

Perfluoro verbindingen: gezondheidseffecten van milieublootstellingen.

Prof. Dr. N. van Larebeke

1. In 2004: rapport aan de Vlaamse Overheid:

• **Gezondheidseffecten van perfluor octaan sulfonaat (PFOS) en perfluor octaanzuur (PFOA)**

• Rinne De Bont en Prof. Dr. N. van Larebeke

2. Absoluut bewijs dat bepaalde stof kanker verwekt bij mens:

Dikwijls irrelevant want onmogelijk

Kanker < vele factoren , vele stoffen (wellicht duizenden)

Dikwijls RR van 1,5 nodig om tot bewijs te komen

Iedere onnauwkeurigheid in blootstelling → verzwakt verband met kanker

3. Dierproeven dus noodzakelijk.

- Kanker: fundamentele ziekte van meercelligen. Ziekte van de sociale organisatie van weefsels

- Mechanismen van kankerinductie zelfde bij zoogdieren als bij mensen
- Iets dat kanker verwekt bij zoogdieren: bijna altijd ook kanker bij mens
- US National Toxicology program: bij ratten: leverkanker, pancreaskanker, uteruskanker in 2-jaar studies, dosissen 20 tot 300 $\mu\text{G/kg}$ voedsel.

4.Ook rekening houden met werkingsmechanismen van stof.

- PFAS:
- DNA schade (<oxidatieve stress)
 - hormoonverstorend
 - immuunverstorend
 - beïnvloed methylering van DNA (vrouwen in Zweden via drinkwater; prenataal Japan) ,en micro RNA→ beïnvloeding genexpressie, epigenetische effecten (mogelijk ook volgende generaties)
 - effecten op ontwikkeling vroeg in leven
 - effecten op zenuwstelsel

5. Toch vele epidemiologische waarnemingen Mens:

- Reeds lang: Testis kanker, Nierkanker: 10 ng/ml stijging PFOS → 16% stijging nierkanker en 3% stijging testis kanker (Kleinman en Stevenson,2021)
- Borstkanker (Taiwan, Denemarken, USA, Frankrijk, Groenland)
- ovariumkanker (USA)
- prostaatkanker (Zweden)
- Veneto streek: in zones met meer PFAS in drinkwater totale mortaliteit verhoogd (Mastrantonio et al., 2018)

Substance µg/L	Campaign; Population	period	n	Median	P25	P75	P90
PFOS	FLEHS 2; Newborns	2008-2009	220	2.70	1.80	3.80	5.15
PFOS	FLEHS 3; Newborns	2013-2014	269	1.11	0.73	1.68	2.56
PFOS	FLEHS 2; Adolescents aged14-15	2010-2011	199	5.70	4.00	7.80	10.80
PFOS	FLEHS 2; Adults aged 20-40	2008-2009	201	12.60	9.10	17.00	25.20
PFOS	FLEHS 3; Adults aged 50-65	2014	205	7.58	5.22	11.15	16.30
PFHxs	FLEHS 3; Newborns	2013-2014	269	0.37	0.25	0.53	0.74
PFHxs	FLEHS 3; Adults aged 50-65	2014	205	1.61	1.02	2.36	3.61
PFOA	FLEHS 2; Newborns	2008-2009	220	1.50	1.10	2.00	2.50
PFOA	FLEHS 3; Newborns	2013-2014	269	1.27	0.89	1.57	2.14
PFOA	FLEHS 2; Adolescents aged14-15	2010-2011	199	2.60	2.13	3.00	3.62
PFOA	FLEHS 2; Adults aged 20-40	2008-2009	201	3.50	2.50	4.50	5.80
PFOA	FLEHS 3; Adults aged 50-65	2014	205	2.94	2.13	3.69	4.93
PFNA	FLEHS 3; Newborns	2013-2014	269	0.21	0.14	0.31	0.44
PFNA	FLEHS 3; Adults aged 50-65	2014	205	0.87	0.60	1.18	1.64

Substance	pop	period	n	Go mean	Median	Range	P25/P75	P90
PFOS	Ado 14-15	2010-2011	199	5.83	5.70	1.50/74.7	4.00/7.80	10.80
PFOA	Ado 14-15	2010-2011	199	2.55	2.60	1.16/7.08	2.13/3.00	3.62
PFOS	Ado 14-15	2017-2018	583	2.21	2,100000	0,26/37,00	1,40/3,40	5,300000
PFOA	Ado 14-15	2017-2018	583	1.01	1,000000	0,29/4,30	0,83/1,30	1,500000
PFNA	Ado 14-15	2017-2018	583	0.29	0,300000	0,046/1,60	0,22/0,42	0,540000
PFHxS	Ado 14-15	2017-2018	583	0.47	0,450000	0,0313/10,00	0,33/0,63	0,910000

6. Bij de algemene Vlaamse bevolking:

- DNA schade bij pasgeborenen.-
- Lichte verstoring schildklierfunctie
- Bij mannelijke adolescenten: vermindering concentratie actief geslachtshormoon, vertraging van de ontwikkeling van teelballen en pubisbeharing
- Vrouwen: vervroeging van de menopauze
- Pasgeborenen: lichte vermindering van de lengte bij de geboorte
- Lichte vermindering van korte termijngeheugen bij adolescenten
- Adolescenten: meer slaperigheid
- Mannelijke adolescenten: minder vrouwelijkheid
- Vrouwelijke adolescenten: minder mannelijkheid

- Maar ook:
- Minder astma, eczema, allergie (<immuunverstoring: niet ndzk direct schadelijk)
- Verbeterde aandacht en concentratie bij ouderen (50-65 j)
- Eerder gunstig effect op fertiliteit (wachtijd zwanger worden, vroeggeboorte, miskraam)

7. Oude normen veel te hoog, boden geen bescherming

RIVM 2016: van 12,5 ng/kg lg/d afgeleid voor PFOA, 6,25 voor PFOS

EFSA 2018: 6 ng/kg lg/week (0,86 ng/kg lg/d) voor PFOA

EFSA 2020:

Using a Physiologically based pharmacokinetic model, and assuming 12 months of breastfeeding, it was estimated that the Bench Mark Dose lower confidence limit¹⁰ in infants (concerning immunological effects) corresponds to an intake by the mother of 0.63 ng/kg bw per day for the sum of the four PFASs. Such intake would result in a serum level in the mother at 35 years of age of 6.9 ng/mL.

The CONTAM Panel decided to use the daily intake of 0.63 ng/kg bw per day as the starting point and established a group tolerable weekly intake (TWI) of 7.9

0.63 = 4.4 ng/kg bw per week for the sum of PFOA, PFNA, PFHxS and PFOS.

8. Vooral voedsel draagt bij tot besmetting met PFAS

Contaminatie van landbouw en tuinbouwgronden wellicht grootste probleem

Op basis van gegevens samengevat in Ghisi et al., 2019 kon ik volgende ruwe inschattingen maken:

Grond met 10 µg/kg PFOS geeft misschien 170 ng/kg Haver. Volgens de EFSA norm zou men dan met ongeveer 1,8 kg haver per week zijn maximaal toelaatbare dosis bereiken (allen al voor PFOS). Volgens RIVM normen ongeveer 2,6 kg per dag

Analoog voor Sla: ongeveer 200g per week. Volgens RIVM 270 g per dag

9. Maar er is **Geen** reden tot paniek:

Vooreerst ligt de zwaarste contaminatie in het verleden

PFAS heeft zonder minste twijfel tal van gezondheidseffecten, maar deze zijn meestal niet sterk uitgesproken

PFAS veel minder krachtig dan bijv. dioxines of asbest

Wel is waakzaamheid geboden ivm nieuwe PFAS derivaten waarvan de toxiciteit niet goed gekend is

1. Enkele inleidende mechanistische beschouwingen
2. Mechanistische inzichten in belang van lage dosissen
 - 2.1 Genotoxische carcinogenen
 - 2.2 Epigenetische carcinogenen
 - 2.3 Prenatale blootstelling is bijzonder belangrijk
 - 2.4 Gevoelige subpopulaties: risico vooral verhoogd bij lage dosis
 - 2.5 Synergistische interacties
 - 2.6 Lage dosissen som relatief sterker effect
3. Epidemiologie: 75 tot 80% te wijten aan externe oorzaken
4. Epidemiologie: impact van milieufactoren onderschat
5. Problemen met epidemiologische studies: onderschatting van kankerverwekkend effect
6. Biomonitoringsstudies wijzen op gezondheidseffecten van lage omgevingsblootstellingen
7. Public Policy Statement of the American Chemical Society, Endocrine Society statement
8. Globale impact??? Nood aan Fysisch-chemische hygiëne

Genen betrokken bij de carcinogenese (driver mutaties bekend in 384 genen)

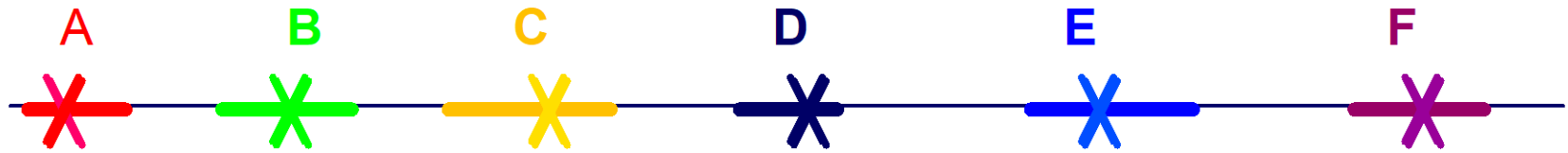
1. Proto-oncogenen (geactiveerd tot oncogenen) coderen voor:
 - groeistimulerend factoren
 - stimulerende componenten in groeibevorderende signaaltransductieketens
 - stimulerende componenten van de celcyclus
 - anti-apoptotische factoren (bvb bcl-2)
2. Tumorsuppressorgenen van het gatekeeper type coderen voor:
 - factoren die de groei remmen (inhibitoren van oncogenen)
 - factoren die de celcyclusklok remmen (bvb p21, p53, Rb)
 - stimulatie van apoptosis (bvb bax, p53)
 - factoren die de differentiatie induceren
3. Tumorsuppressorgenen van het caretaker type coderen voor factoren die instaan voor het DNA-herstel na schade (> 50 proteïnen reeds gekend die fungeren als component in verschillende herstelmechanismen) (bvb ATM eiwit, MRN complex)
4. Cel-cel adhesie en andere communicatie genen coderen voor factoren die instaan voor een geordende weefselstructuur
5. Genen betrokken bij de DNA replicatie, telomeren en de chromosoomsegregatie.
6. Genen betrokken bij de methylatie van DNA en de modificatie (methylering, acetylering, desacetylering) van chromatine

Hallmarks of cancer

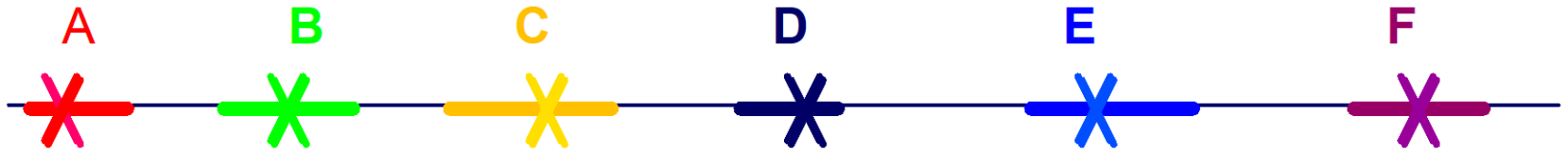
Hanahan & Weinberg 2000

Getting to know cancer <http://www.gettingtoknowcancer.org/>

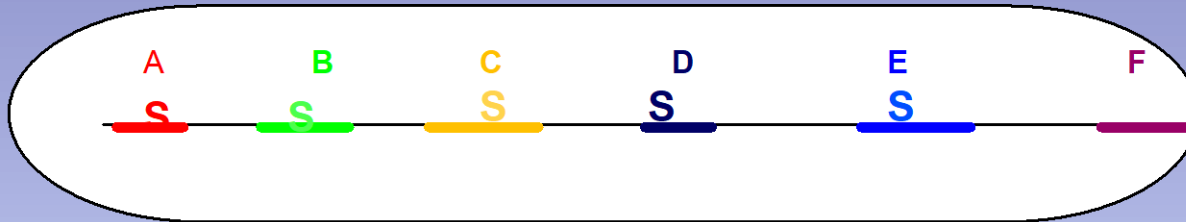
- Genetic instability
- Tumor-promoting inflammation
- Sustained growth signalling
- Evading anti-growth signalling
- Resisting programmed cell death
- Enabled replicative immortality
- Deregulated cellular metabolism
- Avoiding immune destruction
- Inducing angiogenesis (new blood flow)
- Tissue invasion and metastasis



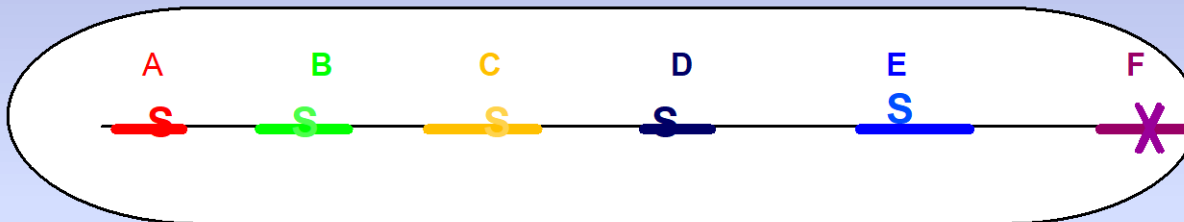
Kans op mutatie in genen A en B en C en D en E en F:
 $1.10^{-5} \times 1.10^{-5} \times 1.10^{-5} \times 1.10^{-5} \times 1.10^{-5} \times 1.10^{-5} = 1.10^{-30}$



Kans op mutatie in genen A en B en C en D en E en F:
 $2.10^{-5} \times 2.10^{-5} \times 2.10^{-5} \times 2.10^{-5} \times 2.10^{-5} \times 2.10^{-5} = 64.10^{-30}$



Persoon alfa: geen blootstelling; heeft één of talrijke cellen (of celklonen) met spontane mutaties in genen **A**, **B**, **C**, **D** en **E**: geen kanker



Persoon Beta: blootgesteld aan agens X ; heeft één cel (of celkloon) met spontane mutaties in genen **A**, **B**, **C**, **D** en **E** en een door agens X geïnduceerde mutatie in gen **F**: Hij/zij heeft X-gerelateerde kanker, maar 5 van de 6 verantwoordelijke mutaties zijn spontaan!

Fig. 9 Ook in het geval van een kanker ontstaan als gevolg van blootstelling aan een agens X zijn de meeste mutaties wellicht spontaan

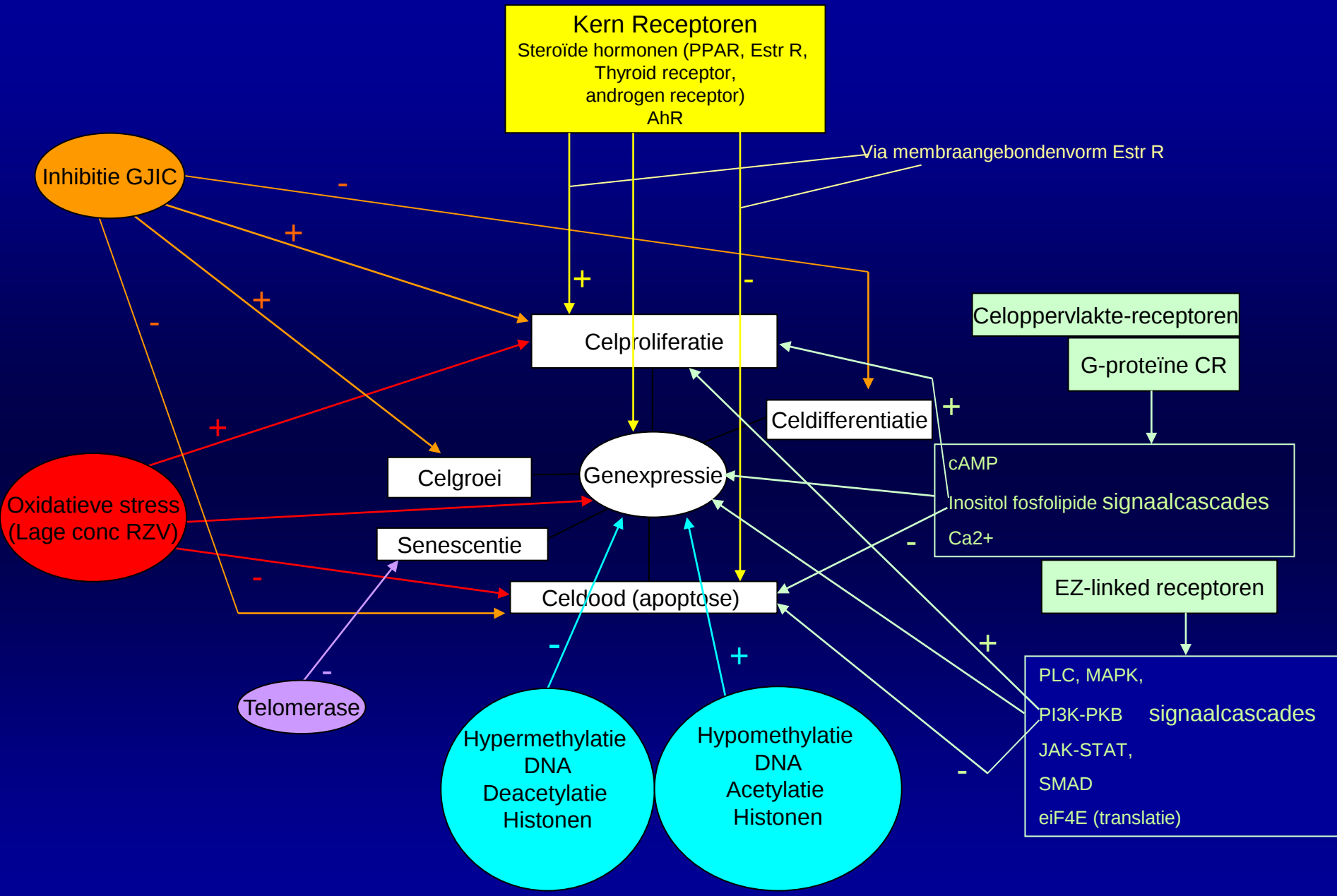
Klassiek Tumorpromotie effect zoals aangetoond op proefdieren met tetradecanoyl phorbol acetaat

Lage dosis initierend (mutageen) carcinogen: geen detecteerbare kanker

Tumorpromotor alleen: geen detecteerbare kanker

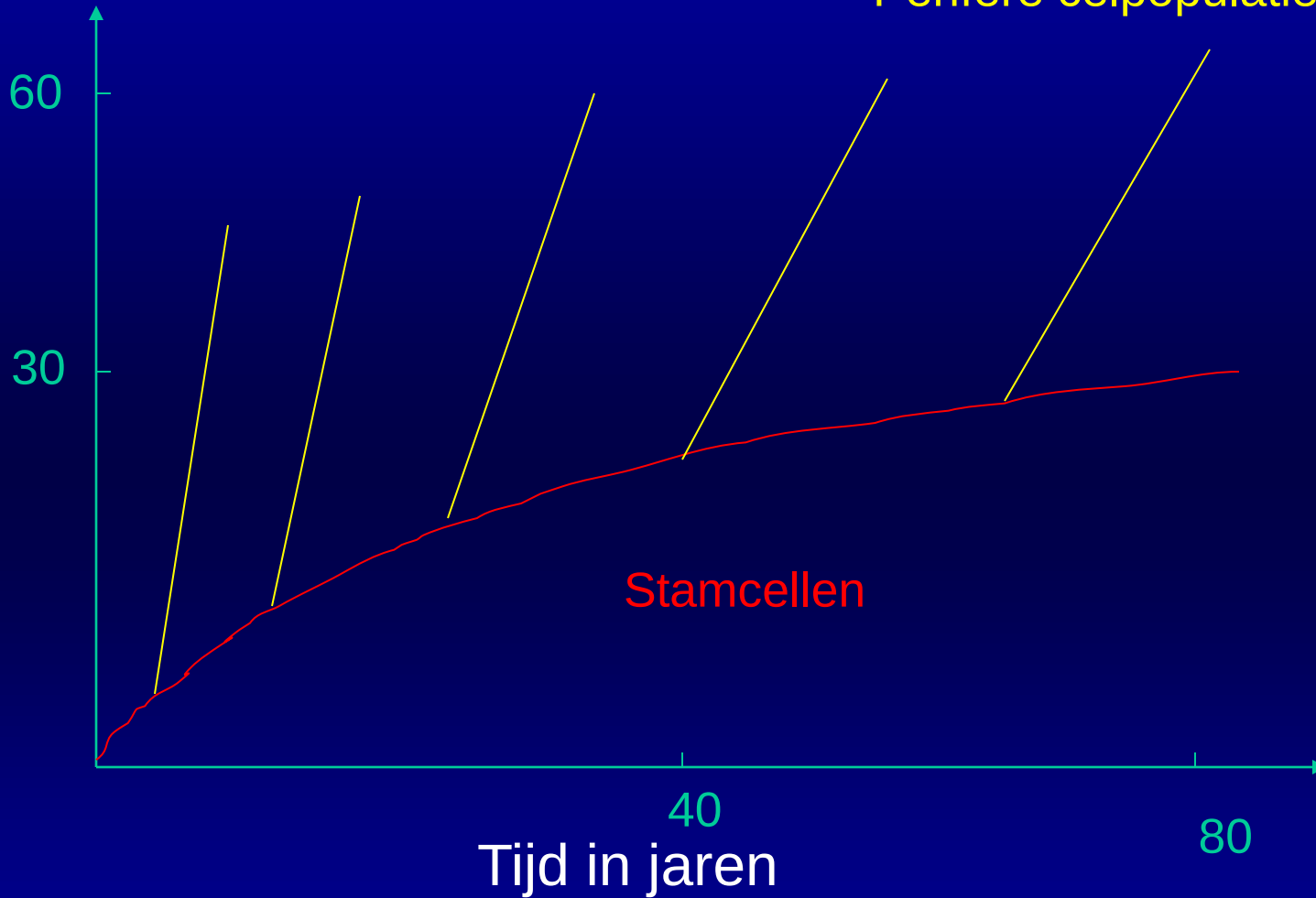
Lage dosis initierend (mutageen) carcinogen gevolgd door tumorpromotor:
waarneembare kanker

Tumorpromotor gevolgd door lage dosis carcinogeen: geen detecteerbare kanker



Aantal opeenvolgende celdelingen

Perifere celpopulaties



Dosis, schade en mutatie

- Hoeveelheid DNA schade recht evenredig met dosis
- Grootste deel van DNA schade is endogeen
- Schade die ook endogeen voorkomt wordt efficiënt hersteld: mutageen effect proportioneel met aandeel in schade
- DNA herstelmechanismen voor minder frequent voorkomende schade worden slechts geïnduceerd wanneer die vorm van schade een bepaalde intensiteit bereikt. Voorbeeld: er moet per cel meer dan 0,1 dubbelstreng DNA breuk aanwezig zijn om in een celpopulatie de betreffende DNA herstelmechanismen te activeren.

Dosis-antwoord voor genetische effecten

- geen kritische drempel: één enkel alpha partikel volstaat om een mutatie te verwekken met een hoge efficiëntie (Hei et al. 1997).
- Meestal lineair verband tussen dosis en aantal mutaties
- zeer hoge dosissen kunnen, relatief gezien, sterker mutageen zijn dan lagere (verdedigingsmechanismen overweldigd)
- zeer lage dosissen kunnen, relatief gezien, sterker mutageen zijn dan hogere. Sommige lichaamsvreemde carcinogenen induceren schade waarvoor het herstelmechanisme niet permanent maximaal is ingeschakeld
- Chronische blootstelling kan groter effect hebben dan acute

Volgende mechanismen kunnen aanleiding geven tot een relatief hoger mutageen effect van lage dosissen

1. Adaptatie: Intense Blootstelling induceert DNA herstelmechanismen. Dit resulteert in minder en andere mutaties. Een zeer lage dosis, of een lage dosis over een groot tijdsinterval toegediend, treft de cellen terwijl deze herstelmechanismen niet actief zijn.
2. Bystander effect: ook cellen die niet getroffen worden door een agens kunnen een effect vertonen. Bewezen voor straling en gentherapie
3. Geïnduceerde genetische Instabiliteit.
On/off fenomeen en waarbij de genetische instabiliteit niet toeneemt met de dosis van het inducerend agens.
<Effect op genexpressie: inductie van endogeen mutatiemechanisme (dat rol speelt in de ontwikkeling van het immuun systeem)
Vermoedelijk geldt hier wel een kritische drempel.

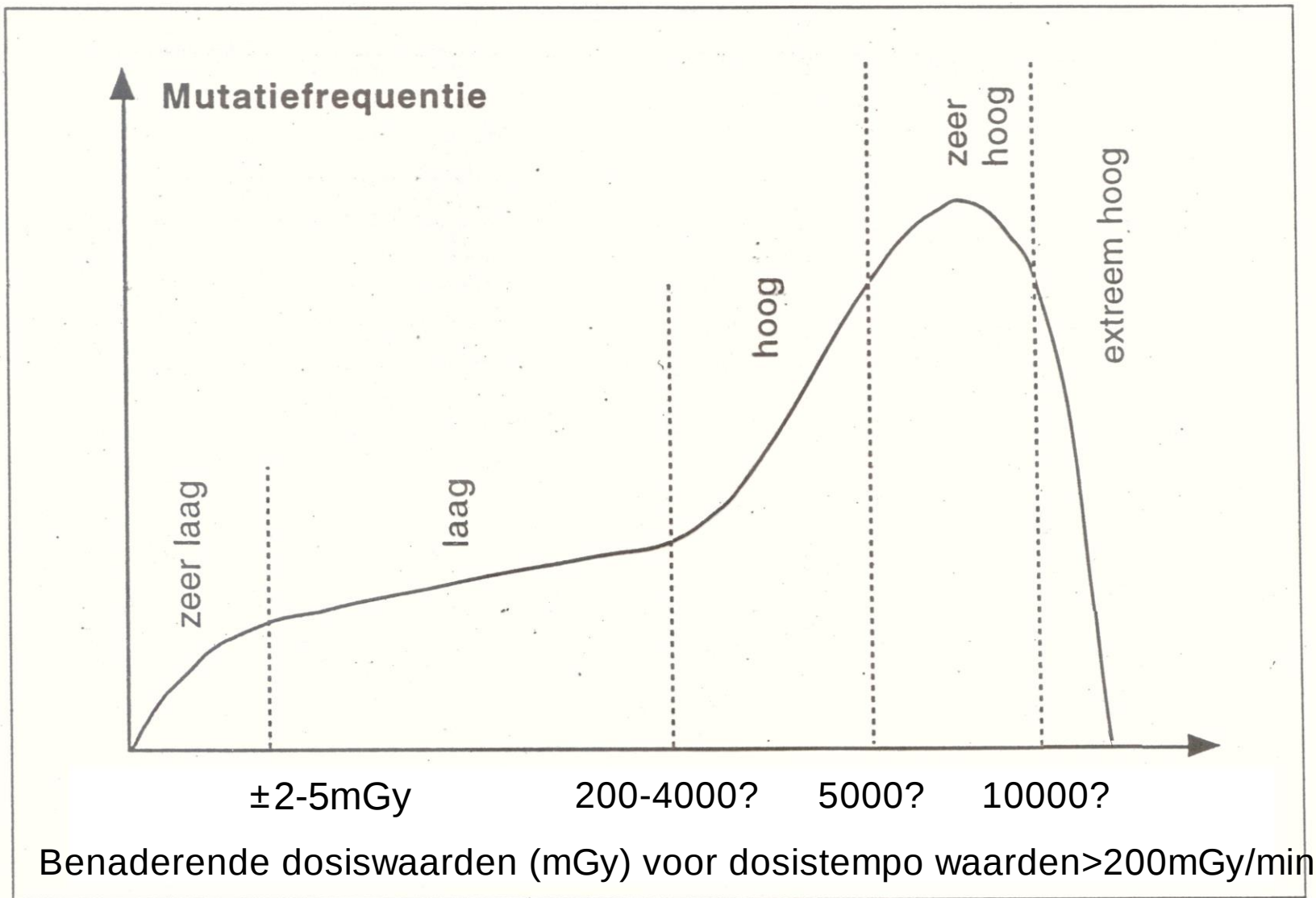
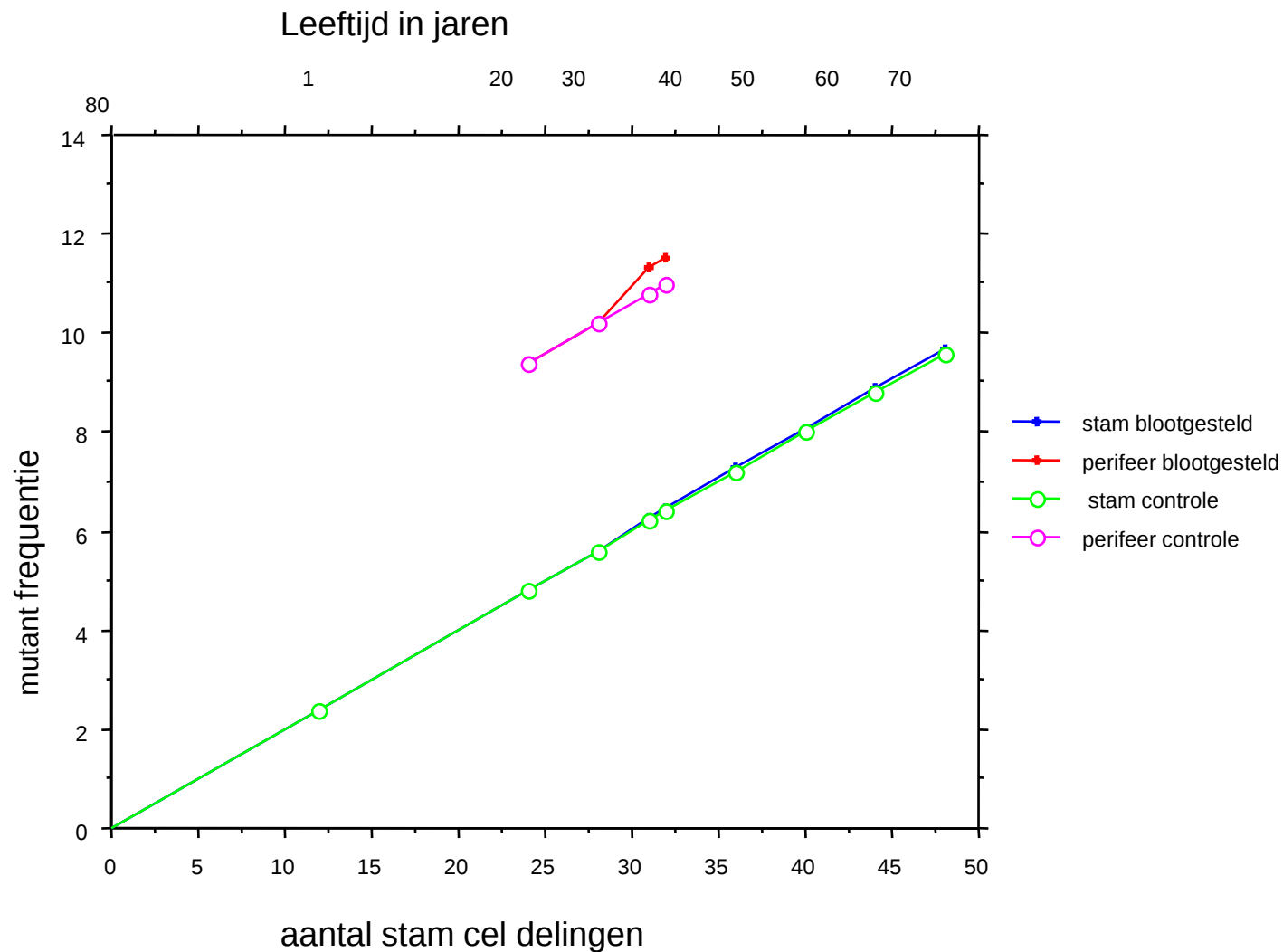


Fig. 3.I. : Mutatiefrequentie in functie van dosis van ioniserende straling voor low-LET straling, (X- en gammastralen).

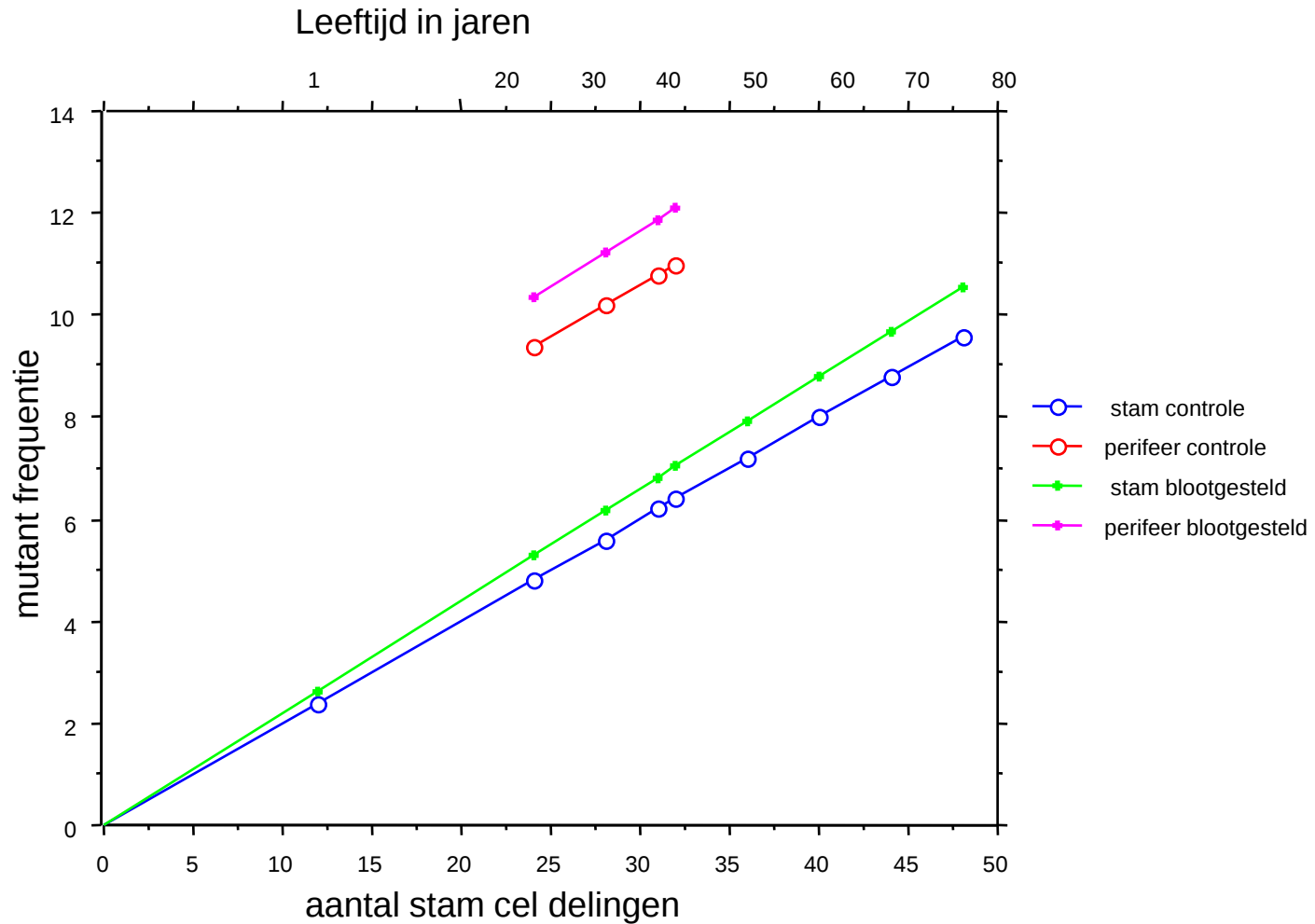
Dosis-antwoord voor carcinogene effecten van genotoxische agentia

Duur van blootstelling veel belangrijker dan dosis

Bij het opsporen van een risico op kanker zijn mutageniciteitstests op perifeer bloed veel gevoeliger in het geval van blootstellingen tijdens het volwassen leven dan in het geval van levenslange blootstellingen die in utero beginnen



**Mutantfrequentie bij blootstelling tussen het 30 ste
en het 40 ste levensjaar**



Mutantfrequentie bij levenslange blootstelling

Niet-genotoxische (Epigenetische) carcinogenen

Ook receptor-bindende en andere hormoon-verstorende stoffen kunnen effecten hebben bij zeer lage dosis.

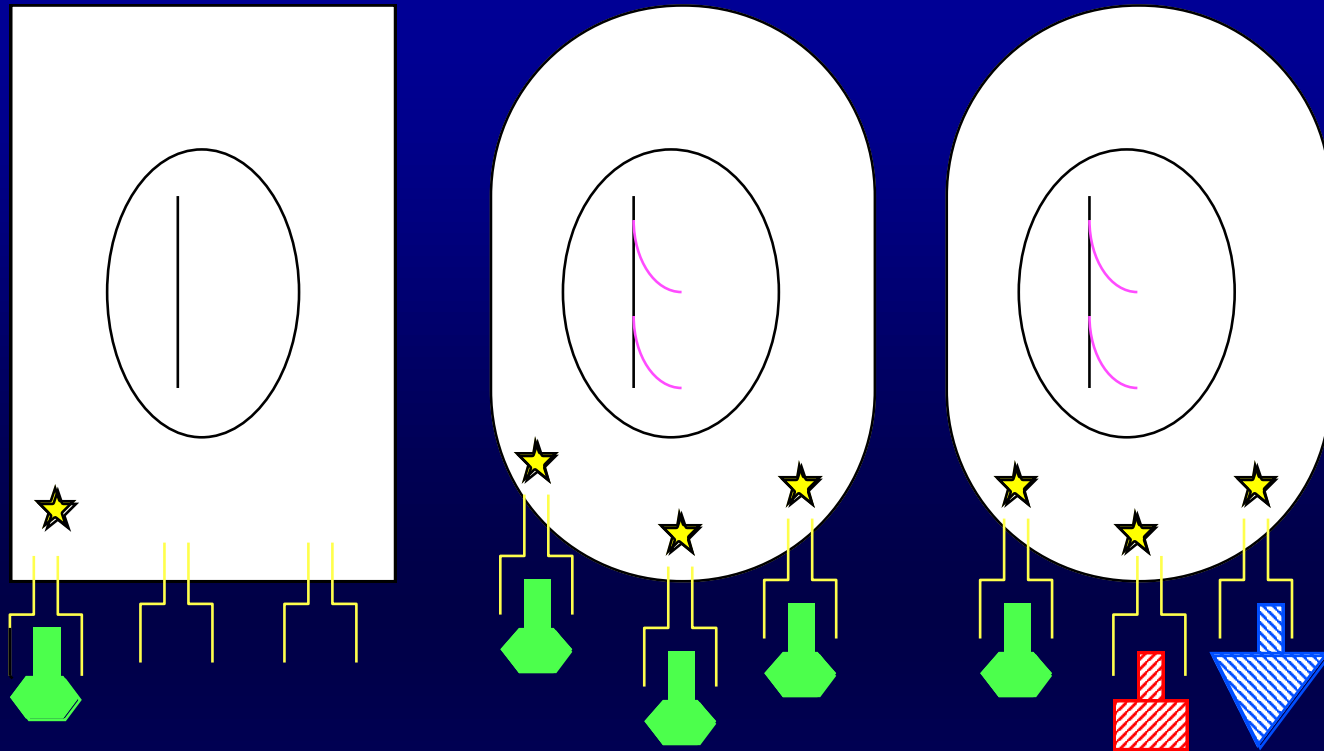


Fig 10.

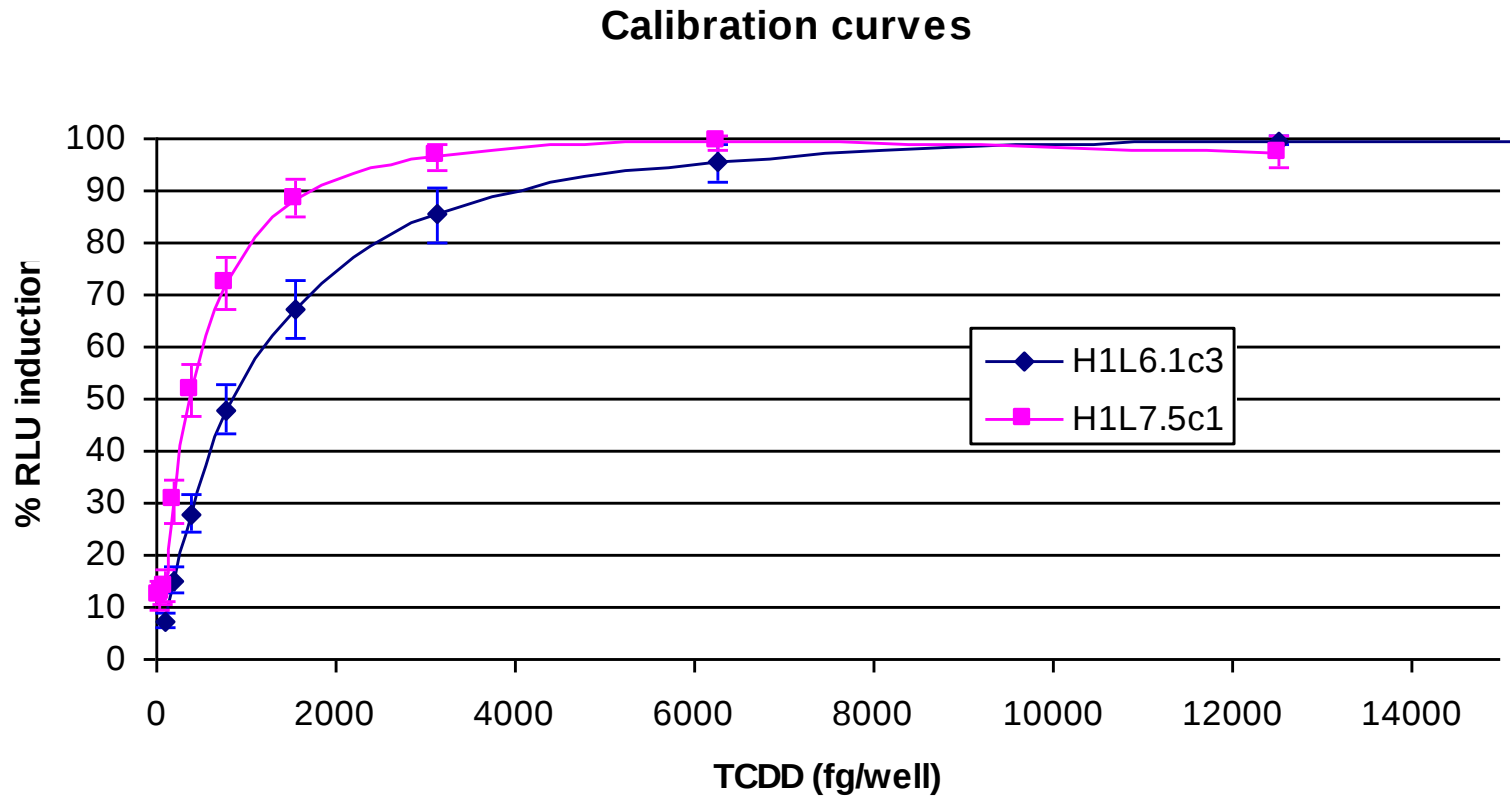
De cel links is blootgesteld aan een lage concentratie van een natuurlijk voorkomend hormoon. De zwakke stimulus (slechts weinig receptoren zijn geactiveerd) volstaat niet om het gedrag van de cel te beïnvloeden.

De middenste cel daarentegen vertoont wel veranderingen in haar eigenschappen omdat ze aan een hoge concentratie van het natuurlijk hormoon is blootgesteld.

De rechter cel vertoont eveneens veranderingen in haar eigenschappen (bijvoorbeeld dedifferentiatie en neiging tot proliferatie), maar ditmaal omdat ze is blootgesteld aan een lage concentratie van het natuurlijk hormoon en aan lage concentraties van twee verschillende lichaamsvreemde scheikundige stoffen.

Dosis-effect relatie voor het effect van dioxine-achtige stoffen op cellen

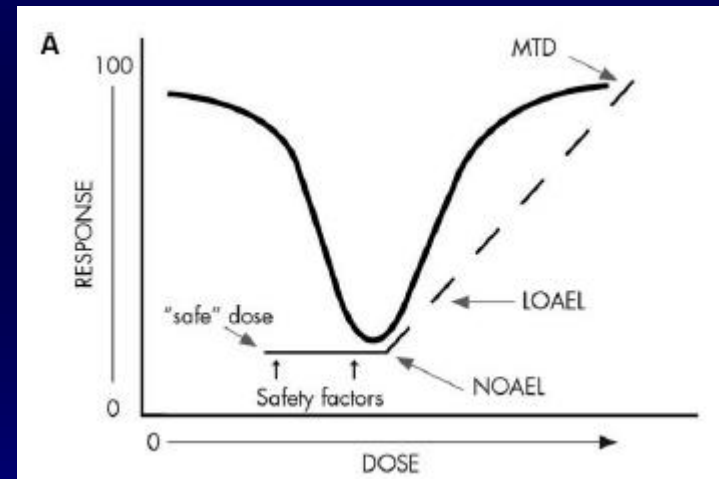
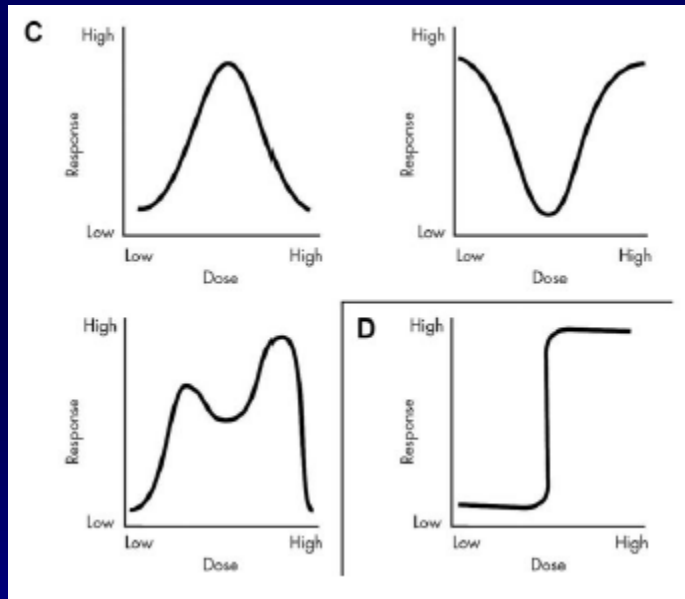
Maat voor activatie van de dioxine receptor



Dioxine concentratie

CH3 – ENDOCRINE DISRUPTING CHEMICALS

➤ Non-linear dose effect relationships are common



Vandenberg et al. 2012

Sex Reversal - % Female

32.5°C : Stage 19 : N = 7-10 eggs / treatment

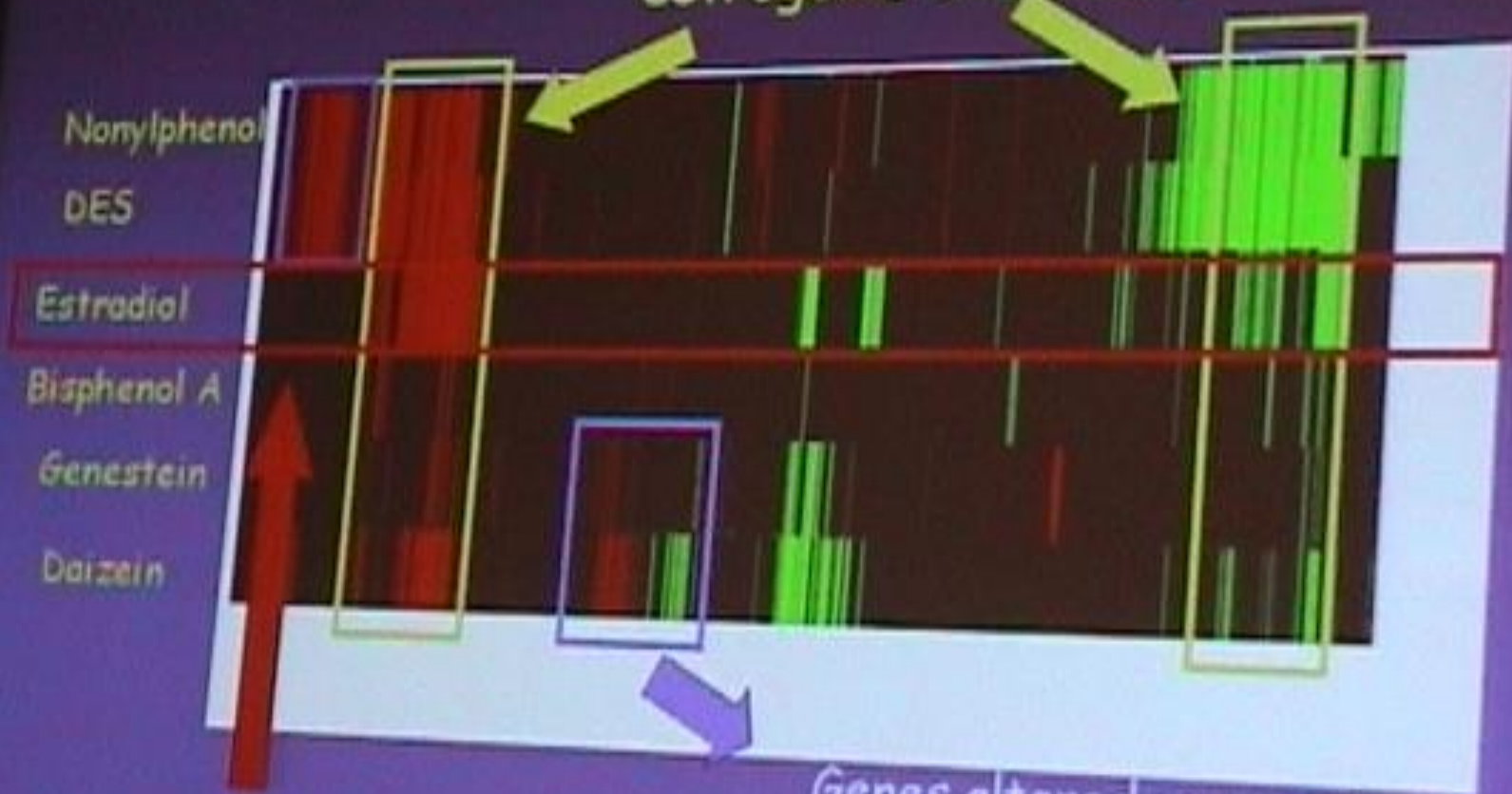


Guillette et al., unpubl. data

Louis J Guillette, Jr Miami EMS meeting may 2003

Gene Expression in Mouse Uterus

Commonly altered by
estrogenic chemicals



Genes altered expression
other than estrogen action

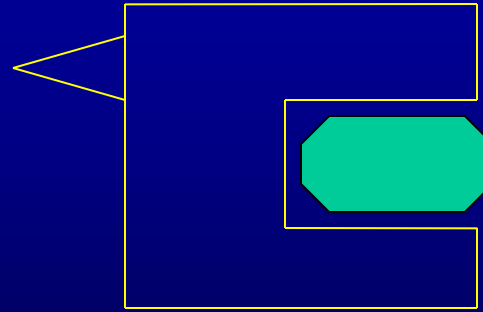
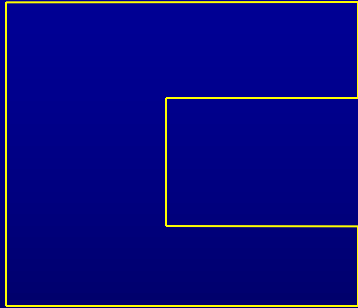
Nuclear receptors (NR)

Ligand-activated transcription factors: important in metabolism, homeostasis, reproduction and development.

Neurodegenerative and metabolic diseases, inflammation and cancer

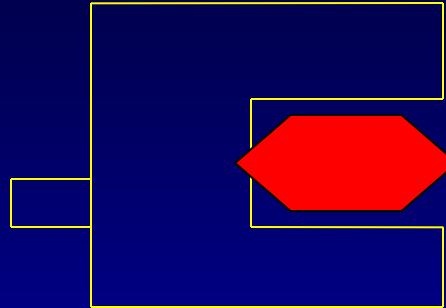
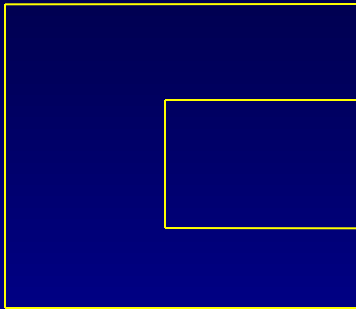
Bind to specific DNA sequences and >400 transcriptional coregulators

Detailed chemical structure of the ligand intervenes in selection of DNA sequences and coregulators.



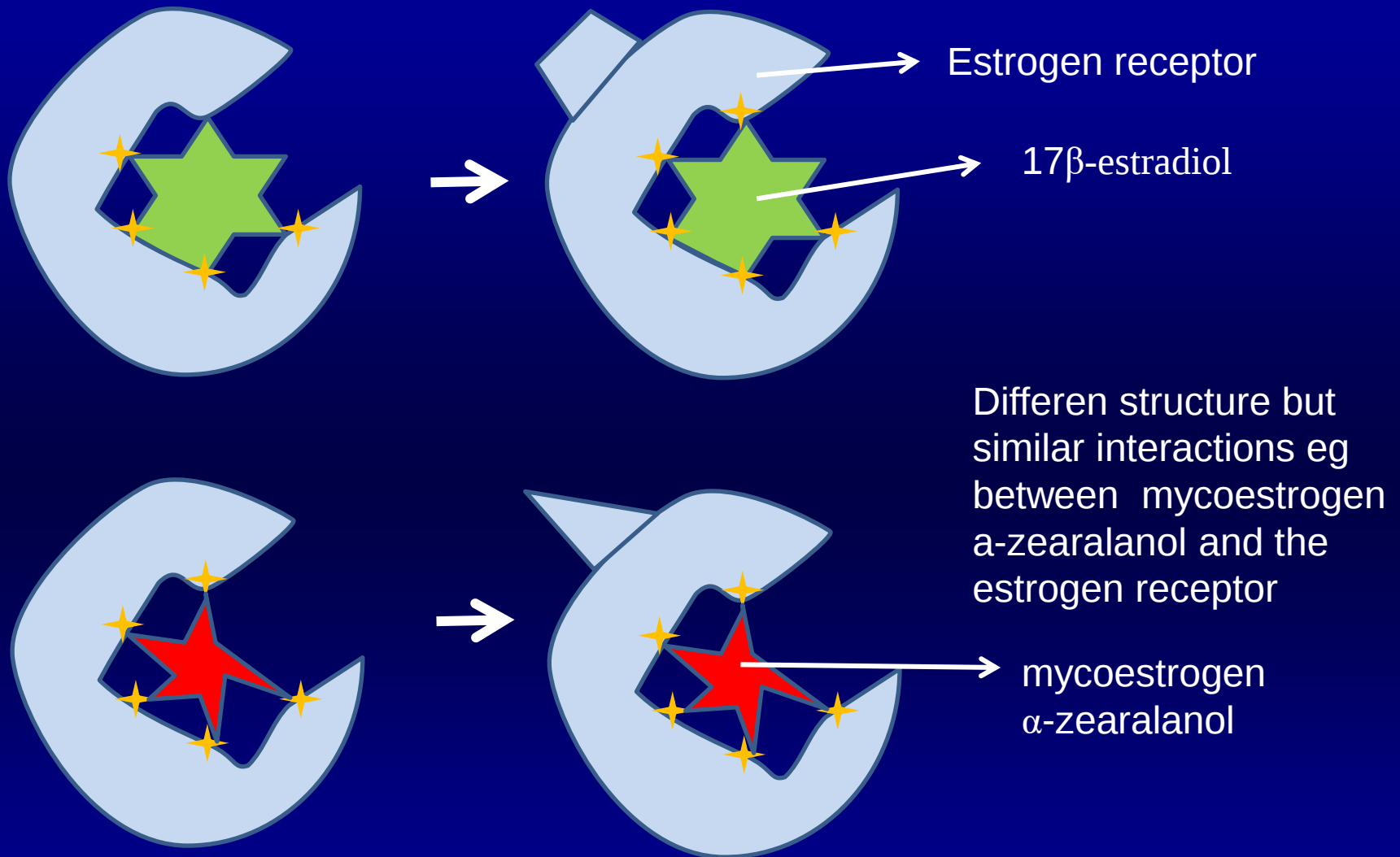
Natuurlijk hormoon

oestrogeenreceptor

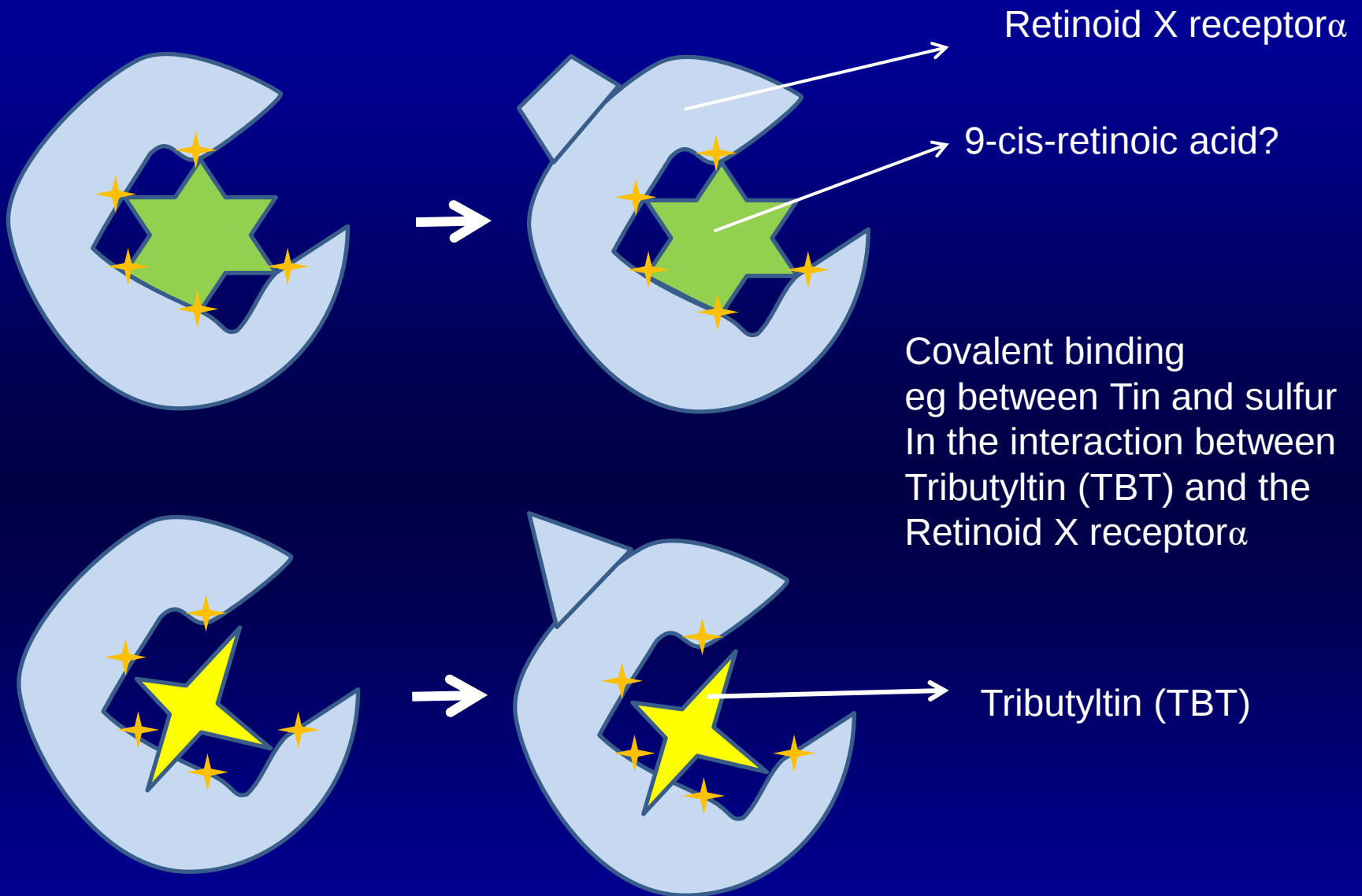


Xeno-hormoon

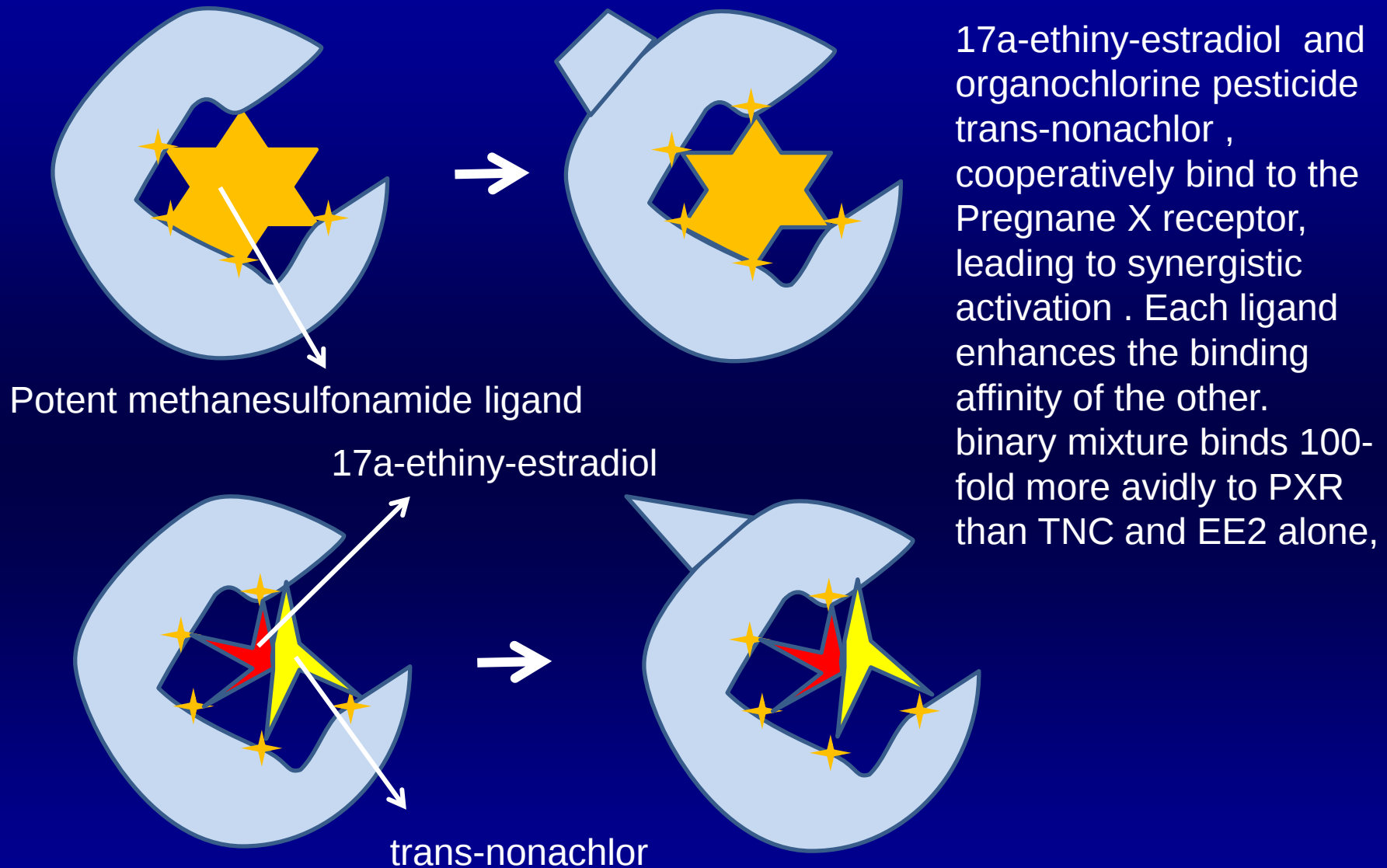
Low Dose effects of Endocrine disrupting agents



Low Dose effects of Endocrine disrupting agents



Low Dose effects of Endocrine disrupting agents: cocktail effects



De combinatie van exogene receptorbindende stoffen en endogene hormonen leidt tot complexe interacties met ingrijpende maar moeilijk voorspelbare effecten

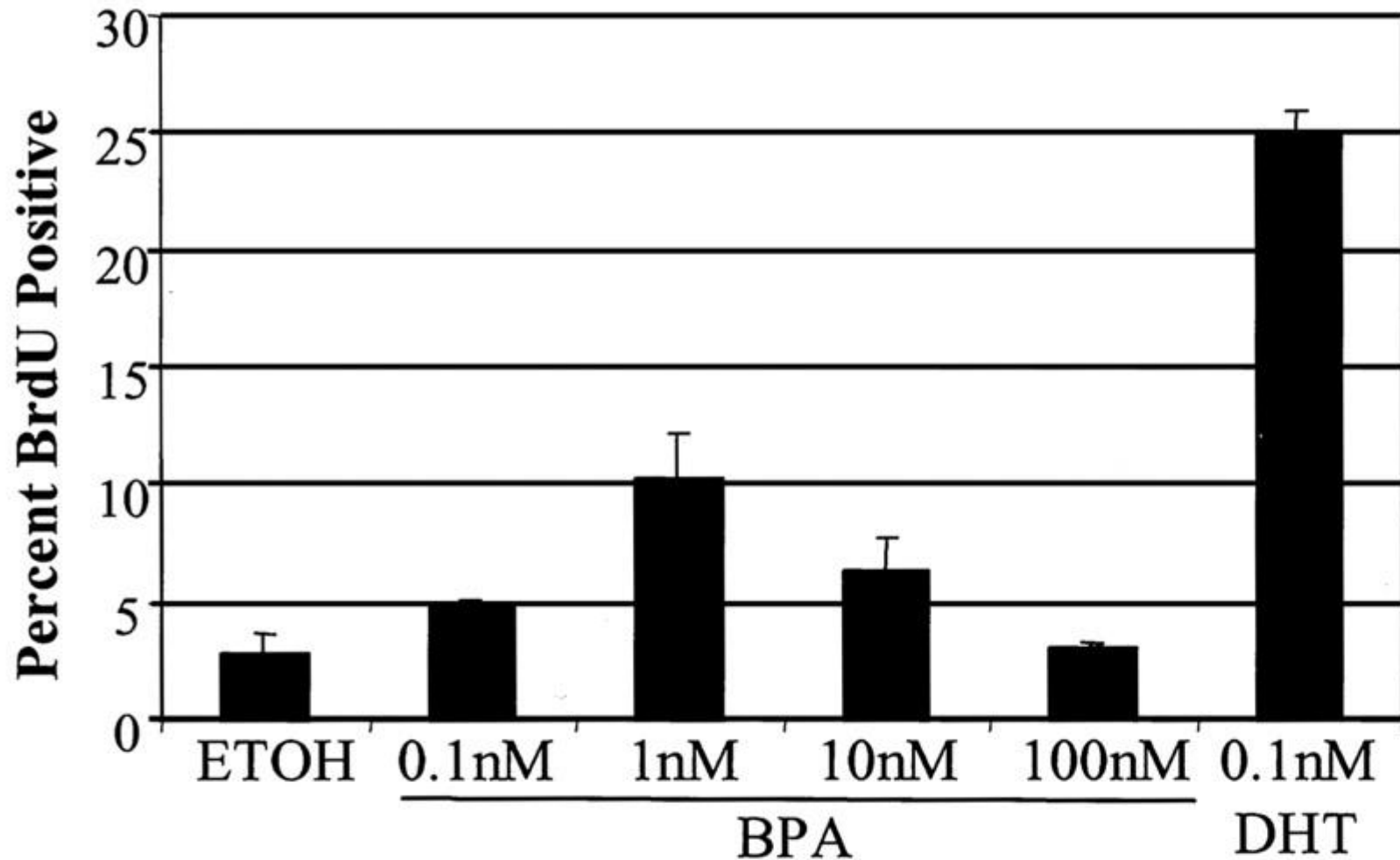
Men and women, different species?

	Correlation in same direction	Correlation in opposite direction		BINOM PROB. p-value
Cadmium	13	6		0.05
Lead	7	15		0.04
marker PCBs (PCB 138+153+180)	12	235		3.62×10^{-55}
PCB118	10	17		0.06
TEQ	4	59		6.45×10^{-14}
Hexachlorobenzene	8	35		1.64×10^{-5}
p,p'-DDE	10	228		3.00×10^{-55}
t,t-muconic acid (~benzene)	11	9		0.16
hydroxypyrene (~PAHs)	21	4		0.0004

Table 5: numbers of genes significantly correlated to an exposure biomarker in both sexes, with p-value of the binomial probability.

DNA synthese activiteit in menselijke prostaatkankercellen, bisphenol A en dihydrotestosterone

A.



Embryo, fetus en het jonge kind bijzonder gevoelig voor mutagene of hormoonverstorende agentia

1. In utero: 10 maal grotere gevoeligheid aan PAKs en aan mutagene agentia in het algemeen (< minder detoxificatie en DNA herstel)
2. In utero: hoog celdelingstempo. Bij de geboorte 25% van alle celdelingen en mutaties achter de rug
3. Weefsels gevoeliger voor verstoring hormonale invloeden, signaal gradiënten en cel-cel contact.
4. Belang van tijdsvensters
5. Na blootstelling veel tijd voor ontwikkeling van kanker

Certain developments can only occur during certain time-windows

Disruption $\Rightarrow$ permanent damage, possibly leading to adult disease

Tijdsvensters

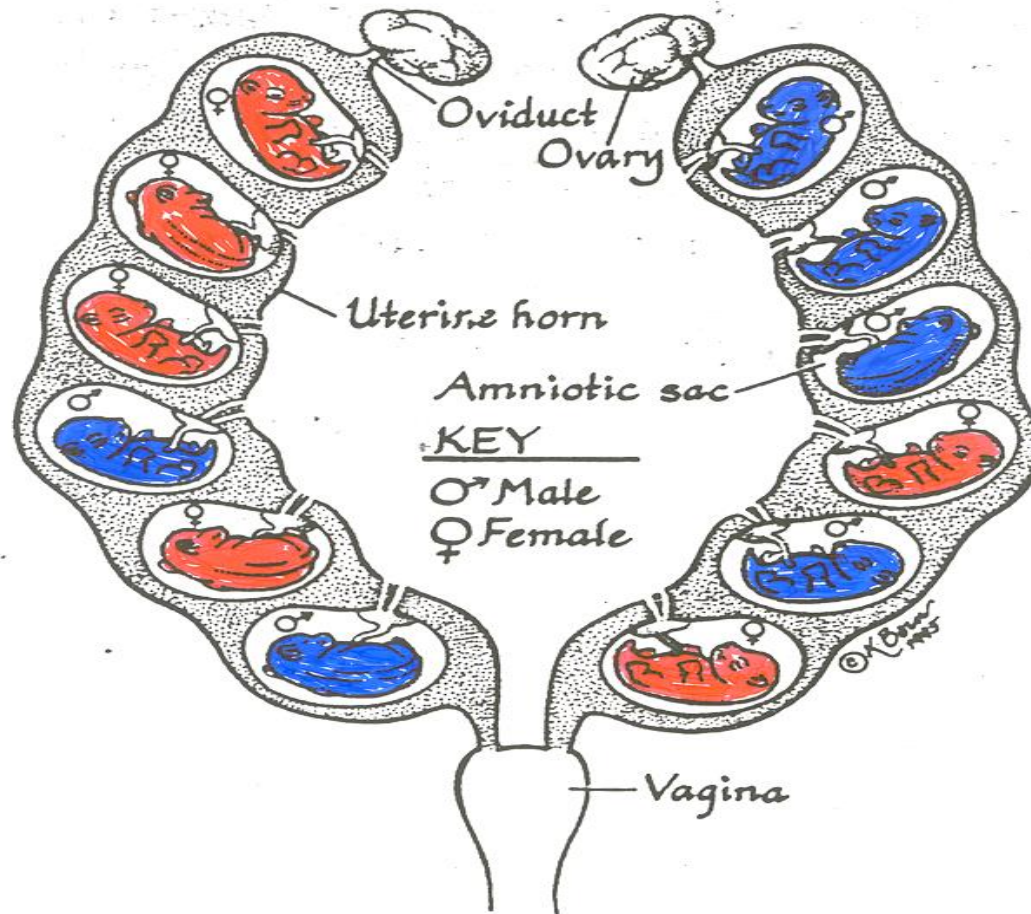
Eerste 2 weken na bevruchting: extra-embryonale structuren

Teratogenen abortus

Ledematen: kritisch tussen 24 en 36 dagen na bevruchting

Hersenen: kritisch tussen 3 en 16 weken , en dan tot 2 jaar na geboorte; voor bepaalde ontwikkelingen gelden wellicht zeer nauwe tijdsvensters

The developmental process is both sensitive and vulnerable



Behavioral and reproductive differences in mice can be predicted to a remarkable degree by their position, which is related to hormone exposure, in the womb. (Adapted from vom Saal and Dhar, 1992)

Subpopulaties met een verhoogde gevoeligheid vertonen vooral bij lage dosis een verhoogd kankerrisico

Rokers die een genetisch kenmerk dragen dat hun meer gevoelig maakt voor het kankerverwekkend effect van tabaksrook vertonen meer longkanker. Het effect van een verschil in gevoeligheid is echter groter bij lichte rokers. Dit is voor longkanker (Nakachi et al., 1993; Vineis et al., 1994;) en ook voor kanker van de mondholte (Tanimoto et al. 1999) vastgesteld voor dragers van bepaalde polymorfismen (erfelijke varianten) van de CYP1A1 en GSTM1 genen.

Synergisme in de carcinogenese.

Sommige blootstellingen hebben een multiplicatief effect

Significant synergisme in longkanker: roken en respectievelijk werken in uranium mijnen, beroepsmatige blootstelling aan asbest en blootstelling aan arseenicum.

Kanker van de mondholte en de slokdarm: alcohol en roken

Nierkanker: cadmium en roken

Beroepsmatige blootstelling gaat in Lombardije (Noord-Italië) zowel voor rokers als voor niet-rokers gepaard met een gemiddeld 2.1 maal verhoogd risico op longkanker :

niet roken, geen blootstelling : risico=1

niet roken, wel blootstelling : risico=2,5

roken zonder blootstelling : risico=9

roken en blootstelling: risico=19

Epidemiologie

Lage dosissen: relatief meer uitgesproken effecten

Norwegian study (K Bjartveit¹ and A Tverdal² 2005).

1-4 cig/day →
disease

RR of dying < ischemic heart

2.74 (2.07 to 3.61) in men

2.94 (1.75 to 4.95) in women

→

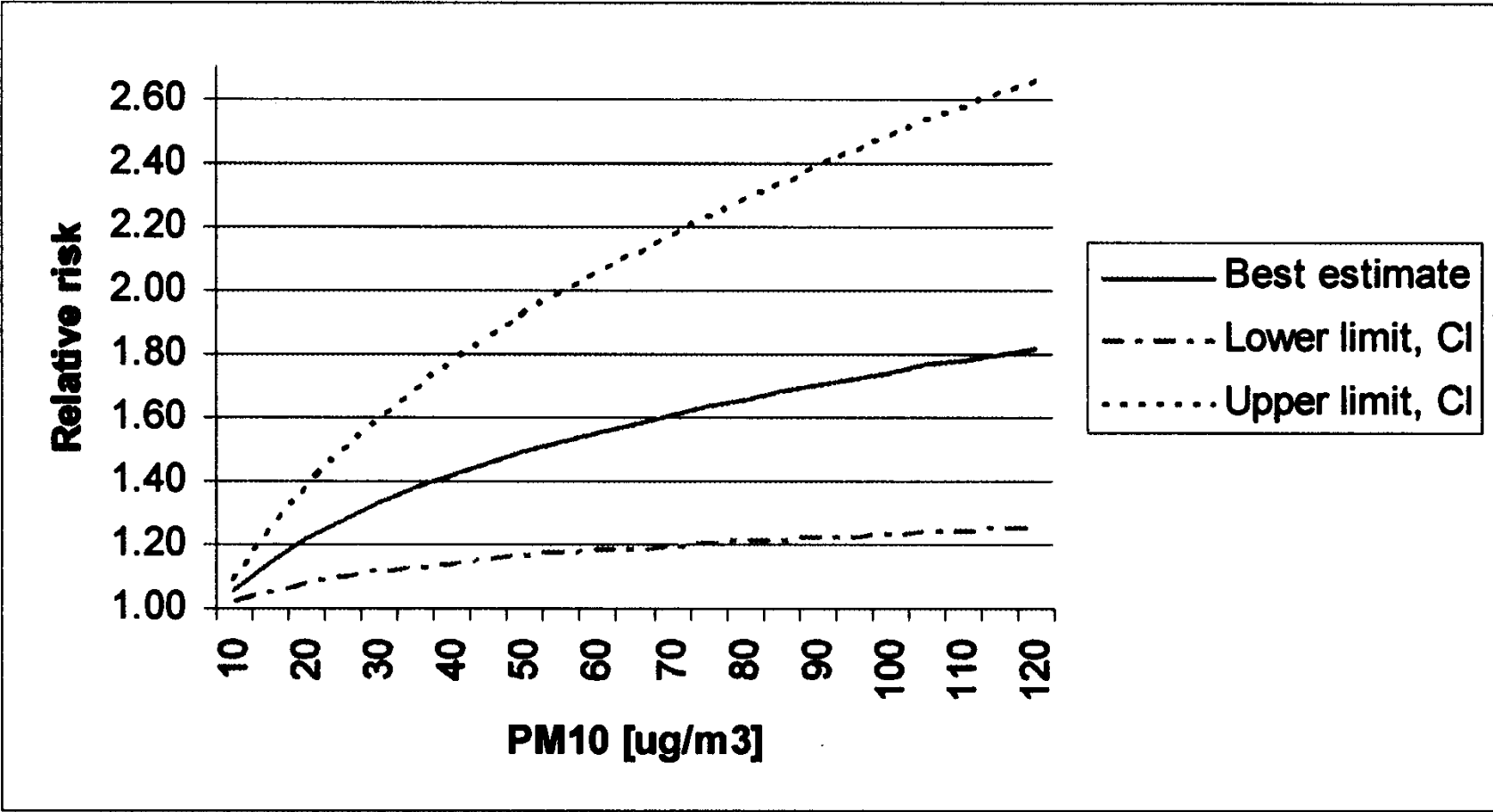
RR of dying < lung cancer

2.79 (0.94 to 8.28) in men

5.03 (1.81 to 13.98) in women

Figure 6 Recommended relative risks for lung cancer related mortality and OAP in adults >30 years, with a PM2.5:PM10 ratio of 0.65 (default for developed countries)

Based on a background concentration of 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ PM2.5



Epidemiologie: Kanker is in 75 tot 80 % van de gevallen
te wijten aan externe invloeden

Tabel 1. "Cumulative incidence rate" van 0 tot 74 jaar, voor verschillende types van kanker, periode 1978-1982 (naar Muir et al. 1987).

Type (sex)	Streek met lage incidentie (a)		Streek met hoge incidentie		verhouding Hoog/Laag
Maag (m)	0.71	USA Utah	9.98	Japan Nagasaki	14.1
Colon (m)	0.20	Indië Bangalore	4.25	Hawai (Japanezen)	21.2
Colon (m)	0.47	Polen Nowy Sacz	4.25	Hawai (Japanezen)	9.0
Rectum (m)	0.17	Martinique	2.77	Duitsland Saarland stad	16.3
Lever (m)	0.01	Zuid Ierland	4.04	China Shangai	404.0
Borst (v)	1.47	Israël (niet-joden)	10.87	Hawai (Hawaianen)	7.4
Borst (v)	1.87	Japan Miyagi ruraal	0.87	Hawai (Hawaianen)	5.8
Prostaat (m)	0.1	China Tianjin	11.38	USA Atlanta (Zwarten)	113.8
Prostaat (m)	0.50	Japan Osaka	11.38	USA Atlanta (Zwarten)	22.8

Table 3 Changing mortality rates from different cancers*
(England and Wales, 1958 to 1973)

Type of cancer	(%) Change	
	Males	Females
Melanoma	+95	+47
Myelomatosis	+65	+70
Lung	+29	+94
Pancreas	+19	+20
Testis	+19	
Oesophagus	+16	+17
Stomach	-25	-34
Buccal cavity	-38	-24
Cervix		-23

*All cancers with rate of change equal to or more than 1 % per year.

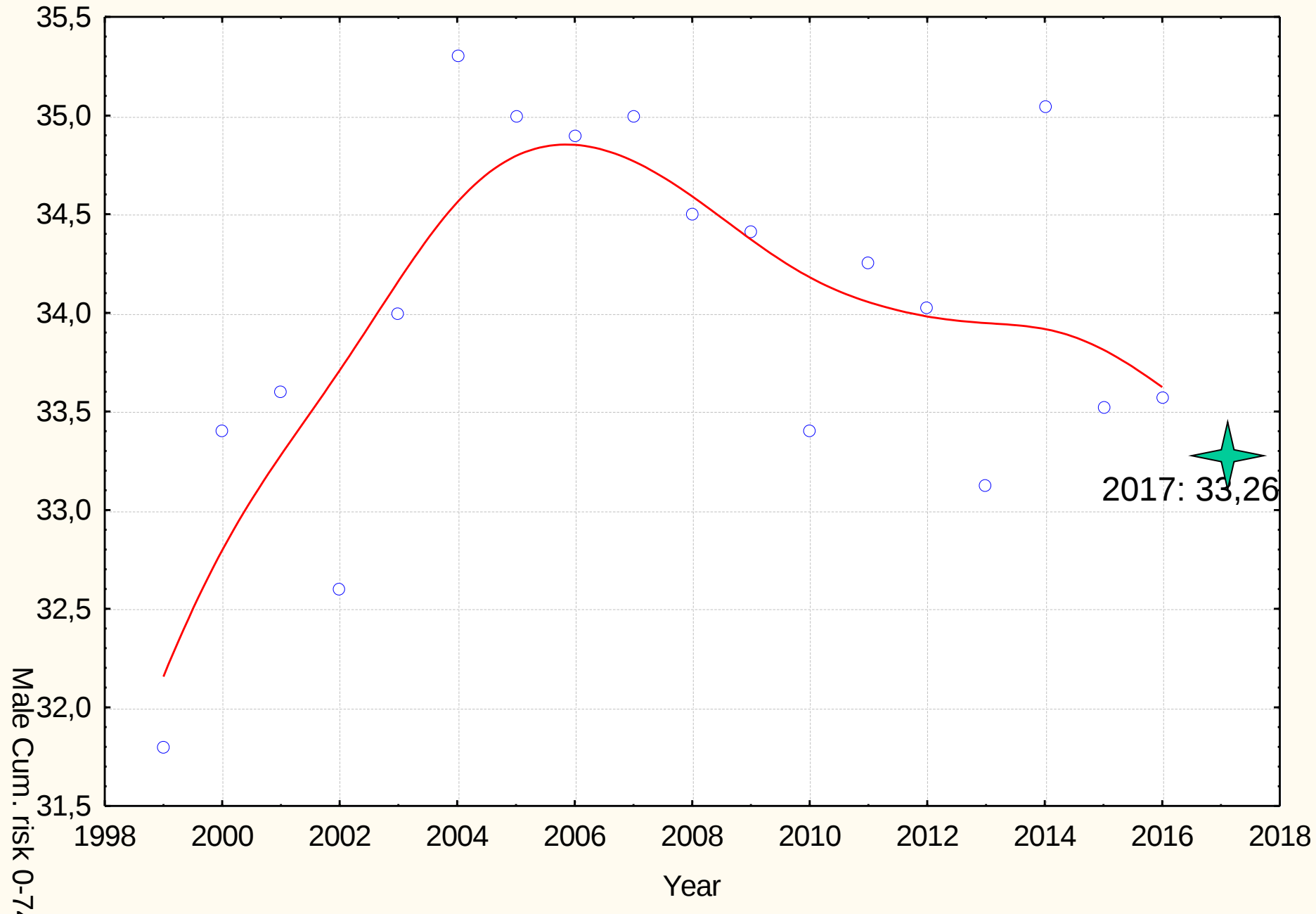
Scatterplot (Tijdstrend vrouw a excl nonmelanoma B 4v*19c)

Cum risk 0-74 non-melanoma = Distance Weighted Least Squares



Scatterplot (Tijdstrend vrouw a excl nonmelanoma B 4v*19c)

Male Cum. risk 0-74 excl nonmelanoma = Distance Weighted Least Squares



Time trends cancer incidence in Flanders 2000-2006

(Change per year in European Standardized incidence rate cases/100.000 persons per year)

Cancer type	Men: Change per year (% year 2000)	Men: p	Women: Change per year (% year 2000)	Women p
Prostate	+ 3,16 +2,16	0,047		
Breast			+ 0,13 +0,094	0,89
Lung	- 0,55 -0,63	0,24	+ 1,14 + 7,86	0,0007
Colorectal	+ 0,91 +1,38	0,015	+ 0,08 +0,19	0,76
Centr. Nervous S.	+ 0,05 +0,63	0,61	- 0,17 -2,79	0,15
Leukemia	- 0,20 -1,59	0,27	- 0,02 -0,23	0,88
Bladder	- 0,23 -0,88	0,39	+ 0,008 +0,16	0,92
Non Hodgkin	+ 0,66 +4,71	0,0007	+ 0,19 +1,77	0,072
Kidney	+ 0,15 +1,10	0,093	+0,21 +3,07	0,042
testis	+ 0,13 +2,93	0,11		
Pancreas	+ 0,26 +3,46	0,057	+ 0,16 +2,87	0,043
Mesothelioma	+ 0,11 +3,56	0,13	+ 0,043 +11,7	0,18
All 11 cancers	+ 4,46 +1,17	0,073		
Ovarium			- 0,45 -2,71	0,004
All 11 cancers			+ 1,32 +0,52	0,21

Erfelijke voorbeschiktheid: beperkte impact

Migranten nemen het kankerpatroon aan van de streek waarin ze immigreren.

Ouders van kinderen met kanker bleken zelf geen verhoogd risico op kanker te hebben.

Finse tweeling studie: erfelijke factoren verantwoordelijk voor 18% van het risico op kanker, gedeelde niet-erfelijke factoren voor 8%, omgevingsfactoren voor 75%.

Zweedse familie-kanker database: genetische factoren verantwoordelijk voor kanker van borst (25%), colon (13%), zenuwstelsel (12%), rectum (12%), long (8%), nieren (8%), blaas (7%), maag (1%), leukemie (1%).

Familial Breast cancer

10% of breast cancer is familial < 10 different genome integrity genes

BRCA1 and BRCA2 → high risks breast & ovarian cancer.

p53 and PTEN → very high breast cancer risks (rare cancer syndromes).

CHEK2, ATM, NBS1, RAD50, BRIP1 and PALB2 → doubling breast cancer risks.

Roughly 50% of familial breast cancer unresolved

Experimentele gegevens die
wijzen op het belang van
milieufactoren in het ontstaan van
belangrijke kankers

Biological effects favouring malignant transformation were observed on human breast cells for:

Organochlorine pesticides

hexachlorobenzene (Garcia et al., 2010) ,
p,p'-DDD plus p,p'-DDE plus o,p'-DDE plus aldrin plus dieldrin (Valeron et al. 2009);
beta-Hexachlorocyclohexane (beta-HCH), a contaminant of the
hexachlorohexane pesticide lindane (Wong & Matsumura, 2007);

Organophosphorous pesticides

malathion and parathion (Calaf et al., 2008),
monocrotophos (0.2 microM) or omethoate (0.4 microM) (Isoda et al., 2005);

PCBs (Liu et al., 2010; Ptak et al. 2009),

Bisphenol A (Weng et al., 2010; Lapensee et al., 2009; Fernandez & Russo, 2010; Dairkee et al., 2008),

Cadmium (Siewit et al. 2010; Yu et al., 2010; Benbrahim-Tallaa, 2009),

Butyl benzyl phthalate (Fernandez & Russo, 2010),

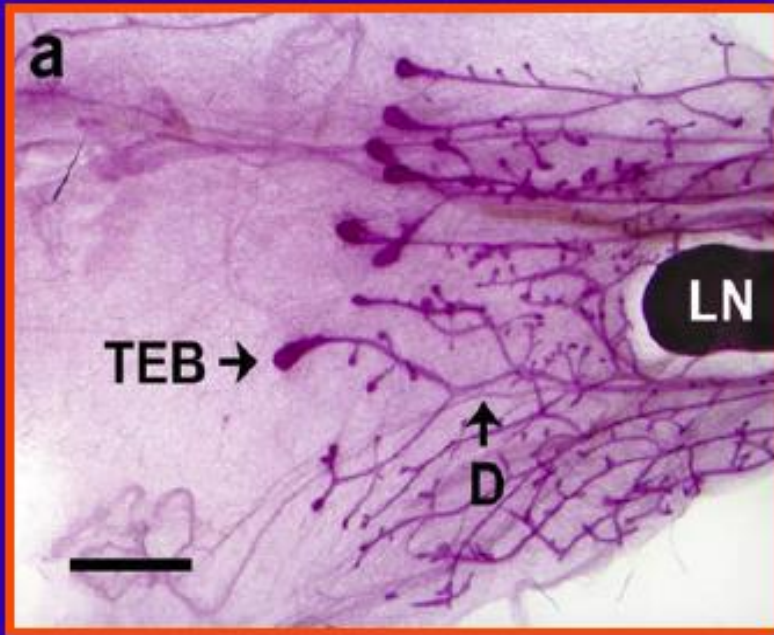
Cosmetics Benzyl salicylate, benzyl benzoate and butylphenylmethylpropional (Lilial)
(Charles et al., 2009);

Nitrite (Veselik et al., 2008);

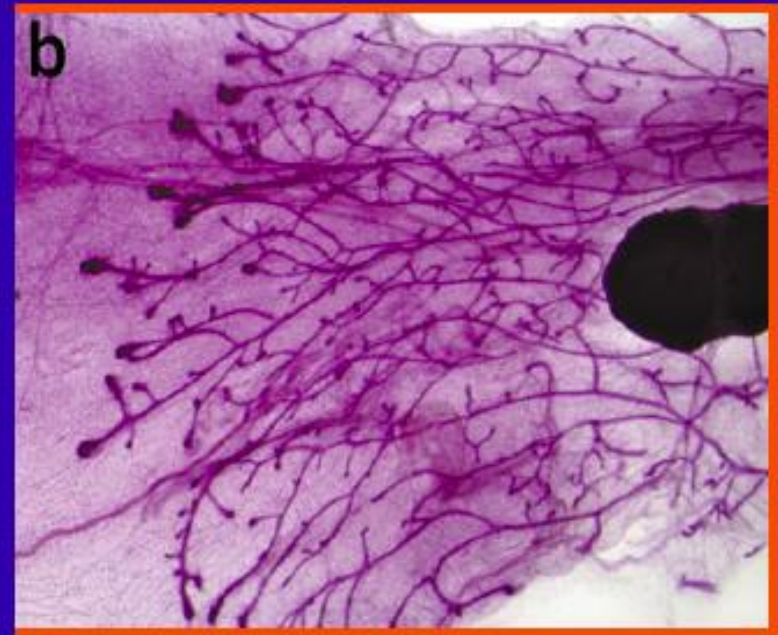
Protective effect

Melatonin (Srinivasan, 2008);

Prenatal bisphenol A increases mammary gland duct size and number of terminal end buds in CD-1 mice 200,000-times below the current No Effect Dose



Control

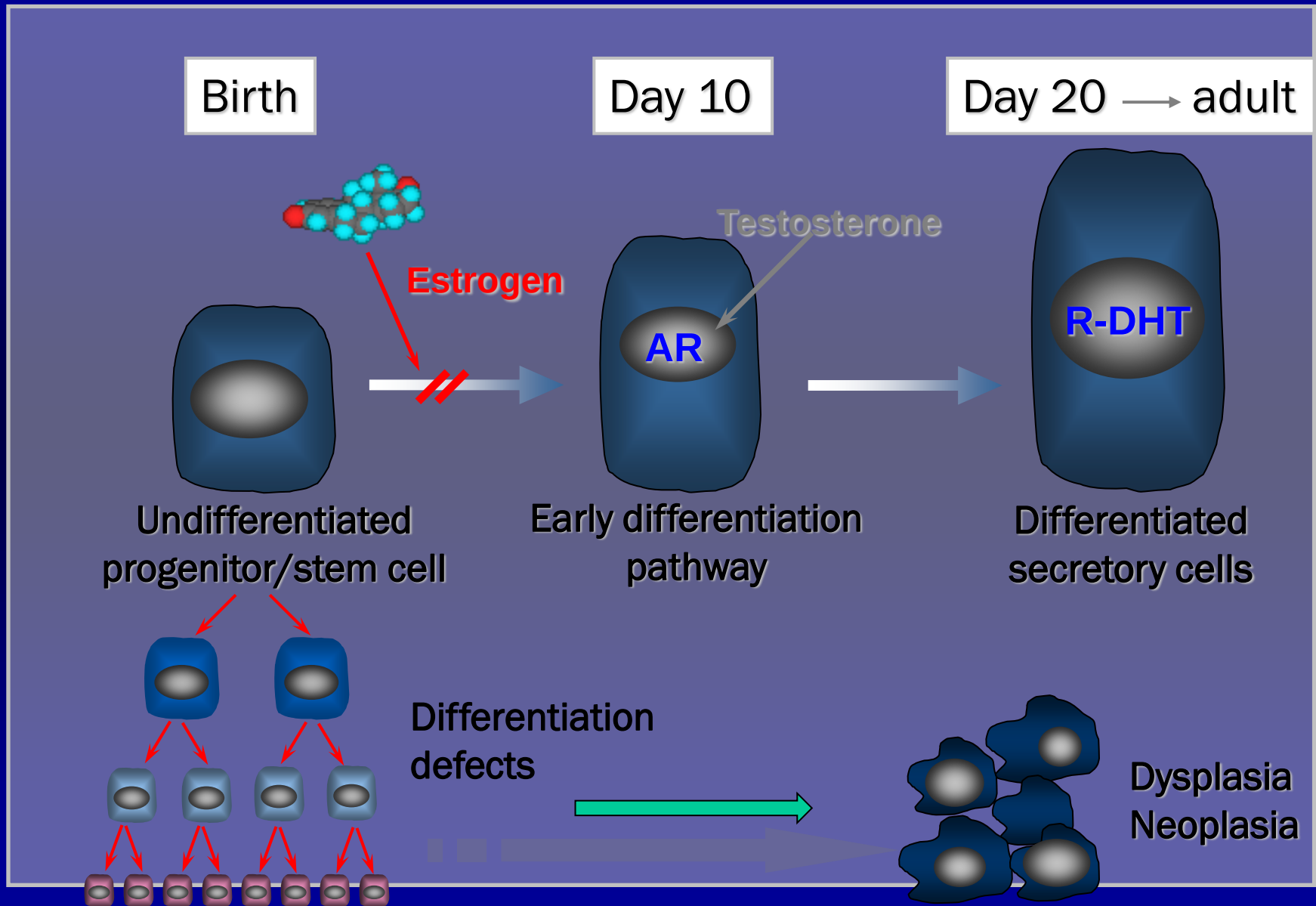


**0.025 µg/kg/day
BISPHENOL A**

**Markey et al., 2001
Biol. Reprod.**

Similar results by Moral et al., 2008; Murray et al., 2007;
For TCDD by Jenkins et al., 2007

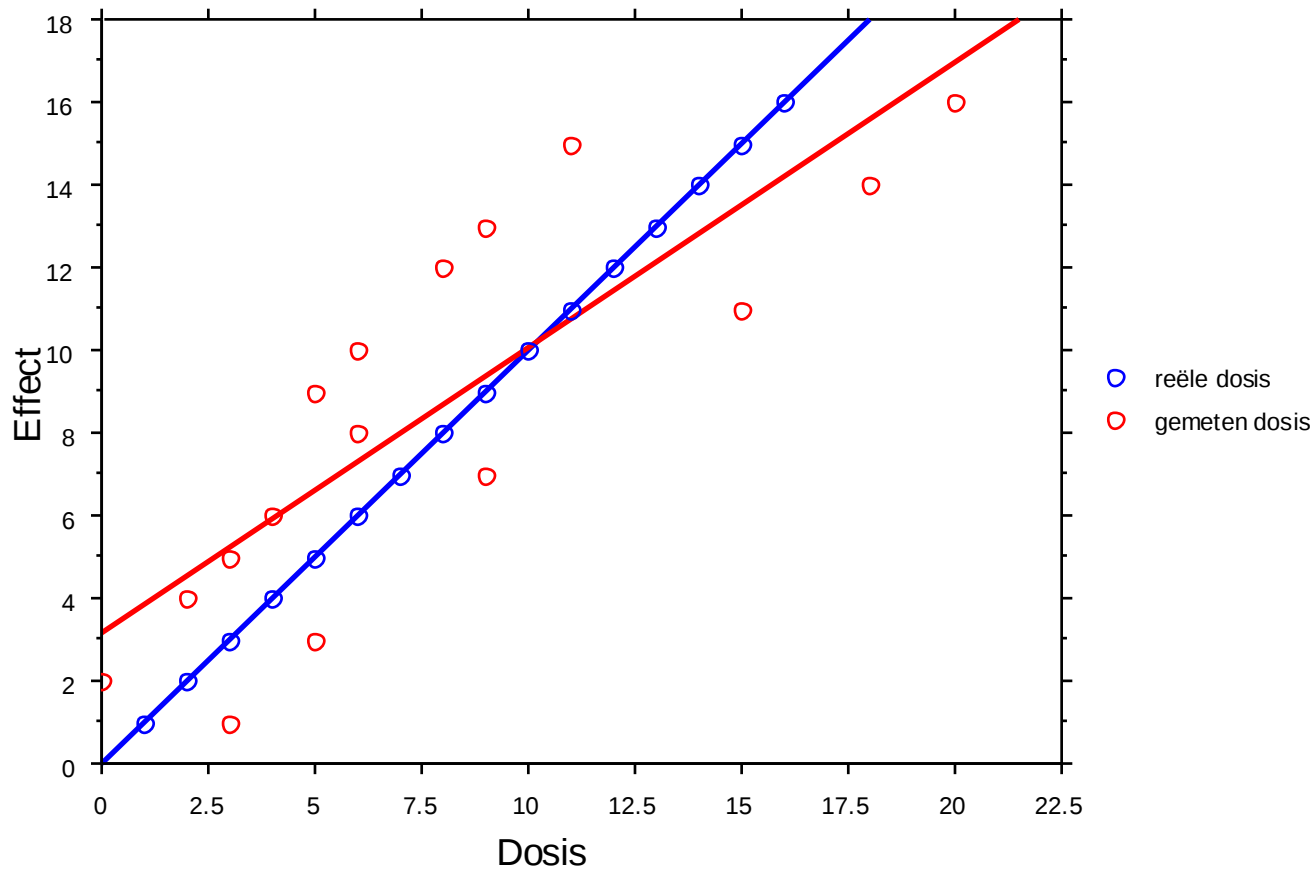
Prostate Epithelial Development



Problemen van epidemiologische aard die leiden tot een onderschatting van het kankerrisico van milieufactoren.

- 1) epidemiologische studies laten slechts zelden toe risico factoren leidend tot relatieve risico's kleiner dan 1,5 à 2 te detecteren
- 2) negatieve "confounding": Zweedse onderwijzers na correctie voor confounding door roken, vertonen een RR van 0,48 voor longkanker
- 3) duur van opvolging te kort in vergelijking met de latentietijd van kanker bij de mens
- 4) dosis-antwoord : onnauwkeurigheden in het bepalen van de blootstelling zullen leiden tot een onderschatting van de stijging van het risico
- 5) blootstelling aan veel pollutanten, die primair luchtpolluenten zijn zoals de polycyclische aromatische koolwaterstoffen, gebeurt grotendeels via de voeding

Effect van toename onzekerheid blootstellingsintensiteit op dosis-effect curve



$$\text{Effect} = 3.145 + .691 * \text{gemeten dosis}; R^2 = .695$$

$$\text{Effect} = 0 + 1 * \text{reële dosis}; R^2 = 1$$

In dit denkbeeldig experiment stelt de blauwe curve het verondersteld werkelijk verband tussen dosis en effect voor, de rode punten de blootstelling die middels kop of let één eenheid verminderd of vermeerderd werd, en de rode curve het dosis-effect verband op basis van de rode punten

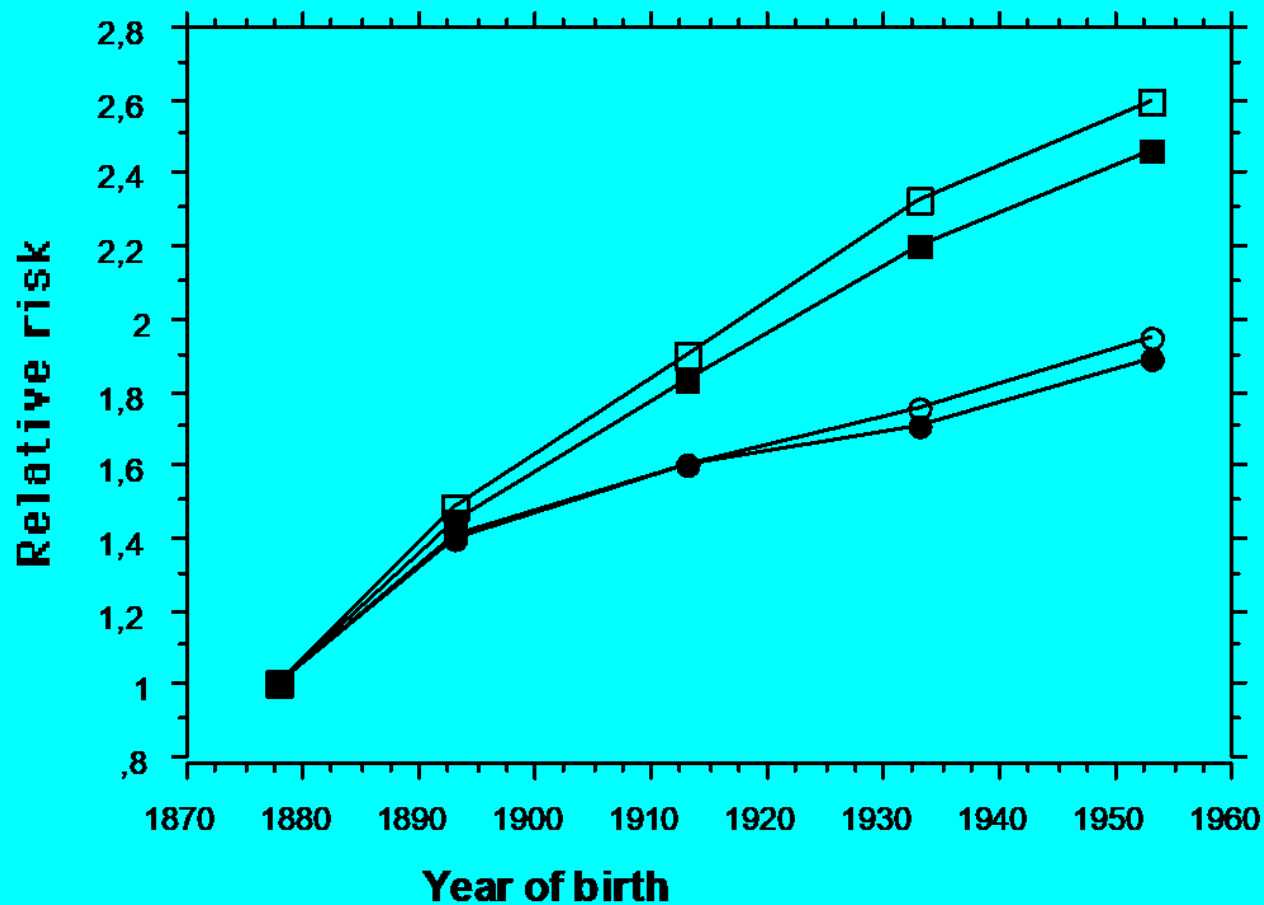
Index voor blootstelling in de verschillende gebieden bij 50-65 jarige vrouwen

Op basis van concentraties in bloed of urine

	Peer	Wilrijk	Hoboken
Zware metalen	101.0	93.0	106.0
PCBs en dioxines	112.7	86.4	100.9
Polycyclische aromatische koolwaterstoffen	110.4	103.9	85.6
Pesticiden	115.6	92.2	92.2
Globale pollutieindex	109.9	93.9	96.2

Epidemiologische gegevens die wijzen op het belang
van milieufactoren in het ontstaan van kanker

Fig. 1. Cancer Incidence in Sweden for 10 year birth cohorts (Adami et al., 1993)



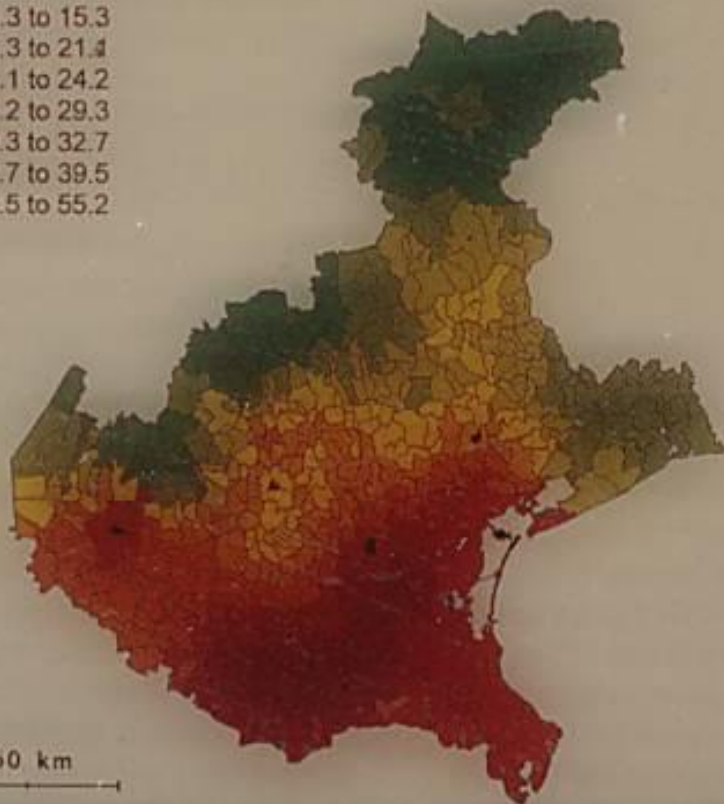
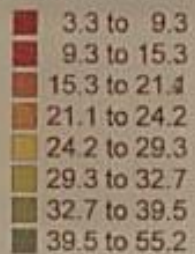
- Women: All cancers
- Women: All except smoking related
- Men: All cancers
- Men: All except smoking-related

Voor leeftijd gecorrigeerde incidentie van kanker bij kinderen in de USA (SEER studie). Verschil tussen het jaar 1973 en het jaar 1994

Type kanker	% verschil in incidentie voor de leeftijd 0-14 jaar	% verschil in incidentie voor de leeftijd 0-19 jaar
Alle kankers	10.5	13.4
Zenuwstelsel	35.1	28.8
Hodgkin lymfeklierkanker	-20.6	-0.5
Nier	45.6	50.0
Leukemieën (alle)	-11.8	-9.6
Non-Hodgkin lymfeklierkanker	16.6	35.9

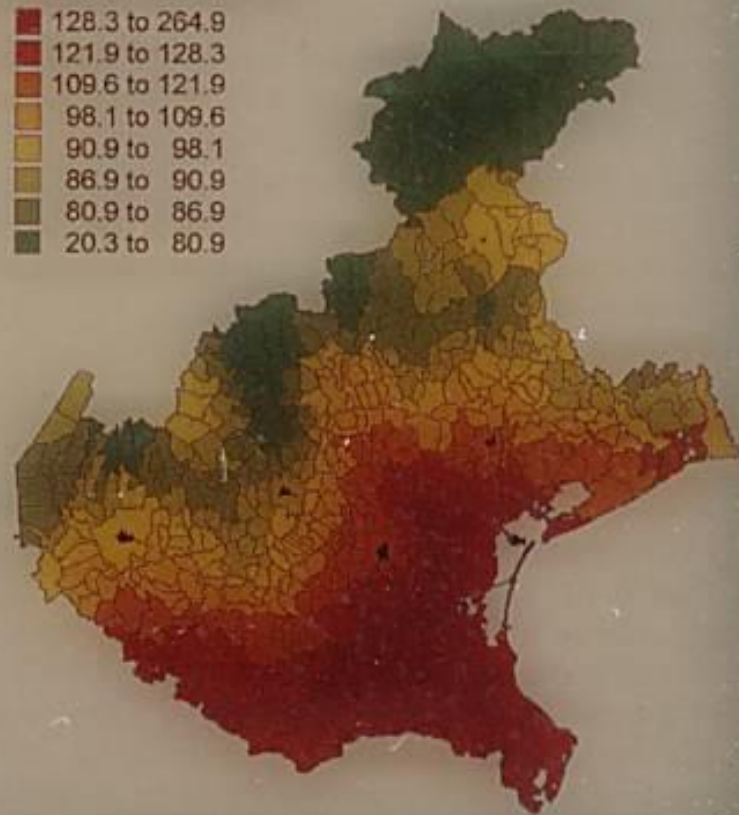
a

Lichen biodiversity index



b

Lung cancer mortality



Number of children

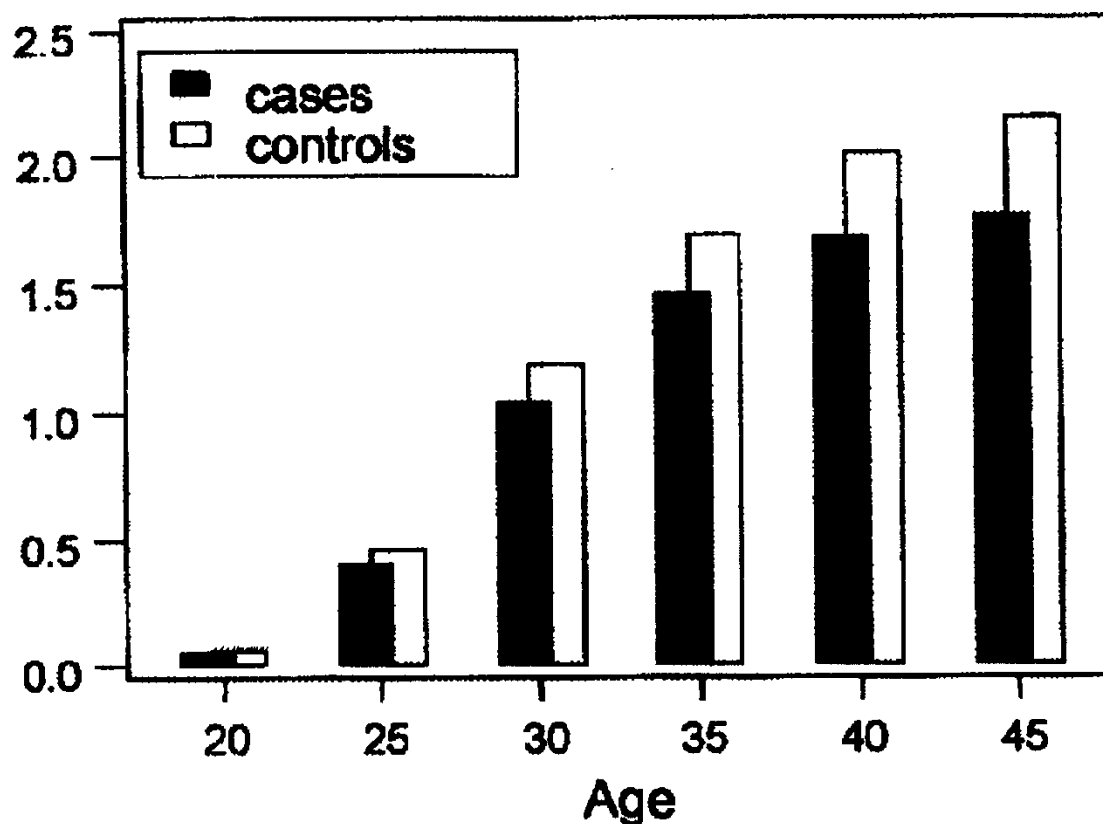


Figure 3. Epidemiological evidence of decreased fertility in men who later developed testicular tumours. The bars represent mean cumulative age-specific fertilities of men with testicular cancer and of control men. [Reprinted with permission from Møller and Skakkebæk, *Br. Med. J.* (1999) 318, 559–562.]

Breast cancer risk is mainly determined by exogenous factors

- Swedish family cancer database : genetic factors responsible for 25% of breast cancer
- Even in BRCA carriers the risk of breast cancer at a certain age has increased in recent decades

- Cumulative incidence at age 50:

- 24% if born before 1940

- 67% if born after 1940

(King *et al.*, 2003)

- In Iceland: cumulative incidence at age 70:

- 18.6% in 1920

- 71.9% in 2002

(Tryggvadottir et al. 2006)

Verschillen in de activiteit van enzymen betrokken bij het metabolisme van lichaamsvreemde stoffen zijn geassocieerd met verschillen in kankerrisico.

Lichaamsvreemde stoffen: excretie na metabole omzetting door oxidatieve activatie (fase I) en conjugatie detoxificatie (fase II) enzymen

Sommige polymorfismen: 2 tot 10x groter kankerrisico

Acute lymphoblastische leukemie: kans 3,3 x groter voor dragers van 3 polymorfismen (Sinnott et al., 2000)

Breast cancer incidence higher among women with genetic polymorphisms increasing sensitivity to exogenous agents

Association between the NAT2 slow acetylator status and overall breast cancer risk (OR, 1.32; 95% CI, 1.01–1.73), similar to the findings in a previous Taiwanese study (OR, 1.81; 95% CI, 1.01–3.31). (Sillanpaa et al., 2005)

The Lys751Gln polymorphism of the Nucleotide Excision DNA repair XPD gene may be associated with the incidence of breast cancer (Romanowicz-Makowska et al. 2007)

A-T carrier females had an elevated risk of breast cancer, most pronounced at older ages (Swift & Lukin, 2008) .

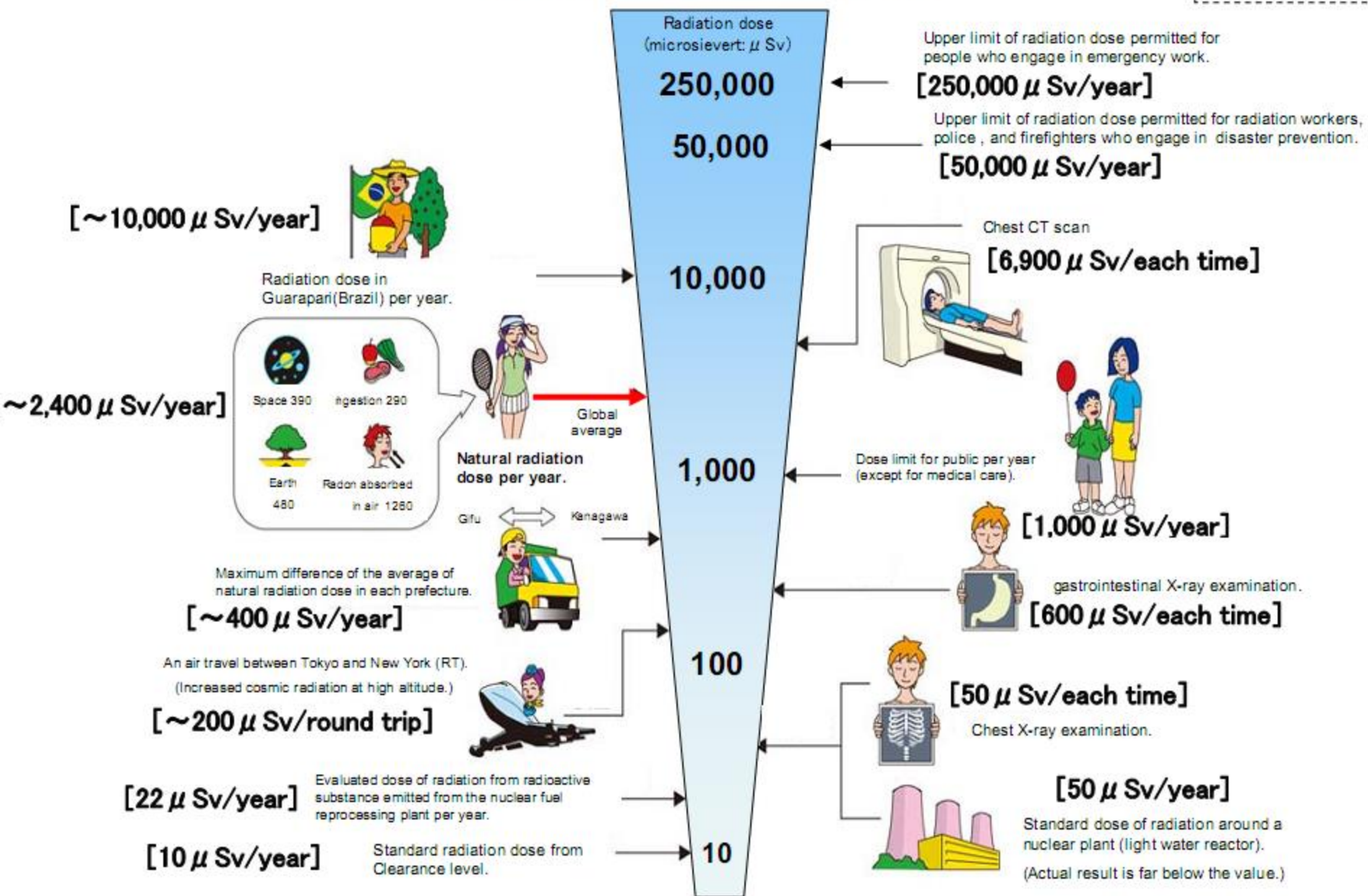
The observation that Breast cancer risk was increased nearly 4-fold in women with the *GSTP1* 105IV/VV, *CYP1B1* 119AS/SS and *GSTT1* null genotypes suggests that breast carcinogens that can be activated or detoxified by phase I and phase II enzymes are important in the pathogenesis of breast cancer (Van Emburgh et al., 2008)

DNA repair capacity measured via removal of in vitro-induced benzo[a]pyrene diolepoxide-DNA adducts in lymphoblastoid cell lines was lower in cases compared with controls among sisters discordant for breast cancer from the Metropolitan New York Registry of Breast Cancer Families (Shen et al.2006)

Kankerrisico van ioniserende straling

Radiation in Daily-life

※Unit : μSv



※ Sv [Sievert] = Constant of organism effect by kind of radiation (※) $\times$ Gy [gray]

※ It is 1 in case of X ray and γ ray.

Kankerrisiko tgv atombommen

Site	Excess relative risk after exposure to 1 Gy		
	Age exposure=10	Age exposure=30	Age exposure=50
All solid cancers	0.67	0.47	0.32
Colon	0.52	0.54	0.55
Female breast	0.86	0.87	0.87
Thyroid	1.21	0.57	0.27
Bladder	1.32	1.23	1.15

Preston et al., 2007. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors

Elevated breast cancer risk among women who reported having had multiple chest X-rays (Ptrend=0.0007) or 7 or more mammograms (odds ratio [OR]=1.80, 95% confidence interval [CI]=0.95-3.42). Risk was also increased among women who received dental X-rays without lead apron protection before age 20 years (OR=1.81, 95% CI=1.13-2.90).

Variables	Controls ^b	All cases vs. controls	
		Cases ^b	OR (95% CI)
<i>Frequency of chest X-ray</i>			
Never	199	650	1.00
1-2	129	552	1.34 (1.04-1.74)
3-4	54	238	1.39 (0.98-1.97)
5-8	31	145	1.65 (1.07-2.56)
≥9	17	114	2.07 (1.20-3.60)
Trend <i>P</i> -value			0.0007

Ma et al., 2008 Breast Cancer Res Treat (2008) 109:77-90

Table 1 Cancer risks following childhood therapeutic irradiation for benign diseases

Cancer site	Benign condition, cohort	No. of irradiated subjects	Mean age (years)	Mean dose (Gy)	ERR/Gy (95% CI)
Thyroid	Tinea capitis, Israel	10,834	7.1	0.1	32 (14–57)
	Tinea capitis, New York	2,224	7.8	0.1	7.7 (<0–60)
	Hemangioma ^a , Gotenburg	11,914	<1.5	0.1	7.5 (0.4–18)
	Hemangioma ^a , Stockholm	14,435	<1.5	0.3	4.9 (1.3–10)
	Enlarged tonsils, Chicago	2,634	4	0.6	2.5 (0.6–26)
	Thymus, Rochester, NY	2,650	<1	1.4	9.1 (3.6–29)
Breast	Hemangioma (pooled) ^a	17,202	0.5	0.3	0.4 (0.2–0.6)
	Thymus, Rochester, NY	1,201	<1	0.7	2.5 (1.1–5.2)
Leukemia	Tinea capitis, Israel	10,834	7.1	0.3	Not available
	Hemangioma (pooled) ^a	28,008	0.5	0.1	1.6 (–0.6–5.5)
Brain	Tinea capitis, Israel	10,834	7.1	1.5	4.6 (2.4–9.1) ^b
				1.5	2.0 (0.7–4.7) ^c
	Hemangioma (pooled) ^a	28,008	0.5	0.1	2.7 (1.0–5.6) ^d
Skin	Tinea capitis, Israel	10,834	7.1	6.1	0.7 (0.3–1.4)
	Tinea capitis, New York	2,224	7.8	4.3	1.6 (1.3–2.1)

^aRadium-226 treatment^bBenign tumor only^cMalignant tumor only^dBenign and malignant tumors combinedKleinerman et al. *Pediatr Radiol* (2006) 36 (Suppl 2): 121–125

Risk of specific and total childhood cancers in offspring of women undergoing prenatal diagnostic x-rays: case-control studies

Authors, Year, Country, Birth Years	No. Cases/ No. Controls	Type of Control	Source of X-ray Information	% Controls with Abdominal X-rays	Estimated Relative Risk		
					Any X-ray	Abdominal	Pelvimetry
Grufferman et al, 1993 USA multicenter, 1962–88	322 / 322	population	Interview	7.1	---	2.1	---
Monson & MacMahon, 1984 ^b Northeast USA, 1947–60	298 / 14,294	hospital	medical records	9.4	---	1.2	---
TOTAL CHILDHOOD CANCER							
Stewart et al, 1958 ^a United Kingdom, 1943–55	1,299 / 1,299	population	interview, medical records, questionnaire	14.1	1.6	1.5	---
Bithell & Stewart, 1975 ^a United Kingdom, 1943–67	8,513 / 8,513	population	interview, medical records, questionnaire	11.5	---	1.5	---
Knox et al, 1987 ^a United Kingdom, 1948–78	8,059 / 8,059	population	interview, medical records, questionnaire	12.2	---	1.9	---
MacMahon, 1962 ^b Northeast USA, 1947–54	556 / 7,242	Hospital	medical records	10.6	---	1.4	1.6

Martha S. Linet et al., 2009 *Pediatr Radiol*. 2009 February ; 39(Suppl 1): S4.

Chernobyl & Risk of breast cancer

Most contaminated districts (average cumulative dose of 40.0 mSv or more)
(1997–2001)

Belarus: relative risk [RR] 2.24, 95% confidence interval [CI] 1.51–3.32

Ukraine : RR=1.78, 95% CI 1.08–2.93.

(Pukkala et al., 2006)

Enkele gegevens over agentia die
bijdragen tot het risico op kanker

Sommige agentia die bijdragen tot het risico op Kanker

Algemeen: *ioniserende straling. Zelfs hormoon-afhankelijk borstweefsel heeft verhoogde gevoeligheid aan straling*

Blaaskanker: *arsenicum, tabaksrook, nevenproducten die ontstaan bij de chlorinatie van drinkwater, aromatische amines, rubberindustrie, vloeistoffen i.v.m. metaalverwerking, cadmium, Paks, uitlaatgassen, verven.*

Centraal zenuwstelsel: ELF, lood, arsenicum, kwik, solventen, GSM, Carbamaten, bufencarb, chlorpyrifos, coumaphos, metribuzin en paraquat, met nitriet behandeld vlees, PCBs; blootstellingen die optreden in laboratoria, rubber industrie, verf en plastic industrie, metaal industrie, wol en textiel industrie, petroleum raffinaderijen, productie van computers en semiconductoren

Borstkanker: xenoestrogenen, solventen, reactieve stoffen (styrene, formaldehyde, ethylene dioxide), hexachlorobenzene, Paks, dioxines; sommige pesticiden waaronder DDT en DDE, Triazine herbiciden, dieldrin, chlordane, aldrin, lindane, 2,4,5-trichlorophenoxypropionic acid, het fungicide captan, chlorpyrifos, dichlorvos, and terbufos, heptachlor, diazinon en malathion, captan.

Colon of Rectum kanker: Nevenproducten die ontstaan bij de chlorinatie van drinkwater, xylene en toluene; sommige pesticiden (chlordane, toxaphene), kleurstoffen, hydrazine (bestandeel van raketbrandstof); rood vlees.

Hodgkin: Solventen waaronder trichloroethyleen en benzeen; droogkuis en wasserijen; pesticiden waaronder phenoxy zuur herbiciden, chlorophenolen, DDT; Houtnijverheid .

Longkanker: *Radon, reactieve stoffen (waaronder Bis(chloromethyl) ether(BCME) en chloromethyl methyl ether (CMME) en mosterd gas) , diezel uitlaatgasen, Luchtpollutie, Binnenshuisluchtpollutie, environmentele tabaksrook;* zware metalen, dioxines, pesticiden waaronder DDT, dieldrin, insecticiden chlorpyrifos, diazinon, en herbiciden metolachlor en pendimethalin; de carbamaat pesticide carbofuran, metachlor, dicamba, Vloeistoffen gebruikt bij metaalbewerking, Natuurlijke Vezels: silica houtstof, alle soorten asbest , wellicht ook man-made fibers.

Prostaatkanker: dierlijk vet en rood vlees (met Phip); zware metalen; hormoonverstorende stoffen; Pesticiden, waaronder herbiciden, organochloor pesticiden, een pyrethoïd en een fungicide, organofosphaat pesticiden phorate en fonofos, het triazine pesticide cyanazine; Paks; Vloeistoffen gebruikt bij metaalbewerking en minerale olie; solventen; Verbrandingsproducten van vloeibare brandstoffen Diethylstilboestrol (DES), Bisphenol A, PCBs; Beroepsblootstellingen in de landbouw, brandweer, petroleum industrie, personen werkend met semiconductors.

Agents, occupational or environmental factors for which an association with breast cancer has been described

Ionising radiation	
Ionising radiation from building materials	Hwang et al., 2008
Flight attendants	Tokumaru et al., 2006
Cosmic radiation	Juckett & Rosenberg, 1997
Alcohol	
Micronuclei frequencies and DNA breaks: higher in untreated breast cancer patients	Santos et al., 2010
smoking:in spite of anti-oestrogenic activity of tobacco smoke (Butler et al., 2010) , smoking appears to be associated with a limited increase in risk, probably due to the genotoxic carcinogens.	Sadri & Mahjub 2007
Passive smoking	Miller et al. 2007
The relation between dioxin & breast cancer seems complex. Dioxin may protect via downregulation of CXCR4 and CXCL12	(Hsu et al. 2007).
Seveso RR= 2.57; 95% CI, 1.07-6.20)	Pesatori et al. 2009
highest dioxin exposed zone near municipal solid waste incinerator RR=0.31 (95%C.I. 0.08-0.89)	Viel et al., 2008

Residential use of pesticides: OR = 3.5 (95% CI 1.11-11.0)	Ortega Jacome et al., 2010
DDT: 5-fold increased risk in women born after 1931	Cohn et al., 2007
Cyclodiene organochlorine insecticide Heptachlor	Khanjani et al., 2007
Methoxychlor: IRR = 1.18; CI = 1.03-1.35	Mills & Yang, 2006
Toxaphene IRR = 1.16; CI = 1.01-1.34	Mills & Yang, 2006
Chlordane, malathion, and 2,4-D especially in younger women	Mills & Yang, 2005
Dieldrin : odds ratio 2.05 [95% CI 1.17-3.57],	Hoyer et al., 1998
Cadmium: highest quartile vs lowest quartile : OR = 2.29, 95% CI = 1.3 to 4.2	McElroy et al. 2006
High cadmium levels in soil or water	Pan et al., 2010
<u>PAHs</u> : Higher exposure to traffic premenopausal breast cancer: OR= 2.05, 95% CI 0.92-4.54	Nie et al., 2007
Adjusting for age, London residents had significantly higher levels of mammographic density (OR=1,32,95C.I. 1,04-1,70,p=0,02)	Perry et al., 2008
cleaning product use (OR = 2.1, 95% CI: 1.4, 3.3)	Zota et al., 2010
air freshener use (OR = 1.9, 95% CI: 1.2, 3.0)	Zota et al., 2010
Light at night (decreasing melatonin)	Kloog et al.,2010

Fried meat	Larsson et al., 2009
Benzene	Costantini et al. 2009
Acrylamide	Olesen et al., 2008
Alkylphenolic compounds: OR > median 3.8 (95% CI 1.5 to 9.5).	Villeneuve et al. 2010
diethyl phthalate premenopausal women: OR, highest vs. lowest tertile = 4.13; 95% CI, 1.60-10.70;	Lopez-Carrillo et al. 2010
electronic workers exposed to solvents prior to 1974 SIR=1.38 (95%CI 1.11-1.70)	Sung et al., 2007
VOCs (many of them solvents)	Rennix et al 2005
Hair dye use was associated with DNA adducts in breast cells	Ambrosone et al., 2007
Cosmetics & upper outer quadrant of the breast	Darbre & Charles, 2010
15-F(2t)-isoprostane levels 4th quartile OR= 1.88; 95% CI, 1.23-2.88	Rossner et al., 2006
plasma protein carbonyl levels 4th quartile OR= OR = 1.6, 95% CI = 1.2-2.1	Rossner et al., 2006
ELF non-ionising radiation	Davanipour & Sobel 2009
urban areas in Egypt	Dey et al., 2010
Drinking water contaminated by waste water	Gallagher et al., 2010
Tittabawassee and Saginaw Rivers area, Michigan	Guajardo & Oyana 2009

Biomonitoring op milieustalen

Effectgericht meten op milieustalen

Biologische en gezondheidsschadende effecten van alle aanwezige
polluenten, ook de niet geïdentificeerde, op geïntegreerde wijze
meten.

In combinatie met scheikundige analyses: identificatie van toxische
stoffen

Belangrijk voor effectgericht meten op milieustalen zijn:

Tests voor het meten van **genotoxiciteit**

Tests voor het meten van **niet-genotoxische kankerbevorderende
invloeden** (o.a. verstoring van cel-cel communicatie)

Tests voor het meten van **hormonale verstoring**

Tests voor het meten van **immuno-respiratoire toxiciteit:**

Biomonitoring op de Mens

Biomonitoring op de mens

Blootstellingsbiomonitoring: inwendige concentraties , alle blootstellingswegen

Effectgerichte biomonitoring: vroegtijdige biologische en preklinische effecten

Deze Moleculaire epidemiologie :

Grotere gevoeligheid < vroege, minder ernstige effecten bij zeer veel personen

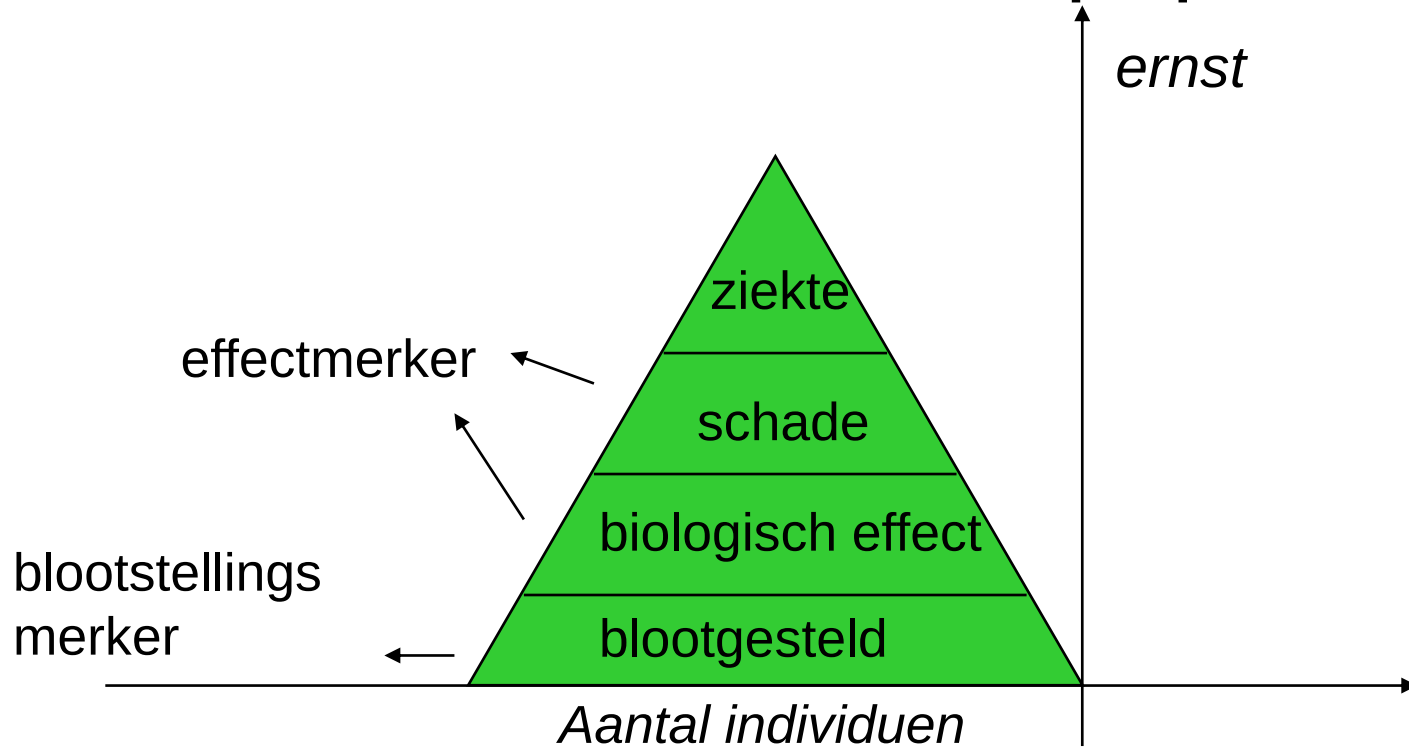
Beter resolutie < blootstellingseffect relaties en adducten aan macromoleculen

Info over effecten van lage dosissen

Sneller associaties leggen:

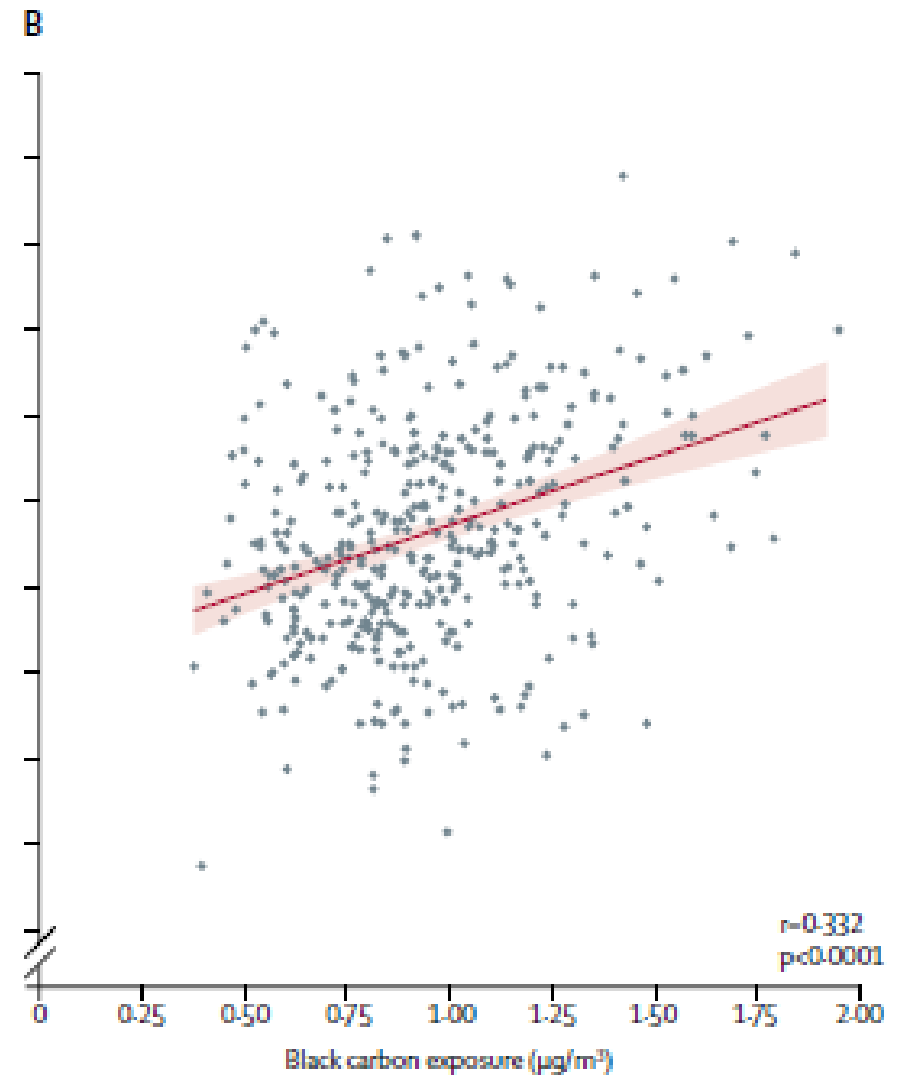
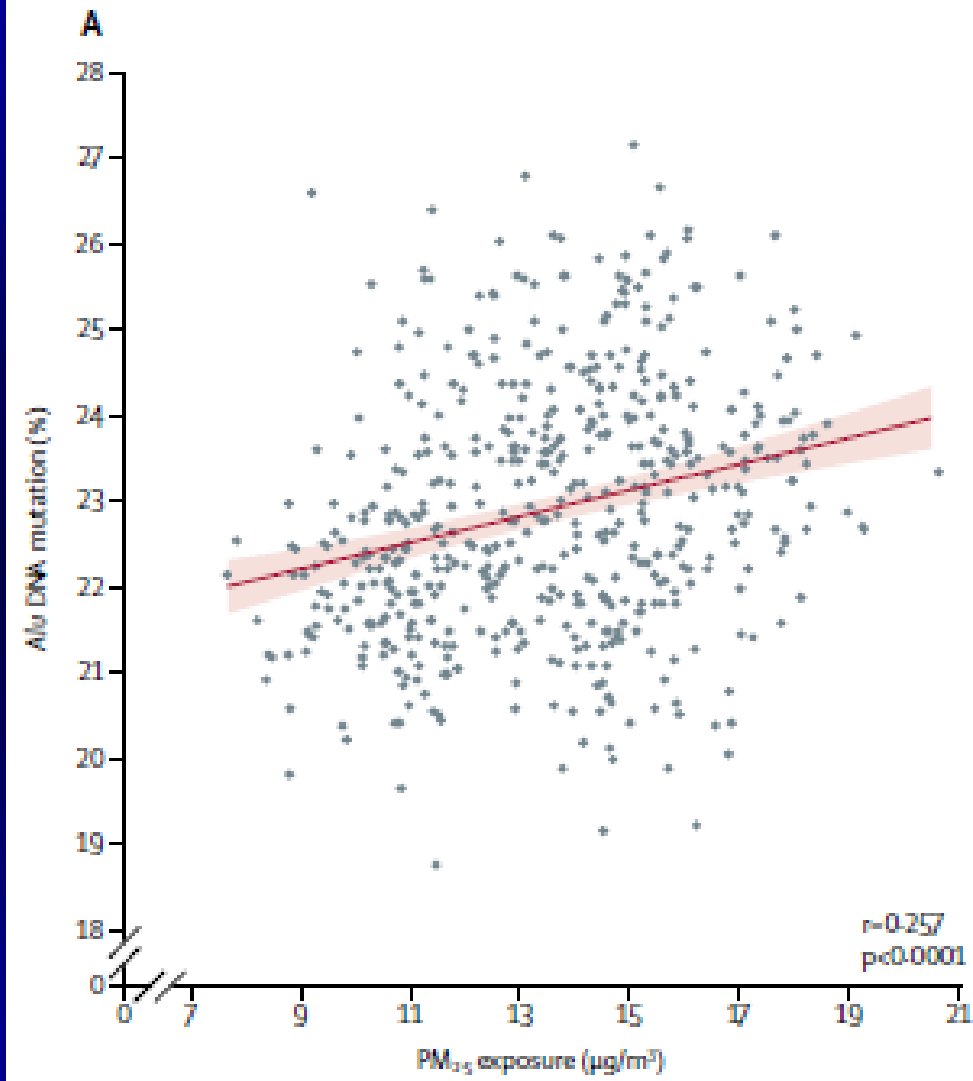
preventief ingrijpen nog mogelijk (saneren, chemopreventie)
tijdstrends

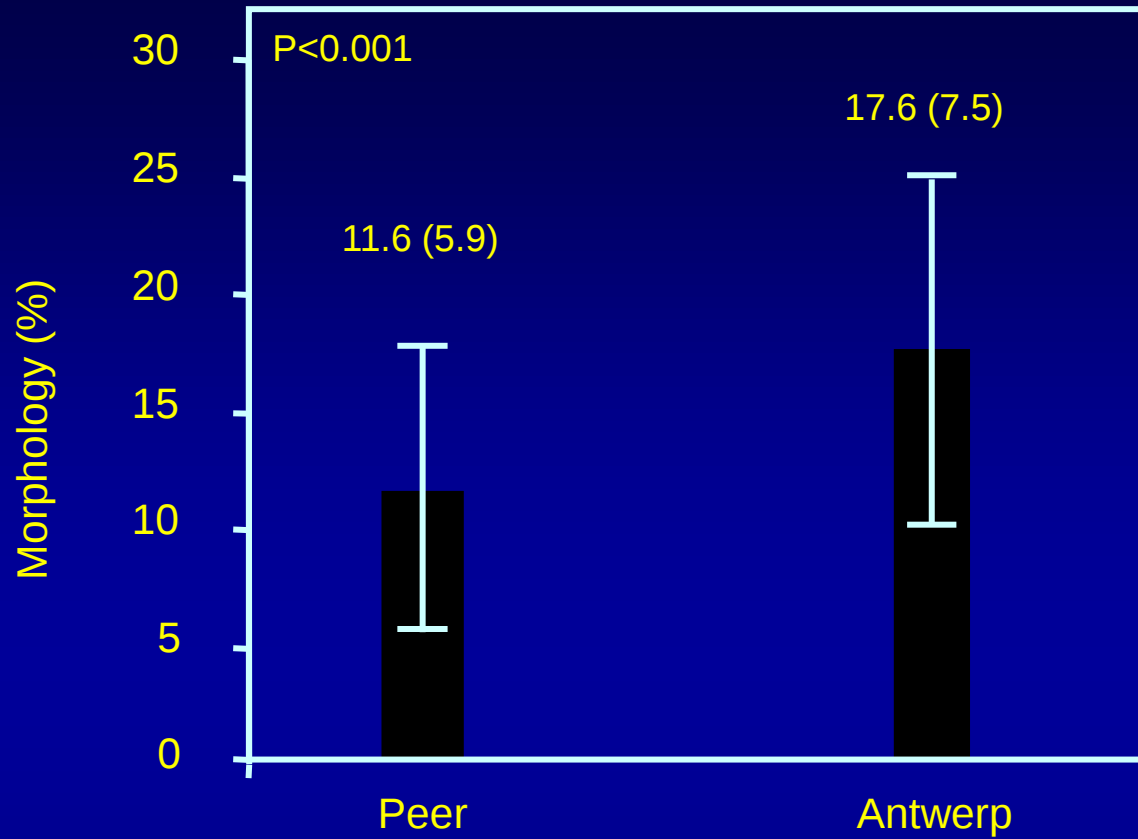
Meetbaar in kleine populaties



+ Treden op in méér individuen, dan bij deze die ziek worden
DUS meetbaar in kleine populaties van 10-tallen individuen

Biomonitoringsstudies wijzen
op gezondheidseffecten van
lage omgevingsblootstellingen





	< 4% sterile	4-14% subfertile	>14% normal
Peer	9	57	34
Antwerp	2	29	69

Blootstellings-effectrelaties in de Vlaamse Milieu & Gezondheidstudie

Blootstelling

- PCB's en dioxine 
- 1-OH-pyreen 
- tt-muconzuur 
- ortho-cresol 
- lood in bloed 
- zware metalen bloed 



Effect

- geslachtsontwikkeling 
- DNA-schade  (comeet , 8-HdG)
- DNA-schade  (8-HdG)
- DNA-schade en herstel 
- nier- en botschade, mutaties 
- psychomot.ontwikkeling 
- sommige kankermerkers 

Table 4 Sexual maturation and (for boys) risk of gynecomastia associated with internal exposure.

Boys. Logistic regression with all confounders and significant covariates				Boys: Forward stepwise logistic regression starting with all confounders significant covariates and significant internal exposures^f.	
Development reached	Exposure marker	Odds ratio for doubling of exposure (95% CI)	p	Odds ratio for doubling of exposure (95% CI)	p
G3 ^a	marker PCBs in serum*	2,98 (1.84-4,81)	<0,00001	2,247 (1,201/4,204)	0,011
P3 ^b	HCB in serum*	3,92 (2,19-7,00)	0,00001	2,429 (1,241/4,755)	0,0096
Gynecomastia ^c	Lead in blood*	1,84 (1,11-3,05)	0,018	1,789 (1,073/2,980)	0,026
Gynecomastia ^c	HCB in serum*	0,38 (0,15-0,93)	0,035	0,424 (0,171/1,050)	0,064
Girls.				Girls.	
P4 ^d	Lead in blood*	0,65 (0,45-0,93)	0,020	0,666 (0,470/0,945)	0,023
Menarche later than 12 years 9 months ^e	marker PCBs in serum*	1,41 (1.07-1.86)	0.015	1,411 (1,068/1,863)	0,015

Hormone levels and pollutants in adolescents. Strength of association in function of intensity of internal exposure

Hormone	Exposure marker	Multiple regression with inclusion of confounders ^a		
		Regression coefficient (Standard error of the mean)		
		Boys with exposure below median	Boys with exposure above median	P ^c
T (ng/dL)	urinary cadmium (µg/g creatinine)	-324.2 (251.4)	-65.5 (36.8)	0.016
T (ng/dL)	marker PCBs (ng/g fat)	2.62 (0.67)	0.35 (0.16)	0.00015
T/E2	HCB (ng/g fat)	0.239 (0.143)	0.046 (0.062)	0.047
T/E2	marker PCBs (ng/g fat)	0.1090 (0.0340)	0.0105 (0.0083)	0.00014

Internal Exposures to organic substances associated with DNA damage measured through the comet assay

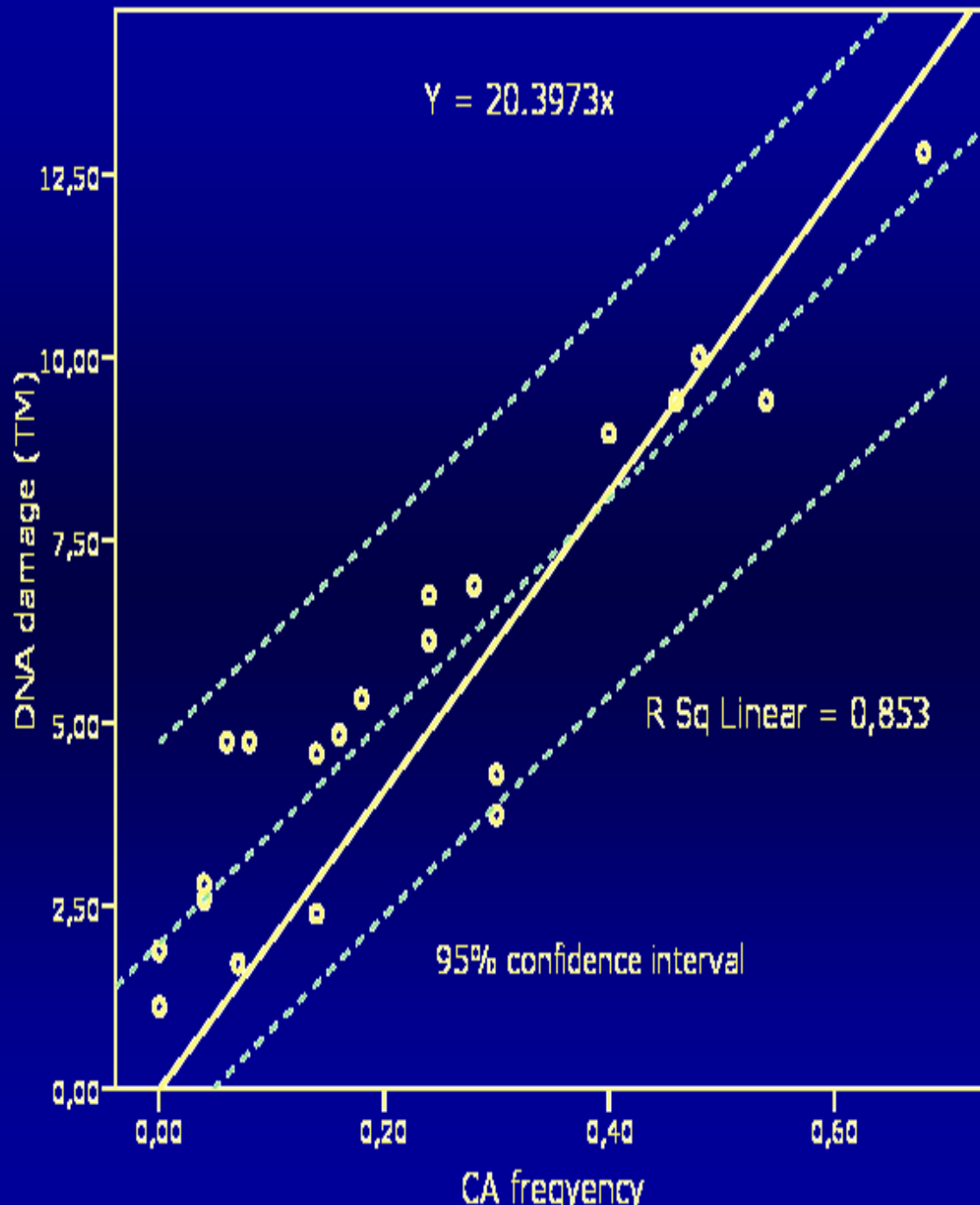
Exposure	Confounders/covariates	n	Effect, in % of median, of interquartile increase in exposure	95% confidence interval	p
Hydroxypyrene ng/g CRT	Age, sex, smoking temperature	590	5.62	2.58 to 8.69	0.00032
Hydroxypyrene ng/g CRT	Age, sex, smoking, Temperature	590	5.83	2.79 to 8.87	0.00017
Phthalate metabolite MBP ^a µg/ g CRT*	Age, sex, smoking	188	0.72	0.27 to 1.17	0.0021
Phthalate metabolite MBP ^a µg/g CRT*	Age, sex, smoking temperature	188	0.51	0.06 to 0.96	0.028
Phthalate metabolite MBZP ^b µg/g CRT*	Age, sex, smoking temperature	188	2.0	0.1 to 4.1	0.041
Dichlorophenol µg/g CRT*	Age, sex, smoking	188	4.38	3.2 to 5.5	<.0001
Dichlorophenol µg/g CRT*	Age, sex, smoking temperature	188	5.61	4.4 to 6.8	<.0001
Perfluorooctanoic acid* µg/L Blood	Age, sex, smoking	196	8.48	2.43 to 14.9	0.0060
Perfluorooctanoic acid* µg/L Blood	Age, sex, smoking temperature	196	8.16	2.25 to 14.4	0.0068

*Calculated with Ln transformation of effect parameter

^aMonobutyl phthalate (MBP) is a metabolite of di(n-butyl) phthalate (DBP).

^bMono-benzyl phthalate (MBzP) is a metabolite of Benzylbutyl phthalate (BzBP)



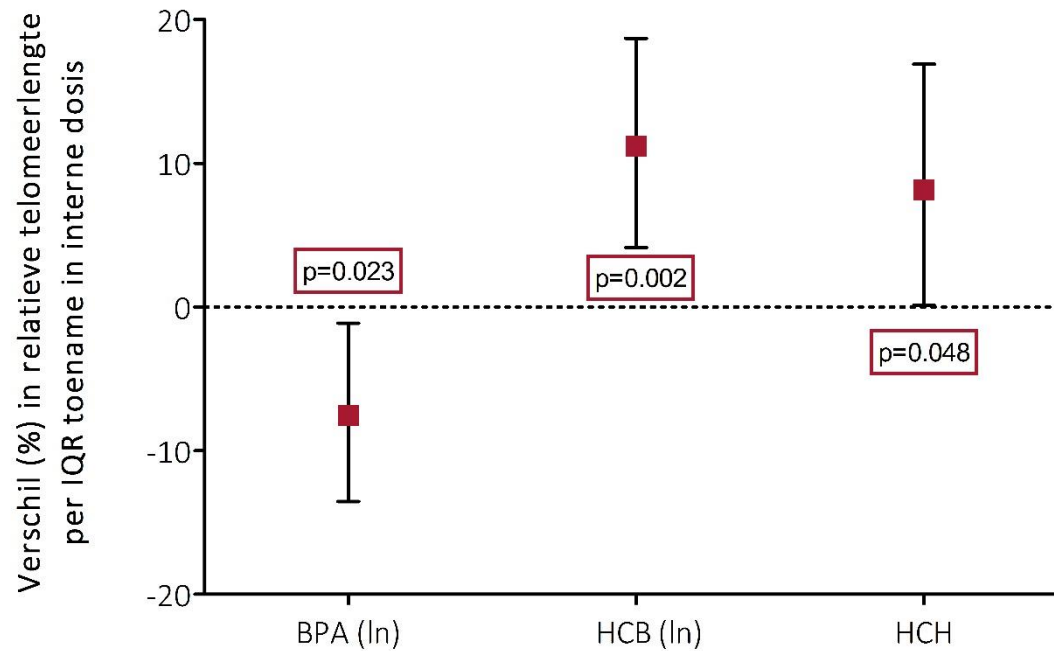


A strong
relationships
between DNA
damage
measures and
results of [CA]
from
cytogenetic
studies

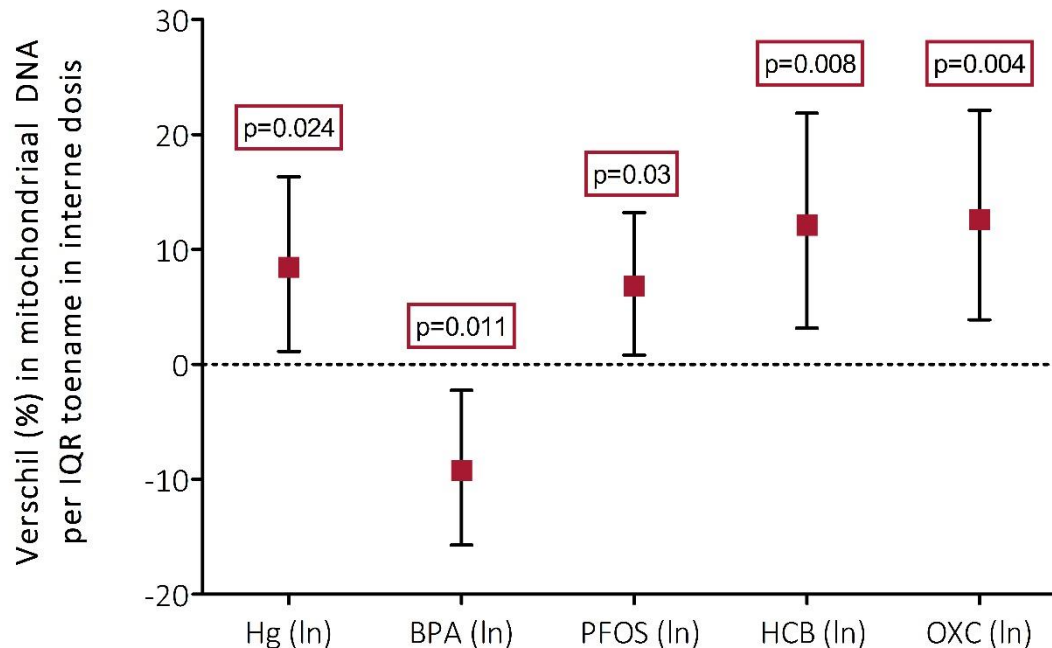


Gegevens van Prof Tim Nawrot, Univ van Hasselt

De associatie tussen interne blootstelling aan omgevingspolluenten en de relatieve telomeerlengte bij volwassenen



De associatie tussen interne blootstelling aan omgevingspolluenten en de mitochondriale DNA inhoud bij volwassenen



Mitochondriale verstoringen zijn geassocieerd met oxidatieve stress, DNA schade en inflammatie.

Pasgeborenen 3° steunpunt. DNA schade bij stijgende blootstelling (van P25 naar P75)

Blootstelling	Estimate (95% BI) (multiplicatieve factor ^a)	p-waarde
Komeettest (% DNA-migratie)		
Arseen	0,941 (0,892; 0,993)	0,03
PFOS	1,089 (1,004; 1,182)	0,04
Mitochondriaal DNA (mitochondriaal/nucleair DNA)		
Mangaan	1,047 (1,013; 1,083)	0,007

Phthalates: overview of observed associations

Positive associations with:

- DNA breaks measured through comet assay
- Oxidation or alkylation DNA damage measured through fpg comet assay
- 8-hydroxy-desoxyguanosine in urine
- Number of eosinophils in blood
- Odds ratio for asthma
- Odds ratio (Girls) for reaching adult breast development
- Sex Hormone Binding Globulin (SHBG)

Metabolites of Diethylhexylphthalate (DEHP):

Negative association with Thyroxin (T4)

Metabolite (MBP) of di(n-butyl) phthalate (DBP):

Positive association with Thyroxin (T4) and TSH

Negative association with allergy for metals, personal care, household or maintenance products

Musk galaxolide (HHCB): overview of observed associations

Positive association with:

Urinary 8-hydroxydesoxyguanosine

Breast development in Girls

Having reached menarche in Girls

Negative association with:

Having reached adult free testosterone levels in boys

Free testosterone levels in boys

Free oestradiol levels in boys

Effecten Pb (1)

COGNITIE/INTELLIGENTIE

- Niet verbale intelligentietest (Snijders-Oomen Non-verbal Intelligence; Reasoning IQ): (redeneerschaal) ↓
 $\beta = -0,194$; $P = 0.018$ min-max: 14,2 IQ-punten
- Neuropsychische ontwikkeling (Bayley Scales of infant development): Mental Scale (intelligentie) meisjes ↓
 $\beta = -0,273$; $P = 0.031$ min-max: 23,6 IQ-punten

Effecten Pb (2)

GEDRAG

1. Milestones:

- Rollen: later $\beta=0,255; P=0.015$
- *Rechttrekken: later* $P=0.077$

2. Bevraging (Infant Behaviour Questionnaire) 12 maanden: aandacht en reactie op prikkels:

Activiteit ↑

$\beta=0,224; P=0.025$

(meer uitgesproken in jongens)

Effecten Pb (3)

3. Gedragsvragenlijsten (Child Behaviour Questionnaire)

- Op 24 maanden:
 - teruggetrokken ↑ $\beta=0,351; P=0.004$
- Op 36 maanden: $\beta=0,209; P=0.047$
 - teruggetrokken ↑ $\beta=0,214; P=0.048$
 - aandachtsproblemen ↑ $\beta=0,306; P=0.005$
 - sociaal-emotionele problemen ↑ $\beta=0,260; P=0.017$
 - andere gedragsproblemen ↑ $\beta=0,232; P=0.018$

4. Spelobservatie (gendergedrag) bij meisjes:

- Vrouwelijk ↓ meer mannelijk $\beta=-0,312; P=0.044$

Effecten PCBs

COGNITIE/INTELLIGENTIE (Σ PCB)

- Reynell Language Developmental Scale: taalbegrip ↓

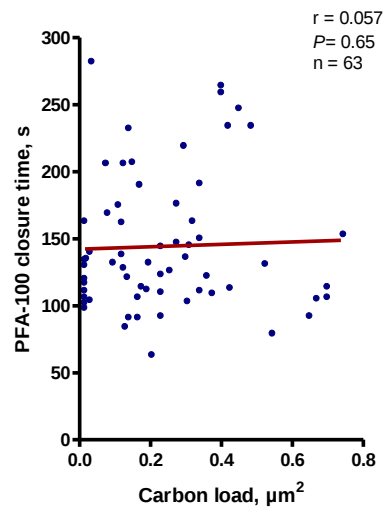
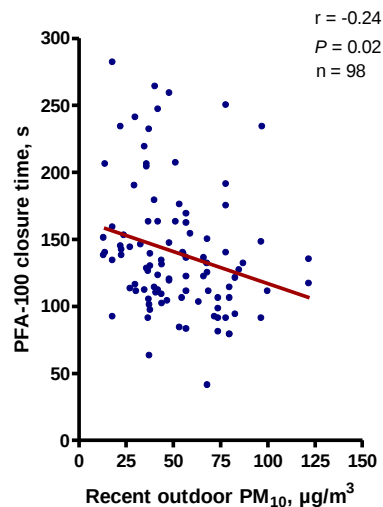
$\beta = -0,200$; $P = 0.047$

GEDRAG (Σ PCB)

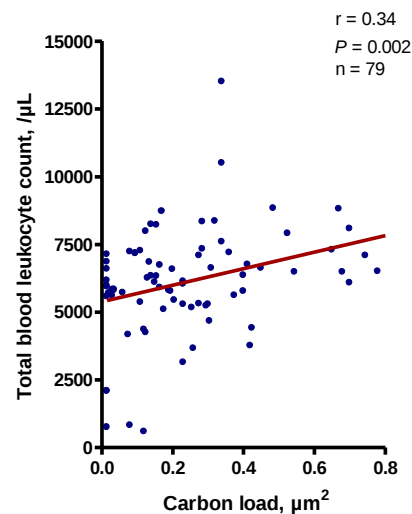
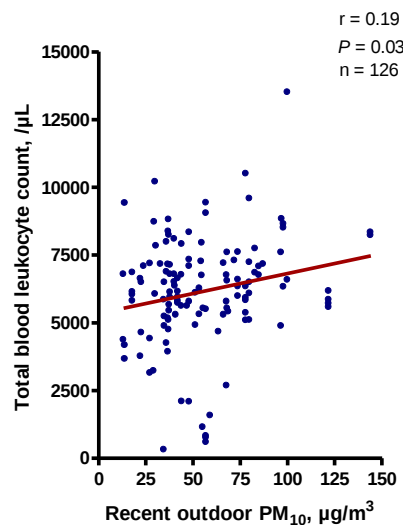
- Milestones: alleen stappen: later $\beta = 0,338$; $P = 0.020$
- “Child Behaviour Check List” & “Caregiver-Teacher’s Report Form” op 36 maanden:
 - Somatische klachten ↓ $\beta = -0,267$; $P = 0.027$
 - Uiten van emoties ↓ $\beta = -0,285$; $P = 0.018$
 - Andere problemen ↓ $\beta = -0,241$; $P = 0.050$
- Spelgedrag: meer neutraal, minder wisselend
- Interferentie via schildklierhormonen?

Previous findings

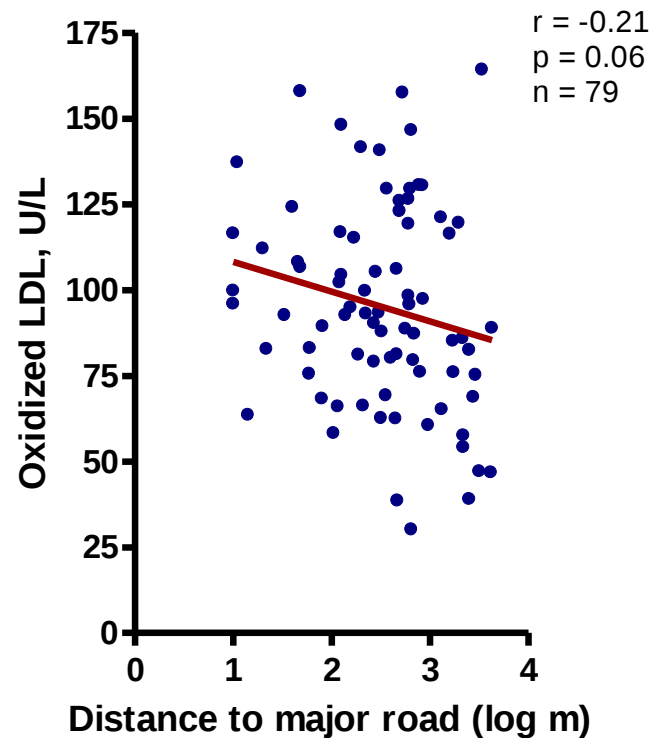
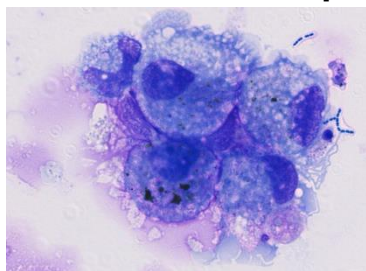
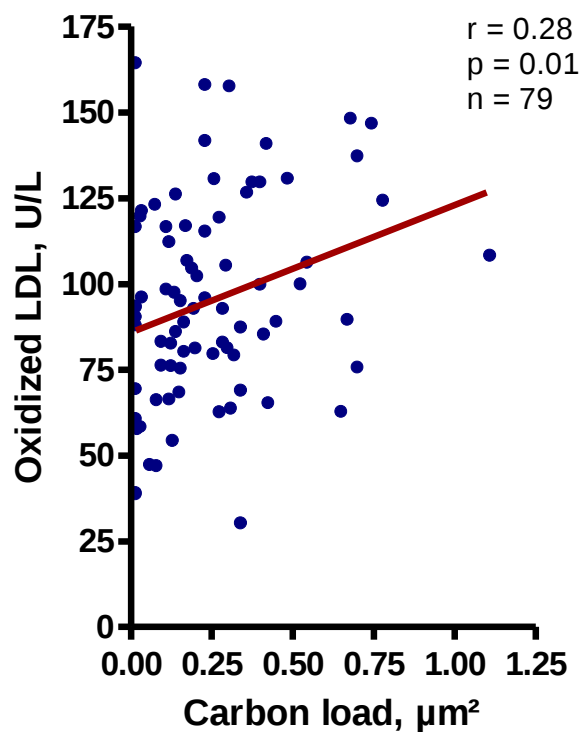
Platelet function



Systemic inflammation



Unadjusted analysis



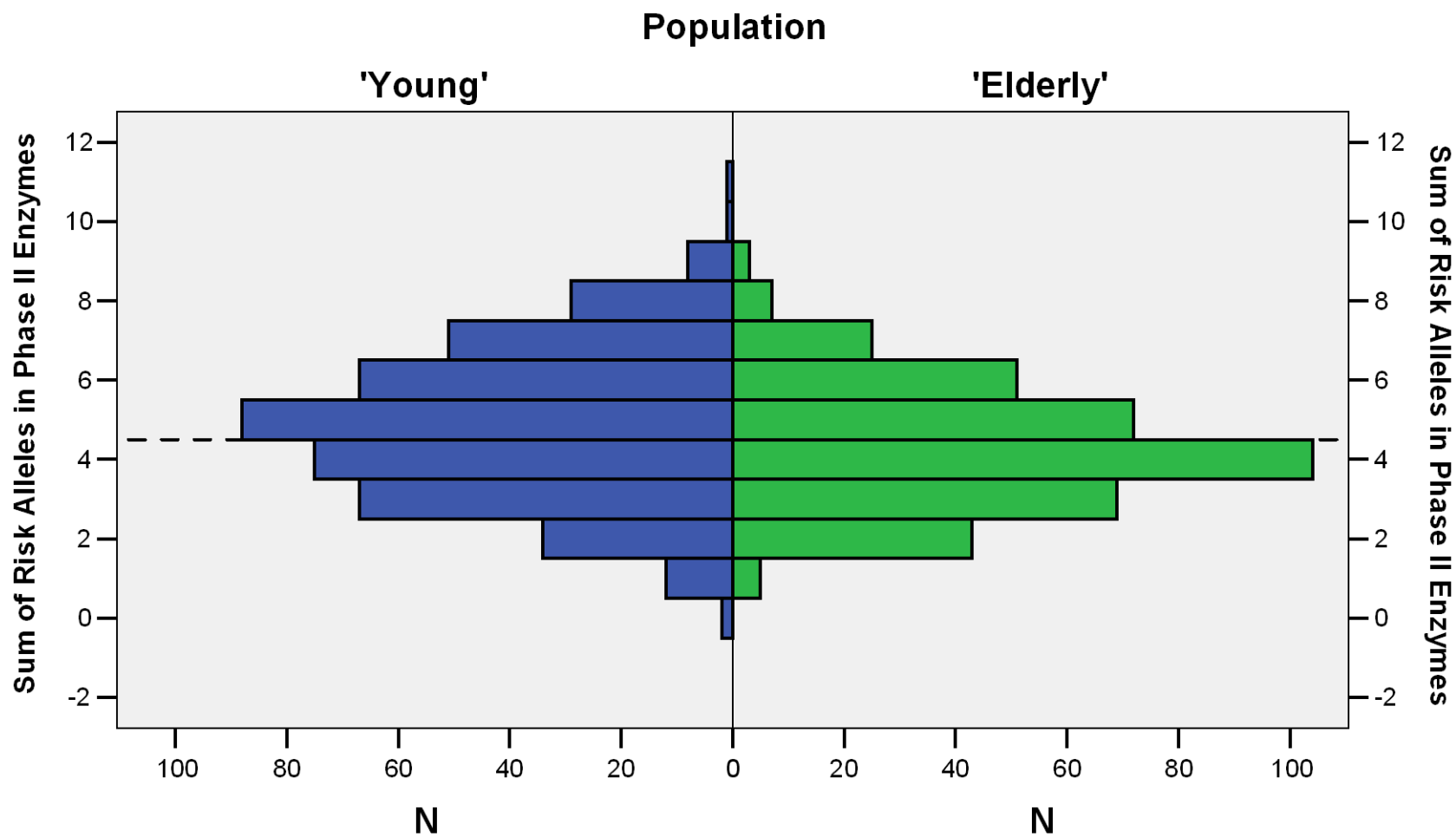
Blootstellings-effect-relaties Vlaamse Biomonitoring 3^o

Steunpunt

- Arsenicum3: 8-hydroxy deoxyguanosine ↑
– Mitochondriaal DNA ↓
- Arsenicum 5: : 8-hydroxy deoxyguanosine ↑
- MMA: 8-hydroxy deoxyguanosine ↑
DNA schade (comet) ↑
- DMA ; 8-hydroxy deoxyguanosine ↑
- PM2,5 en PM10: DNA schade (comet) ↑
- Dioxine-activiteit: Micronuclei ↑ Mitochondriaal DNA ↓

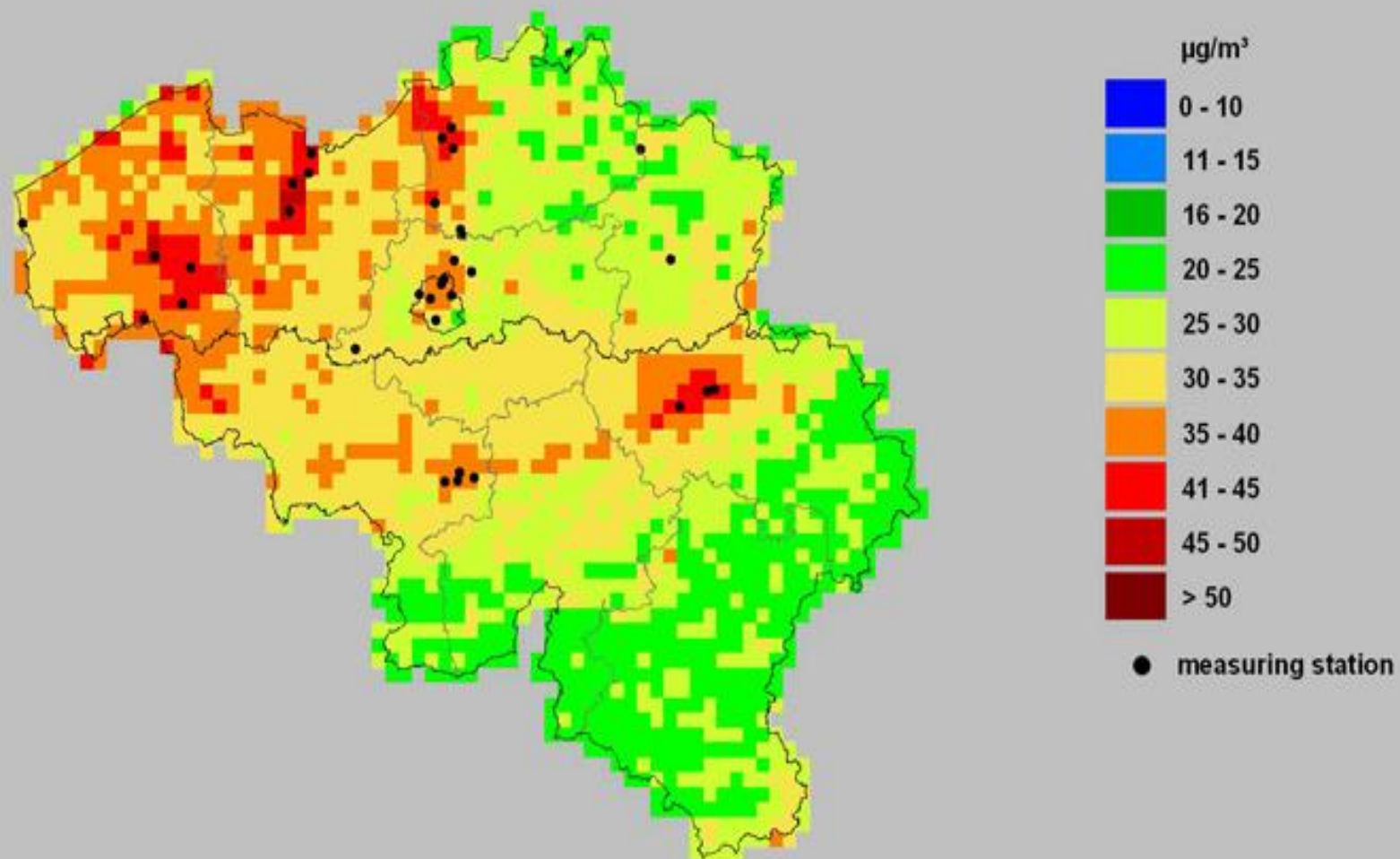
Opvolgstudie Vlaamse Biomonitoring

- Dioxin-like activity: Cancer odds ratio 90th percentile 2.4 times higher than 10th percentile (Women)
- Hexachlorobenzene: more diabetes and hypertension
- DDE: more diabetes and hypertension, less atheromata in men, not in women
- PCB 118: more diabetes, and in men more hypertension (correction other exposures)
- Cadmium: more hypertension
- Marker PCB's after correction other exposures: less diabetes and less hypertension (in contradiction with other observations, which are probably not corrected for other exposures)



Enkele bijzonderheden over Fijn Stof

PM10 : annual mean 2003

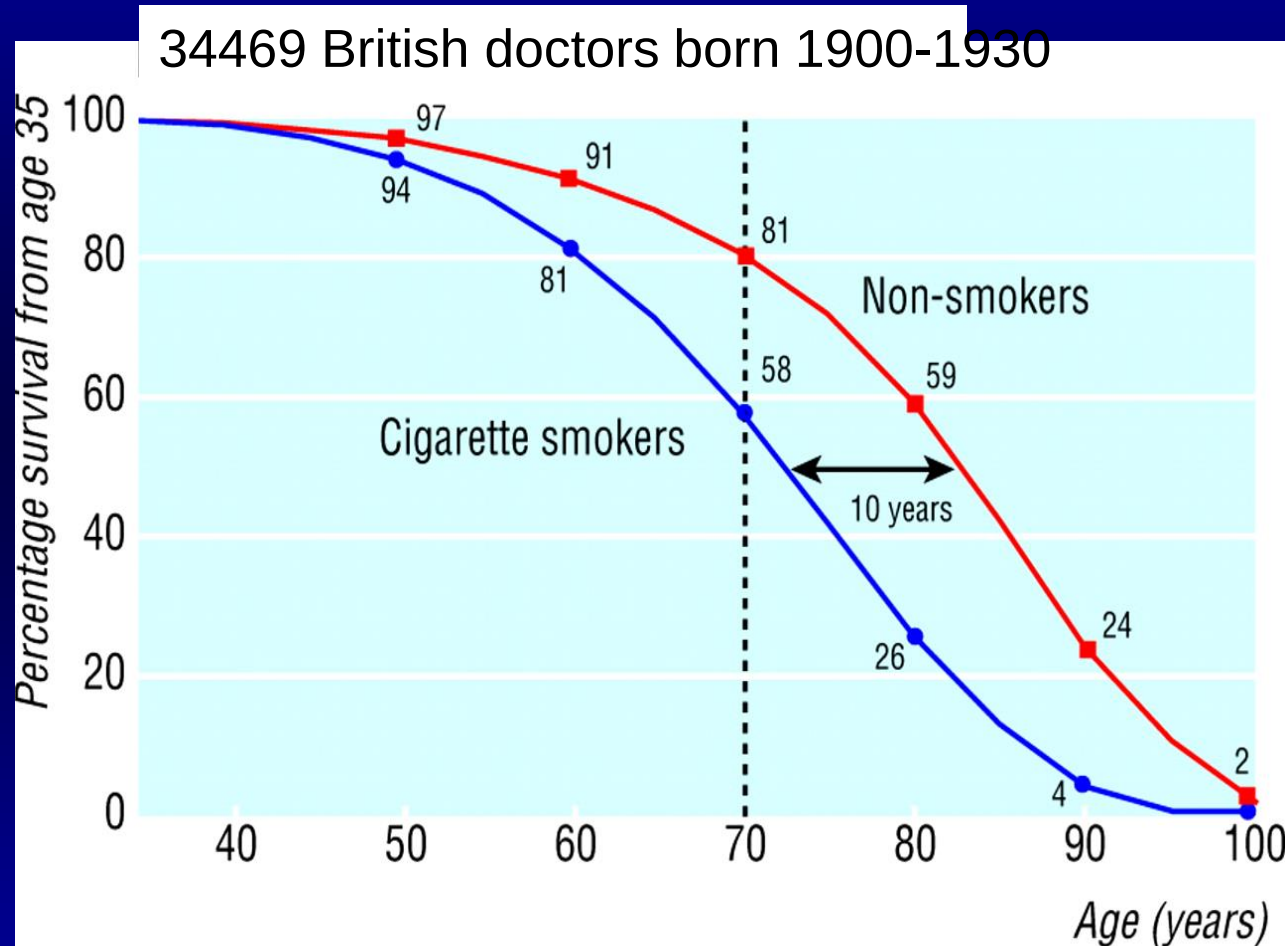


Evaluatie van de in het weekend van 22 en 23 december 2007 genomen maatregelen in Charleroi op de fijn stof concentraties

De maatregelen bij de staalbedrijven die in het weekend (22 en 23 december) in Charleroi werden genomen hadden een gevoelige impact op de gemeten concentraties in Charleroi. Zowel in het meetpunt in het centrum van de stad als in het meetpunt te Marchienne-au-Pont daalden de concentraties. Een overzicht wordt getoond in de onderstaande tabel :

	Periode VOOR de invoering van de maatregelen	Periode NA de invoering van de maatregelen	
	Gemiddelde PM10 concentraties van 20 december 00u00 tot 21 december 23u00	Gemiddelde PM10 concentraties van 22 december 00u00 tot 23 december 12u00	Vershil
Charleroi centrum (station 45R501)	219 µg/m ³	148 µg/m ³	-32 %
Marchienne-au-Pont (station 45R512)	320 µg/m ³	166 µg/m ³	-48 %

Effects of smoking



Doll R *et al.* *BMJ* 2004;

Important scientific societies point to the importance of low dose effects of endocrine disruptors

- American Chemical association: Public Policy Statement 2009-2012

*“A large and growing body of environmental health literature shows that endocrine disrupting substances have complicated dose-response curves that do not fit the central tenet of regulatory toxicology, namely, that the ‘dose makes the poison.’ Like the hormones whose actions they disrupt, endocrine disrupting chemicals can follow what endocrinologists call **bi-phasic, or non-monotonic, dose response** curves. This makes it impossible to predict the effects of low-dose exposures based upon high-dose experiments. The effects can be not only different, but opposite. While well established in medical endocrinology, such responses have been less well understood in traditional toxicology. “*

*“**Green chemistry** research aimed at identifying and developing functional alternatives that do not have endocrine disrupting activity “*

- Endocrine Society Scientific Statement 2009:

“As endocrinologists, we suggest that The Endocrine Society actively engages in lobbying for regulation seeking to decrease human exposure to the many endocrine-disrupting agents. “

Fysisch-chemische hygiëne (mutagene, hormoonverstorende of agentia bindend aan nucleaire receptoren) is een nodige voorwaarde voor een effectieve kankerpreventie

Want:

1. Het aantal kankerverwekkende ,hormoonverstorende of nucleaire receptor bindende stoffen is zeer groot
2. De vergelijkende risicoanalyse is bezwaard met grote onzekerheden: het is vaak moeilijk om prioriteiten te stellen
3. Mutagene en receptorbindende kankerverwekkende of kankerbevorderende stoffen zijn ook actief in lage dosis

Exposure-effect relations for Dioxin-like activity in Flemish adult population. Van Larebeke et al., 2015

Health condition	Internal Exposure	Model^b	Odds ratio for doubling of exposure parameter	Odds ratio for doubling of exposure 95% CI	Odds ratio for exposure = p90 compared to p10	p
"Diabetes" M+F	Ln Dioxin-like activity pg TEQ/g fat	Conf.	1.43	1.10/ 1.87	3.37	0.0073
"Diabetes" M+F	Ln Dioxin-like activity pg TEQ/g fat	Cov.	1.45	1.09/ 1.94	3.20	0.011
"Diabetes or related condition" M+F	Ln Dioxin-like activity pg TEQ/g fat	Conf.	1.32	1.10/ 1.58	3.04	0.0031
"Diabetes or related condition" M+F	Ln Dioxin-like activity pg TEQ/g fat	Cov.	1.31	1.08/ 1.60	2.82	0.0073
"Hypertension" M+F	Ln Dioxin-like activity pg TEQ/g fat	Conf.	1.17	1.03/ 1.32	1.61	0.014
"Hypertension" M+F	Ln Dioxin-like activity pg TEQ/g fat	Cov.	1.15	1.00/ 1.31	1.52	0.043
"Cancer" F	Ln Dioxin-like activity pg TEQ/g fat	Conf.	1.34	1.04/1.72	2.46	0.023
"Cancer" F	Ln Dioxin-like activity pg TEQ/g fat	Cov.	1.32	1.02/1.71	2.39	0.033