



Hormonforstyrrende stoffer: status og fremtid

Professor Ulla Hass,
Afdeling for Toksikologi og Risikovurdering
DTU Fødevareinstituttet

Center for Hormonforstyrrende Stoffer:
HORMONFORSTYRRENDE STOFFER - 8. oktober 2014

Hormonforstyrrende stoffer:

forkerte beskeder på forkerte tidspunkter til forkerte steder

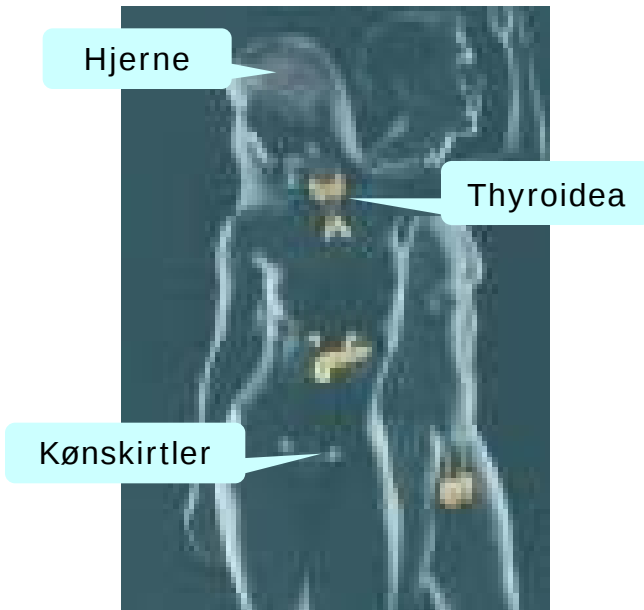


WHO definition:

"An endocrine disrupter is an exogenous substance or mixture that **alters function(s) of the endocrine system** and consequently causes **adverse health effects** in an intact organism, or its progeny, or (sub)populations. "

Altså: både virkningsmåde og skadelig effekt

Hvor og hvornår?



Voksne

- Aktiverer og styrer
- Ikke varige effekter
- P-piller

Fostre, nyfødte og pubertet

- Organiserer udvikling inkl. "køn"
- Følsomme periode
- **Permanente effekter**

Effekter i dyreforsøg

Brystvorter



Sæd-kvalitet



Adfærd

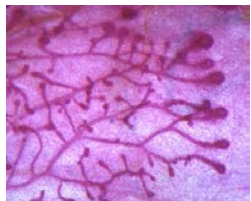


Hormoner

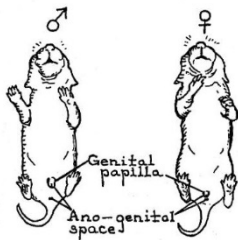


Fedme? Type 2 diabetes?

Brystvæv



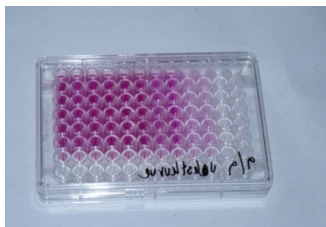
Anogenital afstand



Misdannelser af ydre kønsorganer



Hvordan kan hormonforstyrrende stoffer opdages?



In vitro, QSAR
Mekanismer



Dyreforsøg, mekanismer
og skadelige effekter



Mennesker

Bekymring? Forebyggelse? Regulering?

Risikovurdering ud fra laveste dosis
uden effekt

Testning i EU, dvs. REACH

Over 1000 tons per år

2-generationsforsøg -> Udvidet 1-generationsforsøg

- Nye følsomme effektmål for hormonforstyrrende effekter: anogenitalafstand, brystvorter hos hanunger og thyroïd hormoner - klar forbedring

Under 1000 tons per år

28 dages forsøg i voksne dyr (TG 407)

- Lav følsomhed

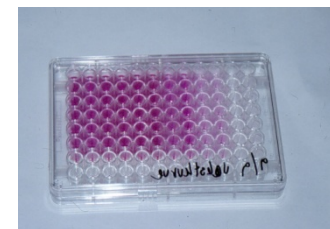
Repro screening (TG 421,422) & Prenatal dev tox (TG 414)

- Fertilitet - lav følsomhed
- Fostre og unger - kun markante effekter

CEHOS rapport (Information/testing strategy for identification of substances with endocrine disrupting properties, CEHOS 2013)

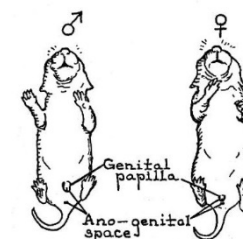
Alle stoffer

- Udfør *in vitro* tests for hormonforstyrrende virkning, dvs. påvirkning af østrogen receptor, androgen receptor og hormonsyntese

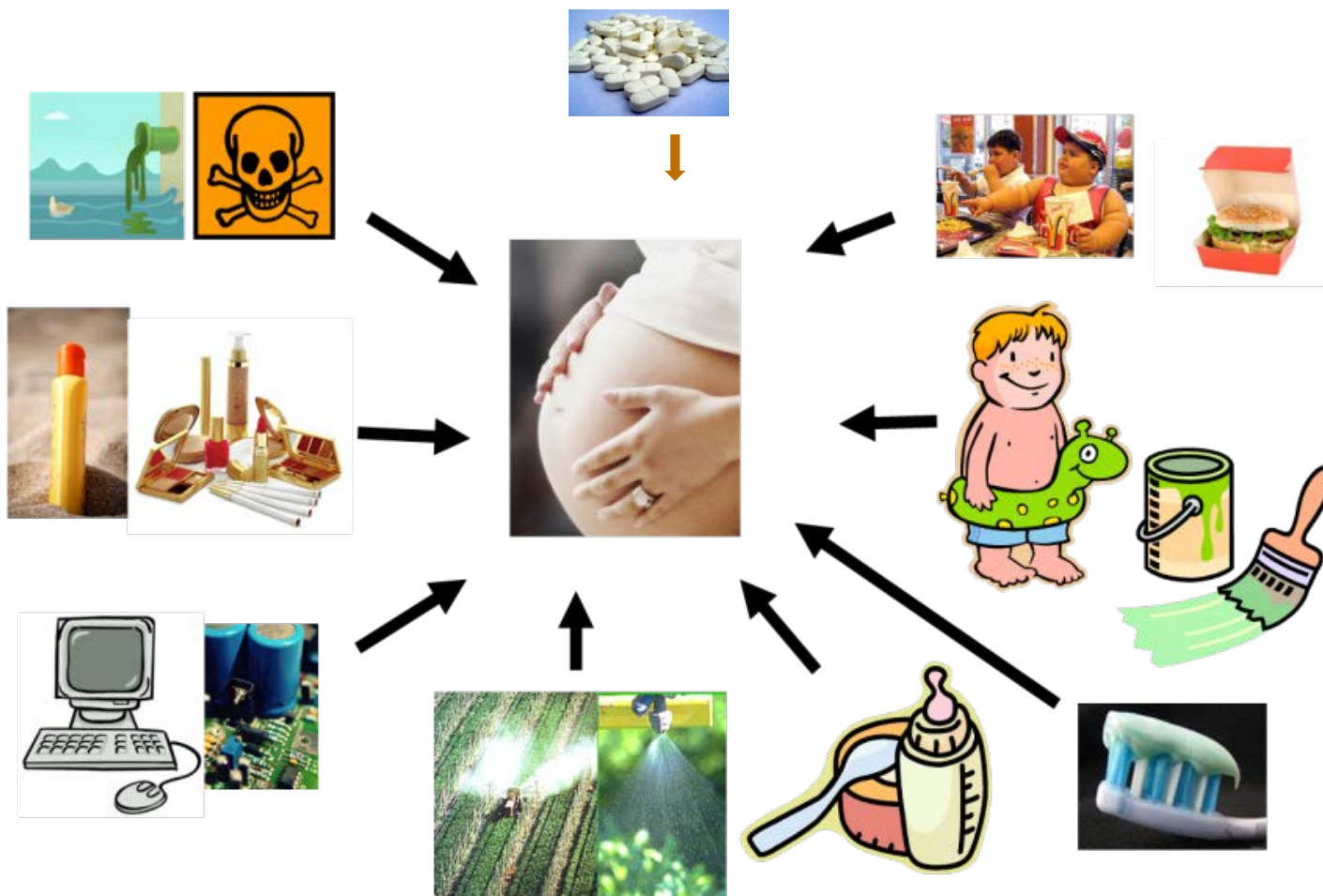


Over 10 tons per år

- Forlæng repro screening forsøget og **tilføj hormonfølsomme effektmål**: AGD, nipple retention, thyroid hormoner - er i gang!
- Mistanke -> udvidet 1-generationsforsøg



Mange stoffer - mange kilder

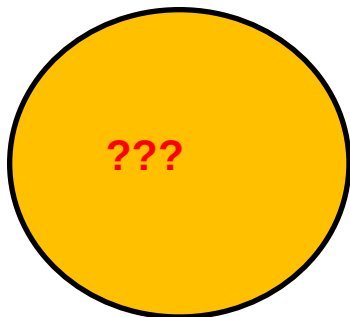


Hvor mange?

~ 30-100.000 stoffer uden relevante undersøgelser for hormonforstyrrende effekt

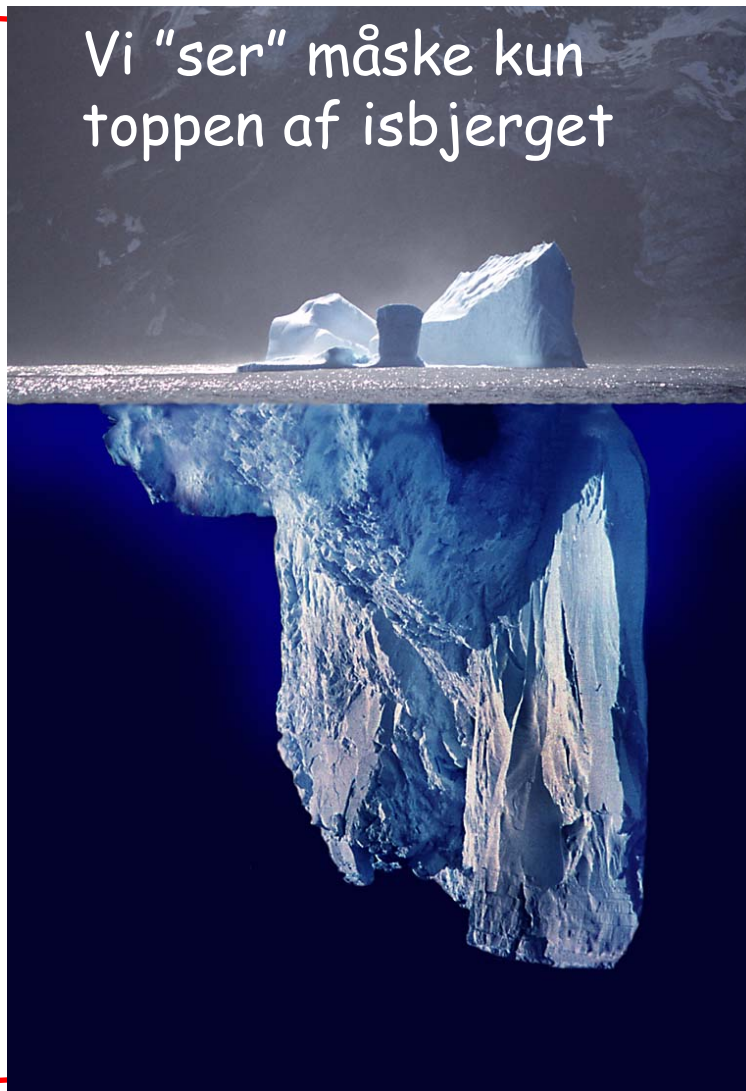


~ 50-100?



1000'er er mistænkte

Vi "ser" måske kun toppen af isbjerget



Er der en risiko?

Risikovurdering:

- Dosis uden effekt (**NOAEL**) i forsøgsdyr
- Deles normalt med 100, fordi mennesker er:
 - mere følsomme end forsøgsdyr
 - mere forskellige; genetik og miljø
- Acceptabelt/tolerabelt dagligt indtag, ADI/TDI
- Sammenlignes med eksponering af mennesker
- Hvis eksponering mindre end ADI/TDI => ingen risiko
- **Normalt et stof ad gangen**
- **Normalt ikke risiko, men....**

Bisphenol A, risiko?

Østrogen effekt, lavdosis effekter?

Nyt forsøg fra DTU - Sofie i eftermiddag

EFSA: temporær TDI på $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ bw per dag

Effekter på brystudvikling, kønsudvikling af hanner og adfærd ved lave doser, NOAELs på $25\text{-}50 \mu\text{g}/\text{kg}$?

DTU: Lavere TDI, under $0.7 \mu\text{g}/\text{kg}$

Højt eksponerede: ca. $1.1\text{-}1.5 \mu\text{g}/\text{kg}$

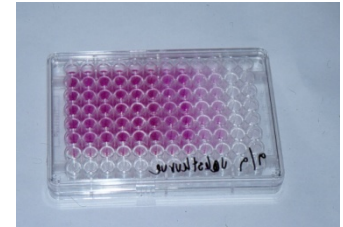
EFSA: eksponering under $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ -> lav bekymring

DTU: eksponering over $0.7 \mu\text{g}/\text{kg}$ -> mulig risiko for højt eksponerede gravide

Andre bisphenoler- sikre?

- BPS og BPB: fundet bl.a. i drikkevarer og mad på dåse samt urinprøver i USA og Asien

In vitro og in silico studier af BPA samt -S, -B, -E, -F og HPP (Rosenmai et al 2014)

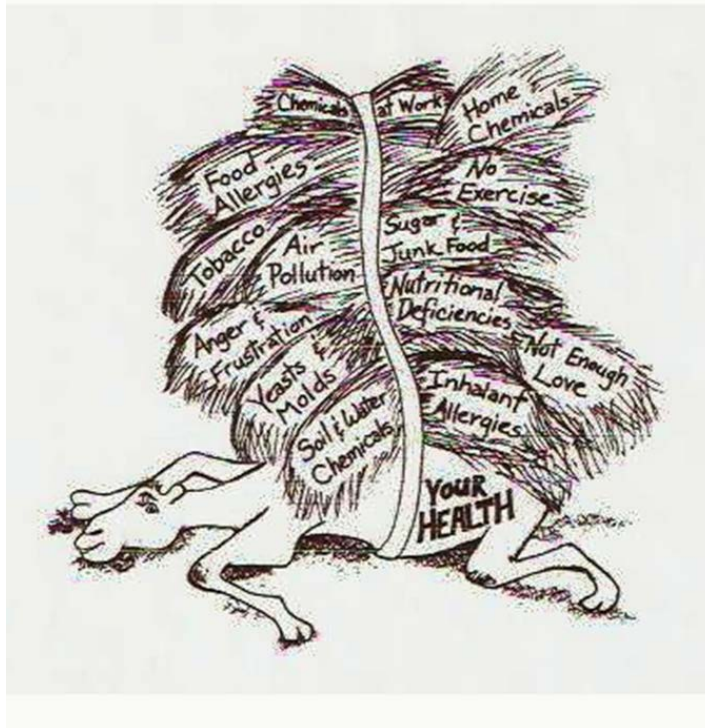


- Østrogen og anti-androgen virkning samt nedsat androgenproduktion for alle bisphenoler
- Samme hormonforstyrrende aktivitet og ca. samme potens som BPA
- Mangler dyreforsøg, men...
- Andre bisphenoler er nok ikke sikre alternativer til BPA

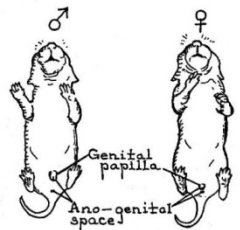
Kombinationseffekter



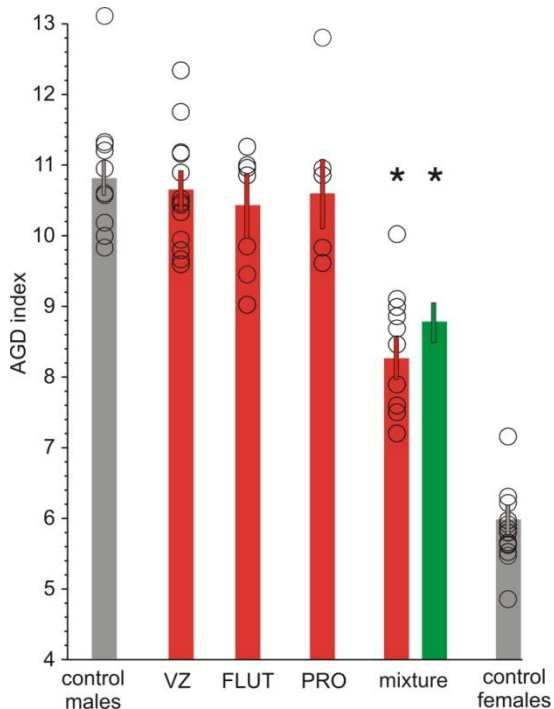
THE STRAW THAT BROKE THE CAMELS BACK!



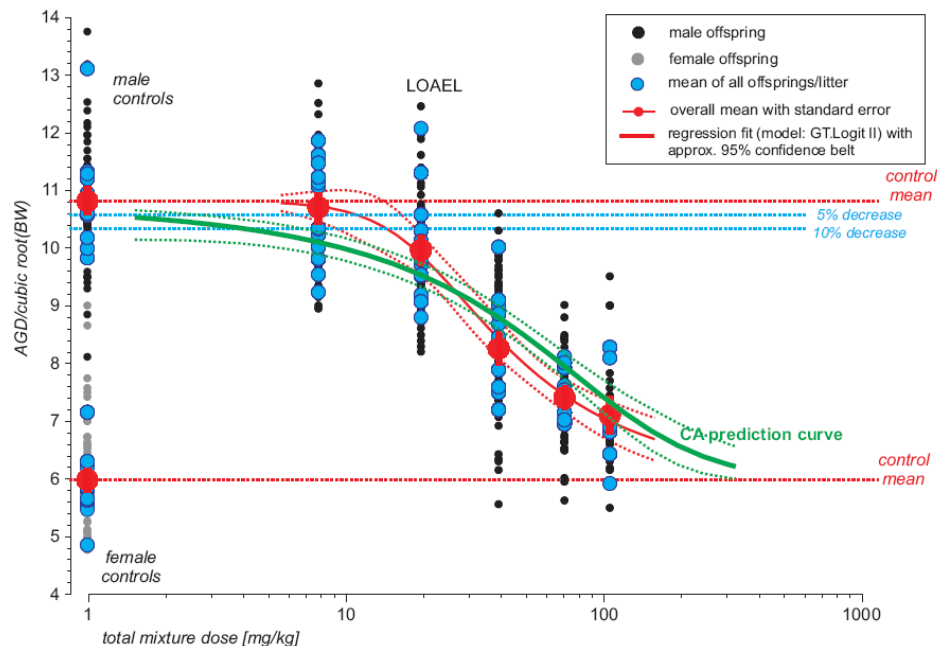
- Effekt NOAEL for de enkelte stoffer? - **JA**
- Forudsiges med dosis-addition? - **JA**
- Baseret på mange forsøg
- **Risiko?**
- Rapport
- 2 store mix-forsøg med stoffer og doser baseret på human eksponering



Tre anti-androgener, samme mekanisme



Mixture of Flutamide, Procymidon and Vinclozolin (code=M001-01), study number 05-10

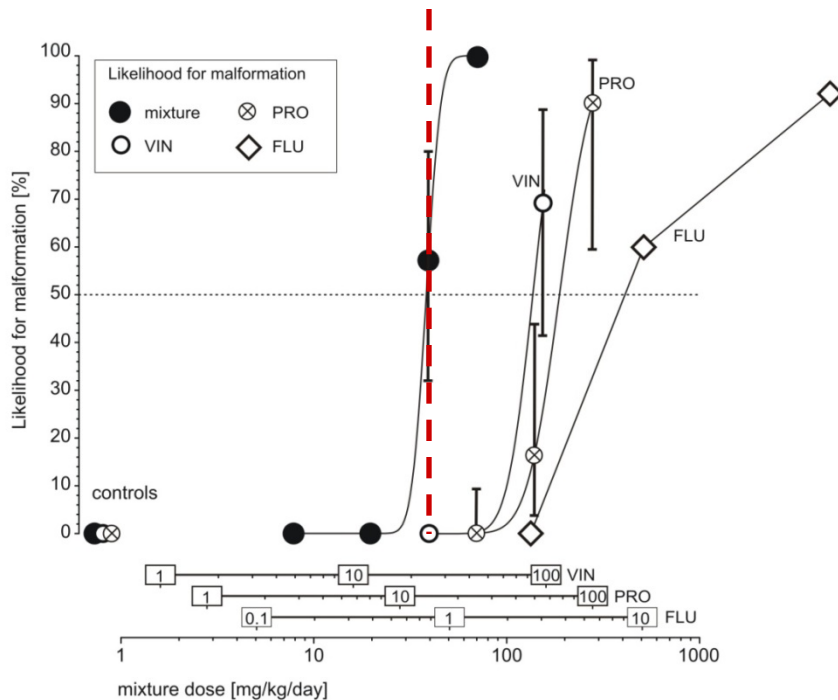


Kortere AGD ved NOAEL
for enkeltstoffer:

Kombi-effekt

Forudsiges med
dosis-addition

Misdannelser - spaltet penis/hypospadi



- 1) Spaltet penis, synlig penisknogle, meget alvorlig hypospadi
- 2) Blind vaginal åbning

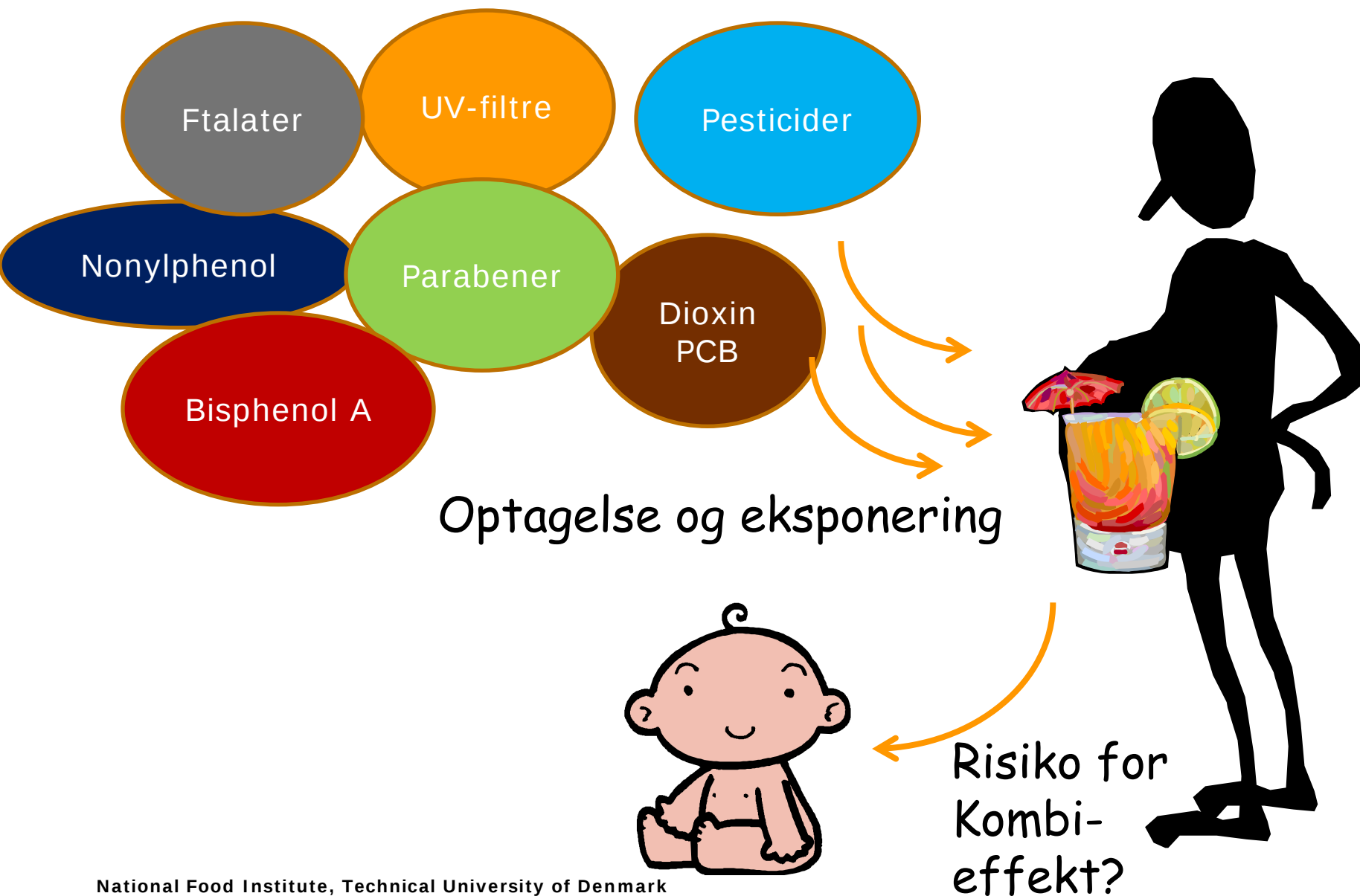
0% + 0% + 0% = ~ 60%



**Gravide forbrugeres udsættelse for
hormonforstyrrende stoffer**
(Rapport i 2012 for Miljøstyrelsen
af DTU Fødevareinstituttet, DHI og FORCE Technology)

Risiko?

Viden om stoffernes effekter

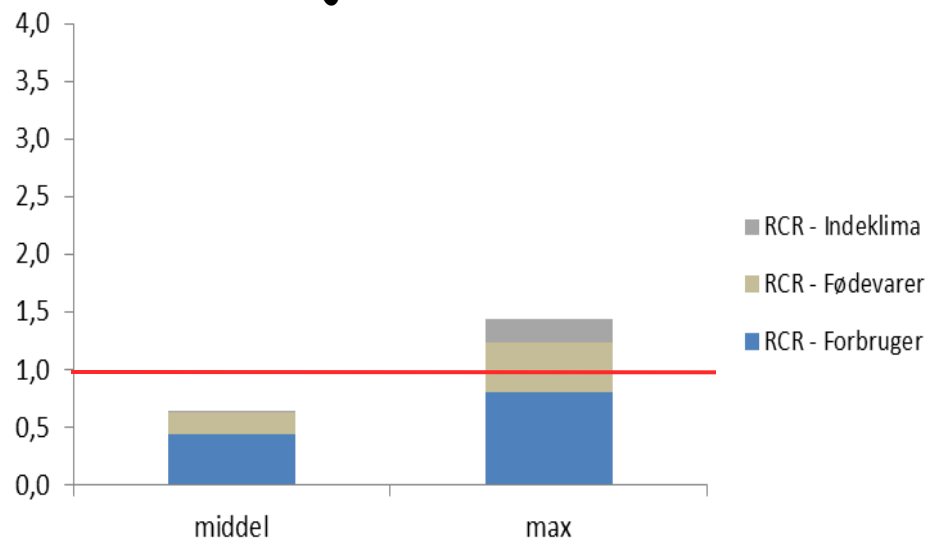


RCR > 1 (dvs. eksponering større end DNEL) - > **risiko**

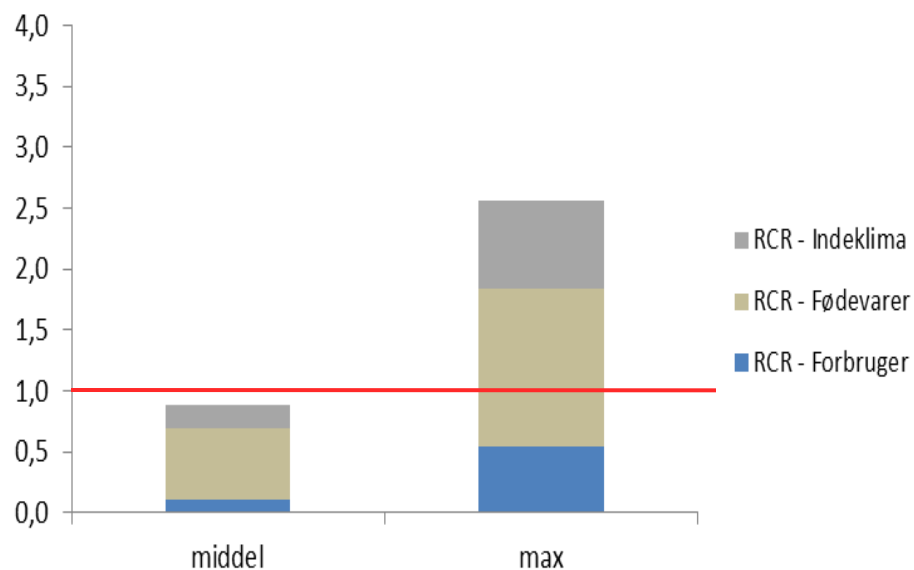
Middel eksponering: tæt på for anti-androgen effekt

Max-eksponering: Risiko!

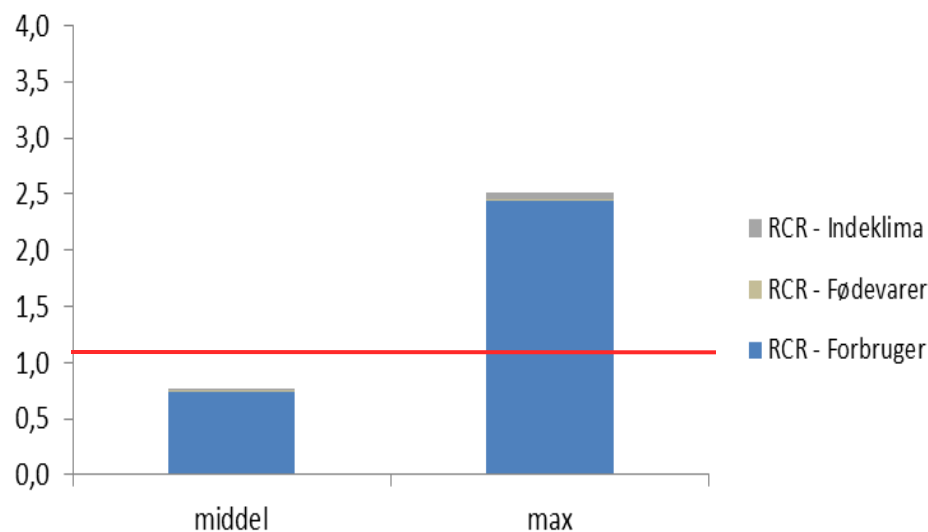
RCR_{Skjoldbruskirtel}



RCR_{Anti-androgen}



RCR_{Østrogen}



Mix-forsøg, rotter

	Stof	Ratio
Phtalater	DBP	0,01
	DEHP	0,02
Pesticider	Vinclozolin	0,009
	Prochloraz	0,014
	Procymidone	0,015
	Linuron	0,0006
	Epoxiconazole	0,01
	ppDDE	0,001
	Bisphenol A	0,0015
BPA	Butyl paraben	0,06
Kosmetik	OMC	0,12
	4-MBC	0,06
Medicin	Paracetamol	0,8

13 stoffer:

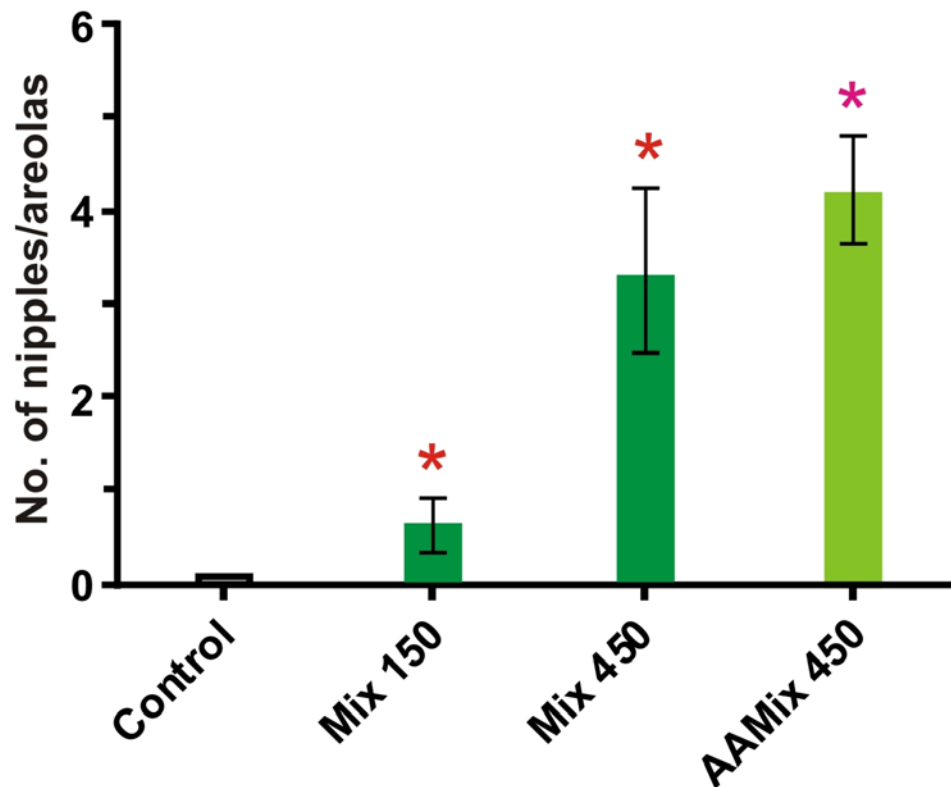
- 4 Østrogen
- 9 Anti-androgener

Mix-ratio: høje ende af human eksponering, mg/kg/dag

To store forsøg



Mix-forsøg, Effekt på brystorter



$$\text{NOAEL}_{\text{mix}} = 150/3 = 50$$

$$\text{TDI}_{\text{mix}} = 50/100 = 0,5$$

$$\text{Eksponering} = 1$$

} Risiko

Tidlige og sene effekter af tidlig eksponering?



- Eksponering af mennesker, høje ende = 1
- Kortere AGD og nedsat prostatavægt - 0,6 (TDImix)
- Brystvorter, hanunger - 0,5
- Færre sædceller - 0,6 eller 0,3?
- Tidligere menopause og nedsat ovarievægt - 0,3
- Tyder på, at højt eksponerede gravide er utilstrækkeligt beskyttede



Fremtiden.....

- Forstyrrelse af forskellige hormonsystemer => kombinationseffekter?
- Tærskelværdi?
- Virkningsmekanismer og nye effektmål, f.eks. fedme, diabetes 2 og brystudvikling
- Mistænkte stoffer: UV filtre, perfluorerede stoffer, "nye" phthalater eller bisphenoler



Gruppering til risikovurdering? Alle eller undergrupper?

Hormonforstyrrende, alle typer

Anti-antiandrogen effekt

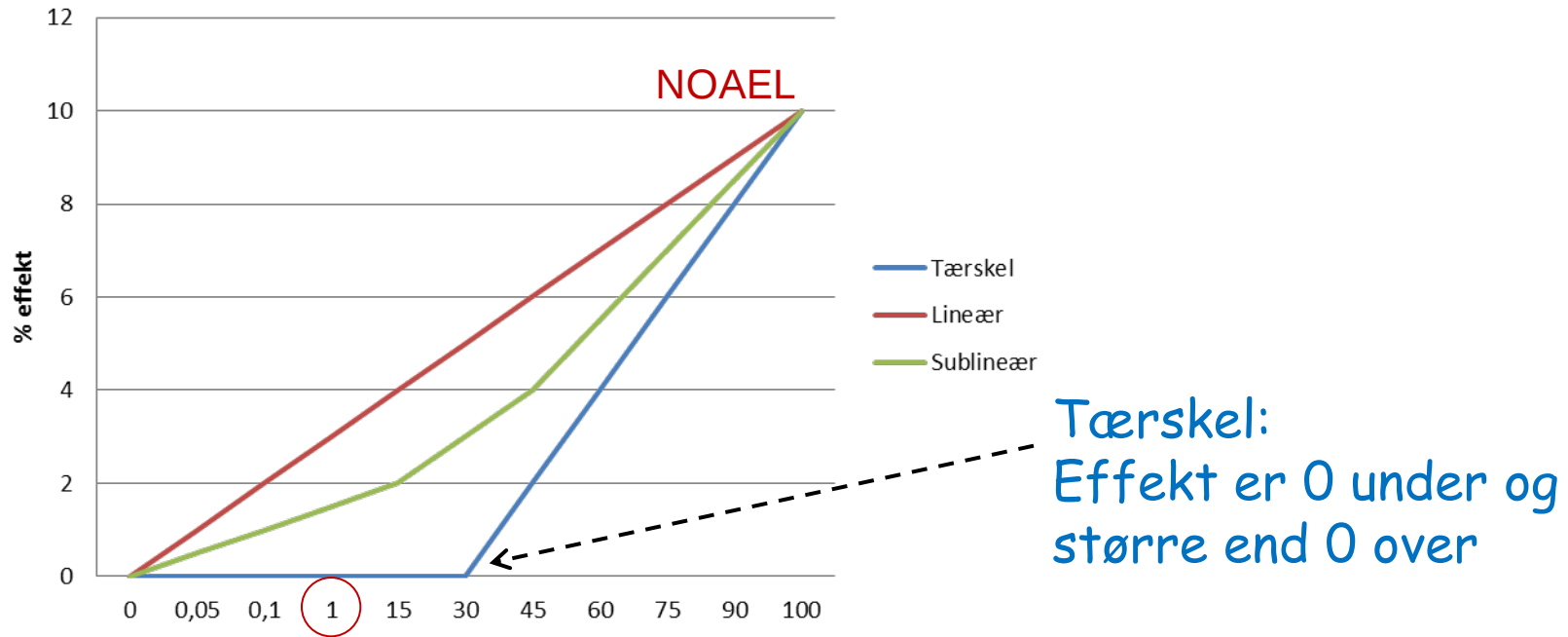
Østrogen effekt

Andre hormoneffekter?

Fedme, sukkersyge,
brystvæv osv. osv.

Effekt på
skjoldbruskkirtel
(thyroidea)
hormoner

Tærskel? Vigtigt for risikovurdering

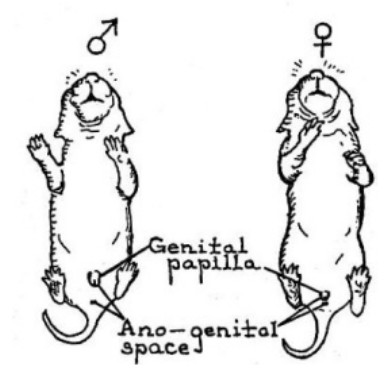
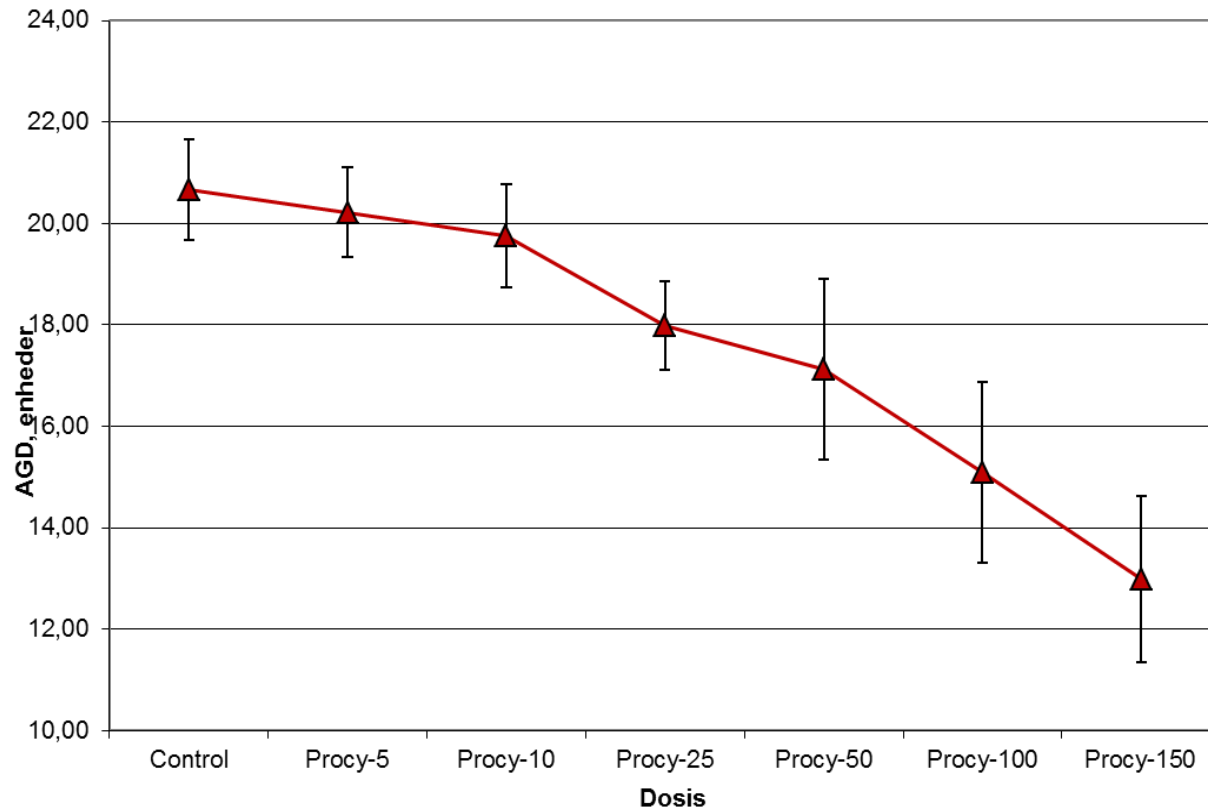


Ja: $\text{NOAEL}/100$ anses som sikker for mennesker

Nej: Kræftfremkaldende stoffer

Beregner dosis med lav risiko: f.eks. 1 af 100.000 personer eller $\text{NOAEL}/10.000$

Procymidon, anogenitalafstand hos hanunger, mean+std



Ligner ikke kurve med en tærskel

Biologisk tærskel under udviklingen?

- Tærskel, hvis der er effektiv kontrol af kroppens egne hormoner
- Kønshormon-kontrol: fungerer omkring **uge 20** hos fostre (Siler-Khordr 1998)
- Udvikling af forskelligt reproduktionssystem hos han- og hunfostre i **uge 7-10** (Moore 1983)
- Udviklingen sker i følsomme perioder, hvor kontrol af kroppens egne hormoner ikke er effektiv/udviklet endnu
- Ingen-tærskel: lige så sandsynligt (eller usandsynligt) som for genotoksiske kræftfremkaldende stoffer??



Konklusioner - status

- Mange mistænkte stoffer, mange slags effekter
- Forbedrede testmetoder og flere er på vej
- Mangler studier!
- Kombinationseffekter ved doser, hvor de enkelte stoffer ikke har effekt
- Kan forudsiges med dosis-addition
- Tegn på at højt-eksponerede gravide kvinder ikke er tilstrækkeligt beskyttede mod kombinationseffekter og BPA

Fremtiden.....

- Fortsætte med det hele
- Gruppering til risikovurdering af kombinationseffekter?
- Effekt ved lave doser? Tærskel?
- "Nye" effekter: Fedme, diabetes 2, brystudvikling?
- "Nye" mistænkte stoffer
- **Mega-mix forsøg?**





Tak for jeres opmærksomhed!



Tak til dyreassistenterne & Rotterne...

