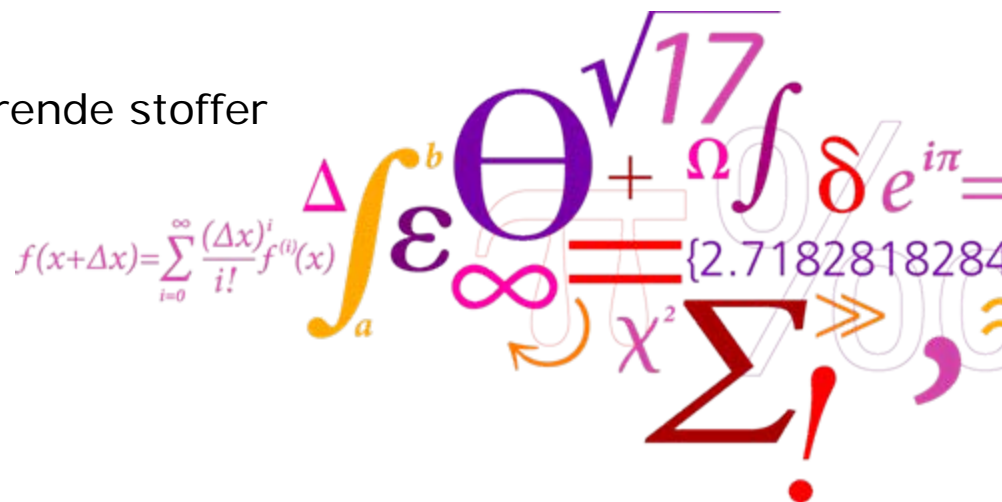


Undersøgelser af azolfungiciders hormonforstyrrende effekter

Christine Nellemann
Fødevareinstituttet

National workshop om Hormonforstyrrende stoffer
D. 11. december 2008



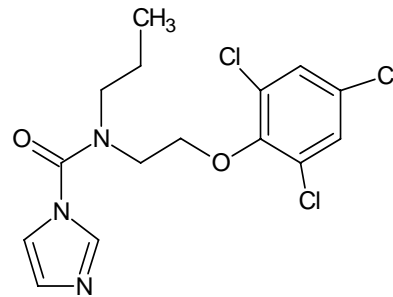
Hvad er azolfungicider?

- Sprøjtemidler til bekæmpelse af svampevækst
- Bruges på hvede, rug, champignoner, kirsebær og blomster
- Bruges i Europa, Australien, Asien og Sydamerika

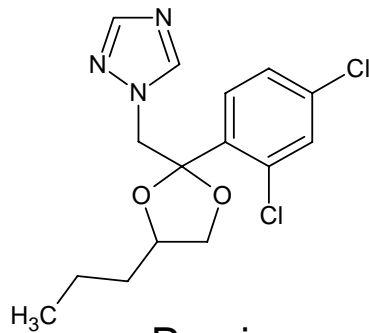


Formål

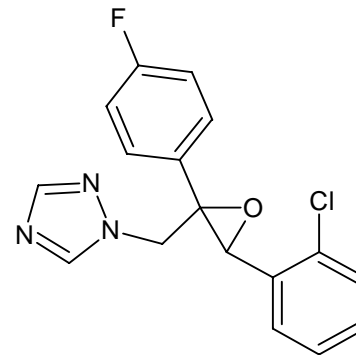
At undersøge og sammenligne anvendte azol-fungiciders interaktion med hormoner



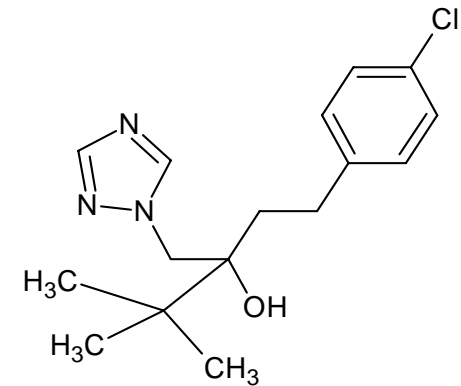
Prochloraz (imidazol)



Propiconazol
(triazol)



Epoxiconazol (triazol)



Tebuconazol (triazol)

Forsøgsdesign

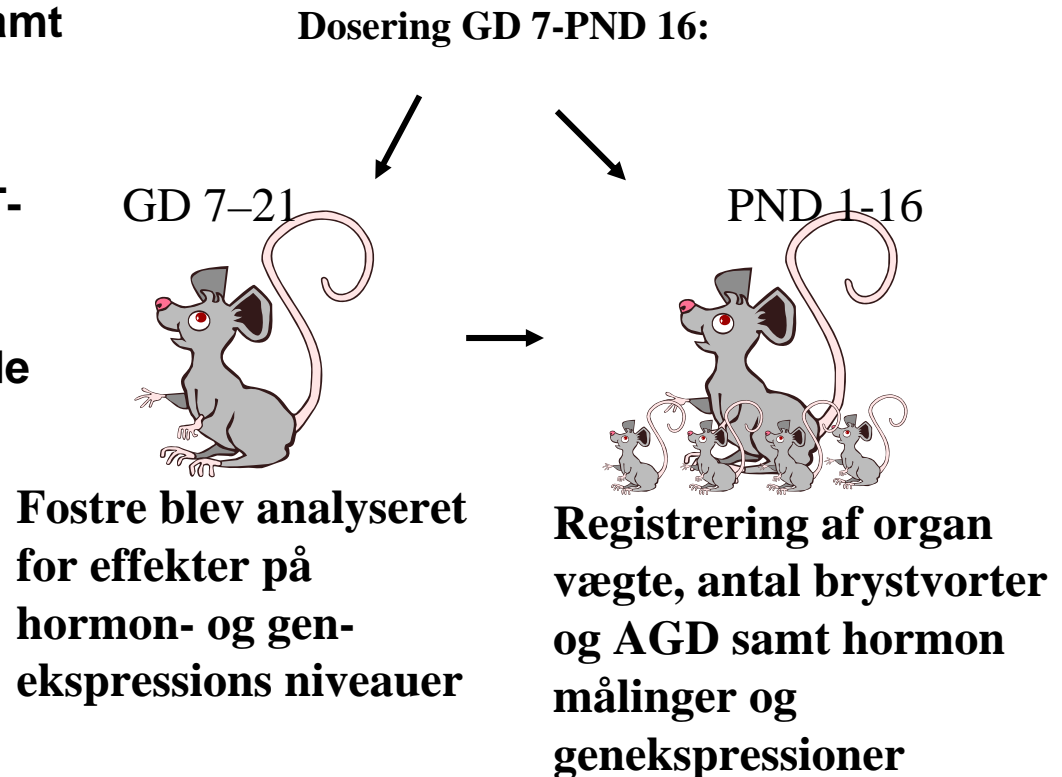
In Vitro assays

- Antiandrogen testning – AR
- Steroidsyntese assay - H295R
- Østrogen/antiøstrogen testning samt Aromatase hæmning – MCF-7
- Effekter på thyroidea hormoner - T-Screen
- Ah Receptor assay – dioxin lignende



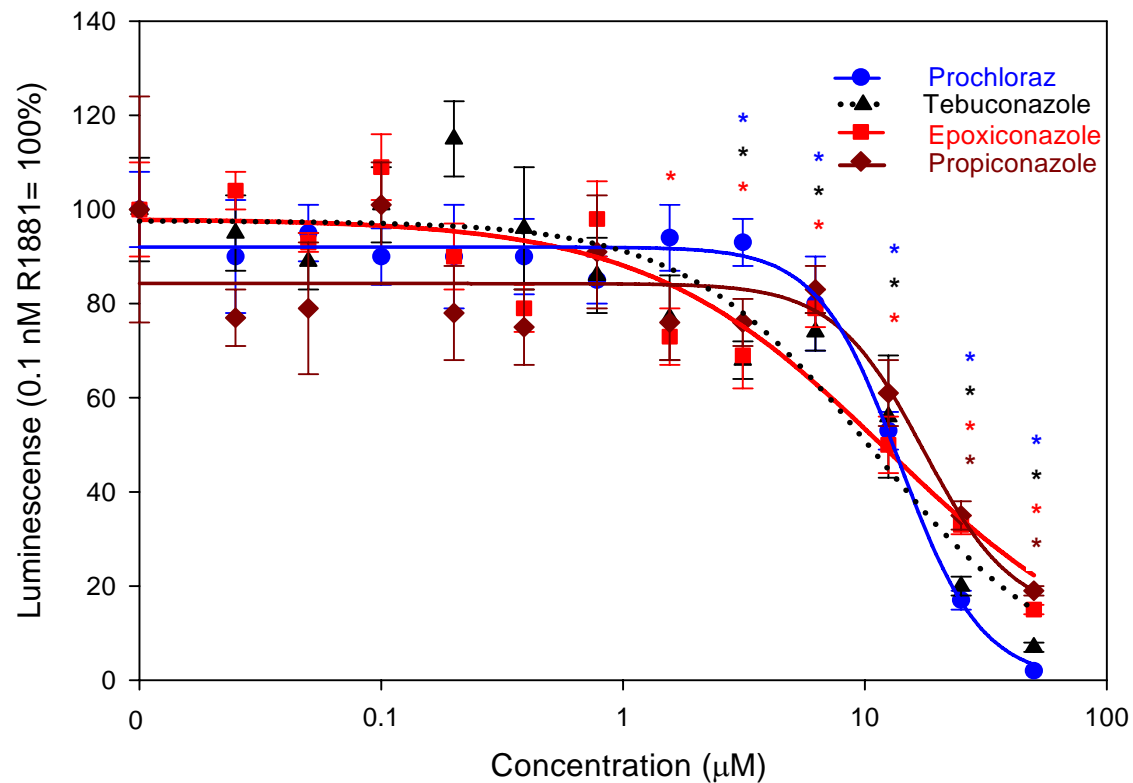
In Vivo undersøgelser

- *In utero* og perinatal eksponering:



Resultater *in vitro*

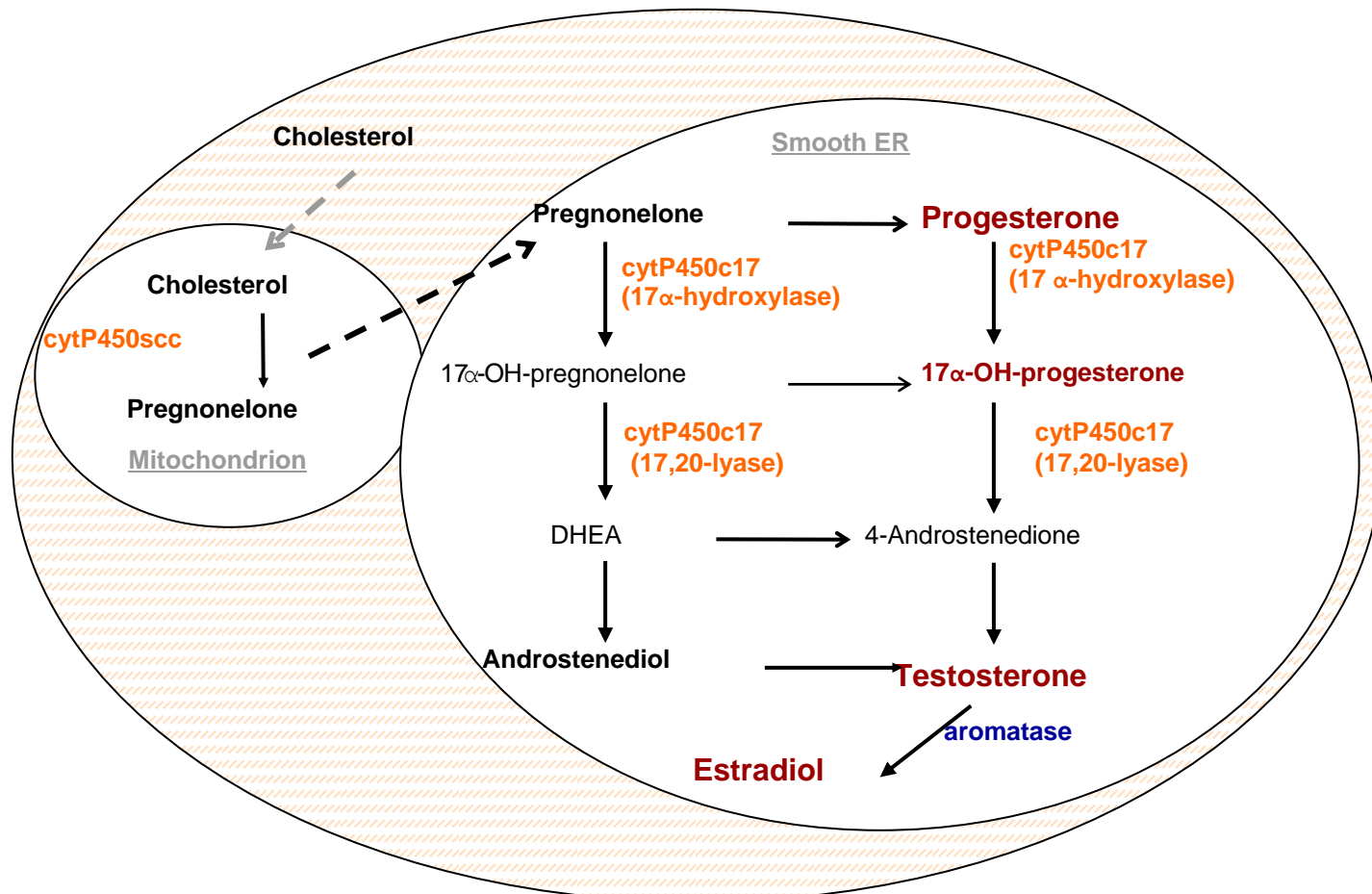
Androgen receptor antagonisme *in vitro*



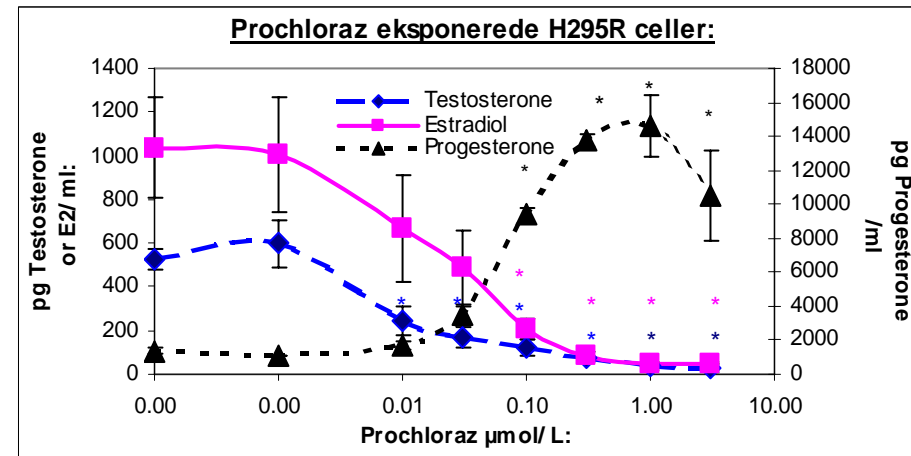
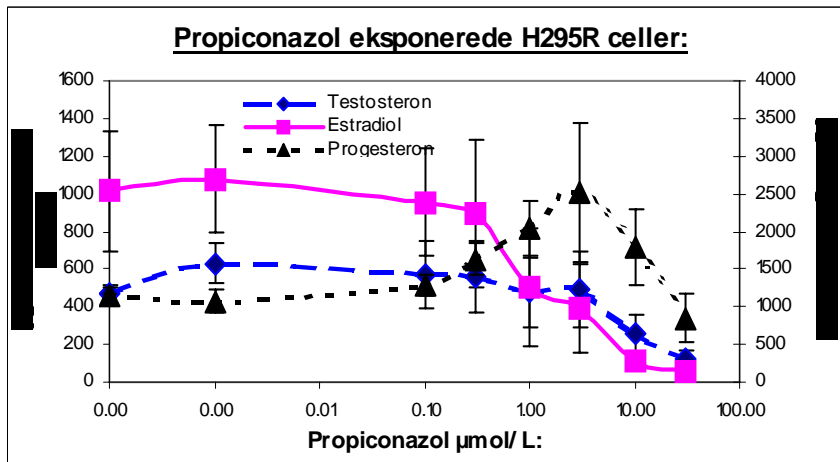
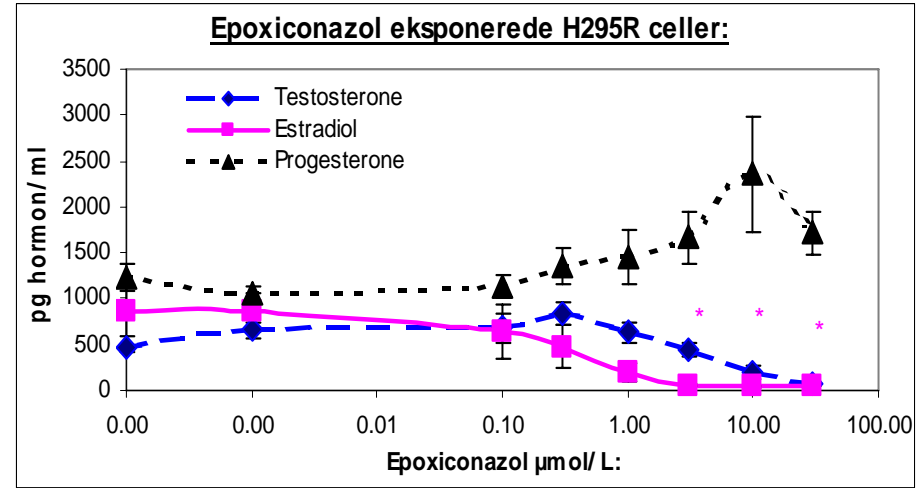
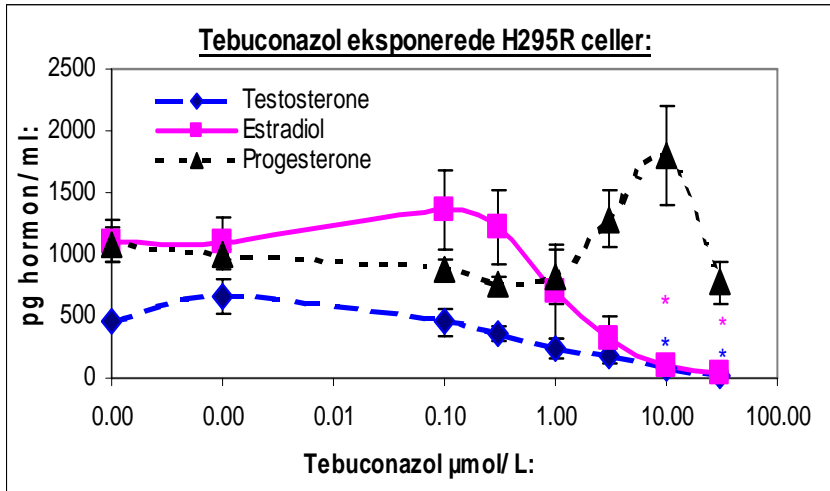
Steroidsynthese assay

Human corticocarcinoma H295R celle linie:

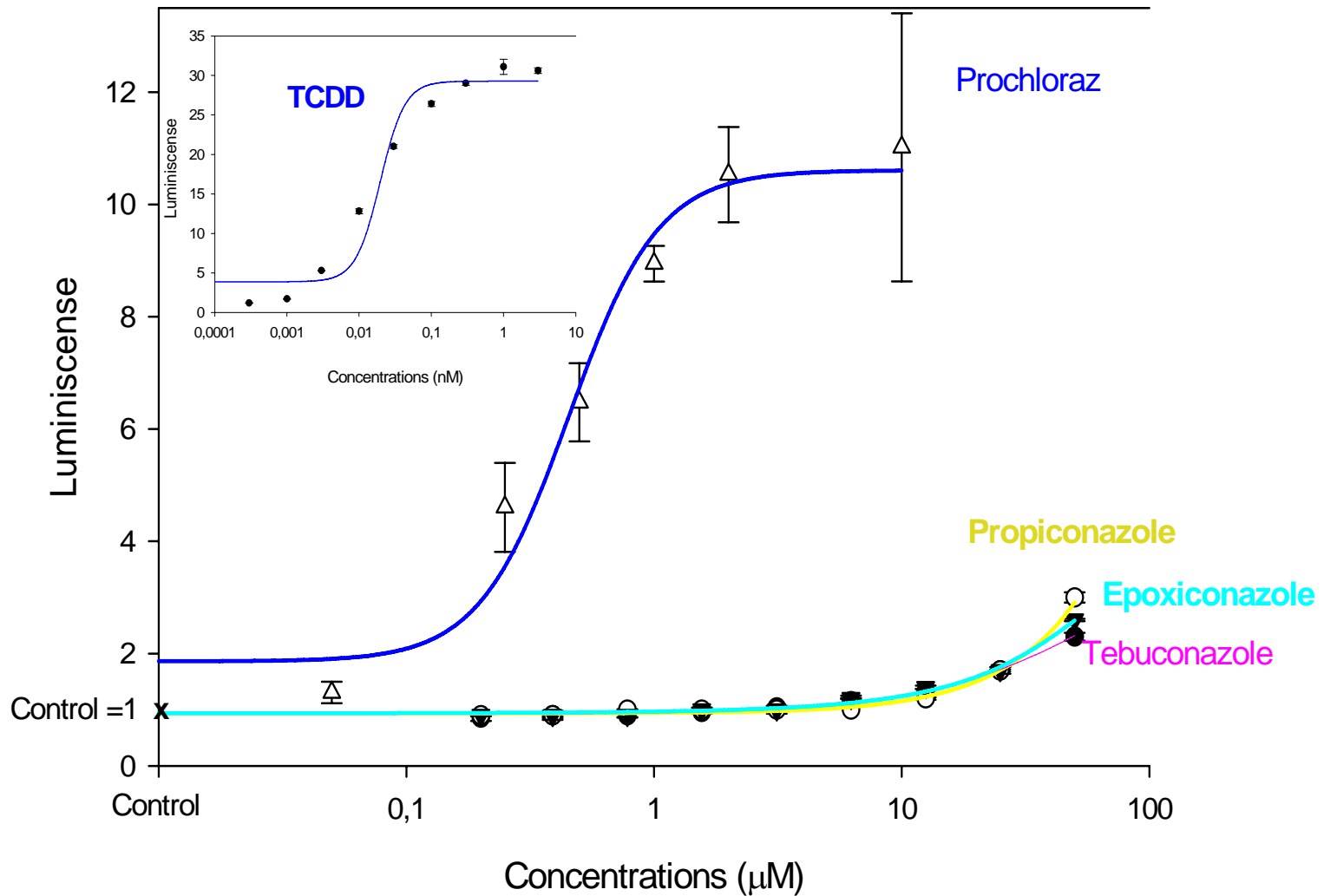
- Udtrykker alle nøgle enzymer i steroidsyntesen
- Kan producere kønshormoner



Steroid synthesis assay – H295R cells



Ah receptor agonism in vitro



Opsummering – *in vitro*

	Prochloraz	Tebuconazol	Epoxiconazol	Propiconazol
Androgen receptor	↓	↓	↓	↓
Østrogen receptor	↓	↓	↓	↓
Aromatase aktivitet	↓	↓	↓	↓
Steroid syntese				
Testosteron	↓	↓	↓	↓
Østradiol	↓	↓	↓	↓
Progesteron	↑	↑	↑	↑
T-screen	↔	(↓)	↔	↔
Ah-receptor	↑ ↑	↑	↑	↑

Alle fire azol-fungicider har stort set samme virkningsprofil *in vitro*
 Men prochloraz virker kraftigere

Forsøgsdesign

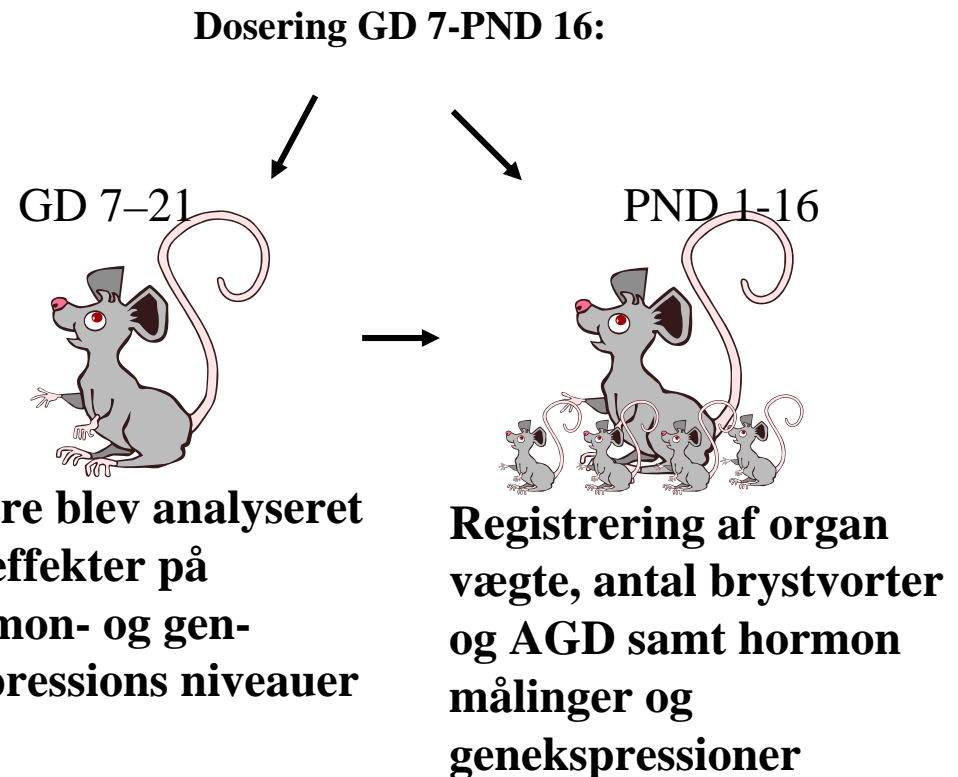
In Vitro assays

- Antiandrogen testning – AR
- Steroidsyntese assay - H295R
- Østrogen/antiøstrogen testning samt Aromatase hæmning – MCF-7
- Effekter på thyroidea hormoner - T-Screen
- Ah Receptor assay – dioxin lignende



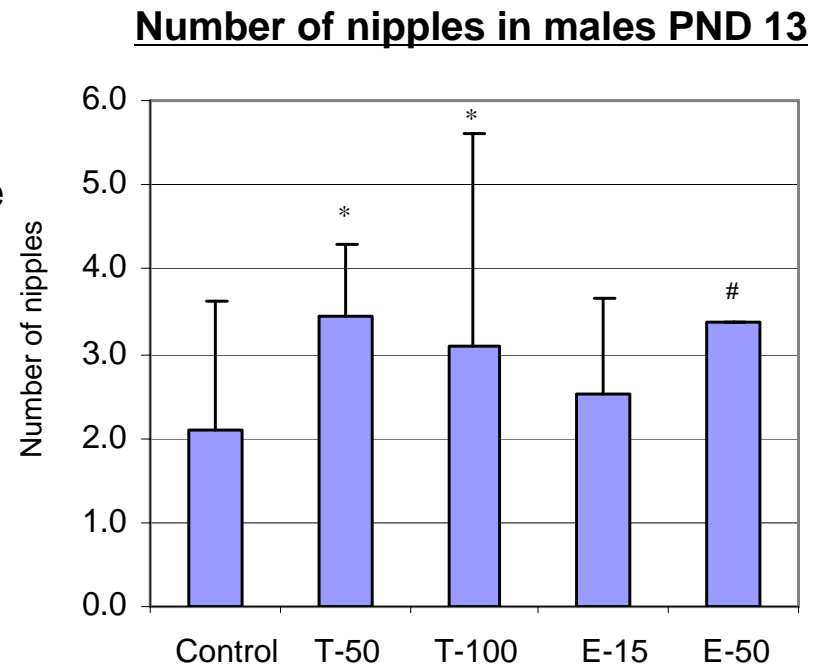
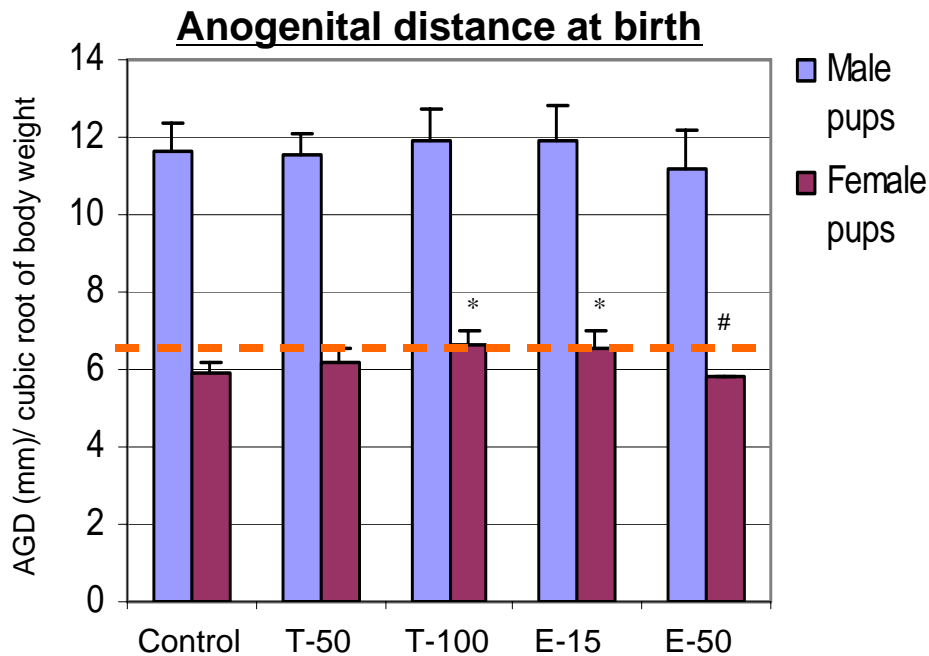
In Vivo undersøgelser

- *In utero* og perinatal eksponering:



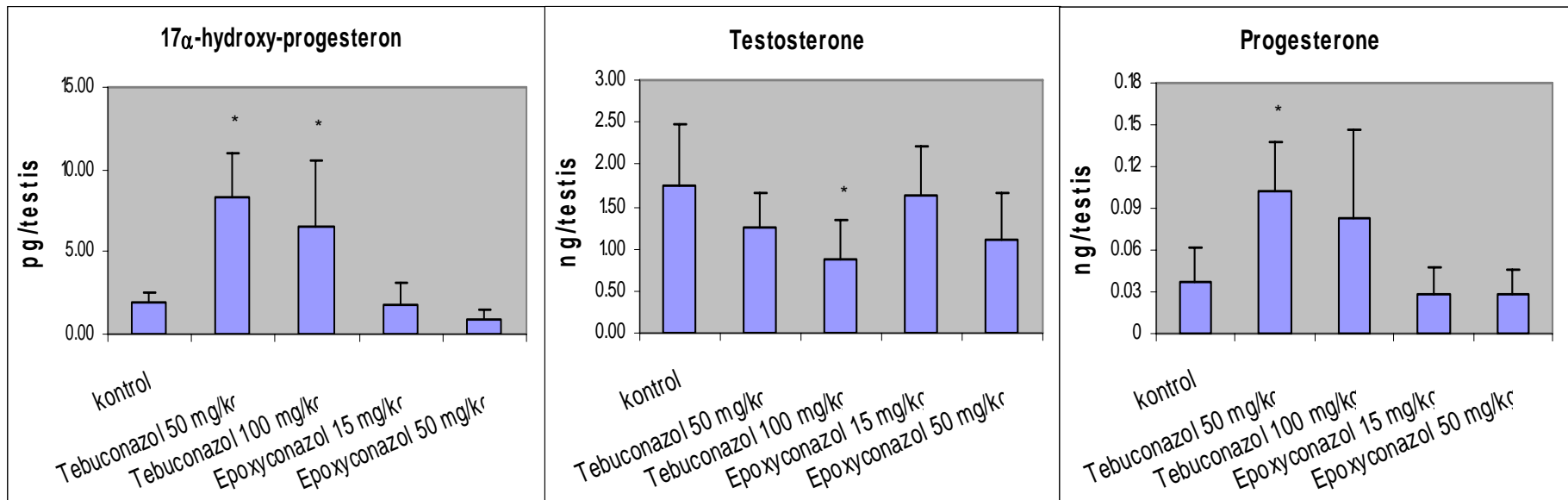
Effekter hos afkommet

	Kontrol	Tebuconazole 50 mg/kg	Tebuconazole 100 mg/kg	Epoxiconazole 15 mg/kg	Epoxiconazole 50 mg/kg
Levende unger ved fødsel	10.92 ± 1.7	10.67 ± 3.7	8.38 ± 3.8	9.80 ± 4.0	4.33 ± 5.9 *
Fødselsvægt (g)	5.53 ± 0.3	5.64 ± 0.5	5.63 ± 0.8	6.21 ± 0.6 *	6.36 ± 0.3



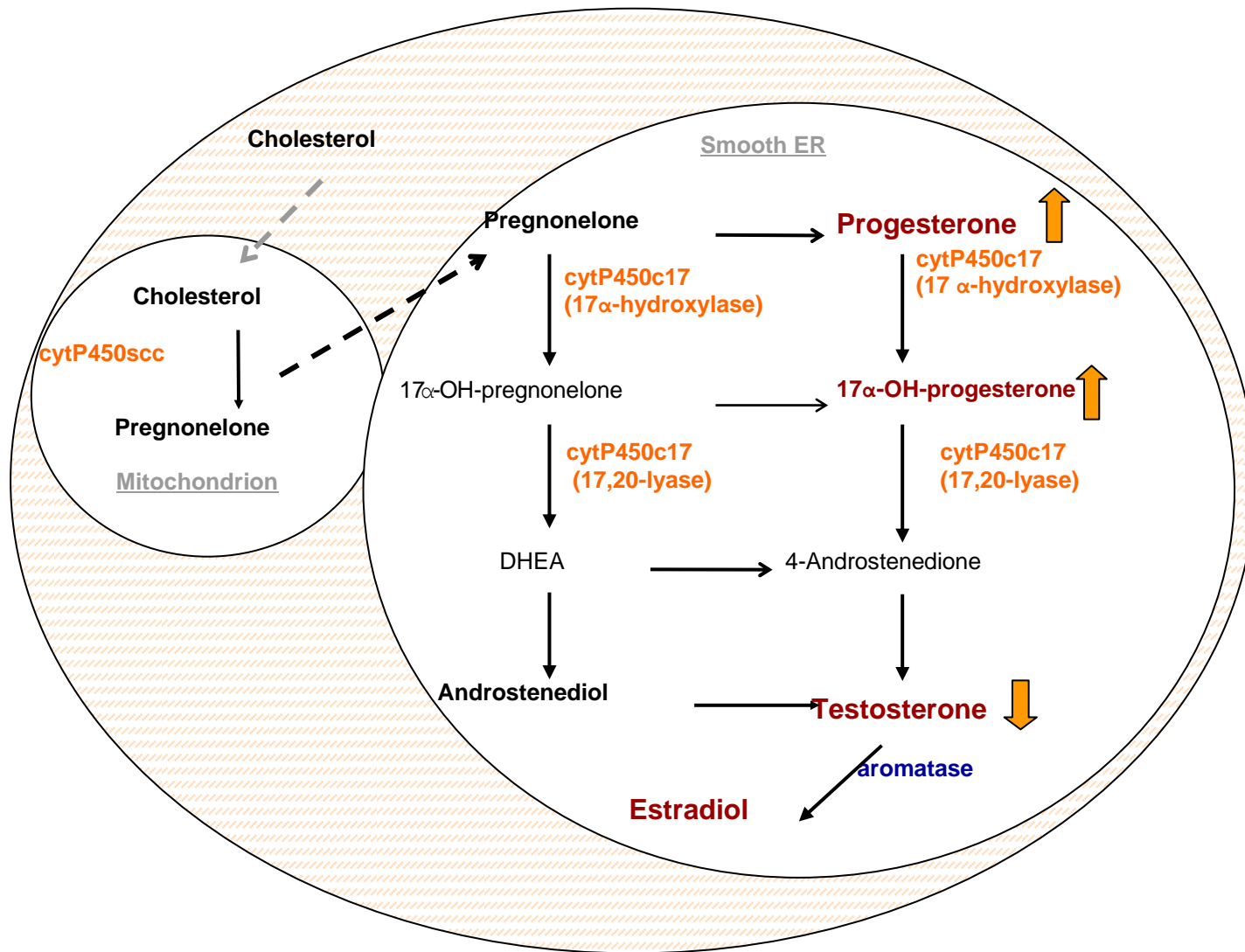
Tidligere fundet at prochloraz formindskede AGD hos hanner og øgede den hos hunner samt at hannerne fik flere brystvorter.

Hormonniveauer i afkommets testikler



Steroidsyntesen

Effekter af tebuconazole



In vivo resultater – overblik

	Prochloraz	Tebuconazole	Epoxiconazole
AGD female pups	↑	↑	↑
AGD male pups	↓	↔	↔
Nipples male pups	↑	↑	↔
Testosterone male pups	↓	↓	↔
Progesterone male pups	↑	↑	↔
Testosterone - mothers	n.i.	↔	↑
Progesterone - mothers	n.i.	↑	↑
Gestational length	↑	↑	↑
% Post implantation loss	↔	↑	↑
% Perinatal loss	↔	↑	↑

Konklusion

- Resultaterne tyder på at hormonforstyrrende egenskaber er et fællestræk for azol-fungicider -
- selvom profil og potens kan være forskellig
- Påvirkning af steroidhormonsyntesen synes at være hovedmekanismen bag de hormonforstyrrende egenskaber

Fremtiden

- Er der kombinations-effekter?
- Kan de forudsiges?
- Samspil mellem hormonsystemer
 - Cortisol, insulin, T4 og flere andre

Vi er en stor gruppe på Fødevarinstituttet

- Ulla Hass
- Camilla Taxvig
- Stine Metzdorff
- Mia Birkhøj
- Sofie Christiansen
- Marta Axelstad
- Julie Boberg
- Maria Kiærsgaard
- Birgitte Plesning
- Dorte Hansen
- Morten Andreassen
- Heidi Letting
- Lillian Sztuk
- Ulla Barouda
- Vibeke Kjær
- Karen Roswall
- Bo Herbst
- **Samt SDU samarbejdspartnere:**
 - Helle Raun Andersen
 - Mia Birkhøj Kjærstad

Tak for jeres opmærksomhed