

---

# Internationalt symposium om " Environmental

*Af Marianne Jørgensen, Afdeling for Vækst og Reproduktion, H:S Rigshospitalet*

---

Der findes en række kemikalier med hormonlignende virkning, de såkaldte hormonforstyrrende stoffer. Eksempelvis kan nævnes, at svag østrogen- eller antiandrogenlignende aktivitet er blevet påvist for flere pesticider. Mennesker og dyr bliver derfor i stigende grad udsat for hormonforstyrrende stoffer, og dette udgør en potentiel risiko for mennesker og dyrs helbred. Eksempelvis er der en veldokumenteret sammenhæng mellem brystkræft og østrogeneksponering, og det er derfor en hypotese, at den stigende hyppighed af brystkræft skyldes øget eksponering for stoffer med østrogenlignende virkning.

Tilstedeværelsen af hormonforstyrrende stoffer i miljøet vækker derfor i stigende grad bekymring og er blevet fokus for megen forskningsaktivitet. Hidtil har denne forskning været domineret af især amerikanske og europæiske forskere, hvilket muligvis afspejler den store geografiske variation med hensyn til udbredelsen af hormonafhængige sygdomme. Eksempelvis er der en meget højere hyppighed af bryst- og prostatakræft i den vestlige verden end i Sydøstasien. I Japan er der imidlertid en stigende hyppighed af flere af disse "vestlige" sygdomme, og der er også en voksende opmærksomhed rettet mod stoffer med hormonforstyrrende virkning. For anden gang blev der i Japan afholdt et internationalt symposium omhandlende "Environmental Endocrine Disruptors", og der bringes nedenfor resumé fra udvalgte foredrag fra dette symposium.

## Screening for hormonforstyrrende stoffer

Hormonforstyrrende aktivitet er blevet påvist for mange forskellige stoffer, så som polychlorerede biphenyler (PCB), organochlorerede pesticider, alkylphenoler, phthlater og anti-oxidanter. Desuden indeholder mange planter og svampe stoffer med østrogen aktivitet, de

såkaldte phyto- og mycoøstrogener. Disse stoffer adskiller sig meget med hensyn til kemisk struktur, og det er derfor ikke muligt at forudsige hormonforstyrrende aktivitet ud fra kemisk struktur alene. Hormonforstyrrende aktivitet må i stedet undersøges ved hjælp af forskellige bioassays, hvilket vanskeliggør og fordyrer proceduren væsentligt.

De fleste menneskeskabte kemikalier er derfor stadig ikke blevet undersøgt for hormonforstyrrende aktivitet. Den amerikanske miljøstyrelse "Environmental Protection Agency" (EPA) har derfor udviklet og er for øjeblikket ved at implementere et screeningsprogram, der har til formål at identificere stoffer med hormonforstyrrende virkning. Der er tale om et meget ambitiøst screeningsprogram, idet EPA ønsker at undersøge mere end 80.000 stoffer for hormonforstyrrende aktivitet i mennesker og dyr. Følgelig har det også vist sig, at det har været vanskeligt at overholde den oprindelige tidsramme, bla. fordi opskalering af de enkelte screenings assays har vist sig at være vanskeligere end forventet, og omkostningerne har ligeledes været højere end forventet (Kavlock RJ, USA).

De fleste af de effekter, der induceres af hormonforstyrrende stoffer, medieres via binding til såkaldte receptorer, som er proteiner, der binder meget kraftigt til hormoner og hormonlignende stoffer. Efter hormonbinding bliver receptorerne "aktive", og de fungerer derefter som transcriptionsfaktorer, d.v.s. de regulerer aktiviteten af hormonregulerede gener. Undersøgelser har desuden vist, at: 1) Steroidreceptorer interagerer med mange forskellige kemiske strukturer; 2) Disse interaktioner inducerer unikke steroidreceptorændringer, der påvirker receptorfunktionen på en gen- og vævsspecifik måde; 3) Stoffer kan interagere med mere end én type receptor og 4) Stoffer

---

## Endocrine Disruptors", december 1999 i Kobe, Japan

---

kan fungere både som agonister og antagonister (Gaido K, USA).

Ingen af de bioassays, der er inkluderet i EPAs screeningsprogram, undersøger imidlertid ændringer i udtrykkelse af endogene gener, d.v.s. gener, der normalt er reguleret af hormoner inde i celler, selvom det faktisk er årsagen til de hormonforstyrrende stoffers effekt. Kun ved at kvantificere ekspressionsniveauerne af udvalgte østrogenregulerede markørgener kan gen- og celletypespecifikke effekter af hormonforstyrrende stoffer undersøges. Nogle individer må forventes at være mere følsomme over for hormonforstyrrende stoffer end andre, hvilket sandsynligvis skyldes genetiske forskelle. Eksempelvis udvikler ikke alle kvinder brystkræft, selvom de er blevet udsat for nogenlunde samme koncentrationer af østrogenlignende stoffer. Det bør derfor være effekten af et stof, der undersøges, fremfor eksponeringsstørrelsen, og dette kan f.eks. ske ved at undersøge ekspressionen af østrogenregulerede gener i humane blodprøver (Leffers H, Danmark).

### Effekter på mennesker

Undersøgelser har vist en øget hyppighed af testikelkræft og et muligt fald i human sædkvalitet i løbet af de seneste 40-50 år. Det er sandsynligt, at disse ændringer skyldes prænatal østrogen/antiandrogen eksponering af det mandlige foster. I samme periode er der observeret en øget forekomst af prostata-, livmoder- og brystkræft samt misdannelser af de indre og ydre kønsorganer, som ligeledes kan skyldes eksponering for østrogener.

Der er stor geografisk variation med hensyn til udbredelsen af disse tendenser, der er mest udtalte i den vestlige verden. I modsætning hertil

er japanske mænds sædkvalitet ikke ændret i løbet af de seneste 20 år (1978-1998), selvom en nyere undersøgelse af ca. 20.000 japanske mænd i alderen fra 20 - 69 år antyder, at der også forekommer reproduktionsforstyrrelser blandt japanske mænd. Man har nemlig observeret at: 1) Maksimum testisvægt opnås i en stadig yngre alder; 2) Maksimum testisvægt er stigende indtil fødselsåret 1960, hvorefter den falder; 3) Hastigheden hvormed testisvægt falder, efter dets maksimum, er accelereret; og 4) Faldet i testisvægt, efter dets maksimum, indledes i en stadig yngre alder (Mori C, Japan).

Den potentielle betydning af øget hormon-eksponering understøttes af epidemiologiske undersøgelser. Eksempelvis har flere studier påvist forhøjede koncentrationer af organochlorerede pesticider og polychlorerede biphenoler i fedtvæv fra kvinder med brystkræft i forhold til kontrolgruppen, hvilket indikerer en mulig sammenhæng mellem eksponeringen for disse stoffer og brystkræftisiko. Endvidere har en nyere undersøgelse af ca. 300 individer vist, at der er en omfattende eksponering for phthalater, idet detekterbare koncentrationer af phthalater kunne påvises hos alle individer (Brock JW, USA).

### Effekter på vilde dyr

Hos fugle er både reproduktion og kønsspecifik hjerneudvikling under endokrinologisk kontrol. Undersøgelser har vist, at østrogenlignende stoffer kan beskadige hjerneudviklingen og frembringe adfærdsförstyrrelser hos sangfugle (feminiserede hanner/maskuliniserede hunner). De maskuliniserede hunner er f.eks. i stand til at lære at synge, en egenskab, der normalt kun forekommer hos hanner (Fry M, USA).

---

Hos fisk har man observeret en høj forekomst af intersex i mange floder i Storbritannien, hvilket muligvis skyldes tilførelse af spildevand indeholdende østrogene stoffer til engelske floder. Denne hypotese understøttes af eksperimentelle undersøgelser, der viser, at østrogene stoffer kan inducere en række reproduktionsforstyrrelser. De femininiserede hanner er f.eks. i stand til at producere vitellogenin, et protein, der normalt kun produceres i leveren hos hunner (Matthiessen P, UK).

Et andet veldokumenteret eksempel på reproduktionsforstyrrelser i vilde dyr, fremkaldt af hormonforstyrrende stoffer, er fundet blandt alligatorer i forurenede søer i Florida, USA. Disse reproduktionsforstyrrelser omfatter feminisering/maskulinisering og ændrede køns-hormonprofiler. Det har vist sig, at disse forstyrrelser ikke induceres ved eksponering for enkelte kemikalier, men af blandinger af mange stoffer, og at den temperatur, alligatorfosteret inkuberes ved, har stor betydning for effekten af et givent hormonforstyrrende stof (Guillette Jr. LJ, USA ).

### Afsluttende bemærkninger

Der er meget stor interesse for hormonforstyrrende stoffer i Japan, hvilket blandt andet ses af det meget store fremmøde ved symposiet i Kobe. Der var næsten 1.500 deltagere og talrige posterbidrag. Denne interesse vil formodentlig være stigende. Flere af indlæggene tydede på, at vi i de kommende år vil se resultater fra et øget samarbejde mellem biologer, molekylærbiologer, klinikere og epidemiologer.