



UNIVERSITY OF SOUTHERN DENMARK

**Hormonforstyrrende virkning af solfiltret BP-3 i en zebrafiskemodel**  
**eller**  
**Hvad skal der til for at dømme et kemikalie som EDC?**

**Poul Bjerregaard**

Biologisk Institut  
Syddansk Universitet  
Odense  
&  
CeHoS





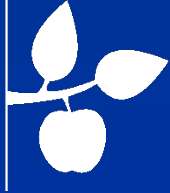
# WHO EDC definition

1. Endokrin mekanisme
2. Skadevirkning *Adversity*
3. Plausibelt link mellem de to



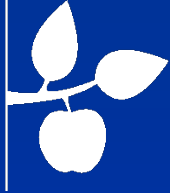
# Skadevirkning ifølge WHO/IPCS 2004

- *En ændring i morfologi, fysiologi, vækst, reproduktion, udvikling eller livslængde for en organisme som resulterer i forringelse af evnen til at fungere*
  - *eller*
- *forringelse af evnen til at kompensere for yderligere stress eller forøget følsomhed for de skadelige virkninger af andre miljømæssige påvirkninger*



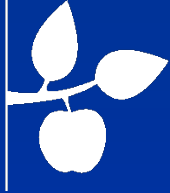
# Ambitionerne i risikovurdering af kemikalier

- Hvad ønsker vi at beskytte?
  - Human risikovurdering:
    - Hvert enkelt individ
  - Miljømæssig risikovurdering:
    - Økosystemets struktur og funktion



# Miljømæssig risikovurdering

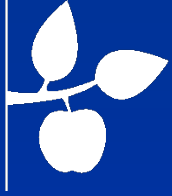
- Beskyttelse af økosystemets struktur og funktion
  - Formodes opnået ved at beskytte 95% af arterne
- ‘Skadevirkning’ defineres i forhold til effekter på populationer
  - Ikke i forhold til effekter på individer
    - Eller alle arter



# Relevante OECD testguidelines

- Human risikovurdering
  - TG 416 eller 433 (pattedyr)
    - F.eks. misdannede hanlige kønsorganer, ændret AGD, bibeholdelse af brystvorter hos hanner
- Miljømæssig risikovurdering
  - TG 234
    - Fish Sexual Development Test



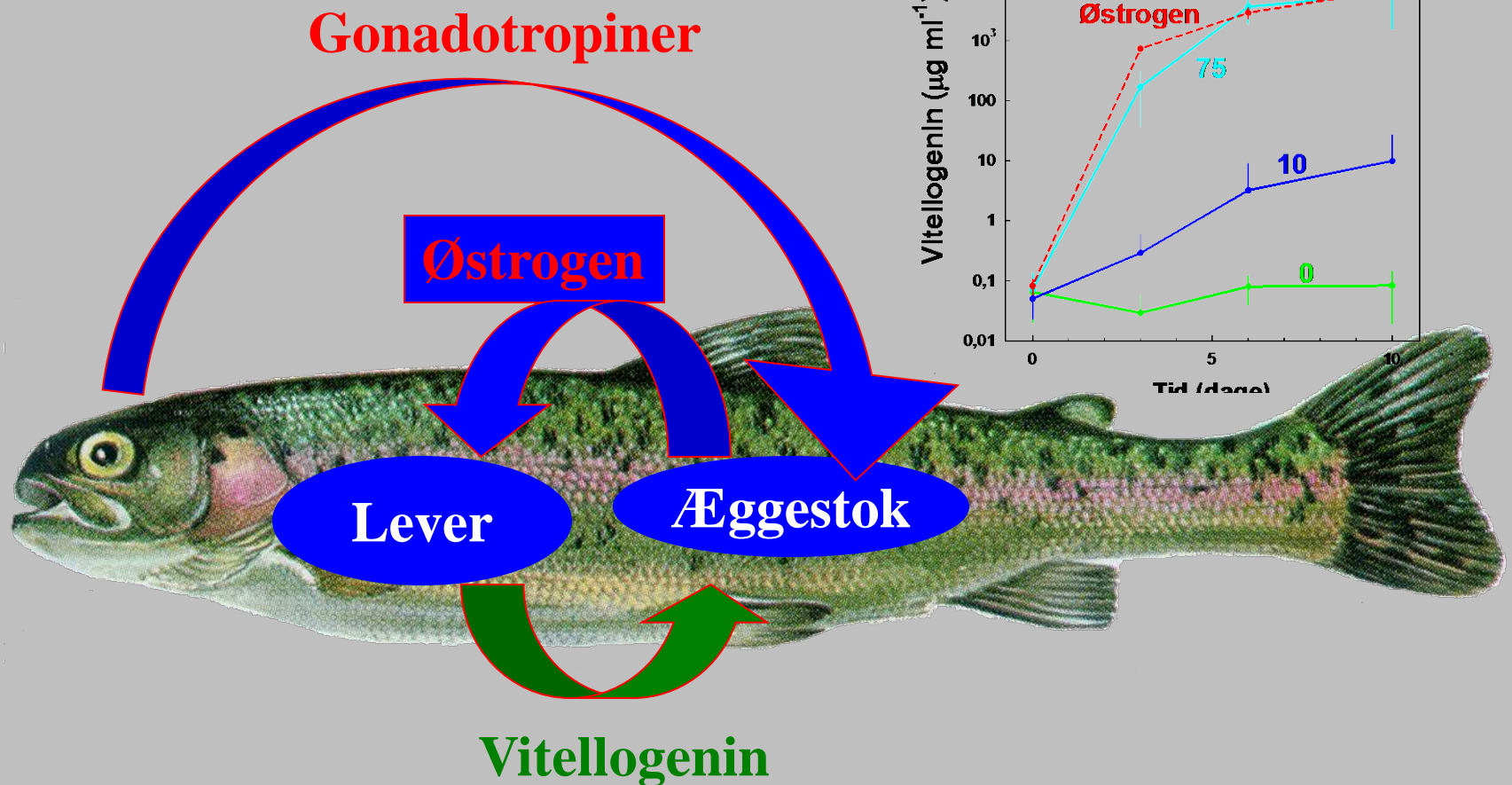


# Fish Sexual Development Test

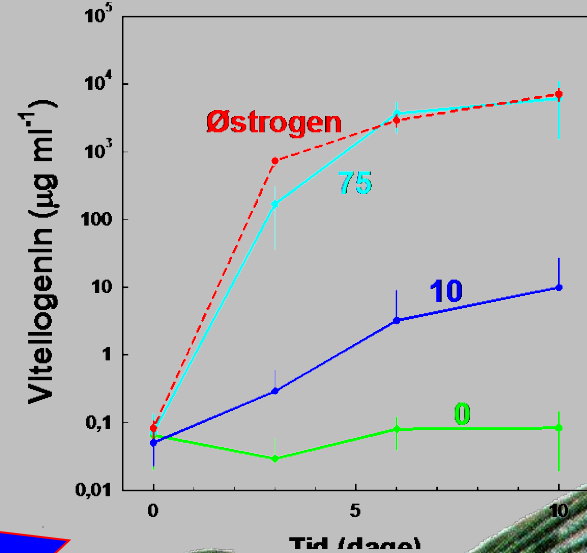
- Hvad bestemmer man?
- Indholdet af blommeprotein - vitellogenin
  - Under østrogen kontrol

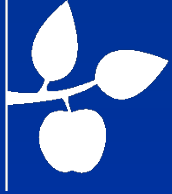


# Vitellogeninsyntese som biomarkør for østrogen påvirkning



Benzylidencampher

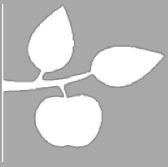




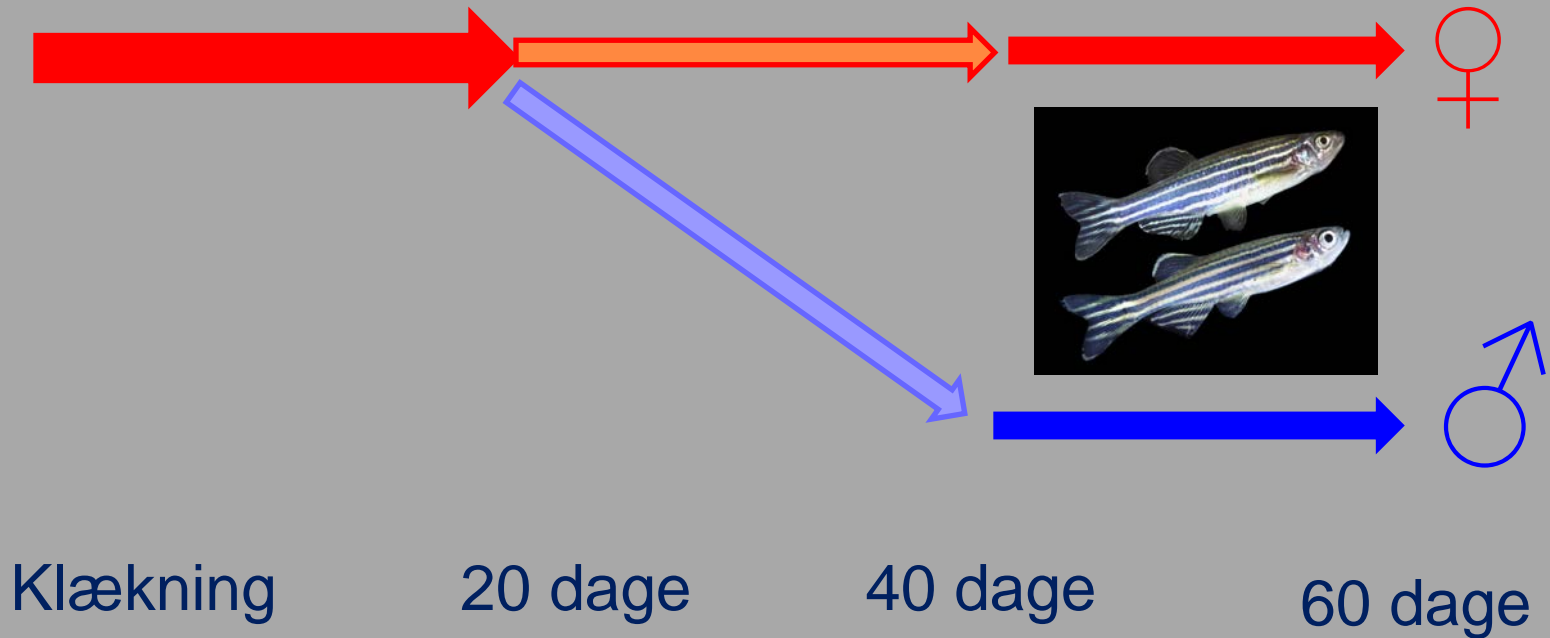
# Fish Sexual Development Test

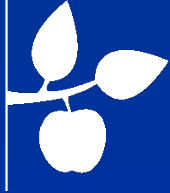
- *Ændret indhold af blommeprotein*
  - *Under østrogen kontrol*
- Indikerer en endokrin mekanisme
  - Ikke skadevirkning





# Kønsdifferentiering i zebrafisk





# Fish Sexual Development Test

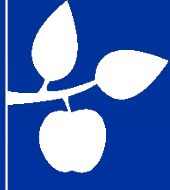
- *Ændret indhold af blommeprotein*
  - *Under østrogen kontrol*
    - *Indikerer endokrin mekanisme –ikke skadevirkning*
- **Ændret kønsratio**
  - **Indikerer endokrin mekanisme **og** skadevirkning**
    - OECD Guidance Document 150





# Dansk forslag til EDC-kriterier

- Kategori 1 – **Endocrine Disrupter**
  - Skadelige effekter i levende dyr
  - ED mekanisme *in vivo* klart koblet til *in vivo* skadevirkninger
- Kategori 2a – **Suspected** Endocrine Disrupter
  - Skadelige *in vivo* effekter med mistanke om ED mekanisme
  - ED mekanisme *in vitro* kombineret med toksikokinetiske *in vivo* data
  - ED mekanisme *in vivo* med mistanke om kobling til skader *in vivo*
- Kategori 2b – **Indicated** Endocrine Disrupter
  - *in vitro/in silico* resultater, der indikerer potentiale for ED *in vivo*



# Eksemplificeret ved kemiske UV- filtre

- Dansk 2012-vurdering

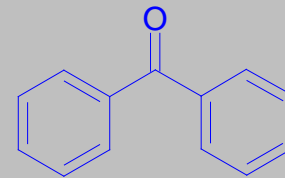
BP-3:

Indikationer for østrogen  
og anti-androgen virkning

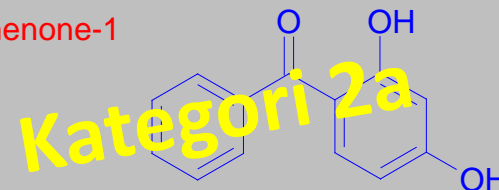
Ikke konsistent

Behov for TG234

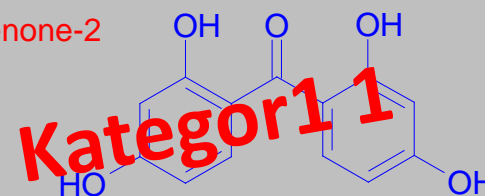
Benzophenone



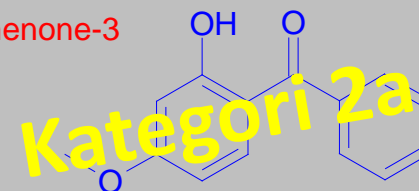
Benzophenone-1



Benzophenone-2



Benzophenone-3

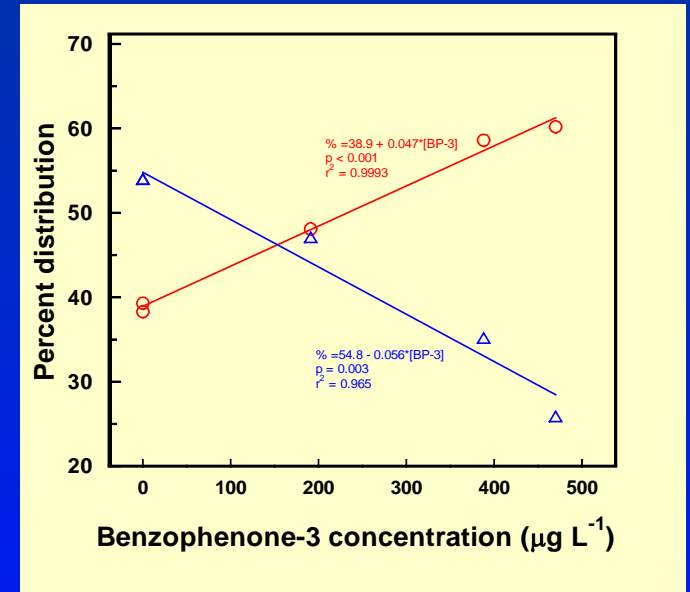
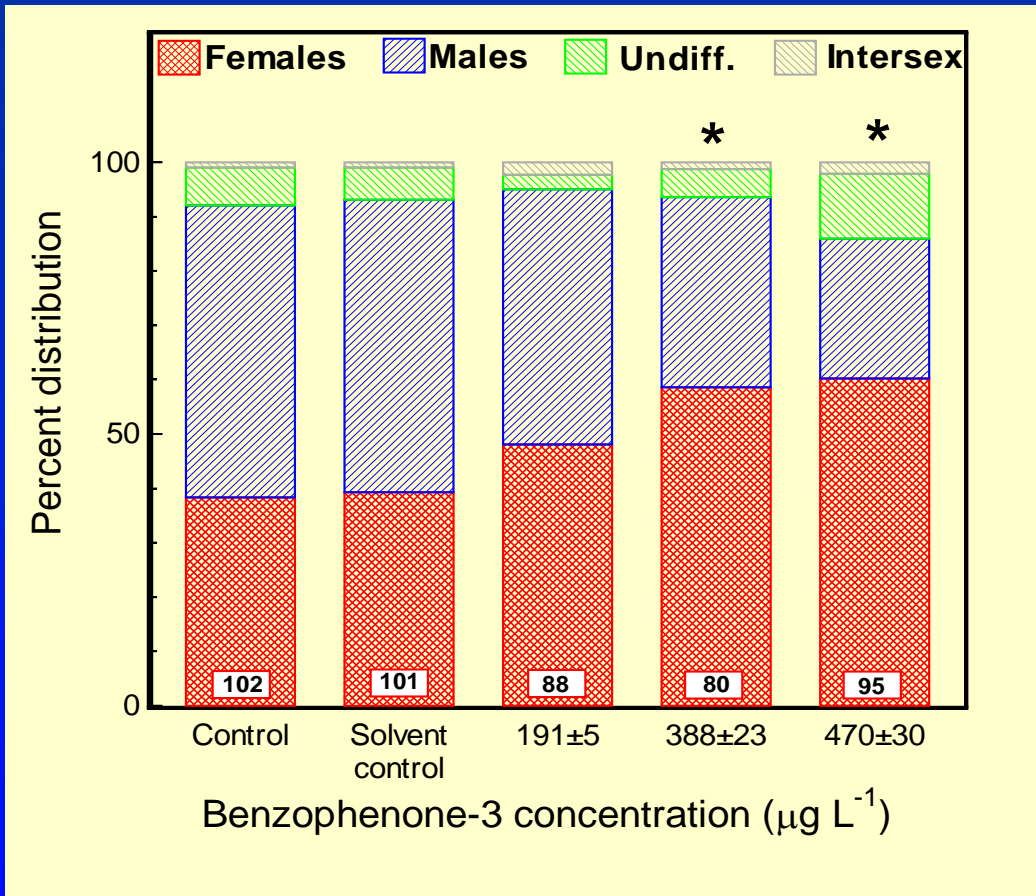


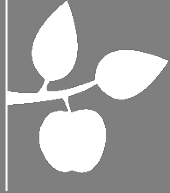
4,4'-dihydroxybenzophenone



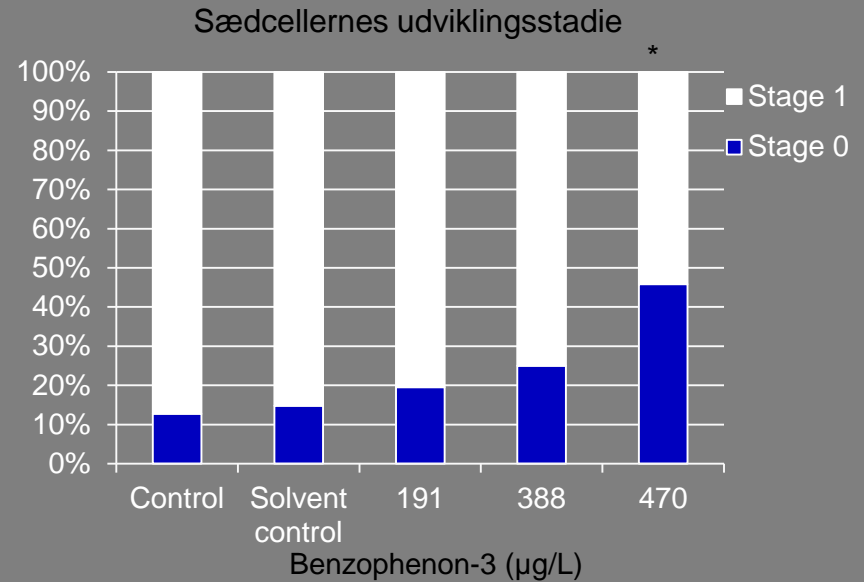
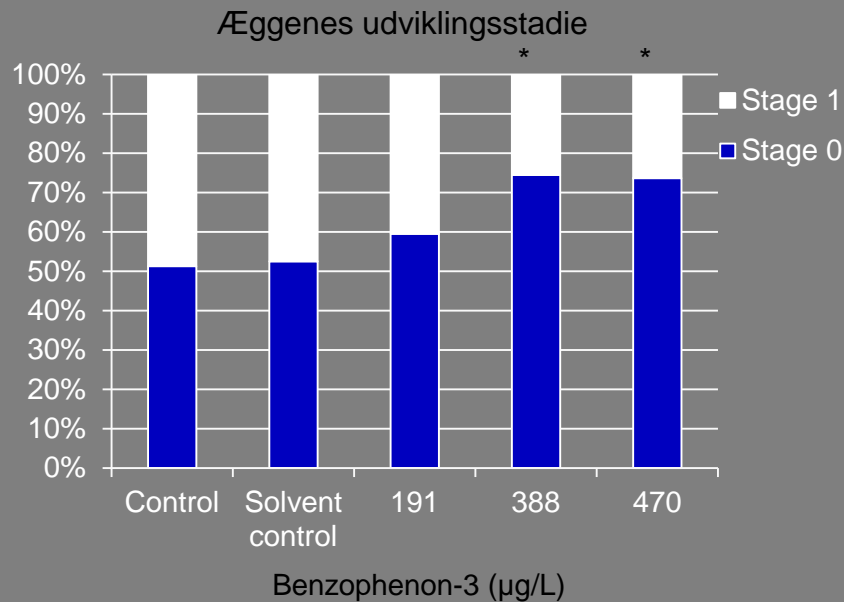


# Kønssratio ændret – flere ♀



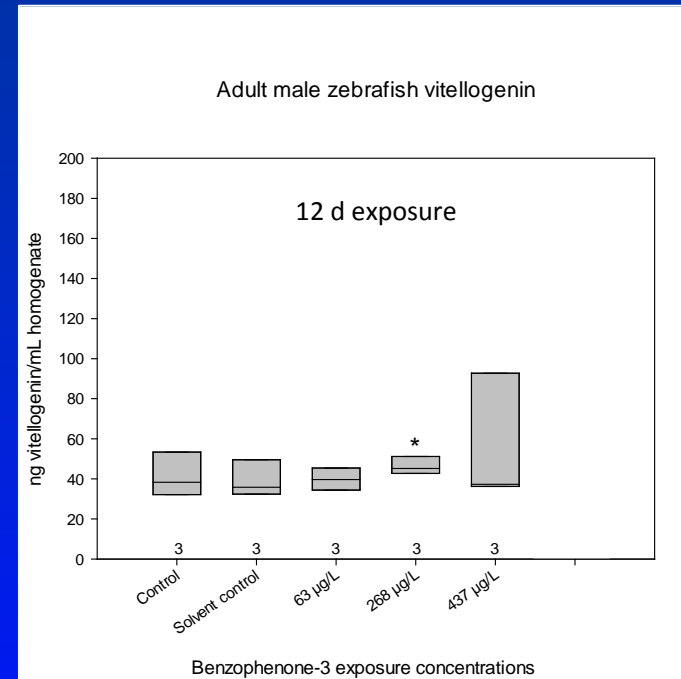
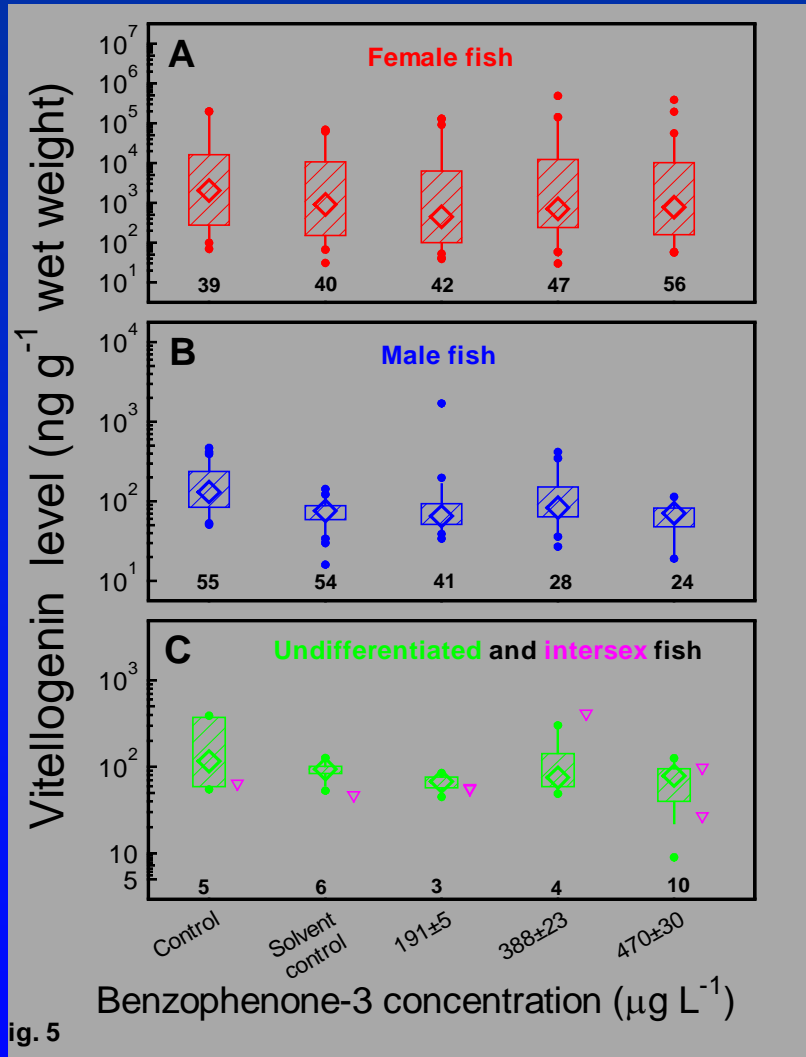


# BP-3 forsinket gonadeudviklingen





# Ingen konsistent effekt på vitellogenin



Ingen tydelig østrogen effekt



# Konklusion

- Eksponering for benzophenon-3 forskyder kønsratio
  - så
- Benzophenon-3 er et hormonforstyrrende kemikalie



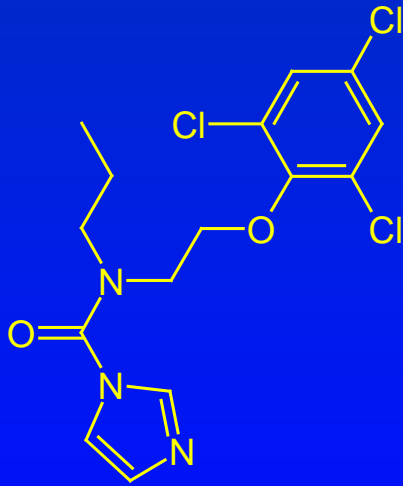
# Er BP-3 østrogen eller anti-androgen?

- Betyder det noget?
  - Afhænger af kravene til detaljeret viden om virkningsmekanismen
- Detaljeret viden om ‘**Adverse Outcome Pathways**’ er måske ønskværdig
- Men ikke altid opnåelig



# Et kemikalie kan have flere AOPs

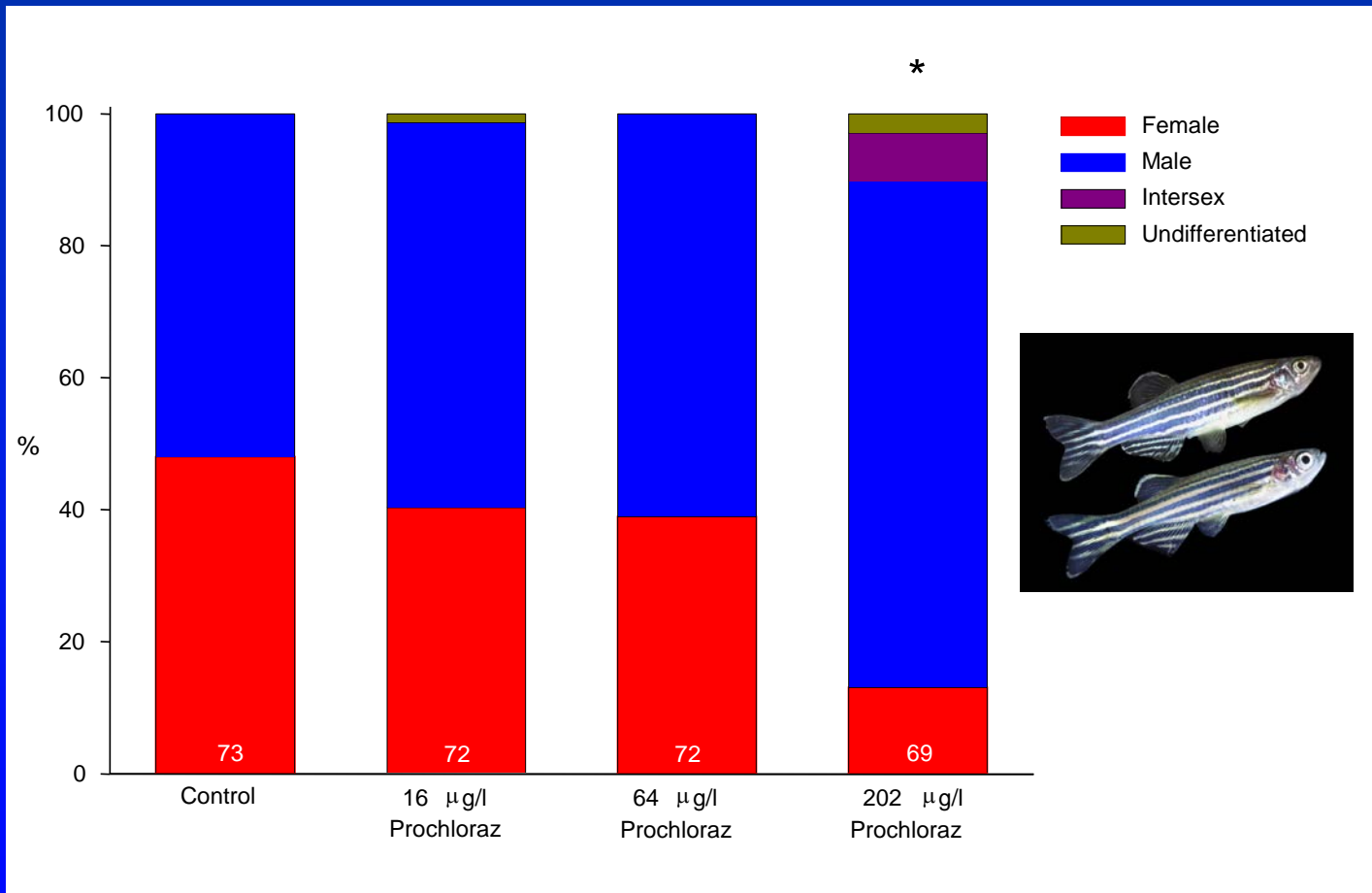
Prochloraz  
*Fungicid*

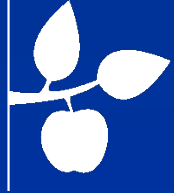




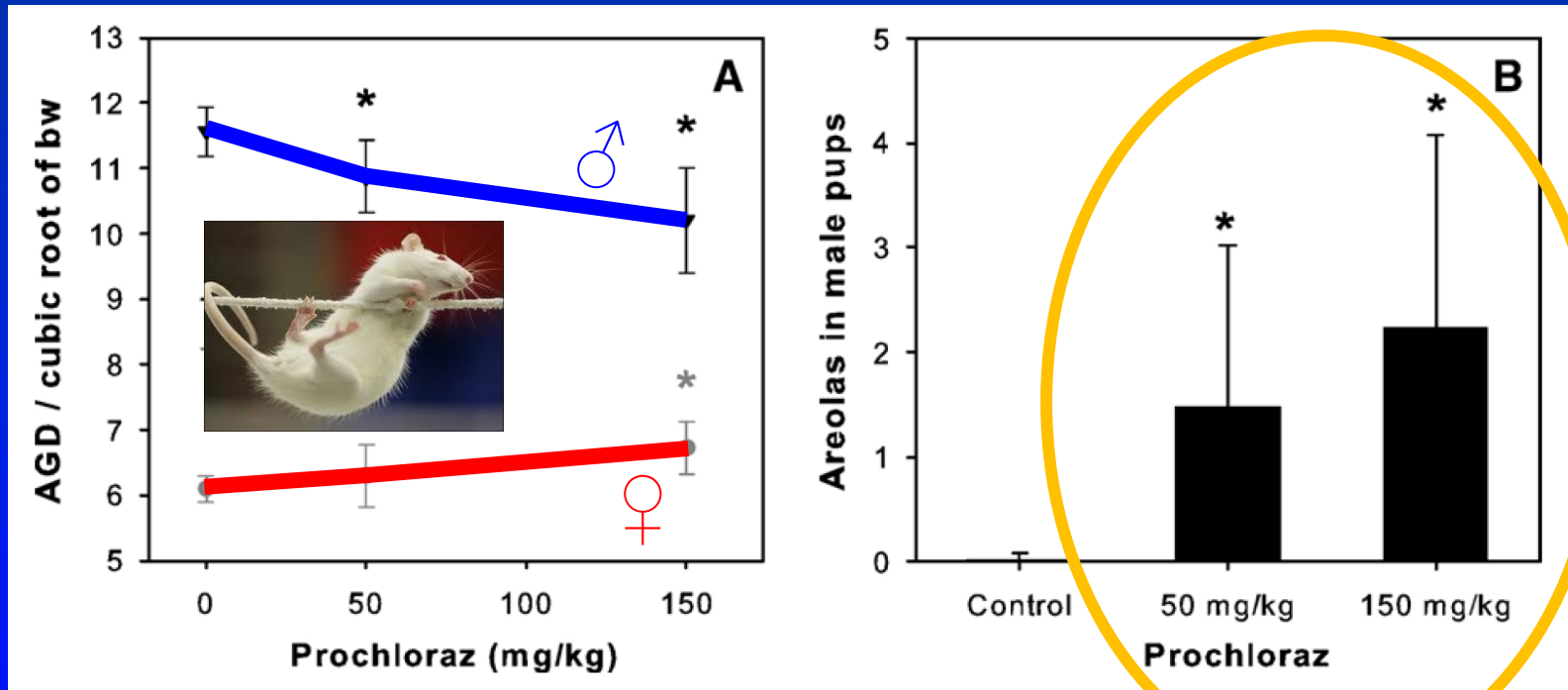
# Prochloraz i zebrafisk:

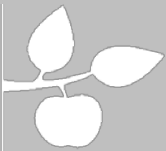
## Flere hanner



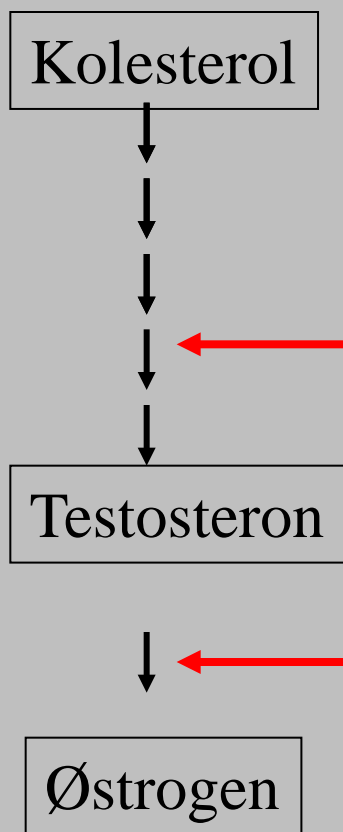


# ... men anti-androgen i rotter



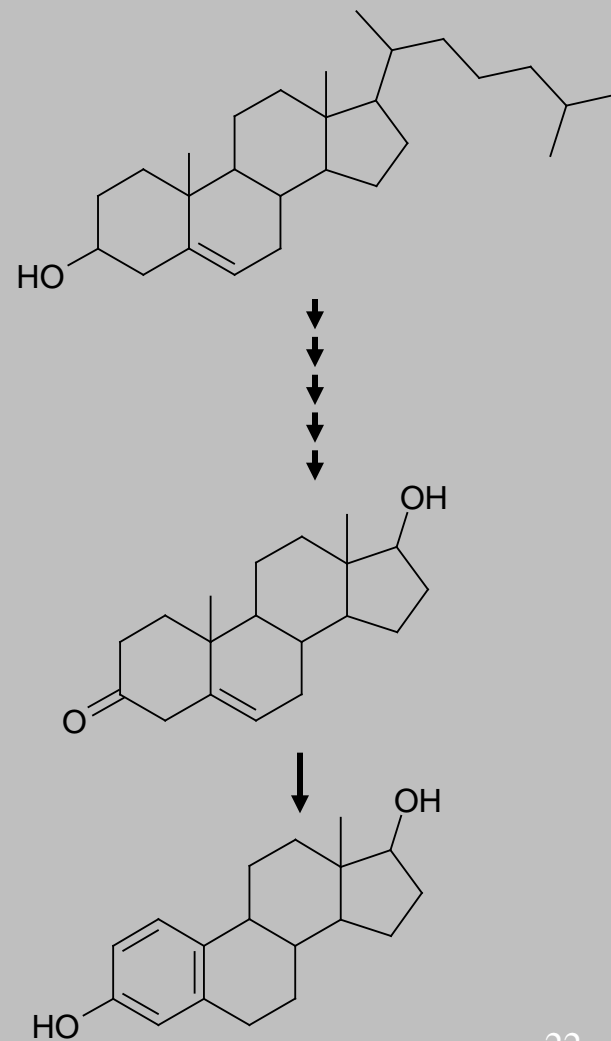


# Effekt af prochloraz



Prochloraz  
Anti-androgent  
i rotter

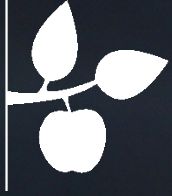
Prochloraz  
Hæmmer aromatase  
i zebrafisk (?)





# Konklusion

- Fuldstændig viden om ‘**Adverse Outcome Pathway**’ er ikke nødvendigvis påkrævet for at nå konklusion om hormonforstyrrende virkning



Tak for opmærksomheden

