

Seniorforsker, Ph.d. Sofie Christiansen [sochr@food.dtu.dk](mailto:sochr@food.dtu.dk)

Monica Kam Draskau, Julie Boberg, Camilla Taxvig & Terje Svingen m.fl  
Forskningsgruppen for Molekylær- og Reproduktionstoksikologi

CeHoS info dag 30.11 2019

# **Svampemidler anvendt til fødevarer har hormonforstyrrende effekter**

# Jeg vil gerne fortælle at...

- Vi lige har fået publiceret resultater fra et stort forsøg med 2 svampemidler
- Flusilazol og triticonazol er begge hormonforstyrrende
- In vitro-effekter forudsiger ikke flusilazol og triticonazol in vivo-effekter
- Triticonazol viser anti-androgene egenskaber
- Flusilazol-eksponering reducerer dannelsen af østrogen
- Effekterne er set ved højere doser end hvad mennesker kan blive eksponeret for fra fødevarer
- Mange kemiske stoffer kan påvirke hanlig reproduktion og bidrage til en “cocktaileffekt”



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

## Environmental Pollution

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/envpol](http://www.elsevier.com/locate/envpol)

## *In vitro* and *in vivo* endocrine disrupting effects of the azole fungicides triticonazole and flusilazole<sup>☆</sup>



Monica Kam Draskau <sup>a</sup>, Julie Boberg <sup>a</sup>, Camilla Taxvig <sup>a</sup>, Mikael Pedersen <sup>b</sup>,  
Henrik Lauritz Frandsen <sup>b</sup>, Sofie Christiansen <sup>a</sup>, Terje Svingen <sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Division of Diet, Disease Prevention and Toxicology, National Food Institute, Technical University of Denmark, Kemitorvet Building 202, Kongens Lyngby, DK-2800, Denmark

<sup>b</sup> Research Group for Analytical Food Chemistry, National Food Institute, Technical University of Denmark, Kemitorvet Building 202, Kongens Lyngby, DK-2800, Denmark



Monica Kam Draskau Ph.d. studerende



Julie Boberg og Terje Svingen, vejledere



# Triticonazol og Flusilazol, 2 svampemidler

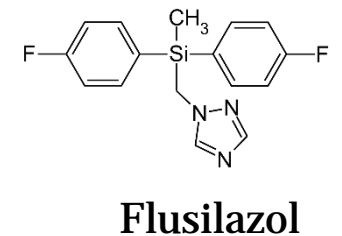
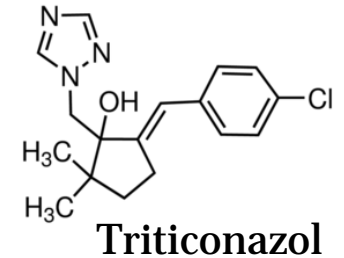
- Triticonazol, godkendt i EU



- Flusilazol, påvist i Danmark



- Azol-fungicider anvendes til bekæmpelse af svampesygdomme i korn, prydblante-, grøntsags- og frugt-produktion



# Azoler tidligere fund *in vivo*

## Maskulinisering af hununger, fosterskader og fødselsproblemer

### Endocrine-Disrupting Activities *In Vivo* of the Fungicides Tebuconazole and Epoxiconazole

Camilla Taxvig,\* Ulla Hass,\*<sup>1</sup> Marta Axelstad,\* Majken Dalgaard,\* Julie Boberg,\* Helle Raun Andeasen,† and Anne Marie Vinggaard\*

\*Department of Toxicology and Risk Assessment, National Food Institute, Technical University of Denmark, Mørkhøj Bygade 19, DK-2860 Søborg, Denmark; and †Department of Environmental Medicine, University of Southern Denmark, Winsløwparken 17, DK-5000 Odense C, Denmark

Received July 6, 2007; accepted August 22, 2007

## Feminisering af hanafkom

### Perinatal Exposure to the Fungicide Prochloraz Feminizes the Male Rat Offspring

Anne Marie Vinggaard,\*<sup>1</sup> Sofie Christiansen,\* Peter Laier,\* Mette Erecius Poulsen,† Vibeke Breinholt,\* Kirsten Jarfelt,\* Helene Jacobsen,\* Majken Dalgaard,\* Christine Nellemann,\* and Ulla Hass\*

\*Department of Toxicology and Risk Assessment, Danish Institute for Food and Veterinary Research, DK-2860 Søborg, Denmark; †Department of Chemistry, Danish Institute for Food and Veterinary Research, DK-2860 Søborg, Denmark

Received December 21, 2004; accepted March 10, 2005

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

**Aquatic Toxicology**

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/aquatox](http://www.elsevier.com/locate/aquatox)

ELSEVIER

Thyroid endocrine disruption in zebrafish larvae following exposure to hexaconazole and tebuconazole

Liang Yu<sup>a</sup>, Mengli Chen<sup>a</sup>, Yihua Liu<sup>b</sup>, Wenjun Gui<sup>a</sup>, Guonian Zhu<sup>a,\*</sup>

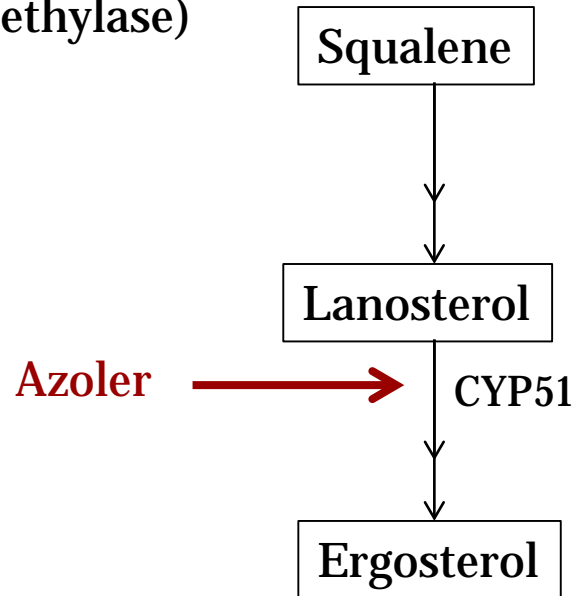
<sup>a</sup>Institute of Pesticide and Environmental Toxicology, Zhejiang University, Hangzhou, 310029, China  
<sup>b</sup>Research Institute of Subtropical Forestry, Chinese Academy of Forestry, Fuyang 311400, China



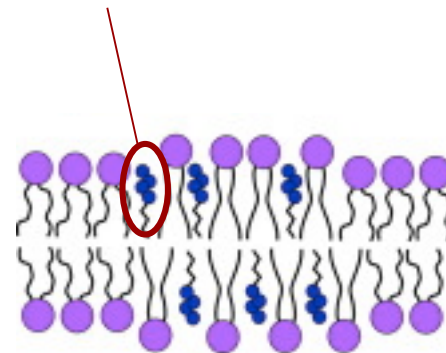
## Forstyrrelser i skjoldbruskkirtelhormon

# Svampehæmmende mekanisme hos azoler (svampemidler og lægemidler)

Hæmmer CYP51  
(sterol 14 $\alpha$ -demethylase)



beskadiger  
cellemembranen



# Formål

- At undersøge om disse to azoler er hormonforstyrrende in vivo/vitro
- Triticonazol og flusilazol blev valgt, fordi de bruges i dag og fordi de har vist forskellige mekanismer i en zebrafisk embryomodel



Flusilazol → Retinol metabolisme

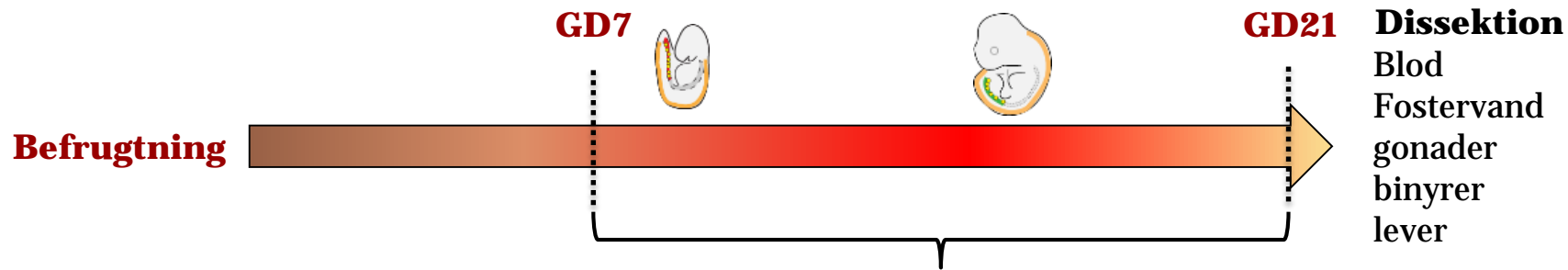
Triticonazol → Steroidsyntese

# In vivo forsøgsdesign - planlagt kejsersnit

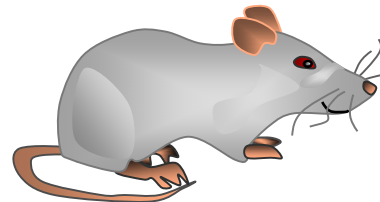
Doser baseret på tidligere undersøgelser og EFSA rapporter mht. Maternel og general toksicitet

Drægtige rotter (n=7-8 kuld/gruppe) blev doseret GD 7-21 med:

Flusilazol 15mg/kg eller 45 mg/kg  
 Triticonazol 150mg/kg eller 450mg/kg

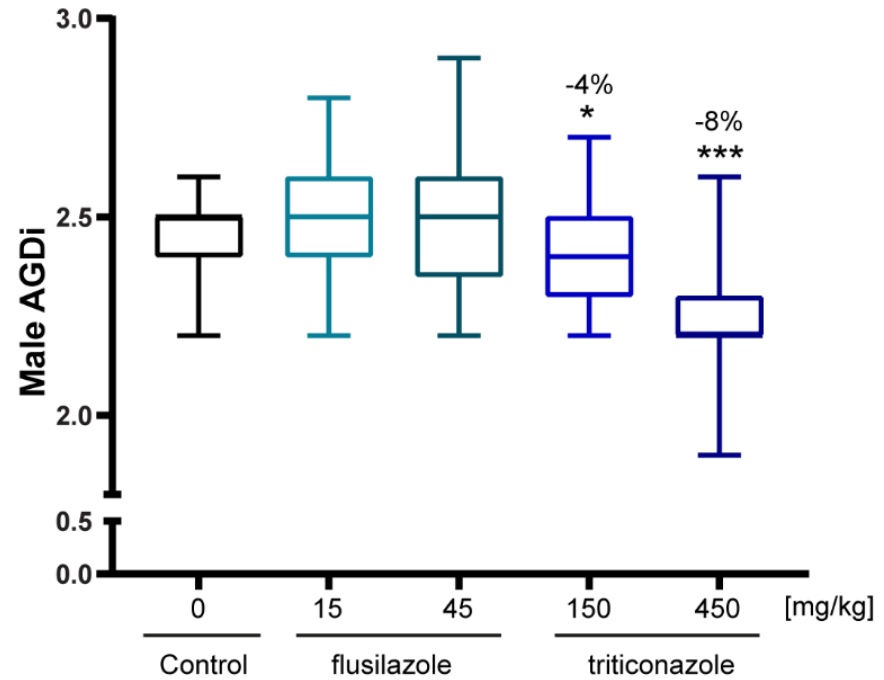
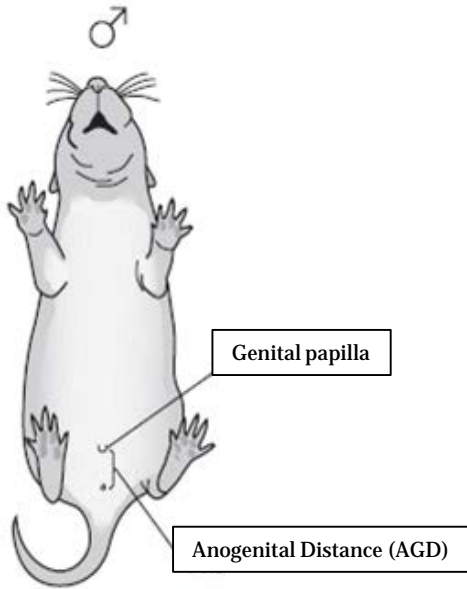


Ingen ydre tegn på maternal tox.  
 Men flere resorptioner hos højdosis



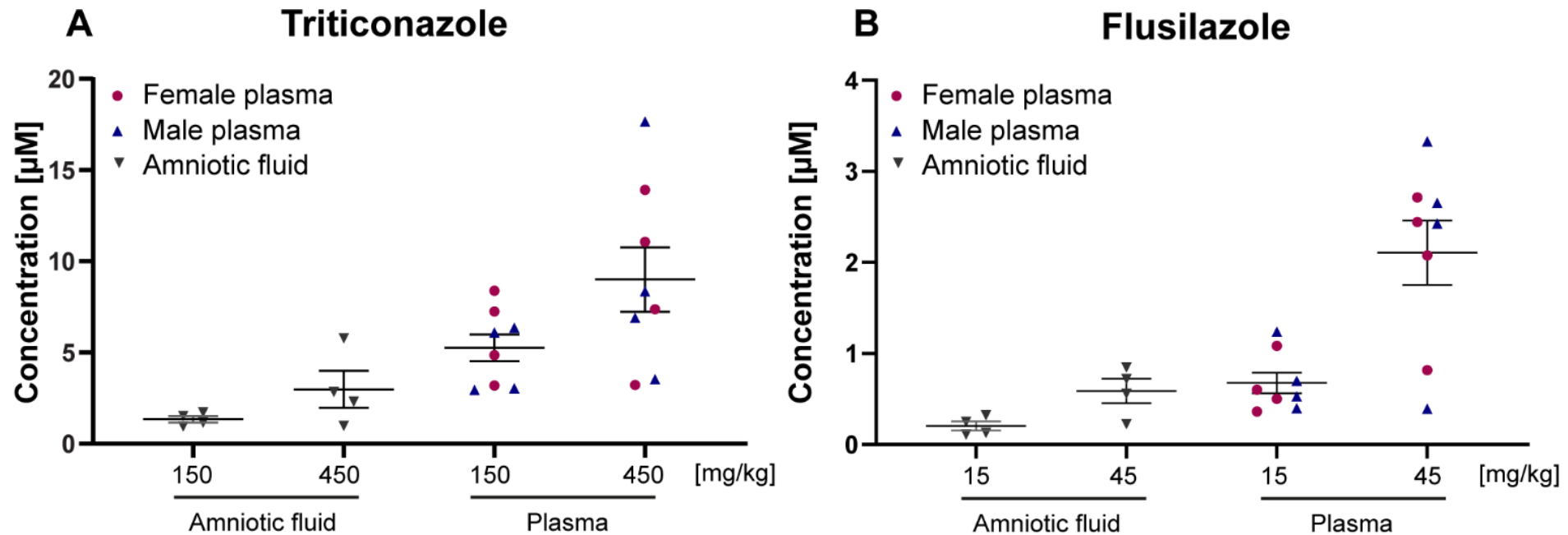
# Triticonazol forkorter anogenital afstanden hos hanfostre

Der var ingen signifikante påvirkninger af AGD (ved kejsersnit) hos hunfostre eller som respons på eksponering af Flusilazol



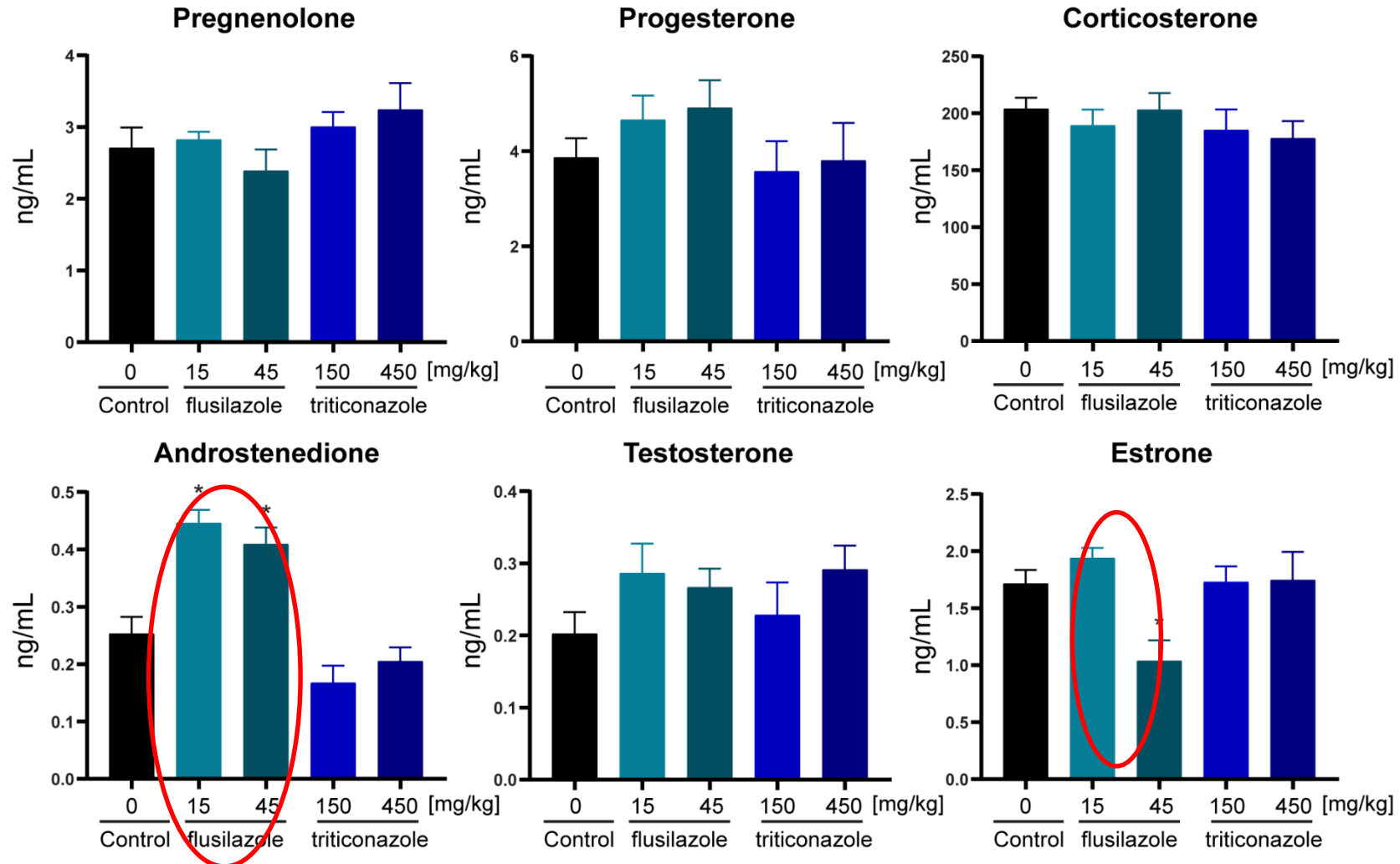
\*\* p < 0.01, \*\*\* p < 0.001 (ANOVA followed by Dunnett's post hoc test).  
n = 7-8 kuld/gruppe

# Koncentrationer af stofferne i blod og fostervand



Kan måles og koncentrationerne af stofferne stiger med dosis

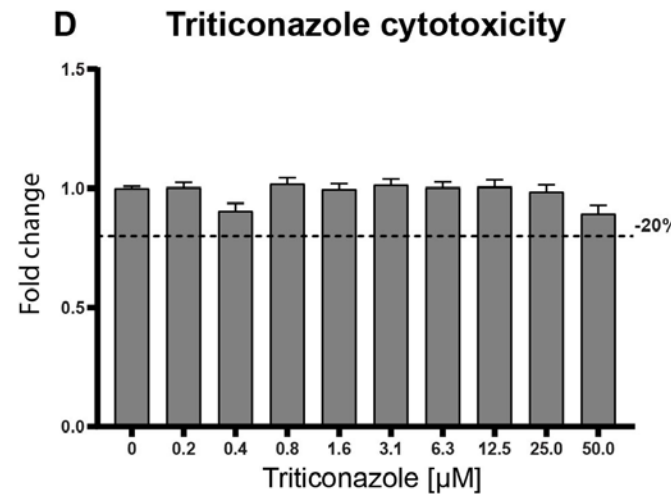
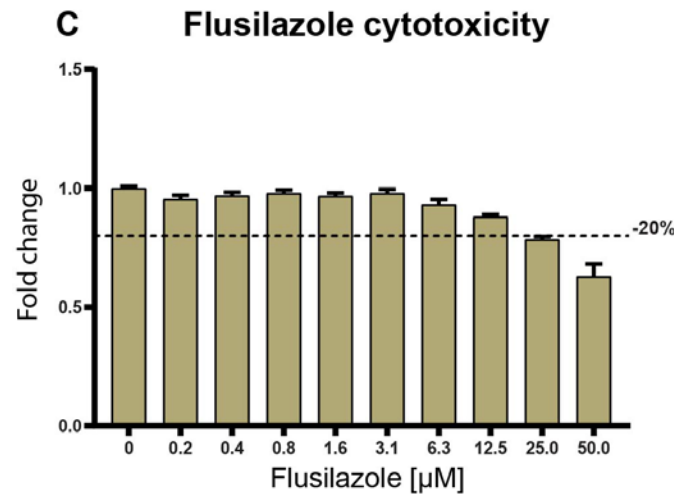
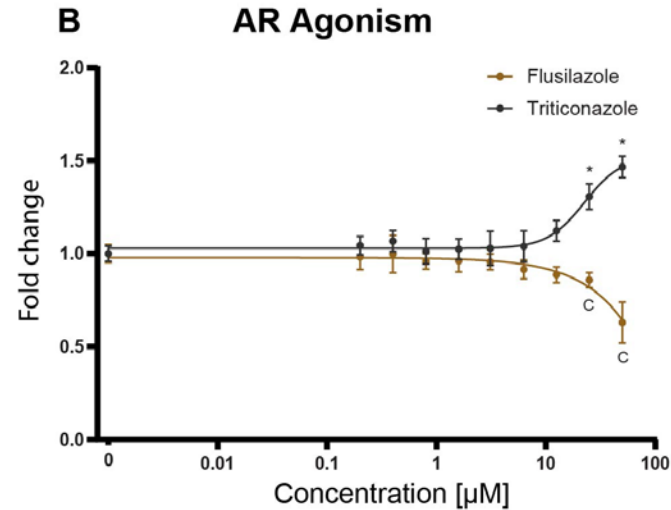
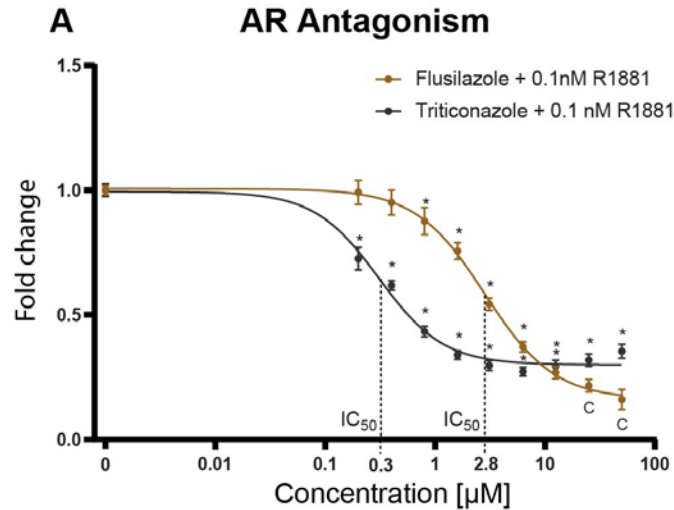
# Steroidhormoner i han plasma GD 21 (LC-MS / MS)



Påvirkning efter  
flusilazol  
eksponering

# Androgen Receptor aktivitet

- *Stably Transfected Human Androgen Receptor Transcriptional Activation Assay*

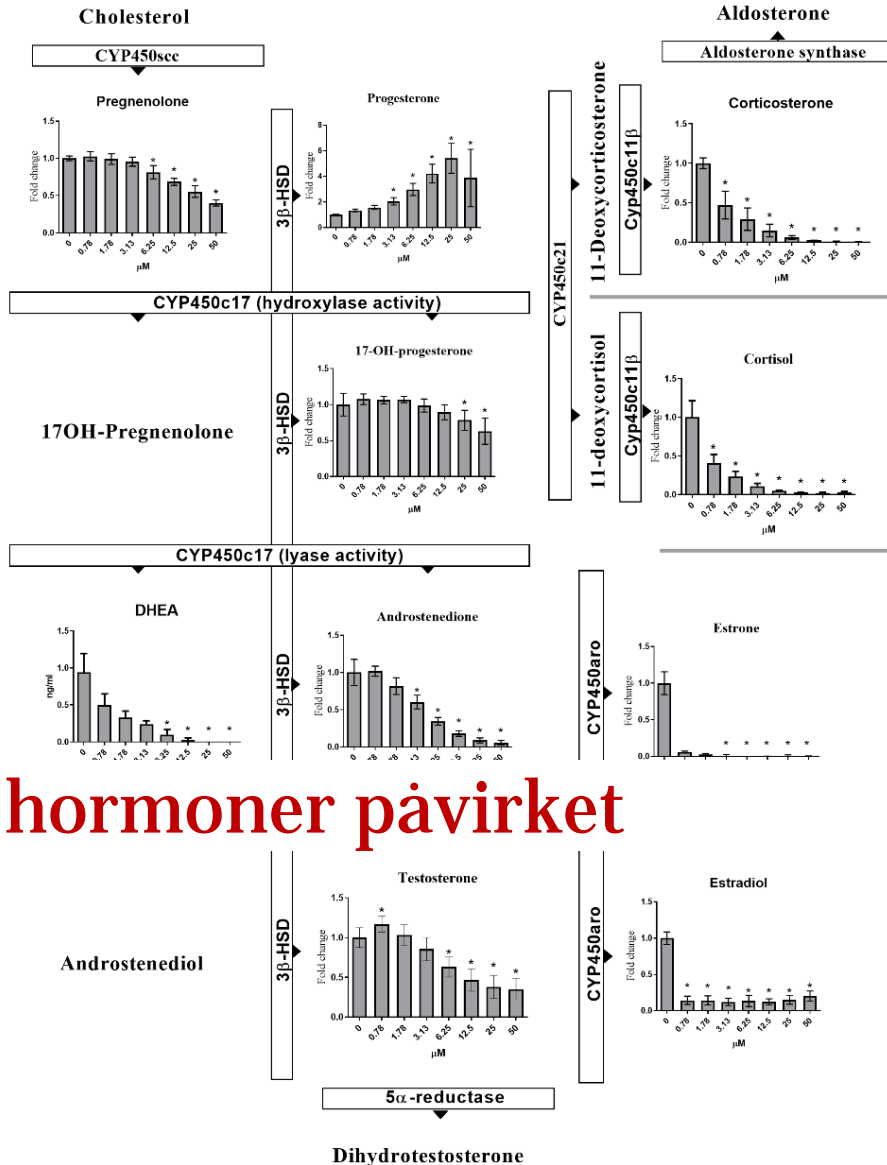


Flusilazol og triticonazol er androgenreceptor (AR) - antagonistier in vitro  
Triticonazol også AR agonist

One-way ANOVA, Dunnett's post hoc test  
Curves non-linear fit, log(dose)-response, variable slope

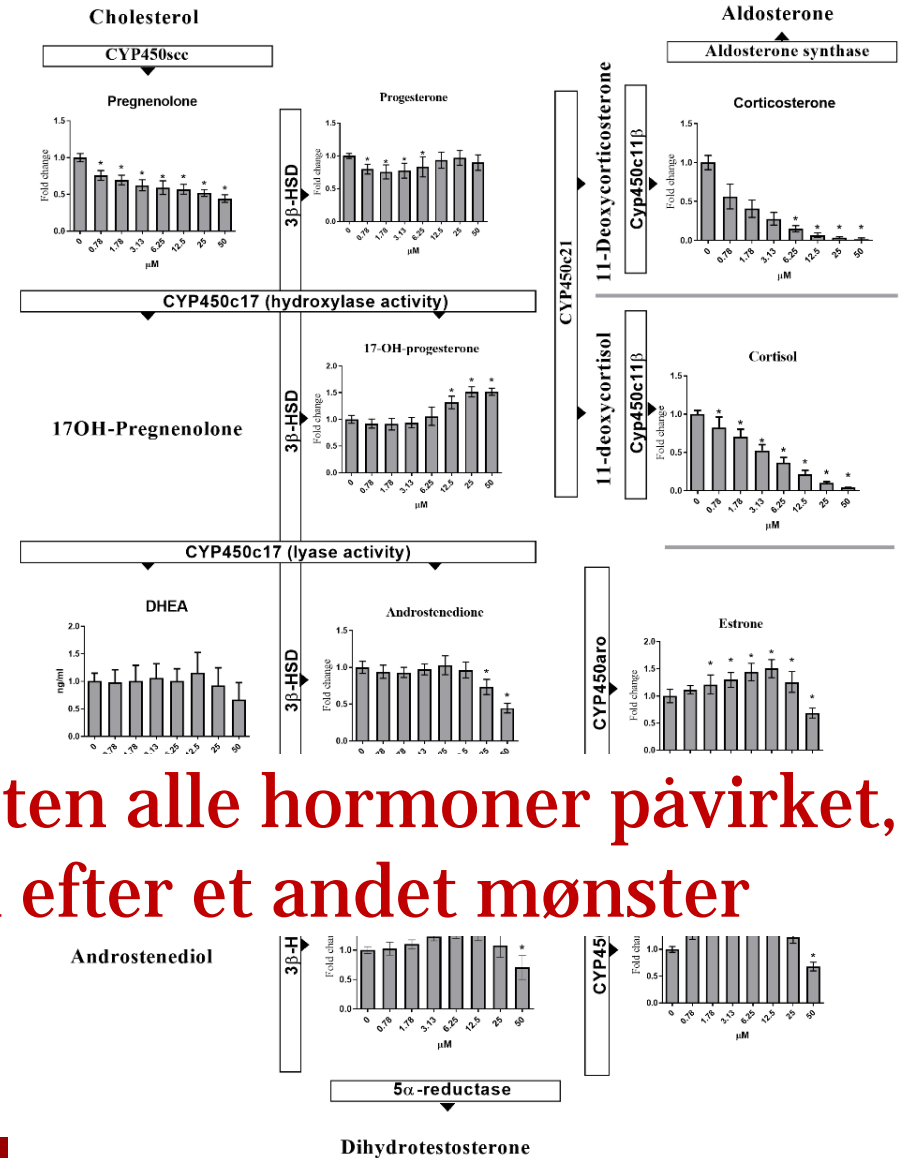
# Begge forstyrrer steroidsyntesen in vitro (H295R)

flusilazol



Alle hormoner påvirket

triticonazol



Næsten alle hormoner påvirket, men efter et andet mønster

# Konklusioner

## Flusilazol

- In vitro: Tydelig effekt på steroidsyntesen, mindre potent AR-aktivitet  
In vivo: ikke anti-androgen MoA; ingen påvirkning af AGD

## Triticonazol

- In vitro: svag effekt på steroidsyntesen, mere potent Androgen receptor-aktivitet  
In vivo: anti-androgen effekt i rotter; kort AGD hos hanner

### Bemærk

Triticonazol(150 & 450 mg / kg) testet i 10x højere dosis end Flusilazol  
(15 & 45 mg / kg)

- højere doser kan forårsage generel toksicitet og toks. hos mødre

# Afsluttende bemærkning

- In vitro-effekter forudsiger ikke flusilazol og triticonazol in vivo-effekter
- Effekterne er set ved højere doser end hvad mennesker kan blive eksponeret for
- Mange kemiske stoffer ikke kun disse svampemidler er kendt for at påvirke mandlig reproduktion og hver af disse forbindelser kan bidrage til en samspilseffekt – “cocktaileffekt”
- RAC (Udvalget for Risikovurdering) beslutning: Triticonazol netop klassificeret mistænkt for at skade fertiliteten (Repr. 2; H361f)
- Ikke officielt vurderet om stofferne er hormonforstyrrende...



På DR i dag 30.10: "Findes i korn, frugt og grønt: Lovligt sprøjtemiddel er hormonforstyrrende  
Det kan skade fosterudviklingen, konkluderer danske forskere."

<https://www.dr.dk/nyheder/viden/kroppen/findes-i-korn-frugt-og-groent-lovligt-sproejtemiddel-er-hormonforstyrrende>