

EXPOZICE XENOBIOTIKŮM TYPU ENDOKRINNÍCH MODULÁTORŮ A JEJICH ZDRAVOTNÍ RIZIKA

EXPOSURE TO XENOBIOTICS OF THE ENDOCRINE DISRUPTORS FAMILY AND RELATED HEALTH RISKS

VLADIMÍR BENCKO

*Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Ústav hygieny a epidemiologie
a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze*

SOUHRN

Průmyslové emise obsahují široké spektrum cizorodých látek ohrožujících zdraví člověka i zvířat, včetně endokrinních modulátorů (endocrine disruptors), které interferují se signálními systémy buněk. Tato skupina xenobiotik poškozuje endokrinní systémy člověka i zvířat nepříznivým vlivem na jejich zdraví, nejen současné populace, ale potenciálně i generací příštích.

První z této skupiny cizorodých látek byly identifikovány ty, které ovlivňovaly signální dráhy estrogenů. Dnes je již prokázanou zkušeností, že řada těchto látek nepříznivě působí také na signální dráhy steroidních hormonů a hormonů štítné žlázy.

Endokrinní modulátory mohou působit na několika různých etážích signálních drah, včetně alterace činnosti žláz s vnitřní sekrecí, ve kterých tyto hormony vznikají, ovlivněním regulačních enzymů spojených s homeostázou příslušných hladin hormonů nebo modifikací transkripce hormonální odpovědi indukované hormony v jejich cílových orgánech či tkáních.

Následující řádky jsou stručnou informací o současném stavu výzkumu v oblasti endokrinních modulátorů a nastíněním nejdůležitějších šancí a problémů výzkumu v předmětné oblasti.

Klíčová slova: endokrinní modulátory (ECD), expozice xenobiotikům, rizika zdravotní

SUMMARY

Industrial emissions contain a wide spectrum of xenobiotics threatening human and animal health including endocrine disruptors which interfere with signaling systems of cells. This group of xenobiotics cause damage to health not only to present generation but constitutes a potential risk to health of generations to come. The first group of that xenobiotics discovered were those influencing signalling pathways of estrogens. Up today it has been proven experience that some of the family of xenobiotics have adverse effects on signalling pathways of steroidsteroid hormones and thyroideal ones.

Endocrine disruptors can act on several etages of the signalling pathways including alterations at the level of endocrine glands producing hormones, by influencing homeostase regulating enzymes or by the modification of transcription of responses induced by hormones themselves in target organs or tissues. The lines follows are a substantially condensed information about the present state of research on endocrine distruptors and outline of the potential chances and obstacles in this research field.

Key words: endocrine disruptors (ECD), exposure to xenobiotics, health risks

ÚVOD

Poslední výroční konference projektu CASCADE Network of Excellence NoE 6th RP EK se uskutečnila v prosinci loňského roku v Bruselu. Projekt, který v současné době končí, byl koordinován Karolinska Institutet ve Stockholmu a hlavním koordinátorem projektu byl prof. Jan-Åke Gustafsson, objevitel estrogenního receptoru ER β . Hlavním předmětem zájmu v rámci projektu byla problematika xenobiotik povahy endokrinních modulátorů, jejich identifikace, testování toxicity, monitorování expozice a odhad s expozicí související míry potenciálního rizika. Na projektu participovala řada center a ústavů vesměs prestižních univerzit

Evropy a celkem na čtyři desítky vědeckých pracovníků s významným podílem vědeckého dorostu – postgraduálních studentů nebo mladých vědeckých pracovníků do 35 let. Autor byl přizván k projektu na základě publikací v oblasti humánní expozice polyhalogenovaným uhlovodíkům (1–5), a ve své době unikátní databáze údajů, která ve spolupráci s prof. MUDr. Milenou Černou, DrSc. (3. LF UK) a dr. Liborem Jechem (AXYS Varilab) byla vytvořena v rámci projektu podporovaného MŽP ČR (6–8). Dalším členem našeho minitýmu se stal Ing. Marek Brabec, Ph.D. (SZÚ), biostatistik, jehož příspěvek ocenil i jiný tým CASCADE zpracovávající výsledky analýz materiálů sbíraných v arktických oblastech na severu Evropy.

Následující řádky jsou stručnou informací o současném stavu výzkumu v oblasti endokrinních modulátorů a nastíněním nejdůležitějších šancí výzkumu v předmětné oblasti.

Zdravotní aspekty expozice

Mediátory hormonální signalizace v cílové tkáni jsou jaderné receptory hormonů (nuclear hormone receptors – NR). Jejich význam spočívá v udržování vitálních procesů během vývoje a v průběhu celého života jedince. Falešná signalizace přítomnosti hormonů prostřednictvím NR je zahrnuta v široké paletě nemocí v závislosti na tom, které nukleární receptory jsou cílem příslušného endokrinního modulátoru.

Vyřazení, přesněji blokáda estrogenních receptorů u žen, může vést ke zvýšení rizika incidence malignit prsu a reprodukčních orgánů, fibrocystóze prsu, syndromu polycystických ovarií, endometrióze, fibroidóze dělohy, zánětlivým procesům v malé pánvi, osteoporóze, předčasně pubertě a neplodnosti. Podobně u mužů falešná androgenní signalizace může být příčinou syndromu testikulární dysgeneze, včetně malignit varlat, zhoršení spermatogeneze a malformací pohlavních orgánů.

Hormony štítné žlázy jsou významným faktorem normálního vývoje plodu, zejména vývoje mozku a systému homeostázy. Modulace, přesněji blokáda receptorů hormonů štítné žlázy, poškozuje vývoj neuroendokrinního systému a může způsobovat nejen jeho poruchy, ale také přispívat k rozvoji s obezitou spojených nemocí.

Poškození regulace vzájemného ovlivnění (cross-talk) těchto tří hormonálních os může nepříznivě ovlivnit imunitní funkce a přispět k častějšímu výskytu, tedy vzestupu rizika výskytu metabolického syndromu, hypertenze spojené s obezitou anebo s diabetem.

Navíc, protože normální embryonální vývoj je velice „jemně naladěný“ citlivě vybalancovanou křehkou hormonální rovnováhou, expozice chemickým látkám typu hormonálních modulátorů/blokátorů během zárodečné fáze vývoje nebo v raném dětství může zanechat trvalé vývojové defekty manifestující se jako klinické postižení formou řady dysfunkcí nebo zvýšeného rizika výskytu klinických, zpravidla chronických nemocí v dospělosti.

V naší průmyslové společnosti jsou početné nemoci spojené s aberantní, odchýlnou hormonální signalizací v posledních desetiletích na vzestupu. Jedná se zejména o malignitu prsu, varlat a prostaty. Rostoucí výskyt těchto nemocí může být vysvětlován několika různými jevy. Nicméně význam expozice cizorodým látkám z rodiny endokrinních modulátorů nelze vyloučit. Zvláště to platí o rostoucí incidenci nemocí postihujících člověka v mladém věku, jako například malignity varlat, u kterých se již delší dobu předpokládá souvislost s expozicí faktorům zevního prostředí.

Přímé nepříznivé účinky expozice některým chemickým látkám typu endokrinních modulátorů jsou u divoce žijících i experimentálních zvířat spolehlivě dokumentovány a mohou sloužit jako včasné varování před potenciálními účinky na zdraví člověka.

Ačkoliv expozice lidí širokému spektru těchto látek byla již v řadě studií, včetně epidemiologických, opakovaně prokázána (9), důkazy o zranitelnosti člověka expozicí těmto látkám jsou dosud slabé, nepřesvědčivé

a z hlediska požadavků medicíny založené na důkazu nedostatečné (10, 11).

Jako zásadní nedostatek se jeví nedostatek epidemiologických studií analyzujících vztah prokázané expozice příslušnému xenobiotiku k míře poškození zdraví, jako jsou kardiovaskulární nemoci, metabolický syndrom a nemoci CNS s abnormalitami chování. K relativně vzácným výjimkám v uvedeném kontextu se jeví projekt PCB Risk 5 RP EU, jehož hlavním řešitelem byl prof. Tomáš Trnovec, DrSc. (12). Těžištěm projektu bylo nejen zjištění míry expozice polyhalogenovaným uhlovodíkům v oblasti kontaminované emisemi z výroby podniku Chemko Strážske, ale také analýza vybraných zdravotních ukazatelů potenciálních poškození zdraví, s cílem přispět k přiblížení odhadu z expozice plynoucího rizika realitě.

Dalším slibným směrem experimentálního, zejména však klinicko-epidemiologického výzkumu, je studium alterace programování imunitních funkcí, a nemocí, které souvisejí s poškozením imunitního systému.

Dosavadní představy o mechanismu, kterým xenobiotika charakteru endokrinních modulátorů způsobují určitou nemoc, jsou nejasné a představují v současné době hlavní mezeru zejméně vyzývavě v našich vědomostech v uvedeném kontextu. Zvláště to platí o epigenetických mechanismech účinku těchto xenobiotik na molekulární úrovni, který je dosud charakterizován nedostatečně.

Odhad rizika expozice

Odhad míry rizika expozice pro zdraví populace (míněna populace lidská) vychází z vědecky prokázaných dat, ale také z extrapolací a nejistot plynoucích z jejich nedostatku. Jednou z klíčových nejistot je míra vulnerability testovaného živočišného druhu k příslušnému xenobiotiku v porovnání s vnímavostí člověka podmíněné řadou okolností, vlastního mechanismu toxicity, míry expozice, trvání, frekvence opakování a cesty expozice, schopnosti příslušného živočišného druhu absorbovat příslušné xenobiotikum, jeho distribuce, biotransformace a eliminace a v neposlední řadě senzitivitou specifických orgánů či tkání v různých stadiích embryonálního a postnatálního vývoje. Z uvedeného je zřejmé, že odhad potenciálního rizika expozice endokrinním modulátorům je mimořádně obtížný komplexní úkol vyžadující integraci zkušeností expertů z různých oborů biomedicíny.

Závěr

Z uvedeného plyne, že je několik zásadních problémů znesnadňujících odhad míry zdravotního rizika v uvedeném kontextu. Jsou to zejména neúplné znalosti komplexní povahy toxicity tohoto druhu xenobiotik, což činí obtížnou jejich identifikaci a relevantní testování. Významnou okolností přitom je zřejmá nelineární závislost mezi dávkou a účinkem prokázaná u některých endokrinních modulátorů stejně jako pozdní následky po expozici v raných stadiích vývoje – známý problém „expozičního okna“. Je proto nezbytné vyvinout postupy respektující uvedená specifika expozice a toxických účinků tohoto druhu xenobiotik.

Dalším problémem je simultánní expozice směsím endokrinních modulátorů z prostředí, včetně cestou našeho potravního koše. Nicméně současné postupy odhadu rizika až na dosud relativně vzácné snahy (např. toxický ekvivalent odvozený pro spektrum polyhalogenovaných uhlovodíků založený na experimentálně prokázané toxicitě dioxinu) tento aspekt nerespektují. Právě tato okolnost může obecně vést k podcenění míry rizika expozice této skupině xenobiotik.

Poděkování

Toto sdělení bylo napsáno v rámci aktivit jejichž účelem je diseminace zkušeností získaných Network of Excellence, NoE CASCADE 6th FP EC FOOD-CT-2004-506319 a podpořených Ligou proti rakovině, Praha.

LITERATURA

1. Bencko V, Skulová Z, Krečmerová M, Liem AK. Selected polyhalogenated hydrocarbons in breast milk. *Toxicol Lett.* 1998 Aug;96-97:341-5.
2. Bencko V. Risk assessment and human exposure to endocrine disrupters. In: Jedrychowski WA, Perera FP, Maugeri U, editors. *Molecular epidemiology in preventive medicine*. Luxembourg: International Center for Studies and Research in Biomedicine; 2003. p. 315-27.
3. De Rosa CT, Pohl HR, Bencko V, Richter P, Jones DE. Zdravotní rizika xenobiotik ovlivňujících endokrinní systém I. Ekologické aspekty a mechanismus jejich působení. *Prakt Lék.* 2001;81(9):490-4.
4. De Rosa CT, Pohl HR, Bencko V, Richter P, Jones DE. Zdravotní rizika xenobiotik ovlivňujících endokrinní systém II. Důsledky pro zdraví člověka a strategie prevence. *Prakt Lék.* 2001;81(11):619-23.
5. World Health Organization. European Centre for Environmental and Health. (WHO/ECEH). Levels of PCBs, PCDDs and PCDFs in human milk: second round of WHO-coordinated exposure study. *Environmental health in Europe. Series 3:121*. Bilthoven: WHO/ECEH; 1996.
6. Bencko V, Černá M, Jech L, Šmíd J. Exposure of breast-fed children in the Czech Republic to PCDDs, PCDFs, and dioxin-like PCBs. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2004 Nov;18(2):83-90.
7. Černá M, Bencko V. Polyhalogenated hydrocarbons: body burden of the Czech and Slovak populations. I. Polychlorinated biphenyls. *Centr Eur J Public Health.* 1999;7(2):67-71.
8. Černá M, Bencko V, Brabec M, Šmíd J, Krsková A, Jech L. Exposure assessment of breast-fed infants in the Czech Republic to indicator PCBs and selected chlorinated pesticides: area-related differences. *Chemosphere.* 2010 Jan;78(2):160-8.
9. Ševčík J, Leníček J, Čítková M, Sekyra M, Rychlíková E. Zátěž organismu dětí polychlorovanými bifenyly. *Čs Hyg.* 1986;31(7/8):378-82.
10. Bencko V, Rameš J, van den Berg M, Pleško I, Trnovec T. Human exposure to polyhalogenated hydrocarbons and incidence of selected malignancies. In: Donnelly KC, Cizmas LH, editors. *Environmental health in Central and Eastern Europe*. Dordrecht: Springer; 2006. p. 31-7.
11. Bencko V, Rameš J, Ondrušová M, Pleško I, Juříčková L, Trnovec T. Human exposure to polyhalogenated hydrocarbons and incidence of selected malignancies - central European experience. *Neoplasma.* 2009;56(4):353-7.
12. Trnovec T, Bencko V, Langer P, van den Berg M, Kočan A, Bergman A, et al. Study design, objectives, hypotheses, main findings, health consequences for the population exposed, rationale of future research. *PCBRISK Project Slovakia. Organohalogen Compd.* 2004;66:3573-9.

Došlo do redakce: 12. 9. 2011

Přijato k tisku: 13. 10. 2011

*Prof. MUDr. Vladimír Bencko, DrSc.,
Ústav hygieny a epidemiologie,
1. LF UK a VFN v Praze,
Studničkova 7
128 00 Praha 2
E-mail: vladimir.bencko@lf1.cuni.cz*