

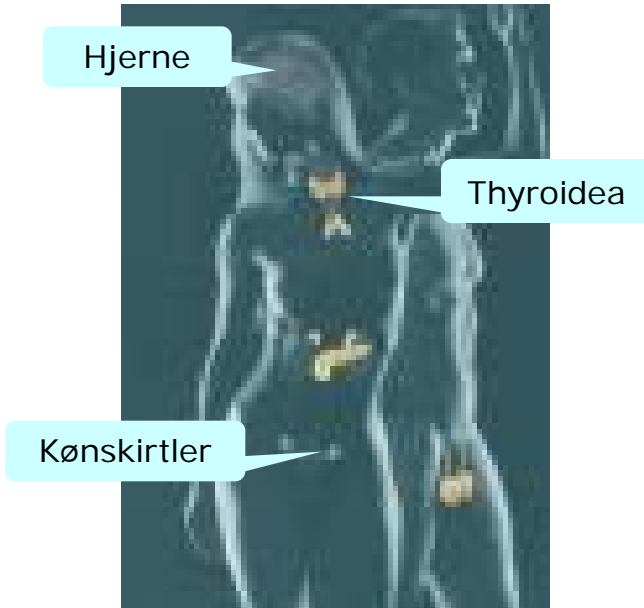


Hvad ved vi fra dyreforsøg med hormonforstyrrende stoffer

Professor Ulla Hass,
Afdeling for Toksikologi og Risikovurdering
DTU Fødevareinstituttet

Høring om Hormonforstyrrende Stoffer, 26. november 2014

Hvor og hvornår?



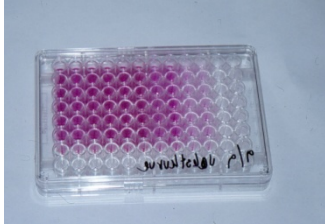
Voksne

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

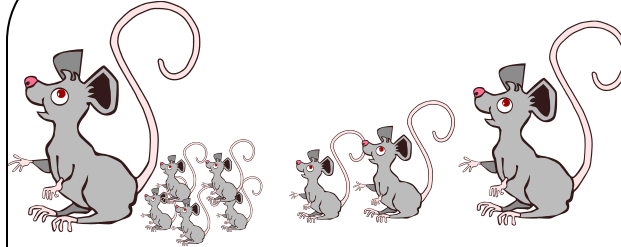
Fostre, nyfødte og pubertet

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

Hvordan kan stofferne undersøges?



In vitro, QSAR
Mekanismer



Dyreforsøg, mekanismer
og skadelige effekter



Mennesker

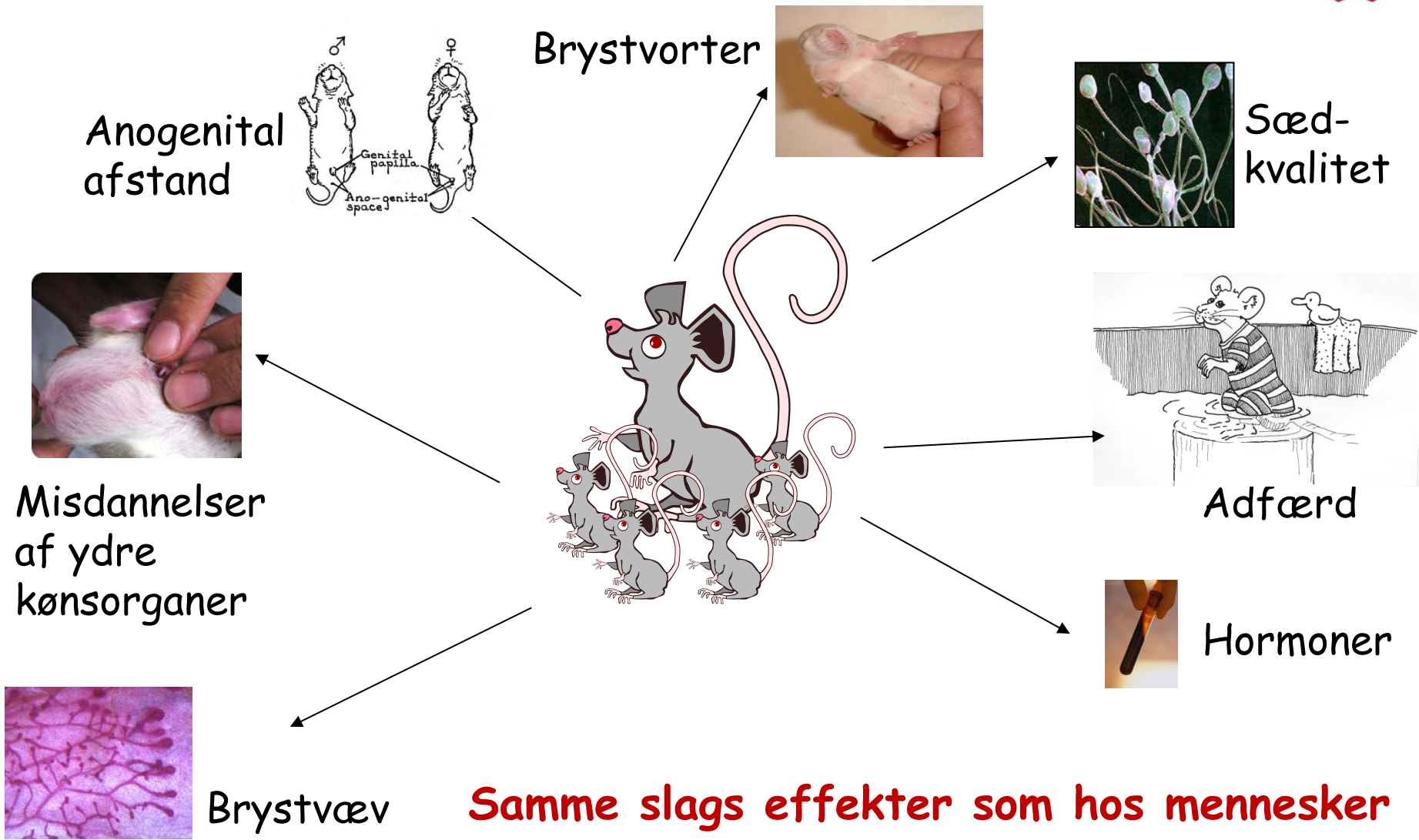


Effekter i dyreforsøg er relevante for
mennesker

Forebyggelse af effekter hos mennesker

Grundlag for EU's kemikalierregulering

Effekter på afkom i dyreforsøg



Testning i EU, dvs. REACH

Over 1000 tons per år

2-generationsforsøg -> Udvidet 1-generationsforsøg

- Nye følsomme effektmål for hormonforstyrrende effekter: **stor forbedring**

Under 1000 tons per år

28 dages forsøg i voksne dyr, Repro screening & Prenatal dev tox

- Lav følsomhed
- Fostre og unger - kun markante effekter

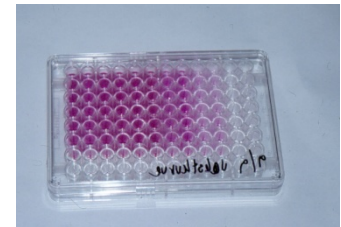
Brug for forbedring - anerkendt i EU (?)

CEHOS rapport

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

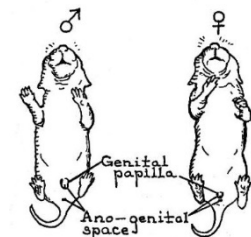
Alle stoffer

- *In vitro* tests for hormonforstyrrende virkning: østrogen receptor, androgen receptor og hormonsyntese

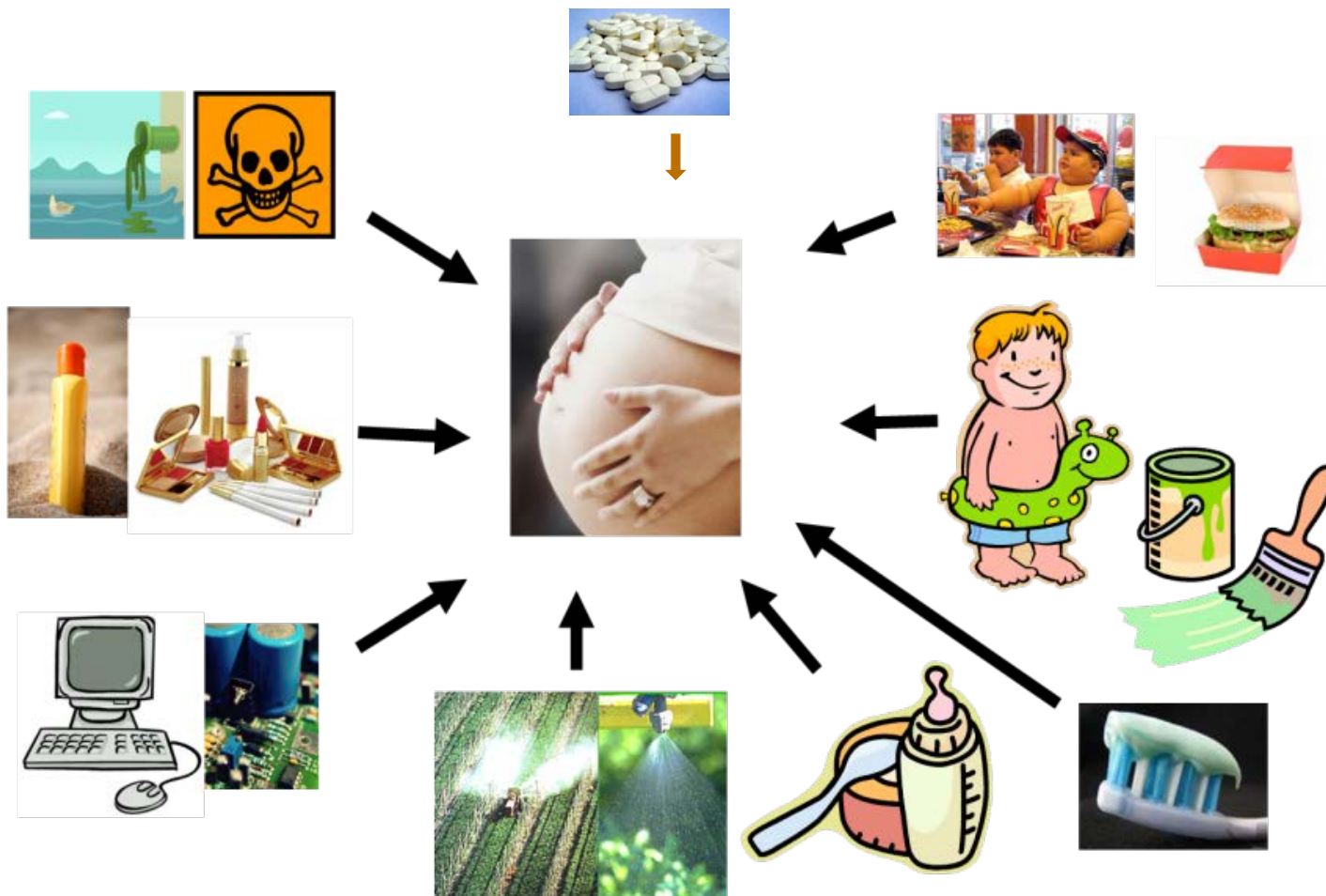


Over 10 tons per år

- Tilføj hormonfølsomme effektmål i screening forsøget: **er i gang i OECD med DK som lead**
- Mistanke -> udvidet 1-generationsforsøg



Mange stoffer - mange kilder



Hvor mange stoffer er hormonforstyrrende?

~ 30-100.000 stoffer uden relevante undersøgelser for hormonforstyrrende effekt

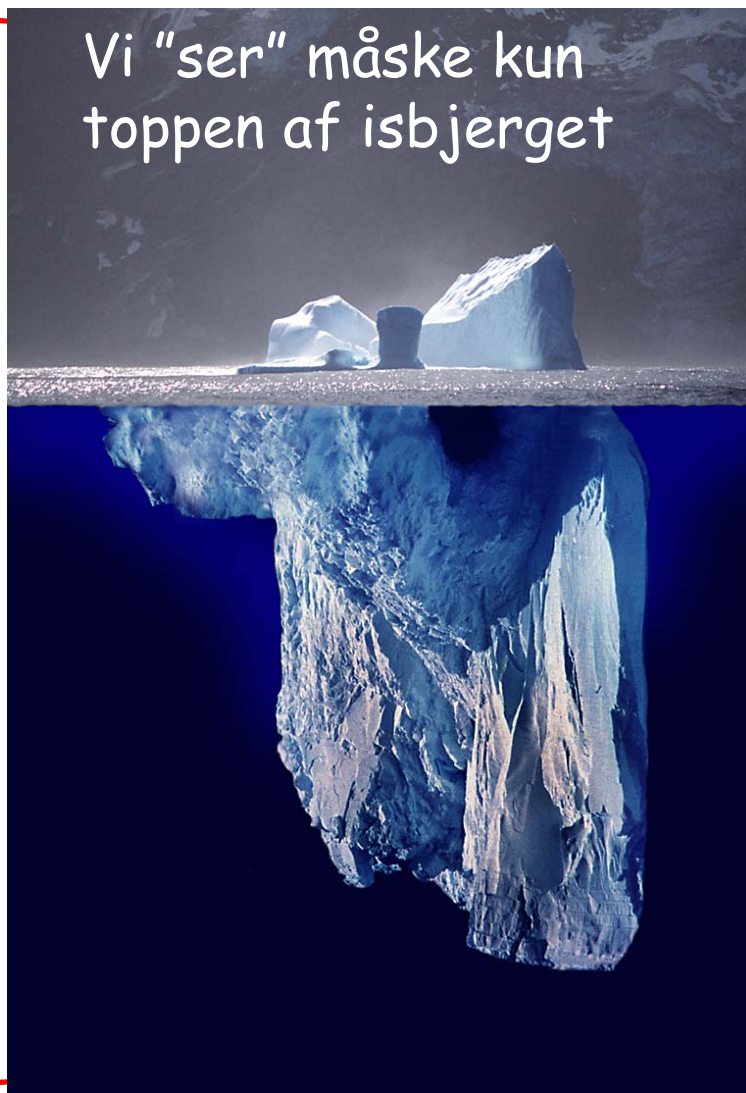


~ 50-100?

In vitro,
QSAR

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 virkning, lavdosis-effekter?

Nyt forsøg fra DTU - effekt lav dosis

EFSA: ny 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 25-50 $\mu\text{g}/\text{kg}$?

DTU: *Lavere TDI, 0.7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ eller lavere*

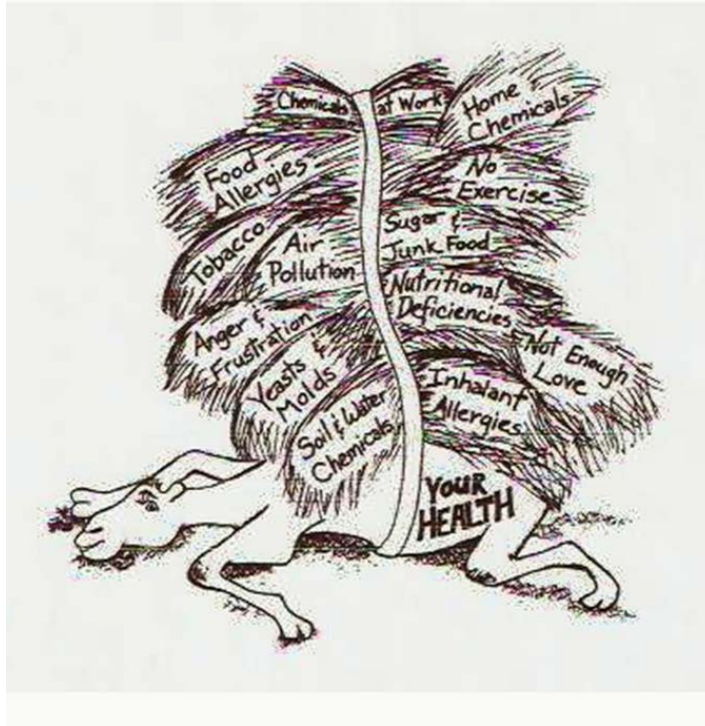
EFSA, højt eksponerede mennesker: ca. 1.1-1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$

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

Kombinationseffekter

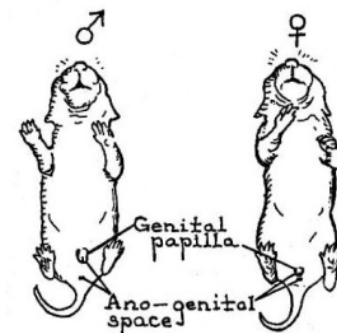
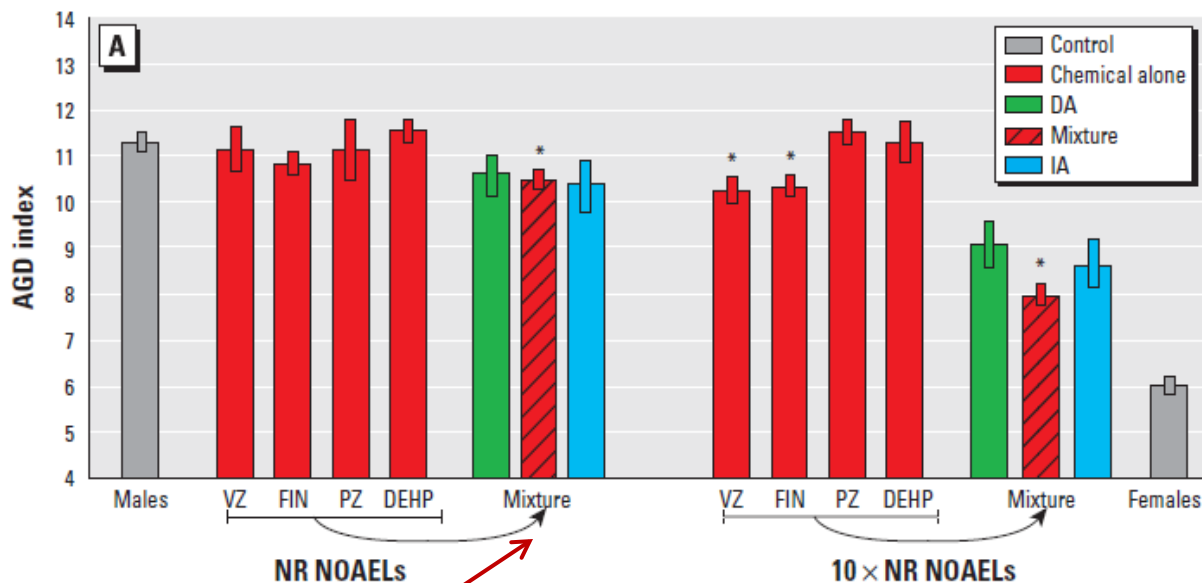


THE STRAW THAT BROKE THE CAMELS BACK!



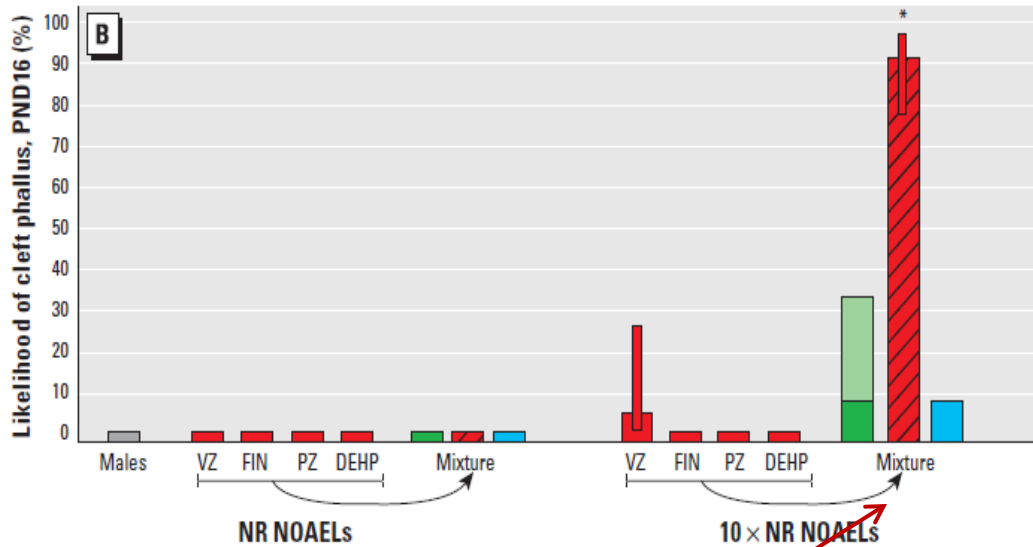
- Effekt NOAEL for de enkelte stoffer? - **JA**
- Forudsiges med dosis-addition? - **JA**
- Baseret på mange forsøg
- **Risiko?**
- 2 store mix-forsøg med stoffer og doser baseret på human eksponering

Fire anti-androgener, forskellig mekanisme



Kortere AGD ved NOAEL for enkeltstoffer
Kombinations-effekt
Forudsiges med dosis-addition

Misdannelser - spaltet penis/hypospadi



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

Misdannelser hos 90% af ungerne ved 10 x NOAEL for enkeltstoffer

Mix baseret på menneskers eksponering

	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
	BPA	Bisphenol A
Kosmetik	Butyl paraben	0,06
	OMC	0,12
	4-MBC	0,06
Medicin	Paracetamol	0,8

13 stoffer:

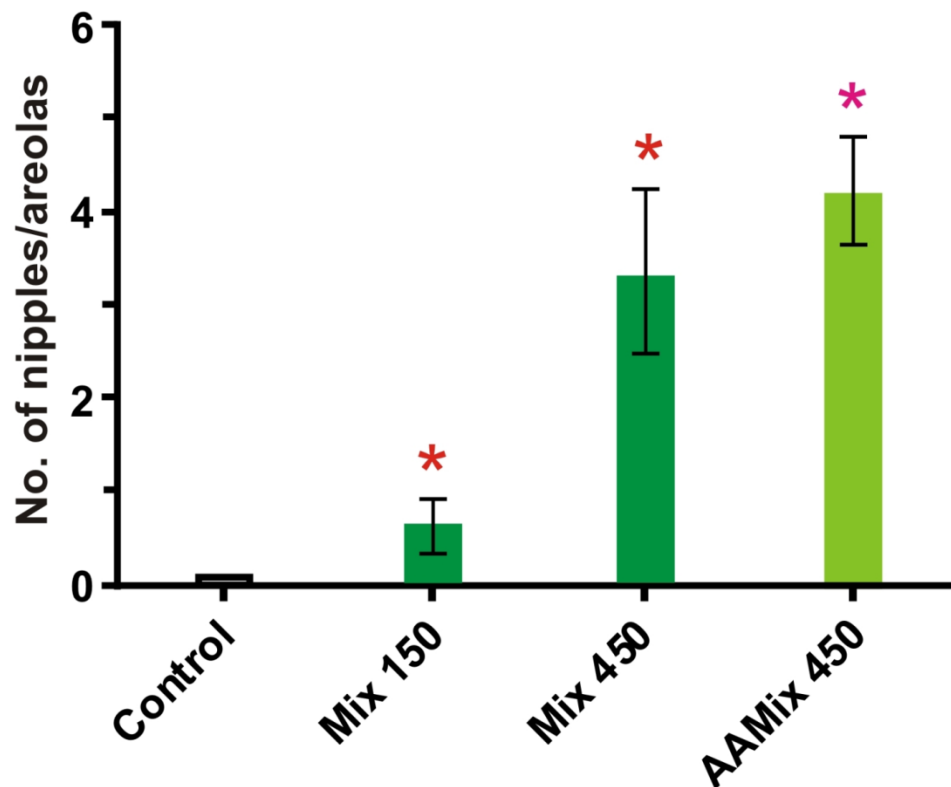
- 4 Østrogen
- 9 Anti-androgen

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

To store forsøg

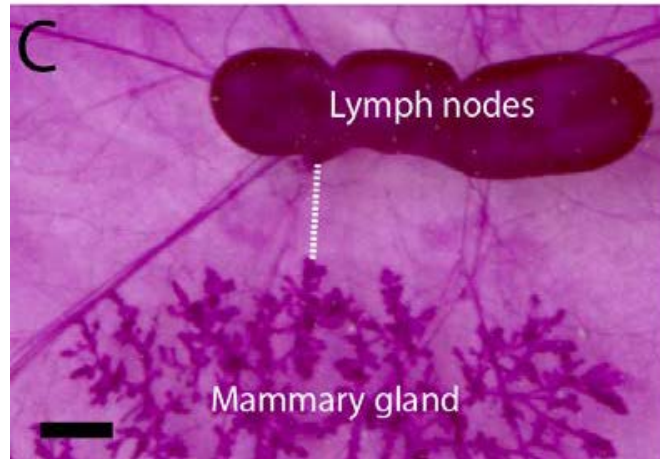


Brystorter hos hanunger

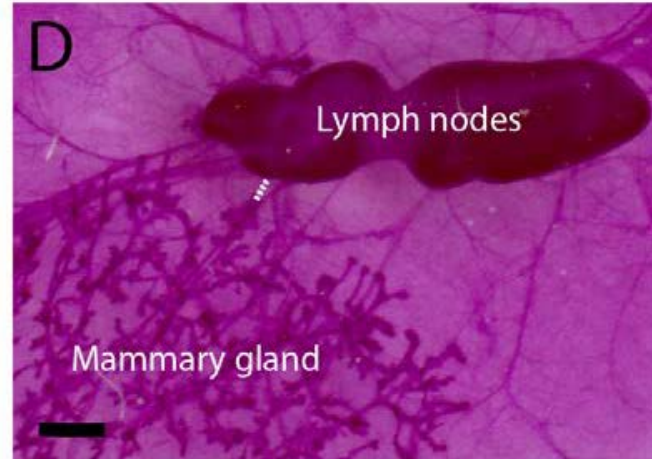


Flere brystvorter hos hanunger:
Utilstrækkelig maskulinisering af hanfostre

Udvikling af brystvæv hos hununger



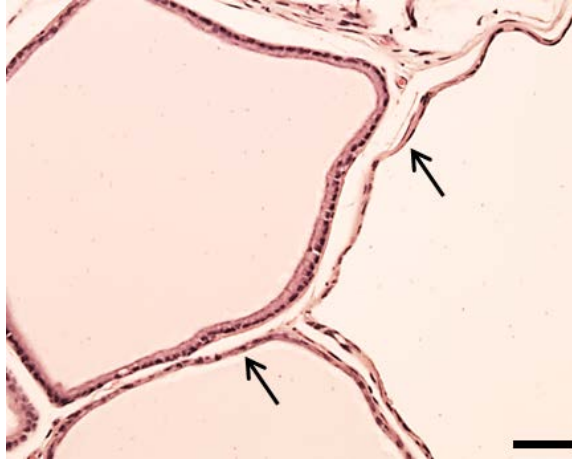
Kontrol



Østrogen mix

- Øget udvækst af brystvæv før pubertet
- Som hos piger?
- Tegn på øget risiko for brystkræft senere i livet?

Effekter på prostata sent i livet



Kontrol: Normalt væv, 93%



Anti-androgen mix: Atypisk vækst, 46% af dyr

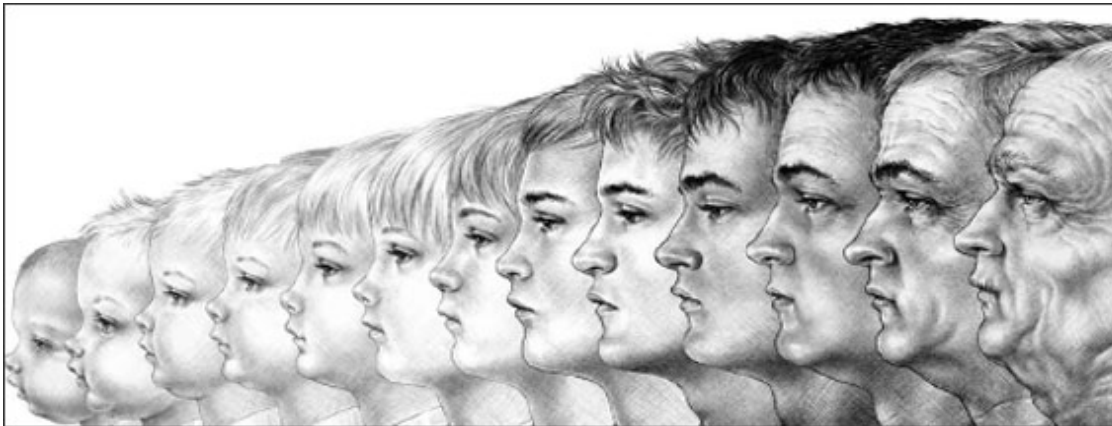
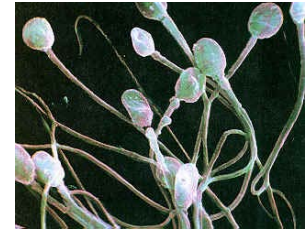
10 mdr og 1½ år gamle :

- Forstadier til prostatakrcæft hos rotter
- Ligner forstadier hos mennesker

Tidlige og sene effekter af tidlig eksponering

Dyreforsøgene med mix viste også:

- Kortere anogenital-afstand hos hanunger
- Nedsat prostatavægt
- Nedsat antal sædceller
- Tidligere menopause og nedsat ovarievægt
- Tyder på, at højt eksponerede gravide ikke er tilstrækkeligt beskyttede



Mennesker: 20-80 år

Rotter: 3 mdr. -2 år



Fremtiden.....

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



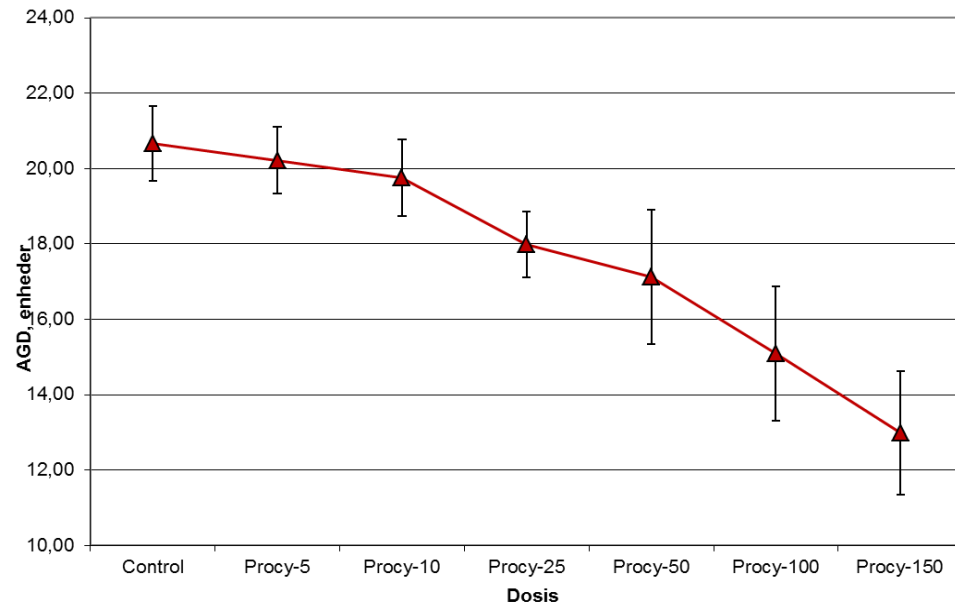
Biologisk tærskel under udviklingen?

- Tærskel, hvis der er effektiv kontrol af kroppens egne hormoner
- MEN, udviklingen sker i følsomme perioder, hvor kontrol af kroppens egne hormoner ikke er effektiv/udviklet endnu

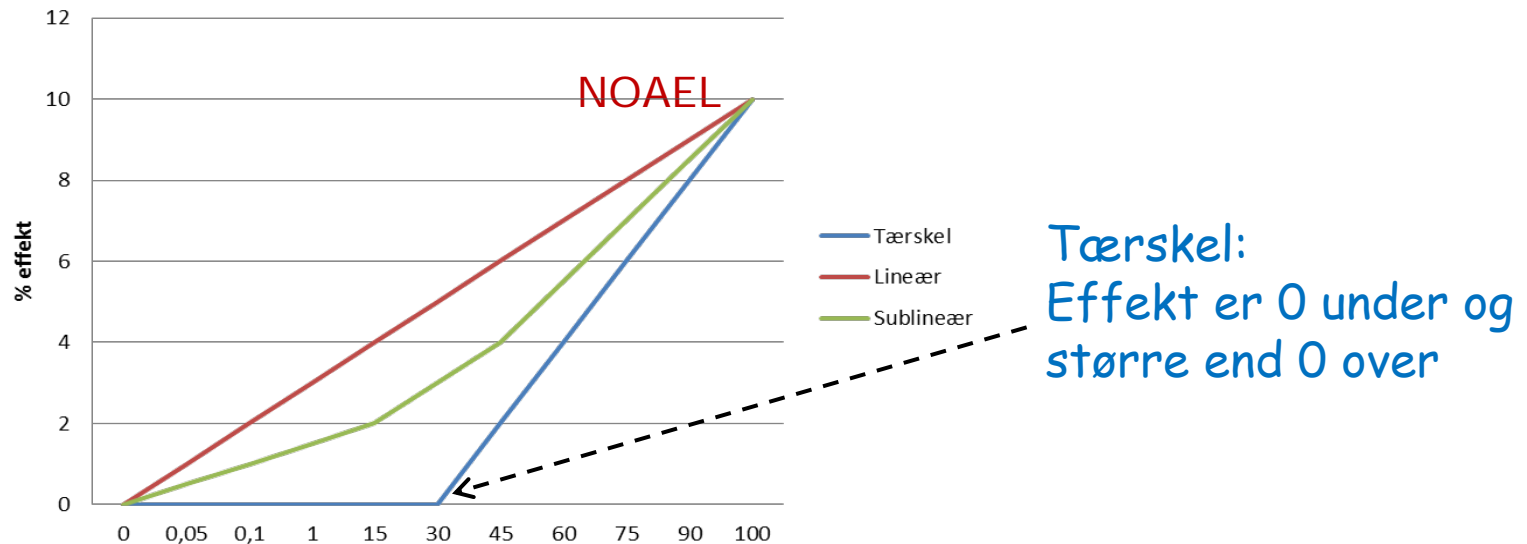


Procymidon, anogenitalafstand hos hanunger

Ligner ikke en kurve med en tærskel



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 $\text{NOAEL}/10.000$

Konklusioner - dyreforsøg

- Samme slags effekter som hos mennesker
- Alvorlige effekter sent i livet
- 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**
- Forbedrede testmetoder og flere er på vej
- Mange mistænkte stoffer - mangler data!
- Usikkert om der er tærskel





Tak for jeres opmærksomhed

