

DTU

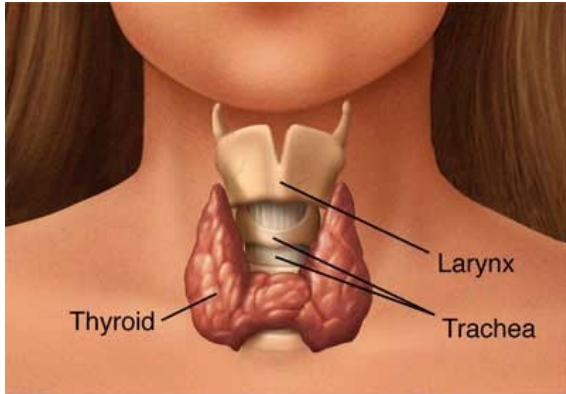


Hormonforstyrrende stoffers effekt på hjernens udvikling - søgen efter sensitive markører

Marta Axelstad

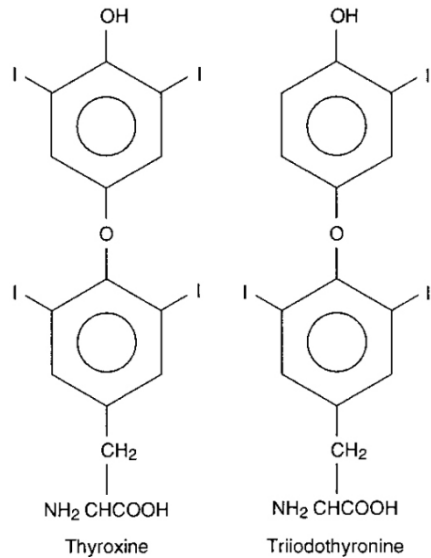
Forskningsgruppen for Molekylær- og Reproductionstoksikologi

Skjoldbruskkirtel (thyreoida) hormoner



T_3 – Triiodothyronine

T_4 – Thyroxine



Regulering af stofskiftet

Vigtige for hjernens udvikling

Under hjerneudviklingen

Nødvendige for nervecelle migration, prolifération & modning
Foster afhængig af moderens thyreoidea hormoner

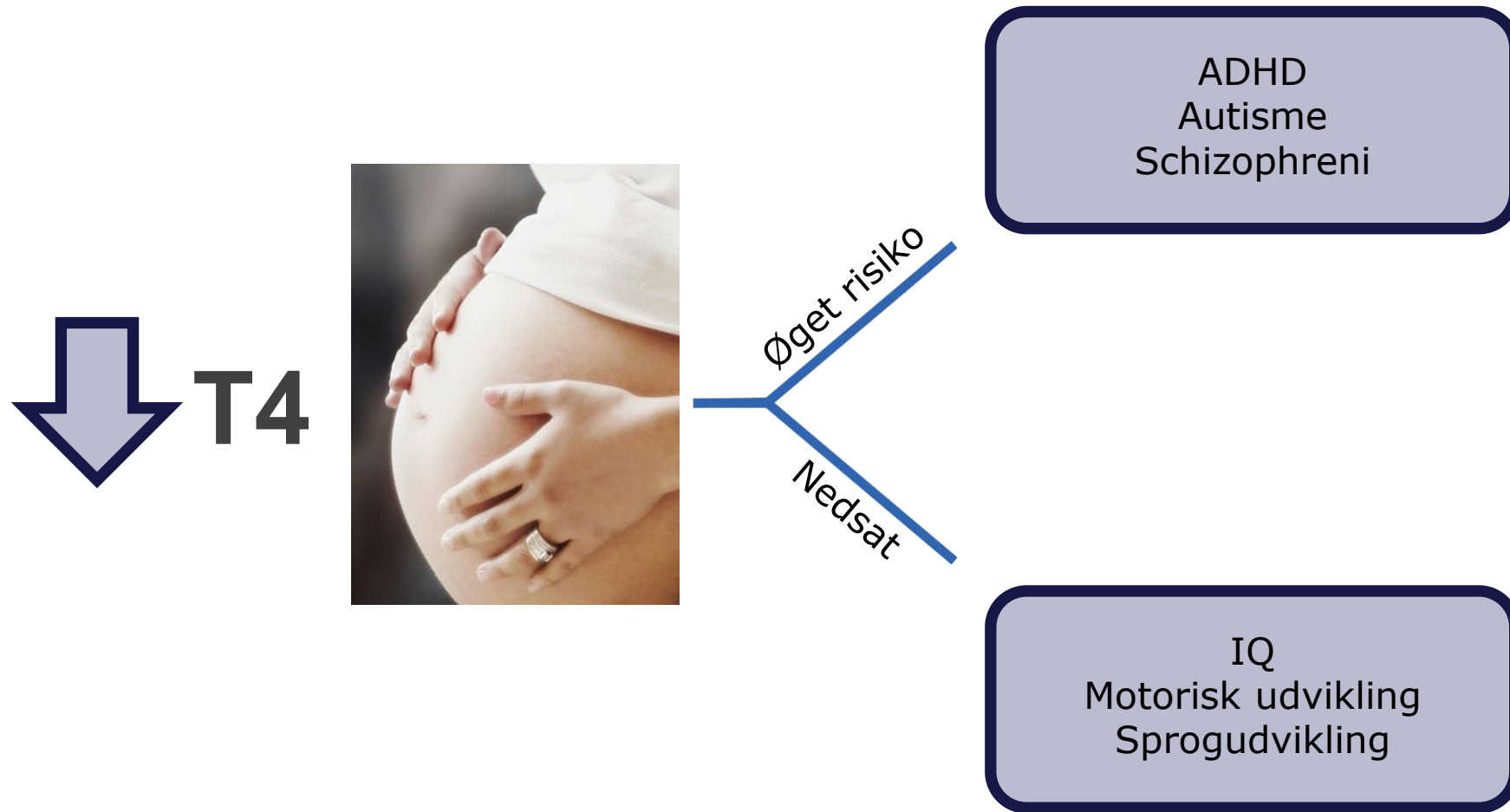
Thyreoideahormon mangel



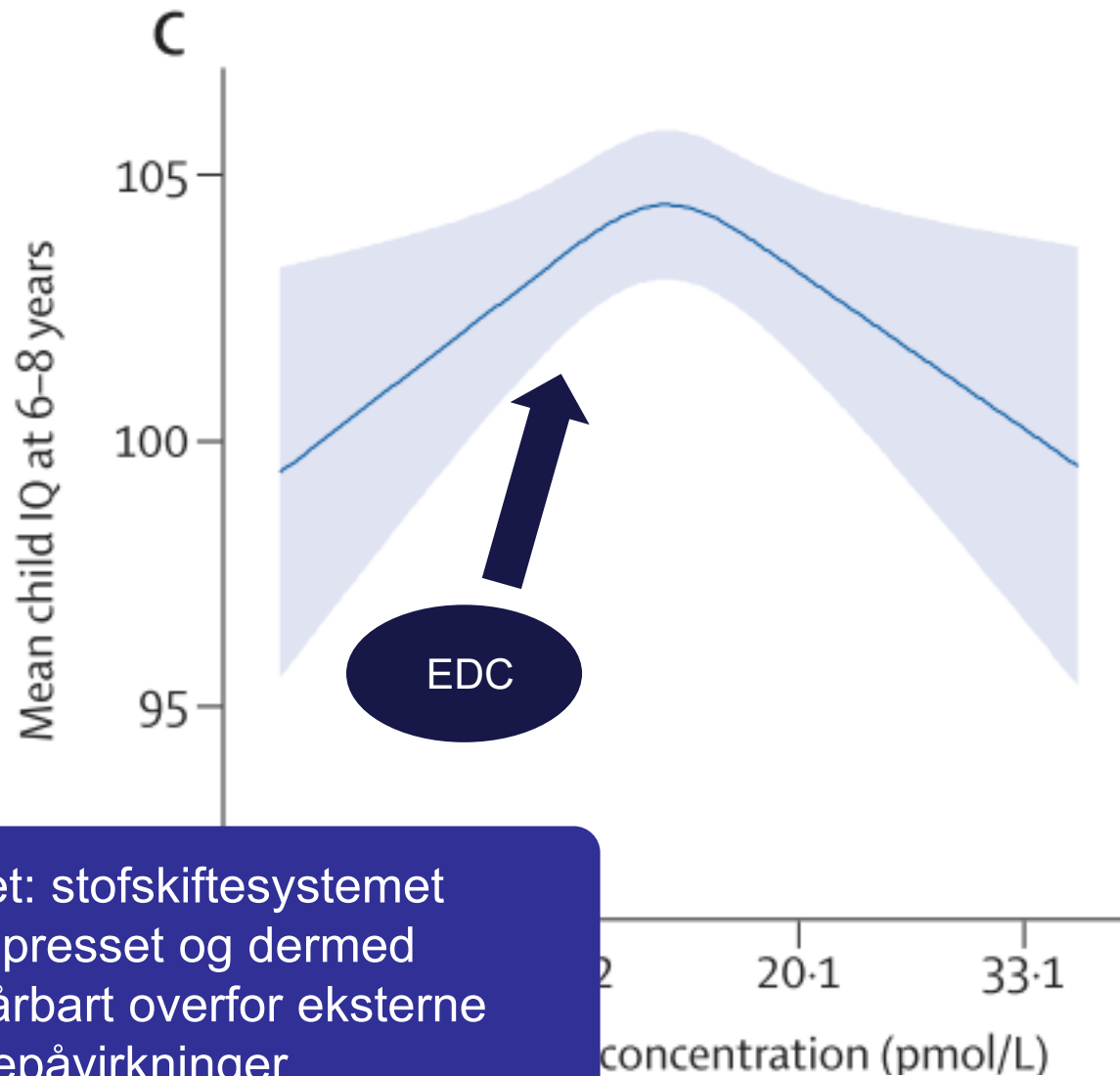
Alvorlig (cretinisme):
forsinket udvikling,
dværgvækst, høretab,
mental retardering



Mangel på stofskiftehormoner under udviklingen



Dosis-respons for børns IQ-effekter ift. moderes T4

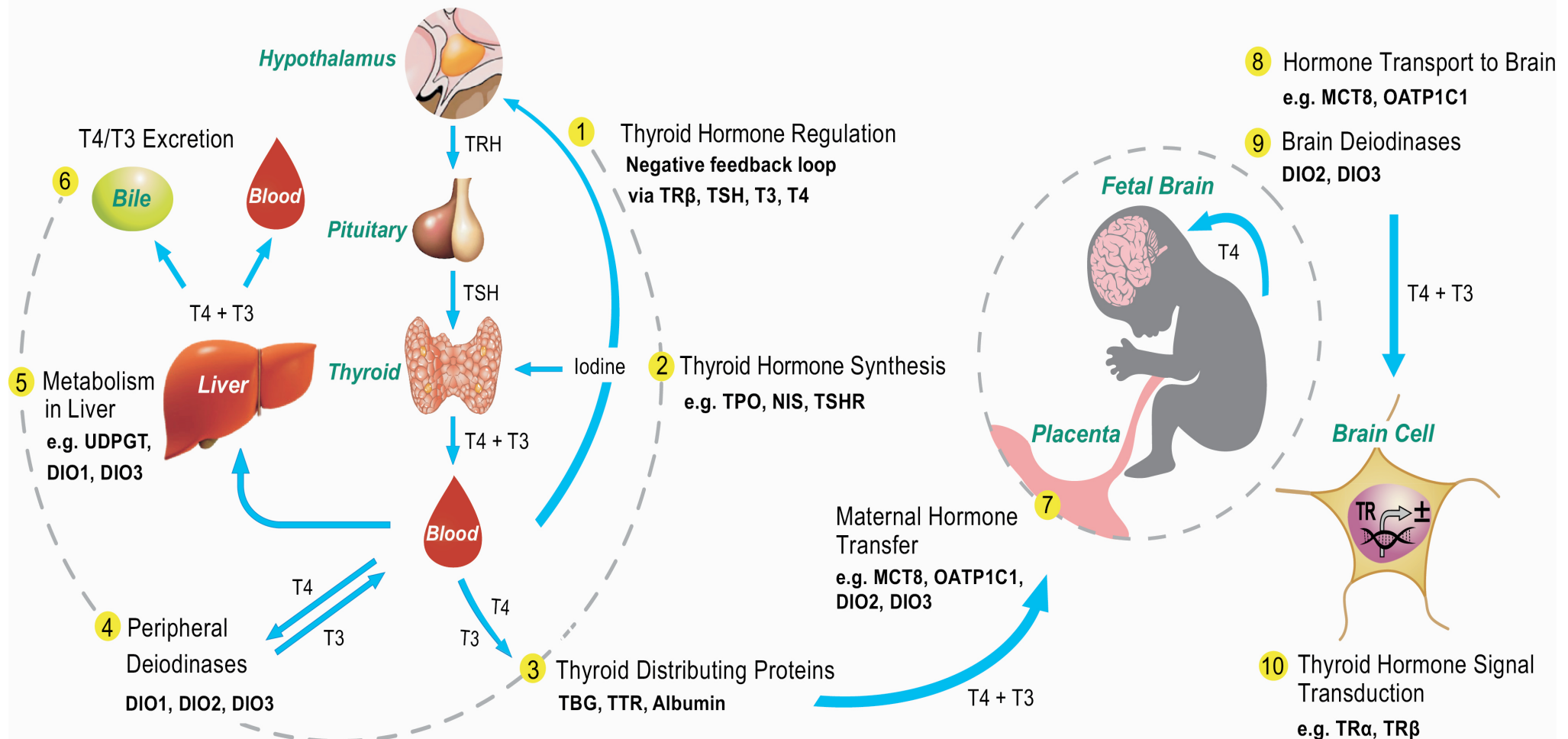


Lignende dosis-respons findes også
schizofreni og ADHD

Udfordring: T4 konc. er variable
imellem hospitaler, tidspunkt i
graviditet, befolkninger,
sygdomstatus og iodstatus

Graviditet: stofskiftesystemet
allerede presset og dermed
ekstra sårbart overfor eksterne
kemikaliepåvirkninger

Sites of Interference for Thyroid Disrupting Chemicals



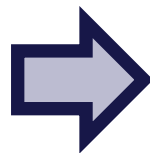
Serum T_4 niveauer bruges som bio-markør for thyreoideafunktion

Gilbert, O'Shaughnessy & Axelstad 2020

Regulering af thyreoideaforstyrrende stoffer



Skadelig effekt
WHO & EFSA/ECHA



Undersøges primært for effekter på skjoldbruskkirtlen – men vi er MEST bekymrede for hjernens udvikling

Testkrav: hjernevægt, morphometri, adfærd

Hverken sensitive eller specifikke ift. TH forstyrrelser

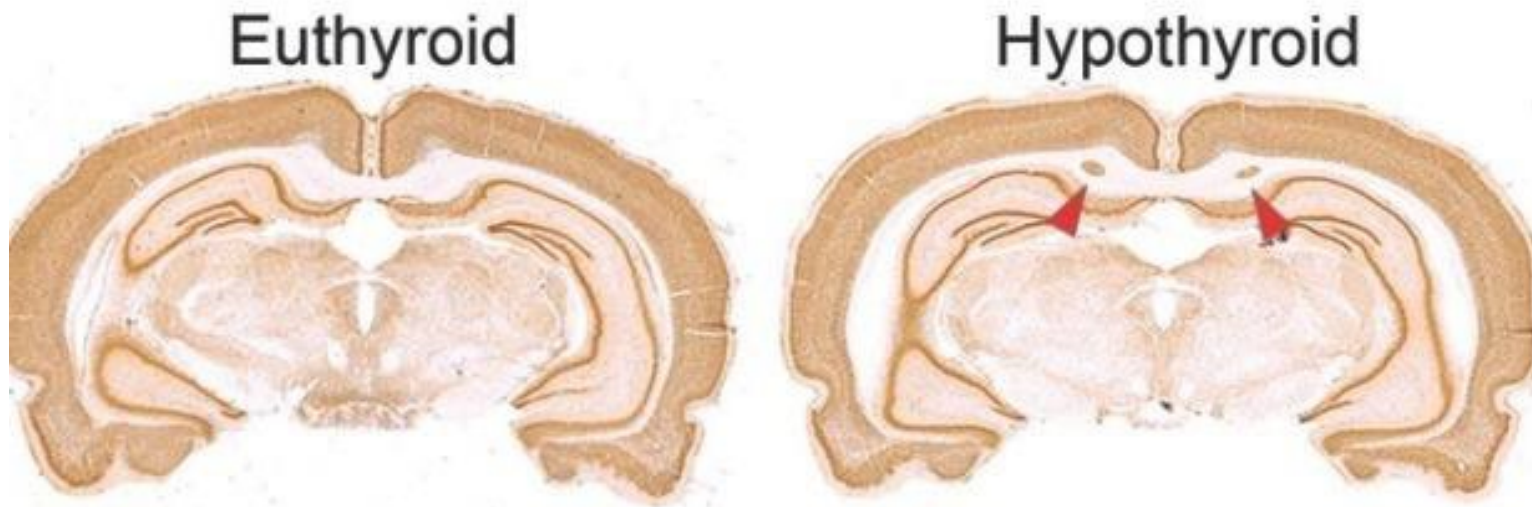
Optimal markør for TH-medieret skadelig effekt

- Specifik ift. TH forstyrrelser
- Dosis-afhængig
- Sensitiv: fanger effekter efter T4 reduktioner (mødre/foster/unger) på 20-50%
- Praktisk at implementere på CRO'er og ikke for krævende (ift. udstyr/ekspertise)



Mange ønsker – men mindre kan også gøre det

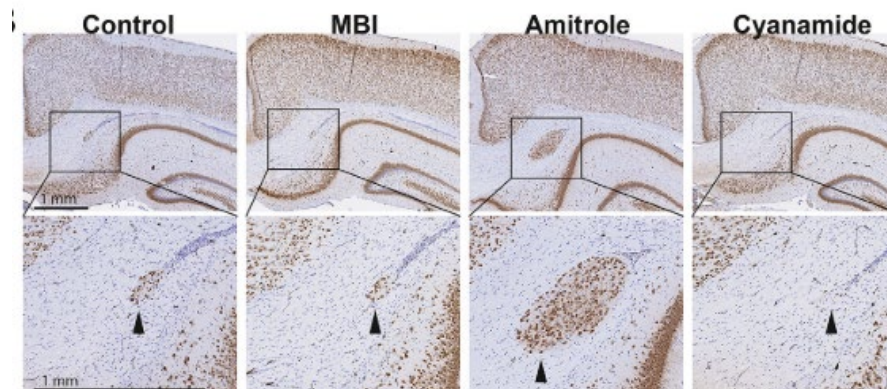
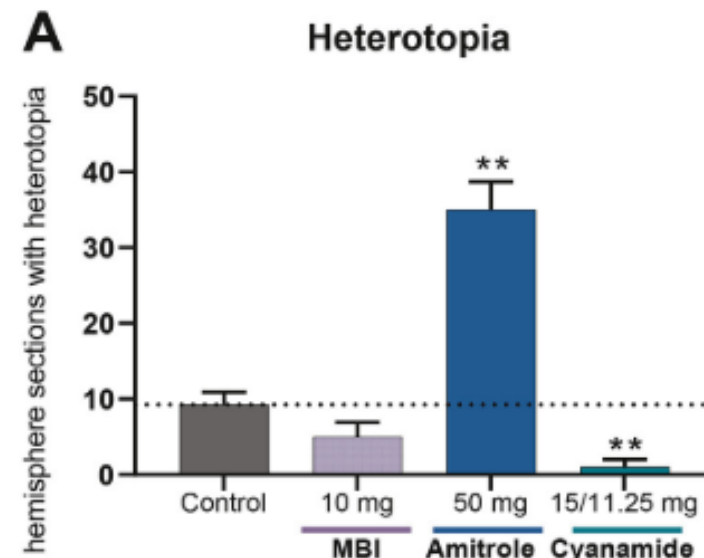
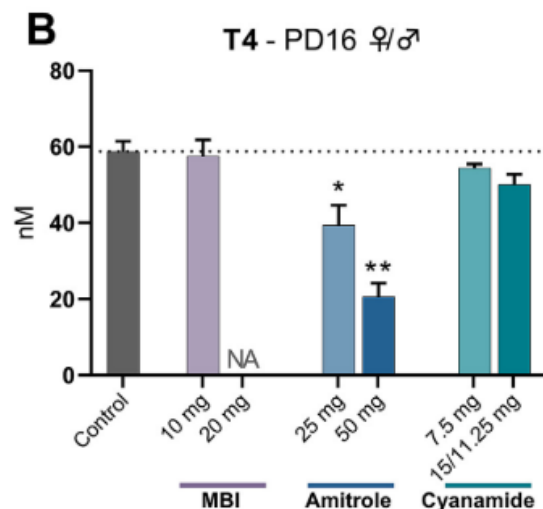
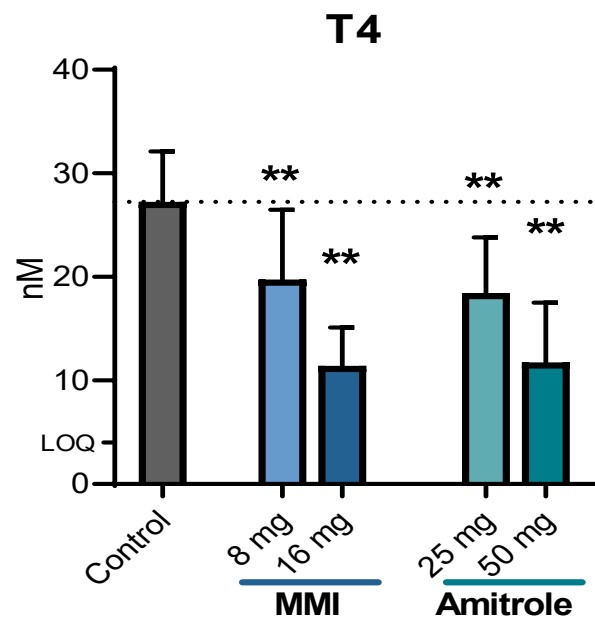
Mest lovende (opfylder to første): Heterotopi



Mary Gilbert
lab. - US EPA

- Specifik ? JA! ('rednings'-studier)
- Dosis-afhængig ? Ja - med PTU og lign. stoffer
- Sensitiv ? Det kommer vi tilbage til...
- Praktisk ? NEJ!

Andre TPO hæmmende stoffer



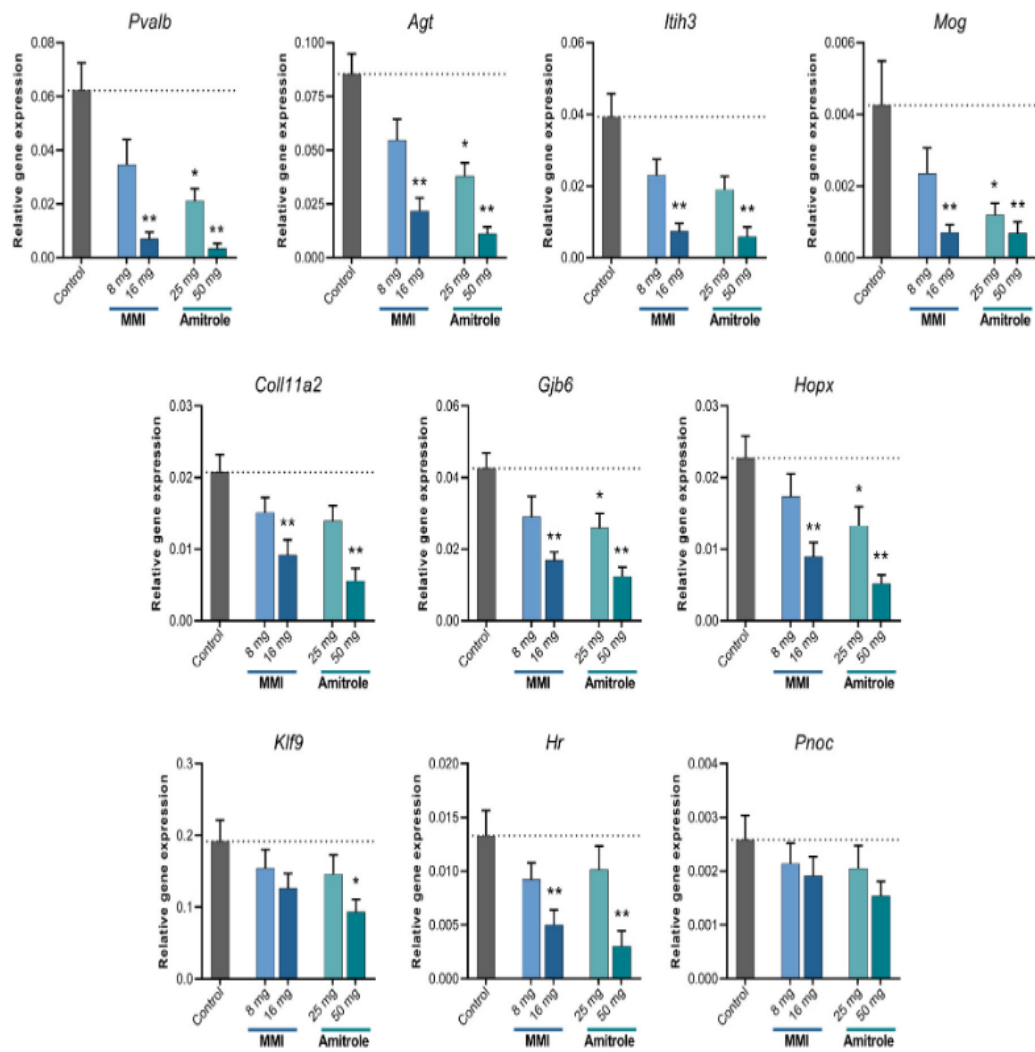
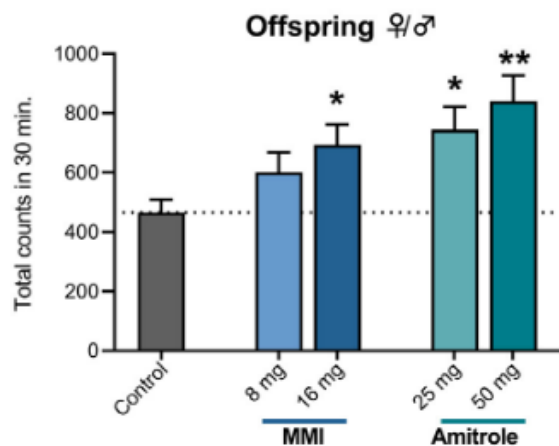
n = 4 litters per group

Andre effektmål ?

Genekspression i hjernen

Motorisk aktivitet

A Motor activity



Ramhøj et al., 2022, *Tox Lett*

Opsummering

- Alle de nye neurologiske effektmål var påvirket i højdosisdyr
- Næsten ingen signifikante effekter i “lavdosis-dyrene” (30-60% T4↓)
- Vi har endnu ikke identificeret et “sensitivt” TH-reguleret neurologisk effektmål – og er ved at erkende at det godt kan blive svært....
- Stor forskel på den humane evidens og hvad rottemodellen kan fortælle os ift. THs rolle under hjerneudviklingen



Problem ift. kemikaliereregulering ??

Dyrestudier laves for at beskytte mennesker...



VS



*Skrøbeligt
thyreoideahormon
system*

Rotter: finder først konsekvent effekter i hjernen ved T4 ↓ på 60-80%

Mennesker: selv små fT4 ↓ hos moderen er korreleret til IQ nedsættelser i børnene – skadeligt på populationsniveau!

Konklusioner

- Neurotoksiske stoffer bliver reguleret på baggrund af små IQ nedsættelser i mennesker (fx bly, kviksølv) – så det bliver taget alvorligt i andre sammenhænge!
 - Nuværende DNT effektmål i OECD guidelines er ikke er sensitive eller specifikke nok
 - Ingen af de "nye" effektmål var specielt egnede til at blive inkluderet i OECD TGs, da de måske nok er specifikke, men stadig ikke er sensitive
 - En enkelt test er ikke nok – et batteri af tests er nødvendige for at fange effekterne,
 - Men grundet artsforskellene vil det sandsynligvis ikke være beskyttende nok
-
- **Løsning: Serum T4 nedsættelser bør være nok til identificere TH-forstyrrende stoffer i det regulatoriske system**
 - **Resultat: bedre beskyttelse af menneskers sundhed**



TAK !

DTU

Louise Ramhøj
Terje Svingen
Gruppens laboranter!

US EPA

Mary E. Gilbert
Jermaine Ford

CHARITÉ

Josef Köhrle
Caroline Frädrich
Eva K. Wirth
Eddy Rijntjes

Brunel University London

Andreas Kortenkamp
Olwenn Martin
Martin Scholze

CENTER FOR HORMONFORSTYRENDE STOFFER



**Ministry of Environment
of Denmark**

Environmental
Protection Agency





THANK YOU FOR LISTENING!

19

Spørgsmål ?