

Mekanismer for hormonforstyrrende effekter

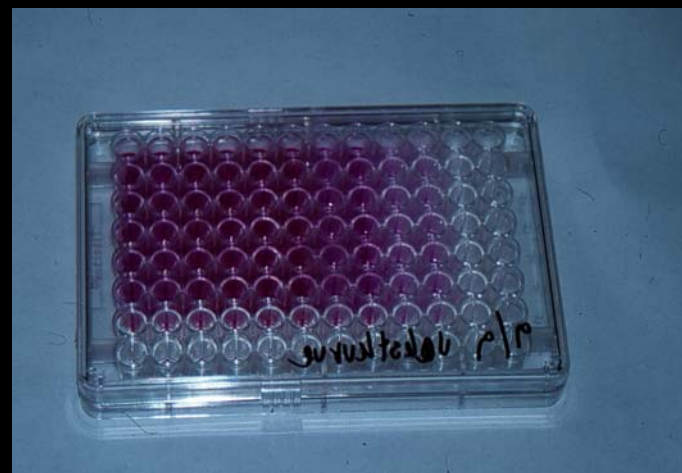
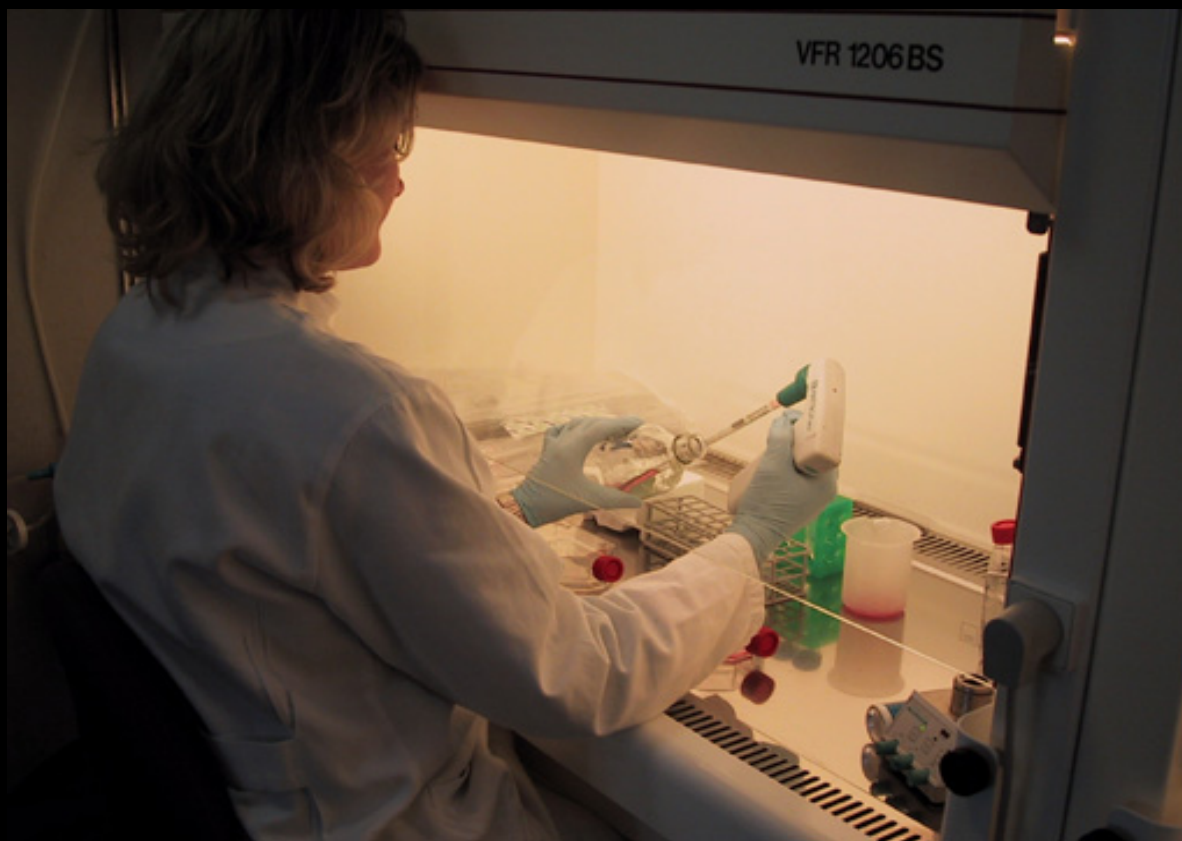
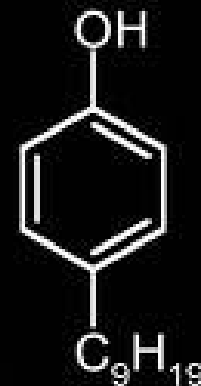


Rie Vinggaard, Danmarks Fødevareforskning
Fra nytår: Fødevareinstituttet ved DTU

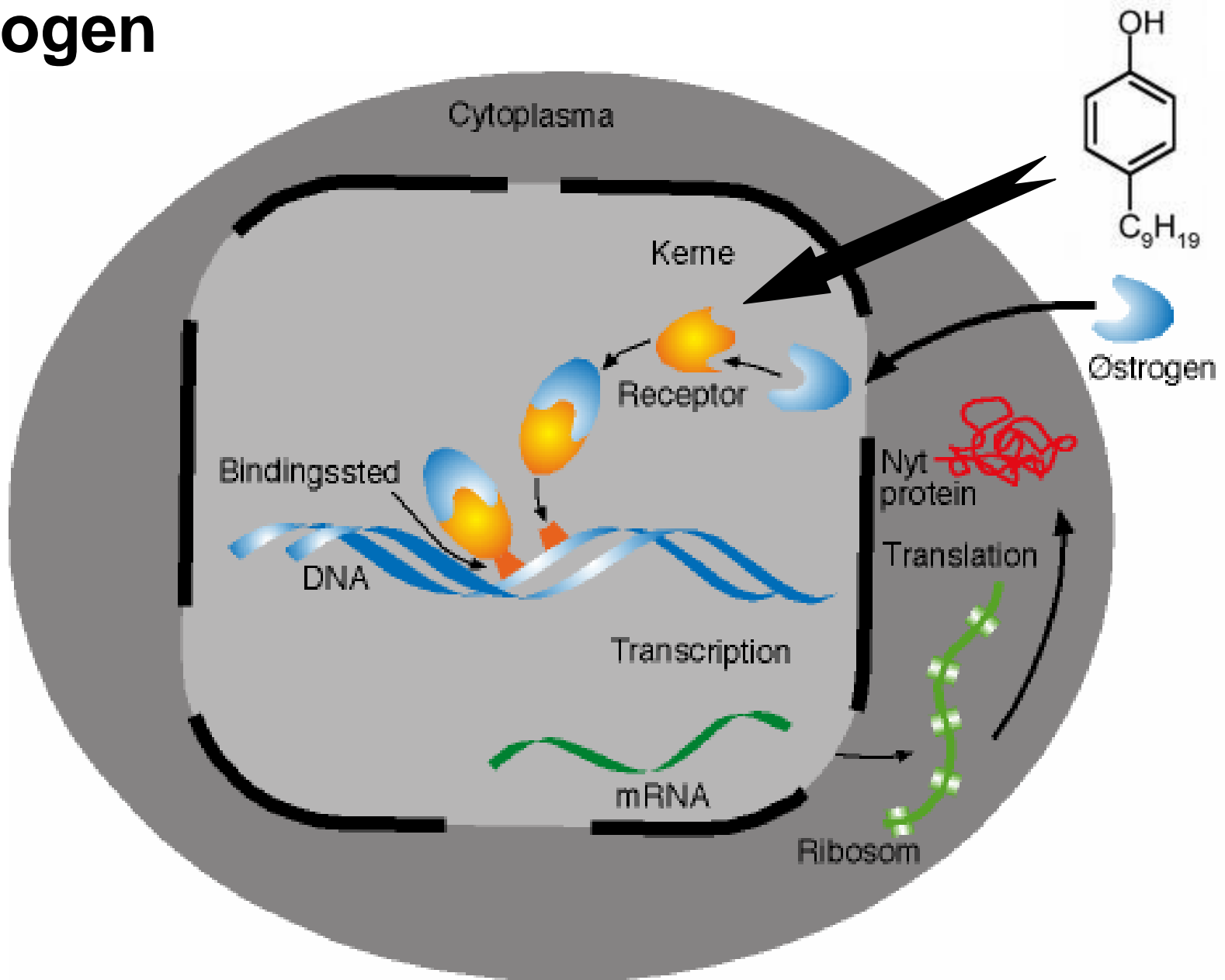
National Workshop 7. Dec 2006, Den sorte Diamant

Det hele begyndte i Boston i 1989.....

Nonylphenol



Humane brystkræftceller er afhængige af østrogen



Hvordan virker de hormonforstyrrende stoffer?

- Efterligne naturlige hormoners virkning
- Blokere naturlige hormoners virkning
- Påvirke kroppens omsætning af naturlige hormoner
- Påvirke syntesen af naturlige hormoner
- Påvirke transporten af naturlige hormoner

Fostertilværelsen er den kritiske periode

Testosteron i hanner

Antiandrogener



Foster

Fødsel

Unge

Pubertet

Voksen

Ikke-kønsdifferentieret foster

Testikel dannelse

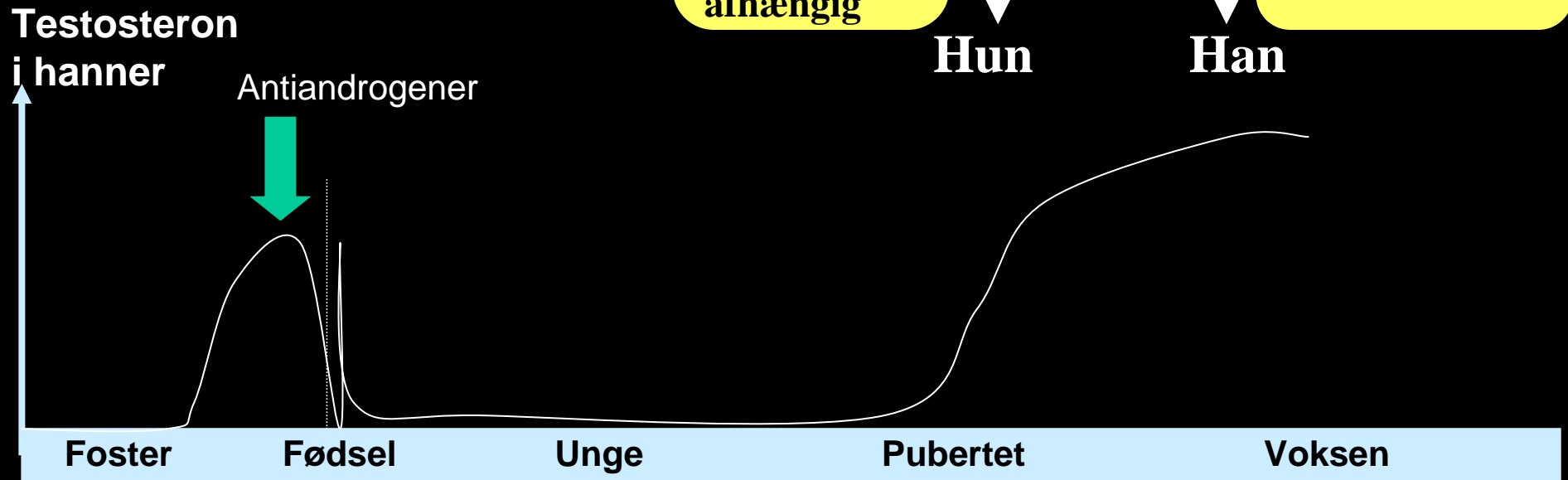
Hormon

Hunlig udvikling hovedsageligt ikke-hormonafhængig

Hun

Hanlig udvikling er totalt hormonafhængig

Han



Antiandrogens virkningsmekanismer

Chemical	AR effekt	Føtal T syntese	InsI3 niveau	AGD effekt	Hypospadi	Kryptorkisme
Vinclozolin	↓	-	-	↓	+++	++
Procymidon	↓	-	-	↓	+++	+
p,p'-DDE	↓	?	?	↓	+	-
Linuron	↓	↓	-	↓	+	-
Prochloraz	↓	↓	-	↓	+++	-
DEHP	-	↓	↓	↓	++	+++
BBP	-	↓	↓	↓	++	+++
DBP	-	↓	↓	↓	+	+

Ref: Modificeret fra Gray et al.(2006) Int.J.Androl. 29,96-104

Ny viden om hormonforstyrrende stoffers mekanismer indenfor de seneste 10 år

- Ny viden om basal endokrinologi i mennesker
- Effekter på andre hormonsystemer (thyroid) og andre målorganer (hjernen)
- Nye virkningsmåder (hæmning af kønshormonsyntese og metabolisme)
- Kemikalier med multiple virkningsmekanismer

Hvilke kemikalier og eksponeringsveje?



kost



Dioxiner, PCB'er, PAH'er, ftalater, pesticider, plastadditiver

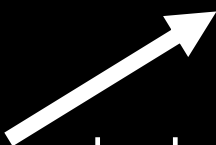
indånding



Ftalater, bromerede flammehæmmere



hud



Parabener



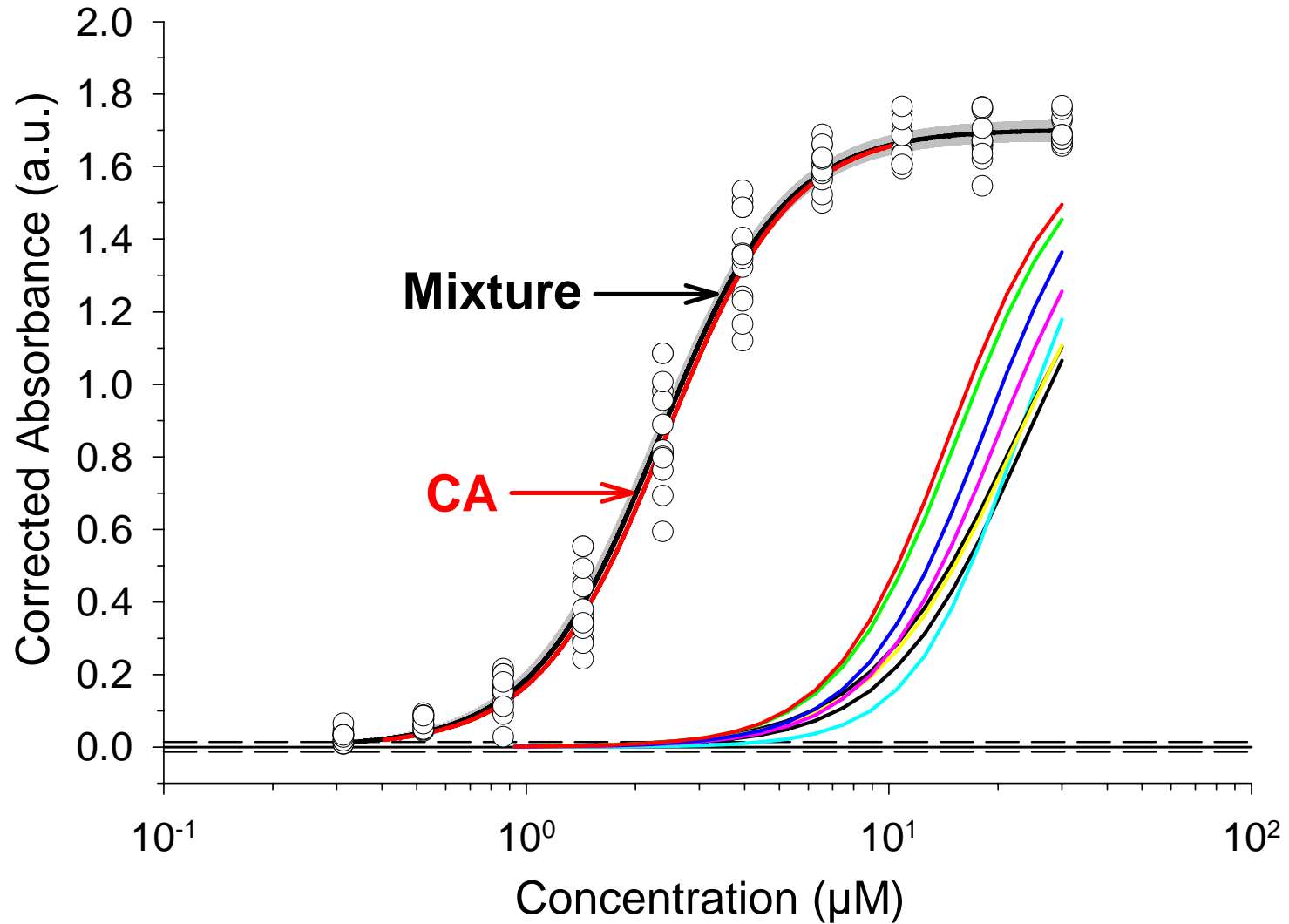
Ny viden om cocktail-effekter indenfor de seneste 10 år

Samspilseffekter af stoffer med samme
virkningsmekanisme for:

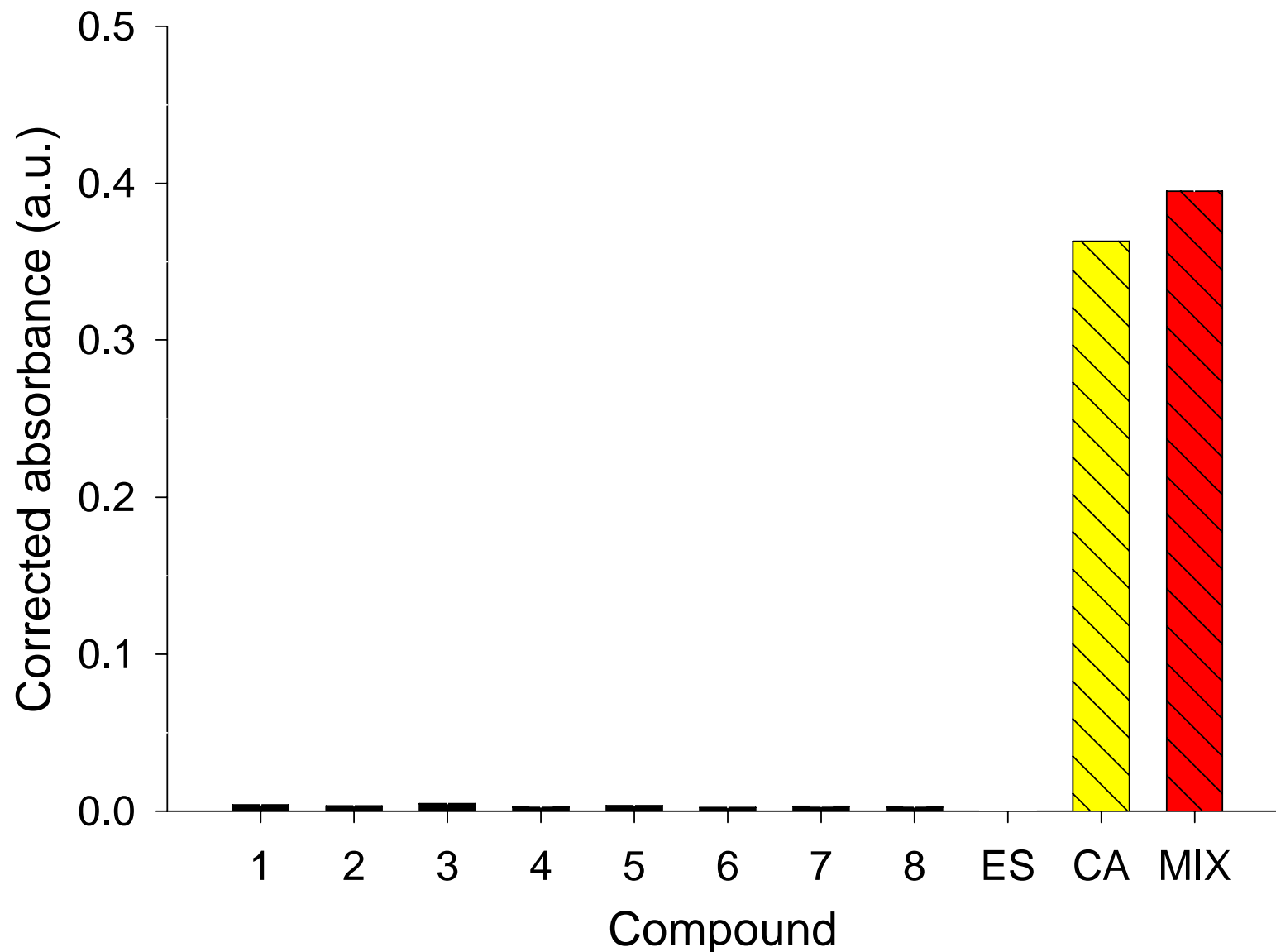
- Østrogen aktivitet in vitro og i korttids-test in vivo
- Antiandrogen aktivitet in vitro og in vivo
- Thyroid-forstyrrende effekt i kort-tids test in vivo

**Viden om modeller til prædiktion af
samspilseffekter**

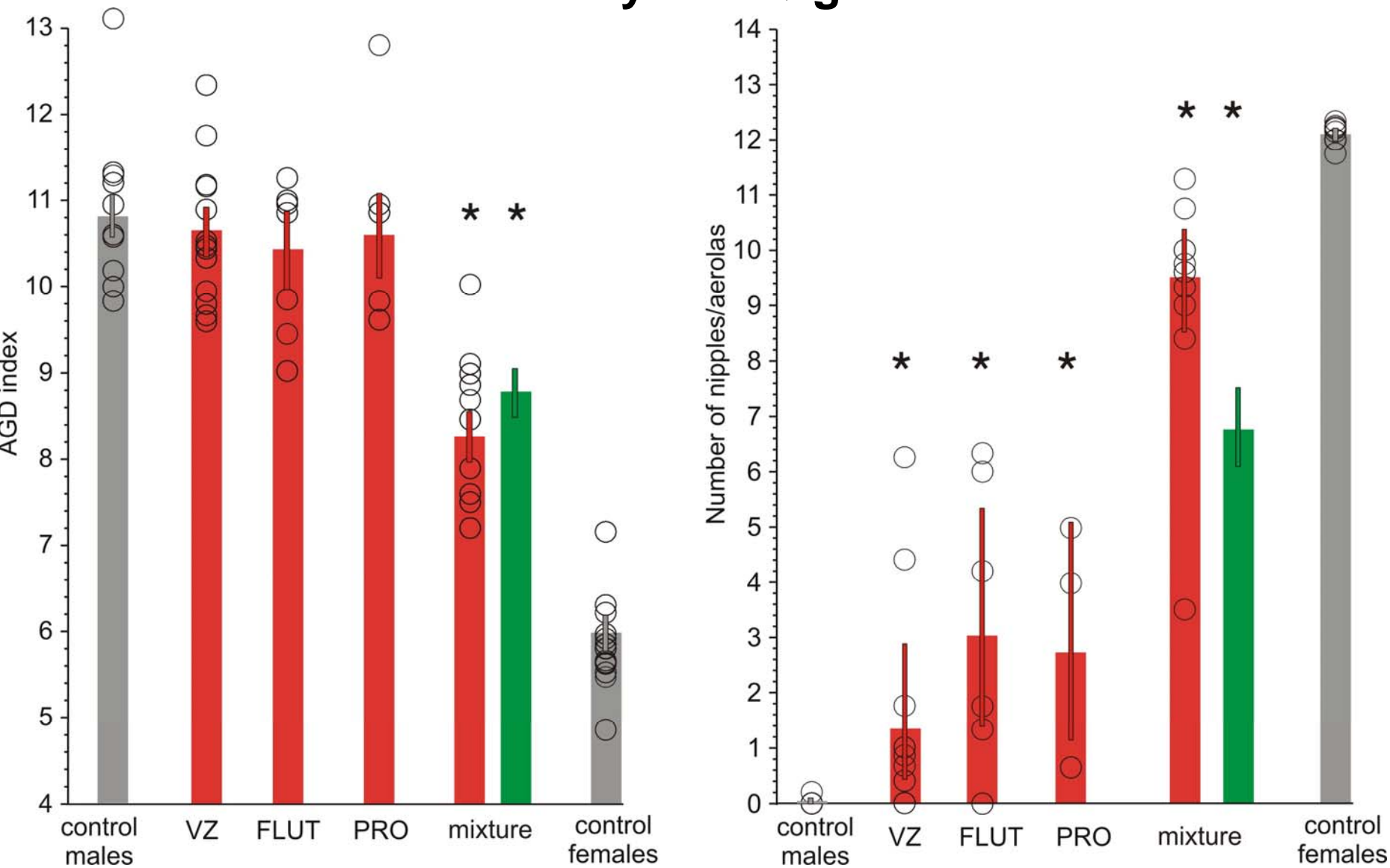
Teoretisk model kan prædiktere samspilseffekten af 8 østrogene kemikalier



'Something from nothing' – østrogen aktivitet af blandingen, men ikke af enkeltstofferne



'Something from nothing' ses også i komplicerede dyreforsøg



Ref: Hass et al. Environ Health Perspect, in press

Forskningsprioriteter vedrørende mekanismer

- Undersøge samspilseffekten mellem hormonforstyrrende stoffer med forskellig virkningsmekanisme
- Afklare om meget lave doser af hormonforstyrrende stoffer forårsager skadelige effekter
- Fokuserer på nye målorganer og virkningsmåder af hormonforstyrrende stoffer
- Identificere nye cellulære og molekylære virkningsmekanismer af hormonforstyrrende stoffer (f.eks. epigenetik)

1. Vigtigste spørgsmål for 10 år siden?

Forårsager østrogene stoffer reproduktionsskader i mænd?

2. Kom det til at passe?

Hypotesen holder stik, men har vist sig at være for snæver. Fokus på andre mekanismer f.eks. den antiandrogene

3. Vigtigste prioritet for fremtiden?

Undersøge cocktaileffekter og lav dosis effekter

4. Konsekvens at undlade?

'Kemisk blindflyvning' vi ikke kan overskue konsekvenserne af

Tak for opmærksomheden!

Per 1. Januar 2007:

Fødevareinstituttet

DTU

Mail: amv.food.dtu.dk