



## Fra asken til ilden:

Hvilke stoffer bliver de kommende syndere?

**Sofie Christiansen, seniorforsker**

Forskningsgruppen for molekylær- og  
reproduktionstoksikologi

CEHOS infodag, 1. nov 2018

DTU Fødevareinstituttet

---

# List of Endocrine Disrupting Chemicals

Ny rapport fra CeHoS for Miljøstyrelsen

**Ulla Hass, Sofie Christiansen, Mille Dahl Andersen, Sine Abildgaard Rosenberg, Karen Mandrup Egebjerg, Sidsel Brandt, and Nikolai G. Nikolov**

DTU

**Henrik Holbech and Jane Ebsen Morthorst**

SDU

Offentliggjort 31.10.18

her:

<http://cend.dk/ed-liste.html>

# ED listen - opgaven

- Mange lister over flere tusind eksisterende stoffer - mistænkte hormonforstyrrende
  - Videnskabelige evidens varierer dog fra meget stærk til meget svag
- Identificere og samle lister over mistænkte EDC'er (baggrundslister) i en liste med relevante oplysninger fra listerne:
  - Eksponeringsdata, virkemåden (MoA) & QSAR-forudsigelser
    - -> basisliste
- Prioritere, fare, MoA og eksponeringsdata -> **prioriteret basisliste**
- Evaluere, WHO og EU definition -> er det hormonforstyrrende?
- Lister:
  - Mistænkte ED stoffer - allerede eksisterende og offentligt tilgængelige
  - ECHA-masterliste (upubliceret, fortrolig) ~ 7.000 stoffer

# Lister over mistænkte ED-stoffer

Baggrunds lister	Antal stoffer	Unikke CAS numre
<i>Fra statslige organisationer</i>		
CeHoS evalueringer <sup>1</sup>	26	26
EU kom prio liste <sup>2</sup>	408	408
<i>Fra NGO</i>		
DK Forbrugerrådet liste <sup>3</sup>	32	34
SIN liste <sup>4</sup>	94	97
Trade Union liste <sup>5</sup>	71	115
TEDX liste <sup>6</sup>	1038	1052
WHO liste <sup>7</sup>	176	181

1) Assessment of Danish Criteria for Identification of Endocrine Disruptors (CeHoS 22+4 project) (Hass *et al.* 2012a, 2012b)

2) Priority List of Chemicals (European Commission, 2016a)

3) 32 Endocrine Disrupting Chemicals (Consumer Council, 2016)

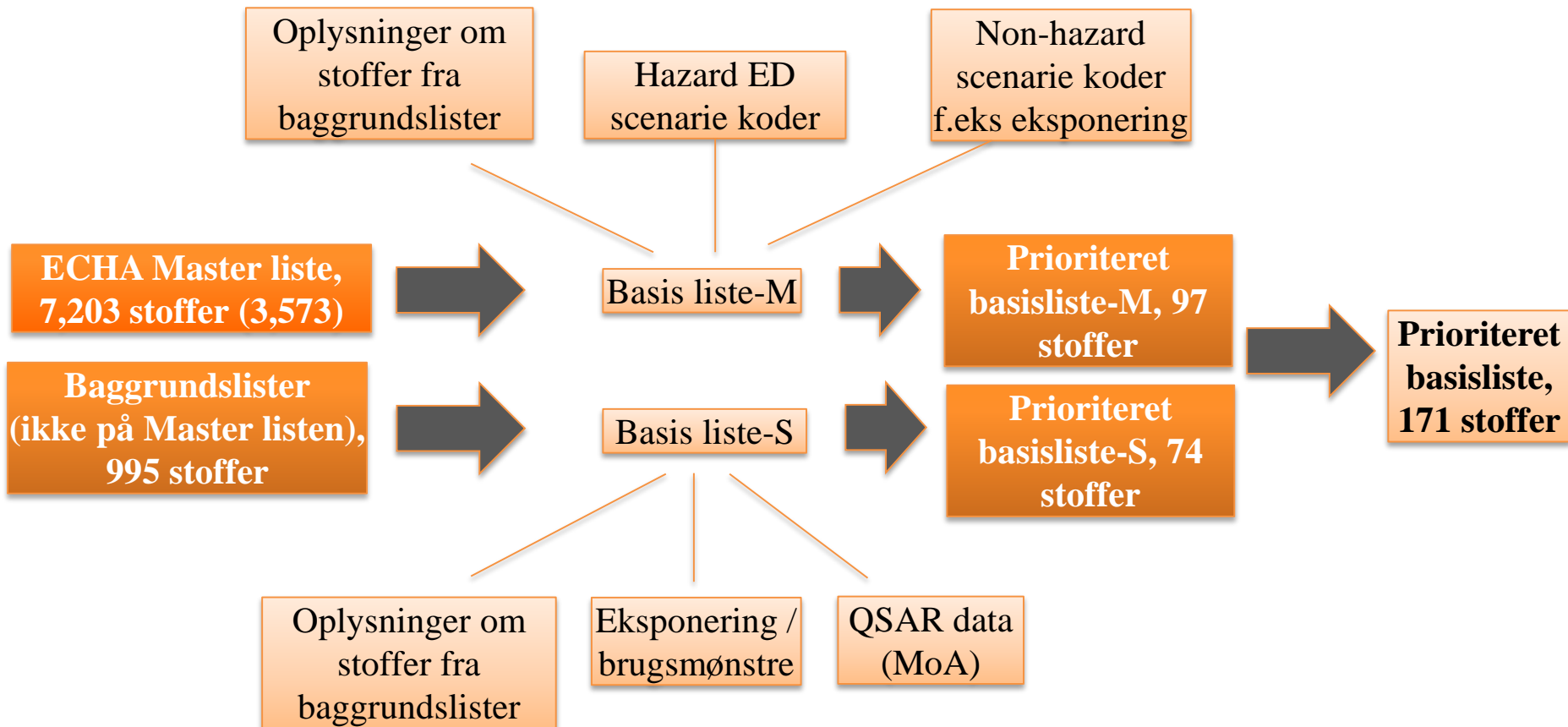
4) Substitute it now! (SIN) list (ChemSec, 2016)

5) Trade Union Priority List for REACH Authorization (European Trade Union Confederation, 2010)

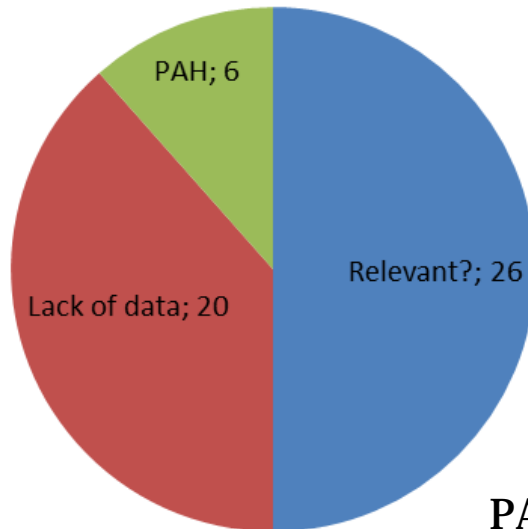
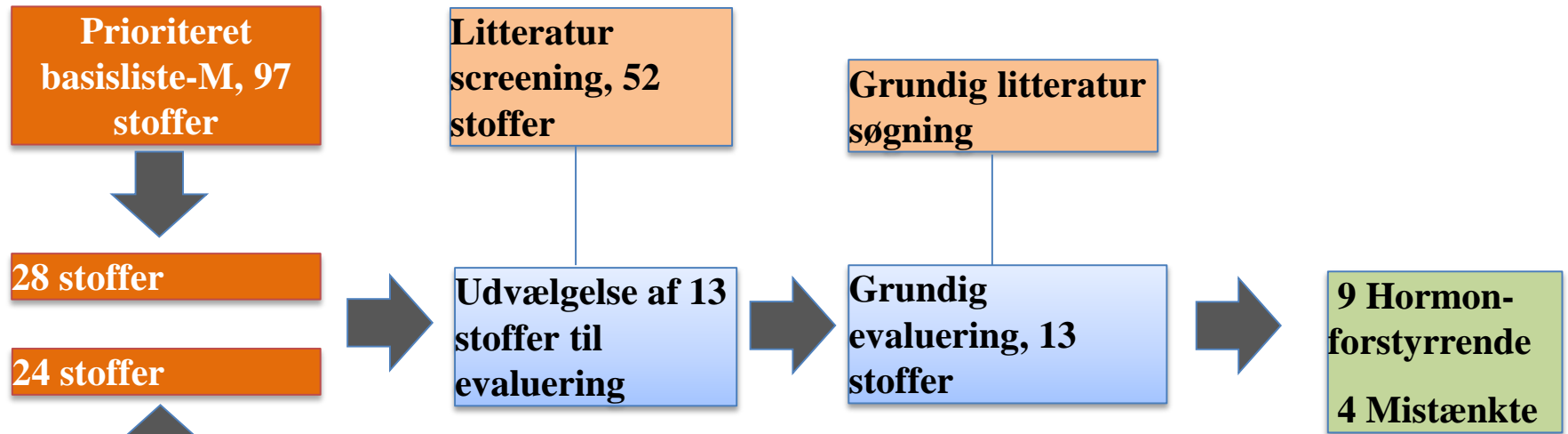
6) List of potential Endocrine Disruptors (TEDX, 2016)

7) State of the science of Endocrine Disrupting Chemicals 2012 (WHO, 2012)

# Oprettelse af basisliste og prioritering af stoffer til videre analyse - oversigt



# Screening og evaluering af stoffer med hormonforstyrrende egenskaber - overblik



PAH (polyaromatic hydrocarbon)

# Evaluering af stoffer - definitioner

- **WHO's definition** af en EDC og en potentiel EDC
- **EU definition**
  - a) **skadelig virkning** i en intakt organisme eller dens afkom
  - b) **endokrin virkningsmåde**, ændrer funktionen / funktionerne i det endokrine system
  - c) biologisk **sandsynlig forbindelse** mellem den endokrine aktivitet og den **skadelige** virkning

# Evalueringer - Kvaliteten af hver undersøgelse?

- Styrker og begrænsninger, inkl. :
  - identifikation af stoffet med CAS nr
  - Oplysninger om renhed af stoffer
  - Antallet af testede doser
  - gruppe størrelse for in vivo undersøgelser  
→ **Lav, medium eller høj**
- Ekspertvurdering - vurderet bevisstyrken



# Evalueringer - Bevisstyrke

## ED-virkningsmekanisme (MoA) og skadelig effekt

- konsistens og størrelse af effekt
- relevansen af de undersøgte virkninger
- cytotoxicitet (in vitro) eller generel toksicitet (dyreforsøg)?

→ **Svag, moderat eller stærk**

Sandsynlig forbindelse mellem ED MoA og skadelig effekt?

→ **Svag, moderat eller stærk**

# Evalueringer af de 13 stoffer

## 9 Hormonforstyrrende

- Prochloraz
- Trichlocarban
- Octamethylcyclo-tetrasiloxane (D4)
- Salicylic acid
- Fenitrothion
- Di-n-pentylphthalate (DPP)
- Bisphenol AF
- Isobutyl paraben
- Tris(methylphenyl) phosphate

## 4 mistænkte

- Deltamethrin
- 2-(4-tert-butylbenzyl) propionaldehyde
- Bifenthrin (Eco)
- Hexachlorophene

# Evaluering af Bisphenol AF (BPAF)

- BPAF (fluoreret organisk diphenol) - struktur analog til Bisphenol A.
- Anvendelse: fremstilling af (polymer) plastic
- BPAF er blevet påvist i forskellige miljøprøver og i prøver fra mennesker
- Manglende toksikologiske oplysninger om BPAF
- In vitro: Østrogen MoA...
- In vivo : Østrogen MoA
- Alvorlige effekter?
- NTP studie (upubliceret)...

# Evaluering af Bisphenol AF (BPAF)

- Stort NTP\* studie (flere generationer) viste:
  - Hanner senere i pubertet,
    - nogle hanner kom slet ikke i pubertet
  - **Hunner tidligere i pubertet**
  - Fertilitet: Færre unger og slet ingen afkom hos højdosis !

\* *Foster et al. 2017, poster*

# Evaluering af Bisphenol AF (BPAF)

Stoffet (CAS), H or E	In vitro MoA	In vivo MoA	Skadelig effekt	Link	Eval.
<b>Bisphenol AF (1478-61-1), H</b>	Stærk; Østrogen	Stærk; Østrogen	Stærk; Forsinkelse i puberteten hos hannerne, tidligere pubertet hos hunner, klare effekter på fertiliteten	Stærk	ED
<b>Bisphenol AF (1478-61-1), E</b>	Stærk; Østrogen	Stærk; Østrogen	Stærk; Pattedyr populations relevante effekter på fertilitet,	Stærk	ED

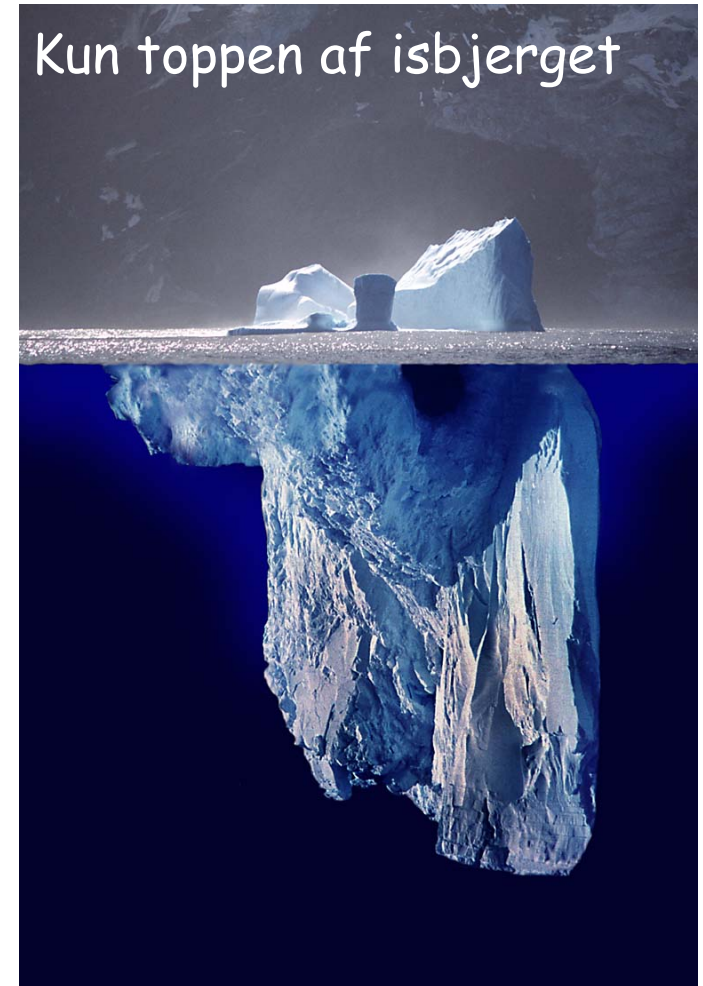
BPAF hormonforstyrrende

# Antal stoffer der er hormonforstyrrende?

Nogle (usikre) estimater

	No.	Data?	EDC?
<b>Evalueret</b>	<b>13</b>	<b>13 (100%)</b>	<b>9 (69%)</b>
<b>Screenet</b>	<b>52</b>	<b>29 (56%)</b>	<b>20 (69%)</b>
<b>Basis liste- M og -S</b>	<b>4.568</b>	<b>2.548 (56%)</b>	<b>1.758 (69%)</b>

At være eller ikke at  
være bekymret?



# Konklusioner

- Omkring 180 stoffer på prioriteret basisliste
- Data - fra ingen til ret omfattende
  - Der var behov for et "litteratur ED screenings-trin"
  - Litteratur screening af 52 af de prioriterede stoffer viste: - mangel på relevante MoA data og / eller negative data for omkring 40-50%
  - Evalueringer af 13, valgt ud fra "litteratur ED screening screening" - 9 EDC'er og 4 mistænkt
  - Analoger er IKKE sikre alternativer!
    - NTP: Sammenlignet med andre analoger, kan BPAF være den værste...

# Anbefalinger

- **Yderligere evalueringer** af stofferne på prioriteret basisliste - fokus på:
  - Grundig evaluering af resten af de potentielt relevante stoffer (litteraturscreeningen)
  - Litteratur screening af de ikke-screenede prioriterede stoffer og grundig evaluering af de potentielt relevante stoffer
  - Undersøgelser for at afhjælpe ”data gaps” med hensyn til ED MoA og ED relevante skadelige virkninger for mange stoffer, der formodes at være hormonforstyrrende
  - Flere eksponeringsdata da mange af de mistænkte hormonforstyrrende ikke blev prioriteret på grund af manglende eksponeringsdata