Foto: Ninni Andersson, Regeringskansliet

Sverige har kommit att ta en ledande position i arbetet om hormonstörande kemikalier, ett arbete som framförallt kommit att kräva insatser inom EU. Swetox har genom svensk forskning och hög kompetens bidragit till utvecklingen och att EU, efter lång tid, beslutat om hur man ska gå vidare med reglering av sådana ämnen då dessa är bekämpningsmedel/biocider. Detta räcker dock inte och i arbetet från Swetox har vi pekat på behoven av att hantera kemikalier på samma sätt oavsett användningsområde. Swetox har varit engagerat i möten på nationell nivå, men framförallt på EU-nivå. Syftet har varit att visa på vad ämneskompetenta forskare är överens om inom området med hormonstörande ämnen och vad som ytterligare behöver göras för att förbättra säkerheten för sådana kemikalier. Engagemanget och forskningen vid Swetox har lett till möten med flera viktiga företrädare för kommissionen.

Swetox har bidragit till Sveriges miljömål "Giftfri miljö" och på FN-nivå att fortsätta arbetet inom SAICM (Strategic Approach to International Chemicals Management). Detta senast vid ett högnivåmöte i Stockholm den 12 mars 2018, ett möte som avslutades

med diskussioner om FN:s strategiska hållbarhetsmål med förre vice generalsekreteraren för FN, Jan Eliasson.

IKEA har haft kontinuerlig kontakt med Swetox för diskussioner om aktuella/nya kemikaliefrågor som bedömts relevanta för företaget. Utbytet har lett till bland annat ett mycket välbesökt föredrag i Älmhult, och besök på IKEA:s test- och träningsanläggning i Shanghai. Swetox har också utvecklat ett nära samarbete med VolvoCars genom deras engagemang för säkra produkter. Detta har lett till ett doktorandprojekt med den akademiska partnern vid Umeå Universitet.

Swetox har vidare varit engagerat i såväl utredningsarbetet som i diskussioner om verksamhet inom det nyligen startade "Substitutionscentrum", placerat vid RISE, liksom etablerandet av ett kunskapscentrum för läkemedel i miljön, nu vid Läkemedelsverket. Swetox är representerat i den nationella kommittén som är styrgrupp för 3R-centret placerat vid Jordbruksverket. Swetox är också representerat i Sveriges referensgrupp för området Hälsa inom Horisont 2020.

Forskarupprop för en haverikommission kring PFAS

Mattias Öberg

I slutet av 2013 hittades mycket höga halter av PFAS i dricksvattnet i Ronneby, och blodprover visade några månader senare de högsta halterna som då uppmätts i en normalbefolkning. Dricksvattnet bedömdes omedelbart som otjänligt och stängdes av. Men det var inte första gången man hittade dricksvatten med förhöjda halter av PFAS.

Under åren 2011 – 2015 inträffade flera händelser som visar att PFAS spridits via brandövningsplatser och bränder till grundvattnet och påverkat vattentäkter.

Liknande problem upptäcktes vid Arlanda, Landvetter, Sturup, Rosersberg, Tullinge, och Uppsala. Vattentäkterna i Tullinge och Ronneby togs permanent ur bruk, medan andra vattentäkter kunde drivas vidare efter särskild rening.

Slutsatserna från dessa händelser är att omfattande spridning av PFAS skett till miljön under lång tid, att påverkan i flertalet fall upptäcktes av en slump, att den akuta situationen klarades genom omkoppling till andra vattentäkter och att stora kostnader uppkom till följd av

nedläggning av vattentäcker. Det stod klart att Sverige drabbats av den allvarligaste kemikalieolyckan på lång tid.

Swetox tog därför initiativ till ett brev till den svenska regeringen i vilket 20 forskare krävde en haverikommission med anledning av spridningen av PFAS till dricksvatten och miljö. Brevet sändes till den dåvarande Alliansregeringen med Lena Ek som miljöminister, men det kom att bli hennes efterträdare på ministerposten, Åsa Romson (MP), som kallade oss till Miljö- och energidepartementet för att diskutera situationen.

Vi uppmanar regeringen att skyndsamt tillsätta en kommission för att utreda bakgrunden till och konsekvenserna av den pågående spridningen av långlivade per- och polyfluorerade kemikalier (PFAS).

Som en följd av initiativet gav regeringen före detta statssekreteraren vid Miljö- och energidepartementet, Göran Enander, i uppdrag att analysera orsakerna till att spridningen av PFAS till dricksvattentäcker kunnat pågå under så lång tid utan att upptäckas. Utredningen kom fram till att kemikalielagstiftningen är för svag och grundvattenfrågorna försummade, att tillsyn och egenkontroll enligt miljöbalken (och annan lagstiftning) fungerar dåligt, och att miljöövervakningen är otydlig och ofullständig.

Utredningen pekade på ett centralt problem, att samordningen mellan och inom myndigheter inte fungerar när det gäller kemikalier. Förklaringen som fördes fram var att det sannolikt beror på att frågan berör flera delar av samhället, olika departement och myndigheter med ansvar för olika delar i dricksvattenproduktion och kvalitetskontroll.

Göran Enanders utredning presenterade en rad förslag. Utifrån dessa har nu "Samordningsgruppen för nya potentiella kemikaliehot – SamTox" inrättats för att arbeta med att förebygga och hantera kemikalierisker i samhället. Tillsammans med Toxikologiska rådet, vid



Kemikalieinspektionen, ska SamTox verka för samarbete mellan ansvariga myndigheter vid kemikaliehot. Myndigheterna har undertecknat en gemensam avsiktsförklaring om att samarbeta för att minska riskerna och öka kunskapen om PFAS.

Forskning om PFAS vid Swetox Södertälje

Forskning av hög kvalitet är grundläggande för både förebyggande kemikaliearbete, riskbedömning och hantering av förorenad miljö. Vi vet att PFAS är extremt svårnedbrytbara och det saknas kunskap om hur länge dessa ämnen stannar kvar i kroppen. Att dricka vatten med höga halter av PFAS under lång tid misstänks kunna öka risken för negativa effekter, som påverkan på sköldkörteln, levern, fettomsättningen och immunförsvaret. Men exakt hur detta sker är oklart. Dessutom är antalet hälsoriskbedömningar av högfluorerade ämnen begränsade och i många fall saknas miljö- och hälsobaserade riktvärden.

Swetox har därför startat och medverkat i en rad forskningsstudier för att ta fram ny kunskap om allt från cellulära mekanismer till riskbedömningsmetodik. I EU-projektet EDC-MixRisk försöker forskarna förstå vilka ämnen i vår vardag som utgör den största risken och ta fram en ny strategi för att hantera den blandning av ämnen vi utsätts för dagligen. PFAS är en sådan

ämnesgrupp och data tyder på att hälsoeffekter kan observeras redan vid mycket låga doser, långt under de nivåer som myndigheterna idag anser vara farliga. Man drar slutsatsen att dagens gränsvärden behöver bli lägre och pekar särskilt ut PFOS. Mycket tyder också på att tidigare gränsvärden avsevärt kommer att sänkas på rekommendation av EFSA (European Food Safety Authority).

Andra exempel från Swetox Södertälje är studier som handlar om PFAS och kvinnors fertilitet. I äggstockarna finns de omogna äggcellerna varav bara en liten andel

kommer att mogna för ägglossning, och därmed möjliggöra graviditet. Skulle kemikalier påverka äggstockarna kan konsekvensen bli nedsatt fertilitet. Vidare är PFAS ett ämne som lagras i kroppen under mycket lång tid. Till skillnad från många klassiska miljögifter som PCB och DDT lagras dessa fluorerade ämnen inte i fett utan binder till kroppen på andra sätt. Exakt hur PFAS lagras i kroppens celler och hur snabbt det utsöndras är andra frågor som studerats vid Swetox Södertälje, liksom hur man kan hantera de dos-responssamband som ligger till grund för myndigheternas gränsvärden.

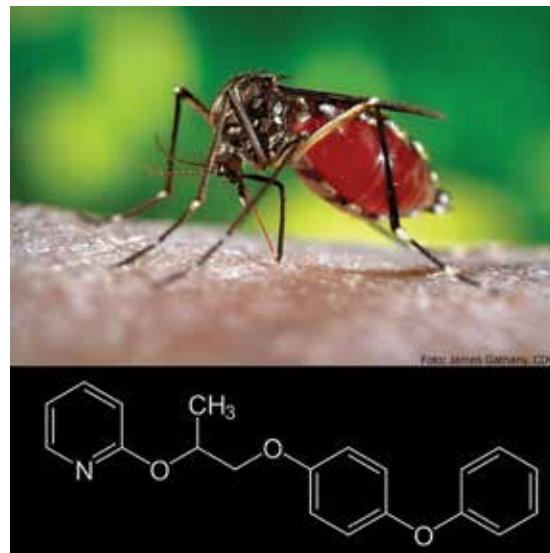
Pyriproxyfen och mikrocefali – en kunskapssyntes

Ian Cotgreave

Att vara aktiv i kemikaliesäkerhetsfrågor har varit ett signum för Swetox. Ett exempel på detta var vårt engagemang och inlägg i debatten kring möjlig betydelse av exponering för ett insektsmedel i samband med uppkomsten av mikrocefali i områden infekterade av zikavirus i bland annat Brasilien.

Fram till 2016 hade bevisföring pekat ut zikaviruset som trolig orsak till den rapporterade ökningen av mikrocefali hos brasilianska foster och spädbarn. Rapporter om att tidigare zikautbrott inte kunde kopplas till missbildningar ledde till att läkare och forskare i Latinamerika pekade ut den ökade användningen av insektsmedlet pyriproxyfen och kontaminerat dricksvatten som en möjlig bidragande faktor till uppkomsten av mikrocefali.

Ämnet hämmar insekters juvenilhormonreceptor, som är besläktad med receptorn för sköldkörtelhormon hos däggdjur. En litteraturgenomgång utförd av forskare från flera länder, koordinerad av Swetox, visade att väldigt få



En mygga av arten *Aedes aegypti*, när den sticker en människa. Arten sprider bland annat det fruktade zikaviruset. Nedanför visas strukturen för bekämpningsmedlet pyriproxyfen.

studier av pyriproxyfen har utförts på humant material och att kunskapsluckorna är stora.

Genomgången visade att en möjlig koppling mellan virus, insektsmedel och missbildningar inte kan uteslutas. Pyriproxyfen har låg giftighet i djurförsök, men substansen kan ha hormonstörande effekter i sköldkörteln. Detta skulle kunna påverka hjärnans utveckling hos foster.

För att möjliggöra en adekvat riskutvärdering bedömde forskarna att en serie undersökningar måste utföras, såsom bland annat fältundersökningar av befolkningens exponering för pyriproxyfen och andra insektsmedel, liksom individuell näringsstatus, genetiska faktorer och sjukdomshistoria. Dessutom behövs laboratoriestudier av substansens omsättning i kroppen och placentan, liksom dess interaktion med i första hand sköldkörtelhormoner samt djupare studier av rådata från de regulatoriska studier som har utförts. Det behövs även datormodellering av möjliga vägar för sjukdomsutveckling.

Forskning i internationellt samarbete



Det är en självklarhet att forskningen sker i en internationell kontext, men för Swetox är det viktigt att poängtera att det handlar om verkliga koordinerade samarbeten med deltagande av framstående internationella forskare inom ramen för stora forskningsprojekt. De mindre projekten är viktiga i sig, men saknar ekonomiska förutsättningar att drivas i breda internationella samarbeten. I detta kapitel beskrivs forskningen som en del av satsningen på Swetox och det som byggdes i Södertälje. Den inkluderar forskare från ett antal universitet inom Swetox.

Vid Swetox allra första workshop i december 2013 samlades forskare och intressenter till diskussioner om vad som skulle kunna göras inom ramen för den nya organisationen. Formas hade då redan beviljat ett projekt, EDC-2020, vilket har lett till framgångsrik forskning som utgör en del i det som beskrivs nedan. Workshopen gav en god grund för diskussion och nya idéer kläcktes, men ett förslag till att söka EU-finansiering för ett projekt rotade sig särskilt bra. Den aktuella EU-ansökan inom Horisont 2020 skulle ske i en tvåstegsprocess. Endast tre månader senare lämnades en ansökan in i det första steget. Förslaget rankades tillräckligt högt, en fullständig ansökan lämnades in och projektet EDC-MixRisk beviljades medel. Projektet har koordinerats av Swetox Södertälje och var det första Horisont 2020-projekt som koordinerades från Sverige.

Efter denna första framgångsrika ansökan har EU-finansierad forskning också tilldelats två andra mycket stora projekt, EU-ToxRisk med 39 deltagare och HBM4EU med 38 deltagare.

Erfarenheten från hur EDC-MixRisk skapades låg till grund för ett nytt framgångsrikt arbetssätt inför EU-ansökningar. I september 2017 hölls ett möte med internationellt deltagande för att diskutera en kommande utlysning inom EDC-området från Horisont 2020. Utlysningen adresserade fyra områden i utlysningstexten, vilka rörde hormonella effekter på sköldkörteln, kvinnlig reproduktion, metabola effekter (t.ex. diabetes och fetma) samt neurologiska utvecklingsstörningar. Arbetsgrupper bildades för att utveckla tankarna om de fyra inriktningarna och hur synergier mellan dessa kunde uppnås. Ansökningsinitiativ utvecklades tidigt och hölls samman genom nära kontakt mellan grupperna. Bruneluniversitetet, som har samarbetsavtal med Swetox, välkomnade idén och hela konceptet utvecklades och fördjupades. Ett intensivt samarbete ledde till att fyra ansökningar lämnades in i april 2018. I början av augusti meddelade kommissionen att alla fyra ansökningarna hade prioriterats och kommer att finansieras med start i januari 2019. Ett nytt arbetssätt inför ansökningar till EU hade skapats genom Swetox. Detta uppmärksammades och Swetox var representerat vid ett möte i Paris 2018 för



De nya EU-finansierade projekten kan beskrivas som en fyrklöver, för att visa hur de togs fram.

att på liknande sätt utveckla ansökningar inom en annan Horisont 2020-utlysning.

EDC-2020 är det projekt som Formas finansierade från Swetox start. Mer om forskningen inom detta projekt nedan. EDC-2020 och Swetox utvärderades av Formas under 2015 och fick fantastiska recensioner. Professorerna Elaine M. Faustman, Institute for Risk Analysis and Risk Communication, University of Washington (USA) och Rolf Altenburger, Dept. Bioanalytical Ecotoxicology,

Helmholtz Centre for Environmental Research (Tyskland) skriver bland annat i sin utvärdering:

Conceptually, Swetox have presented an extraordinarily cohesive and impressive scientific program which definitely builds upon the strengths within the consortium universities.

Leadership capacity building was offered and apparently taken up at a presumably world-class option. The panel hopes this offer is a continuous one for future needs that may emerge.

The future prospects are certainly exciting, unique on a world-wide scale and comparable only to efforts such as of US-EPA or NIEHS.

Inom ramen för EDC-2020-projektet finansierades utbyten med framstående forskare inom området. Professor Karen Kidd, idag vid McMaster University i Hamilton (Ontario) verkade under sensommaren 2015 från Swetox, dels vid Umeå universitet, dels vid Swetox Södertälje. Viktiga frågor som diskuterades omfattade läkemedel och kvicksilver i miljön. Karen Kidd utförde tidiga och epokgörande försök med preventivmedlet etinylöstradiol, vilket hon studerade effekterna av under naturliga förhållanden i en kanadensisk sjö.

Under tre månader hösten 2016 arbetade professor R. Thomas Zoeller vid Swetox Södertälje. Thomas Zoeller har sin ordinarie hemvist vid University of Massachusetts at Amherst i USA. Han interagerade aktivt med forskare och specialister verksamma vid Swetox Södertälje med fokus på hans särskilda kompetensområde, hormonpåverkan och effekter på sköldkörteln. Han verkade inom Swetox i sin helhet, men planerade även ett större internationellt forskningsprojekt.

Thomas Zoeller rekommenderade företaget Valspar (nu Sherwin-Williams Company, USA) att diskutera en avancerad toxikologisk studie med Swetox Södertälje. Företaget bjöd in en rad framstående forskare från Europa och USA för att planera den tänkta studien vid ett möte på KI i oktober 2017. Diskussionen om att genomföra studien pågår fortfarande.

En ny faktor att ta med i riskbedömningen – epigenetiska effekter

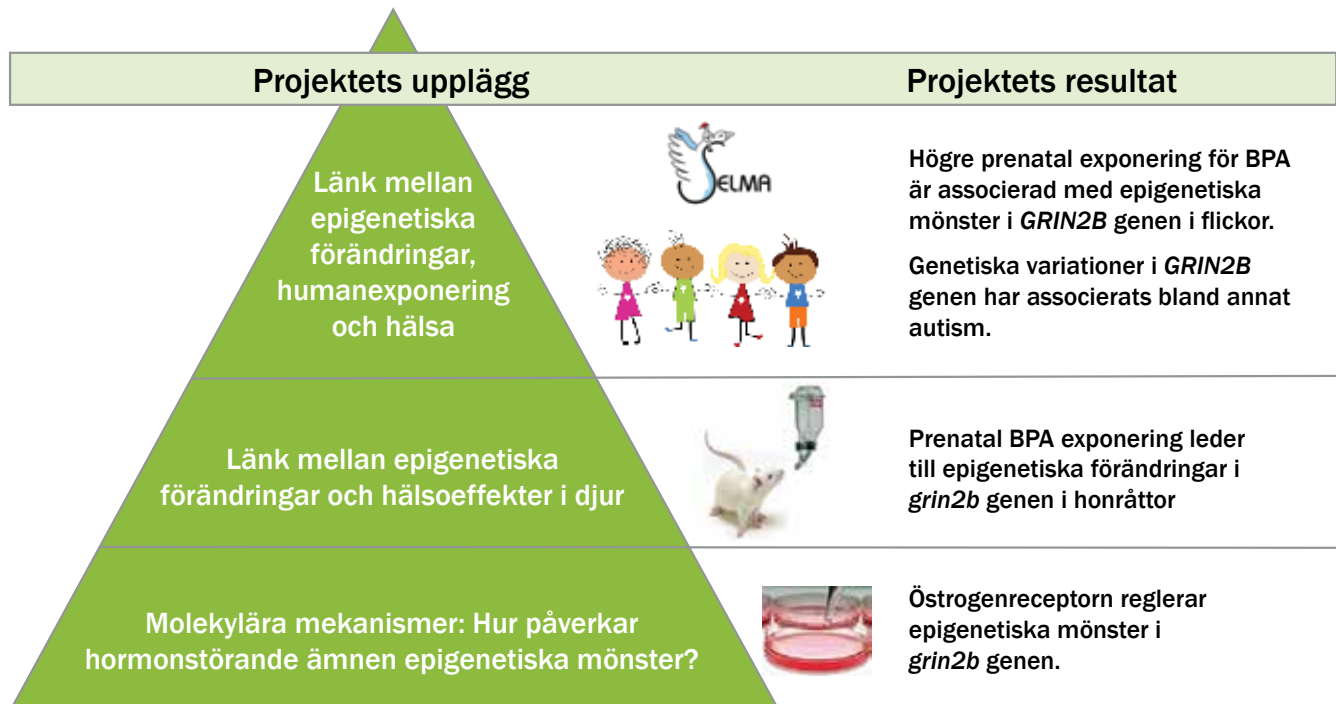
Joëlle Rüegg

Exponering för vissa kemikalier under fosterstadiet och barnets första månader kan leda till långvariga förändringar som manifesterar sig som negativa hälsoeffekter långt senare i livet. Detta är en av dagens största utmaningar när det gäller riskbedömning av kemikalier eftersom denna typ av långtidseffekter är svåra att studera i djurförsök. Förståelsen av de molekylära mekanismer som ligger bakom de långvariga effekterna av kemisk exponering saknas ännu. En viktig pusselbit är kunskapen om så kallade epigenetiska förändringar.

Epigenetiska mönster bestämmer när och i vilka celler gener uttrycks vilket är avgörande för de tidiga

stadierna i fosterutvecklingen. De är ärftliga, utan att vara bestämda av koden i arvsmassan, och kan påverkas av miljöfaktorer. I både djur- och cellstudier har man sett att hormonstörande ämnen påverkar epigenetiska processer och att det i sin tur kan leda till långvariga förändringar. I vissa fall kan dessa till och med överföras till kommande generationer, där individerna inte själva blivit exponerade.

Således finns det en stor potential i att använda epigenetiska markörer för att bedöma hälsoriskerna av hormonstörande ämnen. Forskningsfältet epigenetik är nytt och det finns ett stort behov av grundläggande kunskaper och tydliga mekanistiska länkar mellan



exponering, epigenetiska förändringar och hälsoutfall i människan. Forskningen inom denna forskargrupp vid Swetox Södertälje försöker förstå de molekylära mekanismer som förklarar hur hormonstörande ämnen kan påverka epigenetiska mönster. Hur hänger denna påverkan ihop med nervcellernas utveckling och funktion och i förlängningen med beteende i djur och människor? Forskarna har använt ett tvärvetenskapligt angreppssätt och har kombinerat molekylära studier, djurförsök och epidemiologiska data för att få ny kunskap (se figur).

Mekanistiska insikter: Östrogen receptor beta (ERbeta) reglerar epigenetiska mönster. Forskarna började med en molekylär screening som visade att ena formen av receptorn för det kvinnliga könshormonet östrogen (ER-beta) reglerar epigenetiska mönster av ett antal gener som är involverade i differentiering av nervceller. ER-beta är sedan tidigare en känd måltavla för hormonstörande ämnen, till exempel bisfenol A (BPA), men denna funktion av ER-beta var hittills okänd. De nya resultaten beskriver ett nytt sätt för hormonstörande ämnen att påverka kroppens funktioner. När forskarna gick vidare med studier av odlade nervceller som exponerades för BPA upptäckte man en epigenetisk reglering av genen *Fkbp5* med koppling till ER-beta. Samma gen hade tidigare identifierats i den inledande screeningen.

BPA påverkar epigenetisk reglering av gener som är viktiga för hjärnans utveckling och funktion

Fkbp5 är en intressant gen eftersom dess produkt är essentiell för kroppens svar på stress. Experiment har visat att gnagare som exponerats för BPA under fosterutvecklingen uppvisar förändringar i stressreglering. Därför undersökte gruppen, i samarbete med professor Efthymia Kitraki från universitetet i Aten, om BPA-exponering under fosterutvecklingen kan leda till långvariga förändringar i epigenetisk genreglering av *Fkbp5*. Resultaten visade på skillnader i både epigenetisk reglering och uttryck av denna gen och man lyckades, i samma djur, koppla detta till förändringar i djurens förmåga att reagera på stress.

En annan gen som dök upp i den inledande screeningen är *Grin2b*, och kopplas till neuropsykiatriska funktionsnedsättningar som autism. I en råttstudie i samarbete med professor Monica Lind vid Uppsala universitet kunde forskarna visa att tidig exponering för BPA leder till långvariga epigenetiska förändringar även i denna gen, vilket i sin tur förändrar nivåerna av proteinet *Grin2b* i hjärnan. Dessa effekter observerades dock bara i honorna, vilket visade en könsspecifik effekt av BPA på *Grin2b*.

Samband mellan epigenetiska mönster i *Fkbp5*- och *Grin2b*-generna, exponering och hälsa i människan

Den typ av epigenetiska förändringar som visats på *Fkbp5* i BPA-exponerade råttor har tidigare kopplats till ett antal psykiska sjukdomar och stressbetingade störningar. I samarbete med Dr Theo Rein från Max Planck Institutet för psykiatri hittade forskargruppen en förändring i *Fkbp5*:s epigenetiska mönster i bipolära patienter som jämfördes med sina friska syskon och andra friska kontrollpersoner. Detta tyder på att BPA kan ge epigenetiska förändringar, vilka i sin tur kan leda till psykisk ohälsa, men än så länge har ingen studerat eventuella samband mellan BPA-exponering under fosterutvecklingen och epigenetiska skillnader i *Fkbp5*-genen hos människor. Detta har vi däremot lyckats göra för *Grin2b*-genen i samarbete med professor Carl-Gustaf Bornehag vid Karlstads universitet. I dessa studier påvisades en association mellan BPA-exponering under graviditeten och epigenetiska mönster i *Grin2b* hos barnen när de var sju år gamla. Återigen var detta samband könsspecifikt och kunde bara observeras i flickor.

Sammanfattningsvis har Joëlle Rüeggs forskargrupp identifierat epigenetiska mönster som har potential att bli markörer för störningar av hjärnans utveckling. Förändring av dessa mönster har uppstått på grund av exponering för BPA (och eventuellt andra hormonstörande ämnen som påverkar östrogenreceptorerna), och kan därmed bidra till ökad risk för beteendestörningar eller psykiska sjukdom. Man kan konstatera att det är en bit kvar tills vi förstår hur

dessas och andra epigenetiska förändringar kan användas i kemikalietestning och riskbedömning, men med projektets interdisciplinära angreppssätt har vi kommit ett steg vidare.

Miljökemikalier och kvinnans fertilitet

Pauliina Damdimopoulou

Det har länge saknats kunskap om hur miljögifter påverkar kvinnors fertilitet. Forskaren Pauliina Damdimopoulou vid Swetox Södertälje leder en forskargrupp med syfte att utvärdera hur kemikalier påverkar reproduktiv hälsa. I samarbete med Enheten för Obstetrik och Gynekologi på Karolinska Institutet analyserar gruppen kemikalieexponering i kvinnor som genomgår fertilitetsbehandling samt i gravida mammor och foster. Vidare utvecklar forskarna laborativa tester som kan användas för att studera kemikaliers effekter på kvinnans äggceller och livmoderns slemhinna.

Normal fertilitet och fortplantningsförmåga är förutsättningar för nytt liv. Utan friska spermier, äggceller, hormoner och en fungerande livmoder är chanserna att bli föräldrar små. Mycket forskning har gjorts i relation till kemikalieexponering och spermiekvalitet hos män. Mindre fokus har funnits på kvinnans äggceller, trots att de är en mer begränsad resurs jämfört med mannens spermier.

Män producerar miljoner spermier varje dag medan bara en äggcell per månad mognar hos kvinnor. Alla äggceller bildas dessutom redan innan kvinnan fötts, det vill säga under fosterutvecklingen. Det innebär att äggen i äggstockarna kan påverkas av omgivningen från och med fosterstadiet tills dess att äggen frigörs från äggstocken.

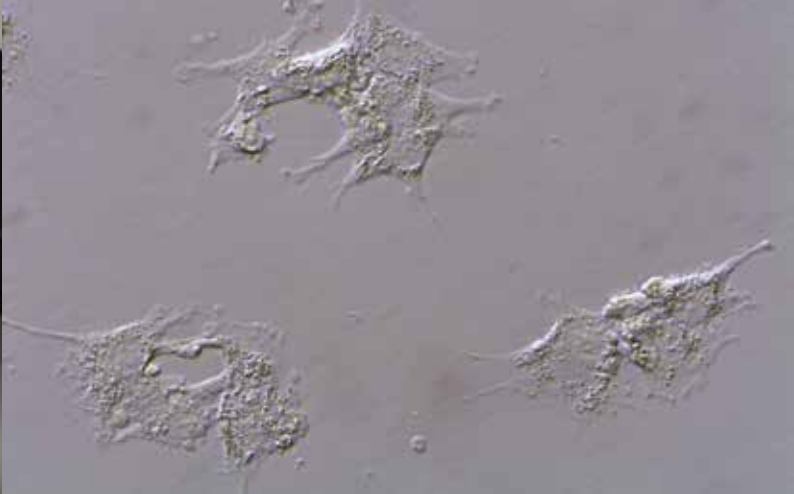
Om ägget blir befruktat, måste embryot därefter kunna fästa vid livmoderns slemhinna för att utvecklas vidare till ett barn. Äggcellens mognande inom äggstocken samt livmoderns slemhinnans funktion regleras av hormoner, och därmed kan båda processerna i princip rubbas av hormonstörande kemikalier, med nedsatt fertilitet som följd.

Forskargruppen har studerat hur exponeringen ser ut hos kvinnor som bor i Sverige. Med hjälp av patienter som genomgår fertilitetsbehandlingar, mödravårdens biobanksprover och vävnadsarkiv har de kartlagt förekomsten av 28 olika långlivade kemikalier i äggstocken, i mammors blod och i foster.

Resultaten visar att 9 av de 28 analyserade kemikalierna kan mätas i blodet hos varje kvinna, och att de kemikalier som finns i blodet också finns i den vätska (follikelvätskan) som omger ägget i äggstocken.

Det är tankeväckande att äggcellerna mognar fram i äggstocken omgiven av en vätska som innehåller högre koncentrationer av exempelvis PFOS än vad som är tillåtet i dricksvatten.

Forskarnas studier visar också att kemikalier i mammans blod passerar genom moderkakan över till fostret. I fett från foster kan man hitta 22 av de analyserade kemikalierna, alltså fler än vad man hittar i mammans blod. Detta innebär att metoderna att mäta kemikalier



Forskningen i Damdimopoulous grupp är beroende av äggstocksprover som doneras av frivilliga kvinnor som föder barn via kejsarsnitt eller genomgår fertilitetsbehandlingar. Bilden visar en liten bit äggstocksvävnad som är redo för odlingsexperiment (till vänster) och celler isolerade från äggstocken som redan är i odling (till höger). Odlingssystem som dessa kan användas för att mäta kemikaliers effekter på äggstocksvävnaden och äggcellerna.

i blodet inte är tillräckligt känsliga för att hitta alla de miljögifter som finns där och överförs till fostret.

Technologies i estländska Tartu och University of Illinois at Urbana-Champaign.

Vid sidan av exponeringsstudierna har forskargruppen arbetat med laborativa tester som kan användas för att studera effekter av kemikalier på äggstocken. En av metoderna baseras på äggstocksvävnad som frivilliga har donerat till forskningen.

Vävnaden, som innehåller små omogna äggceller, kan placeras i odlingsskålar och exponeras för kemikalier. Forskarna har visat att det är möjligt att studera påverkan av kemikalier både när det gäller äggcellernas överlevnad, deras mognad och hormonproduktion. I nästa steg kommer kemikalier som identifierats hos svenska kvinnor att testas i systemet. I samarbete med andra svenska och estniska forskare har gruppen även börjat utveckla system där kemikaliers påverkan på livmoderslemhinnan kan studeras.

Forskningen har resulterat i ökat samarbete inom fältet både i Sverige och internationellt. I nätverket ingår bland annat Karlstads universitet, SLU, Köpenhamns universitet, Helsingfors universitet, Carl von Linnékliniken i Uppsala, Competence Center on Health

Vetenskap som stöd för riskbedömning och policy

Mattias Öberg

Samhällets förmåga att hantera kemiska hälsorisker är central för att nå en hållbar utveckling och en giftfri miljö. Lagar, regler och policydokument behöver vila på vetenskaplig grund och det behövs nya metoder för att bedöma riskerna. Riskbedömning är därför ett växande toxikologiskt forskningsområde. Vid Swetox Södertälje har Mattias Öbergs forskargrupp studerat frågor som till exempel känsliga grupper, hantering av osäkerhet, försöksdesign och etiska frågor kring djurförsök. Forskningen skapar nya möjligheter att länka toxikologisk grundforskning till en säker hantering av kemikalier i samhället.

Som en del i EU-projektet EDC-MixRisk har forskarna på Swetox Södertälje arbetat systematiskt med att koppla forskningen till utveckling av nya sätt att hantera blandningar i Europa. Det handlar både om hur forskningen planeras men också om att i hela processen ha en nära koppling till de europeiska myndigheter som ansvarar för kemikaliesäkerhet och miljö. I maj 2018 arrangerades bland annat en gemensam konferens i ISPRA i Italien. Syftet var att knyta samman flera stora europeiska forskningsprojekt med myndigheternas arbete för säkra kemikalier och en giftfri miljö.

Utöver de stora projekten har det pågått flera mindre studier vid Swetox Södertälje. I en serie artiklar har forskarna i samarbete med Institutet för Miljömedicin (IMM) och Totalförsvarets forskningsinstitut (FOI) beskrivit hur luftvägsirriterande ämnen kan drabba astmatiker. Data från studier där astmatiker jämförts med friska försökspersoner har gjort det möjligt att förstå hur stora effekterna är. Därefter har man studerat hur olika myndigheter hanterar informationen. Bland annat visar resultaten att personer med mild astma kan vara upp till tio gånger mer känsliga än friska försökspersoner. Studierna visade också att myndigheter inte tar hänsyn till astmatiker i bedömningar som gäller arbetsmiljö, trots att det berör en stor grupp individer

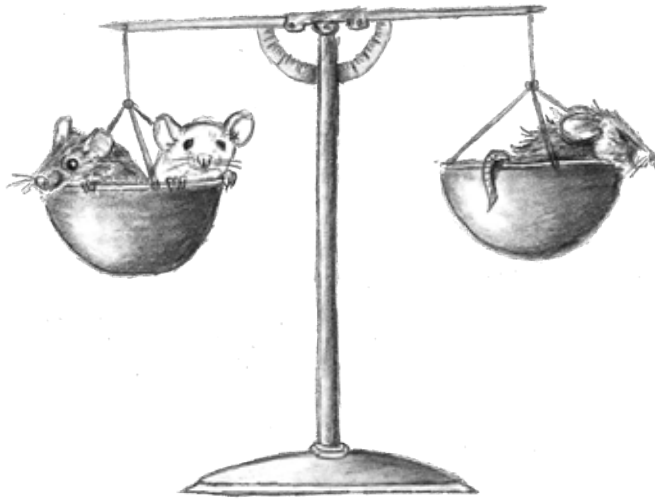
på arbetsmarknaden. Forskningen belönades 2017 med priset "Paper of the Year" av det amerikanska sällskapet för toxikologi (SOT).

Ett annat problem i dagens riskbedömning är att risker beskrivs utifrån medelvärden och värsta tänkbara scenario. Det ger beslutsfattare en skev bild av dataunderlaget och forskarna vid Swetox Södertälje har därför utvecklat nya metoder för att beskriva variation och osäkerhet på ett tydligare och mer kvantitativt sätt. De första resultaten utgår från en grupp individer i Ronneby, som exponerats för höga halter PFAS via dricksvattnet.

Tidigare var fokus på medelsvensson, men nu kan vi ta hjälp av datormodeller för att beskriva hela befolkningens risk.

Planeringen av toxikologiska försök avgör möjligheten att dra korrekta slutsatser om ett ämnes dos-responssamband. Man måste känna till hur många försöksdjur som krävs för att man ska kunna planera studierna på bästa sätt. Lika viktigt är att förstå hur antalet dos-grupper och djurens fördelning mellan dos-grupperna påverkar resultatet. Forskarna vid Swetox Södertälje har använt datormodeller för att simulera ett stort antal toxikologiska försök. För att snabba på beräkningarna har man samarbetat med Sveriges superdatorcenter i Linköping.

Resultaten visar det går att få bättre information om man överger dagens traditionella försöksdesign med tre doser och istället använder fler dosgrupper utan att öka det totala antalet djur. En ny typ av försöksdesign skulle till och med leda till bättre resultat med färre antal försöksdjur. Denna insikt fick forskarna att fundera på den etiska kostnaden i olika experimentella studier och denna diskussion ledde till försök att utveckla "Etiska vikter". Det är viktigt att inte bara räkna antal djur, utan



"Worth weighting for" är titeln på en doktorsavhandling skriven av Joakim Ringblom från 2016. Handledare var Mattias Öberg vid Swetox Södertälje. Illustration av Erik Andersson.

även ta hänsyn till deras lidande. Forskarna intervjuade ett stort antal personer i försöksdjursetiska nämnder. Dessa personer fick bland annat värdera hur stort lidande olika effekter motsvarar. Baserat på svaren kunde forskarna sedan optimera försöksdesignen så att maximal mängd information inhämtas samtidigt med minimering av djurens lidande.

Frågan om alternativ till djurförsök är central i forskargruppens arbete och flera artiklar har belyst olika strategier för att ersätta och minska antalet djurförsök i toxikologisk testning.

För att forskning ska komma till nytta är det bra om forskarna också är aktiva kommunikatörer. Att samverka och kommunicera kring forskning är en lika viktig uppgift som forskning och utbildning på ett universitet. Det kallas ofta för universitetens tredje uppgift. Ett framgångsrikt exempel har varit den vetenskapsblogg som startades av Mattias Öberg under sommaren 2015. Under de första tre åren har bloggen haft cirka 50 000 visningar.

Cellulär ackumulering av kroppsfrämmande kemikalier

Vesna Munic Kos

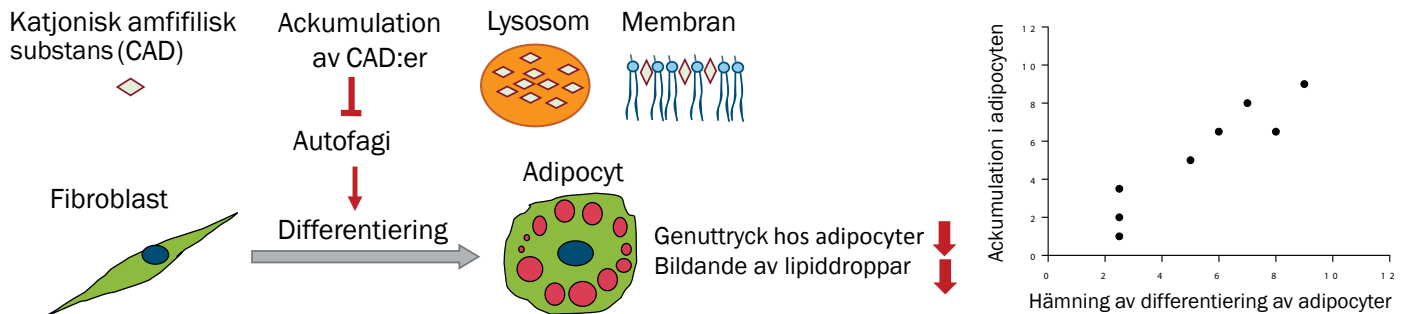
Vissa läkemedel och andra kroppsfrämmande kemikalier kan ackumuleras i celler och vävnader hos organismer, men hur detta sker varierar med typ av kemikalie.

Vesna Munic Kos vid Swetox Södertälje leder ett projekt med mål att kunna förutsäga effekterna av starkt ackumulerande och lipidbindande föreningar. Forskarna har undersökt vilka mekanismer som resulterar i ackumulation av perfluorerade kemikalier som binder till lipider samt av läkemedel som ansamlas i sura delar av kroppens celler, framför allt i lysosomer. Man har sedan utvecklat både cellbaserade och datorbaserade modeller som kan förutsäga vilka ämnen som ackumuleras på liknande sätt. Resultaten från de cellbaserade metoderna har gjort det möjligt att bättre förstå vilka effekter de kraftigt ackumulerande substanserna har på celler och organismer.

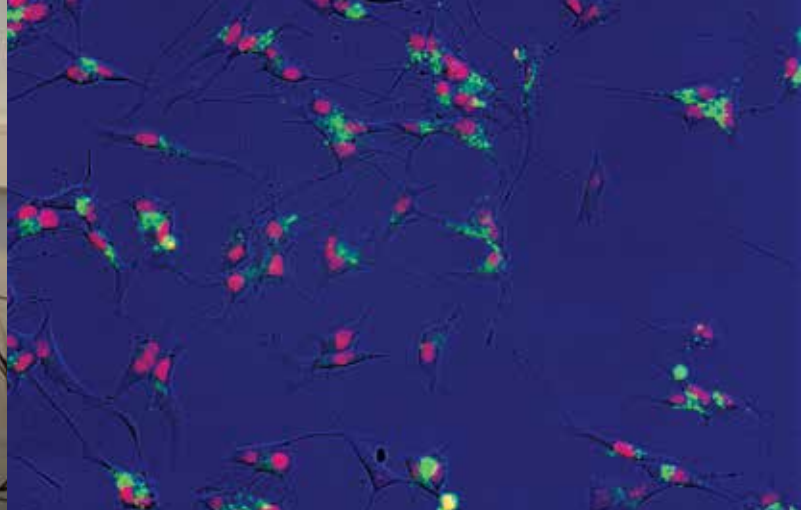
Persistenta organiska miljöföroreningar (POP) är en grupp av kemikalier som är kemiskt mycket stabila och ackumuleras i människor och djur. Ett antal av dessa ämnen är idag reglerade eller förbjudna på grund av sina

farliga egenskaper, men eftersom de är långlivade finns de fortfarande kvar i relativt höga halter i miljön. Ett sådant exempel är perfluoroktansulfonsyra (PFOS) som ackumuleras i organismer på grund av att de binder till proteinerna i blodet. Forskningen vid Swetox Södertälje har visat att PFOS även binder till cellmembran och därigenom kan nå höga koncentrationer i olika celler. Genom att jämföra PFOS med andra liknande perfluorerade ämnen kunde forskarna förstå och förutsäga kemikaliernas förmåga att ackumulera i celler utifrån styrkan av deras bindning till fosfolipider i cellmembranet.

Vissa läkemedel (så kallade katjoniska amfifila läkemedel – CAD) ansamlas i celler och vävnader på grund av en annan mekanism. Dessa ämnen ackumuleras särskilt i delar av cellen med lågt pH, i lysosomer. Cellens lysosomer ansvarar för cellens återvinning och bryter ner cellstrukturer som inte längre behövs. Eftersom positivt laddade ämnen lätt binder till sura miljöer i cellerna leder det till att CAD-läkemedel ackumuleras och försämrar den normala nedbrytningen av till exempel



Viktiga händelser i mekanismen för hämning av adipocytdifferentiering med katjoniska amfifila läkemedel (CAD) (vänster). Hämning av adipocytdifferentiering korrelerar med intensiteten av CAD-ackumulering i adipocyter (höger).



Till vänster: Vesna Munic Kos i arbete med automatiserad bildanalys och högkapacitets-screening vid Swetox Södertälje.

Till höger: celler under fosfolipidos; rött – cellkärnor; grönt – fosfolipidgranuler.

fosfolipider, vilket leder till så kallad fosfolipidos. Om ackumuleringen av läkemedel blir för hög dör cellen.

Andra forskare har nyligen rapporterat att autofagi, en cellulär process som bygger på lysosomernas aktivitet, kan påverkas av CAD-läkemedel. Forskargruppen vid Swetox Södertälje har nu visat att effekterna på autofagi leder till hämmad differentiering av fettceller. Dessutom påvisades ett samband mellan hur mycket av ett ämne som ackumuleras i lysosomerna och effekter på cellmembranen, fosfolipidos och hämmad autofagi.

För att undersöka frågan vidare har forskarna tillämpat flera nya metoder för att visualisera och mäta lysosomernas storlek och funktion. De har funnit att inte bara de föreningar som ackumuleras i lysosomer kan detekteras med dessa metoder, utan även att ackumulationsgraden korrelerar till deras effekter på lysosomerna.

Sammantaget har forskarna inom detta projekt visat att cellulär ackumulering av kemikalier kan förutsägas baserat på molekylens 2D- och 3D-strukturer, fysikalisk-kemiska egenskaper, deras affinitet för lipider respektive fosfolipider (lipofilitet respektive fosfolipofilitet). I vissa klasser av molekyler kan ackumulering även

förutsägas baserat på deras biologiska effekter på celler. Dessutom var bindning till fosfolipidmembran avgörande för ackumulering och biologiska effekter av studerade föreningar.

Dessa resultat har påtagligt bidragit till den allmänna kunskapen om ackumulerande egenskaper hos kemikalier och dess konsekvenser, samt till bättre metoder för detektion.

Toxikokinetik

Emma Wincent

Negativa hälsoeffekter av kemisk exponering är korrelerade med den interna dosen av kemikalierna i kroppen. Kunskap om hur kemikalier tas upp och fördelas i kroppen samt hur de sedan bryts ner och utsöndras ur kroppen är grundläggande för riskbedömning av kemisk exponering. Dessa processer samlas under namnet toxikokinetik.

Flera vetenskapliga studier har visat att biologiska och kemiska faktorer, som till exempel inflammatoriska cytokiner och industrikemikalier, kan påverka kroppens förmåga att bryta ner och utsöndra både syntetiska kemikalier och kroppsegna substanser, som till exempel hormoner. Detta kan resultera i ökade nivåer av främmande kemikalier i kroppen och i förändrade nivåer av kroppsegna ämnen, vilket i båda fall kan leda till negativa hälsoeffekter. Vid riskbedömning av kemikalier är det därför viktigt att förstå hur kemisk exponering påverkar de toxikokinetiska processerna.

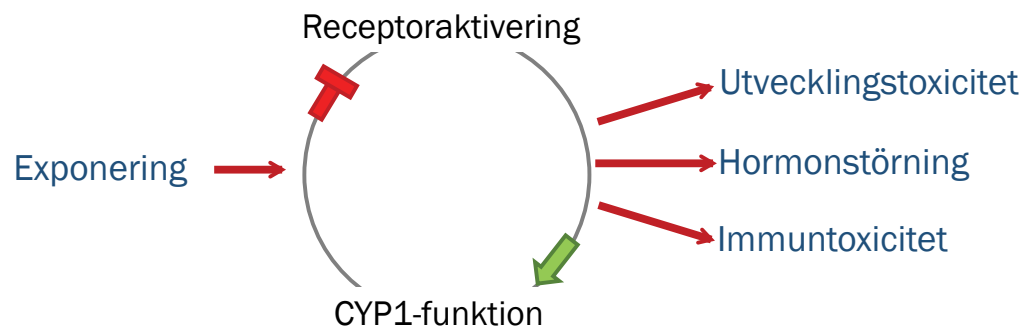
Emma Wincent vid Swetox Södertälje leder arbetet med att förstå hur toxikokinetiska processer kan störas och vilka hälsoeffekter detta kan medföra. Nedbrytningen av kemikalier spelar en nyckelroll. Den är en förutsättning för att giftiga ämnen ska kunna omvandlas till ofarliga ämnen och till ämnen som lättare kan utsöndras ur kroppen.

Nedbrytningen sker med hjälp av en mängd enzym. De flesta av dessa enzym har viktiga funktioner för att bilda och bryta ner kroppsegna ämnen som t.ex. fettsyror och hormoner, men bryter även ner olika typer av kemikalier. Om funktionen av dessa enzym störs påverkar det både nivåerna av viktiga kroppsegna ämnen och syntetiska kemikalier.

Forskargruppen har studerat hur exponering för kemikalier som finns i vår omgivning kan störa funktionen av en enzymfamilj som kallas cytokrom P4501 samt hur en störd funktion av dessa enzym påverkar den tidiga utvecklingen, immunförsvaret och hormonsystemet. Forskningen har resulterat i en ökad mekanistisk förståelse för hur kemikalier kan påverka dessa system, vilket i sin tur ger bättre förståelse kring uppkomst av vissa sjukdomar och en förbättrad riskbedömning av kemikalier som stör dessa mekanismer.

Enzymatisk reglering av receptor-signalerings – fokus på Ah-receptorns roll i toxikologi

Cytokrom P4501 spelar en särskilt viktig roll inom toxikologin, då dessa enzym reglerar funktionen av den så kallade Ah-receptorn (dioxinreceptorn). Felreglering av denna receptor, vilket sker om man utsätts för miljögifter som vissa dioxiner och PCB:er, är kopplad



Schematisk bild över cytokrom P4501-medierad reglering av receptorsignalering och toxiska effekter vid störd enzymfunktion.

till ökad risk för bland annat cancer, autoimmuna sjukdomar, hormonstörningar och fosterskador. Det övergripande målet med forskningen som bedrivs är att beskriva hur kemikalier som stör funktionen av cytokrom P4501 enzymen kan bidra till toxiska effekter via felreglering av Ah-receptorn.

För att kunna studera hela processen, från effekter på enzymens uttryck och funktion till effekter på utveckling, immunförsvaret och hormonsystemet, har forskargruppen använt sig av olika experimentella modeller, bland annat enzymprotein, celler, zebrafiskembryon och möss.

Resultaten visar tydligt att kemikalier som stör funktionen av cytokrom P4501-enzymen orsakar utvecklingstoxicitet under utvecklingen av zebrafiskembryon. De observerade effekterna liknar de effekter man ser då zebrafiskar exponeras för dioxiner och PCB:er. Resultaten visar även att störd enzymfunktion påverkar nivåerna av olika steroidhormoner och gallsyror. Dessa resultat är ett viktigt steg mot bättre förståelse av de mekanismer som ligger bakom flera vanligt förekommande kemikaliers toxicitet.

Förändrad toxikokinetik som en toxisk mekanism – exempel på stört immunförsvär

Våra barriärorgan, inklusive lunga, hud och mag-tarm-system, är viktiga för att skydda vår kropp mot yttre påverkan, som till exempel kemikalier och patogener.

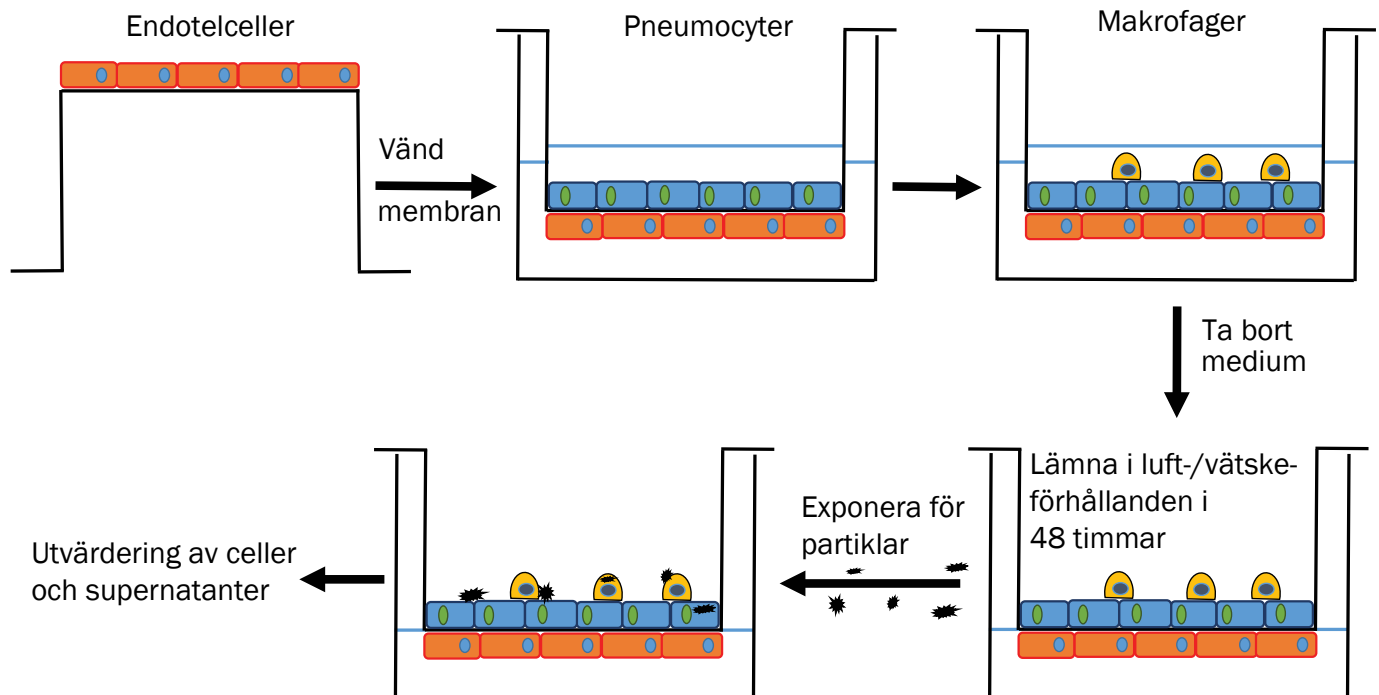
I samarbete med en forskargrupp ledd av professor Brigitta Stockinger vid Francis Crick Institute i London studeras vilken roll cytokrom P4501-enzymen spelar i mag-tarmkanalens immunförsvär. För detta ändamål används celler och musmodeller i vilka man förändrat funktionen av cytokrom P4501-enzymen. Resultaten visar att dessa enzym spelar en kritisk roll i försvar mot skadliga bakterier i mag-tarmkanalen och att kemikalier kan störa detta immunförsvär genom att påverka enzymaktiviteten.

Luftburen exponering för miljöföroreningar

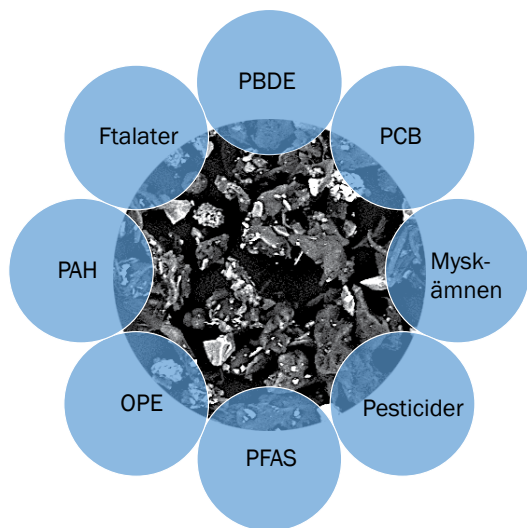
Ernesto Alfaro-Moreno, Per Gerde och Åsa Gustafsson

Luftföroreningar orsakar stora hälsoproblem. Enligt Världshälsoorganisationen (WHO) dör sju miljoner människor varje år i sjukdomar som stroke, lungcancer, hjärtkärlsjukdomar, kronisk obstruktiv lungsjukdom och respiratoriska infektioner, vilka direkt kan kopplas till exponering för luftföroreningar. Man vet till exempel att höga halter av luftföroreningar i städer leder till en ökning av antalet dödsfall och att fler personer hamnar på akutmottagningarna på grund av hjärtkärlsjukdom. Men mekanismen för hur partiklar och kemikalier vi andas in kan orsaka dessa effekter är fortfarande inte klarlagda.

Luftföroreningar drabbar både luftvägarna och lungorna. Många studier visar också att de kan skada hjärtkärlsystemet, men även andra organ, som hjärnan, kan påverkas negativt. För att bättre förstå hur partiklar i luften ger upphov till dessa effekter har forskarna vid Swetox Södertälje använt cellbaserade system. Forskarna har utvecklat modeller som kombinerar flera olika celltyper för att återspegla de strukturer som finns i luftvägarna, i lungblåsorna och i kärlsystemet. Därefter har man exponerat cellerna för partiklar och utvärderat effekter relaterat till tidigare observationer i djur och människor.



Modell med olika typer av celler för att studera toxikologiska effekter från partikelexponering, samt påverkan på kommunikationen mellan de alveolära och vaskulära cellerna efter partikelexponering.



Kemikaliegrupper som analyserats och detekterats på damm från hemmamiljö i Sverige (förstoring x 500).

För att efterlikna hur lungcellerna växer i verkligheten har en ny metod använts, där celler odlas i ett gränssnitt mellan luft och vätska. Celler från blodkärlen odlas på undersidan av ett membran och celler från luftvägarna odlas på ovansidan. Dessutom har forskarna inkluderat celler från immunsystemet som skyddar kroppen mot främmande partiklar. När de odlade cellerna utsätts för partiklar förändras såväl olika inflammationsmarkörer som viktiga cellfunktioner. Detta komplexa cellsystem med fler typer av celler är en metod som bättre återspeglar verklig lungvävnad.

I nästa steg vill forskarna koppla ihop celltyper från flera organ för att kunna efterlikna och studera systemisk påverkan efter partikelexponering i lungan. Partiklar i luften binder till sig också olika typer av kemikalier. I ett samarbetsprojekt med universitet i Mexico har halterna av olika mjukgörare i plast (ftalater) kvantifierats på partiklar från stadsmiljö i Mexico City. För att beräkna exponeringen från utomhusluften har

forskarna kombinerat information om koncentrationen av partiklar med uppgifter om andningsfrekvens.

Utomhusmiljön är viktig men dagens människor spenderar upp till 90 procent av sin tid inomhus. Där utsätts vi för en blandning av kemikalier från flera olika källor, till exempel från möbler, elektronik, kläder, hygienprodukter, rengöringsmedel, byggnadsmaterial och så vidare. Kemikalierna fungerar som mjukgörare, flamskyddsmedel, UV-filter, baktericider, etcetera. De avges från materialen och återfinns i luften, antingen i gasform eller adsorberat till damm/partiklar. Människor exponeras för dessa kemikalier genom att andas in dammpartiklar och gaser, svälja damm, eller absorbera kemikalierna genom huden. Små barn har vanligtvis den största exponeringen eftersom de tillbringar mer tid på golvet, och gärna stoppar saker i munnen, de har ett så kallat hand-till-mun-beteende. Dessutom har de en högre andningsfrekvens.

Forskarna vid Swetox Södertälje har studerat damm från olika hem genom ett samarbete med gymnasieelever från Skellefteå, Stockholm, Södertälje och Örnsköldsvik. Dammet delades upp i olika storleksfraktioner för att kunna studera skillnader mellan små partiklar som är inandningsbara och större som fastnar på huden och når mag-tarmkanalen via ett hand-till-mun-beteende.

Åtta olika kemikaliegrupper har analyserats i dammet: ftalater, bromerade och fosforbaserade flamskyddsmedel (PBDE respektive OPE), polycykliska aromatiska kolväten (PAH), pesticider, per- och polyfluorerade substanser (PFAS), PCB och myskämnen. Detta arbete har genomförts i samverkan med EHESP-School of Public Health, Sorbonne Paris Cité, Rennes, Scientific and Technical Center for Building (CSTB), Health and Comfort Department, French Indoor Air Quality Observatory (OQAI) och MiSSE projektet - Mixture aSSessment of Endocrine disrupting compounds.

Forskarna har beräknat hur mycket damm och kemikalier som barn och vuxna exponeras för under ett dygn både via inandning och nedsväljning. Resultaten visar att

exponeringen hos barn för ftalater är betydligt högre, cirka 160 gånger, via nedsväljning av damm genom ett hand-till-mun-beteende än via inandning. Barns exponering för ftalater är genomgående högre jämfört med vuxna. Barn får i sig tolv gånger mer än vuxna om man studerar hand-till-mun-beteende och dubbelt så mycket om man bara tar hänsyn till inandning.

I pågående studier jämförs biotillgängligheten via damm, det vill säga hur mycket som tas upp av miljöföroreningar i kroppen. För detta ändamål studeras en perfluorerad karboxylsyra (PFOA). I studien

jämförs hur mycket PFOA som tas upp i blodet efter att damm har administrerats till lungorna eller till mag-tarmkanalen på råttor.

Många av kemikalierna i dammet som forskarna studerat är misstänkt hormonstörande. Det dagliga intaget av kemikalier från damm är relativt lågt och under de angivna gränsvärdena. Mer forskning behövs dock för att fastställa hur exponeringar i låga doser av komplexa kemikalieblandningar påverkar vår och kommande generationers hälsa.

Metoder för studier av luftburen exponering

Annette Kraiss, Per Gerde och Åsa Gustafsson

Luften i våra bostäder innehåller en komplex och varierande blandning av miljöföroreningar i gasform och bundna till partiklar. I ett särskilt projekt har forskarna studerat och analyserat halvflyktiga organiska ämnen, benämnda SVOC från engelskans "Semi-Volatile Organic Compounds".

Att analysera halterna av SVOC innebär en särskild utmaning eftersom de pendlar mellan gasfas och partikelbunden form. Det innebär att de interagerar både med svävande partiklar som finns i luften och fasta ytor i omgivningen. De kemiska egenskaperna påverkar hur mycket SVOC som binds och blir tillgängligt för upptag genom inandning eller direkt via huden av både gasformiga och dammbundna kemikalier. Ett exempel på en SVOC som ingår i studien är PFOA som lätt tas upp i kroppen.

I ett samarbete med forskare vid Lunds universitet har studier på människor utförts i kammare under kontrollerade förhållanden. De har exponeras för ftalaterna dietylftalat (DEP) och den mycket vanliga miljöföroreningen dietylhexylftalat (DEHP). Dessa

ämnen har hormonstörande egenskaper och de tas upp och metaboliseras i kroppen.

De avancerade mätinstrument som finns vid Lunds universitet har revolutionerat förståelsen av exponering genom att möjliggöra precisa och noggranna mätningar över tid. Under våren 2018 har forskare från Ergonomi och Aerosolteknologi i Lund bland annat visat att tekniken är känslig nog för att följa hur luftburna partiklar tar upp ftalater från PVC-golv. Genom att exponera försökspersoner för SVOC som varit märkta med stabila isotoper har man lyckats studera exponeringen i detalj utan att störas av den vardagliga exponering som alla utsätts för. Projektet finansierades av Formas, koordinerades av och utfördes av Lunds universitet, i samarbete med Swetox. Analys av metaboliter utfördes i Lund, medan ftalathalterna i luft mättes vid Swetox Södertälje.

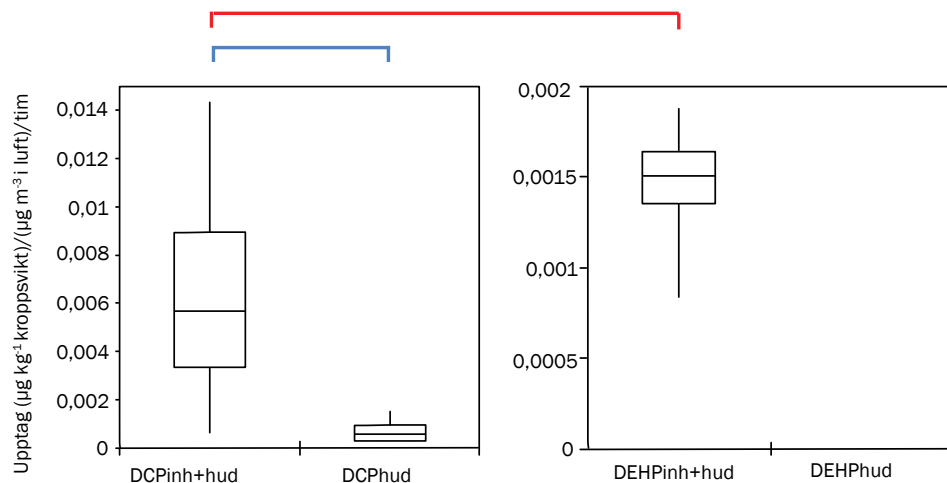
Dessa experiment har hittills fokuserat på hur partiklarna tas upp i kroppen. Vi har funnit att inandning spelar en större roll än hudupptag från luftburna ftalater.



Ovan: Exponeringskammare vid institutionen för ergonomi och aerosolteknologi, LTH, Lund.
Till höger: Upptag av ftalater efter kombinerad hudexponering och inhalation jämfört med enbart hudexponering..

DEP:
~ Tio gånger högre upptag via inhalation än genom hud

Inhalation:
~ Fyra gånger högre upptag av DEP än av DEHP



Dessutom penetrerar flyktiga ftalater lättare huden jämfört med mindre flyktiga ftalater.

I nästa steg vill forskarna undersöka hur luftburna dammpartiklar kan fungera som bärare av PFOA. Detta

kommer att hjälpa dem att förstå hur kemikalier tas upp i kroppen från inomhusluften, en kunskap som är viktig för såväl byggindustri som myndigheter.

EDC-MixRisk

Carl-Gustaf Bornehag

EDC-MixRisk är ett forskningsprojekt med fokus på blandningar av misstänkt hormonstörande kemikalier (EDC), som finansierats inom Horizon 2020 under perioden 2015-2019. EDC-MixRisk bygger på ett samarbete mellan sex universitet inom Swetox i samarbete med fem partners i övriga Europa och en i USA. Projektets syfte är att undersöka hur exponering för blandningar av EDC under fostertiden kan påverka barns

hälsa och utveckling samt att ta fram bättre metoder för riskvärdering av kemikalieblandningar.

Inom ramen för EDC-MixRisk har en ny strategi för testning och riskvärdering av kemikalieblandningar utvecklats, en så kallad "whole mixture approach". Arbetet bygger på att koppla samman

befolkningsbaserad epidemiologi med experimentell toxikologi i cell- och djurmodeller.

Ansatsen genomförs i fyra steg. I ett första steg används epidemiologiska data inom en svensk graviditetskohort (SELMA-studien) för att identifiera kemikalier ("bad actors") i blandningar som kan kopplas till negativa hälsoutfall hos barn. Kemikalier analyserades i prenatala prover (urin/blod) från drygt 2 300 gravida kvinnor. I ett andra steg tillverkas blandningar av sådana "bad actors". I steg tre testas dessa blandningar i djur- och cellmodeller för att identifiera mekanismer som kan förklara epidemiologiska samband, och för att söka efter referensdoser över vilka effekten är oacceptabel. Baserat på dessa referensdoser görs därefter beräkningar för att få fram humanrelevanta doser för blandningarna. I det fjärde steget går forskarna slutligen tillbaka till humandata (SELMA), och uppskattar hur stor andel av populationen som har liknande blandningar, det vill säga jämför den experimentella referensdosen med hur det ser ut i de gravida kvinnorna.

På detta sätt har forskarna kunnat visa att minst hälften av kvinnorna i SELMA-studien är exponerade för 41

av de i studien påvisade 54 kemikalierna. Vidare har studierna visat att prenatal exponering för specifika blandningar av vissa kemikalier är associerade till barnens utveckling och hälsa. Forskarna upptäckte också att dessa blandningar framkallar negativa effekter på celler och djur redan i halter som motsvarar de som har uppmätts i SELMA-kvinnorna.

Genom denna nya strategi – tillämpad på könsutveckling hos pojkar – visades att 13% av de gravida kvinnorna i SELMA-studien var tillräckligt exponerade för att deras söner skulle hamna i riskzonen för påverkan av könsutvecklingen. Resultatet ska jämföras med 3% under risk när additiva blandningsmodeller tillämpades och enbart 1,6% när traditionell riskvärdering tillämpades, det vill säga när kemikalierna riskbedömdes en och en.

Forskarnas förhoppning är att denna "whole mixture approach" ska etableras och därmed kunna förbättra möjligheterna att riskvärdera kemikalieblandningar. EDC-MixRisk har på detta sätt bidragit till framsteg inom detta komplicerade område.

EU-ToxRisk

Ian Cotgreave

Forskningsframsteg inom biologi, toxikologi och teknologi, tillsammans med ett ökat tryck från samhället kring djuretiska frågor (se vidare om 3R nedan), har lett till stora möjligheter för utveckling av icke djurbaserade testmetoder för risk/säkerhetsbedömningar.

Till följd av EU-direktiv 2010/63 råder det sedan mars 2013 förbud inom EU att använda djurbaserade tester inom riskbedömning av kemiska ingredienser i kosmetika och hälsovårdsprodukter. På grund av detta inleddes 2010 ett stort forskningsprojekt benämnt

SEURAT-1. Detta var inom ramen för FP7, EU:s sjunde ramprogram för utveckling inom forskning och teknik. I projektet samarbetade forskargrupper från många länder med kosmetikaindustrin och regulatoriska myndigheter. Ian Cotgreave vid Swetox Södertälje ingick i den vetenskapligt rådgivande gruppen.

Redan under SEURAT-1 förstod man inom EU-kommissionen att ett fortsättningsprojekt behövdes. Man utlyste då medel för långsiktiga projekt inom Horisont 2020, EU:s ramprogram för forskning och innovation.

Swetox ansökte framgångsrikt tillsammans med 38 samarbetspartner.

EU-ToxRisk, med en budget på 320 miljoner kronor och en styrgrupp där Ian Cotgreave ingår, inleddes 2016. Syftet är att utveckla nya integrerade teststrategier för riskbedömning av kemikalier utan djurförsök.

Projektet ska leverera prevaliderade tester som bidrar till ersättning av djurstudier enligt OECD-riktlinjer för toxicitetsstudier i gnagare, mer specifikt 90-dagars toxicitetsförsök (RDT) och studier för utvecklings- och reproduktionstoxicitet över en eller två generationer (DART). Förbättrade metoder för gruppering av ämnen och jämförelser av strukturelika ämnen, så kallade "read across", ska utvecklas. Ryggraden i projektet består av olika kluster av in vitro-metoder som riktat sig mot RDT med fokus på olika organ (lever, lunga, njure och hjärna) och DART genom tester baserade på bland annat stamceller och zebrafiskembryon.

Projektet är också centralt uppbyggt runt användning av toxikogenomiska analyser av så kallade stressresponser, kopplade till användning av OECDs "Adverse Outcome Pathway (AOP)"paradigm.

Här har Swetox Södertäljes kompetens inom in vitro och in silico bidragit till över hälften av arbetspaketen i EU-ToxRisk. Detta omfattar bidrag från testsystem till individuella fallstudier med kompetens inom neurotoxikologi, levertoxicitet, immunotoxicitet och mekanistisk extrapolering över artgränser. EU-ToxRisk är beroende av utveckling av nya in silico-metoder för datahantering, dataanalys och datamodellering, samt för riskbedömning, "read across", sammanvägning av data från olika källor och bedömning av datavaliditet (säkerhet och osäkerhet i prediktionskraft).

EU-ToxRisk har väckt stor internationell uppmärksamhet, inte minst på olika amerikanska och europeiska myndigheter som är med i styrningen av projektet, liksom OECD. Detta på grund av fokus på leverans av högkvalitativa resultat som kan diskuteras

i jämförelse med rådande riktlinjer, t.ex. ECHAs "Read Across and Assessment Framework (RAAF)". Projektet kommer att fortsätta i ytterligare tre år, och ett antal publikationer där Swetox forskning ingår, håller på att färdigställas inom projektet. Vidare diskuteras redan nu idéer för ett fortsättningsprojekt i kommande EU-utlysningar.

Utbildningssamverkan



Annika Hanberg och Charlotte Nilsson

Kompetensen inom området kemikalier-hälsa-miljö behöver förstärkas både i Sverige och i resten av världen för att uppnå en kemikaliesäker värld. Risk- och säkerhetsbedömningar av kemikalier för miljö och hälsa behöver vara av hög kvalitet, följa gällande lagstiftning, och utföras i rätt tid. Vi behöver undvika att upprepa misstag, som till exempel med svärnedbrytbara och bioackumulerande kemikalier, PCB och nu senast PFAS, och skydda hälsa och miljö från effekter av hormonstörande kemikalier.

För att kunna hantera denna utmaning behöver universiteten erbjuda relevanta utbildningar i nära kontakt med forskning och med samhällets avnämare. Kompetensförsörjning inom toxikologiska vetenskaper är viktig för att kunna uppfylla Sveriges miljömål och FN:s hållbarhetsmål. Om den inte säkerställs riskerar vi att den inte är tillräcklig för framtida behov av expertkompetens i Sverige och i andra länder. Swetox har genom samverkan med universitet, program och kurser bidragit till att starta ett antal aktiviteter som bidrar till kompetensförsörjningen inom detta viktiga område.

Utbildning och kompetensförsörjning

Baserat på Sveriges långa historia inom kemikalier-hälsa-miljö har ett antal utbildningsprogram och kurser inom området byggts upp sedan 1970-talet. Samverkan med

olika aktörer, som ansvariga myndigheter (till exempel Kemikalieinspektionen) och industrin (till exempel Astra, senare AstraZeneca) har bidragit till utbildningarnas bredd och samhällsrelevans.

Utbildning inom området finns på de flesta universiteten, främst på master- och forskarutbildningsnivå, men ofta i begränsad omfattning. Dessa forsknings- och utbildningsområden har minskat på många universitet under senare år. Det finns därför behov av samverkan för att få kritisk massa och för att komplettera varandra inom området toxikologiska vetenskaper.

Området kemikalier-hälsa-miljö har en tydlig koppling till samhällets behov av både kompetensförsörjning och -förstärkning. I samband med AstraZenecas nedläggning av sitt säkerhetslaboratorium i Södertälje uppkom möjligheten att både säkra delar av kompetensen, samt tillgängliggöra den för bland annat utbildning, genom samverkan inom det akademiska centret Swetox.

Inventering och nätverkande

För att kunna samverka och utveckla området toxikologiska vetenskaper behöver man känna till vad som redan finns vid de svenska universiteten, men även deras intressen och behov. Under det första Swetox-året

Uppställning av deltagarna vid en av de fyra Swetox Academy-workshoparna som hållits under de år Swetox funnits. Deltagandet på workshoparna kom från samtliga 11 universitet som ingått i Swetox.



inventerades program, kurser, doktorander och lärare, inom områden med koppling till kemikalier, hälsa, miljö.

Områden där det fanns behov och intresse av att samverka identifierades och nätverksmöten anordnades. Intentionen var att alla som hade intresse och behov av samverkan skulle bjudas in, och stor möda lades vid att försöka nå ut till samtliga berörda. Nätverksmöten anordnades för:

- Kurs- och programansvariga och studierektorer (främst master- och doktorandnivå)
- Patologer inom toxikologisk patologi
- Forskare med fokus på kemikalieproblematik i utvecklingsländer
- Forskare/lärare inom miljökemi, ekotoxikologi och toxikologi för att diskutera samverkan kring doktorandkurser
- Forskare inom nanosäkerhet
-

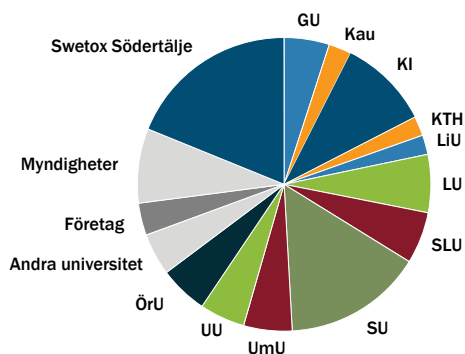
Swetox Academy workshop

Behovet hos juniora forskare att träffas och skapa egna nätverk inom området kemikalier, hälsa, miljö identifierades tidigt. Swetox Academy tvådagars-workshop hölls i Arlandastad årligen fyra gånger (2015-2018) för doktorander och postdocs från alla elva universiteten.

Internationella och svenska framstående forskare och ledande personer inom EU och från Kanada, Kina och USA har deltagit. Vidare har seniora forskare samt yrkesverksamma inom området från myndigheter och företag medverkat. De har, förutom att presentera sitt område/arbete, också på ett personligt sätt delat med sig om sin egen karriär och med reflektioner kring karriärvägar.

De juniora forskarna har därigenom fått inspiration om möjliga karriärvägar och möjlighet att diskutera med dessa seniorer på ett informellt sätt, i gruppdiskussioner

Deltagare vid Swetox Academy Workshop 2015 - 2018



Andel deltagare vid de fyra årliga workshopparna från de elva universiteten inom Swetox, andra svenska och utländska universitet, olika företag, svenska och utländska myndigheter, samt från Swetox Södertälje.

och vid mingel. Antalet deltagare har varit kring 70-80 personer med alla 11 universiteten representerade. Vid utvärderingar visade de juniora forskarna stor uppskattning för dessa workshoppar och uttryckte tydligt att de hoppades på en fortsättning efter 2018.

Utveckling av kurser

Vid inventeringen av tillgängliga kurser vid universiteten identifierades behov av och möjligheter för nya kurser. Tre en-veckas kurser har utvecklats och erbjudits till en bred grupp, det vill säga både master- och forskarstuderande, postdocs samt yrkesverksamma från myndigheter och företag. En kurs i "Safety assessment in drug discovery and development" utvecklades i samverkan med en VINNOVA-finansierad forskarskola inom området, IMM/KI och lärare från tidigare AstraZeneca, varav många då arbetade på Swetox Södertälje. Denna kurs gavs 2015 och 2016.

På förfrågan från Uppsala universitet och Sveriges lantbruksuniversitet medverkade Swetox Södertälje i utvecklingen av en kurs i reproduktionstoxikologi 2017. Under hösten 2018 gavs en ny kurs inom datorbaserad toxikologi i samverkan med IMM, KI. Dessa kurser har varit mycket uppskattade med fler ansökningar än tillgängliga platser.

KI:s masterprogram i toxikologi (ToxMastern) har sedan starten 1976 samarbetat med Astra (senare AstraZeneca) som bidragit med lärare till programmet. Detta samarbete har inte bara bidragit med kompetens till företaget, utan



Föreläsare och kursdeltagare i livlig samvaro vid kursen i Beräkningstoxikologi som arrangerades i samverkan mellan IMM och Swetox Södertälje, 2018.

även många andra sektorer inom det svenska samhället, bland annat ansvariga myndigheter. När AstraZeneca beslutade att lägga ner sin toxikologiverksamhet i Södertälje bidrog ToxMasterns programdirektör Annika Hanberg till att starta Swetox, bland annat för att kunna ha fortsatt tillgång till lärare med kompetens inom områden som saknades inom akademien. Under perioden 2014-2018 har KI:s ToxMaster tillsammans med Swetox Södertälje vidareutvecklat kurser, framför allt vad gäller 3R, regulatorisk testning in vivo (där studenterna får unik inblick i hur toxikologiska studier genomförs enligt Good Laboratory Practice (GLP) och in silico-toxikologi (toxikokinetik, PBPK och andra datorbaserade modeller som QSAR).

Genom diskussioner inom nätverket med utbildningsansvariga från de olika universiteten framkom önskemål om samverkan kring ämnesspecifika kurser för doktorander inom miljökemi. Idén har varit att olika universitet, som har forskarutbildning inom ämnet, ska utveckla veckolånga doktorandkurser inom sina profilområden, och doktoranderna ska kunna delta i kurser som ges vid andra universitet. Detta leder till fördjupade ämneskunskaper, men även till viktigt nätverkande. Denna typ av samverkan har även diskuterats inom eko-/miljötoxikologiområdet samt mer generellt inom Swetox profilområde kemikalier-hälsa-miljö. KI har sedan många år denna typ av veckolånga, ämnesspecifika kurser inom humantoxikologi och hälsoriskbedömning där doktorander från många andra universitet deltar. Eftersom det finns olika expertis på olika universitet och antalet doktorander är begränsat på varje universitet, är det angeläget att samverka för att svenska doktorander ska få en både djup och bred utbildning inom området kemikalier-hälsa-miljö.

Examensarbeten

Under perioden 2014-2018 har cirka 50 studenter från olika universitet genomfört projektarbeten (framför allt examensarbeten på masternivå, men även några projekt på kandidatnivå och delar av doktorandprojekt) hos forskare och specialister vid Swetox Södertälje.

Studenterna har generellt upplevt en mycket kreativ miljö på Swetox Södertälje och projekten har även bidragit till att handledarna har kunnat driva många forsknings- och utvecklingsprojekt. Som exempel kan nämnas uppsättning av nya metoder, generering av data och testning av nya hypoteser. Dessa projekt har alltså varit till ömsesidig nytta för både studenter och handledare.

Samverkan kring utbildning

Avslutningsvis kan konstateras att de olika utbildningsaktiviteterna har varit mycket uppskattade av såväl studenter som lärare, kursansvariga och handledare. Från universiteten har en rad studenter, lärare, utbildningsansvariga engagerat sig i Swetox aktiviteter och därmed gynnats av verksamheten. Öppenheten från Swetox Södertälje har varit stor och möjligheten att inkluderas i verksamheten har varit betydande för alla.

För framtida kompetensförsörjning och samverkan är det tydligt att en fortsättning på den årliga Swetox Academy workshop för juniora forskare inom området prioriteras högt av både juniorer och deras handledare, samt avnämare. En struktur för samverkan kring forskarutbildningskurser och utveckling av nya ämnesspecifika kurser inom flera viktiga områden prioriteras också högt av såväl doktorander, handledare som studierektorer. Denna samverkan mellan universiteten, samt samverkan med den del av Swetox Södertälje som 2019 övergår i RISE, är betydelsefull för svensk kompetensförsörjning inom kemikalier-hälsa-miljö.

Stöd till innovation och forskning



På det sätt Swetox organiserades fanns redan från början en kompetent och välutrustad infrastruktur vid Swetox Södertälje. Inom infrastrukturen fanns "pelare", som var för sig och integrerat var beredda att genomföra fördjupade studier.

In silico-pelaren utnyttjar datorkraft för att med moderna metoder simulera, beräkna och bedöma kemikaliers egenskaper och bidra till riskbedömningen av framtida möjliga läkemedel och andra kemikalier.

In vitro-pelaren löser med cellbaserade testsystem frågor om kemikaliers effekter och har betydelse för riskbedömning utan djurförsök.

In vivo-pelaren bidrar genom väldesignade djurexperimentella studier, guidade av utvecklad djuretisk metodik och försöksupplägg, med underlag för att ta fram nödvändiga data för potentiella nya läkemedel.

Bioanalys-pelaren kan med raffinerade kemiskt analytisk metodik hitta såväl biomarkörer som studera exponering och metabolism av miljöföroreningar och läkemedel.

I planerna fanns tidigt målsättningen att erhålla GLP-godkännande för delar av infrastrukturen. Good Laboratory Practice (GLP) är ett kvalitetssystem som omfattar den organisatoriska process och de förhållanden som råder när icke-kliniska säkerhetsstudier planeras, utförs, övervakas, arkiveras och rapporteras.

Regulatoriska studier enligt GLP är ett myndighetskrav inom läkemedelsutveckling men också för kemikalier enligt REACH-lagstiftningen. Swetox Södertälje inspekterades av Swedac, Sveriges nationella ackrediteringsorgan, 2015 och erhöll därefter GLP godkännande för in vivo toxicitetsförsök samt för analytisk och klinisk kemi.

Infrastrukturen har även prioriterat det interna arbetet för en genomgående säker arbetsmiljö med en positiv och kreativ arbetskultur. Det kan nämnas att Swetox Södertälje fick KI:s arbetsmiljöpris 2016. I KIs medarbetarundersökning 2017 placerade sig enheten högst med avseende på parametrar som mäter medarbetarnas engagemang och nöjdhet med arbetsplatsen.

In silico – Beräkningstoxikologi

Ulf Norinder

Verksamheten inom in silico-pelaren startade tidigt 2014 med fokus på maskininlärning och analys av stora datamängder avseende miljöföroreningar, endokrina hormonstörande ämnen, allmänna toxikologiska indikationer såsom genotoxicitet samt riskbedömning av kemikalier.

Ytterligare två personer anställdes som beräkningsspecialister inom toxikologi med kunskaper inom maskininlärning och toxikokinetiska analyser. Pelarens verksamhet kan indelas i följande huvudaktiviteter: metoduppbyggnad, riskbedömning av kemikalier, projektsamarbeten samt utbildning.

Beräkningstoxikologi är starkt kopplat till det idag heta området maskininlärning (ML, engelska Machine learning) och artificiell intelligens (AI). Samma metoder som används för att ge rekommendationer om filmer och musik, samt inom utveckling av självstyrande fordon, används också för att predicera och riskbedöma kemikalier.

In silico-pelaren har aktivt bidragit till ML/AI-forskningen inom riskbedömning av kemikalier genom att vidareutveckla och använda den toppmoderna metoden "Conformal Prediction". Med denna metod har man utvecklat matematiska prognosmodeller (in silico-modeller) med vars hjälp olika egenskaper, till exempel bionedbrytbarhet, gentoxicitet och vattenlöslighet, hos nya och gamla kemikalier kan prediceras med en fördefinierad noggrannhet. Nya kemikalier behöver inte existera i verkligheten utan kan vara så kallade virtuella substanser för vilka det finns intresse att använda i en ny produkt, exempelvis hudkräm. Man kan, med hjälp av en panel av in silico-modeller för olika resultatmått, profilera kemikalier för att minimera oönskade och maximera önskade effekter hos nya ingredienser i olika typer av konsumtionsprodukter och läkemedel.



Daniel Mucs framför sitt arbetsredskap, datorn.

Samtidigt kan dessa prognoser också bidra till en bättre och säkrare total riskbedömning av nya kemikalier då flera källor med information kan användas, med hänsyn taget till den osäkerhet som existerar för respektive källa. In silico-pelaren har inom detta område arbetat med en matematisk metod kallad Dempster-Shafer-teorin. Med hjälp av denna kan sammanvägning, inklusive osäkerhet, göras på ett förutsättningslöst och opartiskt sätt. Detta har tillämpats inom bland annat EU-ToxRisk-projektet (se tidigare beskrivning) samt för att bedöma ämnen som påverkar och sensibiliserar huden.

Sedan 2016 har olika metoder för kinetisk exponeringsmodellering använts och utvecklats inom in silico-pelaren. Med dessa modeller kan man undersöka hur snabbt, och till vilken grad, kemikalier tas upp i kroppens olika organ och därefter utsöndras. Metoderna har sedan använts inom ett flertal olika forskningsprojekt, både inom Swetox Södertälje och i externa projekt, samt i

många av de regulatoriska in vivo-försök som har utförts vid Swetox Södertälje.

Medlemmarna inom pelaren har också deltagit i en lång rad olika forskningsprojekt och samarbeten, både nationellt och internationellt, där de ovan beskrivna metoderna har använts på ett framgångsrikt sätt. Detta har lett till en lång rad vetenskapliga publikationer (se publikationslistan) och således ny kunskap.

Detta inkluderar bland annat tre Formas-projekt beviljade under 2017 för att undersöka effekterna av PFAS i dricksvatten på befolkningen runt Ronneby (Kallinge). Nyligen har även två EU Horisont 2020-anslag tilldelats EDC forskare som varit verksamma vid Swetox Södertälje, dels projektet Goliath som studerar metabola sjukdomar och projektet ENDpoiNT som undersöker utvecklingsneurotoxicitet. In silico-pelaren är en viktig partner för modelleringsarbetet i dessa projekt.

Utbildning har också varit en viktig del av pelarens verksamhet i syfte att stärka kompetensförsörjningen inom toxikologiska vetenskaper. Medlemmarna inom

pelaren har gett kurser och deltagit som föreläsare och lärare i en rad andra kurser, seminarier och workshopar.

Här kan nämnas viktiga bidrag inom ToxMastern vid på KI samt handledning i "Regulatory Toxicity Testing" kursen tillsammans med in vivo- och bioanalys-pelarna vid Swetox Södertälje. Anställda i pelaren har även fungerat som handledare för nyutexaminerade forskare och studenter på olika nivå (doktorander, postdocs och masterstudenter).

Under 2017 handledde pelaren fyra studenter inom områden som exponeringsmodellering för inhalation, användning av maskininlärning för att förutse metabolism och utsöndring hos olika potentiella läkemedel. Dessutom två studenter som arbetade inom in vitro- och in silico-pelarna för att utveckla nya metoder för bedömning av ögonirritation.

Handledning av studenter fortsatte även under 2018 genom flera masterprojekt i syfte att utvärdera olika exponeringsmodeller tillgängliga i litteraturen för PFAS för att på detta sätt kunna förutspå effekterna av PFAS i dricksvatten på befolkningen i Ronneby.

In vitro - Forskning och utveckling utan djurförsök

Karin Cederbrant, Anna Forsby och Björn Glinghammar

Att använda sig av cellmodeller som alternativ till djurförsök var en given aktivitet då Swetox Södertälje etablerades. Den vetenskapliga basen i den här delen av infrastrukturen baserades på mer än 30 års erfarenhet från de respektive specialistområdena immuntoxikologi inom läkemedelsindustrin och neurotoxikologi inom akademien.

In vitro-verksamheten har involverat majoriteten av forskarna och arbete med djurfria testmodeller har alltså

utgjort den största delen av laboratorieverksamheten vid Swetox Södertälje. I medeltal 25 personer har under den aktuella perioden varit engagerade i in vitro-arbete.

In vitro-pelaren har drivit aktiviteter inom en rad olika områden. I första hand har studier kring cellers funktion och reaktion på exponering av kemikalier och läkemedel utförts. Utrustning och stöd för att möjliggöra in vitro arbete på ett högkvalitativt och effektivt sätt har varit tillgänglig för alla. Två experter inom

cellodling och flödescytometri har utgjort en väsentlig del av pelarens samlade kompetens. Det har funnits en målsättning att använda kunskap och erfarenheter från läkemedelsindustrin för att bygga denna struktur. Akademiska samarbetsprojekt kan exemplifieras av två studier tillsammans med Linköpings universitet och Arbets- och miljömedicin inom Region Östergötland. In vitro verksamheten har i det första exemplet genererat metoder för mätning av kolesterol-efflux med hjälp av humana cellsystem. Testerna har publicerats i samarbete med Nordlandssjukhuset i Bodö, Norge. I det andra exemplet har immunogenicitet av proteiner, bundna till olika typer av nanopartiklar, karakteriserats. Detta är första gången en sådan typ av undersökning har genomförts och manuskriptet är under utarbetande.

Utbildning har bedrivits genom föreläsningar på bland annat Stockholms universitet (Celltoxikologi), KI (ToxMastern) samt Göteborgs universitet (Farmakologutbildningen) samt genom handledning av doktorander. Praktik- och utbildningsplatser har också erbjudits. Under perioden 2015–2018 har 49 personer, varav 25 master-studenter från till största delen svenska universitet, utfört arbete inom in vitro-verksamheten i utbildningssyfte.

Arbete med uppdragsforskning har också varit ett av målen. Under 2016 stärktes in vitro-pelaren med ytterligare en specialist inom läkemedelstoxikologi och bland annat levertoxicitet. Detta medförde att in vitro-metoder för studier av levertoxicitet i exempelvis

humana primära hepatocyter kunde inkluderas i verksamheten.

Lång erfarenhet av säkerhetsbedömning av nya läkemedel, från tidig toxikologi under utvecklingsfas till toxiska effekter i sen klinisk fas, har varit ett fundament för att kunna erbjuda stöd till intressenter inom läkemedelsutveckling (mer om detta nedan). Bland de som fått stöd ingår större multinationella och mindre nationella läkemedelsbolag, universitet som arbetar med läkemedelsprojekt samt Kemikalieinspektionen.

Immuntoxikologi

Samtliga testsystem i den immuntoxikologiska verksamheten inom AstraZeneca i Södertälje etablerades på nytt inom in vitro-pelaren. Dessutom har en rad nya metoder utvecklats och validerats under Swetox-perioden. Funktionella och kvantitativa analysmetoder för att riskbedöma läkemedels- och kemikaliers möjliga effekter på immunsystemet finns tillgängliga för att ur ett forsknings- eller regulatoriskt perspektiv ge svar på sådana frågor. Detta har varit en värdefull tillgång för uppdragsdelen.

Den största andelen metoder är baserade på användning av blodceller från människa. Analys av både lågmolekylära ämnen och biologiska läkemedel är möjliga. 3R-perspektivet har särskilt drivits mot bakgrunden av klinisk relevans då de flesta djurmodeller inte är lämpliga för att förutsäga immuneffekter i människa. Denna framförhållning presenterades under Almedalsveckan år 2016 och 2017.





Celler med "chilipeppar-receptorn" lyser grönt om de exponeras med kemikalier som svider i ögonen eller orsakar ögonirritation.

Internationellt inflytande inom ämnesområdet immuntoxikologi har bedrivits genom Immunotoxicology Technical Committee (Health and Environmental Sciences Institute, Washington, USA) där infrastrukturen på Swetox Södertälje varit den enda part som representerar Sverige. Det senaste projektet, initierat av infrastrukturen, innefattar framtagande av förslag till föreskrifter för riskbedömning av nanomediciner.

Ögonstudier utan försöksdjur

Ögonen är ett av våra mest känsliga organ och skador på ögonen medför en stor funktionsnedsättning. Därför är det viktigt att veta om olika kemikalier och produkter kan orsaka mer eller mindre skadliga effekter i ögonen om olyckan skulle vara framme. För att undersöka detta har man använt ett test på kaniner som innebär att man undersöker hur hornhinnan och slemhinnorna påverkas vid exponering för kemikalier. Ögontestet kan vara mycket plågsamt eftersom effekterna ska följas under 21 dagar. Därför har stora ansträngningar gjorts för att hitta cell- eller vävnadsbaserade alternativ till kaninögontestet.

I samarbete med Stockholms universitet har Anna Forsby vid Swetox Södertälje utvecklat ett testsystem som kan klassificera kemikalier med avseende på svår, icke-reversibel, ögonskada (Kategori 1), reversibel ögonirritation (Kategori 2) och ingen ögonskada. Metoden bygger på en nervcellmodell som kan aktiveras av kemikalier genom specifika receptorer. En är chilipepparreceptorn vilken också kan inducera

inflammation i vävnaden, det vill säga en reaktion som mäts i kaninögonen. Aktivering av receptorn mäts genom att studera hur koncentrationen av kalciumjoner förändras av tillsatta kemikalier.

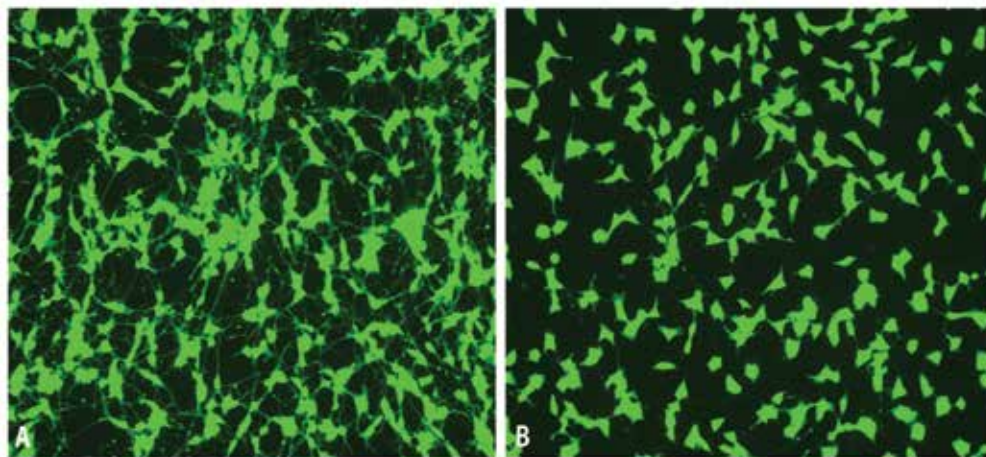
Resultaten utvärderas sedan med hjälp av datormodeller som kan använda flera variabler samtidigt för att göra en prediktion av den ögonskadande effekten. Metoden är särskilt användbar för klassificering av kemikalier som orsakar reversibel ögonirritation, vilket är en begränsning i andra in vitro-tester.

Neurotoxikologi utan djur

Djurmodeller används rutinemässigt för att bedöma om kemikalier påverkar nervsystemet eller hjärnans utveckling negativt. Trots att hjärnan är otroligt komplex har det visat sig att många toxiska effekter på molekylnivå kan simuleras i olika cellmodeller.

På Swetox Södertälje har vi studerat hur bekämpningsmedel, industrikemikalier och läkemedel påverkar nervcellers funktion och struktur med hjälp av automatiserad fluorescensmikroskopi och komplex bildanalys. Vi har kunnat kartlägga hur nervcellernas utskott förändras och hur detta kan kopplas till förändringar i cellernas energiförsörjning

Genom att integrera resultaten från dessa mätningar med historiska data från besläktade kemikalier och med information om upptag, fördelning och utsöndring av



Nervceller som har färgats med calcein (A) obehandlade kontrollceller och (B) celler som har exponerats för bekämpningsmedlet rotenon under fem dagar.

föreningarna i kroppen kan man göra uppskattningar av risken för neurotoxiska effekter efter exponering.

Stöd till läkemedelsutveckling på SciLifeLab

Swetox Södertälje och Drug Discovery and Development (DDD)-plattformen, vid den nationella infrastrukturen Science for Life Laboratory (SciLifeLab), startade 2016 ett strategiskt samarbete. Den nationella DDD-plattformen stödjer främst akademiska forskare i deras strävan att ta fram innovativa läkemedelsprojekt med det långsiktiga målet att bota och lindra. Plattformen ska stödja tillväxten av biotech och läkemedelsföretag i Sverige men behöver toxikologisk expertis som funnits inom Swetox Södertälje.

Läkemedel består vanligen av små molekyler eller proteiner (vanligast antikroppar) där syftet är att binda till ett målprotein i celler, utanpå celler eller i blodet, vilket ska verka lindrande på de sjukdomar läkemedlen är avsedda för. Målproteinet skall ha en klar koppling till sjukdomsprocessen. De eventuella negativa effekterna med dessa potentiella läkemedel kan till viss del förutsägas med noggranna toxikologiska analyser av litteratordata kombinerat med begränsade experimentella studier. Björn Glinghammar vid Swetox Södertälje har bidragit med sin expertis i dessa bedömningar.

Ett 40-tal projekt har fått toxikologiskt stöd under 2016-2018, vilket innefattar detaljerade säkerhetsutvärderingar, utredningar av kemisk toxicitet, immuntotoxicitet och toxikologiskt stöd till djurstudier.

DDD-plattformens bildande och arbetsprocess, där även Swetox Södertäljes roll belyses, har publicerats internationellt.

In vivo – Prisbelönad hantering av försöksdjur

Björn Platzack

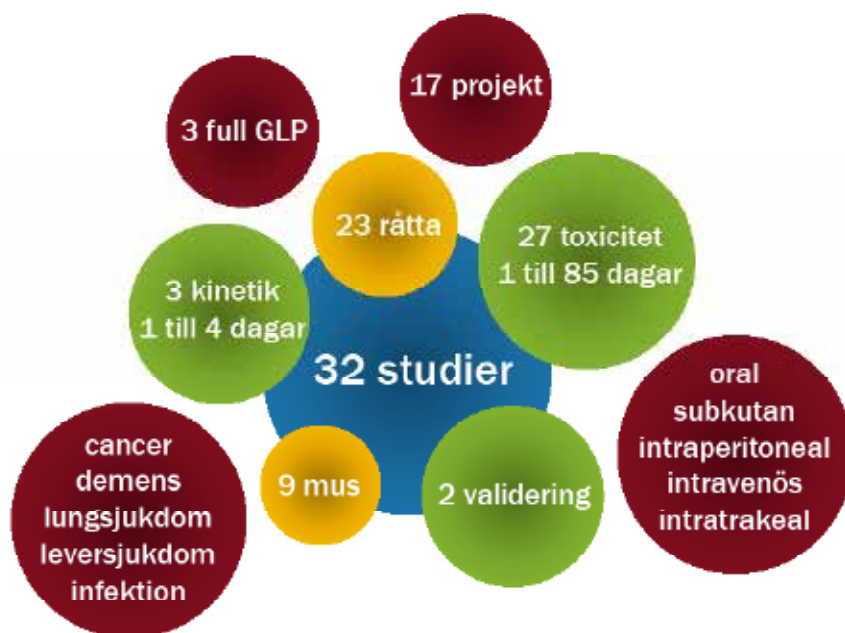
Från starten av Swetox Södertälje har uppbyggnaden av en djurverksamhet varit en viktig komponent. Efter ett år av förberedande arbete startades den första studien i april 2015. Trots en liten personalstyrka, dock med hjälp av inhyrd ytterligare personal under resurskrävande studier, har verksamheten genomfört över 30 djurstudier under drygt tre års verksamhet. Allt från kinetikstudier och mekanistiska studier till riskbedömningar av läkemedel, inklusive mer omfattande regulatoriska GLP-studier, såsom det visualiseras nedan.

GLP i en akademisk djurverksamhet är unik och har medfört ett arbetssätt som har genomsyrat verksamheten och garanterat hög kvalitet på samtliga leveranser. Detta har uppskattats av de samarbetspartners som fått studier utförda vid Swetox Södertälje.

Samarbete för läkemedelsutveckling

Ett exempel på nära samarbete i läkemedelsutveckling gäller en potentiell ny cancermedicin (Karonudib) för patienter med spridd cancersjukdom. Detta projekt startade redan våren 2014 då Helleday Laboratoriet på KI kontaktade Swetox Södertälje med en fråga om toxikologiskt stöd för att ta läkemedelssubstansen från tidig utveckling till kliniska studier.

Samarbetet med Helleday Laboratoriet har involverat samtliga pelare på Swetox Södertälje. De första leveranserna omfattade in silico-data och de första in vivo-studierna genomfördes våren 2015. Samarbetet har inkluderat ett flertal djurstudier, inklusive regulatoriska GLP-studier, bioanalys i dessa studier samt utredande metabolarbete och immunologiska utredningar inom in vitro-pelaren.





Detta samarbete har också lett till att studier har lagts ut på kontraktslaboratorier runt om i Europa, vilket har utvecklats till ett nätverk av laboratorier som tillsammans med Swetox Södertälje kunnat utföra de flesta studier som krävs för säkerhetsbedömning av läkemedel. Under 2016 summerades allt prekliniskt arbete med Karonubid och en ansökan om att få påbörja kliniska studier i patienter skickades in till Läkemedelsverket. Denna ansökan godkändes och i januari 2017 gavs Karonubid till den första patienten. Kliniska studier pågår fortfarande och Swetox Södertälje ansvarar för analyser av substansen i blodprover från dessa studier.

Studier med Helledays substanser har också använts i undervisningssyfte i ToxMastern vid KI, ett mycket uppskattat samarbete. Vidare har två masterstudenter utnyttjat data genererade i djurförsöken.

Ytterligare ett exempel på infrastrukturens bidrag till läkemedelsutveckling är samarbetet inom IMI ENABLE, ett EU-projekt med intentionen att ta fram nya antibiotika utan resistensproblem. Swetox Södertälje har inom detta projekt ett totalansvar för toxikologisk rådgivning och program för säkerhetsbedömning av nya läkemedelskandidater

Djurens välfärd

Verksamheten vid in vivo-pelaren har haft stort fokus på djurvälfärd och har jobbat enligt 3R-principerna, vilka har varit integrerade från försöksplanering till rapportskrivning. Det innebär att innan en djurstudie

har startats har en vetenskaplig bedömning inklusive bedömning av 3R-aspekter genomförts av en kompetent grupp vid Swetox Södertälje. Varje försöksplan har en egen sektion som ägnas 3R. Djuren tränas och hanteras inför försöken, och i slutrapporten tas 3R-aspekten med.

Personalen i in vivo-pelaren har tagit fram nya metoder och rutiner för träning, dosering och provtagning under försöken, och har på ett entusiastiskt sätt kommunicerat och spridit detta såväl internt på Swetox Södertälje som externt. Forskare och djurtekniker har besökt in vivo-pelaren för utbildning, och personal från in vivo-pelaren har föreläst på Swetox-konsortiets universitet, AstraZeneca och vid internationella möten. Utbildningsmaterial har tagits fram som övrig personal på Swetox Södertälje kan använda i utbildning på universitet, företag och myndigheter. Arbetet har uppmärksammats nationellt och internationellt och har prisats av EU (se även nedan under 3R).

Bioanalys – För miljö och hälsa

Johan Lindberg

Riskbedömning av kemikalier kräver kunskap om exponering in vivo för relevanta arter. Pelaren är uppbyggd kring kemisk analys med inriktning mot metaboliter av kroppsfrämmande kemikalier (inklusive läkemedel), biomarkörer för toxicitet samt kvantitativ analys av droger och drogmetaboliter i biologiska matriser. Pelaren har avancerad kemisk analytisk utrustning med fokus på masspektrometri. Samtidigt som analysarbetet har haft sin bas i uppdragsforskning har flera nationella och EU-finansierade forskningsprojekt pågått.

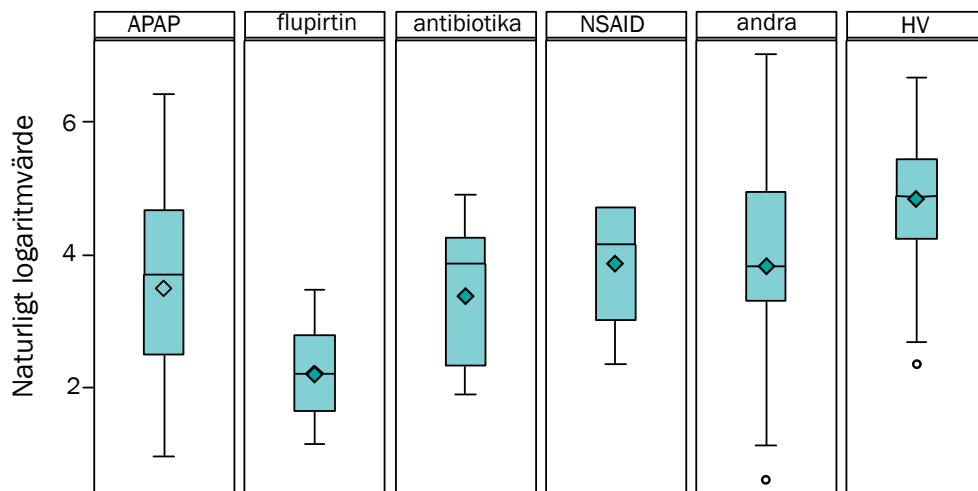
Biomarkörer — ett skifte mot riktade analyser av grupper av ämnen

IMI SAFE-T, ett EU projekt med syfte att etablera nya biomarkörer för lever-, njur- och hjärtkärl-toxicitet i människa. I detta projekt har metabolomics-teknologi använts på ett urval av patienter med leverskador orsakade av läkemedel (DILI, drug induced liver injury). Genom detta upptäcktes att en rad gallsyror

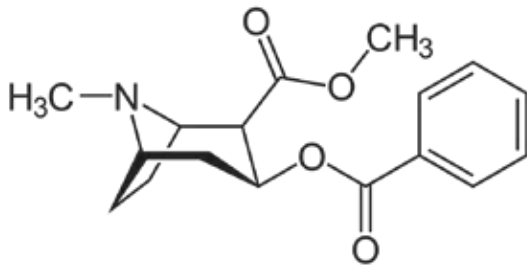
har potential att vara specifika markörer för olika typer av levertoxicitet. Arbetet på Swetox Södertälje har tagit dessa resultat vidare. Bioanalys-pelaren har utvecklat en riktad metod för kvantitativ analys av ett 60-tal varianter av gallsyror och gallsyrakonjugat. Genom detta möjliggjordes validering av biomarkörkandidater i flera kliniska kohorter som inkluderade patienter med DILI. Ett flertal markörer för hepatocellulär skada, cholestas och leverfunktion blev utvalda för utvärdering av den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA).

Ett annat exempel på en riktad analys av en grupp av ämnen är utvecklingen av en LC-MS/MS metod för detektion av steroidhormoner i plasma och cellmedium. Detta gjordes i samarbete med forskargrupper inom EDC-2020 projektet. Genom att samtidigt kvantifiera de 11 mest förekommande steroiderna har effekter av ett flertal hormonstörande kemikalier i cell- och djurmodeller kunnat studeras inom projektet.

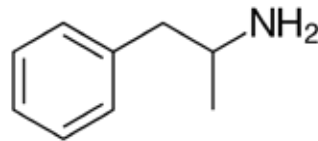
Gallsyra 37 (nmol/L)



Exempel på hur analys av en gallsyra kan användas som biomarkör för levertoxicitet. Halterna hos testgrupper som har intagit olika läkemedel har sjunkit jämfört med kontrollgruppen längst till höger.



Kokain



Amfetamin

Bioanalys i regulatoriska studier

Bioanalys-pelaren ingick i GLP-organisationen vid Swetox Södertälje och detta har inneburit etablering av rutiner för kemiska analyser enligt GLP. Pelaren har utfört ett flertal metodvalideringar och GLP analyser för studier inom in vivo-pelaren såväl som för studier vid kontraktslaboratorier. Arbetet sker i enlighet med OECD riktlinjer för GLP under tillsyn av Swedac.

Regulatoriska studier har i huvudsak utförts i samarbete med svenska mindre och medelstora företag. Men först ut var det akademiska läkemedelsprojektet från Helleday Laboratoriet, där pelaren har analyserat aktiv substans och metaboliter för hela det prekliniska programmet och i den pågående kliniska studien.

Det senast inkomna projektet är IMI ENABLE för vilket omfattande bioanalysarbete följt på Swetox Södertäljes åtagande som ansvarig partner för toxikologi. Medarbetarna i pelaren har också utfört GLP-analys för den mikroprovtagning som in vivo-pelaren etablerade som en rutin inom 3R-arbetet.

Förbjudna droger i avloppsvatten

I samarbete med professor Olof Beck vid Klinisk farmakologi på Karolinska Universitetssjukhuset i Huddinge har bioanalys-pelaren satt upp en metod för analys av missbrukspreparat och dess metaboliter i avloppsvatten. Baserat på analyserna kan konsumtion av droger inom en avgränsad geografisk region beräknas.

De kemiska analyserna har gjorts på prover från reningsverkens inkommande avloppsvatten och laboratoriet har varit kvalificerat inom Sewage analysis CORE group - Europe (SCORE) programmet som sorterar under European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA).

Ett 50-tal kommuner runt om i Sverige ger löpande uppdrag att analysera avloppsvattenprover. Resultaten är ett viktigt komplement till intervjuundersökningar av drogvanor gjorda av organisationer, såsom Centralförbundet för Alkohol- och Narkotikaupplysning (CAN) samt polisens statistik över beslag. Pelaren har även erbjudit analys av det utgående vattnet och har därmed kunnat bidra med rutinmässig monitorering av reningsverkens effektivitet för ett flertal droger, läkemedel samt miljögifter.

Intressentsamverkan



Kompetent utbyte mellan aktörer i samhället är en viktig faktor för att driva samhällsutvecklingen framåt. För Swetox del handlar det om att genom samverkan som rör kemikalier-hälsa-miljö bidra till utvecklingen av samhället. Detta arbete har bedrivits genom många kontakter, vissa mycket omfattande i relation till nationella eller organisatoriska beslut.

Swetox mottog regeringens uppdrag att 2016 skapa en nationell plattform för nanosäkerhet, senare benämnd SweNanoSafe. Placeringen vid Swetox motiverades bland annat av den universitetssamverkan som fanns här och att Swetox utgjorde en neutral akademisk

miljö. Verksamheten inom SweNanoSafe har bedrivits med framgång under de tre första åren vid Swetox, en verksamhet som beskrivs närmare nedan.

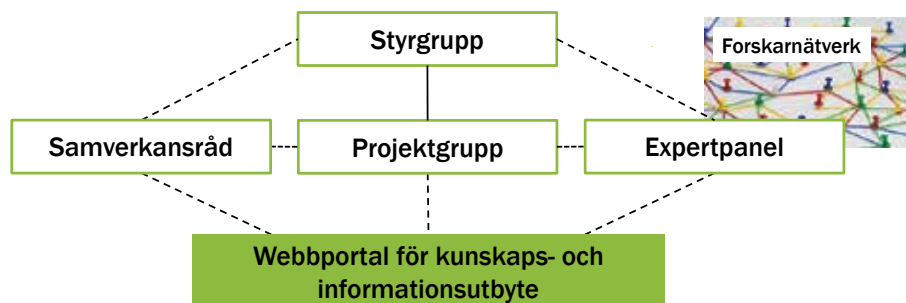
Redan vid starten av Swetox beslutade ledningen att sätta fokus på 3R, det samlande begreppet för att reducera antalet och ersätta djur i experimentella studier samt förfinas djurexperimentella metoder. Swetox blev en självklar aktör inom 3R och 2016 pekade regeringen ut Swetox som en av intressenterna att delta i arbetet med Sveriges nya 3R-centrum vilket också har skett. Frågorna kring 3R är dock internationella och här har Swetox också kommit att verka.

SweNanoSafe - Nationell plattform för nanosäkerhet

Marie Beckman

Swetox tilldelades åren 2016-2018 medel av regeringen för att utveckla en plattform för säker hantering av nanomaterial som kunde bidra till att uppnå miljökvalitetsmålet Giftfri miljö och skydda människors hälsa. Medlen skulle användas till att *kommunicera och föra ut kunskap om risker med nanomaterial till akademi, näringsliv, myndigheter och organisationer samt identifiera*

eventuella hinder för säker hantering. Regeringsuppdraget grundades på betänkandet från utredningen "Säker utveckling – en nationell handlingsplan för säker användning och hantering av nanomaterial (SOU 2013:70)", i vilket bland annat redovisas förslag till åtgärder för kommunikation och samverkan, samt för



SweNanoSafes organisation

överblick och spridning av kunskap rörande hälso- och miljörisker med nanomaterial.

Arbetet med plattformen påbörjades i januari 2016 vid Swetox Södertälje och Nationell plattform för nanosäkerhet, även kallad SweNanoSafe, invigdes därefter i maj 2016 med en konferens.

Övergripande mål och organisation

Plattformen utgörs av en styrgrupp, en projektgrupp, ett samverkansråd och en expertpanel. Plattformen har även utvecklat en webbportal för kunskaps- och informationsutbyte. Organisationen är etablerad i samverkan med myndigheter, akademi, näringsliv och organisationer och syftar till att:

- säkerställa kunskapsuppbyggnad, kunskapsöverföring och kommunikation så att arbetet för nanosäkerhet effektiviseras och samverkan mellan aktörerna underlättas. I detta ingår att förbättra kunskapsunderlaget genom att tillgängliggöra forskningskompetens;
- stärka utbildningen i nanosäkerhet inom akademien och för andra aktörer i samhället, såsom myndigheter, näringsliv och intresseorganisationer;
- öka kunskapen om hinder för en säker hantering av nanomaterial och hur dessa hinder kan hanteras.

Samverkansrådet består av ett trettiotal representanter för de aktörsgrupper som omnämns i regeringsuppdraget.

Syftet med rådet är att genomföra dialog och samråd mellan aktörerna och med expertpanelen och projektgruppen. Genom samverkansrådet kan behoven av kunskap och information om nanosäkerhet hos dem som arbetar inom området lyftas. Samverkansrådet har därför en strategisk nyckelroll i plattformen genom att nyttan med plattformen maximeras för berörda aktörer. Eva Hellsten var rådets ordförande då det bildades år 2016 och Heike Hellmold leder rådet sedan 2017.

Expertpanelen består av ledamöter från olika delar av Sverige med specialistkompetens från ett antal discipliner som rör nanosäkerhet. Dess ordförande sedan starten i december 2016 är professor Bengt Fadeel (KI). Syftet med panelen är att säkerställa en hög vetenskaplig kvalitet och aktualitet på den information som genereras och kommuniceras via plattformen.

Projektgruppen organiserar och driver aktiviteter i plattformen. Genom en referensgrupp har seniora rådgivare inom nanosäkerhet och kommunikation också bidragit till arbetet.

Plattformens styrgrupp har sedan starten letts av Swetox chef, Åke Bergman. Styrgruppens uppgifter omfattar långsiktig strategisk planering, rådgivning, säkerställande av att projektgruppen har erforderliga resurser samt uppföljning och avstämning av leveranser. Övriga medlemmar i styrgruppen har varit ordföranden och representanter för samverkansrådet



Tom van Teunenbroek, Bengt Fadeel, Eva Hellsten och Heike Hellmold på SweNanoSafes första konferens i mars 2017.

(Kemikalieinspektionen), ordföranden för expertpanelen samt projektledare och projektmedlemmar.

Kemikalieinspektionen bidrar kontinuerligt till det operativa arbetet i plattformen bland annat genom representation i styrgruppen, samverkansrådet och expertpanelen.

Aktiviteter

Arbetet inom plattformen har sedan 2016 bedrivits med fokus på utveckling av organisationsstrukturen, insamling och utbyte av kunskap samt utveckling av kommunikationsverktyg. Plattformen har anordnat ett antal uppskattade konferenser och fokusmöten på olika teman och utvecklat kommunikationen via Swenanosafe.se och Twitter. Hittills har tre rapporter publicerats i plattformens rapportserie.

I övrigt pågår ett arbete att i dialog med olika aktörer inventera och analysera hinder för en säker utveckling, användning och hantering av nanomaterial inom olika områden – däribland arbetsmiljö, avfall, forskning och utveckling – och möjliga förslag för att åtgärda dessa. Plattformen har vidare presenterats närmare vid en rad individuella myndighetsbesök, nationella och internationella evenemang. SweNanoSafe har också

tagit emot besök från bland andra forskningsfinansiärer, nordiska forskningsscenter, enskilda företag och media. Utöver aktivt deltagande i ovanstående aktiviteter har ledamöter i plattformens expertpanel bidragit till EU-US Roadmap Bioinformatics, EFSA:s (Europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet) samråd om nanomaterial och till att sex svenska experter nominerats till olika WPMN-projekt (Working Party for Manufactured Nanomaterials) inom OECD.

Större evenemang 2017 och 2018

SweNanoSafe har under de senaste två åren anordnat fyra större evenemang. Det första var en konferens med titeln "From Research to Regulation" som hölls i samarbete med bland andra Kemikalieinspektionen och samlade cirka 80 deltagare (rapport 2017:1). Här presenterade flera framstående forskare och internationella projektledare resultat från större forskningsprojekt inom EU och Sverige. Kemikalieinspektionen informerade om uppdateringar inom lagstiftning och Center for International Environmental Law (CIEL) gav reflektioner om osäkerheter, lagstiftning och innovationer kring nanosäkerhet.



SweNanoSafes webbportal informerar om regler för nanomaterial, om forskning kring deras säkerhet och synliggör en rad aktörer inom nanosäkerhetsområdet.

Som en uppföljning på ett förslag från konferensen, arrangerades därefter en workshop i samarbete med Kemikalieinspektionen på temat "Nanomaterial - Hur säkrar vi framtidens nanoteknik?". Workshopen samlade omkring 40 deltagare. Syftet var att identifiera hinder för en säker hantering av nanomaterial och föreslå åtgärder som kan förbättra situationen på kort och medellång sikt på nationell nivå.

Det tredje evenemanget var ett fokussmöte om nanomaterial i arbetsmiljön som samlade omkring 70 deltagare. Fokussmötet arrangerades i samarbete med Arbetsmiljöverket, Kemikalieinspektionen och SwedNanoTech. Drygt halva dagen ägnades åt informationsspridning om nanosäkerhet i arbetsmiljön. Utöver kortare presentationer från Arbetsmiljöverket och Kemikalieinspektionen om lagstiftning, klassificering och märkning, berättade forskare från Sverige, Danmark och Finland om sina erfarenheter och resultat. Deltagarna fick även en kort introduktion till området nanomaterial i arbetsmiljön och beskrivningar ur ett företagsperspektiv.

Eftermiddagen ägnades åt diskussioner om hinder och åtgärder för säkert arbete med nanomaterial.

Vid det fjärde och senaste evenemanget samlade plattformen ett 50-tal personer med anknytning till nanosäkerhetsforskning i Sverige till en workshop med fokus på forskning och utbildning. Förutom en dag med diskussioner om såväl styrkor som behov inom området, var dagen kick-off för ett svenskt forskarnätverk inom nanosäkerhet. Nätverket har skapats på initiativ av plattformen för att bland annat stötta nationell samverkan mellan olika aktörer, kartlägga forskningsbehov och synliggöra svensk nanosäkerhetsforskning. I nätverket ingår hittills cirka 75 deltagare från 13 svenska lärosäten och forskningsinstitut med kunskaper i olika ämnen, från materialtillverkning och karakterisering till toxikologi, riskbedömning och livscykelanalys.

Webbportal och Twitter

Webbportalen Swenanosafe.se lanserades i mars 2018 och besöksstatistik finns tillgänglig från slutet på maj. Till och med oktober har cirka 2 500 besök registrerats

på portalen och cirka 10 000 sidor visats. Där presenteras aktuell forsknings- och myndighetsinformation tillsammans med grundläggande information om lagar och vägledningar och kunskapsläget inom forskning. Portalen tjänar också som ett forum för hantering och dokumentation av frågor och svar. Vidare ges tips på konferenser och kurser inom nanosäkerhetsområdet. Portalen har byggts upp i samverkan med expertpanelens ledamöter och medlemmar i samverkansrådet. Ett antal av dem exempelvis Kemikalieinspektionen, Konsumentföreningen Stockholm, Livsmedelsverket, Mistra miljösäker nanoteknik och SwedNanoTech länkar också i dag till portalen från sina respektive hemsidor.

Plattformen är även aktiv på Twitter sedan december 2017 och @swenanosafe följs av nationella och internationella aktörer inom nanosäkerhetsområdet.

Framtiden för plattformen

Sammanfattningsvis har den nationella plattformen för nanosäkerhet levererat i enlighet med den treåriga plan som togs fram i starten 2016.

Vid årsskiftet avslutas Swetox-konsortiets värdskap för verksamheten. Den 1:a januari 2019 blir Institutet för miljömedicin vid Karolinska Institutet ny hemvist för plattformen.

3R för etiska och vetenskapliga vinster

Elin Törnqvist

Alternativa metoder enligt 3R innebär både att ta fram djurfria metoder och att förbättra de djurförsök som utförs genom att minska antalet djur i försök och öka djurens välfärd (Replace, Reduce, Refine). 3R-principerna har varit integrerade i verksamheten vid Swetox Södertälje sedan starten 2014, omfattande både forskning och utbildning. En anställd 3R-specialist har haft i uppgift att leda 3R-arbetet. Swetox 3R-policy togs fram tidigt och godkändes av styrelsens ledamöter som representerar Swetox-konsortiets elva universitet.

I policyn framgår Swetox 3R-vision "Toxikologisk riskbedömning av kemikalier utan djurförsök" och hur Swetox Södertälje arbetar med 3R integrerat i forskningsprocessen för att nå visionen. Angreppssättet har varit att i varje projekt fundera över vilken metod som bäst svarar på den vetenskapliga frågeställningen, och därefter fatta beslut om försöket ska utföras i cell-, djur- eller datormodeller eller om information kan inhämtas på annat sätt. Alltid med fokus på både vetenskaplig utveckling och djuretik.

Detta arbetssätt kräver hög 3R-medvetenhet och engagemang hos alla medarbetare, vilket har uppnåtts genom strukturerad och resultatorienterad målstyrning,



3R-teamets medlemmar tar fram årets mål och kommunikationsaktiviteter



Swetox djuravdelning är prisad för sitt unika sätt att sprida kunskap om bättre djurhantering, med hjälp av bilder och film.

ett vedertaget arbetssätt för att driva förbättringsarbete i organisationer.

Ett tvärvetenskapligt 3R-team med medlemmar från pelarna och forskargrupperna vid Swetox Södertälje samt representanter för olika kompetensområden som kommunikation, utbildning och riskbedömning bildades tidigt. Teamets uppgift har varit att ständigt öka Swetox Södertäljes 3R-medvetenhet och engagemang. Detta har åstadkommit genom årliga 3R-mål som följts upp och rapporterats, interna 3R-samarbeten mellan olika pelare, 3R-granskning av alla forskningsprojekt och särskilda 3R-pris. Kontinuerlig information har getts på månadsmöten för hela personalen, där medarbetare även har redovisat hur just de bidrar till 3R-arbetet, och till vilket/vilka av de 3R'en. Teamet har även tagit fram en kommunikationsstrategi för externa målgrupper, med tydliga 3R-budskap och målet att öka 3R-medvetenhet och 3R-samarbeten inom Swetox och med externa parter.

Fem år med 3R integrerat i verksamheten på Swetox Södertälje har resulterat i en mängd forsknings-, utbildnings- och kommunikationsaktiviteter.

Swetox Södertälje har under den här perioden stärkt sin 3R-forskningsprofil med ansökningar om 3R-medel och beviljandegraden har ökat med åren. Flertalet nationella och internationella samarbeten i forskningsprojekt med 3R-fokus har påbörjats, där Swetox nätverk har varit en katalysator. Idag har hälften av alla vetenskapliga publikationer från Swetox Södertälje en 3R-koppling. Engagerade och kunniga medarbetare med idéer för metodutveckling har varit avgörande för denna utveckling.

3R-utbildningsaktiviteter i form av föreläsningar, undervisningsmaterial, workshopar, gruppövningar och handledning av studenter med examensarbeten/ doktorsavhandlingar med 3R-koppling har genomförts på eller i samarbete med alla elva universitet inom Swetox. Undervisning har skett även för andra



I samband med en workshop om fördomar och möjligheter med djurförsök och alternativa metoder, finansierad av Formas, tog illustratören Jeanette Milde fram en serie bilder som sedan använts i undervisning och kommunikation om djurfria metoder.

målgrupper och organisationer än universitet, som till exempel privata företag, myndigheter och skolor. Swetox Södertälje har varit framgångsrika vad gäller 3R-kommunikation och har fått mycket positiv uppmärksamhet för 3R-arbetet nationellt och internationellt. Kommunikationskanaler ha omfattat nyhetsbrev, hemsida, broschyr, radiointervjuer, blogg, möten, workshopar, filmer och bilder. All personal har uppmuntrats att kommunicera om 3R och till hjälp har de haft en kommunikationsstrategi med 3R-budskap.

Särskilda händelser värda att lyfta fram

The European Partnership for Alternative Approaches to Animal Testing, EPAA, belönade 2017 Marie Eriksson och Camilla Bengtsson på in vivo-pelaren på Swetox Södertälje för sitt arbete med hantering och träning av gnagare. Från juryns utvärdering; "Solitt arbete, vetenskapligt baserat, passar för både råttor och möss, extremt imponerande spridning av resultat, och en insats som förtjänar erkännande". Samma personer tilldelades "FELASA 40 Years Anniversary Technical Award" i november 2018, även detta för utveckling av metoder för hantering av gnagare.

Anna Forsby, docent vid Stockholms universitet och verksam vid Swetox Södertälje, tilldelades "The Björn Ekwall Award 2018" för utveckling av en nervcellsmetod som kan ersätta djurförsök för ögonirritation (se ovan under in vitro-delen).

Swetox Södertälje arrangerade 2017 konferensen "Framtidens forskning med djurförsöksfria metoder", där inbjudna beslutsfattare, myndigheter, näringsliv, forskare och studenter kunde diskutera samhällsnyttan av hållbar utveckling med djurfria forskningsmetoder. Konferensen som genomfördes med stöd från Forskningsrådet Formas var välbesökt och uppskattad.

Swetox är representerat i styrgruppen för Sveriges 3R-center genom Elin Törnqvist och Åke Bergman och i EURL ECVAM Scientific Advisory Committee (ESAC), EUs referenslaboratorium för alternativ till djurtester genom Ian Cotgreave.

Konferenser, workshopar och visiter



Åke Bergman

Swetox har anordnat och medverkat i ett stort antal konferenser och workshopar under sin verksamhetsperiod. Flera av dessa har nämnts i presentationerna ovan, särskilt de som har realiserats inom utbildningssamverkan och plattformarna för intressentsamverkan. Här nämns ett axplock av konferenser/workshopar som inte har belysts tidigare.

Först den konferens som anordnades för det skandinaviska sällskapet för celltoxikologi (SSCT) 2015 på Bommersviks kursgård. Konferensen, som

arrangerades med stöd från Forskningsrådet Formas och Vetenskapsrådet attraherade ett sjuttiofem forskare och riskbedömare från akademi, industri, småföretag och myndigheter. Blandningen mellan internationellt framstående forskare, myndighetspersoner och doktorander skapade ett optimalt klimat för att knyta kontakter. Detta gav goda förutsättningar för att nya moderna testmetoder kan komma att användas för regulatorisk riskbedömning av läkemedel, kemikalier, nanomaterial och kosmetika.

Professor Michel Balls tog emot "Björn Ekwall Memorial Award" 2015 vid konferensen arrangerad av Skandinaviska sällskapet för celltoxikologi och Swetox . Balls fick priset för sina enastående vetenskapliga insatser, främjande in vitro-metoder för toxicitetstestning. Här flankerad av de båda juryledamöterna Ada Kolman (till vänster om pristagaren) och Erik Walum till höger. Med på bilden är också Carolyn Balls (längst till vänster).





Professor Patricia Hunt, vid School of Molecular Biosciences, Washington State University, ger en engagerad kommentar vid den workshop om hormonstörande kemikalier och deras effekter som Swetox arrangerade tillsammans med bland annat Tongjiuniversitetet i Shanghai under oktober 2018.



Professor Leif Norrgren, före detta styrelserepresentant för Swetox bjöd in till en workshop 2016 på SLU, pekar ut en av alla sina aktiviteter i Afrika. Professor Henrik Kylin (LiU) noterar från vänster vad som sägs.

FN-organisationen "Strategic Approach to International Chemicals Management" (SAICM) genomförde ett antal workshopar i flera av FN-regionerna för att kommunicera och inhämta kunskaper om hormonstörande kemikalier 2013-2014. Swetox chef Åke Bergman föreläste vid några av dessa tillfällen, bland annat i Kuala Lumpur i mars 2014. Genom Åke Bergmans goda kontakter med Kina och framförallt med Tongjiuniversitetet i Shanghai, som har koppling till UNEP-Tongji Institute of Environment for Sustainable Development, möjliggjordes två SAICM möten i Kina, först en workshop 2015 och sedan ytterligare en sådan 2018. I båda fallen fokuserade dessa möten på hormonstörande ämnen och deras effekter. Swetox var medarrangör tillsammans med Tongjiuniversitetet, National Natural Science Foundation of China och China National Center for Food Safety Risk Assessment.

Vid mötena har flera forskare vid universitet inom Swetox varit inbjudna att tala och delta. Flera av de kinesiska forskarna har deltagit vid båda tillfällena, vilket lett till att värdefulla kontakter har etablerats och nya forskningssamarbeten inletts. Genom att en rad internationella experter från EU, Japan, Kanada

och USA deltog, har det också varit möjligt att knyta nya internationella kontakter. Svenska generalkonsuln i Shanghai har invigningstalat vid öppnandet av workshoppen såväl 2015 (Viktoria Li) som 2018 (Lisette Lindahl).

Under Swetox korta tid på arenan har frågeställningarna kring kemikalieblandningar alltmer aktualiserats. Myndigheter arbetar med frågan inom EU och utanför. Genom koordinatorskapet för EDC-MixRisk kom Swetox Södertälje att ta ledningen för att arrangera en "JOINT Horisont 2020 workshop: "Advancing the Assessment of Chemical Mixtures and their Risks for Human Health and the Environment" som hölls i maj 2018 i Ispra (JRC). Inför mötet producerades ett flertal underlag varav ett har rönt särskild uppmärksamhet. Positionsdokumentet "Preventing risks for people and environment from hazardous chemical mixtures" som sändes under våren 2018 till generaldirektörerna för DG Environment, Research and Innovation och SANTE. Workshopen i Ispra inkluderade cirka 60 personer och flera deltagare från Swetox fanns med bland de inbjudna.



Studiebesöket av "Månklubben" för diskussioner om möjliga toxikologiskt relaterade projekt om bland annat måndamm öppnade för ett samtal bortom det vanliga.

En workshop organiserades av Swetox vid SLU 2016 för att diskutera hur svenska universitet skulle kunna optimera samverkan med fattiga länder och länder under ekonomisk utveckling, med syfte att förbättra riskbedömning och ge stöd för säkrare kemikalieanvändning. Dåvarande styrelseledamoten Leif Norrgren bjöd in och både akademi och myndigheter deltog. Det var intressanta diskussioner, men resursbrist har hindrat vidare utveckling av arbetet i den här riktningen.

Härmed finns en naturlig övergång till att redovisa några intressanta och betydelsefulla visiter. Således har KemI årligen besökt Swetox Södertälje med en grupp personer från utvecklingsländer som har deltagit i den kurs myndigheten erbjuder. Syftet var att låta kursdeltagarna se hur Swetox Södertälje och Swetox i stort arbetar. Bland andra internationella besök från länder med särskilt stora miljöproblem kan nämnas de från Kina, Mexiko och Nigeria.

Ett studiebesök av ovanligt slag var det som "Månklubben" gjorde 2018, det vill säga det besök som åtta personer från "The Topical Team for the Toxicity of Celestial Dusts (T3CD)" gjorde vid Swetox Södertälje.



Dr. Linda Birnbaum, chef för National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS) föreläste vid flera tillfällen under en vecka då hon besökte Swetox i augusti 2018.

T3CD grundades av den Europeiska rymdmyndigheten (ESA). Ett av problemområdena som tydligt berör Swetox är att försöka uppskatta riskerna med långvarig mänsklig närvaro i de dammiga miljöer som kan uppstå både på månen och på Mars. Uppgiften för T3CD är dels att kartlägga existerande kunskap och dels att lägga grunden till ytterligare forskning. Vid en av gruppens möten besöktes därför Swetox för att dryfta möjliga forskningsuppslag.

En lång rad besök av namnkunniga personer har ägt rum. Det senaste i raden är det som chefen för NIEHS/NIH, Dr Linda Birnbaum stod för under en hel vecka i augusti 2018. Hon talade vid tre olika tillfällen och diskuterade med forskare. Hon gav beröm till forskare aktiva i olika forskningsprojekt vid Swetox Södertälje.

Naturligtvis har ledningen för KI besökt och deltagit i utvecklingen av Swetox Södertälje. Detta gäller samtliga rektorer vid KI under den tid Swetox funnits, Anders Hamsten, Karin Dahlman-Wright och Ole Petter Ottersen liksom universitetsdirektören Per Bengtsson. Att vi också kunnat välkomna konsistoriets förre ordförande Lars Leijonborg och senare nuvarande ordförande Mikael



I väntan på att kronprinsessparet ska anlända Swetox Södertälje den 21 augusti 2015: Hovmarskalk Karolin A. Johansson i samtal med Landshövdingen i Stockholm, Chris Heister och Södertälje kommunstyrelsens ordförande, Boel Godner.



Prins Daniel passar på att tala med några av medarbetarna inom Swetox Södertälje. Här ses från vänster: Johan Lindberg, Prins Daniel, Heike Hellmold, Bo Watz, Nora Sandström och Ami Palmin.

Odenberg för att redovisa Swetox arbete och planer har uppskattats.

Kontakten med Södertälje kommun har varit mycket god och samarbete med kommunstyrelsens ordförande Boel Godner och medarbetare har varit viktig. Naturligtvis var Boel Godner med då landshövding Chris Heister hälsade kronprinsessan Victoria och prins Daniel välkomna till Swetox Södertälje. Syftet med besöket var att informera om Swetox verksamhet och diskutera miljö och hälsa i relation till miljöföroreningar.

Styrelsen för Swetox hade möjlighet att träffa såväl miljöminister Karolina Skog som statssekreterare Per Ångquist efter styrelsesammanträdet den 22 februari 2017. Besöket skedde vid anläggningen i Södertälje och möjliggjorde såväl samtal som visning av verksamheten.



Kronprinsessan i livligt samtal med Swetox chef, Åke Bergman

Epilog

Åke Bergman och Heike Hellmold

Swetox har under fem år varit ett akademiskt samarbete mellan 11 universitet med en gemensam infrastruktur vid KI, Swetox Södertälje. Detta unika universitetssamarbete syftade till att ge bredd och djup inom alla tänkbara discipliner som arbetar med frågor som rör kemikalier-hälsa-miljö. Under de år som gått har riskbedömning varit den centrala uppgiften. Vid Swetox Södertälje möttes specialister inom utveckling av läkemedelssäkerhet med forskare som framförallt arbetat med miljöföroreningar och kemikalier av antropogent ursprung, andra än läkemedel. Medarbetarna, oavsett position inom Swetox Södertälje, var hängivna uppgiften att bygga det nya och bidrog var och en till en exceptionellt fin arbetsmiljö. Ett nära samarbete för gemensamma mål skapade en miljö där utbyte av lärdomar och erfarenheter bidrog till värdefull vetenskaplig korsbefruktnings. Kostnaderna för denna samverkan blev dock för hög och, trots mycket goda resultat, lyckades vi inte nå en hållbar finansiering för verksamheten.

En behovsanmälan till Vetenskapsrådets om att formera en nationell infrastruktur där flera lärosäten skulle bidra med varsin del i en sådan blev inte prioriterad. Universiteten var inte beredda att medfinansiera på egen hand och inte heller staten sköt till medel för en fortsättning. Swetox modell passade inte in i befintliga strukturer för finansiering av samverkan och infrastrukturer inom akademien. Gränser för ansvar mellan department satte stopp för Swetox gränslösa organisation.

Detta har lett till att det nu blir en uppdelning av verksamheten. Infrastrukturen vid Swetox Södertälje blir en del av RISE där den passar inom ramen för gängse innovationsstöd. Universiteten driver vidare

ett akademiskt samarbete inom forskning, utbildning och samverkan med samhället utanför akademien. Nu med Lunds och Örebro universitet som gemensam koordinator. Det är kritiskt viktigt att denna akademiska organisation erhåller statlig basfinansiering. Vidare är interaktionen mellan innovation och proaktivt arbete för att undvika framtida miljöproblem en förutsättning för att nå en lång rad av de mål som vi måste närma oss under kommande år.

Om du ska gå fort, gå ensam, om du ska gå långt, gå tillsammans

Robin Jones Gunn (författare, USA)

Det är ingen tvekan att vi måste gå långt och att vi behöver kompetenta människor som tar sig an utmaningarna inom området kemikalier-hälsa-miljö. Det räcker inte längre att vara reaktiv – vi behöver agera proaktivt. Klimatförändringar och dess miljöpåverkan är uppenbar idag medan kemikalieriskerna är mindre uppenbara. Det kommer att krävas mycket gemensamt arbete över disciplingränserna, mellan områdena kemikalierisker och klimat. Bara genom global samverkan kan vi närma oss målet om en hållbar värld för alla - för människor, djur och natur.

Människan har i jakten på bättre produkter, material och konsumtionsvaror skapat 10.000-tals kemikalier, många med bristfällig dokumentation om deras egenskaper och påverkan på människor och miljö. Till exempel behöver kunskaperna om hur blandningar av kemikalier påverkar människor fördjupas. Kemikalier är viktiga i vårt samhälle men vi behöver arbeta för utveckling av säkra produkter och en hållbar användning och hantering genom hela livscykeln. En ansvarsfull användning av kemikalier är en förutsättning för utveckling av en

cirkulär ekonomi. Vi måste arbeta tillsammans, ta oss bort från stuprören, tala och agera tillsammans. Det var tanken med Swetox och vår vision – en kemikaliesäker värld.

Med ett nytt akademiskt projekt för att stärka forskning, utbildning och samverkan finns fortfarande möjligheterna att tillsammans med andra aktörer, starka infrastrukturer som bland annat finns inom universiteten och också RISE, bidra till en kemikaliesäker värld. Samverkan kräver medverkan av olika departement, myndigheter och företag där expertisen kommer från alla håll.

Till sist ett stort tack till alla som gjorde Swetox 2014-2018 möjligt.



Publikationslista

Rapporter

Report 2017:1 SweNanoSafe. From Research to Regulation. A report from the Nanosafety Conference, 28 March 2017, Stockholm, Sweden. Prepared and written by Marie Beckman. www.swenanosafe.se

Rapport 2017:2 SweNanoSafe. Nanosäkerhet – hur säkrar vi framtidens nanoteknik?” Rapport från workshop 5 september 2017. Sammanställd av Marie Beckman. www.swenanosafe.se

Rapport 2017:3 SweNanoSafe. Nanomaterial i arbetsmiljön. Rapport från fokusmöte 24 oktober 2017. Sammanställd av Ekatherine Lagovardos. www.swenanosafe.se

”Alternativa mjukgörare i sjukvårdsmiljö”- på uppdrag av Stockholms läns landsting, rapport från Swetox, 2016.

Pyriproxifen and microcephaly: an investigation of potential ties to the ongoing “Zika epidemic” – arbetsgrupp inom Swetox med extern medverkan (på engelska), rapport från Swetox, 2016

Vetenskapliga artiklar

Ahlberg E, Carlsson L, Boyer S. (2014). Computational derivation of structural alerts from large toxicology data sets. *J Chem Info and Model* 54(10):2945-2952.

Ahlberg E, Winiwarter S, Boström H, Linusson H, Löfström T, Norinder U, Johansson U, Engkvist O, Hammar O, Bendtsen C, Carlsson L. (2017). Using Conformal Prediction to Prioritize Compound Synthesis in Drug Discovery. *PMLR* 60:174-184.

Alavian-Ghavanini A, Rüegg J. (2018). Understanding Epigenetic Effects of Endocrine Disrupting Chemicals: from Mechanisms to Novel Test Methods. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 122(1):38-45.

Al-Anati L, Viluksela M, Strid A, Bergman Å, Andersson PL, Stenius U, Hogberg J. (2015). Hydroxyl metabolite of PCB 180 induces DNA damage signaling and enhances the DNA damaging effect of benzo[a]pyrene. *Chem Biol Interact* 239:164-173.

Ali I, Damdimopoulou P, Stenius U, Halldin K. (2015). Cadmium at nanomolar concentrations activates Raf-MEK-ERK1/2 MAPKs signaling via EGFR in human cancer cell lines. *Chem Biol Interact* 25(231):44-52.

Ali I, Hurmerinta T, Nurmi T, Berglund M, Rüegg J, Poutanen M, Halldin K, Mäkelä S, Damdimopoulou P. (2016). From pure compounds to complex exposure: Effects of dietary cadmium and lignans on estrogen, epidermal growth factor receptor, and mitogen activated protein kinase signaling in vivo. *Toxicol Lett* 24(253):27-35.

Annas A, Feychting K, Öberg M, Schenk L. (2017). Using Swedish Poisons Information Centre data to identify chemical accident hazards at the workplace. *Clin Toxicol* 55:426-427.

Anns E, Billington R, Clayton R, Bremm KD, Graziano M, McKelvie J, Ragan I, Schwarz M, van der Laan JW, Wood C, Öberg M, Wester P, Woodward KN. (2014). Advancing the 3Rs in regulatory toxicology – Carcinogenicity testing: Scope for harmonisation and advancing the 3Rs in regulated sectors of the European Union. *Regul Toxicol Pharmacol* 69: 234-242.

Arlt VM, Meinl W, Florian S, Nagy E, Bartac F, Thomann M, Mrizovac I, Kraiss AM, ... Stiborova M, Schmeiser HH. (2017). Impact of genetic modulation of the SULT1A enzymes on DNA adduct formation by aristolochic acids and 3-nitrobenzanthrone. *Arch Toxicol* 91(4):1957-1975.

Arlt VA, Kraiss AM, Godschalk RW, Rizzo-Vasquez Y, Mrizova I, Roufosse CA, Corbin C, Quan S, Frei E, Stiborova M, van Schooten F-J, Phillips D-H, Spina D. (2015). Pulmonary inflammation impacts on CYP1A1-mediated respiratory tract DNA damage induced by the carcinogenic air pollutant benzo[a]pyrene. *J Toxicol Sci* 146(2):213–225.

Attoff K, Gliga A, Lundqvist J, Norinder U, Forsby A. (2017). Whole genome microarray analysis of neural progenitor C17.2 cells during differentiation and validation of 30 neural mRNA biomarkers for estimation of developmental neurotoxicity. *PlosOne*. 2017 Dec 20;12(12):e0190066.

Attoff K, Kertika D, Lundqvist J, Oredsson S, Forsby A. (2016). Acrylamide affects proliferation and differentiation of the neural progenitor cell line C17.2 and the neuroblastoma cell line SH-SY5Y. *Toxicol In Vitro* 35:100-11.

Badolo L, Jensen B, Saell C, Norinder U, Kallunki P, Montanari D. (2015). Evaluation of 309 molecules as inducers of CYP3A4, CYP2B6, CYP1A2, OATP1B1, OCT1, MDR1, MRP2, MRP3 and

- BCRP in cryopreserved human hepatocytes in sandwich culture. *Xenobiotica* 45(2):177-187.
- Balgoma D, Yang M, Sjödin MOD, Snowden S, Karimi R, Levänen B, Merikallio H, Kaarteenaho R, Palmberg L, Larsson K, Erle D, Dahlén SE, Dahlén B, Sköld M, Wheelock Å, Wheelock C. (2016). Linoleic acid-derived lipid mediators increase in a female-dominated subphenotype of COPD. *Europ Resp J* 47(6):1635-1644.
- Bal-Price A, Crofton KM, Sachana M, Shafer TJ, Behl M, Forsby A, Hargreaves A, Landesmann B, Lein PJ, Louise J, Monnet-Tschudi F, Paini A, Rolaki A, Schrattenholz A, Suñol C, van Thriel C, Whelan M, Fritsche E. (2015). Putative adverse outcome pathways relevant to neurotoxicity. *Crit Rev Toxicol* 45(1):83-91.
- Barde S, Ruegg J, Prud'homme J, Ekstrom TJ, Palkovits M, Turecki G, Bagdy G, Ihnatko R, Theodorsson E, Juhasz G, Diaz-Heijt R, Mechawar N, Hokfelt TGM. (2016). Alterations in the neuropeptide galanin system in major depressive disorder involve levels of transcripts, methylation, and peptide. *PNAS USA* 113(52):E8472-E8481.
- Bergman Å, Becher G, Blumberg B, Bjerregaard P, Bornman R, Brandt I, Casey SC, Frouin H, Giudice LC, Heindel JJ, Iguchi T, Jobling S, Kidd KA, Kortenkamp A, Lind PM, Muir D, Ochieng R, Ropstad E, Ross PS, Skakkebaek NE, Toppari J, Vandenberg LN, Woodruff TJ, Zoeller RT. (2015). Manufacturing doubt about endocrine disrupter science – A rebuttal of industry-sponsored critical comments on the UNEP/WHO report "State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals 2012". *Regul Toxicol Pharmacol* 73(3):1007-17.
- Bogdanska J, Sundstrom M, Bergstrom U, Borg D, Abedi-Valugerdi M, Bergman Å, DePierre J, Nobel, S. (2014). Tissue distribution of S-35-labelled perfluorobutanesulfonic acid in adult mice following dietary exposure for 1-5 days. *Chemosphere* 98:28-36.
- Bood JR, Sundblad BM, Delin I, Sjödin MOD, Larsson K, Anderson SD, et al. (2015). Urinary excretion of lipid mediators in response to repeated eucapnic voluntary hyperpnea in asthmatic subjects. *J Appl Physiol* 119(3):272-9.
- Bourguignon J-P, Slama R, Bergman Å, Demeneix B, Ivell R, Kortenkamp A, Panzica G, Trasande L, Zoeller RT. (2016). Science-based regulation of endocrine disrupting chemicals in Europe: which approach? *Lancet Diabetes Endo* 4(8):643-646.
- Checa A, Holm T, Sjödin MOD, Reinke SN, Alm J, Scheynius A, et al. (2015). Lipid mediator profile in vernix caseosa reflects skin barrier development. *Sci Reports* 5:15740.
- Dahlberg AK, Lindberg Chen V, Larsson K, Bergman Å, Asplund L. (2016). Hydroxylated and methoxylated polybrominated diphenyl ethers in long-tailed ducks (*Clangula hyemalis*) and their main food, Baltic blue mussels (*Mytilus trossulus* × *Mytilus edulis*). *Chemosphere* 144:1475-83.
- Damdimopoulou P, Rodin S, Stenfelt S, Antonsson L, Tryggvason K, Hovatta O. (2016). Human embryonic stem cells. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 31:2-12.
- Diamond ML, de Wit CA, Molander S, Scheringer M, Backhaus T, Lohmann R, Arvidsson R, Bergman Å, Hauschild M, Holoubek I, Persson L, Suzuki N, Vighi M, Zetzsch C. (2015). Exploring the planetary boundary for chemical pollution. *Environ Int* 78:8-15.
- Eklund M, Norinder U, Boyer S and Carlsson L. (2014). Choosing Feature Selection and Learning Algorithms in QSAR. *J Chem Info and Model* 54(3):837–843.
- Easwaranathan A, Inci B, Ulrich S, Brunken L, Nikiforova V, Norinder U, Swanson S, Munic Kos V. (2018) Quantification of intracellular accumulation and retention of lysosomotropic macrocyclic compounds by high throughput imaging of lysosomal changes. *J Pharm Sci*, in press, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.11.001>
- Engdahl JN, Bignert A, Jones B, Athanassiadis I, Bergman Å, Weiss JM. (2017). Cats' Internal Exposure to Selected Brominated Flame Retardants and Organochlorines Correlated to House Dust and Cat Food. *Environ Sci Technol* 51(5):3012-3020.
- Feltmann K, Borroto-Escuela DO, Rüegg J, Pinton L, de Oliveira Sergio T, Narváez M, Jimenez-Beristain A, Ekström TJ, Fuxe K, Steensland P. (2018). Effects of Long-Term Alcohol Drinking on the Dopamine D2 Receptor: Gene Expression and Heteroreceptor Complexes in the Striatum in Rats. *Alcohol Clin Exp Res* 42(2):338-351.
- Forreryd A, Norinder U, Lindberg T, Lindstedt M. (2018). Predicting skin sensitizers with confidence – Using conformal prediction to determine applicability domain of GARD. *Toxicol In Vitro* 48:179-187.
- Fries GR, Vasconcelos-Moreno MP, Gubert C, Tietböhl Martins Quadros dos Santos B, Sartori J, Eisele B, Ferrari P, Fijtman A, Rüegg J, Gassen NC, Kapczinski F, Rein T, Kauer-Sant'Anna M. (2015). The role of FKBP51 in the HPA axis dysfunction in patients with bipolar disorder and their siblings. *Int J Neuropsychopharmacol* 18(1):1-10.
- Fång J, Nyberg E, Winnberg U, Bignert A, Bergman Å. (2015). Spatial and temporal trends of the Stockholm Convention POPs in mothers' milk – a global review. *Environ Sci Pollut Res Int* 22(12):8989-9041.
- Gassen NC, Fries GR, Zannas AS, Hartmann J, Zschocke J, Hafner K, Carrillo-Roa T, Steinbacher J, Preissinger SN, Hoeijmakers L, Knop M, Weber F, Kloiber S, Lucae S, Chrousos GP, Carell T, Ising M, Binder EB, Schmidt MV, Rüegg J, Rein T. (2015).

- Chaperoning epigenetics: FK506 Binding Protein 51 decreases DNA Methyltransferase 1 phosphorylation and activity. *Sci Signal* 8(404):ra119.
- Gassmann K, Schreiber T, Dingemans MML, Krause G, Roderigo C, Giersiefer S, Schuwald J, Moors M, Unfried K, Bergman Å, Westerink RHS, Rose CR, Fritsche E. (2014). BDE-47 and 6-OH-BDE-47 modulate calcium homeostasis in primary fetal human neural progenitor cells via ryanodine receptor-independent mechanisms. *Arch Toxicol* 88(8):1537-1548.
- Gennings C, Shu H, Rudén C, Öberg M, Lindh C, Kiviranta H, Bornehag C. (2018). Incorporating regulatory guideline values in analysis of epidemiology data. *Environ Int* 120:535-543.
- Ghatan PH, Marcusson-Ståhl M, Matura M, Björkheden C, Lundborg P, Cederbrant K. (2014). Sensitization to omeprazole in the occupational setting. *Contact Dermatitis* 71(6):371-5.
- Gocht T, Berggren E, Ahr HJ, Cotgreave I, Cronin MTD, Daston G, Hardy B, Heinzele E, Hescheler J, Knight DJ, Mahony C, Peschanski M, Schwarz M, Thomas RS, Verfaillie C, White A and Whelan M. (2015). The SEURAT-1 approach towards animal free human safety assessment. *ALTEX* 32(1): 9-24.
- Granath B, Holgersson J, Cederbrant K, Brenden NA. (2014). Comparison of the humoral immune response induced by a recombinant human protein in wild type mice and in transgenic mice expressing the protein. *Br J Pharm Res* 4(21):2511-24.
- Grimm FA, Hu D, Kania-Korwel I, Lehmler HJ, Ludewig G, Hornbuckle KC, Duffel MW, Bergman Å, Robertson LW. (2015). Metabolism and metabolites of polychlorinated biphenyls. *Crit Rev Toxicol*. 45(3):245-72.
- Gustafsson Å, Kraus AM, Gorzsás A, Lundh T, Gerde P. (2018). Isolation and characterization of a respirable particle fraction from residential house-dust. *Environ Res* 161:284-290.
- Hamm J, Sullivan K, Clippinger AJ, Strickland J, Bell S, Bhatarai B, Blaauboer B, Casey W, Dorman D, Forsby A, Garcia-Reyero N, Gehen S, Graepel R, Hotchkiss J, Lowit A, Matheson J, Reaves E, Scarano L, Sprankle C, Tunkel J, Wilson D, Xia M, Zhu H, Allen D. (2017). Alternative approaches for identifying acute systemic toxicity: Moving from research to regulatory testing. *Toxicol In Vitro* 41:245-259.
- Hasselgren C, Muthas D, Ahlberg E, Andersson S, Carlsson L, Noeske T, Ståhring J, and Boyer S. In Bajorath J (Ed) (2014). *Chemoinformatics and Beyond: Moving from Simple Models to Complex Relationships in Pharmaceutical Computational Toxicology*. Chemoinformatics for Drug Discovery, Wiley & Sons.
- Heacock M, Kelly CB, Asante KA, Birnbaum LS, Bergman AL, Bruné MN, Buka I, Carpenter DO, Chen A, Huo X, Kamel M, Landrigan PJ, Magalini F, Diaz-Barriga F, Neira M, Omar M, Pascale A, Ruchirawat M, Sly L, Sly PD, Van den Berg M, Suk WA. (2015). E-Waste and Harm to Vulnerable Populations: A Growing Global Problem. *Environ Health Perspect* 124(5):550-5.
- Herlin M, Öberg M, Ringblom J, Joseph B, Korkalainen M, Viluksela M, Heimeier RA and Håkansson H. (2015). Inhibitory effects on osteoblast differentiation in vitro by the polychlorinated biphenyl mixture Aroclor 1254 are mainly associated with the dioxin-like constituents. *Toxicol in vitro* 29:876-883.
- Huerta-García E, Márquez-Ramírez SG, del Pilar Ramos-Godínez M, López-Saavedra A, Herrera LA, Parraf A, Alfaro-Moreno E, Gómez EO, López-Marure R. (2015). Internalization of titanium dioxide nanoparticles by glial cells is given at short times and is mainly mediated by actin reorganization-dependent endocytosis. *Neurotoxicology* 51:27-37.
- Huerta-García E, Zepeda-Quiroz I, Sánchez-Barrera H, Colín-Val Z, Alfaro-Moreno E, Ramos-Godínez MDP, López-Marure R. (2018). Internalization of Titanium Dioxide Nanoparticles Is Cytotoxic for H9c2 Rat Cardiomyoblasts. *Molecules* 6:23(8) pii: E1955.
- Jacobs MN, Marczylo EL, Guerrero-Bosagna C, Ruegg J. (2017). Marked for Life: Epigenetic Effects of Endocrine Disrupting Chemicals. *Annu Rev Environ Resour* 42:105-160.
- Johansson M, Johanson G, Öberg M, Schenk L. (2016). Does industry take the susceptible subpopulation of asthmatic individuals into consideration when setting Derived No-Effect Levels (DNELs)? *J Appl Toxicol* 36(11):1379-91.
- Johansson M, Johanson G, Öberg M. (2016). Evaluation of the experimental basis for assessment factors to protect individuals with asthma from health effects during short-term exposure to airborne chemicals. *Crit Rev Toxicol*. 46:241-260.
- Johansson M, Gustafsson Å, Johanson G, Öberg M. (2017). Comparison of airway response in naïve and ovalbumin-sensitized mice during short-term inhalation exposure to chlorine. *Inhal Toxicol* 29:82-91.
- Juma AR, Damdimopoulou PE, Grommen SV, Van de Ven WJ, De Groef B. (2016). Emerging role of PLAG1 as a regulator of growth and reproduction. *J Endocrinol* 228(2):45-56.
- Juma AR, Grommen SVH, O'Bryan MK, O'Connor AE, Merriner DJ, Hall NE, Doyle SR, Damdimopoulou PE, Barriga D, Hart AH, Van de Ven WJM, De Groef B. (2017). PLAG1 deficiency impairs spermatogenesis and sperm motility in mice. *Sci Rep* 7(1):5317.
- Kalantari F, Ringblom J, Sand S, Öberg M. (2017). Influence of Distribution of Animals between Dose Groups on the Estimation of the Benchmark Dose and on Animal Distress for Quantal Responses. *Risk Anal* 37:1716-28.

- Kagebeck P, Nikiforova V, Brunken L, Easwaranathan A, Ruegg J, Cotgreave I, Munic Kos V. (2018) Lysosomotropic cationic amphiphilic drugs inhibit adipocyte differentiation in 3T3-L1K cells via accumulation in cells and phospholipid membranes, and inhibition of autophagy. *Eur J Pharmacol.* 2018; 829:44-53.
- Karpyak VM, Biernacka JM, Geske JR, Jenkins GD, Cunningham JM, Rüegg J, Kononenko O, Leontovich AA, Abulseoud OA, Hall-Flavin DK, Loukianova LL, Schneekloth TD, Skime MK, Frank J, Nöthen MM, Rietschel M, Kiefer F, Mann KF, Weinshilboum RM, Frye MA, Choi DS. (2014). Genetic markers associated with abstinence length in alcohol-dependent subjects treated with acamprosat. *Transl Psychiat* 4(10):e453.
- Kemiläinen H, Adam M, Mäki-Jouppila J, Damdimopoulou P, Damdimopoulos AE, Kere J, Hovatta O, Laajala TD, Aittokallio T, Adamski J, Ryberg H, Ohlsson C, Strauss L, Poutanen M. (2016). The hydroxysteroid (17 β) dehydrogenase family gene HSD17B12 is involved in the prostaglandin synthesis pathway, the ovarian function, and regulation of fertility. *Endocrinology* 157(10):3719-3730.
- Kitraki E, Nalvarte I, Alavian Ghavanini A, Rüegg J. (2015). Developmental Exposure to Bisphenol A Alters Expression and DNA Methylation of Fkbp5, an Important Regulator of the Stress Response. *Mol Cell Endocrinol* 5(417):191-9.
- Kitraki E, Nalvarte I, Alavian-Ghavanini A, Rüegg J. (2016). Effects of pre- and post-natal exposure to bisphenol A on the stress system. *Endocrine Disruptors* 4(1):e1184775.
- Kjellmo CA, Karlsson H, Nestvold TK, Ljunggren S, Cederbrant K, Marcusson-Ståhl M, Mathisen M, Lappegård KT, Hovland A. (2018). Bariatric surgery improves lipoprotein profile in morbidly obese patients by reducing LDL cholesterol, apoB, and SAA/PON1 ratio, increasing HDL cholesterol, but has no effect on cholesterol efflux capacity. *J Clin Lipidol* 12(1):193-202.
- Kostrun S, Munic Kos V, Matanovic Skugor M, Palej Jakopovic I, Malnar I, Dragojevic S, Ralic J, Alihodzic S. (2017) Around the macrolide - Impact of 3D structure of macrocycles on lipophilicity and cellular accumulation. *Eur J Med Chem*; 133:351-364.m
- Krais, AM, Wortmann L, Hermanns L, Feliu N, Vahter M, Stucky S, Mathur S, Fadeel B. (2014). Targeted uptake of folic acid-functionalized iron oxide nanoparticles by ovarian cancer cells in the presence but not in the absence of serum. *Nanomedicine* 10(7):1421-1431.
- Krais, AM, Mühlbauer, K, Kucab, JE, Chinbuah, H, Cornelius, MG, Phillips, DH, Hollstein, M, Arlt, VM, Schmeiser, H. (2015). Metabolic activation of environmental carcinogens in murine embryonic stem cells and murine embryonic fibroblasts derived from the p53 Platform mouse (PLF mouse). *Toxicol In Vitro* 29(1):34–43.
- Krais AM, Speksnijder W, Melis JPM, Singh R, Caldwell A, Gamboa da Costa G, Luijten M, Phillips DH, Arlt VM. (2016) Metabolic activation of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine and DNA adduct formation depends on p53: studies in Trp53(+/+), Trp53(+/-) and Trp53(-/-) mice. *Int J Cancer* 138(4):976-982.
- Krais AM, Speksnijder EN, Melis JPM, Radek I, Moserova M, Godschalk RW, van Schooten FJ, Seidel A, Kopka K, Schmeiser HH, Stiborova M, Phillips DH, Luijten M, Arlt VM. (2016). The impact of p53 on DNA damage and metabolic activation of the environmental carcinogen benzo[a]pyrene: effects in Trp53(+/+), Trp53(+/-) and Trp53(-/-) mice. *Arch Toxicol* 90(4):839-835.
- Kortenkamp A, Bourguignon JP, Slama R, Bergman A, Demeneix B, Ivell R, Panzica G, Trasande L, Zoeller RT. (2016). EU regulation of endocrine disruptors: a missed opportunity. *Lancet Diabetes Endo* 4(8):649-650.
- Lappegård KT, Kjellmo CA, Ljunggren S, Cederbrant K, Marcusson-Ståhl M, Mathisen M, Karlsson H, Hovland A. (2018). Lipoprotein apheresis affects lipoprotein particle subclasses more efficiently compared to the PCSK9 inhibitor evolocumab, a pilot study. *Transfus Apher Sci* 57(1):91-96.
- Legradi J, Dahlberg AK, Cenijn P, Marsh G, Asplund L, Bergman Å, Legler J. (2014). Disruption of oxidative phosphorylation (OXPHOS) by hydroxylated polybrominated diphenyl ethers (OH-PBDEs) present in the marine environment. *Environ Sci Technol* 48(24):14703-11.
- Lind L, Lind M, Lejonklou M, Dunder L, Bergman Å, Guerrero-Bosagna C, Lampa E, Kyu Lee H, Legler J, Nadal A, Kim Pak Y, Phipps R, Vandenberg L, Zalko D, Ågerstrand M, Öberg M, Blumberg B, Heindel J, Birnbaum L. (2016). Uppsala Consensus Statement on Environmental Contaminants and the global obesity epidemic. *Environ Health Persp* 124(5):A81-A83.
- Lindh M, Karlen A, Norinder U. (2017). Predicting the Rate of Skin Penetration Using an Aggregated Conformal Prediction Framework. *Mol Pharmacol* 14(5):1571-76.
- Lindsjö J, Fahlman Å, Törnqvist E. (2016). Animal welfare from mouse to moose – implementing the principles of the 3Rs in wildlife research. *J Wildlife Dis* 52(2):S65–S77.
- Linusson H, Norinder U, Boström H, Johansson U, Löfström T. (2017). On the Calibration of Aggregated Conformal Predictors. *PMLR* 60:154-173.
- Liu Y, Duong W, Krawczyk C, Bretschneider N, Borbély G, Varshney M, Zinser C, Schär P, Rüegg J. (2016). Oestrogen receptor beta regulates epigenetic patterns at specific genomic loci through interaction with thymine DNA glycosylase. *Epigenetics Chromatin* 9:7.

- Ljunggren SA, Helmfriid I, Norinder U, Fredriksson M, Wingren G, Karlsson H, Lindahl M. (2017). Alterations in high-density lipoprotein proteome and function associated with persistent organic pollutants. *Environ Int* 98:204-211.
- Lundgren H, Martinsson K, Cederbrant K, Jirholt J, Mucs D, Madeyski-Bengtson K, Havarinasab S, Hultman P. (2017). HLA-DR7 and HLA-DQ2: Transgenic mouse strains tested as a model system for ximelagatran hepatotoxicity. *PLoS ONE* 12(9): e0184744.
- Lundqvist J, Svensson C, Attoff K, Forsby A. (2017). Altered mRNA Expression and Cell Membrane Potential in the Differentiated C17.2 Cell Model as Indicators of Acute Neurotoxicity. *Appl In Vitro Toxicol* 3(2):154-162.
- Lupu D, Sjödin M, Varshney M, Lindberg J, Loghin F, Rüegg J. (2017). Fluoxetine modulates sex steroid levels in vitro. *Clujul Med* 90(4):420-424.
- Meng XZ, Venkatesan AK, Ni YL, Steele JC, Wu LL, Bignert A, Bergman Å, Halden RU. (2016). Organic Contaminants in Chinese Sewage Sludge: A Meta-Analysis of the Literature of the Past 30 Years. *Environ Sci Technol* 50(11):5454-66.
- Mikus M, Drobin K, Gry M, Bachmann J, Lindberg J, Yimer G, Aklillu E, Makonnen E, Aderaye G, Roach J, Fier I, Kampf C, Göpfert J, Perazzo H, Poynard T, Stephens C, Andrade RJ, Lucena MI, Arber N, Uhlén M, Watkins PB, Schwenk JM, Nilsson P, Schuppe-Koistinen I. (2016). Elevated levels of circulating CDH5 and FABP1 in association with human drug-induced liver injury. *Liver Int* 37(1):132-140.
- Müller R, Hanson C, Hanson M, Penkler M, Samaras G, Chiapperino L, Dupre J, Kenney M, Kuzawa C, Latimer J, Lloyd S, Lunkes A, MacDonald M, Meloni M, Nerlich B, Panese F, Pickersgill M, Richardson S, Rüegg J, Schmitz S, Stelmach A, and Villa P. (2017). The Biosocial Genome? Interdisciplinary Perspectives on Environmental Epigenetics, Health and Society. *EMBO Rep* 18(10):1677-1682.
- Nalvarte I, Damdimopoulos AE, Rüegg J, Spyrou G. (2015). The expression and activity of thioredoxin reductase 1 splice variants v1 and v2 regulate the expression of genes associated with differentiation and adhesion. *Bioscience Reports* 35(6).
- Norinder U, Carlsson L, Boyer S, Eklund M. (2014). Introducing Conformal Prediction in Predictive Modeling. A Transparent and Flexible Alternative to Applicability Domain Determination. *J Chem Inf Model* 54:1596-1603.
- Norinder U, Carlsson L, Boyer S, Eklund M. (2015). Introducing conformal prediction in predictive modeling for regulatory purposes. A transparent and flexible alternative to applicability domain determination. *Regul Toxicol Pharmacol* 71:279-284.
- Norinder U, Rybacka A, Andersson PL. (2016). Conformal prediction to define applicability domain – A case study on predicting ER and AR binding. *SAR and QSAR in Environmental Research* 27(4):303-316.
- Norinder U, Boyer S. (2016). Conformal Prediction Classification of a Large Data Set of Environmental Chemicals from ToxCast and Tox21 Estrogen Receptor Assays. *Chem Res Toxicol* 29(6):1003-1010.
- Norinder U, Boyer S. (2017). Binary classification of imbalanced datasets using conformal prediction. *J Mol Graph Model* 72: 256-265.
- Norinder U, Svensson F, Afzal AM, Bender A. (2017). Maximizing Gain in HTS Screening Using Conformal Prediction. *PMLR* 60:103-117.
- Norrgran J, Jones B, Bignert A, Athanassiadis I, Bergman Å. (2015). Higher PBDE Serum Concentrations May Be Associated with Feline Hyperthyroidism in Swedish Cats. *Environ Sci Technol* 49(8):5107-14.
- Norinder U, Mucs D, Pipping T, Forsby A. (2018). Creating an efficient screening model for TRPV1 agonists using conformal prediction. *Comput Toxicol* 6:9-15.
- Quintana-Belmares RO, Kraiss AM, Esfahani BK, Rosas-Pérez I, Mucs D, López-Marure R, Bergman Å, Alfaro-Moreno E. (2018). Phthalate esters on urban airborne particles: Levels in PM10 and PM2.5 from Mexico City and theoretical assessment of lung exposure. *Environ Res* 161:439-445.
- Ringblom J, Johanson G, Öberg M. (2014). Current modeling practice may lead to falsely high benchmark dose estimates. *Regul Toxicol Pharmacol* 69:171-177.
- Ringblom J, Kalantari F, Johanson G, Öberg M. (2017). Influence of Distribution of Animals between Dose Groups on the Estimation of the Benchmark Dose and on Animal Distress for Continuous Effects. *Risk Anal* 38(6):1143-1153.
- Ringblom J, Törnqvist E, Hansson SO, Rudén C, Öberg M. (2017). Assigning ethical weights to clinical signs observed during toxicity testing. *ALTEX* 34(1):148-156.
- Rodin S, Antonsson L, Niaudet C, Simonson OE, Salmela E, Hansson EM, Domogatskaya A, Xiao Z, Damdimopoulou P, Sheikhi M, Inzunza J, Nilsson AS, Baker D, Kuiper R, Sun Y, Blennow E, Nordenskjöld M, Grinnemo KH, Kere J, Betsholtz C, Hovatta O, Tryggvason K. (2014). Clonal culturing of human embryonic stem cells on laminin-521/E-cadherin matrix in defined and xeno-free environment. *Nat Commun* 5:3195.
- Rueda-Romero C, Hernández-Pérez G, Ramos-Godínez P, Vázquez-López I, Quintana-Belmares RO, Huerta-García E, Stepien E, López-

- Marure R, Montiel-Dávalos A, Alfaro-Moreno E. (2016). Titanium dioxide nanoparticles induce the expression of early and late receptors for adhesion molecules on monocytes. *Part Fibre Toxicol* 13:36.
- Sanchez Garcia D, Sjoedin M, Hellstrandh M, Norinder U, Nikiforova V, Lindberg J, Wincent E, Bergman Å, Cotgreave I, Munic Kos V. (2018). Cellular accumulation and lipid binding of perfluorinated alkylated substances (PFASs) – A comparison with lysosomotropic drugs. *Chem Biol Interact* 281:1-10.
- Schenk L, Feychting K, Annas A, Öberg M. (2018). Calls made to the Poisons Information Centre reveal need for improved risk management of cleaning agents in the workplace. *Int J Occup Safety Ergonom*, 1-24.
- Schenk L, Feychting K, Annas A, Öberg M. (2018). Records from the Swedish Poisons Information Centre as a means for surveillance of occupational accidents and incidents with chemicals. *Safety Sci* 104(4):269-75.
- Schenk L, Taher I, Öberg M. (2018). Identifying the Scope of Safety Issues and Challenges to Safety Management in Swedish Middle School and High School Chemistry Education. *J Chem Edu* 95:1132-1139.
- Schenk L, Öberg M. (2018). Comparing Data from the Poisons Information Centre with Employers' Accident Reports Reveal Under-Recognized Hazards at the Workplace. *Annals of work exposures and health* 62:517-529.
- Schiering C, Wincent E, Metidji A, Iseppon A, Li Y, Potocnik AJ, Omenetti S, Henderson CJ, Wolf CR, Nebert DW, Stockinger B. (2017). Feedback control of AHR signalling regulates intestinal immunity. *Nature* 542(7640):242-45.
- Schiering C, Vonk A, Das S, Stockinger B, Wincent E. (2018). Cytochrome P4501-inhibiting chemicals amplify aryl hydrocarbon receptor activation and IL-22 production in T helper 17 cells. *Biochem Pharmacol* 151:47-58.
- Schmidt BZ, Lehmann M, Gutbier S, Nembo E, Noel S, Smirnova L, Forsby A, Hescheler J, Avci HX, Hartung T, Leist M, Kobolák J, Dinnyés A. (2017). In vitro acute and developmental neurotoxicity screening: an overview of cellular platforms and high-throughput technical possibilities. *Arch Toxicol* 91(1):1-33.
- Sébillot A, Damdimopoulou P, Ogino Y, Spirhanzlova P, Miyagawa S, Du Pasquier D, Mouatassim N, Iguchi T, Lemkine GF, Demeneix BA, Tindall AJ. (2014) Rapid fluorescent detection of (anti)androgens with spiggin-gfp medaka. *Environ Sci Technol* 48(18):10919-28.
- Sjogren AK, Liljevald M, Glinghammar B, Sagemark J, Li XQ, Jonebring A, Cotgreave I, Brolén G, Andersson T. (2014). Critical differences in toxicity mechanisms in induced pluripotent stem cell-derived hepatocytes, hepatic cell lines and primary hepatocytes. *Arch Toxicol* 88:1427-1437.
- Smirnova A, Wincent E, Vikström Bergander L, Alsberg T, Bergman J, Rannug A, Rannug U. (2016). Evidence for New Light-Independent Pathways for Generation of the Endogenous Aryl Hydrocarbon Receptor Agonist FICZ. *Chem Res Toxicol* 29(1):75-86.
- Strid A, Smedje G, Athanassiadis I, Lindgren T, Lundgren H, Jakobsson K, Bergman A. (2014). Brominated flame retardant exposure of aircraft personnel. *Chemosphere* 116:83-90.
- Sun J, Carlsson L, Ahlberg E, Norinder U, Engkvist O, Chen H. (2017). Applying Mondrian Cross-Conformal Prediction To Estimate Prediction Confidence on Large Imbalanced Bioactivity Data Sets. *J Chem Inf Model* 57(7):1591-1598.
- Svensson F, Norinder U, Bender A. (2017). Improving Screening Efficiency through Iterative Screening Using Docking and Conformal Prediction. *J Chem Inf Model* 57(3):439-444.
- Svensson F, Norinder U, Bender A. (2017). Modelling compound cytotoxicity using conformal prediction and PubChem HTS data. *Toxicol Res* 6(1):73-80.
- Svensson F, Afzal A, Bender A, Norinder U. (2018). Maximizing gain in high-throughput screening using conformal prediction. *J Cheminform* 10(1):7.
- Thulin P, Bamberg K, Buler M, Dahl B, Glinghammar B. (2016). The peroxisome proliferator-activated receptor α agonist, AZD4619, induces alanine aminotransferase-1 gene and protein expression in human, but not in rat hepatocytes: Correlation with serum ALT levels. *Int J Mol Med* 38(3):961-8.
- Thulin P, Hornby RJ, Auli M, Nordahl G, Antoine DJ, Starkey Lewis P, Goldring CE, Park BK, Prats N, Glinghammar B, Schuppe-Koistinen I. (2017). A longitudinal assessment of miR-122 and GLDH as biomarkers of drug-induced liver injury in the rat. *Biomarkers* 22(5):461-469.
- Toplak M, Močnik R, Polajnar M, Bosnić Z, Carlsson L, Hasselgren C, Demšar J, Boyer S, Zupan B and Stålring J. (2014). Assessment of Machine Learning Reliability Methods for Quantifying the Applicability Domain of QSAR Regression Models. *J Chem Inf Model* 54(2):431-441.
- Törnqvist E, Annas A, Granath B, Jalkestén E, Cotgreave I, Öberg M. (2015). Strategic focus on 3R principles reveals major reductions in the use of animals in pharmaceutical toxicity testing. *PLoS ONE* 9(7):e101638.
- Ulhaq M, Sundström M, Larsson P, Gabrielsson J, Bergman Å, Norrgren L, Örn S. (2015). Tissue uptake, distribution and elimination of 14C-PFOA in zebrafish (*Danio rerio*). *Aquat Toxicol* 163:148-157.

- Vandenberg LN, Agerstrand M, Beronius A, Beausoleil C, Bergman A, Bero LA, Bornehag CG, Boyer CS, Cooper GS, Cotgreave I, Gee D, Grandjean P, Guyton KZ, Hass U, Heindel JJ, Jobling S, Kidd KA, Kortenkamp A, Macleod MR, Martin OV, Norinder U, Scheringer M, Thayer KA, Toppari J, Whaley P, Woodruff TJ, Ruden C. (2016). A proposed framework for the systematic review and integrated assessment (SYRINA) of endocrine disrupting chemicals. *Environ Health* 15:74.
- van Wendel de Joode B, María Mora A, Córdoba L, Cano C, Quesada R, Faniband M, Wesseling C, Ruepert C, Öberg M, Eskenazi B, Mergler D, Lindh C. (2014). Aerial application of mancozeb is associated with elevated urinary ethylenethiourea (ETU) concentrations in pregnant women: the Infant Environmental Health Study (ISA). *Environ Health Persp* 122:1321-1328.
- Vicente-Carrillo A, Edebert I, Garside H, Cotgreave I, Rigler R, Loitto V, Magnusson KE, Rodríguez-Martínez H. (2015). Boar spermatozoa successfully predict mitochondrial modes of toxicity: Implications for drug toxicity testing and the 3R principles. *Toxicol in Vitro* 29:582–591.
- Wei W, Bonvallot N, Gustafsson Å, Raffy G, Glorennec P, Kraiss A, Ramalho O, Le Bot B, Mandin C. (2018). Bioaccessibility and bioavailability of environmental semi-volatile organic compounds via inhalation: A review of methods and models. *Environ Int* 113:202-213.
- Weiss JM, Gustafsson Å, Gerde P, Bergman Å, Lindh CH, Kraiss AM. (2018). Daily intake of phthalates, MEHP, and DINCH by ingestion and inhalation. *Chemosphere* 17(208):40-49.
- Wincent E, Florane Le Bihanic and Kristian Dreij. (2016). Induction and inhibition of human cytochrome P4501 by oxygenated polycyclic aromatic hydrocarbons. *Toxicol Res* 5:788-799.
- Wincent E, Kubota A, Timme-Laragy A, Jönsson ME, Hahn ME, Stegeman JJ. (2016). Biological effects of 6-formylindolo[3,2-b] carbazole (FICZ) in vivo are enhanced by loss of CYP1A function in an Ahr2-dependent manner. *Biochem Pharmacol* 15;110-111:117-29.
- Wohak L, Kraiss AM, Kucab J, Seidel A, Phillips DH, Arlt VM. (2016). Impact of TP53 status on the metabolic activation of environmental carcinogens in HCT116 cells. *Arch Toxicol* 90(2):291-304.
- Wu S, Johansson J, Damdimopoulou P, Shahsavani M, Falk A, Hovatta O, Rising A. (2014). Spider silk for xeno-free long-term self-renewal and differentiation of human pluripotent stem cells. *Biomaterials* 35(30):8496-502.
- Wu Y, Zhou YH, Qiu YL, Chen D, Zhu ZL, Zhao JF, Bergman Å. (2017). Occurrence and risk assessment of trace metals and metalloids in sediments and benthic invertebrates from Dianshan Lake, China. *Environ Sci Pollut Res* 24(17):14847-14856.
- Yin G, Asplund L, Qiu Y, Zhou Y, Wang H, Yao Z, Jiang J, Bergman Å. (2014). Chlorinated and brominated organic pollutants in shellfish from the Yellow Sea and East China Sea. *Environ Sci Pollut Res Int* 22:1713-22.
- Yin G, Athanassiadis L, Bergman Å, Zhou YH, Qiu YL, Asplund L. (2017). A refined method for analysis of 4,4'-dicofol and 4,4'-dichlorobenzophenone. *Environ Sci Pollut Res* 24(15):13307-13314.
- Yuan B, Strid A, Darnerud PO, de Wit CA, Nyström J, Bergman Å. (2017). Chlorinated paraffins leaking from hand blenders can lead to significant human exposures. *Environ Int* 109:73-80.
- Zhang H, Panula S, Petropoulos S, Edsgård D, Busayavalasa K, Liu L, Li X, Risaal S, Shen Y, Shao J, Liu M, Li S, Zhang D, Zhang X, Gerner RR, Sheikh M, Damdimopoulou P, Sandberg R, Douagi I, Gustafsson JÅ, Liu L, Lanner F, Hovatta O, Liu K. (2015). Adult human and mouse ovaries lack DDX4-expressing functional oogonial stem cells. *Nat Med* 21(10):1116-8.
- Zhou Y, Yin G, Asplund L, Qiu Y, Bignert A, Zhu Z, Zhao J, Bergman Å. (2016). A novel pollution pattern: Highly chlorinated biphenyls retained in Black-crowned night heron (*Nycticorax nycticorax*) and Whiskered tern (*Chlidonias hybrida*) from the Yangtze River Delta. *Chemosphere* 150:491-498.
- Zhou Y, Asplund L, Yin G, Athanassiadis I, Wideqvist U, Bignert A, Qiu Y, Zhu Z, Zhao J, Bergman Å. (2016). Extensive organohalogen contamination in wildlife from a site in the Yangtze River Delta. *Sci Total Environ* 554-555:320-8.
- Zhou YH, Yin G, Asplund L, Stewart K, Rantakokko P, Bignert A, Ruokojärvi P, Kiviranta H, Qiu YL, Ma ZJ, Bergman Å. (2017). Human exposure to PCDDs and their precursors from heron and tern eggs in the Yangtze River Delta indicate PCP origin. *Environ Pollut* 225:184-192.
- Zoeller RT, Bergman Å, Becher G, Bjerregaard P, Bornman R, Brandt I, Iguchi T, Jobling S, Kidd KA, Kortenkamp A, Skakkebaek NE, Toppari J, Vandenberg LN. (2014). A path forward in the debate over health impacts of endocrine disrupting chemicals. *Environ Health* 13(1):118.

Förkortningar

AI	Artificiell intelligens
CAD	Katjoniska amfifila läkemedel
CAN	Centralförbundet för Alkohol och Narkotikaupplysning
CIEL	Center for International Environmental Law
CRO	Contract Research Organization
DART	Developmental and reproductive toxicity
DEHP	Diethylhexylftalat
DEP	Dietylftalat
DDT	Diklordifenyltriklorethan
DILI	Drug Induced Liver Injury
ECHA	European Chemicals Agency
EDC	Endocrine Disruptive Chemical
EFSA	European Food Safety Authority
EMCDDA	European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction
EPAA	The European Partnership for Alternative Approaches to Animal Testing
ER	Estrogen Receptor
ESAC	EURL ECVAM Scientific Advisory Committee
EURL ECVAM	European Union Reference Laboratory for alternatives to animal testing
FOI	Totalförsvarets forskningsinstitut
GLP	Good Laboratory Practice
HBM4EU	The European Human Biomonitoring Initiative
IMI	European Innovative Medicines Initiative
IMM	Institutet för miljömedicin
ML	Machine Learning
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
OPE	Organiska fosfatestrar
PAH	Polycykliska aromatiska kolväten
PBDE	Polybromerade difenyletrar
PBPK	Physiologically based pharmacokinetic
PBTK	Physiologically based toxicokinetic
PCB	Polyklorerade bifenyl
PFAS	Per- och polyfluorerade substanser
PFOA	Perfluorooktansyra
PFOS	Perfluoroktansulfonsyra
POP	Persistent Organic Pollutant
PVC	Polyvinylklorid
QSAR	Quantitative Structure Activity Relationship

RAAF	Read Across and Assessment Framework
RISE	Research Institutes of Sweden
RDT	Repeat Dose Toxicity
SAICM	Strategic Approach to International Chemicals Management
SANTE	DG Health and Food Safety
SamTox	Samordningsgruppen för nya potentiella kemikaliehot
SSCT	Skandinaviska sällskapet för celltoxikologi
SCORE	Sewage analysis CORE group Europe
SOT	Society of Toxicology
SVOC	Semivolatile Organic Compounds
Swedac	Sveriges nationella ackrediteringsorgan
Swetox	Svenskt centrum för toxikologiska vetenskaper
UNEP	United Nations Environment Programme
USEPA	United States Environmental Protection Agency
USFDA	United States Food and Drug Administration
WPMN	Working Party for Manufactured Nanomaterials (inom OECD)

