



Lavdosiseffekter af BPA på den tidlige kønsudvikling hos han- og hunrotter

Seniorforsker Sofie Christiansen,
Afdeling for Toksikologi og Risikovurdering
DTU Fødevareinstituttet
CEHOS infomøde 8. Okt. 2014



Bisphenol A - Introduktion



Hormonforstyrrende stof

Østrogen &
anti-androgen aktivitet

Usikkerhed om
lavdosiseffekter af BPA

Non monoton
dosisrespons?

Forsøgsdesign og effektmål

0; 25; 250 $\mu\text{g/kg}$; 5.0; 50 mg/kg
BPA fra GD 7-PND 22

Via placenta

Via mælk



Fødsel



Voksne: Kønsmodning,
østrus cyklus,
reproduktionsorganer,
brystvæv, sædkvalitet,
adfærd

Unger: **AGD, brystvorter,**
reproduktionsorganer,
brystvæv

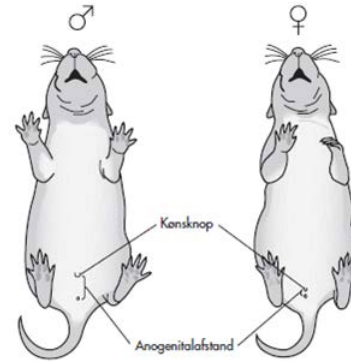
Grupper og dosering

- 5 grupper med 22 parrede Wistar rotter
- 17-22 kuld per hold
- 0; 25 og 250 $\mu\text{g/kg/dag}$; 5.0 og 50 mg/kg bw/dag
- To grupper afkom efter fravænning (~ 1 han og 1 hun per kuld)
 - effektmål for reproduktionseffekter, 3-4 mdr.
 - adfærd, op til 12 mdr
- Kuld er den statistiske enhed
- Nye bure, vandflasker og skjul uden BPA

Følsomme mål for anti-androgen effekt

Anogenitalafstand, PND 1

Han ~ 2 x hun



Brystvorter, PND 13

Antal mørke pletter på samme steder som
hunner har brystvorter



Blændet mht. Gruppe og den samme laborant

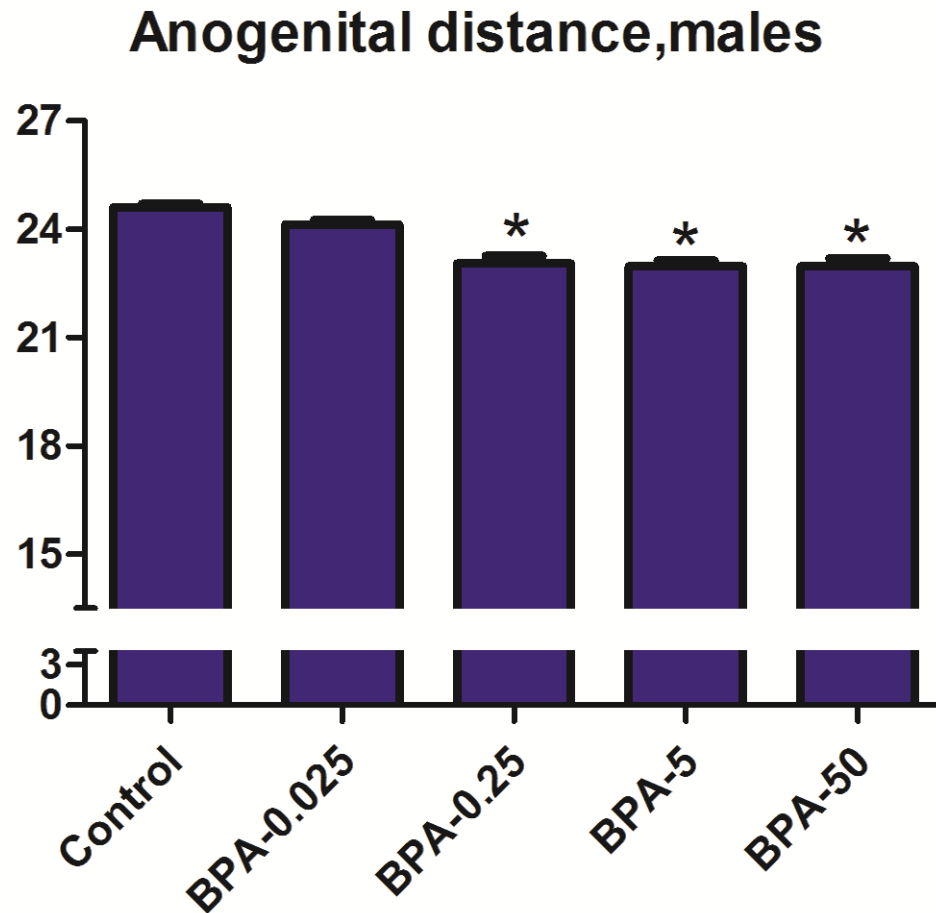
Hununge

Eksponeret han

Resultater fra første del af forsøget

Ingen signifikante effekter på:

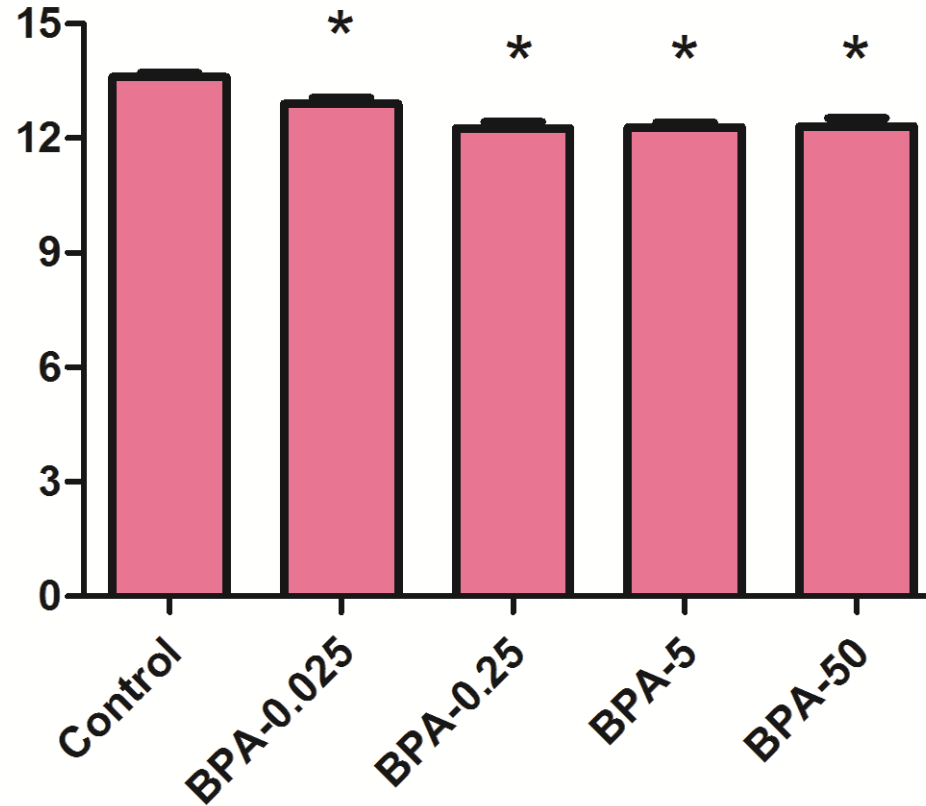
- Mødrenes vægt, PD 1
- Drægtighedslængde
- Kuldstørrelse
- Fødselsvægt
- Ungernes overlevelse
- Vægt af reproduktionsorganer hos ungerne



* $p < 0.01$, fødselsvægt som covariat, +SEM

Kortere AGD hos hanunger fra 250 $\mu\text{g/kg}$

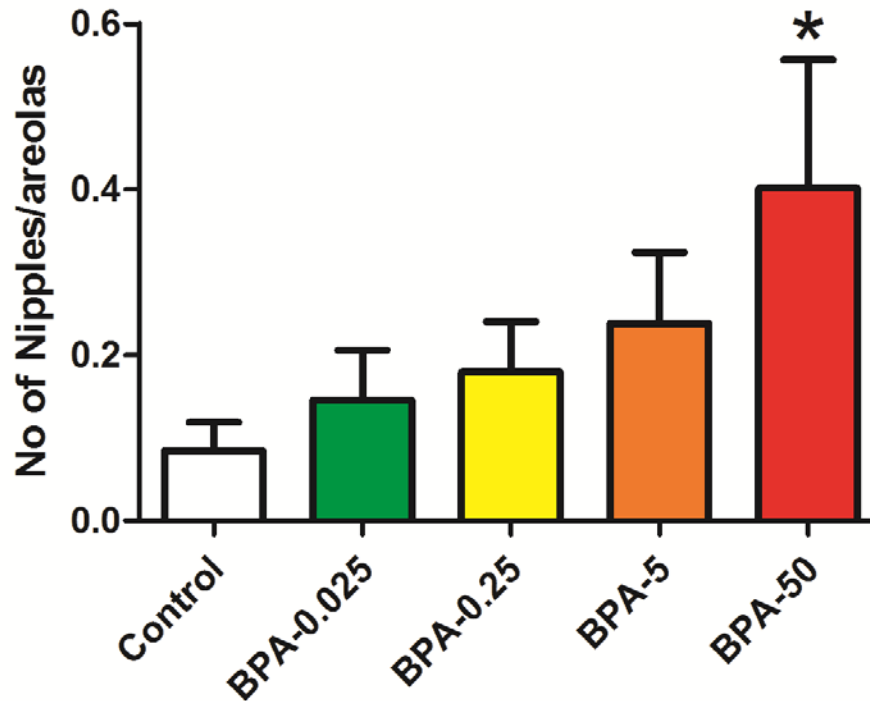
Anogenital distance, females



* $p < 0.01$, fødselsvægt som covariat, +SEM

Kortere AGD hos hununger fra 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$

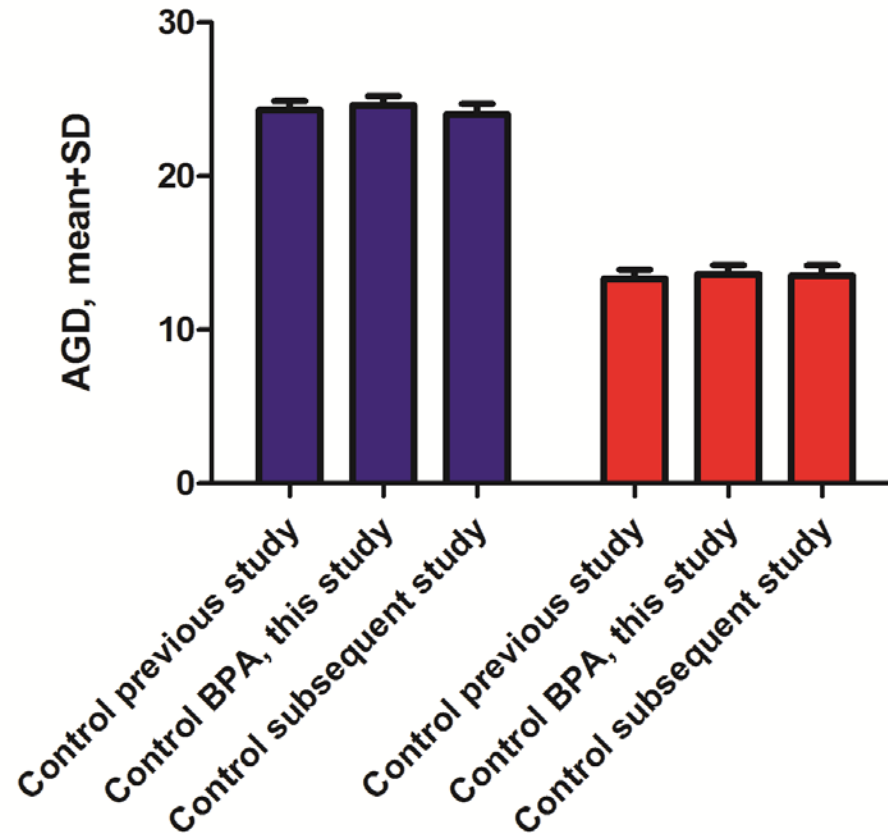
Brystvorter, PD 14, hanunger, gns.+SEM



* $p < 0.01$

Dosis-relateret stigning, signifikant ved 50 mg/kg

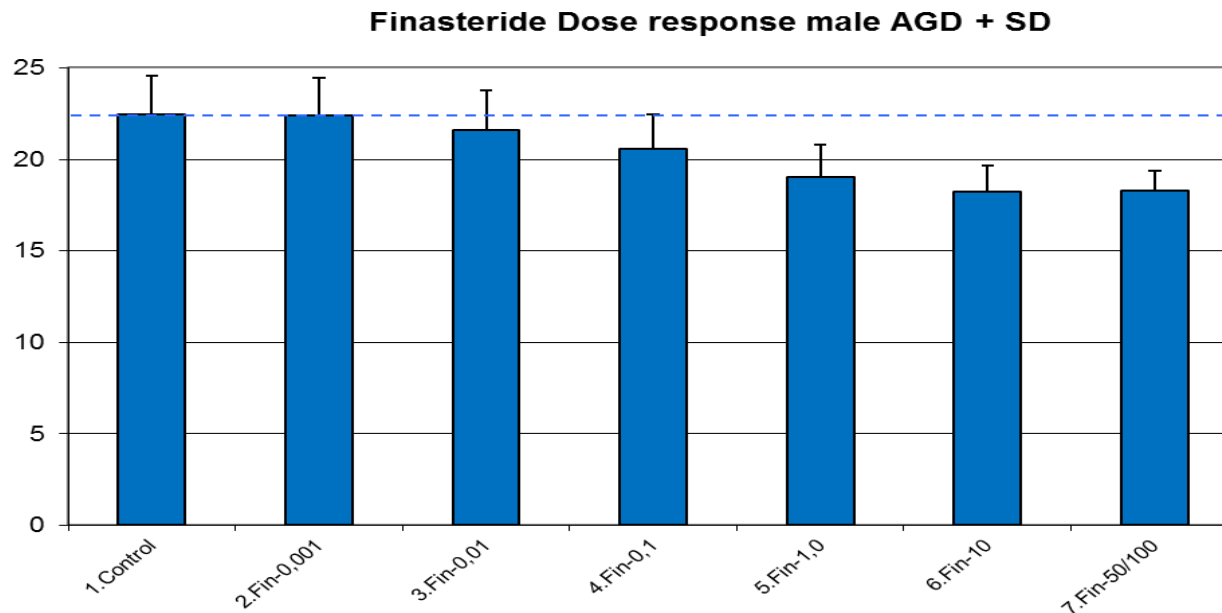
Diskussion, AGD kontrolværdi høj ?



Nej, BPA kontrolværdi er magen til kontrolværdier i studier lige før og lige efter

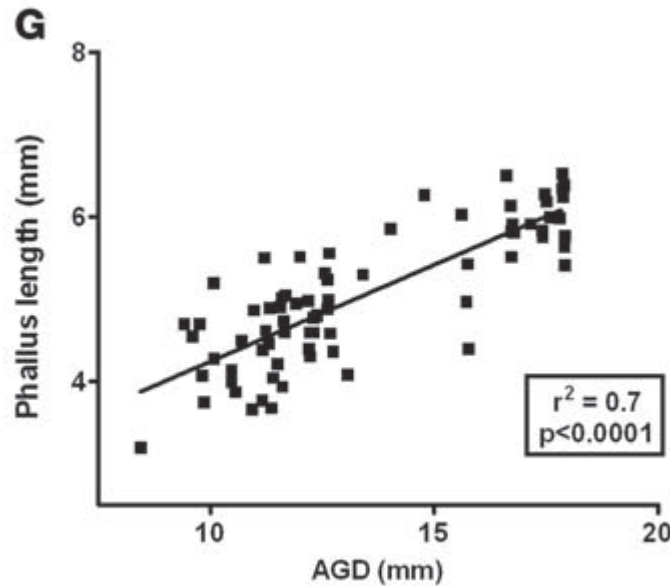
Diskussion, meget flad dosis-respons kurve?

- Også set flad dosis-respons for finasteride (alfa-reductase hæmmer); hæmmer dannelsen af DHT fra T



BPA hæmmer alfa-reductase hos rotter (Sánchez et al. 2013)

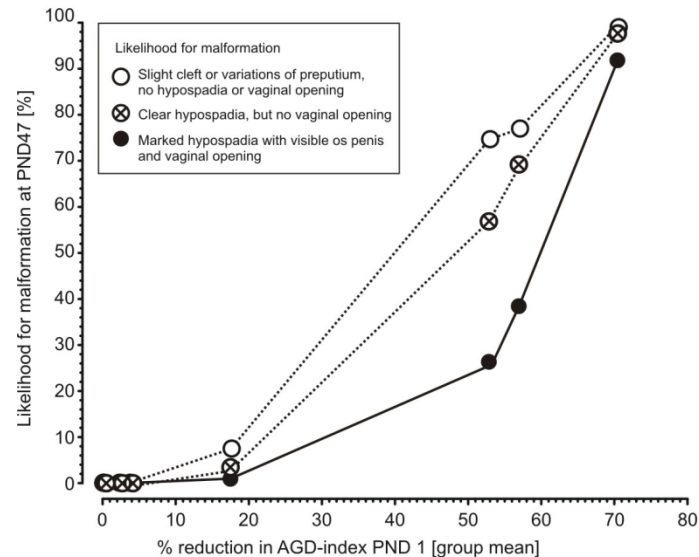
Betydning af kortere AGD hos hanunger



Nedsat penislængde

(Welsh et al 2008)

Malformations in male rats at PND1 and PND47



Øget risiko for hypospadi

(Christiansen et al 2008, Int. J. Androl. 31)

Kortere AGD hos hanrotter - andre studier

- Nogle finder noget lignende - andre gør ikke
- 0.1 and 50 mg BPA/kg, n=18-20, nedsat AGD ved 50 mg/kg (*Talsness et al. 2000*)
- 2, 20, 200 µg BPA/kg bw/day, n=6-9, ingen signifikant effekt på AGD (*Howdeshell et al. 2008*), men
 - AGD 7% nedsat ved 200 µg/kg
 - I vores forsøg er AGD ca. 6% nedsat ved 250µg/kg
 - 6-9 kuld per hold er mindre følsomt end 17-22 kuld per hold
- 0.001, 0.02, 0.3, 5, 50, and 500 mg/kg, n=26-30, ingen signifikant effekt på AGD (*Tyl et al 2002*)

Konkluderende bemærkninger

- Tegn på effekt på kønsudvikling hos begge køn (25 og 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$)
- Ny evidens for lavdosiseffekt af BPA
 - *Mange flere resultater på vej...*

Flere detaljer om studiet:

Christiansen S, Axelstad M, Boberg J, Vinggaard AM, Pedersen GA and Hass U. **Low-dose effects of bisphenol A on early sexual development in male and female rats** (2014). *Reproduction*.147 477-487

Tak for jeres opmærksomhed!



Tak til dyreassistenterne & Rotterne...