

6. december 2019

## SCREENING AF FORSKNINGSINDSATS I 2019 - STATUS FRA Center for Hormonforstyrrende Stoffer (CEHOS)

Forskningsaktiviteter inden for allergi, hormonforstyrrende stoffer og kemi i fødevarer finansieret af Ny Fælles Kemiindsats 2018-2021

### Centerets hovedaktiviteter og finansiering

Center for Hormonforstyrrende Stoffer (CEHOS) er finansieret af 'Ny Fælles kemiindsats 2018-21' med formålet at indsamle og opbygge viden målrettet myndighedernes forebyggende arbejde inden for området hormonforstyrrelser og hormonforstyrrende stoffer. CEHOS er et murstensløst, tværfagligt samarbejde mellem Afdeling for Vækst og Reproduktion på Rigshospitalet, Fødevareinstituttet ved Danmarks Tekniske Universitet (DTU) og Biologisk Institut ved Syddansk Universitet (SDU). Der er i perioden igangsat 17 projekter i Centret, hvoraf ni af projekterne er enten afsluttede eller under afslutning. Projekterne har bidraget med nye data for befolkningens udsættelse for en række hormonforstyrrende stoffer, afdækning af nye virkningsmekanismer, hvor igennem kemikalier er hormonforstyrrende, og udvikling og forbedring af testmetoder til undersøgelse af kemikaliers hormonforstyrrende egenskaber.

CEHOS er i både national og international sammenhæng en unik konstruktion, der fungerer som bindeled og koordinator mellem myndigheder og forskningsgrupper inden for human sundhed og miljø. Centerets tætte samarbejde mellem myndigheder og forskere har muliggjort en meget effektiv anvendelse af de nyeste forskningsresultater både i forhold til EU's regulering af hormonforstyrrende kemikalier og i forhold til oplysning af borgere om kemikaliesikkerhed. I mange år har CEHOS medvirket til at udbygge viden om kemikaliers hormonforstyrrende effekter og befolkningens udsættelse for kemikalier med hormonforstyrrende egenskaber, samt til udvikling af værktøjer til at identificere hormonforstyrrende stoffer og vurdere deres farlighed. Det tværfaglige arbejde i CEHOS har været en direkte forudsætning for, at det danske initiativ om at forbyde 4 ftalater i EU endeligt kunne vedtages i 2018.

### Identificerede problemstillinger og mulige indsatser overfor specifikke stoffer/stofgrupper

#### Stof/stofgruppe 1: Azoler (brugt som svampemidler)

##### Baggrund

Azoler er vigtige midler til at bekæmpe svampeinfektioner både i mennesker og fødevarer, men kan udgøre en sundhedsmæssig risiko for mennesker og dyr. Det er tidligere påvist, at visse azoler kan virke hormonforstyrrende, og Fødevareinstituttet, DTU har for nyligt i et projekt under CEHOS vist, at de to azolfungicider flusilazol og triticonazol er hormonforstyrrende. Resultatet fra projektet er netop publiceret: "**Flusilazole and triticonazole have dissimilar effects on reproductive parameters in vivo, but both show endocrine disrupting activities.**" Draskau et al (2019), *Environ Pollut* 255(Pt 2): 113309. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.113309>.

Triticonazol er p.t. ved at blive klassificeret, så resultaterne fra CEHOS-projektet og artiklen er delt med Miljøstyrelsen.

##### Mulig indsats

Ny viden om azol-fungicidernes virkningsmekanismer, der ligger til grund for deres reproduktions skadelige effekter, er centralt at frembringe. Det er vigtigt, dels for bedre at kunne kortlægge den sundhedsmæssige risiko forbundet med eksponering til disse svampemidler, og dels for at forbedre mulighederne for at forudsige deres reproduktionseffekter på basis af in vitro metoder. Azoler er også mistænkt for at have skadelig virkning på padde, og generelt er pesticider mistænkt for at udgøre en af de væsentligste årsager til tilbagegangen i paddepopulationer verden over. Ny viden om virkningsmekanismerne vil også kunne bidrage til en bedre beskyttelse af padde, i det hormonsystemet hos alle hvirveldyr i store træk er ens.

#### Stof/stofgruppe 2: Organofosfat flammehæmmere

##### Baggrund

Flammehæmmere er en gruppe kemikalier, der anvendes til at modvirke at brande starter og spreder sig. I takt med at nogle grupper af flammehæmmere er blevet begrænset og udfaset, grundet deres bioakkumulative, persistente og toksikologiske effekter, er andre flammehæmmeres produktion og anvendelse steget. Dette gælder for gruppen af organofosfat flammehæmmere. Spørgsmålet er, om disse kemikalier er gode alternativer. Fødevareinstituttet på DTU har i et projekt under CEHOS undersøgt 11 organofosfat flammehæmmere for deres hormonforstyrrende potentiale i cellebaserede systemer og fandt at næsten alle stofferne kunne blokere den mandlige kønshormon-receptor blandt andre effekter.

##### Mulig indsats

Cellebaserede resultater kan ikke stå alene, men kan give en indikation af, hvorvidt kemikalier potentielt kan påvirke hormonsystemet i den hele organisme. Resultaterne for organofosfat flammehæmmere er bekymrende, men der er behov for flere studier, for at kunne drage konklusioner for hele stofgruppen samlet.

## Evt. yderligere områder hvor der er identificeret problemstillinger og forslag til mulig indsats

### **Område 1: Afdækning af nye virkningsmekanismer, der medfører hormonforstyrrelser m.h.p udvikling af nye screeningstests.**

#### Baggrund

Efter flere års forsinkelse tager EU nu hormonforstyrrende kemikalier alvorligt og er begyndt at regulere dem i større skala. Ifølge den opdaterede lovgivning skal alle pesticider og biocider nu undersøges for mulige hormonforstyrrende effekter i mennesker og såkaldte non-target organismer (dyr man ikke ønsker at ramme med sprøjtemidlerne f.eks. padder).

Der findes i dag en række testmetoder, som benyttes til screening for kemikaliers hormonforstyrrende egenskaber. Disse tests er vigtige redskaber for risikovurdering af stoffer; både af de kemikalier, som allerede er i brug, og i udvikling af nye kemikalier for at undgå, at der udvikles nye kemikalier med hormonforstyrrende egenskaber. Langt hovedparten af disse tests er baseret på kendte og velbeskrevne virkningsmekanismer for hormonforstyrrelse, f.eks. via kemikaliernes interaktion med de naturlige hormoner eller hormonreceptorer.

Vi har i projekter i CEHOS også fokus på mindre velundersøgte virkningsmekanismer, som kemikalier kan virke hormonforstyrrende igennem, herunder binding/aktivering af mindre undersøgte hormonsomme receptorer og regulering af gener, som er vigtige for udvikling og funktion af de hormonproducerende kirtler i mennesker og dyr. En øget viden om disse "nye" virkningsmekanismer er basis for i fremtiden at kunne udvikle tests, som supplerer de eksisterende, og dermed giver en bedre dækning i screening af kemikalier for forskellige hormonforstyrrende egenskaber. Denne viden, der genereres i CEHOS, får derfor stor betydning, idet der under udviklingen af de nye EU-krav er afsløret mangler i både viden og testmetoder vedr. hormonforstyrrende stoffer, som medfører usikkerhed i vurderingen af kemikaliers hormonforstyrrende effekter.

#### Mulig indsats

Forskning i hormoners biologi og hvordan kemikalier forstyrrer hormonsignaler er et område, hvor Danmark står stærkt, og bør også være et indsatsområde fremover. De screeningstests vi har i dag, bygger på mange års forudgående forskning i hormoner og hormonforstyrrende stoffer. Den forskning vi udfører i dag, vil således danne basis for fremtidens tests.

CEHOS kan med dets mangeårige erfaring og tværfaglige tilgang og samarbejde bidrage til at hullerne i tests af hormonforstyrrende kemikalier lukkes eller mindskes.

Der mangler, som nævnt ovenfor, følsomme testmetoder til at afsløre effekter af flere typer hormonforstyrrende kemikalier samt forskning i virkningsmekanismer (Adverse Outcome Pathways (AOP)), kombinationseffekter og risikovurdering af hormonforstyrrende kemikalier. Forskningsgrupperne i CEHOS har et stort internationalt netværk, der skaber synergi med OECD, EU og flere EU-finansierede forskningsprojekter, der arbejder med lignende problemstillinger.

### **Område 2: Skadelige effekter af kemikalier der forstyrrer skjoldbruskkirtelhormoner (thyreoideahormoner)**

#### Baggrund

Flere CEHOS-projekter (indenfor både sundhed og miljø) arbejder med kemikalier, der forstyrrer skjoldbruskkirtelhormoner. Balance i dette hormonsystem er afgørende for hjerneudviklingen hos hvirveldyr herunder mennesker, og det er vist, at ubalance i dette hormonsystem kan medføre nedsat intelligens og adfærdforstyrrelser hos børn. En lovende model til hurtigere screening af stoffer for denne type effekter, end de traditionelt anvendte dyreforsøg, er thyreoideacellekulturer (ex vivo). I disse cellekulturer kan det undersøges hvornår og hvor meget forskellige gener udtrykkes, samt hvordan disse gener påvirkes af forskellige stoffer, som mistænkes for at forstyrre skjoldbruskkirtelhormonbalancen.

Korrekte niveauer af skjoldbruskkirtelhormoner er også afgørende for udviklingen fra haletudse til voksen frø.

Kemikalier der forstyrrer skjoldbruskkirtelhormoner undersøges i nuværende CEHOS-projekter på padder (frøer), og i et litteraturprojekt afsøger vi mulighederne for at genfinde dele af dette hormonsystem hos hvirvelløse dyr med fokus på at bruge disse organismer i tests, for at identificere tidlige markører for alvorlige hormonforstyrrende effekter. Paddestudierne undersøger hvor følsom en af vores naturlige danske paddearter er i forhold til den afrikanske art (afrikansk sporefrø), der bruges i godkendte OECD testguidelines. Viden om følsomheden hos danske padder er yderst vigtig da 20% af de danske paddearter er udrydningstruede (Ifølge IUCN er 40% af paddearterne på verdensplan rødlistede).

#### Mulig indsats

I det igangværende ex-vivo projekt bliver der videreudviklet modeller til undersøgelse af hormonforstyrrelse af skjoldbruskkirtelhormoner i cellekulturer fra rotter. Første trin er at kortlægge en tidslinje for, hvornår hvilke gener spiller en vigtig rolle, samt at undersøge kønsforskelle i forskellige aldre i skjoldbruskkirtel fra ueksponerede dyr. Herefter kan modellen bruges til at undersøge, hvordan forskellige kemikalier påvirker cellekulturene, og det skal

ligeledes undersøges, om der er artsforskelle mellem ex vivo rottemodellen og dyrkede humane skjoldbruskkirtelceller efter udsættelse for det kendte threoideahæmmende lægemiddel propylthioural. I det igangværende projekt i danske padde bliver padde testet for deres følsomhed overfor de modelkemikalier for skjoldbruskkirtel-hormonforstyrrelser, der blev brugt under udviklingen og valideringen af OECD test guidelines med den afrikanske sporefrø. Næste trin for at beskytte vores padde er, at undersøge nogle af de pesticider, der benyttes i Danmark og er mistænkt for en del af nedgangen i danske og europæiske paddepopulationer.