

Index

1. Summary	...5
2. Introduction	...6
3. State of Research	...6
3.1. International Research Programmes	
3.2. Status of International Research	
3.3. Status of Research in Switzerland	
4. Origins of the NRP	...9
5. Main Research Topics	...9
5.1. General aspects of the NRP	
5.2. Focus of Research	
5.3. Infrastructural Support	
5.4. Areas of Application of the Findings	
5.5. Career Development	
6. Organisation of the NRP	...12
6.1. Research Proposals	
6.2. Selection Criteria	
6.3. Schedule	
6.4. Research Grants	
7. NRP Management and Administration	...14
7.1. Main Actors	
7.2. Members of the Research Council and of the Steering Committee	

Table des matières

1. Résumé	...19
2. Introduction	...20
3. Etat de la recherche	...20
3.1. Les Programmes de recherche internationaux	
3.2. État de la recherche internationale	
3.3. Etat de la recherche en Suisse	
4. Origines du PNR	...23
5. Priorités scientifiques	...24
5.1. Aspects généraux du PNR	
5.2. Points forts	
5.3. Support infrastructurel	
5.4. Domaines d'application des résultats	
5.5. Développement de carrière	
6. Organisation du PNR	...27
6.1. Propositions de recherches	
6.2. Critères de sélection	
6.3. Déroulement du programme	
6.4. Les subsides de recherche	
7. Direction et administration du PNR	...29
7.1. Acteurs principaux	
7.2. Membres du Conseil de la Recherche et du Comité de direction	

Inhalt

1. Zusammenfassung	...35
2. Einführung	...36
3. Stand der Forschung	...36
3.1. Internationale Forschungsprogramme	
3.2. Stand der Forschung im Ausland	
3.3. Stand der Forschung in der Schweiz	
4. Entstehung des NFP	...39
5. Programmziele	...40
5.1. Allgemeine Bemerkungen zu diesem Forschungsprogramm	
5.2. Forschungsschwerpunkte	
5.3. Infrastrukturelle Unterstützung	
5.4. Anwendungsbereiche der Resultate	
5.5. Nachwuchsförderung	
6. Organisation des NFP	...43
6.1. Forschungsgesuche (einstufiges Auswahlverfahren)	
6.2. Auswahlkriterien	
6.3. Zeitplan	
6.4. Mehrwertsteuer	
7. Leitung und Verwaltung des NFP	...45
7.1. Hauptakteure	
7.2. Mitglieder des Forschungsrates der Abteilung IV und der Leitungsgruppe	

NFPNR

National Research Programme **Endocrine Disruptors:
Relevance to Humans, Animals
and Ecosystems**
Implementation plan

FNSNF

SCHWEIZERISCHER NATIONALFONDS
FONDS NATIONAL SUISSE
SWISS NATIONAL SCIENCE FOUNDATION

What are National Research Programmes (NRP)?

Within the framework of National Research Programmes, research projects are carried out which contribute to the solution of current problems. The research topics for the NRPs are chosen by the Federal Government and Division IV of the Swiss National Science Foundation (SNSF) is mandated with their implementation. 52 National Research Programmes have been launched since the introduction of the NRPs in 1975.

The main characteristics of the NRPs are as follows:

- Interdisciplinary topics and interdisciplinary approaches to research.
- Problem-oriented research combining basic and applied research.
- Validation of methodology and implementation of research results.
- Research topics are defined and funding is fixed in advance.
- Research work is limited to five years.

Swiss National Science Foundation
Division IV, Wildhainweg 20
P.O. Box, 3001 Berne
Phone +41 (0)31 308 22 22
Fax +41 (0)31 305 29 70
Internet: www.snf.ch
e-mail: nfp@snf.ch

1. Summary

— The presence of endocrine-active chemicals («endocrine disruptors») in the biosphere has become a worldwide public health and environmental concern. In 1999, a report released by the Swiss Agency for the Environment, Forests and Landscape (BUWAL) concluded that such chemicals have already left a mark in the Swiss landscape and implicated them as a general cause of population changes in wildlife. Some of the chemicals involved (e.g. polychlorinated biphenyls (PCBs) and dibenzo-p-dioxins (dioxins)), have received wide media attention because of their negative health impact on humans. The potential contribution of endocrine disruptors to the increased incidence of a number of diseases and developmental disorders in humans and animals is alarming, but the establishment of solid cause-effect relationships requires scientific clarification.

The National Research Programme aims to develop scientific strategies to assess the risks and hazards that arise when endocrine disruptors are processed through ecosystems to cause human and animal exposure. Major objectives to be addressed are:

- What is the magnitude of exposure of humans, domestic animals, wildlife and environment in Switzerland?
- Which methods and models are suitable to assess the endocrine activity of these chemicals or chemical mixtures, what are the mechanisms of action, and how do they affect developmental and reproductive processes?
- What are the hazards and risks to human and animal health? What is the impact on biodiversity?
- What measures should be taken for the protection of humans and the environment?

From a broader perspective, the NRP aims to create a consensus platform for industry and regulators on how to avoid the negative impact of today's chemicals of this category. In the pursuit of this goal, the NRP aims to define a set of rules for future development of pertinent substances. Finances totalling 15 million CHF will be made available over a 5-year period for the accomplishment of this multidisciplinary task. The programme and activities of the NFP will be continuously adjusted to ongoing international research and regulatory programmes in order to avoid redundancies.

2. Introduction

— Chemicals with endocrine activity, also termed «endocrine disruptors», can exert a variety of detrimental effects on humans, animals or entire ecosystems. In humans, disturbances of fertility, reproduction, foetal development and tumor formation in sex hormone-regulated organs have been reported. In animals, numerous studies attest to reproductive and behavioral disturbances across a broad species spectrum ranging from fishes to marine and terrestrial mammals. These deficiencies have already contributed to the local extinction of at least one species. At the level of ecosystems, a major concern is that endocrine disruptors could be a factor in reducing biodiversity in animals.

Principally, the action of endocrine disruptors can result from two different mechanisms: i) receptor-dependent effects and ii) receptor-independent effects. Binding of a ligand to an appropriate receptor can activate or block receptor-mediated hormonal effects. Quantitative and qualitative differences have been observed between constitutive hormonal effects and endocrine disruptors affecting events downstream of receptor binding, i.e. the pattern of gene activation/repression. These differences are partially understood at best. Moreover, it is known that endocrine disruptors can simultaneously interfere with different hormone systems (e.g. oestrogens and androgens). The consequence of these multiple effects on the organism is unknown. Receptor-independent effects involve interference with the synthesis, metabolism or transport of hormones. – Since both mechanisms of actions are only partially understood, focussed research is required to elucidate the molecular details.

Endocrine disruptors may modulate the function of endocrine systems at concentrations far lower than levels causing general toxicity. Since certain types of hormone receptors, such as the nuclear receptor superfamily, are ubiquitous in the animal kingdom, a large number of species ranging from invertebrates to humans is potentially affected.

In Switzerland, the necessity of a coordinated transdisciplinary approach to the environmental and public health problems caused by endocrine disruptors is now widely recognised. The five-year research period of this NRP will allow a comprehensive investigation of the hazards and risks. The results will be reviewed in relation to the data produced by concurrent international research programmes and the conclusions and recommendations will form a basis for future decision taking.

3. State of Research

— 3.1. International Research Programmes

International expert groups (OECD, EU, SETAC and others) have concluded that there is increasing evidence of adverse changes in reproductive health of wildlife and humans, and that the possibility that environmental chemicals are involved in these alterations needs to be further investigated with high priority. In 1997, a resolution was approved by the Intergovernmental Forum on Chemical Safety in Ottawa mandating all member states to promote research on endocrine disruptors. Major issues to be resolved are the relative role of synthetic chemicals and natural compounds, the particular sensitivities of different stages of the life cycle, and the improvement of risk assessment procedures for chronic low level exposure.

Starting from national activities in particular in the US (Environmental Protection Agency) and Japan, several international organisations (OECD, EU) have initiated activities for modification of existing tests, or for the development of new test guidelines for chemicals. The OECD created a «Task Force on Endocrine Disruptors Testing and Assessment (EDTA) of the Test Guidelines Programme», with subcommittees for different areas. Switzerland is represented in EDTA and these subcommittees. Another OECD report reviewing the situation in Switzerland specifically points to the exten-

sive and rapid decline of wildlife species (OECD, Environmental Performance Reviews, Switzerland, Paris, 1998).

While the adaptation of existing and the development of new test guidelines are well coordinated internationally, there is less coherence in research activities in the field of basic and applied research.

The project COMPREHEND (EU Programme of Research on Environmental Hormones and Endocrine Disrupters) represents a comprehensive approach, but it is limited to the aquatic environment and strongly focussed on oestrogenic chemicals and on fish. The aims of the project are the following:

- To establish an overview in Europe on the occurrence of effects induced in fish by oestrogens from sewage waters.
- To identify the compounds responsible for these effects.
- To determine the impact of suspended particles on the activity of oestrogenic compounds on fish.
- To carry out research in aquatic organisms on endocrine activity of sewage water and of selected compounds, and to collect field data on possible endocrine influences on aquatic organisms.
- To develop methods for rapid testing of oestrogenic and androgenic activities in chemicals and identifying them in environmental samples.

Within the ESF-programme «Environment and Health», a subprogramme «Endocrine disruptors: a threat to human health?» focuses on the estimation of the anthropogenic risks. The emphasis is on epidemiological studies, investigations of various cancer types, clinical studies, and exposure assessments.

Several countries launched national research programmes on endocrine disruptors (e.g. Austria, Germany, Japan, The Netherlands, UK). These research programmes cover exposure analysis, various ecotoxicological and toxicological investigations, risk assessment and risk management.

3.2. Status of International Research

The endocrine disruptor hypothesis that man-made chemicals in the environment pose an unacceptable human and wildlife risk by acting upon the endocrine system thereby causing adverse effects, has been the focus of considerable international research.

Studies in Humans

Low, environmentally relevant doses of endocrine disruptors are under suspicion to be involved in the following phenomena:

- Altered reproductive functions
- Altered male to female ratios in newborns
- Increased incidence of testicular cancer
- Increased incidence of breast cancer
- Decrease in male fertility (lower semen volume and sperm counts)

Accidental high dose exposure to endocrine disruptors causes:

- Decrease in male to female ratio in newborns from exposed mothers (Seveso)
- Increase in genital abnormalities in sons of female gardeners and farmers

- Diethylstilbestrol (DES), a synthetic chemical with strong oestrogenic activity, is a human carcinogen that crosses the placenta and affects reproductive organ development in prenatally exposed offspring.

Studies in Animals

In rodents, the following effects have been reported:

- Pre- or postnatal exposure to high doses of oestrogen receptor agonists and antagonists (DES, phytoestrogens or tamoxifen) causes alterations in the genital tract.
- Exposure to low doses of bisphenol A (a component of plastic) causes alterations in the reproductive system.
- Prenatal exposure to tamoxifen causes hyperplasia and adenocarcinoma of the endometrium.
- Prenatal DES exposure causes alterations in prostate, cryptorchidism and testicular cancer.

In fish, reptiles, birds and frogs, studies report alterations in:

- Sexual development
- Sexual differentiation / sex ratio
- Fertility
- Reproductive behaviour.

In invertebrates, research findings show alterations in:

- Moulting in some insects and crustaceans
- Sexual development / differentiation in marine and fresh water molluscs.

Studies in Wildlife Populations

Wildlife populations offer several examples of well-documented correlations between exposure to synthetic environmental chemicals and impaired reproduction or developmental alterations. In several cases, alterations of sexual differentiation processes have been demonstrated. The observations include a large variety of species such as marine snails, alligator populations in Florida, fish, birds, marine mammals (seals, whales) and the Florida panther.

Molecular Genetic and Biochemical Studies

For the following reasons, the majority of the effects mentioned above are thought to be receptor-mediated:

- Hormone receptors are tissue specific.
- Formation of receptor complexes is involved in downstream signalling. These complexes may recruit other signal proteins depending on the type of molecule occupying the receptors.
- Chemicals and natural hormones may elicit different but partly overlapping gene activation patterns.

In addition:

- Biotransformation may generate endocrine-active metabolites.
- Some chemicals may exert endocrine activity by interfering with the biosynthesis, metabolism or transport of hormones and their receptors.

The consensus of various international scientific organisations is that a growing body of circumstantial evidence links low levels of chemicals in the environment with adverse effects on human and animal health. However, the observed reproductive or

developmental effects might have occurred by means other than the endocrine disruption mechanism. Further research is urgently required.

3.3. Status of Research in Switzerland

In Switzerland, the extent of human exposure to endocrine disruptors is not known. Switzerland ranks among the countries with the highest incidence of testicular and prostate cancer. Testicular cancer occurs preferentially in young adulthood and is thought to reflect a developmental disorder, that may or may not be mediated by prenatal exposure to endocrine disruptors.

Similarly, several indicators argue for an environmental role of endocrine disruptors in Switzerland. The extinction of otters, like in other central European countries, is attributed to the contamination of prey fish with PCBs. Fish catch in Swiss rivers has markedly decreased since the early eighties. Liver and kidney pathologies have been reported in brown trout and grayling and a decline in amphibian populations has been noticed. The relative roles of habitat loss, predators and endocrine disruptors have not been investigated, but early results of a national project (HORSA project) reveal significant endocrine activity of chemicals in sewage water.

4. Origins of the NRP

— On August 23, 2000, the Federal Council approved three additional programmes as part of the 8th series of National Research Programmes, and mandated the Swiss National Science Foundation to implement them.

One of these was the new «Endocrine Disruptors» programme. It was granted a global credit of 15 million CHF for a five-year period. The Research Council entrusted a 7 member Steering Committee with the development of an Implementation Plan and dealing with management issues at a strategic level. This Committee (see point 7.2 for its composition) took up its duties on January 1, 2001.

The Steering Committee drew up a first draft of an Implementation Plan which was extensively discussed with consideration to the original proposal by the initiators of the NRP. Taking all the views into account, it drew up the present Implementation Plan.

In order to make full use of synergies and avoid that projects overlap, the Steering Committee will strengthen ties with European and international programmes.

5. Main Research Topics

5.1. General aspects of the NRP

The research to be accomplished under the auspices of this NRP will be complementary to ongoing international and national research programmes. The investigations carried out within these programmes will be fully considered in the NRP design. The research databases in the internet regarding hormone active chemicals (for example those maintained by US-EPA, UBA) will be helpful in the coordination and definition of individual research projects.

The development of toxicity tests for chemicals, a focus of the «OECD Test Guidelines Programme» is not an explicit objective of this NRP. However, the results of this NRP may induce new strategies for screening chemicals.

5.2. Focus of Research

Endocrine disruptors operate at diverse levels of biological complexity. Consequently, this programme should encompass research from molecular mechanisms to population dynamics. Within this NRP projects focusing on the following research topics are expected:

Assessment of Exposure

- Development and use of chemical-analytical methods, bioassays and biomarkers to determine the exposure and effects of endocrine disruptors in ecosystems, animals and humans in Switzerland.

Processing of Endocrine Disruptors in Ecosystems

- Applying ecokinetic and toxicokinetic approaches to monitor the fate of individual chemicals and their metabolites in the environment and in organisms; identifying the key mechanisms involved in the bioprocessing of these chemicals.

Experimental Toxicology and Ecotoxicology

- Population studies linking endocrine disruptor exposure and specific end points.
- Identification of indicator species by comparing the effects of endocrine disruptors on various species occupying different ecological niches within particular ecosystems.
- Determination of longterm, low dose effects of endocrine disruptors and mixtures of them on selected indicator species of particular ecosystems; implementation of multigeneration and life cycle studies focussing on reproduction, development, immune system and other organ functions. Input for study design will come from the aforementioned programme sections.

Assessment of Endocrine Disruptor Effects in Animal Models

- Developing animal models for the study of developmental and endocrine health effects in humans and animals suspected to be caused by endocrine disruptors.

Analysis of the Effects of Specific Chemicals and Mixtures

- Elucidating how endocrine disruptors can affect mechanisms involved in reproduction, ontogeny, carcinogenesis, immune defence and other health effects. Integration of the signal networks using novel approaches, such as functional genomics, proteomics and quantitative structure activity relationship (QSAR).

Integrative Analysis in Model Systems

- Development of modelling approaches to analyse and predict the effects of endocrine disruptors in ecosystems.

Risk Assessment and Implementation

- This programme part will integrate the results of the entire NRP and generate a decision platform for future actions. Based on a broad inventory of potential hazard and risk scenarios, recommendations will be formulated for future regulatory and industrial processes.

5.3. Infrastructural Support

Apart from the research modules, the NRP will support activities aimed at the sustained development of this research field:

The NRP encourages proposals concerning shared resources or infrastructures e.g.:

«Virtual» Chemical Repository

- Such a facility could provide information on research chemicals of defined purity and composition (mixtures, enantiomers etc.) and could serve as an information centre (accessible by internet) for the purchase

or contract synthesis of chemicals by appropriate suppliers. The goal is that participating laboratories use chemicals of identical composition and the highest possible purity for studies in different model systems.

Coordination of Research Activities

- Coordination of research with ongoing international and national research programmes as well as coordination of research projects within the NRP is essential for the success of the program. Therefore, regular workshops with researchers of the various projects and representatives of international and national research programmes will be organised to support scientific exchange. These workshops will allow participating laboratories to profit from early results of other research groups.

5.4. Areas of Application of the Findings

The principle of **sustainability** is constitutionally mandated in Switzerland. This implies that society operates in ways that meet and balance existing economic, environmental and social needs without compromising future well-being. The present NRP contributes to sustainability in several ways:

- By elucidating the nature and extent of the problem of endocrine disruptors in humans, animals and ecosystems.
- By revealing the target mechanisms and pathways of endocrine disruptors in biosystems, thereby allowing identification and prevention of harm potentially caused by future chemicals.
- By protecting humans and animals from preventable diseases.
- By defining a set of guidelines for government regulators and industry for future development of chemicals.
- By generating know-how on how to prevent future environmental damage with enormous material and immaterial consequences to society.

5.5. Career Development

Travel Grants

Under the auspices of this programme, it should be possible for young investigators to carry out specific programme parts (or methods) in foreign laboratories, if the pertinent expertise is not available in Switzerland. This could have a sustained effect on programme development much beyond the five-year period envisioned for an NRP: first, it expands the methodological repertoire currently available in Swiss laboratories in this field; secondly, it establishes personal relationships of young investigators with foreign scientists that may be mutually beneficial for many years to come; thirdly, it promotes international networking in this highly interdisciplinary field. This programme should not bypass or compete with existing postdoctoral fellowship programmes of the Swiss National Science Foundation. It should be strictly project related and short term, and beyond, induce young Swiss scientists to follow-up with a regular fellowship programme abroad. The details of this travel grants are described in a separate leaflet, which can be obtained from the Swiss National Science Foundation (for the address see 6.3 or it can be downloaded from the Internet <http://www.snf.ch>). While this is a small spin-off in the context of a NRP, it could be a crucial factor to fend off the loss of toxicology expertise following the shut-down of several pertinent institutions in Switzerland.

Fostering Young Researchers

The SNSF endeavours to give young and promising investigators the opportunity to make the transition to independent junior group leaders within the disciplines of the programme. Post-doctoral scientists able to present work of high scientific quality are

therefore encouraged to submit research projects to this NRP. If the applicants do not hold a permanent position, they may apply for their own salary support within their research proposals. In this case, the applicants need to document that they will be employed by a home institution for the duration of the project and that they are given the opportunity to use the scientific infrastructure. Written proof of the support by the home institution must be submitted at the same time as the research proposal (cf. 6.1 ff.) and the conditions favouring a long-term integration of the applicant in the bodies of the home institution need to be described. The salary support of the applicant, in case of funding by the SNSF, is based on the usual salaries for corresponding positions at the home institution.

Recruitment of doctoral candidates

The recruitment of doctoral candidates as collaborators will be particularly welcome. This aspect will be considered within the scientific evaluation of the projects.

6. Organisation of the NRP

- The five years covered by the NRP will be divided into two phases, of which the first will last three years. Only highly promising projects that offer a fair guarantee of reaching their objectives will be backed during the second phase.

6.1. Research Proposals (one-phase application procedure)

A letter of intent (one page) informing the steering committee about the research envisaged (in order to select international referees) should be submitted first, followed by a full research proposal. All documents will have to be written in English in order to allow for evaluation by a panel of international experts.

The letter of intent (in compliance with the special form) should cover the following points:

- Theme of the project and its objective(s)
- Approaches and methods to be used
- Timeframe
- National and international cooperation
- Estimation of required financial resources

The proposals, on NRP-forms, will have to follow SNSF guidelines and must be limited to a period of no more than 36 months. The research proposals will be reviewed by international experts. The Steering Committee will then select the proposals to be recommended to the Research Council (Division IV; Executive Council) for approval or rejection.

6.2. Selection Criteria

A call for projects in an open, competitive manner will be launched within the Swiss scientific community. Research proposals will be evaluated on grounds of the following criteria:

Scientific quality and originality: the research proposals should correspond to the current theoretical and methodological state-of-the-art with respect to scientific knowledge and international standards.

Feasibility and compliance with objectives: the projects should reflect the programme's scientific objectives (see 5.) and comply with the overall framework.

Applications and development: National Research Programmes are explicitly called upon to promote applications and development. As a consequence, preference will be given to projects that consider these goals and are pertinent to practice.

Cost-benefit ratio: research proposals will also be evaluated in terms of cost-effectiveness.

Personnel and infrastructure: a project's success may depend on the scientific expertise of the research group or on access to adequate infrastructure.

6.3. Schedule

The following datelines have been set:

- Call for letter of intent and research proposals: May 15, 2001
- Deadline for submission of letter of intent: June 25, 2001
- Deadline for submission of research proposals: August 15, 2001
- Start of research: January 1, 2002

The letters of intent are to be submitted in English by June 25, 2001 and all research proposals, written in English, must be postmarked no later than August 15, 2001 and addressed to:

Swiss National Science Foundation
Division IV
NRP «Endocrine Disruptors»
Wildhainweg 20, CH-3001 Berne
Phone: 031 308 22 22 Fax: 031 305 29 70
e-mail: nfp@snf.ch
Internet: <http://www.snf.ch>

The letters of intent must be submitted on the special forms for this NRP. Compliance with National Science Foundation guidelines requires that research proposals be submitted on the general NRP forms. Both may be downloaded from our website <http://www.snf.ch>.

Proposals should be sent to the Swiss National Science Foundation by postal mail and e-mail. Proposals submitted only by e-mail or by any other electronic means can not be accepted. Merit review is preceded by a formal selection by the secretariat of Division IV based on the following criteria: use of the official forms, completeness of information and submission within the set deadlines. Only if these formal criteria are met are applications assessed as to content.

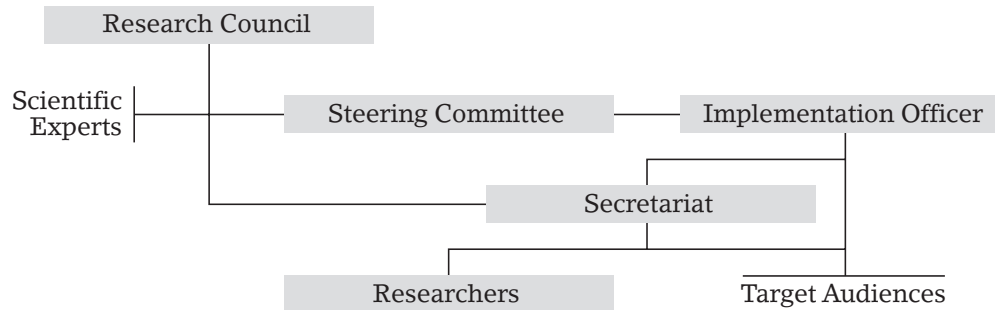
The secretariat of the NRP «Endocrine Disruptors» will gladly supply you with any additional information you may require.

6.4. Research Grants

Due to the fact that the Swiss National Science Foundation does not place any research contracts within the scope of research programmes, no VAT is imposed on the beneficiaries of SNSF contributions. On the contrary, the SNSF promotes scientific research in Switzerland based on proposals received

7. NRP Management and Administration

7.1. Main Actors



Division IV of the Research Council; Expert Advisor

Division IV consists of 18 members representing a wide range of scientific disciplines. As part of the Research Council, Division IV is in charge of the overall operation of the National Research Programmes, the Priority Programmes and the National Centres of Competence in Research. The Research Council decides, in most cases, on the acceptance or refusal of projects.

The Expert Advisor represents Division IV in the Steering Committee. He or she submits its recommendations to the Research Council for acceptance or refusal.

Steering Committee

The Steering Committee is a small, flexible body, whose duties throughout the entire programme are predominantly strategic ones. It is in charge of the programme's scientific quality and implementation. The Steering Committee is the formative body giving the programme its profile, and guaranteeing the necessary continuity and coherence in any decisions.

Ideally, the Steering Committee consists of five Members and a President, representing science and industry. Science is preferably represented by non-Swiss members. For special tasks, such as drawing up the Implementation Plan, for expert reviews in the course of project evaluation, as well as for the actual implementation, the Steering Committee will call in independent experts.

The meetings of the Steering Committee are attended by the Expert Advisor as well as by the scientific collaborator of the Division IV-Secretariat.

Secretariat

The Secretariat of Division IV of the SNSF is in charge of operative management and implementing the decisions of the Research Council and the Steering Committee. It is the point of contact for administrative and financial purposes, and in charge of project supervision and coordination.

Scientific Experts

Each NRP has a pool of predominantly non-Swiss scientific experts in the field, who are consulted by the Steering Committee and who ensure scientific quality control.

Implementation Officer

The Implementation Officer is designated by the steering committee after conferring with the Press- and Information Office of the Swiss National Science Foundation and consequently elected by the Research Council. He or she has a clearly defined mandate with the responsibility for the subject-valid conception of the implementation, the realisation of the implementation measures to professional standards and the quality assurance in the public relations sector. He or she works closely with the administra-

tive offices of the Swiss National Science Foundation. With this implementation, an advantageous supplementary benefit (added value) is attained for the overall programme.

7.2. Members of the Research Council and of the Steering Committee

Division IV of the Research Council, SNSF

Presidency:

Prof. Marco Baggiolini (President)

Prof. Paul Messerli (Vice-President)

Sub-Division National Research Programmes (NRP):

Prof. Paul Messerli, Geographisches Institut, Universität Bern (President)

Prof. Yves Flückiger, Faculté des sciences économiques, Université Genève

Prof. Felix J. Frey, Abteilung Nephrologie / Hypertonie, Inselspital, Bern

Prof. Thomas A. Kaden, Institut für anorganische Chemie, Universität Basel

Prof. Ulrich Klöti, Institut für Politikwissenschaften, Universität Zürich

Prof. Beatrix Mesmer, Historisches Institut, Universität Bern

Prof. André Musy, Institut d'Aménagement des Terres et des Eaux, EPFL Lausanne

Prof. Isabel Roditi, Institut für Zellbiologie, Universität Bern

Prof. Béatrice Elisabeth Veyrassat-Herren, Département d'Histoire économique,
Université de Genève

Prof. Danielle Yersin, Tribunal Fédéral Suisse, Lausanne

In an advisory capacity:

Gerhard M. Schuwey, Director of the Federal Office for Education and Science (FOES),
Berne

Sub-Division National Centres of Competence in Research (NCCR):

Prof. Marco Baggiolini, Theodor Kocher-Institut, Universität Bern (President)

Prof. Martin Hasler, Dép. d'électricité, EPF-Lausanne

Prof. Dieter Imboden, ETH Zürich

Mme Véronique Jost Gara, 1322 Croy

Prof. René Lévy, Institut d'anthropologie et de sociologie, Université de Lausanne

Prof. Wolf Linder, Institut für Politikwissenschaft, Universität Bern

Dr. Jürg Meier, Novartis International AG, Basel

Prof. Louis Schlapbach, Physikalisches Institut, Universität Fribourg

In an advisory capacity:

Dr. Alex Krieger, Commission for Technology and Innovation (CTI), Berne

Dr. Paul-Erich Zinsli, Vice Director of the Federal Office for Education and Science
(FOES), Berne

NRP «Endocrine Disruptors»

Steering Committee

President:

Prof. Felix Rudolph Althaus, Institut für Pharmakologie und Toxikologie,
Veterinärmedizinische Fakultät, Universität Zürich

Members:

Dr. Susan Jobling, Dept. of Biological Science, Brunel University, Uxbridge, Middlesex,
United Kingdom

Prof. Michael Oehme, Organische Analytische Chemie, Universität Basel

Prof. Urs T. Rügge, Section de pharmacie, Université de Lausanne

Prof. Ana Soto, Tufts University, School of Medicine, Department of Anatomy and Cellular Biology, Boston, USA

Dr. Christoph Studer, Sektion umweltgefährdende Stoffe, Bundesamt für Umwelt,
Wald und Landschaft (BUWAL), Bern

Prof. Joseph G. Vos, Laboratory of Pathology and Immunobiology, National Institute of
Public Health and the Environment, Bilthoven, The Netherlands

Implementation Officer:

N.N.

Expert Advisor of the Research Council, Division IV, SNSF:

Prof. Isabel Roditi, Institut für Zellbiologie, Universität Bern

Scientific Collaborator, Secretariat of Division IV:

Dr. Barbara Flückiger Schwarzenbach

Federal Office for Education and Science, Berne:

lic. phil. Sama Bose Thoma, Wissenschaftliche Adjunktin, Sektion Nationale
Forschungsinstitutionen

Programme national de recherche **Perturbateurs endocriniens:
Importance pour les êtres humains,
les animaux et les écosystèmes**
Plan d'exécution

Que sont les programmes nationaux de recherche (PNR)?

Dans le cadre des programmes nationaux de recherche (PNR), des projets de recherche contribuant à la solution d'importants problèmes actuels sont réalisés. Le Conseil fédéral fixe les thèmes qui doivent être étudiés dans le cadre des PNR. La mise en œuvre des programmes est confiée à la Division IV du Fonds national suisse de la recherche scientifique. Depuis leur introduction en 1975, 52 programmes nationaux de recherche ont été lancés.

Les caractéristiques principales des PNR sont comme suit:

- Les sujets sont interdisciplinaires, de même que les approches de recherche.
- La recherche est orientée vers les problèmes et située entre la recherche purement fondamentale et la recherche appliquée.
- La validation de méthodologie et mise en œuvre des résultats de recherche font partie des objectifs du programme.
- Le cadre thématique et financier est fixé.
- La durée des travaux de recherche est limitée à cinq ans.

Fonds national suisse
de la recherche scientifique
Division IV, Wildhainweg 20
Case postale, 3001 Berne
Tél. +41 (0)31 308 22 22
Fax +41 (0)31 305 29 70
Internet: www.snf.ch
e-mail: nfp@snf.ch

1. Résumé

— La présence de produits chimiques analogues aux hormones endocriniennes («Perturbateurs endocriniens») dans la biosphère est devenue une question inquiétante de la santé publique et de l'environnement à l'échelle mondiale. En 1999, un rapport publié par l'Agence Suisse pour l'Environnement, les Forêts et Paysages (OFEFP) a conclu que de tels produits chimiques ont déjà laissé une trace sur le paysage suisse et les a considérés comme une cause de perturbation majeure dans la nature. Parmi ces produits chimiques on trouve par exemple les biphenyls polychlorés (PCBs) et les dibenzo-p-dioxines (dioxines). Ces molécules ont reçu une grande attention dans les médias à cause de leur impact négatif sur la santé de l'homme. La contribution potentielle des perturbateurs endocriniens à l'incidence croissante de plusieurs maladies et aux troubles de développement pour les êtres humains et les animaux est alarmante, mais l'établissement de rapports solides de cause à effet exige un éclaircissement scientifique.

Le Programme national de recherche a l'intention de développer des stratégies scientifiques pour évaluer les risques et les dangers qui surviennent lorsque les perturbateurs endocriniens sont transportés à travers les écosystèmes pour causer l'exposition humaine et animale. Les objectifs majeurs à viser sont:

- Quelle est l'ampleur d'exposition des êtres humains, des animaux domestiques, de la faune et de l'environnement en Suisse?
- Quels sont les méthodes et modèles convenables pour évaluer l'activité endocrinienne de ces produits chimiques ou mélanges de produits chimiques? Quels sont leurs mécanismes d'action et comment affectent-ils les processus de développement et de reproduction?
- Quels sont les dangers et risques pour la santé des êtres humains et des animaux? Quel est l'impact sur la biodiversité?
- Quelles mesures devraient être prises pour la protection des êtres humains et de l'environnement?

Dans une perspective plus générale, le PNR voudrait créer une plate-forme de consensus pour l'industrie et les législateurs sur la manière d'éviter l'impact négatif des produits chimiques actuels de cette catégorie. Dans la poursuite de ce but, le PNR voudrait définir un ensemble de règles pour le développement futur de substances pertinentes. Des finances totalisant 15 millions de francs suisses seront rendues disponibles sur une période de 5 années pour la réalisation de cette tâche multidisciplinaire. Le programme et les activités du PNR seront ajustés à la progression de la recherche internationale et des programmes de réglementation pour éviter des redondances.

2. Introduction

— Les produits chimiques avec une activité endocrinienne, dénommés également «perturbateurs endocriniens¹», peuvent exercer une variété d'effets nuisibles sur les êtres humains, les animaux ou les écosystèmes entiers. Pour les êtres humains, des troubles de fécondité, de reproduction, de développement du fœtus et de formation de tumeurs dans les organes régulés par les hormones ont été rapportés. Pour les animaux, de nombreuses études témoignent de troubles de reproduction et de comportement à travers une grande variété d'espèces allant des poissons aux mammifères marins et terrestres. Ces insuffisances ont déjà contribué à l'extinction locale d'au moins une espèce. Au niveau des écosystèmes, une inquiétude majeure réside dans le fait que ces perturbateurs endocriniens pourraient être parmi les facteurs impliqués dans la réduction de la biodiversité des animaux.

Principalement, l'action des perturbateurs endocriniens peut résulter de deux mécanismes différents: i) effets récepteur – dépendants et ii) effets récepteur – indépendants. La liaison à un récepteur approprié peut activer ou bloquer des effets du récepteur hormonal ayant servi de médiateur. Des différences quantitatives et qualitatives ont été observées entre les effets hormonaux constitutifs et les perturbateurs endocriniens en aval des événements touchant le récepteur lié, c'est-à-dire le modèle d'activation/répression du gène. Ces différences sont, au mieux, partiellement comprises. De plus, il est connu que les perturbateurs endocriniens peuvent simultanément interférer avec différents systèmes d'hormones (par exemple œstrogènes et androgènes). La conséquence de ces multiples effets sur l'organisme est inconnue. Les effets récepteur – indépendants impliquent l'interférence avec la synthèse, le métabolisme ou le transport d'hormones. Comme les deux mécanismes d'actions sont compris seulement partiellement, une recherche en profondeur est requise pour élucider les détails moléculaires.

Les perturbateurs endocriniens peuvent moduler la fonction des systèmes endocriniens à des concentrations largement inférieures par rapport à celles qui causent la toxicité générale. Du moment que certains types de récepteurs d'hormones, tels que la grande famille du récepteur nucléaire, sont omniprésents dans le monde animal, un grand nombre d'espèces, allant des invertébrés jusqu'aux êtres humains, sont potentiellement affectées.

En Suisse, la nécessité d'une approche transdisciplinaire et coordonnée aux problèmes de l'environnement et de la santé publique, causés par les perturbateurs endocriniens, est maintenant largement reconnue. La période de recherches de cinq ans de ce PNR permettra une investigation complète des risques et dangers. Les résultats seront examinés par rapport aux données produites par les programmes de recherche internationaux concordants et les conclusions et recommandations formeront une base pour les prises de décision futures.

3. État de la recherche

3.1. Les Programmes de recherche internationaux

Les groupes d'experts internationaux (OCDE, UE, SETAC et autres) ont conclu à l'évidence croissante de changements adverses dans la santé de reproduction de la faune et des êtres humains, et que la possibilité que les produits chimiques de l'environnement soient impliqués dans ces modifications a besoin d'être plus amplement examinée, avec une haute priorité. En 1997, une résolution a été approuvée par le Forum intergouvernemental sur la sécurité chimique à Ottawa, mandatant tous les Etats membres à encourager la recherche sur les perturbateurs endocriniens. Les grandes questions à traiter sont le rôle relatif des produits chimiques synthétiques et des composants naturels, les sensibilités particulières des différentes étapes du cycle de vie, et l'amélioration des procédures d'estimation du risque d'exposition chronique de faible niveau.

¹«Endocrine Disruptors».

Partant des activités nationales, particulièrement aux États Unis (Agence de la Protection de l'environnement) et au Japon, plusieurs organisations internationales (OCDE, UE) ont lancé des activités pour la modification des tests existants, ou pour le développement de nouvelles directives de tests pour les produits chimiques. L'OCDE a créé un «Corps sur les tests et évaluations des perturbateurs endocriniens [Task Force on Endocrine Disruptors Testing and Assessment (EDTA)] du programme des directives de tests», avec des sous-commissions pour différents domaines. La Suisse est représentée dans le EDTA et ces sous-commissions. Un autre rapport de l'OCDE qui examine spécifiquement la situation en Suisse fait ressortir le déclin étendu et rapide d'espèces de la faune (OCDE, Environmental Performance Reviews, Switzerland, Paris, 1998).

Alors que l'adaptation des directives existantes et le développement de nouvelles directives de tests sont bien coordonnés internationalement, il y a moins de cohérence dans les activités de recherche dans le domaine de la recherche fondamentale et de la recherche appliquée.

Le projet COMPREHEND (Programme de Recherche de l'Union Européenne sur les Hormones d'Environnement et les perturbateurs endocriniens) représente une approche complète, mais il est limité à l'environnement aquatique, et fortement focalisé sur les produits chimiques œstrogènes et sur les poissons. Les buts du projet sont les suivants:

- Établir une vue générale en Europe des effets provoqués par les œstrogènes provenant des eaux usées sur les poissons.
- Identifier les composés responsables de ces effets.
- Déterminer l'impact de particules en suspension sur l'activité de composés œstrogènes sur les poissons.
- Mener des recherches sur l'activité endocrinienne des eaux usées et de composés choisis, et rassembler les données du domaine concernant les influences endocriniennes possibles sur les organismes aquatiques.
- Développer des méthodes de tests rapides des activités œstrogènes et androgènes dans les produits chimiques et les identifier dans les échantillons de l'environnement.

Dans le programme ESF «Environnement et Santé», un sous-programme «Perturbateurs endocriniens: une menace pour la santé humaine?» se concentre sur l'estimation des risques anthropogéniques. L'accent est mis sur les études épidémiologiques, les investigations de divers types de cancer, les études cliniques, et les estimations de l'exposition.

Plusieurs pays ont lancé des programmes de recherche nationaux sur les perturbateurs endocriniens (par exemple l'Autriche, l'Allemagne, le Japon, les Pays Bas, le Royaume Uni). Ces programmes de recherche couvrent l'analyse de l'exposition, diverses investigations éco-toxicologiques et toxicologiques, l'évaluation du risque et la gestion du risque.

3.2. État de la recherche internationale

L'hypothèse des perturbateurs endocriniens selon laquelle les produits chimiques artificiels dans l'environnement causent un grand risque à l'être humain et à la faune en agissant sur le système endocrinien, causant ainsi des effets adverses, a été le centre de recherches internationales considérables.

Études sur les êtres humains

De faibles doses écologiquement pertinentes des perturbateurs endocriniens sont soupçonnées d'être impliquées dans les phénomènes suivants :

- Fonctions reproductrices modifiées
- Changement du rapport de masculinité parmi les nouveau-nés
- Incidence en hausse du cancer du testicule
- Incidence en hausse du cancer du sein
- Baisse dans la fertilité masculine (sperme plus faible en volume et en contenu)

Une exposition accidentelle à une forte dose de perturbateurs endocriniens provoque:

- Baisse du rapport de masculinité parmi les nouveau-nés des mères exposées (Seveso)
- Hausse des anomalies génitales parmi les fils de femmes jardinières et fermières
- Diethylstilbestrol (DES), un produit chimique synthétique avec forte activité œstrogène, est un cancérigène humain qui traverse le placenta et affecte le développement de l'organe reproducteur de la progéniture exposée avant la naissance.

Études sur les animaux

Pour les rongeurs, les effets suivants ont été rapportés:

- L'exposition prè- ou postnatale à de hautes doses des agonistes et antagonistes du récepteur de l'œstrogène (DES, phyto-œstrogènes ou tamoxifen) cause des altérations dans l'appareil génital.
- L'exposition à de faibles doses de bisphenol A (un composant de plastique) cause des altérations dans le système de reproduction.
- L'exposition prénatale au tamoxifen cause l'hyperplasie et le cancer de l'endomètre.
- L'exposition prénatale au DES cause des altérations dans la prostate, cryptorchidisme et cancer du testicule.

Pour les poissons, les reptiles, les oiseaux et les grenouilles, les études rapportent des altérations dans:

- Le développement sexuel
- La différenciation sexuelle / rapport de masculinité
- La fertilité
- Le comportement reproducteur.

Pour les invertébrés, les conclusions de la recherche montrent des altérations dans:

- La mue chez certains insectes et crustacés
- Le développement sexuel / différenciation chez les mollusques marins et d'eau douce.

Études des populations de la faune

Les populations de la faune offrent plusieurs exemples de corrélations bien documentées entre une exposition aux produits chimiques synthétiques de l'environnement et une reproduction affaiblie ou des altérations du développement. Dans plusieurs cas, les altérations du processus de différenciation sexuelle ont été démontrées. Les observations couvrent une grande variété d'espèces telles que les escargots marins, les populations d'alligators en Floride, les poissons, les oiseaux, les mammifères marins (phoques, baleines) et la panthère de Floride.

Les études de la biologie moléculaire et de la biochimie génétique

Pour les raisons suivantes, la majorité des effets mentionnés ci-dessus sont considérés comme étant des effets qui passent par l'intermédiaire des récepteurs:

- Les récepteurs des hormones sont spécifiques au tissu.
- La formation des complexes du récepteur est impliquée à l'aval de la signalisation. Ces complexes peuvent recruter d'autres protéines du signal selon le type de molécules qui occupent les récepteurs.
- Les produits chimiques et les hormones naturelles peuvent provoquer des modèles d'activation du gène différents mais en partie chevauchants.

De plus:

- La biotransformation peut produire des métabolites endocriniens actifs.
- Quelques produits chimiques peuvent exercer une activité endocrinienne en interférant avec la biosynthèse, le métabolisme ou le transport d'hormones et leurs récepteurs.

Plusieurs organisations scientifiques internationales s'accordent à affirmer qu'un ensemble croissant d'évidences circonstanciées relie les faibles concentrations des produits chimiques dans l'environnement à des effets adverses sur la santé des êtres humains et des animaux. Cependant, les effets reproducteurs ou de développement observés peuvent être produits par des moyens autres que le mécanisme de l'interruption endocrinienne. Plus de recherche est requis d'urgence.

3.3. Etat de la recherche en Suisse

En Suisse, l'ampleur d'exposition humaine aux perturbateurs endocriniens n'est pas connue. La Suisse est classée parmi les pays où l'incidence du cancer du testicule et l'incidence du cancer du sein sont les plus élevées. Le cancer du testicule se produit plutôt en jeune âge adulte, et est considéré refléter un trouble de développement qui peut ou non être par l'intermédiaire d'exposition prénatale aux perturbateurs endocriniens.

De la même façon, plusieurs indicateurs plaident pour un rôle dans l'environnement des perturbateurs endocriniens en Suisse. L'extinction de loutres, comme dans d'autres pays de l'Europe centrale, est attribuée à la contamination des poissons de proie par les PCB. La pêche dans les rivières suisses a nettement diminué depuis le début des années huitante. Les pathologies du foie et du rein ont été rapportées dans la truite brune et un déclin dans les populations des amphibiens a été remarqué. Les rôles relatifs du manque de conditions favorables, des prédateurs et des perturbateurs endocriniens n'ont pas été examinés, mais les premiers résultats d'un projet national (projet HORSIA) révèlent une activité endocrinienne significative des produits chimiques dans les eaux usées.

4. Origines du PNR

— Le 23 août 2000, le Conseil Fédéral a approuvé trois programmes supplémentaires comme faisant partie des 8èmes séries des programmes nationaux de recherche, et a mandaté le Fonds national suisse de la recherche scientifique pour les mettre en œuvre.

Un de ceux-ci était le nouveau programme «perturbateurs endocriniens». Il a été doté d'un crédit global de 15 millions de CHF pour une période de cinq ans. Le Conseil de la recherche a confié à un comité de direction de 7 membres le développement d'un Plan d'exécution et le traitement des questions de gestion à un niveau stratégique. Ce Comité (voir le point 7.2 pour sa composition) a pris ses fonctions le 1^{er} janvier 2001.

Le comité de direction a établi un premier avant-projet d'un plan d'exécution qui a été largement discuté en tenant compte de la proposition originale des initiateurs du PNR. Prenant en considération tous les points de vue, il a établi le présent plan d'exécution.

Dans le but de faire plein usage des synergies et éviter un chevauchement des projets, le Comité de direction consolidera les liens avec les programmes européens et internationaux.

5. Priorités scientifiques

— 5.1. Aspects généraux du PNR

Les recherches qui seront accomplies sous l'égide de ce PNR seront complémentaires aux programmes actuels de recherche internationaux et nationaux. Les investigations entreprises dans ces programmes seront complètement prises en considération dans le plan du PNR. Les bases de données de la recherche sur Internet concernant les produits chimiques qui activent les hormones (par exemple ceux retenus par l'US-EPA, UBA) seront utiles dans la coordination et la définition des projets individuels de recherche.

Le développement de tests de toxicité pour les produits chimiques, un centre d'intérêt du «Programme des directives de test de l'OCDE» n'est pas un objectif explicite de ce PNR. Cependant, les résultats de ce PNR peuvent induire de nouvelles stratégies pour le dépistage des produits chimiques.

5.2. Points forts

Les perturbateurs endocriniens opèrent à divers niveaux de complexité biologique. Par conséquent, ce programme devrait inclure les recherches allant des mécanismes moléculaires à la dynamique de population. Dans les projets de ce PNR la concentration sur les sujets de recherche suivants est attendue:

Evaluation de l'exposition

- Développement et utilisation des méthodes de chimie analytique, des essais biologiques et des marqueurs biologiques pour déterminer l'exposition et les effets des perturbateurs endocriniens sur les écosystèmes, les animaux et les êtres humains en Suisse.

Traitement des perturbateurs endocriniens dans les écosystèmes

- Appliquer des approches éco-cinétiques et toxico-cinétiques pour surveiller l'aboutissement des produits chimiques et leurs métabolites dans l'environnement et dans les organismes; identifier les mécanismes clés impliqués dans le traitement biologique de ces produits chimiques.

Toxicologie et éco-toxicologie expérimentales

- Etudes de population liant l'exposition aux perturbateurs endocriniens à des points spécifiques.
- Identification d'indicateurs d'espèces en comparant les effets des perturbateurs endocriniens sur plusieurs espèces qui occupent des zones écologiques différentes dans des écosystèmes particuliers.
- Détermination des effets, à long terme, de faibles doses de perturbateurs endocriniens et de leurs mélanges sur des indicateurs d'espèces sélectionnées d'écosystèmes particuliers; mise en œuvre d'études de multi-génération et de cycles de vie, se focalisant sur la reproduction, le développement, le système immunitaire et d'autres fonctions d'organes. Les éléments pour le plan d'étude viendront des sections susmentionnées du programme.

Estimation des effets des perturbateurs endocriniens sur les modèles du monde animal

- Les modèles du monde animal pour l'étude des effets sanitaires de développement et des effets endocriniens pour les êtres humains et les animaux suspectés d'être causés par les perturbateurs endocriniens.

Analyse des effets de produits chimiques et de mélanges spécifiques

- Éclaircir la façon dont les perturbateurs endocriniens peuvent affecter des mécanismes impliqués dans la reproduction, ontogénèse, carcinogénèse, défense immunitaire et autres effets sanitaires. Intégration des réseaux de signal, utilisant de nouvelles approches, telles que la génomique fonctionnelle, la protéomique et les Relations Quantitatives d'Activité de Structure (Quantitative Structure Activity Relationship, (QSAR)).

Analyse intégrative dans les systèmes de modèle

- Développement des approches de modélisation pour analyser et prédire les effets des perturbateurs endocriniens dans les écosystèmes.

Evaluation des risques et mise en œuvre

- Cette partie du programme intégrera les résultats de l'ensemble du PNR et produira une plate-forme de décision pour les actions futures. Basées sur un inventaire général des scénarios des dangers et risques potentiels, les recommandations seront formulées pour les futurs processus régulateurs et industriels.

5.3. Support infrastructurel

Indépendamment des modules de recherche, le PNR soutiendra les activités visant le développement durable du domaine de recherche:

Le PNR encourage les requêtes qui intéressent des ressources ou infrastructures partagées; par exemple:

Dépôt chimique «virtuel»

- Une telle possibilité pourrait fournir des renseignements sur les produits chimiques de pureté et composition (mélanges, énantiomères etc.) définies, et pourrait servir comme un centre de renseignements (accessible par internet) pour des contrats d'achat ou de synthèse de produits chimiques par les fournisseurs appropriés. Le but est que les laboratoires participants utilisent des produits chimiques de composition identique et de la plus haute pureté possible pour les études dans les différents systèmes de modèle.

Coordination d'activités de recherche

- La coordination de la recherche avec des programmes internationaux et nationaux en cours ainsi que la coordination de la recherche au sein de ce PNR sont décisives pour le succès du programme. L'échange scientifique doit être encouragé par de fréquents workshops avec des chercheurs de diverses compétences et des représentant(e)s de projets internationaux et nationaux. Ces workshops donneront la possibilité aux participants de profiter des résultats d'autres groupes de chercheurs.

5.4. Domaines d'application des résultats

Le principe de durabilité est constitutionnellement mandaté en Suisse. Cela implique que la société agit de manière à satisfaire et équilibrer les besoins économiques, envi-

ronnementaux et sociaux existants sans compromettre le bien-être futur. Le présent PNR contribue à la durabilité de plusieurs façons:

- En élucidant la nature et l'ampleur du problème des perturbateurs endocriniens pour les êtres humains, les animaux et les écosystèmes.
- En révélant les voies et mécanismes cibles de perturbateurs endocriniens dans les bio-systèmes, permettant ainsi l'identification et la prévention de dommages potentiellement causés par les produits chimiques futurs.
- En protégeant les êtres humains et les animaux de maladies évitables.
- En formulant un ensemble d'indications aux régulateurs gouvernementaux et à l'industrie pour le développement futur de produits chimiques.
- En produisant du savoir-faire concernant la façon de prévenir de futurs dégâts à l'environnement avec d'importantes conséquences matérielles et immatérielles pour la société.

5.5. Développement de carrière

Subventions de voyage

Sous l'égide de ce programme, il devrait être possible pour les jeunes chercheurs de prendre des parties spécifiques du programme (ou des méthodes) dans des laboratoires étrangers, si les compétences pertinentes ne sont pas disponibles en Suisse. Cela pourrait avoir un effet soutenu sur le prolongement du programme bien au delà de la période de cinq ans envisagée pour le PNR: premièrement, il étend l'éventail méthodologique actuellement disponible au niveau des laboratoires suisses dans ce domaine; deuxièmement, il établit des rapports personnels entre les jeunes chercheurs et les scientifiques étrangers, rapports qui peuvent être mutuellement bénéfiques pour plusieurs années à venir; troisièmement, il encourage un travail en réseau international dans ce domaine très interdisciplinaire. Ce programme ne devrait pas contourner ou rivaliser avec le programme post-doctoral existant du Fonds national. Il devrait être strictement orienté projets, et de court terme, et en plus, amener les jeunes scientifiques suisses à suivre un programme de bourse d'études régulier à l'étranger. Les détails de ces subventions de voyage sont décrits dans un feuillet séparé qui peut être obtenu du Fonds national suisse de la recherche scientifique (pour l'adresse voir 6.3, ou la télécharger de l'Internet <http://www.snf.ch>). Alors que c'est un petit avantage supplémentaire dans le contexte d'un PNR, ce pourrait être un facteur crucial pour éviter les pertes de compétences en toxicologie qui découlent de la fermeture de plusieurs institutions en Suisse.

Prise en charge des jeunes chercheurs

Le Fonds national s'efforce de donner aux chercheurs jeunes et prometteurs l'occasion de faire la transition à des postes de chefs de groupe indépendants dans les disciplines du programme. Les scientifiques post-doctoraux capables de présenter un travail de haute qualité scientifique sont donc encouragés à soumettre des projets de recherche à ce PRN. Si les candidats n'occupent pas un poste permanent, ils peuvent solliciter leur propre soutien de salaire dans leur proposition de recherche. Dans ce cas, les candidats doivent établir qu'ils seront employés par une institution du pays pour la durée du projet et qu'ils sont autorisés à utiliser l'infrastructure scientifique. Une preuve écrite du soutien de l'institution du pays doit être fournie en même temps que la proposition de recherche (cf. 6.1 ff.) et les conditions favorisant une intégration de long terme du candidat au sein de l'institution doivent être décrites. Le complément de salaire du candidat, en cas de financement par le Fonds national, est basé sur les salaires habituels pour les fonctions correspondantes dans l'institution du pays.

Recrutement de candidats doctorants

Le recrutement de candidats doctorants comme collaborateurs sera particulièrement encouragé. Cet aspect sera pris en compte dans l'évaluation scientifique des projets.

6. Organisation du PNR

— Les cinq années couvertes par le PNR seront divisées en deux étapes, dont la première durera trois années. Seuls les projets très prometteurs qui offrent une bonne garantie d'arriver à leurs objectifs seront reconduits pendant la deuxième phase.

6.1. Propositions de recherches (procédure de dépôt en une phase)

Une lettre d'intention (une page) informant le comité de direction du sujet de la recherche envisagée (pour sélectionner les conseillers internationaux) devrait être soumise en premier, suivie par une proposition complète de recherche. Tous les documents doivent être rédigés en anglais pour permettre une évaluation par un groupe d'experts internationaux.

La lettre d'intention (conformément à la formule spéciale) devrait couvrir les points suivants:

- Thème du projet et son (ses) objectif(s)
- Approches et méthodes qui vont être utilisées
- Durée de la recherche
- Coopération nationale et internationale
- Estimation de ressources financières requises

Les propositions, sur formule PNR, doivent correspondre aux directives SNSF et doivent être limitées à une période de 36 mois au plus. Les propositions de recherche seront examinées par des experts internationaux. Le Comité de direction choisira alors les propositions à recommander au Conseil de la Recherche (Division IV; Conseil Exécutif) pour approbation ou refus.

6.2. Critères de sélection

Un appel aux projets sera lancé, par concours ouvert, dans la communauté scientifique suisse. Les propositions de recherche seront évaluées selon les critères suivants:

Qualité scientifique et originalité: les propositions de recherche devront correspondre au niveau théorique et méthodologique actuel en ce qui concerne les connaissances scientifiques et les normes internationales.

Faisabilité et conformité aux objectifs: les projets devraient refléter les objectifs du programme scientifique (voir 5.) et se conformer à la structure globale.

Réalisations et développement: les programmes nationaux de recherche sont explicitement appelés à favoriser les réalisations et développements. Par conséquent, la préférence sera donnée aux projets qui tiennent compte de ces objectifs et qui relèvent de la pratique.

Le rapport coût-bénéfice: les propositions de recherche seront aussi évaluées en termes de coût-efficacité.

Personnel et infrastructure: le succès d'un projet peut dépendre des compétences scientifiques du groupe de recherche ou de l'accès à l'infrastructure adéquate.

6.3. Déroulement du programme

Les dates suivantes ont été arrêtées:

Appel aux lettres d'intention et requêtes de recherche:	15 mai 2001
Date limite pour la soumission des lettres d'intention:	25 juin 2001
Date limite pour la soumission des requêtes de recherche:	15 août 2001
Début de recherche:	1 ^{er} janvier 2002

Les lettres d'intention seront soumises en anglais jusqu'au 25 juin 2001 et toutes les requêtes de recherche, écrites en anglais, doivent être postées pas plus tard que le 15 août 2001 et adressées à:

Fonds national suisse
Division IV
PNR «Perturbateurs endocriniens»
Wildhainweg 20, CH-3001 Berne
Tél. 031 308 22 22 Fax 031 305 29 70
e-mail: nfp@snf.ch
Internet: <http://www.snf.ch>

Les lettres d'intention doivent être soumises selon les formules spéciales pour ce PNR. La conformité aux directives du Fonds national suisse exige que les requêtes de recherche soient soumises selon les formules générales des PNR. Toutes les deux peuvent être téléchargées de notre site <http://www.snf.ch>.

Les requêtes devraient être envoyées au Fonds national suisse par courrier postal et e-mail. Les requêtes soumises seulement par e-mail ou par tout autre moyen électronique ne peuvent être acceptées. L'examen des mérites est précédé par une sélection formelle par le secrétariat de la Division IV, sur la base des critères suivants: usage des formules officielles, état complet de renseignements et soumission dans les dates limites fixées. Seules les requêtes satisfaisant à ces conditions formelles seront considérées comme admissibles.

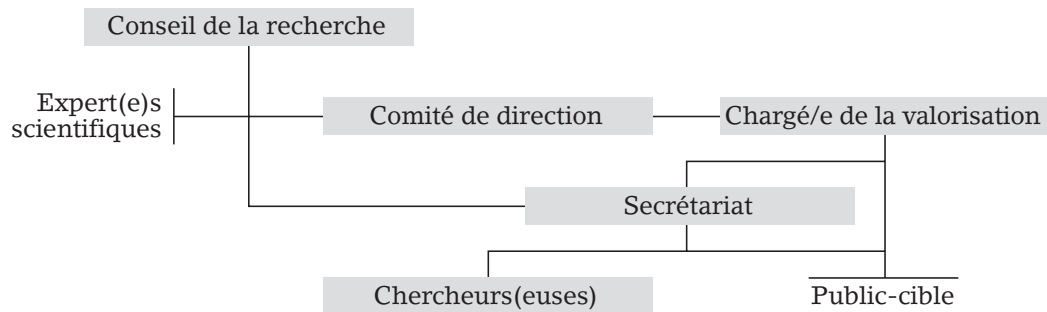
Le secrétariat du PNR «perturbateurs endocriniens» vous fournira, avec plaisir, tous renseignements supplémentaires que vous pourriez demander.

6.4. Les subsides de recherche

Du fait que le Fonds national suisse ne place pas de contrats de recherche dans le champ des programmes de la recherche, aucune TVA n'est imposée aux bénéficiaires des contributions du FNRS. Au contraire, le FNRS encourage la recherche scientifique en Suisse basée sur les propositions reçues.

7. Direction et administration du PNR

7.1. Acteurs principaux



Division IV du Conseil de la recherche, les rapporteurs

La Division IV compte actuellement 18 membres qui représentent un large éventail de disciplines scientifiques. Au sein du Conseil de la recherche, elle assume la responsabilité globale pour la réalisation des PNR, des Programmes prioritaires de recherche et des Pôles de recherche nationaux. Le Bureau du Conseil de la recherche décide, sur proposition de la Division IV, de l'octroi ou du rejet de projets.

Le rapporteur représente au sein du Comité de direction la Division IV. Il soumet à la Division IV les propositions du Comité de direction pour approbation ou rejet.

Comité de direction

Le Comité de direction est un organe restreint et flexible qui reste en place pendant toute la durée du programme; il a une fonction stratégique et porte la responsabilité de la réalisation du programme pour ce qui est de sa qualité scientifique et de la valorisation des résultats. Le Comité de direction est l'instance qui définit le programme, qui lui donne son profil et qui assure l'indispensable continuité et la cohérence dans les décisions.

Le Comité de direction est composé, en règle générale, de cinq membres et d'un(e) président(e). Les milieux scientifiques et ceux de la pratique doivent y être équitablement représentés. La science devrait y être représentée de préférence par des membres étrangers. Le Comité de direction est tenu de faire appel à des spécialistes compétents lors de tâches spéciales, comme par exemple l'élaboration du plan d'exécution, des expertises dans le cadre de l'évaluation des projets et les travaux de valorisation.

Le rapporteur et le/la collaborateur/collaboratrice scientifique de la Division IV du FNRS participent aux séances du Comité de direction.

Secrétariat

Le secrétariat de la Division IV du FNRS est responsable de l'exécution des tâches courantes. Il applique les décisions du Conseil de la recherche et du Comité de direction. Il est l'organe de référence pour les questions administratives et financières et ce pour tous les intervenants. Il assure enfin l'accompagnement et la coordination des projets.

Expert(e)s scientifiques

Chaque PNR dispose d'un groupe scientifique d'accompagnement composé d'expert(e)s étrangers/ères pour la plupart. Ils/elles sont sollicité(e)s par le Comité de direction en cas de besoin et assurent la qualité scientifique des travaux.

Chargé(e) de la valorisation

Le (la) chargé(e) de la valorisation est nommé(e) par le Comité directeur en accord avec le Service de presse et d'information du Fonds national et élu(e) par le Conseil de la recherche. Elle/il est responsable, dans le cadre d'un mandat clairement défini, de concevoir la mise en valeur adéquate, de réaliser les mesures prévues de manière professionnelle et de veiller à la qualité des relations publiques. Elle/il travaille en étroite collaboration avec le secrétariat du Fonds national. La mise en valeur devrait assurer une plus-value profitable au programme dans son ensemble.

7.2. Membres du Conseil de la Recherche et du Comité de direction

Division IV du Conseil de la recherche du FNRS,

Présidence:

Prof. Marco Baggiolini (Président)

Prof. Paul Messerli (Vice-président)

Section Programmes nationaux de recherche (PNR):

Prof. Paul Messerli, Geographisches Institut, Universität Bern (Président)

Prof. Yves Flückiger, Faculté des sciences économiques, Université Genève

Prof. Felix J. Frey, Abteilung Nephrologie / Hypertonie, Inselspital, Bern

Prof. Thomas A. Kaden, Institut für anorganische Chemie, Universität Basel

Prof. Ulrich Klöti, Institut für Politikwissenschaften, Universität Zürich

Prof. Beatrix Mesmer, Historisches Institut, Universität Bern

Prof. André Musy, Institut d'Aménagement des Terres et des Eaux, EPFL Lausanne

Prof. Isabel Roditi, Institut für Zellbiologie, Universität Bern

Prof. Béatrice Elisabeth Veyrassat-Herren, Département d'Histoire économique, Université de Genève

Prof. Danielle Yersin, Tribunal Fédéral Suisse, Lausanne

Délégué avec voix consultative:

Gerhard M. Schuwey, Directeur de l'Office fédéral de l'éducation et de la science (OFES), Berne

Section Pôles de recherche nationaux (PRN):

Prof. Marco Baggiolini, Theodor Kocher-Institut, Universität Bern (Président)

Prof. Martin Hasler, Dép. d'électricité, EPF-Lausanne

Prof. Dieter Imboden, ETH Zürich

Mme Véronique Jost Gara, 1322 Croy

Prof. René Lévy, Institut d'anthropologie et de sociologie, Université de Lausanne

Prof. Wolf Linder, Institut für Politikwissenschaft, Universität Bern

Dr. Jürg Meier, Novartis International AG, Basel

Prof. Louis Schlapbach, Physikalisches Institut, Universität Fribourg

Délégués avec voix consultative:

Dr. Alex Krieger, Commission for Technology and Innovation (CTI), Berne

Dr. Paul-Erich Zinsli, Vice-Directeur de l'Office fédéral de l'éducation et de la science (OFES), Berne

PNR «Perturbateurs endocriniens»

Comité de direction

Le président:

Prof. Felix Rudolph Althaus, Institut für Pharmakologie und Toxikologie,
Veterinärmedizinische Fakultät, Universität Zürich

Les membres:

Dr. Susan Jobling, Dept. of Biological Science, Brunel University, Uxbridge, Middlesex,
United Kingdom

Prof. Michael Oehme, Organische Analytische Chemie, Universität Basel

Prof. Urs T. Rüegg, Section de pharmacie, Université de Lausanne

Prof. Ana Soto, Tufts University, School of Medicine, Department of Anatomy and Cellular Biology, Boston, USA

Dr. Christoph Studer, Sektion umweltgefährdende Stoffe, Bundesamt für Umwelt,
Wald und Landschaft (BUWAL), Bern

Prof. Joseph G. Vos, Laboratory of Pathology and Immunobiology, National Institute of Public Health and the Environment, Bilthoven, The Netherlands

Chargé de la valorisation:

N.N.

Rapporteur, Division IV du Conseil de la recherche:

Prof. Isabel Roditi, Institut für Zellbiologie, Universität Bern

Collaboratrice scientifique du FNRS:

Dr. Barbara Flückiger Schwarzenbach

Office fédéral de l'éducation et de la science (OFES), Berne:

lic. phil. Sama Bose Thoma, Adjointe scientifique, section institutions nationales de recherche

NFPNR

Nationales Forschungsprogramm **Hormonaktive Stoffe:
Bedeutung für Menschen,
Tiere und Ökosysteme**
Ausführungsplan

FNSNF

SCHWEIZERISCHER NATIONALFONDS
FONDS NATIONAL SUISSE
SWISS NATIONAL SCIENCE FOUNDATION

Was ist ein Nationales Forschungsprogramm (NFP)?

Im Rahmen der NFP werden Forschungsprojekte durchgeführt, die einen Beitrag zur Lösung wichtiger Gegenwartsprobleme leisten. Der Bundesrat bestimmt die Fragestellungen, die in den NFP untersucht werden sollen. Für die Durchführung der Programme zeichnet der Schweizerische Nationalfonds verantwortlich. Seit ihrer Einführung im Jahre 1975 sind bislang 52 Nationale Forschungsprogramme beschlossen worden.

Die Hauptmerkmale der NFP sind:

- Fachübergreifende Fragestellungen und interdisziplinäre Forschungsansätze.
- Problemorientierte Forschung zwischen reiner Grundlagen- und angewandter Forschung.
- Validierung der Methodik und Umsetzung der Forschungsergebnisse
- Der inhaltliche und finanzielle Rahmen ist vorgegeben.
- Die Dauer der Forschungsarbeiten ist auf 5 Jahre beschränkt.

Schweizerischer Nationalfonds
Abteilung IV, Wildhainweg 20
Postfach, 3001 Bern
Tel. +41 (0)31 308 22 22
Fax +41 (0)31 305 29 70
Internet: www.snf.ch
e-mail: nfp@snf.ch

1. Zusammenfassung

— Das Auftreten von hormonaktiven Stoffen («endocrine disruptors») in der Biosphäre hat weltweit gesundheits- und umweltpolitische Bedenken ausgelöst. Ein 1999 vom Bundesamt für Umwelt, Wald und Landschaft (BUWAL) veröffentlichter Bericht kam zum Schluss, dass solche Chemikalien in der Schweiz bereits Spuren hinterlassen haben und als Ursache für Veränderungen in Wildtierpopulationen in Betracht gezogen werden müssen. Einige der involvierten Chemikalien (z.B. polychlorinierte Biphenyle (PCBs) und Dibenzo-p-Dioxine (Dioxine)) haben aufgrund ihrer gesundheits-schädigenden Wirkungen beim Menschen breite Beachtung in den Medien gefunden. Der Verdacht, dass hormonaktive Chemikalien für das häufigere Auftreten gewisser Krankheiten und Entwicklungsstörungen bei Mensch und Tier verantwortlich sein könnten, ist alarmierend und bedarf einer wissenschaftlich abgestützten Abklärung des vermuteten Kausalzusammenhanges.

Das Nationale Forschungsprogramm (NFP) will mit einem interdisziplinären Ansatz Strategien zur Beurteilung der Risiken und Gefahren der Belastung von Menschen und Tieren durch hormonaktive Stoffe in Ökosystemen entwickeln. Die wichtigsten Fragen, die zu beantworten sind, lauten:

- Wie hoch ist die Belastung von Menschen, Nutztieren, wildlebenden Tieren und der Umwelt in der Schweiz?
- Mit welchen Methoden und Modellen können Wirkungen von einzelnen Stoffen und Stoffgemischen erkannt werden, welches sind die Wirkungsmechanismen und welche Wirkungen haben hormonaktive Stoffe auf Entwicklungsprozesse und die Reproduktion?
- Welches sind die Gefahren und Risiken der heutigen Belastung für die Gesundheit von Menschen und Tieren, sowie der Erhaltung der Artenvielfalt?
- Welche Massnahmen sind notwendig für den Schutz der Menschen und der Umwelt?

Das NFP möchte eine Entscheidungsgrundlage für Behörden und Industrie erarbeiten um negative Folgen derartiger Chemikalien vermeiden zu können. Im Rahmen dieses NFP sollen Empfehlungen für die zukünftige Entwicklung relevanter Substanzen erarbeitet werden. Für die Durchführung dieses interdisziplinären Programms steht ein Betrag von 15 Millionen Franken für die Dauer von fünf Jahren zur Verfügung. Das NFP und die entsprechenden Forschungsarbeiten werden laufend auf internationale Forschungsvorhaben abgestimmt und mit diesen koordiniert um Doppelspurigkeiten zu vermeiden.

2. Einführung

— Stoffe mit hormoneller Aktivität («endocrine disruptors») können eine Vielzahl schädlicher Wirkungen auf Menschen, Tiere und ganze Ökosysteme ausüben. Beim Menschen sind Störungen der Fruchtbarkeit, der Fortpflanzung, der Entwicklung des Fötus sowie Tumorbildungen in Geschlechtshormon-regulierten Organen bekannt. Zahlreiche Studien zeigen Reproduktions- und Verhaltensstörungen bei einem breiten Artenspektrum von Tieren, vom Fisch bis zu marinen und terrestrischen Säugetieren. Dies hat bereits zur Ausrottung zumindest einer Tierart in der Schweiz beigetragen. Auf Stufe Ökosystem ist eine der grössten Befürchtungen, dass hormonaktive Stoffe zum Artenverlust bei Tieren beitragen können.

Die Wirkung hormonaktiver Stoffe konnte bisher auf zwei Grundmechanismen zurückgeführt werden: i) Rezeptor-abhängige Wirkungen und ii) Rezeptor-unabhängige Wirkungen. Die Bindung eines Liganden an einen passenden Rezeptor kann hormonelle Wirkungen auslösen oder hemmen. Es bestehen qualitative und quantitative Wirkungsunterschiede zwischen körpereigenen Hormonen und hormonaktiven Chemikalien bezüglich der Genaktivierungs- und Genrepressionsmuster. Diese Unterschiede lassen sich heute höchstens teilweise erklären. Zudem ist bekannt, dass einige hormonaktive Stoffe gleichzeitig auf verschiedene hormonelle Regelkreise wirken können (z.B. Östrogene und Androgene). Die Konsequenzen dieser multiplen Wirkungen auf den Organismus sind unbekannt. Rezeptor-unabhängige Wirkungen beeinflussen die Synthese, den Abbau oder den Transport von Hormonen. – Da beide Wirkungsmechanismen nur teilweise aufgeklärt sind, ist eine gezielte Forschung notwendig.

Hormonaktive Stoffe können Körperfunktionen in weit geringeren Dosierungen stören, als bisher aufgrund ihrer allgemein toxischen Wirkungen vermutet wurde. Da gewisse Typen von Hormonrezeptoren wie die nukleäre Steroidrezeptor-Superfamilie im ganzen Tierreich vorkommen, sind möglicherweise viele Arten betroffen, von den wirbellosen Tieren über die Wirbeltiere bis hin zum Menschen.

Die Notwendigkeit eines koordinierten transdisziplinären Ansatzes zur Untersuchung der durch die hormonaktiven Stoffe verursachten Gesundheits- und Umweltprobleme ist heute in der Schweiz allgemein anerkannt. Die fünfjährige Forschungsperiode dieses NFP wird eine umfassende Abschätzung der Gefahren und Risiken erlauben. Die Resultate ergänzen die parallel erhobenen Daten ausländischer Programme und können mit diesen verglichen werden. Gemeinsam werden sie die Grundlagen für zukünftige Entscheide liefern.

3. Stand der Forschung

— 3.1. Internationale Forschungsprogramme

Verschiedene internationale Gremien (OECD, EU, SETAC und andere) sind zum Schluss gekommen, dass Fortpflanzung- und Gesundheitsstörungen beim Mensch und bei Wildtieren zunehmen, und dass die mögliche Beteiligung von Umweltchemikalien mit hoher Priorität untersucht werden soll. 1997 verpflichtete das Intergovernmental Forum on Chemical Safety in Ottawa in einer Resolution alle Mitgliedstaaten zur Forschungsförderung auf dem Gebiet der hormonaktiven Stoffe. Als zentrale Fragen wurden die Bedeutung synthetischer Chemikalien im Vergleich mit natürlichen Stoffen, die unterschiedliche Empfindlichkeit verschiedener Stadien des Lebenszyklus und die Risikoevaluation für Langzeitexposition in niedrigen Konzentrationsbereichen bezeichnet.

Ausgehend von nationalen Initiativen, vor allem der USA (Environmental Protection Agency) und Japans, haben verschiedene internationale Organisationen (OECD, EU) Abklärungen zur Modifikation und Neuentwicklung von Prüfungsrichtlinien für Chemikalien eingeleitet. Die OECD hat zu diesem Zweck eine «Task Force on Endocrine Disrupters Testing and Assessment of the Test Guidelines Programme (EDTA)» mit Subkommissionen für verschiedene Bereiche gebildet. In diesen Gremien ist auch die

Schweiz vertreten. Ein anderer OECD Bericht über die Situation in der Schweiz weist ausdrücklich auf den erheblichen Artenverlust bei wild lebenden Tieren hin (OECD, Environmental Performance Reviews, Switzerland, Paris, 1998).

Während bei der Anpassung und Neuaufstellung von Prüfungsrichtlinien eine gute Zusammenarbeit herrscht, mangelt es im Bereich der Forschung an einem international koordinierten Vorgehen.

Das EU-Projekt COMPREHEND (Community Programme of Research on Environmental Hormones and Endocrine Disrupters) stellt einen systematischen Forschungsansatz dar, doch ist es auf den aquatischen Bereich beschränkt. COMPREHEND ist stark auf östrogene Stoffe und ihre Wirkung auf Fische fokussiert. Das Projekt verfolgt folgende Ziele:

- Erstellen einer europaweiten Übersicht über das Auftreten von östrogenen Wirkungen auf Fische durch Abwässer.
- Identifikation der Stoffe, die für die östrogenen Wirkungen bei Fischen verantwortlich sind.
- Bestimmung des Einflusses von Schwebepartikeln auf die Wirkung östrogenen Stoffe auf Fische.
- Durchführung von Untersuchungen an aquatischen Organismen über die hormonaktive Wirkung von Abwasser und ausgesuchter hormonaktiver Stoffe. Auswerten vorhandener Fangstatistiken, um Hinweise auf eine mögliche Beeinflussung der Fische durch hormonaktive Chemikalien zu erhalten.
- Entwicklung von Methoden zur raschen Prüfung von Stoffen und Umweltproben auf östrogene und androgene Wirkung.

Im Rahmen des ESF-Programms «Environment and Health» werden im Schwerpunkt «Endocrine disruptors: a threat to human health?» Projekte unterstützt, die dazu dienen, das Risiko für Menschen abzuschätzen. Dazu zählen insbesondere epidemiologische Studien, Untersuchungen zu gewissen Krebsarten, klinische Studien und Expositionsuntersuchungen.

Verschiedene Länder (z.B. Österreich, Deutschland, Niederlande, Grossbritannien, Japan) haben nationale Forschungsprogramme zu hormonaktiven Stoffen lanciert. Diese Forschungsprogramme beinhalten die Aufnahme der Belastungssituation, zahlreiche toxikologische und ökotoxikologische Untersuchungen, Risikoabschätzungen und Risiko Management.

3.2. Stand der Forschung im Ausland

Die Hypothese, dass die vom Menschen in die Umwelt entlassenen Chemikalien aufgrund ihrer Wirkung auf den Hormonhaushalt und der daraus resultierenden Beeinträchtigung der Gesundheit ein Risiko für Menschen und wildlebende Tiere darstellt, stand bereits im Mittelpunkt zahlreicher internationaler Forschungsvorhaben.

Beobachtungen beim Menschen

Tiefe, umweltrelevante Konzentrationen hormonaktiver Stoffe werden mit folgenden Phänomenen in Verbindung gebracht:

- Veränderte Reproduktionsfunktionen
- Veränderung des Verhältnisses von männlichen zu weiblichen Neugeborenen
- Zunahme an Hodenkrebs
- Erhöhte Brustkrebshäufigkeit

- Abnahme der männlichen Fertilität (Abnahme der Spermienzahl und -qualität).

Bei höheren, unfallbedingten Expositionen beobachtet man:

- Eine Abnahme des Verhältnisses von männlichen zu weiblichen Neugeborenen bei exponierten Müttern (Seveso).
- Eine Zunahme der genitalen Anomalitäten bei Söhnen von Gärtnerinnen und Bäuerinnen.
- Diethylstilbestrol (DES), ein synthetischer, stark hormonaktiver Stoff, ist ein Karzinogen für den Menschen, welches die Plazentaschranke passieren und die Entwicklung der Geschlechtsorgane bei pränatal exponierten Kindern beeinträchtigen kann.

Beobachtungen bei Tieren

In Nagern wurden die folgenden Wirkungen beobachtet:

- Prä- oder postnatale Expositionen mit hohen Dosen von Östrogenrezeptor-Agonisten oder -Antagonisten (DES, Phytoöstrogene oder Tamoxifen) verursachen Veränderungen des Genitaltrakts.
- Eine Bisphenol A-Exposition (ein Kunststoffmonomer) in tiefen Konzentrationen verursacht Veränderungen im Fortpflanzungstrakt.

Untersuchungen mit Fischen, Reptilien, Vögeln und Fröschen berichten von Veränderungen bei:

- der Entwicklung des Organismus
- der Geschlechtsdifferenzierung / dem Verhältnis der Geschlechter
- der Fertilität
- und beim Fortpflanzungsverhalten.

Bei Wirbellosen zeigen Forschungsergebnisse Veränderungen:

- in der Häutung verschiedener Insekten und Krustentiere
- in der Entwicklung und Differenzierung von Weichtieren in Meeren und Süßgewässern

Untersuchungen in Wildtierpopulationen

Bei wild lebenden Tieren sind Korrelationen zwischen Belastung durch synthetische Chemikalien und Reproduktions- sowie Entwicklungsstörungen gut dokumentiert. In mehreren Fällen konnte eine Störung sexueller Entwicklungsprozesse nachgewiesen werden. Die Beobachtungen betreffen verschiedenste Tierklassen, wie Meerschnecken, Fische, Alligatoren in Florida, Vögel, marine und terrestrische Säuger (Seehunde, Wale, Fischotter, Florida-Panther).

Molekulargenetische und biochemische Untersuchungen

Verschiedene Beobachtungen weisen darauf hin, dass in den meisten Fällen Rezeptor-abhängige Mechanismen beteiligt sind:

- Hormonrezeptoren sind gewebespezifisch.
- Bei der Signalübertragung werden Rezeptorkomplexe gebildet. Diese Komplexe können, abhängig vom Liganden, welcher an den Rezeptor bindet, Koaktivatorproteine rekrutieren.
- Synthetische und natürliche Hormone können unterschiedliche, aber sich zum Teil überlappende Genaktivierungsmuster auslösen.

Im weiteren ist bekannt:

- Biotransformation kann zur Bildung von hormonaktiven Metaboliten führen.
- Gewisse Chemikalien können hormonelle Wirkungen durch die Beeinflussung der Biosynthese, des Abbaus oder des Transports von Hormonen und ihren Rezeptoren auslösen.

Zahlreiche internationale Organisationen stimmen überein, dass eine zunehmende Anzahl von Untersuchungen einen Zusammenhang zwischen gewissen Chemikalien in der Umwelt und den gesundheitlichen Beeinträchtigungen von Menschen und Tieren nahe legt. Die beobachteten Reproduktions- und Entwicklungsstörungen könnten allenfalls auch auf andere Ursachen als hormonaktive Stoffe zurückgeführt werden. Weiterführende Forschung ist dringend notwendig.

3.3 Stand der Forschung in der Schweiz

Das Ausmass der Belastung des Menschen durch hormonaktive Stoffe in der Schweiz ist nicht bekannt. Die Schweiz gehört weltweit zu den Ländern mit den höchsten Hoden- und Prostatakrebsraten. Hodenkrebs tritt vorwiegend im jungen Erwachsenenalter auf und Entwicklungsstörungen sind als Ursache wahrscheinlich. Hormonaktive Chemikalien können als Ursache nicht ausgeschlossen werden.

Gleichzeitig deuten verschiedene Hinweise auf die Umweltrelevanz von hormonaktiven Chemikalien hin. Die Ausrottung des Fischotters ist wie in andren europäischen Ländern auf eine Belastung der Beutefische mit PCB zurückzuführen. Die Fischfänge der Angler in den schweizerischen Fliessgewässern sind seit Anfang der Achtziger Jahre stark rückläufig. Leber- und Nierenschäden wurden bei Bachforellen und Äschen nachgewiesen. Ein rückläufiger Trend der Populationsgrössen wurde auch bei Amphibien beobachtet. Die relative Bedeutung der Faktoren Habitatverlust, Beutetiere und hormonaktive Chemikalien wurde bisher noch nicht untersucht, aber erste Resultate eines nationalen Projekts (HORSA-Projekt) zeigen signifikante östrogene Bioaktivität von Abwässern.

4. Entstehung des NFP

— Am 23. August 2000 hat der Bundesrat drei zusätzliche Programme zur 8. Serie der Nationalen Forschungsprogramme ratifiziert und den Schweizerischen Nationalfonds mit der Durchführung betraut.

Das neue Programm «Hormonaktive Stoffe: Bedeutung für Menschen, Tiere und Ökosysteme» ist eines dieser Programme. Für dieses NFP wurde ein Rahmenkredit von 15 Millionen Franken für die Dauer von fünf Jahren bewilligt. Der Forschungsrat hat eine siebenköpfige Leitungsgruppe gebildet, deren Aufgabe es ist, den Ausführungsplan auszuarbeiten und die Verantwortung für die strategische Führung zu übernehmen. Diese Gruppe (Zusammensetzung siehe Ziffer 7.2) hat ihre Arbeit am 1. Januar 2001 aufgenommen.

Die Leitungsgruppe hat auf der Basis der Programmskizze einen ersten Entwurf des Ausführungsplans erstellt und dabei die Meinungen der Initianten dieses NFP eingeholt. Danach hat die Leitungsgruppe unter Berücksichtigung aller vorgebrachten Argumente den vorliegenden Ausführungsplan verfasst.

Um Synergieeffekte zu nutzen und Doppelspurigkeiten zu vermeiden, stellt die Leitungsgruppe sicher, dass die Verbindungen mit den europäischen und internationalen Programmen verstärkt werden.

5. Programmziele

5.1. Allgemeine Bemerkungen zu diesem Forschungsprogramm

Die Forschungsinhalte des NFP sollen mit den Inhalten internationaler und ausländischer Forschungsaktivitäten abgestimmt werden. Die im Rahmen dieser Vorhaben durchgeführten Untersuchungen sind bekannt und können zur Planung weiterführender Projekte verwendet werden. Für die Abgrenzung auf Projektebene können die von verschiedenen Organisationen unterhaltenen und über Internet zugänglichen speziellen Forschungsdatenbanken über hormonaktive Stoffe genutzt werden (zum Beispiel US-EPA, UBA).

Die Entwicklung von Testmethoden zur Chemikalienprüfung, wie sie im Rahmen des OECD-Testrichtlinienprogramms erfolgt, ist nicht Ziel dieses NFP. Die Ergebnisse des NFP werden aber Grundlagen liefern, die bei der Erarbeitung von Testrichtlinien genutzt werden können.

5.2. Forschungsschwerpunkte

Hormonaktive Stoffe wirken auf verschiedenen Stufen biologischer Komplexität. Deshalb soll dieses Programm Untersuchungen aus den verschiedensten Fachbereichen zusammenführen, d.h. von der Molekularbiologie bis zur Wildtierbiologie. Erwartet werden im Rahmen dieses NFP Projekte zu den folgenden Forschungsschwerpunkten:

Erhebung der Belastungssituation

- Entwicklung und Anwendung von chemisch-analytischen Methoden, Bioassays und Biomarker zur Erfassung der Belastungssituation und der Wirkungen von hormonaktiven Stoffen in Ökosystemen, bei Tieren und beim Menschen in der Schweiz.

Abbau- und Verteilungsverhalten hormonaktiver Stoffe in der Umwelt

- Einsatz von ökokinetischen und toxikokinetischen Ansätzen zur Überwachung des Abbauverhaltens von ausgewählten Chemikalien und ihren Metaboliten in der Umwelt und im Organismus; Identifizierung der Schlüsselmechanismen, welche in den biologischen Abbau dieser Chemikalien involviert sind.

Experimentelle Toxikologie und Ökotoxikologie

- Populationsstudien, welche die Belastung durch hormonaktive Chemikalien und spezifische Wirkungen verbinden.
- Identifizierung sensibler Indikatorarten durch Wirkungsvergleiche von hormonaktiven Chemikalien bei diversen Arten verschiedener ökologischer Nischen in Ökosystemen.
- Untersuchungen über Langzeitwirkungen von tiefen Konzentrationen hormonaktiver Chemikalien und ihrer Substanzgemische auf ausgewählte Indikatorarten (siehe vorangehender Punkt) verschiedener Ökosysteme; Einsatz von Mehrgenerationen- und Lebenszyklusstudien zur Erfassung von Wirkungen auf die Fortpflanzung, die Entwicklung, das Immunsystem und andere Organfunktionen.

Untersuchung der Wirkung hormonaktiver Stoffe in Tiermodellen

- Entwicklung von Tiermodellen für die Untersuchung von Entwicklungsstörungen und Beeinträchtigungen durch hormonaktive Stoffe bei Mensch und Tier.

Modelle zur Erkennung und Charakterisierung der Wirkung von Einzelsubstanzen und Substanzgemischen

- Untersuchungen zur Beeinflussung der Mechanismen der Fortpflanzung, der Entwicklung und der Entstehung von Erkrankungen durch hormonaktive Chemikalien. Abklärungen der Wirkungskette durch neue Techniken wie funktionelle Genomik, Proteomik und quantitative Struktur-Aktivitätsbeziehungen (QSAR).

Untersuchungen an Ökosystemen

- Entwicklung von Modellansätzen zur Analyse und Vorhersage von Wirkungen hormonaktiver Stoffe in Ökosystemen.

Risikobeurteilung und Massnahmen

- In diesem Teil des Programms sollen die gewonnenen Erkenntnisse zu einer Gesamtbetrachtung zusammengefügt und eine Entscheidungsgrundlage für zukünftige Massnahmen gebildet werden. Basierend auf einer breit angelegten Erhebung möglicher Gefahren und Risikoszenarien sollen Empfehlungen für die Behörden und die Industrie formuliert werden.

5.3 Infrastrukturelle Unterstützung

Neben den Forschungsschwerpunkten wird das NFP auch Aktivitäten fördern, welche eine nachhaltige Entwicklung dieses Forschungsgebietes unterstützen:

Gesuche, welche eine gemeinsame Nutzung von Ressourcen und Infrastruktur beinhalten, werden begrüsst und gezielt gefördert, so zum Beispiel:

«Virtuelles» Chemikalienlager

- Eine solche Einrichtung kann Informationen über Chemikalien einer bestimmten Reinheit und Zusammensetzung (Gemische, Enantiomere etc.) für die Forschung bereitstellen und als Auskunftsstelle (zugänglich über Internet) für den Ankauf und die Synthese von Chemikalien durch entsprechende Hersteller dienen. Es ist das Ziel, dass alle teilnehmende Laborgruppen Chemikalien mit identischer Zusammensetzung und höchstmöglicher Reinheit für Studien mit verschiedenen Modellsystemen verwenden.

Koordination von Forschungsaktivitäten

- Die Koordination der Forschung mit laufenden internationalen und nationalen Forschungsprogrammen sowie die Koordination der Forschung innerhalb dieses NFP sind entscheidend für den Erfolg des Programms. Durch regelmässige Workshops mit Forschenden aus verschiedenen Schwerpunkten und VertreterInnen internationaler sowie nationaler Forschungsvorhaben soll der wissenschaftliche Austausch gefördert werden. Diese Workshops werden den Teilnehmenden die Möglichkeit geben, von den Resultaten anderer Forschergruppen zu profitieren.

5.4. Anwendungsbereiche der Resultate

Das Konzept der Nachhaltigkeit ist in der Bundesverfassung der Schweiz festgehalten. Dieses verlangt, dass wirtschaftliche, umweltrelevante und soziale Bedürfnisse langfristig durch die Gesellschaft nicht gefährdet werden. Das vorliegende NFP trägt in verschiedener Weise zur Nachhaltigkeit bei:

- Durch die Aufklärung der Ursache und des Ausmasses der Problematik der hormonaktiven Chemikalien bei Menschen, Tieren und in Ökosystemen.
- Durch das Aufzeigen der Zielmechanismen und Verbreitungswege von hormonaktiven Chemikalien in Biosystemen. Dies soll möglichen Schadwirkungen durch zukünftige Generation von Umweltchemikalien vermeiden helfen.
- Durch den Schutz von Menschen und Tieren vor vermeidbaren Krankheiten.
- Durch die Ausarbeitung von Empfehlungen für gesetzliche Massnahmen und für die Industrie bei der Entwicklung zukünftiger Chemikalien.
- Durch die Bereitstellung von Wissensgrundlagen, welche zukünftige Umweltschäden materieller und immateriellen Art für die Gesellschaft verhindern können.

5.5 Nachwuchsförderung

Kurzaufenthalte im Ausland

Im Rahmen dieses NFP soll jungen Forschenden die Möglichkeit gegeben werden, einzelne Teile der Projekte (oder Methoden) in ausländischen Forschungslabors durchzuführen, sofern das notwendige Fachwissen in der Schweiz nicht vorhanden ist. Diese Kurzaufenthalte könnten eine Wirkung auch über die geplanten fünf Jahre dieses NFP hinaus haben: i) das vorhandene methodische Fachwissen in den Forschungslabors in der Schweiz wird ausgeweitet; ii) junge Forschende können für die Zukunft wertvolle persönliche Kontakte knüpfen; iii) die internationale Zusammenarbeit in diesem interdisziplinären Forschungsgebiet wird verstärkt. Die Kurzaufenthalte sollen nicht in Konkurrenz zu den bestehenden Stipendienprogrammen des Schweizerischen Nationalfonds stehen, sondern streng projektbezogen sein und darüber hinaus die jungen Forschenden anregen, zu einem späteren Zeitpunkt im Rahmen eines regulären Stipendienprogramms ins Ausland zu gehen. Ein Merkblatt, welches die entsprechenden Details regelt, kann von interessierte Personen beim Schweizerischen Nationalfond (Adresse siehe 6.3) bezogen oder über Internet (<http://www.snf.ch>) abgerufen werden. Während solche Kurzaufenthalte nur einen kleinen Aspekt des NFP bilden, können sie einen entscheidenden Faktor im Kampf gegen den Verlust des toxikologischen Fachwissens in der Schweiz seit der Schliessung verschiedener Institutionen darstellen.

Projektbeiträge für Nachwuchsforschende

Der SNF ist bestrebt, vielversprechenden Nachwuchskräften die Gelegenheit zu geben, sich in den Forschungsgebieten des Programms als unabhängige Gruppenleiterinnen und Gruppenleiter zu profilieren. Er lädt deshalb promovierte Nachwuchsforschende, die sich bereits durch eigene Forschungsarbeiten von hoher wissenschaftlicher Qualität ausgezeichnet haben, ein, in eigener Verantwortung Gesuche um Projektbeiträge zu stellen. Verfügen sie über keine feste Anstellung, können sie im Gesuch auch um die Finanzierung ihres eigenen Gehalts nachsuchen. Sie müssen jedoch nachweisen können, dass sie für die Laufzeit des Projekts von einer Forschungseinrichtung angestellt werden und für die Durchführung des Projekts die dortige Forschungsinfrastruktur benützen dürfen. Der Nachweis muss spätestens im Zeitpunkt der Einreichung des Forschungsgesuchs (vgl. Ziffer 6.1 nachfolgend) in Form einer schriftlichen Zusage der entsprechenden Gastinstitution erbracht werden. In der Zusage muss ebenfalls dargelegt werden, ob die Voraussetzungen für eine längerfristige Integration der Gesuchstellerin oder des Gesuchstellers in die Gastinstitution gegeben sind. Im Falle einer Zusprache richtet sich das vom SNF finanzierte Gehalt der Gesuchstellerin oder des Gesuchstellers nach den für vergleichbare Positionen geltenden Normen der Gastinstitution.

Projektmitarbeit von Doktorierenden

Die Mitarbeit von Doktorierenden in den Forschungsprojekten wird ausdrücklich begrüsst. Im Rahmen der wissenschaftlichen Begutachtung wird diesem Aspekt Rechnung getragen

6. Organisation des NFP

— Die fünfjährige Forschungsdauer des NFP wird in zwei Phasen aufgeteilt. Die erste Phase soll drei, die zweite Phase höchstens zwei Jahre dauern. Die zweite Phase soll die Vertiefung und Erweiterung einzelner vielversprechender und umsetzungsrelevanter Themenbereiche ermöglichen.

6.1. Forschungsgesuche (einstufiges Auswahlverfahren)

Zunächst sind Absichtserklärungen und danach Forschungsgesuche einzureichen. Absichtserklärungen dienen der Information der Leitungsgruppe (Auswahl der internationalen Expertinnen und Experten) und sind unverbindlich. Damit die Forschungsgesuche von einer Gruppe internationaler Expertinnen und Experten begutachtet werden können, müssen Absichtserklärungen und Forschungsgesuche in englischer Sprache verfasst werden.

Die Absichtserklärung (auf speziellem Formular zu diesem NFP) sollte folgende Angaben enthalten:

- Problemstellung und Ziel des Projektes
- Ansätze und Methodik
- Dauer
- Zusammenarbeit mit Arbeitsgruppen im In- und Ausland
- Schätzung des finanziellen Aufwandes

Die Forschungsgesuche sind gemäss den Richtlinien des Nationalfonds auf den NFP-Formularen einzureichen und auf eine Dauer von höchstens 36 Monaten zu beschränken. Die Forschungsgesuche werden von internationalen Expertinnen und Experten begutachtet. Die Leitungsgruppe entscheidet, welche Forschungsgesuche dem Forschungsrat (Abteilung IV; Ausschuss) zur Genehmigung beziehungsweise Ablehnung unterbreitet werden.

6.2. Auswahlkriterien

Die Ausschreibung der Projekte findet in einem offenen, kompetitiven Rahmen innerhalb der schweizerischen Forschergemeinschaft statt. Die Beurteilung der Forschungsgesuche erfolgt auf der Basis der folgenden Kriterien:

Wissenschaftliche Qualität und Originalität: Die Projekte müssen theoretisch wie methodisch dem Wissensstand und den internationalen wissenschaftlichen Standards der heutigen Forschung genügen.

Zielkonformität: Die Projekte müssen die Thematik und die erwarteten Ergebnisse der Forschungsschwerpunkte widerspiegeln (cf. 5.) und in den Gesamtrahmen des NFP passen.

Anwendung und Umsetzung: Nationale Forschungsprogramme haben einen expliziten Umsetzungsauftrag. Hohe Priorität kommt deshalb anwendungs- und umsetzungsorientierten Vorhaben mit hoher Praxisrelevanz zu.

Kosten-/Nutzenverhältnis: In die Beurteilung von Forschungsgesuchen wird auch das zu erwartende Kosten-/Nutzenverhältnis miteinbezogen.

Personal und Infrastruktur: Der Erfolg eines Projektes kann von der Forschungserfahrung der Forschergruppe oder vom Vorhandensein einer adäquaten Forschungsinfrastruktur abhängen.

6.3. Zeitplan

Folgende Daten wurden beschlossen:

Öffentliche Ausschreibung:	15. Mai 2001
Eingabeschluss für Absichtserklärungen:	25. Juni 2001
Eingabeschluss für Gesuche:	15. August 2001
Beginn der Forschung:	1. Januar 2002

Die Absichtserklärungen sind bis spätestens am 25. Juni 2001, die Gesuche bis spätestens am 15. August 2001 (jeweils Datum des Poststempels) in englischer Sprache an folgende Adresse einzureichen:

Schweizerischer Nationalfonds
Abteilung IV
NFP «Hormonaktive Stoffe»
Wildhainweg 20, CH-3001 Bern
Tel.: 031 308 22 22 Fax: 031 305 29 70
E-Mail: nfp@snf.ch
Internet: <http://www.snf.ch>

Für die Einreichung der Absichtserklärung ist das für dieses NFP speziell entwickelte Formular zu verwenden. Die Forschungsgesuche sind gemäss den Richtlinien des Nationalfonds auf den NFP-Formularen einzureichen. Beide Vorlagen sind über die Internetseite <http://www.snf.ch> abrufbar.

Forschungsgesuche müssen dem Nationalfonds per Post und per E-Mail zugestellt werden. Nur elektronisch übermittelte Gesuche werden nicht akzeptiert. Der inhaltlichen Begutachtung vorangestellt wird eine formale Prüfung durch das Sekretariat der Abteilung IV. Folgende Kriterien kommen zur Anwendung: Benutzung der offiziellen Formulare, Vollständigkeit der Angaben und termingerechte Eingabe. Nur Projekteingaben, die diese Kriterien erfüllen, werden einer materiellen Beurteilung unterzogen.

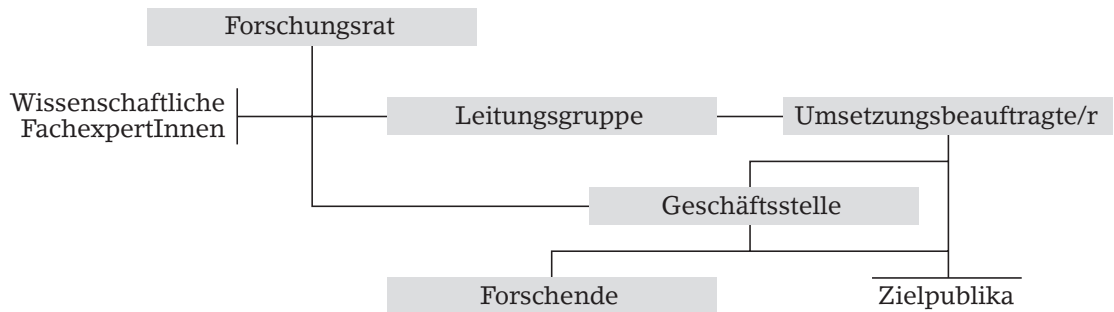
Für weitere Auskünfte steht das Sekretariat des NFP «Hormonaktive Stoffe» gerne zur Verfügung.

6.4. Mehrwertsteuer

Die Beitragsempfängerinnen und Beitragsempfänger entrichten auf den Zusprachen des SNF keine Mehrwertsteuer, weil der SNF im Rahmen der Programmforschung keine Forschungsaufträge erteilt, sondern einzig Beiträge zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung in der Schweiz vergibt.

7. Leitung und Verwaltung des NFP

7.1. Hauptakteure



Abteilung IV des Forschungsrates; ReferentInnen

Die Abteilung IV zählt 18 Mitglieder, die ein breites Spektrum von wissenschaftlichen Disziplinen abdecken. Sie trägt innerhalb des Forschungsrates die Gesamtverantwortung für die Durchführung der Nationalen Forschungsprogramme (NFP), der Schwerpunktprogramme (SPP) und der Nationalen Forschungsschwerpunkte (NFS). Der Ausschuss des Forschungsrates entscheidet auf Antrag der Abteilung IV über Bewilligung oder Ablehnung von Projekten.

Die Referentin/der Referent vertritt den Forschungsrat der Abteilung IV in der Leitungsgruppe. Sie/er unterbreitet dem Forschungsrat die Anträge der Leitungsgruppe zur Bewilligung oder Ablehnung.

Leitungsgruppe

Die Leitungsgruppe ist ein kleines, flexibles Gremium, das über die ganze Programmdauer vornehmlich strategisch tätig ist. Sie trägt die Verantwortung für die Durchführung des Programms bezüglich wissenschaftlicher Qualität und Umsetzung. Sie ist das gestaltende Gremium, verleiht dem Programm sein Profil und gewährt die nötige Kontinuität und Kohärenz in den Entscheidungen.

Idealerweise besteht sie aus fünf Mitgliedern und einer Präsidentin/einem Präsidenten. Die Wissenschaft und die Praxis sollen in einem ausgewogenen Verhältnis vertreten sein; die Wissenschaft soll bevorzugt durch ausländische Mitglieder vertreten sein. Die Leitungsgruppe ist gehalten, für spezielle Aufgaben bestgeeignete Fachleute beizuziehen, wie etwa zur Erarbeitung des Ausführungsplans, für Gutachten im Rahmen der Projektevaluation und die Umsetzungsarbeiten.

Die Referentin/der Referent und ein/e wissenschaftliche/r Mitarbeiter/in der Abteilung IV des SNF nehmen an den Sitzungen der Leitungsgruppe teil.

Geschäftsstelle

Die Geschäftsstelle der Abteilung IV des SNF ist verantwortlich für die operative Geschäftsführung. Sie setzt die Beschlüsse des Forschungsrates und der Leitungsgruppe um. Sie ist in administrativen und finanziellen Belangen Ansprechstelle für sämtliche Akteure und organisiert die Projektbegleitung und -koordination.

Wissenschaftliche Fachexpertinnen und -experten

Zur externen Begutachtung von Projekten des NFP besteht eine Gruppe ausländischer Fachexpertinnen und Fachexperten. Diese wird von der Leitungsgruppe nach Bedarf beigezogen und nimmt die wissenschaftliche Qualitätssicherung wahr.

Umsetzungsbeauftragte/r

Die/der Umsetzungsbeauftragte wird von der Leitungsgruppe in Absprache mit dem Presse- und Informationsdienst des Schweizerischen Nationalfonds nominiert und durch den Forschungsrat gewählt. Sie/er ist in einem klar umschriebenen Mandatsverhältnis für die themengerechte Konzipierung der Umsetzung, für die Realisierung der Umsetzungsmassnahmen nach professionellen Standards und für die Qualitätssicherung im Bereich der Öffentlichkeitsarbeit verantwortlich. Sie/er arbeitet eng mit

der Geschäftsstelle des Nationalfonds zusammen. Mit der Umsetzung soll ein für das Gesamtprogramm vorteilhafter Zusatznutzen (added value) erzielt werden.

7.2. Mitglieder des Forschungsrates der Abteilung IV und der Leitungsgruppe

Abteilung IV des Forschungsrates des SNF

Präsidium:

Prof. Marco Baggiolini (Präsident)

Prof. Paul Messerli (Vizepräsident)

Sektion Nationale Forschungsprogramme (NFP):

Prof. Paul Messerli, Geographisches Institut, Universität Bern (Präsident)

Prof. Yves Flückiger, Faculté des sciences économiques, Université de Genève

Prof. Felix J. Frey, Abteilung Nephrologie / Hypertonie, Inselspital, Bern

Prof. Thomas A. Kaden, Institut für anorganische Chemie, Universität Basel

Prof. Ulrich Klöti, Institut für Politikwissenschaften, Universität Zürich

Prof. Beatrix Mesmer, Historisches Institut, Universität Bern

Prof. André Musy, Institut d'Aménagement des Terres et des Eaux, EPFL
Lausanne

Prof. Isabel Roditi, Institut für Zellbiologie, Universität Bern

Prof. Béatrice Elisabeth Veyrassat-Herren, Département d'Histoire économique,
Université de Genève

Prof. Danielle Yersin, Tribunal Fédéral Suisse, Lausanne

Mit beratender Stimme:

Gerhard M. Schuwey, Direktor des Bundesamtes für Bildung und Wissenschaft
(BBW), Bern

Sektion Nationale Forschungsschwerpunkte (NFS):

Prof. Marco Baggiolini, Theodor Kocher-Institut, Universität Bern (Präsident)

Prof. Martin Hasler, Département d'électricité, EPF-Lausanne

Prof. Dieter Imboden, ETH Zürich

Mme Véronique Jost Gara, 1322 Croy

Prof. René Levy, Institut d'anthropologie et de sociologie, Université de Lausanne

Prof. Wolf Linder, Institut für Politikwissenschaft, Universität Bern

Dr. Jürg Meier, Novartis International AG, Basel

Prof. Louis Schlapbach, Physikalisches Institut, Universität Freiburg

Mit beratender Stimme:

Dr. Alex Krieger, Kommission für Technologie und Innovation (KTI), Bern

Dr. Paul-Erich Zinsli, Vizedirektor des Bundesamtes für Bildung und Wissen-
schaft (BBW), Bern

NFP «Hormonaktive Stoffe»

Leitungsgruppe

Präsident:

Prof. Felix Rudolph Althaus, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Veterinärmedizinische Fakultät, Universität Zürich

Mitglieder:

Dr. Susan Jobling, Dept. of Biological Science, Brunel University, Uxbridge, Middlesex, United Kingdom

Prof. Michael Oehme, Analytische organische Chemie, Universität Basel

Prof. Urs T. Rüegg, Section de pharmacie, Université de Lausanne

Prof. Ana Soto, Tufts University, School of Medicine, Department of Anatomy and Cellular Biology, Boston, USA

Dr. Christoph Studer, Sektion umweltgefährdende Stoffe, Bundesamt für Umwelt, Wald und Landschaft (BUWAL), Bern

Prof. Joseph G. Vos, Laboratory of Pathology and Immunobiology, National Institute of Public Health and the Environment, Bilthoven, The Netherlands

Umsetzungsbeauftragte/r:

N.N.

ReferentIn der Abteilung IV des Forschungsrates des SNF:

Prof. Isabel Roditi, Institut für Zellbiologie, Universität Bern

Wissenschaftliche/r MitarbeiterIn der Geschäftsstelle der Abteilung IV des SNF:

Dr. Barbara Flückiger Schwarzenbach

Für das Bundesamt für Bildung und Wissenschaft (BBW):

Frau lic. phil. Sama Bose Thoma, Wissenschaftliche Adjunktin, Sektion Nationale Forschungsinstitutionen

National Research Programme **Endocrine Disruptors:
Relevance to Humans, Animals
and Ecosystems**
Implementation plan

Programme national de recherche **Perturbateurs endocriniens:
Importance pour les êtres humains,
les animaux et les écosystèmes**
Plan d'exécution

Nationales Forschungsprogramm **Hormonaktive Stoffe:
Bedeutung für Menschen,
Tiere und Ökosysteme**
Ausführungsplan