

ENDOKRINNÍ DISRUPTORY

ENDOCRINE DISRUPTORS

DRAHOSLAVA HRUBÁ

Ústav preventivního lékařství, Lékařská fakulta MU, Brno

SOUHRN

Endokrinní disruptory (ECD) jsou různé chemické látky: přírodní i syntetické hormony, přírodní součásti rostlin, pesticidy, látky používané při výrobě plastických hmot a různých konzumních výrobků, další průmyslově využívané látky a také odpady. Mnohé z nich jsou velmi perzistentní, jiné se naopak rychle rozkládají a mohou tak působit jen po omezenou dobu, ale v kritickém období vývoje. Mohou vyvolávat škodlivé účinky prostřednictvím interference s endokrinním systémem zvířat a lidí. Endokrinní disrupce představuje funkční změny, způsobené expozicí chemickým látkám, které mohou dále vést k poškození organismu. ECD mohou působit mnoha mechanismy na mnohých orgánech. Největší pozornost je věnována mechanismům vazby na receptory, ale jsou studovány i další způsoby.

Pokládá se za prokázané, že expozice ECD vyvolává negativní účinky u divoce žijících zvířat a v některých experimentálních studiích, ale nemáme dostatek důkazů, že by zdraví populace bylo poškozováno při současné environmentální expozici.

Klíčová slova: endokrinní disruptory, mechanismus účinku, následky expozice

SUMMARY

Endocrine disruptors (ECDs) involve various chemicals, such as natural and synthetic hormones, natural components in plants, pesticides, chemical used in the production of plastics and in other industries, as well as in waste. Many of them are persistent in the environment, while the others are quickly degraded and so they can exert their influence for a short time only, which however can be the critical period of development. Through their interference with the endocrine system they can cause harmful effects both in animals and humans. Endocrine disruptions initiate functional changes as consequences of exposure to chemical substances; such changes can be the basis for further disorders in the body. The mechanisms of ECDs' effects are wide and can be observed in different organs. The most important one is the binding of ECDs' on receptors, but also other possibilities of action are investigated. It is generally accepted that exposure to ECDs causes negative effects among wild animals and in some experimental studies; on the other hand there is a lack of evidence about health disturbances among population exposed to the contemporary levels of ECDs.

Key words: endocrine disruptors, mechanisms of action, consequences of exposure

Úvod

V posledních letech roste zájem o problematiku tzv. endokrinních disruptorů (ECD), chemických látek vyskytujících se v životním prostředí, které mohou vyvolávat škodlivé účinky prostřednictvím interference s endokrinním systémem zvířat a lidí. Pod názvem endokrinní disruptory se sdružují různé chemické látky: přírodní i syntetické hormony, přírodní součásti rostlin, pesticidy, látky používané při výrobě plastických hmot a různých konzumních výrobků a další průmyslově využívané látky a také odpady. Mnohé z nich jsou velmi perzistentní, jiné se naopak rychle rozkládají a mohou tak působit jen po omezenou dobu, ale v kritickém období vývoje. Teorie endokrinních disruptorů pomáhá mimo jiné řešit problematiku případných karcinogenních účinků ubikvitárně se vyskytujících polycyklických halogenovaných uhlovodíků (zejména DDT, PCB, PCDD, PCDF, ale i dalších), u nichž chybějí důkazy o jejich mutagenní aktivitě.

Jako první upozornila na tento jev Rachel Carsonová (Silent Spring, 1962). V r. 1997 byla vydána dekla-

race (Declaration of the Environmental Leaders of the Eight on Children's Environmental Health), která se speciálně zabývala problematikou ECD a vyzývala k mezinárodní spolupráci při výzkumu; aktivitu podpořila i SZO (International Programme on Chemical Safety IPCS). Byla též vytvořena Global Endocrine Disruptor Research Inventory; přehled badatelských projektů i výsledků je dostupný na <http://endocrine.ei.jrc.it>.

Povaha účinku ECD

Endokrinní disrupce není pokládána za konečný projev toxického poškození chemickými látkami, ale za funkční změny, které mohou dále vést k poškození. ECD mohou působit mnoha mechanismy na mnohých orgánech. Největší pozornost je věnována mechanismům vazby na receptory, ale jsou studovány i další způsoby, jako syntéza, transport a metabolismus hormonů, které mohou být expozicí chemickým látkám rovněž ovlivněny.

Zatím jsou tyto mechanismy ještě spíše nezná-

mé, neumíme obvykle rozhodnout mezi přímými a nepřímými vlivy, mezi primárním a sekundárním efektem expozice. Velmi obtížná je extrapolace výsledků získaných *in vitro* na účinky *in vivo*, a také zhodnocení výsledků experimentů na zvířatech pro expozici člověka. Nicméně některé poznatky už byly zveřejněny:

- expozice ECD v době, kdy se vyvíjí endokrinní systém, může vést k trvalým změnám funkce, nebo citlivosti ke stimulačním a inhibičním signálům;
- expozice v dospělosti může být kompenzována homeostatickými mechanismy, takže nějaké účinky se vůbec neprojeví;
- expozice stejné dávce chemické látky, ale v různých etapách života (nebo v různých ročních obdobích), může vyvolat různé se manifestující poškození;
- účinky expozice se mohou nečekaně projevit v jiném endokrinním systému, než u kterého se změny předpokládaly.

Dosavadní epidemiologický výzkum v oblasti endokrinních disruptorů prokázal, že:

- škodlivé účinky chemických látek v životním prostředí se projeví u některých divoce žijících zvířat;
- zvyšuje se trend výskytu některých onemocnění lidí, které jsou na bázi žláz s vnitřní sekrecí.

Etiologický potenciál ECD na různých poškozeních endokrinního systému byl už prokázán v laboratorních experimentech. Známe už řadu účinků ECD na molekulární úrovni, ale neumíme dosud definovat vztahy mezi molekulárními změnami a možným poškozením zdraví. Absolutně nejvíce rozporuplné výsledky jsou při hodnocení vztahů dávky a účinku: ECD často působí mimikrujícím nebo antagonistickým účinkem na hormony vyskytující se fyziologicky. Téměř absolutní jsou neznalosti v oblasti účinků při nízkých expozicích, kterým bývají obvykle vystaveni lidé. Kritický význam má načasování doby expozice v průběhu života.

Účinky na faunu

Účinky na divoce žijící faunu se pohybují v široké škále příznaků: od velmi jemných odchylek fyziologických projevů sexuálního chování až po trvalou změnu sexuální diferenciaci. Nejvíce poznatků je od vodních dravců, kteří jsou na vrcholu potravních řetězců, ale účinky byly studovány i u některých suchozemských zvířat. Souhrnně je možno konstatovat, že dosavadní poznatky jsou spíše v oblasti epidemiologických souvislostí a pro vysvětlení mechanismů účinků nemáme dosud potřebné podklady. Také extrapolace těchto poznatků na expozici člověka je zatím nemožná; jde však o signály, kterým by měla být věnována pozornost.

Uvádíme některé příklady:

- expozice PCB, DDT/DDE negativně ovlivnila imunitní a reprodukční funkce u baltických tuleňů a vedla k významnému snížení počtu jejich populace; přesnější údaje o mechanismech účinků chybějí;
- ztenčení vaječné skořápky a narušení vývoje gonád bylo pozorováno u ptáků exponovaných DDT a vedlo ke snížení jejich populací. Anomálie embryí byly pozorovány u ptáků živících se rybami a jsou vztahovány k expozici PCB;
- aligátoři v Lake Apopka (na Floridě) mají různé

abnormality gonád a celkového vývoje ve vztahu k vysokým hodnotám různých organických chlorovaných sloučenin, které způsobily narušení jejich endokrinní homeostázy; přes formulaci několika možných hypotéz není skutečný mechanismus poruch znám;

- v mnoha oblastech Země se pozoruje vysoký úbytek obojživelníků, zejména tam, kde je větší znečištění; současné data o možném vlivu ECD nejsou průkazná;
- je známo, že řada chemických látek vypouštěných z papíren, dřevozpracujících provozů a čistíren splaškových vod ovlivňuje reprodukční endokrinní funkce různých ryb; přesný výklad mechanismů působení opět chybí;
- expozice mořských plžů biocidu TBT (v protiplísňových nátěrech) je nejčistším příkladem účinků ECD: maskulinizace celých kolonií vedla k celosvětovému poklesu této populace; pravděpodobně je zprostředkována zvýšenou tvorbou androgenů vlivem narušení aktivity aromatázy.

Účinky na lidský organismus

Odhadovat účinky na člověka je nesmírně obtížné z mnoha důvodů:

- většina populace je exponována velmi nízkým hodnotám;
- různé studie jsou dělány různou metodikou a zejména sledují různá období expozice (hlavně v době vývojových period), velikost expozice není obvykle objektivně měřena;
- koncentrace endogenních hormonů a fytoestrogenů je obecně vyšší než exogenních ECD.

Nicméně na základě epidemiologických souvislostí je možno předpokládat, že vztahy mezi expozicí EDC a jejich účinky existují. Možné účinky ECD na člověka jsou studovány ve 4 hlavních oblastech možných zdravotních poškození: 1. poruchy reprodukce, 2. nervové a psychické poruchy, 3. narušení imunitních funkcí, 4. zhoubné nádory. Zatím bylo popsáno několik poznatků:

- od r. 1930 je pozorováno snižování kvality lidského spermatu;
- mění se poměr mezi pohlavími (méně mužských potomků); pozorováno v Kanadě, USA, Nizozemsku, zemích Skandinávie, Německu, v zemích Latinské Ameriky; opačný trend je naopak v Itálii a Řecku;
- zvyšuje se frekvence vývojových anomálií mužského reprodukčního ústrojí, především kryptorchismu a hypospádie;
- je pozorován vyšší výskyt předčasné puberty;
- u lidí exponovaných některým ECD byl pozorován vyšší výskyt endometriozy;
- rostoucí trend je u spontánních potratů (v 1. trimestru z chromosomálních abnormalit, ve 2. trimestru vlivem abnormalit dělohy, ale i některých rizikových faktorů: alkohol, kouření, drogy, chemoterapie, anestetika); je možné, že se podílejí i pesticidy (DDT, HCB, karbamáty);
- lidé exponovaní PCB měli častější poruchy vývoje nervové soustavy, neuroendokrinních funkcí a poruchy chování; některé z těchto příznaků byly spojeny s poruchami štítné žlázy a funkcí neurotransmitérů (u nemocných YUSHO a YUCHENG);

- u lidí exponovaných některým ECD jsou častější poruchy imunity;
- nárůst a geografické rozdíly v incidenci některých nádorů (nádory prsu, endometria, varlat, prostaty, štítné žlázy) se také dávají do souvislosti s ECD.

Mechanismus působení

Mechanismus působení je nejčastěji vysvětlován vazbou na receptory, které se vyskytují na buněčných membránách, v cytoplazmě nebo v jádře: aktivace receptorů vyvolá komplex sériově nastupujících událostí, které vedou ke změnám v expresi genu daného specifického hormonu. Pokud se změny uskuteční v časném, ale kritickém kroku regulačních pochodů normálních biologických funkcí, pak ovlivní buněčnou proliferaci a diferenciaci, které jsou esenciální pro normální vývoj a funkci celého orgánu. Zatím ovšem chybějí důkazy o tom, že tyto časné molekulární příhody mají vztah k pozdějšímu vzniku nádorů nebo reprodukčních poruch.

Máme řadu experimentálních systémů schopných zhodnotit interakce mezi exogenními syntetickými chemikáliemi a hormonálními změnami estrogenů, androgenů a hormonů štítné žlázy prostřednictvím receptorů AhR, ale i jiných, včetně tzv. orfanových (u nichž neznáme jejich vazebnou a funkční úlohu).

Kromě vazebného receptorového mechanismu se studují i jiné mechanismy, zejména:

- fosorylace receptorů (důležitá pro účinek hormonů);
- inhibice aromatázy (např. některými fungicidy), která brání konverzi androgenů na estrogény prostřednictvím systému cytochromu P 450.

Arylhydrocarbon Receptor (AhR) je pokládán za ústřední cestu, kterou se uplatňují vlivy polychlorovaných aromatických uhlovodíků (PCDD/TCDD, PCB a PCDF). Byl objeven v r. 1977 (Poland a Glover). Vazbou těchto látek se AhR aktivuje a stimuluje disociaci určitých proteinů. Celý komplex se přesune do buněčného jádra, kde reaguje s jaderným AhR translokátorem (ARNT). Tato akce zvyšuje nebo snižuje transkripci cílových genů, včetně těch, které řídí komplex P 450, a enzymy katalyzující 2. fázi metabolických pochodů (glutathion-S-transferázu, aldehyddehydrogenázu, NAD(P)H-chinon reduktázu).

Protein ARNT také ovlivňuje geny, které se aktivují v odpovědi na stres vyvolaný nedostatkem kyslíku (zahrnují erythropoezu, angiogenezi, transport glukózy, vývoj a diferenciaci cirkadiálních hodin a steroidních receptorů).

Je možné, že látky typu TCDD mohou inhibovat prostřednictvím AhR i další pochody, které jsou závislé na ARNT. Tímto způsobem jsou tyto agonisté AhR schopni indukovat široké spektrum biologických účinků u mnoha živočišných druhů a v různých stádiích života, které jsou zčásti popsány u exponovaných experimentálních zvířat (různé typy poruch reprodukce, akcelerace nebo retardace vývoje, různé vrozené orgánové vývojové vady i narušení nervového vývoje); škodlivé účinky přetrvávají až do druhé generace.

Vztah k imunitnímu systému

Zájem je rovněž soustředěn na vztah k imunitnímu systému. V rámci homeostázy existuje obousměrná komunikace mezi neuroendokrinním a imunitním systémem; vliv mozku na imunitu se uskutečňuje hlavně prostřednictvím hormonů secernovaných neuroendokrinním systémem. Na buňkách imunitního systému byly nalezeny receptory pro hormony, neuropeptidy a neurotransmitery (např. ACTH, β -endorfin, prolaktin); naopak receptory pro cytokiny jsou na buňkách žláz s vnitřní sekrecí a v mozku. Tak jsou dány fyziologické předpoklady pro vzájemnou interakci.

Osa hypotalamus – hypofýza – kůra nadledvin představuje hlavní cestu komunikace mezi CNS a imunitním systémem. Uvádíme několik příkladů:

- syntéza kortisolu v kůře nadledvin, indukovaná hormonem ACTH z hypofýzy, snižuje imunitní odpověď: působí na produkci, přesun a funkci leukocytů s následnou lymfopenií a monocytopenií; také inhibuje chemotaxi monocytů, baktericidní aktivitu a proliferaci T-lymfocytů;
- glukokortikoidy inhibují produkci mnoha cytokinů;
- neuropeptidy působí na imunitní buňky jak stimulačně, tak inhibičně;
- zánětlivé cytokiny, produkováné imunitními buňkami (např. tumor-nekrotizující faktor α , interleukiny 1 a 2) mohou působit i jako endokrinní hormony;
- prolaktin ovlivňuje řadu aspektů imunitního systému: proliferaci lymfocytů, produkci faktorů aktivujících makrofágy v T-lymfocytech;
- endorfiny ovlivňují proliferaci T-buněk a produkci interleukinu 2;
- testosteron působí jako imunostimulátor;
- estrogeny látky jsou potentními supresory specifické imunity (atrofie thymu, suprese NK buněk, myelotoxicita aj.);
- zvýšené hladiny 17- β estradiolu v těhotenství korelují s lymfopenií a snížením buněčné imunity.

U člověka jsou neuroendokrinní i imunitní systémy při narození nezralé a vyvíjejí se v dalším období; imunitní systém novorozenců je vysoce citlivý na regulační účinky glukokortikoidů. To vede k předpokladu, že neuroendokrinní systém může být také v prenatálním období života velmi citlivý k ECD; bylo to potvrzeno v řadě studií na experimentálních zvířatech exponovaných TCDD a hexachlorbenzenem.

Závěr

Ačkoliv se pokládá za jisté, že některé chemické látky v životním prostředí mohou interferovat s hormonálními procesy, nemáme dostatek důkazů, že by zdraví populace bylo poškozováno při současné environmentální expozici; poškození byla nalezena jen u chronických expozic vysokým dávkám. Jen málo jsou prostudovány zejména vztahy mezi expozicí v časných obdobích života a zdravotním stavem v dospělosti. Naopak se pokládá za prokázané, že expozice vyvolává negativní účinky u divoce žijících zvířat a v některých experimentálních studiích.

Další výzkum by se měl zabývat:

1. výzkumem mechanismů biologických účinků zprostředkovaných endokrinním systémem;
2. vývojem metodik pro hodnocení vztahů dávky – účinku a pro nalezení citlivých a specifických biomarkerů účinků;
3. monitorováním účinků u divoce žijících zvířat i u lidské populace;
4. identifikací endokrinních disruptorů;
5. identifikací faktorů zvyšujících citlivost k ECD;
6. vývojem databáze shromažďující celosvětová data, zejména z jiných oblastí než Evropy a Severní Ameriky.

LITERATURA

1. Damstra T, Barlow S, Bergman A, Kavlock R, van der Kraak G, editors. International programme on chemical safety. Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors. Geneva: WHO; 2002.

Došlo do redakce: 17. 9. 2008

Přijato k tisku: 21. 9. 2008

*Prof. MUDr. Draboslava Hrubá, CSc.,
Ústav preventivního lékařství, Lékařská fakulta MU
Komenského nám. 2
662 43 Brno
E-mail: hruba@med.muni.cz*