

DTU



Marie Louise Holmer, DTU Fødevareinstituttet

Hvilke mulige hormonforstyrrende stoffer skal undersøges nærmere?

Projekt publiceret i dag på CeHoS hjemmeside

DTU Fødevareinstituttet:

- Marie Louise Holmer
- Sofie Christiansen
- Marta Axelstad Petersen

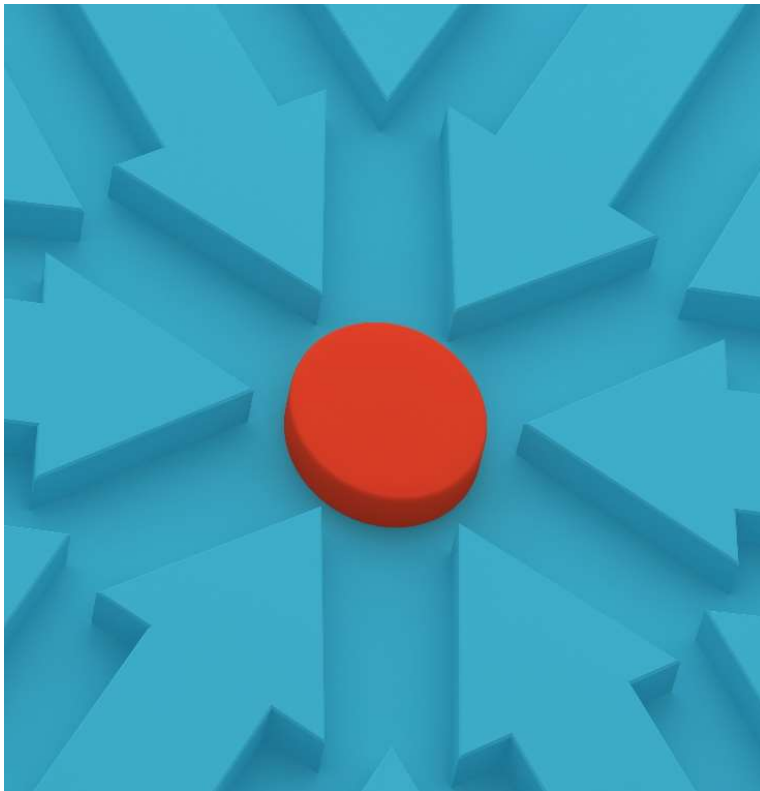
CENTER FOR HORMONFORSTYRENDE STOFFER

Syddansk Universitet:

- Henrik Holbech
- Jane Ebsen Morthorst
- Karin Kinnberg

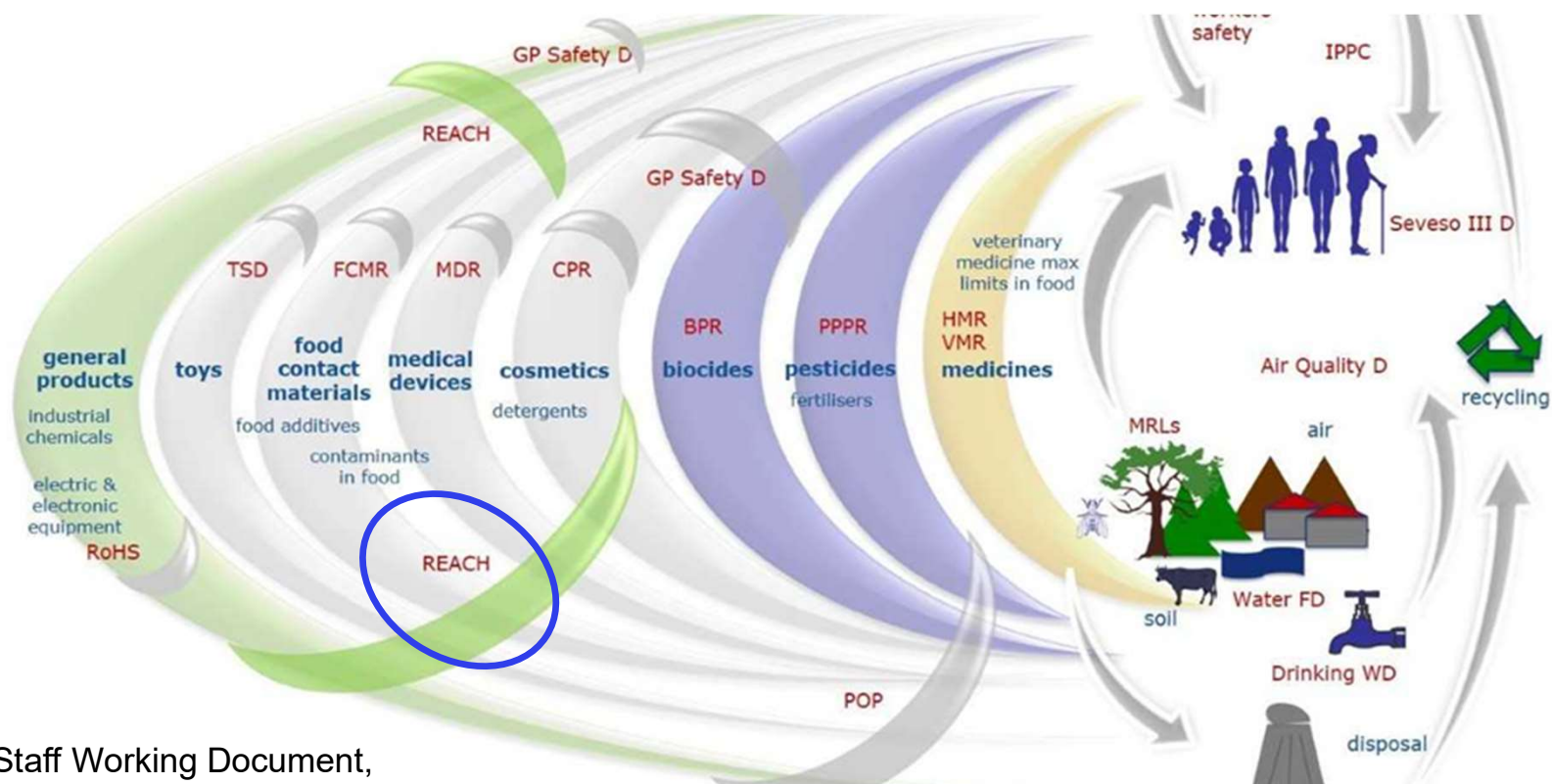
**Prioritisation of Endocrine
Disruptors for Regulation**

Formål



- Udpege stoffer der kan identificeres som hormonforstyrrende i EU (Fokus: REACH)
- Vi ledte efter:
- *Relevans ifht. REACH regulering*
- *Information om: Endokrin aktivitet, skadelig effekt og biologisk plausibelt link (opfylde EU kriterier)*
- *Gerne relevant for både mennesker og miljø – på tværs af arter*

Hvad er REACH?



Fra "Commission Staff Working Document, Fitness Check on Endocrine Disruptors", 2020

Baggrund

- Højt prioriteret at minimere eksponering for hormonforstyrrende stoffer
- Muligt at identificere hormonforstyrrende stoffer i biocid-, pesticid-, REACH-lovgivningen – og nu også ved klassificering (CLP)
- REACH og CLP: Medlemslandes initiativ
- >26.000 stoffer registeret i REACH:
- Hvilke skal prioriteres?



Hvor skal man starte?

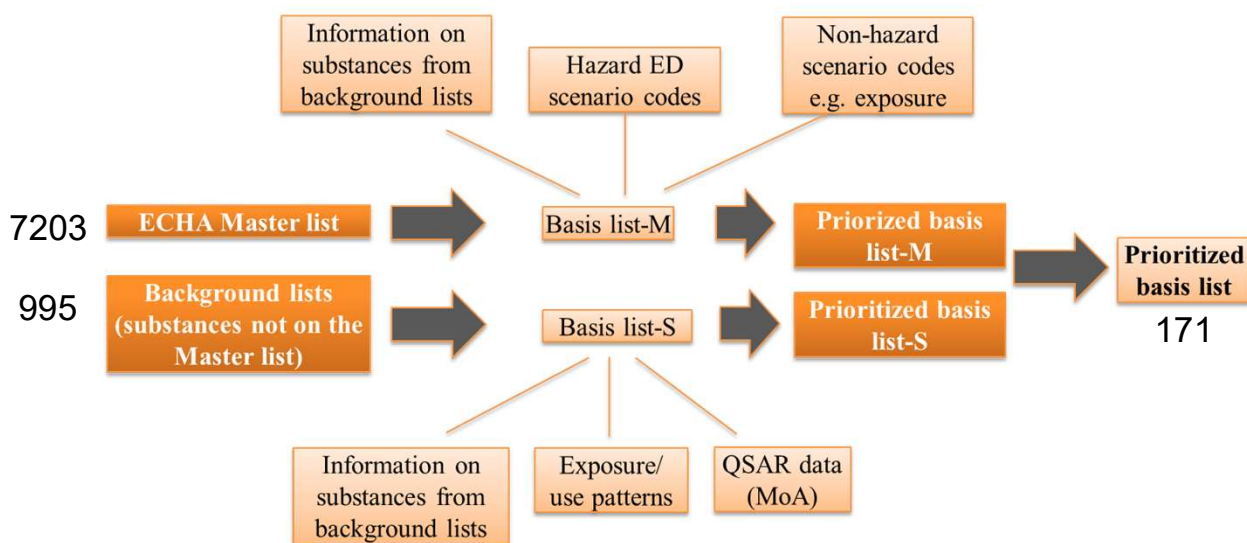
- Opfølgning på CeHoS projekt fra 2018
 - Filteret af >8000 stoffer
 - 171 prioriterede stoffer
 - Mange ikke vurderet yderligere
- Baggrundslister fra “ED liste projekt 2018” tjekket for opdateringer
- WWW søgning efter “lists of endocrine disruptors”
 - Nogle lister brugt i 2018 var blevet revideret eller var på vej til at blive udfaset, og nye lister var blevet udviklet.
- Tilføjede 28 stoffer (EU COM/SCCS)



Lister inkluderet i 2018:

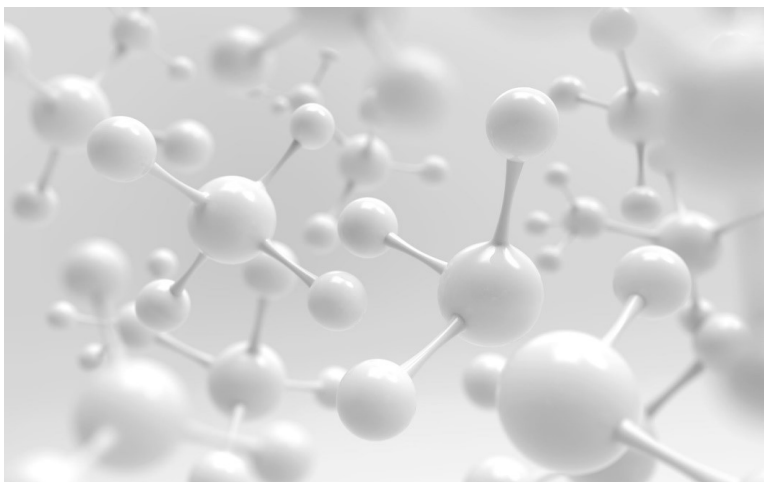
- CeHoS vurderinger 2012
- EU COM Prioriteringsliste 2016
- Forbrugerrådet TÆNK 2016
- SIN liste 2016
- EU Trade Union 2010
- TEDX 2016
- WHO 2012

192 stoffer på opdateret prioriteret basis liste



+ 28 stoffer
Prioriteringsliste over potentielt hormonforstyrrende stoffer anvendt i kosmetiske produkter - til vurdering af SCCS

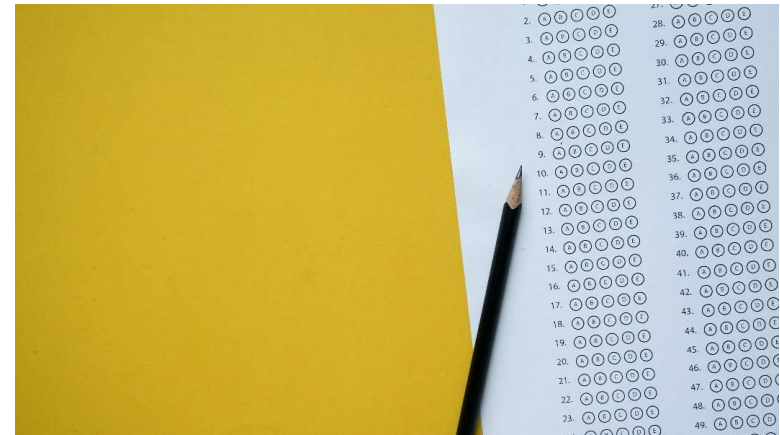
192 stoffer på opdateret prioriteret basis liste



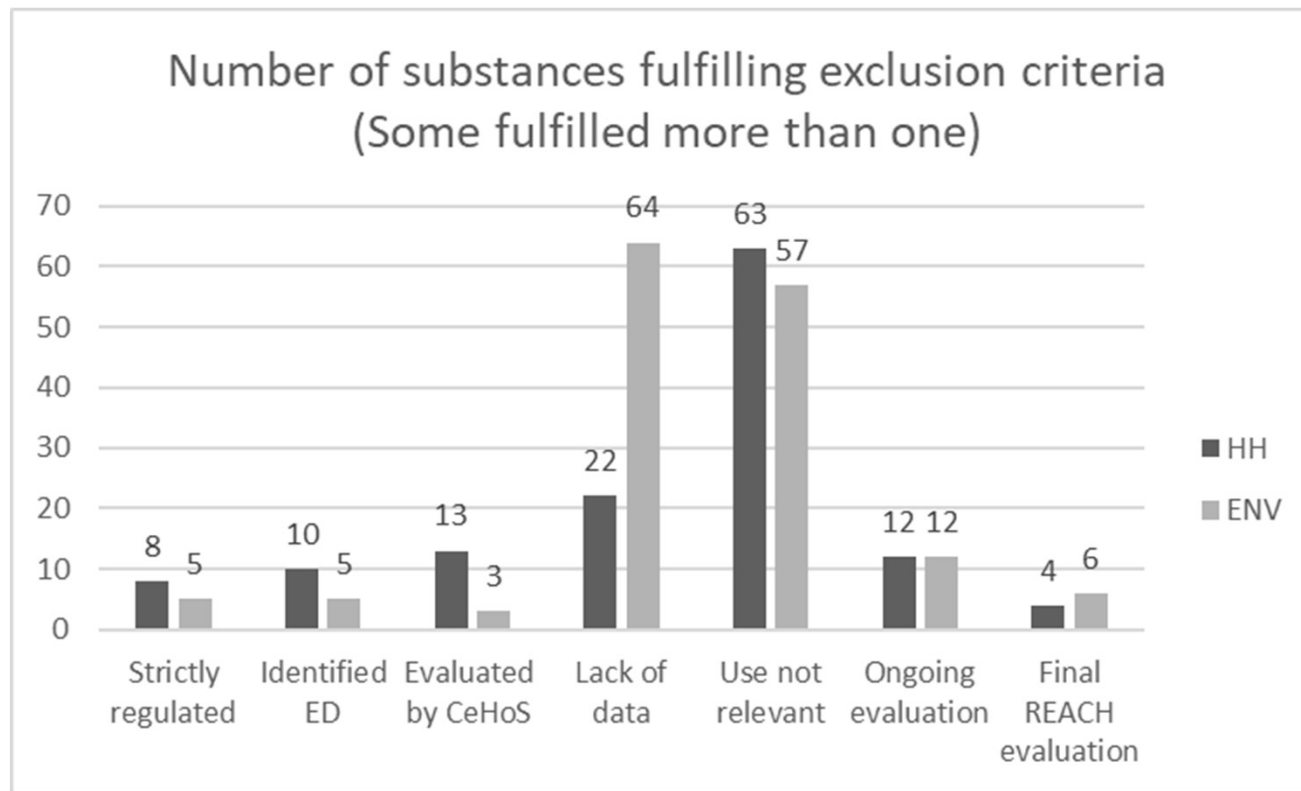
- Ikke udtømmende: Mangler fokus stoffer som bisphenoler, PFASer...
- I fremtidige projekter f.eks.:
- Mulige ED i ECHA rapporter vedr. "Assessment of Regulatory Needs" (ARNs)
- Strukturelt ligner identificerede ED
- Mange stoffer filtreret fra pga mangel på data:
- Inkluder data fra US Toxcast/Tox21

192 stoffer - filtreret med eksklusionskriterier

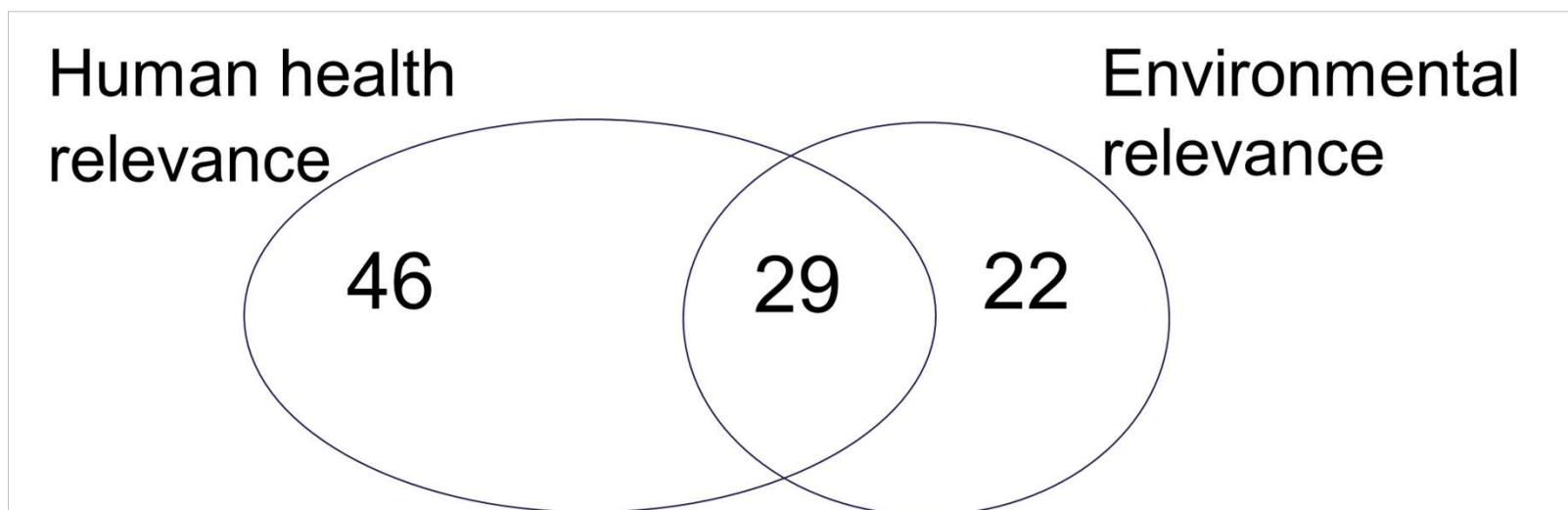
- Strengt reguleret
- Identificeret som hormonforstyrrende
- Vurderet af CEHOS
- Mangel på relevant data (Screeninger af litteratur I 2018, 2019, 2021)
- Anvendelse ikke relevant for regulering under REACH (ikke registreret)
- REACH vurdering for hormonforstyrrende effekter igang – eller konkluderet uden behov for opfølgning



95 stoffer ekskluderet



97 fokusstoffer



Foreløbig screening af 10 af de 97 fokusstoffer

- Web of Science (Abstrakt)
- ECHA registrerings dossierer
- EATS fokus, in vitro/in vivo
- Foreløbig screening
 - Ingen vurdering af troværdighed eller kvalitet af studier
 - Ingen “weight of evidence” analyser
 - In vivo studier: Ingen vurdering af tegn på generel toxicitet
- Opsamling af observerede effekter
- Konklusion: “Some information on...”
- Ingen vurdering af link mellem endokrin aktivitet og skadelig effekt



- **Metode til foreløbig screening**
 - **Pragmatisk, effektiv, hurtig**
 - **Mangler WoE, vurdering af kilder + biologisk link**
- **Yderligere vurdering nødvendig inden konklusion**

CAS	Name	Some info on endocrine activity/adversity* (No info and no effect not noted)	
		Human health	Environment
87-66-1	1,2,3-trihydroxybenzene	EAS: Endocrine activity T: Adversity	
101-77-9	4,4'-methylenedianiline	EAS: Endocrine activity T: Endocrine activity and adversity**	EAS: Endocrine activity and adversity** T: Endocrine activity
59-50-7	Chlorocresol	EAS: Endocrine activity and adversity** T: Endocrine activity	EAS: Endocrine activity T: Endocrine activity
10016-20-3	Cyclohexapentylose	EAS: Endocrine activity	EAS: Endocrine activity
94361-06-5	Cyproconazole	EAS: Endocrine activity and adversity** T: Adversity	EAS: Endocrine activity T: Endocrine activity and adversity
97-53-0	Eugenol	EAS: Endocrine activity and adversity	
501-30-4	kojic acid	T: Endocrine activity and adversity**	
89-78-1/ 15356-60-2	menthol and (+)-menthol	EAS: Endocrine activity and adversity**	
1338-24-5	naphthenic acids	EAS: Endocrine activity and adversity	
108-95-2	Phenol	EAS: Endocrine activity and adversity	

➤ 9 stoffer af potentiel regulatorisk interesse
 ▪ 5 af højere potential interesse (**)
 ▪ God mulighed for regulatorisk interesse i de resterende 87 fokusstoffer

(Ingen vurdering af pålidelighed af kilder, ingen "weight-of-evidence", ingen vurdering af link)

Fra 97 fokusstoffer



- **5 grupper**
- **Salicylater** (salicylsyre, phenyl-, phenethyl- og benzyl-)
- **Benzophenoner** (-1, -2, -4, og -5)
- **Cykliske siloxaner** (D4, D5)
- **Phthalater** (Diundecyl-, Dibutyl-, Diisobutyl-, Benzyl butyl-, Diallyl- og Diisodecyl-)
- **Parabener** (Butyl- og isobutyl-)

Foreløbig screening af 12 benzophenoner

Enkeltstoffer

- **Web of Science** (Abstrakt)
- ECHA reg. dossierer
- EATS fokus, in vitro/in vivo
- Ingen vurdering af troværdighed eller kvalitet af studier
- Ingen “weight of evidence” analyser
- In vivo studier: Ingen vurdering af tegn på generel toxicitet
- **Opsamling**
– **Some information on...**
- Ingen vurdering af link mellem endokrin aktivitet og skadelig effekt

Benzophenoner

- **SciFinder CAS** (Abstrakt)
- ECHA reg. dossierer
- EATS fokus, in vitro/in vivo
- Ingen vurdering af troværdighed eller kvalitet af studier
- Ingen “weight of evidence” analyser
- In vivo studier: Ingen vurdering af tegn på generel toxicitet
- **Excell: Y/N (REF)**
- ~~**Some information on...**~~
- Ingen vurdering af link mellem endokrin aktivitet og skadelig effekt

"Heatmaps" – udvalgte benzophenoner

CAS No. Name (abbreviation)	119-61-9	134-84-9	1137-42-4	611-99-4	131-55-5	131-56-6	131-57-7	131-53-3	131-54-4	2128-93-0	42019-78-3	302776-68-7
	BP	4-MBP	4-HBP	4-DHBP	BP-2	BP-1	BP-3	BP-8	BP-6	4-PhBP	4-CHBP	DHBP
T RELEVANT												
In vitro												
TPO activation			1N			1Y	1N	1Y				
TPO inhibition	1Y		1N		2Y		2N					
TTR binding			1Y	1Y	2Y	1Y	1Y	1Y				
TR agonist					2Y		2Y					
Altered gene expression	1Y				1Y							
Inhibition of Th synthesis												
Rodents												
"In vivo mechanistic" (ECHA/EFSA guidance)												
T3 and/or T4 level			1Y		4Y							
Thyroid stimulating hormone level (TSH)			1Y		2Y,1							
"EATS-mediated" (ECHA/EFSA guidance)												
Thyroid weight/histopathology	1Y,2N											
Sensitive to, but not diagnostic of, EATS (ECHA/EFSA guidance)												
Fetal development												
Litter/pup weight												
Learning and memory in offspring												
Tumor types												
Fish												
"In vivo mechanistic" (ECHA/EFSA guidance)												
Thyroid hormones												

➤ "Heatmaps" giver overblik over effekter på tværs af stoffer og arter

➤ Mangler WoE, vurdering af kilder + biologisk link

➤ Yderligere vurdering nødvendig inden konklusion

➤ Næste skridt: Analysere hvilke stoffer der kan grupperes sammen pba struktur, metabolisme, effekter

(Ingen vurdering af pålidelighed af kilder, ingen "weight-of-evidence", ingen vurdering af mængde)

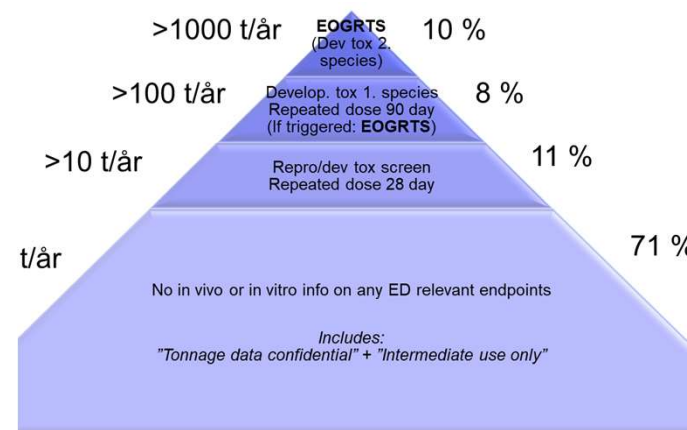
Diskussion

- Informations bias – mangel på data fører til udelukkelse:
 - 2018: >8000 til 171 stoffer
 - 28 stoffer fra SCCS (pba data)
 - Eksklusionskriterier i dette projekt
- Eksklusionskriterier var kontekst afhængige
 - REACH, CLP – ID kræver data
 - Kan ikke udelukke at ekskluderede stoffer også har hormonforstyrrende potentiale



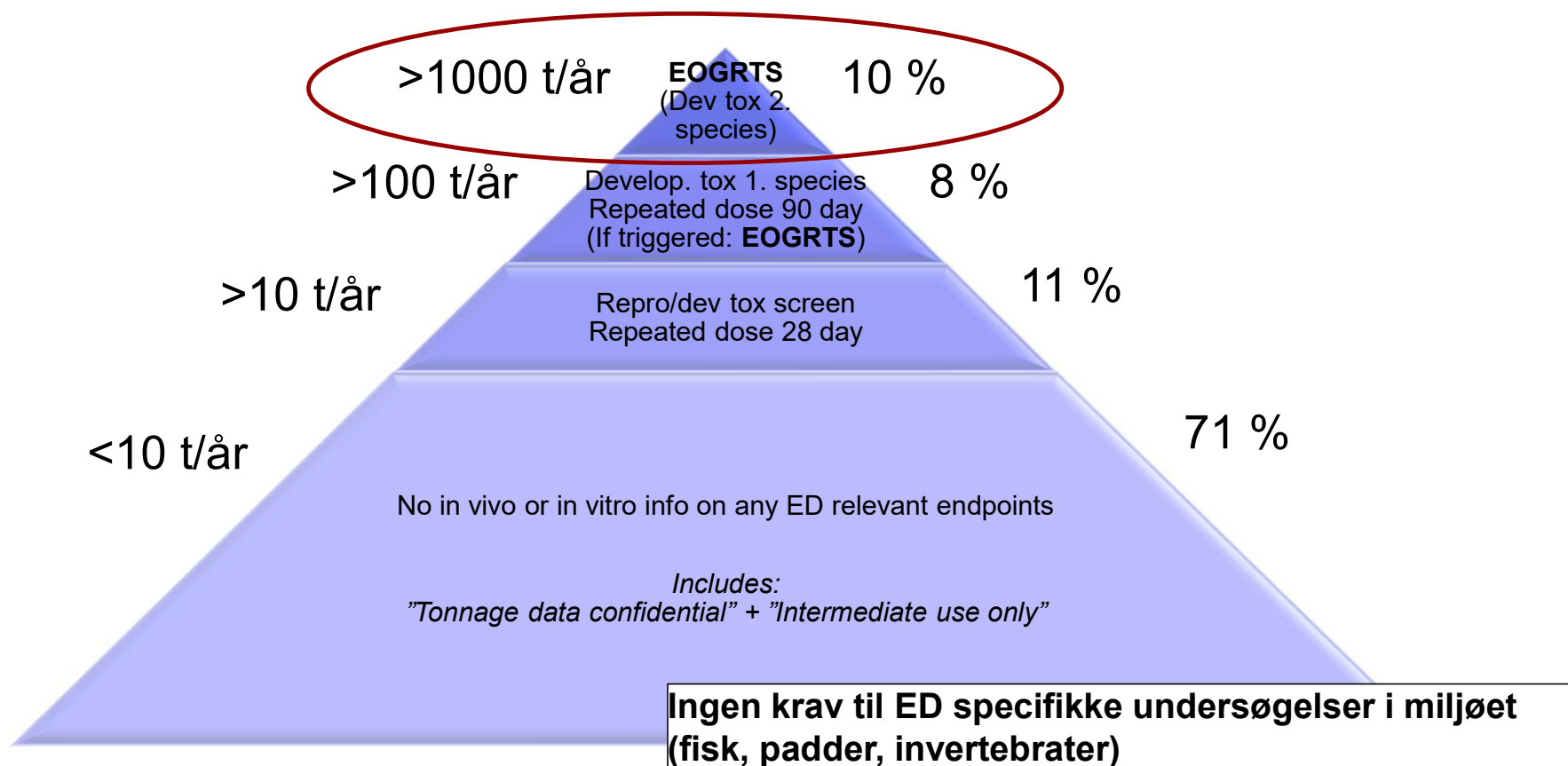
Konklusioner

- 97 fokusstoffer
- Foreløbige screeninger
 - 9 ud af 10 stoffer af interesse (5 af høj)
 - "Heatmaps" – benzophenoner – giver overblik
- Mangel på data – specielt for miljø relevans
 - Behov for data-generering – oplagt at opdatere REACH informationskrav
 - Brug tilgængelige data optimalt
 - Gruppevurderinger
 - Se på tværs af arter



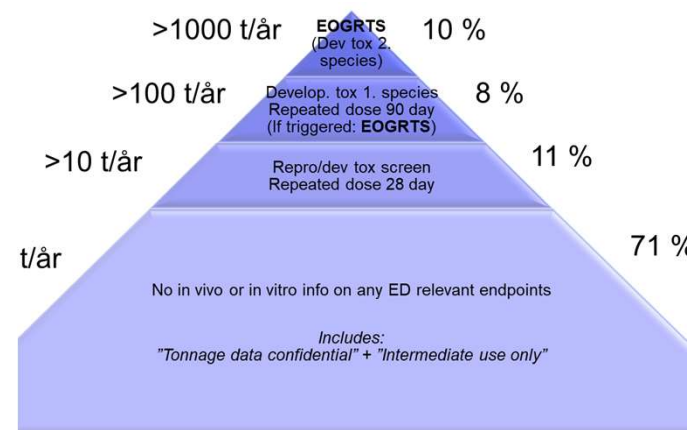
CAS No.	BP	4-MBP	4-HBP	4-DHBP	BP-2	BP-1	BP-3	BP-8	BP-6	4-PhBP	4-PhBP
LEVANT											
tro											
activation			1N			1Y	1N	1Y			
inhibition	1Y		1N		2Y		2N				
binding			1Y	1Y	2Y	1Y	1Y	1Y			
gonist					2Y		2Y				
red gene expression	1Y				1Y	1Y	1Y	1Y			
sition of Th synthesis							1N				
ents											
r/o mechanistic" (ECHA/EFSA guidance)											
nd/or T4 level			1Y		4Y		2Y,1N				
oid stimulating hormone level (TSH)			1Y		2Y,1N		1Y, 1N				
TS-mediated" (ECHA/EFSA guidance)											
oid weight/histopathology							1N			1Y	
ilive to, but not diagnostic of, EATS											
HA/EFSA guidance)											
il development							3N				
z/pup weight							1Y				
ning and memory in offspring							1Y				
or types							2Y				
r/o mechanistic" (ECHA/EFSA guidance)											
oid hormones						1Y	2Y	1Y			

Datakrav i REACH – (human) ED relevans



Konklusioner

- 97 fokusstoffer
- Foreløbige screeninger
 - 9 ud af 10 stoffer af interesse (5 af høj)
 - "Heatmaps" – benzophenoner – giver overblik
- Mangel på data – specielt for miljø relevans
 - Behov for data-generering – oplagt at opdatere REACH informationskrav
 - Brug tilgængelige data optimalt
 - Gruppevurderinger
 - Se på tværs af arter



CAS No.	118-88-9	134-88-9	113-742-1	611-38-4	131-35-5	131-56-6	131-57-7	131-53-3	131-54-4	212-931-0	42019
Name (abbreviation)	BP	4-MBP	4-HBP	4-DHBP	BP-2	BP-1	BP-3	BP-8	BP-6	4-PhBP	4
LEVANT											
tro											
activation			1N			1Y	1N	1Y			
inhibition	1Y		1N		2Y		2N				
binding			1Y	1Y	2Y	1Y	1Y	1Y			
gonist					2Y		2Y				
red gene expression	1Y				1Y	1Y	1Y	1Y			
sition of Th synthesis							1N				
ents											
r/o mechanistic" (ECHA/EFSA guidance)											
nd/or T4 level			1Y		4Y		2Y,1N				
oid stimulating hormone level (TSH)			1Y		2Y,1N		1Y, 1N				
TS-mediated" (ECHA/EFSA guidance)											
oid weight/histopathology							1N			1Y	
ilive to, but not diagnostic of, EATS											
HA/EFSA guidance)											
il development							3N				
z/pup weight							1Y				
ning and memory in offspring							1Y				
or types							2Y				
r/o mechanistic" (ECHA/EFSA guidance)											
oid hormones						1Y	2Y	1Y			

Spørgsmål???



DTU

