



Dansk sammendrag af rapport om "Forbedret kemikaliesikkerhed for hormonforstyrrende stoffer, alene og i cocktails" – "FEMINIX"

Svingen, Terje; Christiansen, Sofie; Davidsen, Nichlas; Axelstad, Marta; Ramhøj, Louise; Boberg, Julie; Taxvig, Camilla; Ballegaard, Anne-Sofie Ravn; Rosenmai, Anna K.

Publication date:
2022

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link back to DTU Orbit](#)

Citation (APA):
Svingen, T., Christiansen, S., Davidsen, N., Axelstad, M., Ramhøj, L., Boberg, J., Taxvig, C., Ballegaard, A-S. R., & Rosenmai, A. K., (2022). Dansk sammendrag af rapport om "Forbedret kemikaliesikkerhed for hormonforstyrrende stoffer, alene og i cocktails" – "FEMINIX", No. 21/1039385, 4 p., Jul 01, 2022.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Dansk sammendrag af rapport om ”Forbedret kemikaliesikkerhed for hormonforstyrrende stoffer, alene og i cocktails” – ”FEMINIX”

Kemiindsats 2018-21, finansieret af Miljø- og Fødevareministeriet

Baggrund og formål

Risikovurdering af kemikalier i fødevarer og miljø er en stor udfordring, da der mangler viden om mange kemikaliers effekt og virkningsmekanismer, samtidig med at eksponeringsdata for mange stoffer ikke eksisterer. Samtidig er det vigtigt at se på den samlede udsættelse for kemikalier, cocktaileffekten, når risikoen ved kemikalieeksponering skal vurderes. Disse udfordringer er store og samtidig meget ressourcekrævende, da fx testning af hormonforstyrrende stoffers skadelige effekter ofte kræver store toksikologiske dyreforsøg. Sidstnævnte er i sig selv en udfordring, da fremtidig risikovurdering i langt større grad bygger på resultater fra alternative testmetoder fremfor dyreforsøg.

For at det skal kunne lade sig gøre at forudsige (prædiktere) skadelige effekter uden at bruge dyreforsøg, er der et stort behov for at forstå de underliggende virkningsmekanismer, så vi kan benytte os af de rigtige testmetoder til risikovurdering. Et af hovedformålene med dette projekt (FEMINIX) var således at karakterisere virkningsmekanismer for hormonforstyrrende effekter, samt undersøge følsomhed for kemikaliepåvirkning under specifikke livsstadier, fx fostertilværelsen og den tidlige postnatale udvikling. For reproduktionsskadelige effekter er både forkortet anogenital afstand og bibeholdte brystvorter i hanligt afkom (dyreforsøg) sensitive biomarkører, der er inkluderet i internationale testmetoder (OECD). Der mangler dog viden om hvilke af biomarkørerne, der er mest følsomme med hensyn til de sensitive perioder og forskellige virkningsmekanismer, der forstyrrer hormonsignaleren under udviklingen. Et formål var således at forbedre karakteriseringen af disse parametre for til sidst at forbedre prædiktiviteten af alternative testmetoder.

Projektet undersøgte kombinationseffekter af kemikalier med anti-androgene mekanismer og anti-androgene effekter. Dette blev gjort med fokus på anvendeligheden af biomarkører for anti-androgene effekter i dyreforsøg, samt med fokus på anvendelighed af human biomonitorerings data i samspil med in vitro aktivitet på den androgene receptor. Desuden fokuseredes på fluorerede kemikalier, da disse udgør en af vor tids mest problematiske kemikalieklasser, da de er persistente stoffer med effekter på bl.a. fødselsvægt og immunforsvaret. Arbejdet med denne stofgruppe blev startet i forbindelse med Fødevareforlig 2 (2011-2015).

Resultater

I gennem dette projekt (FEMINIX), blev der genereret resultater på vigtige områder indenfor hormonforstyrrende stoffer og deres effekter på udviklingen. De omfattende resultater, fordelt på 4 arbejdsplaner, er gengivet i detaljer i projektrapporten. Herunder en kort gennemgang af resultaterne i de 4 arbejdsplaner.

I den første arbejdsplan, har vi vurderet effekter på biomarkører, bibeholdt brystvorter samt den anogenitale afstand i hanrotter eksponeret perinatalt for enten prochloraz eller procymidon. Disse biomarkører benyttes i internationale testmetoder for kemikalier med potentiel reproduktionsskadelige effekter. Resultaterne viste at udsættelse for procymidon *in utero* førte til signifikante effekter i begge biomarkører, mens prochloraz kun viste signifikant effekt på bibeholdelse af brystvorter. De eksperimentelle resultater antyder at de biologiske mekanismer, som fører til de to målte biomarkører, er tæt forbundne. Overordnet set, har vi vist at de to biomarkører for anti-androgene effekter, anogenital afstand og bibeholdt brystvorter, vil identificere flere af de samme typer hormonforstyrrende stoffer (for eksempel ftalater, azoler, fungicider og non-steroid smertestillende medikamenter). Dog er der forskelle i sensitiviteten af de to biomarkører med hensyn til hvilke livsstadier og hvornår eksponeringen sker, samt hvilke underliggende virkningsmekanismer, der er påvirket af de forskellige kemikaliegrupper.

Viden genereret i den første arbejdsplan er essentiel når testning og risikovurdering af kemikalier i større grad går mod brug af alternative testmetoder. Uden denne viden om virkningsmekanismer, er det meget besværligt at vide hvilken type testmetoder vi skal bruge, men også hvordan vi bør fortolke data. Vi har således samlet al viden om disse biomarkører i to større review artikler, samt brugt disse data som udgangspunkt til at starte med at konstruere relevante Adverse Outcome Pathways (AOP). Disse AOP'er er værktøj, der kan benyttes til at risikovurdere og regulere kemikalier, og er en del af et internationalt program, der er styret af OECD. Endvidere har projektet belyst at disse biomarkører desværre ikke bliver målt og vurderet korrekt i mange kontraktlaboratorier, hvilket kan have og vil komme til at påvirke fortolkningen af *in vivo* data og derudover, hvorledes kemikalier bliver reguleret. Gennem projektet, har vi kontaktet kontraktlaboratorier og delt vores standard procedurer (SOP) og dermed bidraget til at forbedre hvordan kontraktlaboratorier udfører disse målinger i fremtiden, med henblik på en mere ensartet, og korrekt fortolkning af data.

Arbejdsplan 2 har haft fokus på en kemikaliegruppe, PFAS. Denne stofgruppe kan have sundhedsskadelige effekter, men i lighed med mange andre skadelige kemikalier, er vores viden om virkningsmekanismer for disse stoffer ikke særlig gode. Vi har igennem dette projekt vist at PFAS kan påvirke hjertets udvikling ved at bruge alternative testmetoder. Dette kan bidrage til at forbedre fremtidig risikovurdering af kemikalier, især med henblik på at bruge færre dyreforsøg. En udfordring er at der er stor forskel i sensitiviteten i disse human-baserede stamcellemetoder afhængigt af donorerne til celleforsøgene. Det vil være meget vigtigt fremover at tage dette i betragtning når man tester kemikalier og fortolker data.

Vi har også vist, gennem dyreforsøg med PFAS-eksponering, at denne kemikaliegruppe kan påvirke skjoldbruskkirtelhormonerne, samt alle organer, der indgår i hormonsignaleringsaksen. Dette inkluderer lever og skjoldbruskkirtlen, men også hjernen og andre organer. Vi har derudover observeret at organerne er påvirket forskelligt på det molekylærbiologiske niveau, hvilket kan have stor betydning for hvilke testmetoder vi skal bruge for at screene kemikalier for mulige sundhedsskadelige effekter på fx hjernen.

I arbejdsplan 3, var formålet at evaluere, hvordan tilgængelige humane biomonitoreringsdata og in vitro testdata for anti-androgen aktivitet kan kombineres for at karakterisere de menneskelige sundhedsrisici, der kan være forbundet med eksponering for komplekse anti-androgene blandinger. Projektet blev både finansieret af nærværende projekt "FEMINIX" og EU-programmet Human Biomonitoring for Europe ("HBM4EU"). Denne arbejdsplan bidrog med ny viden om den fremtidige brug af HBM-data i kombination med in vitro-resultater til risikovurdering af komplekse kemikalie blandinger.

I sidste arbejdsplan fik vi færdiggjort udgivelsen af Chemical Mixture Calculator og en tilhørende videnskabelig artikel (Boberg et al. 2021). Vi har nu flyttet calculatoren til en ny hjemmeside, www.chemicalmixturecalculator.dk og udarbejdet baggrundsfiler om toksicitet og eksponeringsdata til offentliggørelse på hjemmesiden.

Vi har derudover udvidet antallet af stoffer, der indgår i Chemical Mixture Calculator på baggrund af data fra arbejdsplan 1. Vi har dermed udvidet med flere stoffer, der forkorter hanlig AGD eller øger NR hos hanner i Cumulative Assessment Group (CAG) for "anti-androgen aktivitet". Denne forbedring af Chemical Mixture Calculator med data fra WP1 førte til en kombineret risiko med Hazard kvotienter over 1. Dette afsluttende projekt har derved givet input og eksempler på regulatorisk brug af Chemical Mixture Calculator.

Konklusion og perspektiver

Baseret på vores data omkring målinger af anogenital afstand og bibeholdte brystvorter, er det tydeligt at fortolkningen ud fra følsomme udviklingsstadier og kvantitativ forståelse stadig er udfordrende uden at teste disse kemikalier i dyreforsøg. Vores nye analyser af litteraturen, og nye forsøg, viser dog at der er god forståelse for den primære virkningsmekanisme, så vi bedre i fremtiden vil kunne fortolke data ved brug af alternative testmetoder, som for eksempel gennem AOP-programmet. Det er således vigtigt at færdiggøre vores igangsatte AOP'er for begge biomarkører, noget som vil udføres i nye projekter over de næste 2-3 år.

I vores analyser af PFAS og dets effekter på forskellige organer og signaleringsveje, har vi vist at kemikalier kan have flere effekter gennem forskellige virkningsmekanismer samtidigt. Her indgår samspillet mellem forskellige signaleringsveje, såsom skjoldbruskkirtel- og steroidhormoner. I de kommende år, under Kemikalieindsatsen, vil vi kigge nærmere på dette samspil. Her vil vi karakterisere, hvilken overordnet effekt det kan give, hvis man er udsat for en kombination af stoffer, der påvirker forskellige signaleringsveje, der alle i sig selv er med at påvirke udviklingen af organer og væv, men på forskellige udviklingsstadier. Her vil vi bl.a. fokusere på kemikaliers påvirkning af reproduktionsorganerne (fx testikler), og væv som er påvirket af både steroid- og skjoldbruskkirtelhormoner gennem udviklingen.

Brug af humane biomonitoreringsdata til risikovurdering af kemikalier er mere og mere almindeligt og vil være en vigtig dimension i fremtidig regulering af kemikalier. I dette projekt har vi eksemplificeret ved at kigge på stoffer med anti-androgene effekter, hvor biomonitoreringsdata kan bidrage til et overordnet risikovurderingsbillede ved at kombinere med data fra alternative testmetoder.

Kumulativ risikovurdering kan laves ved at kombinere resultater fra alternative testmetoder og dyreforsøg, som vi har eksemplificeret i dette projekt ved brug af Chemcial Mixture Calculator værktøjet. Vi har også vist eksempler på hvad en udvidelse af stoffer i calculatoren kan betyde for den samlede hazard kvotient. Disse mere holistiske tilgange bliver mere vigtige og anvendelige også fremover. Især vil vi fremover fokusere på at udbygge viden i AOP-universet. Her vil vi generere ny viden, der kan bidrage til udvikling af bedre testmetoder, samt strategier for kemikalietestning, vurdering og regulering.

Af: Terje Svingen, Sofie Christiansen, Nichlas Davidsen, Marta Axelstad, Louise Ramhøj, Julie Boberg, Camilla Taxvig, Anne-Sofie Ravn Ballegaard, Anna K. Rosenmai