

Xenoestrogeny: substancje zakłócające funkcjonowanie układu hormonalnego

Xenoestrogens: endocrine disrupting compounds

Woźniak Milena, Murias Marek

Katedra i Zakład Toksykologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Streszczenie

W ostatnich latach wzrosło zainteresowanie problematyką związków zakłócających prawidłowe działanie układu endokrynnego, tak zwanych ksenoestrogenów. Związki takie z uwagi na strukturalne podobieństwo do naturalnych estrogenów mogą zakłócać funkcjonowanie układu dokrewnego głównie poprzez łączenie się z receptorami estrogenowymi, mogą też zakłócać ich syntezę i (lub) metabolizm naturalnych estrogenów.

Z powodu tak wielu możliwości działania ksenoestrogenów, trudno jest ocenić za pomocą prostych testów ich rzeczywisty wpływ na układ dokrewny człowieka. Z uwagi jednak na fakt, że ksenoestrogeny mogą zarówno pozytywnie jak i negatywnie oddziaływać na układ endokrynną, istotnym aspektem wydaje się sprecyzowanie źródeł ekspozycji człowieka na ksenoestrogeny.

Stanowią je nie tylko warzywa i owoce (fitoestrogeny), lecz również metale (Co, Cu, Ni, Cr, Pb), materiały dentystryczne (alkilofenole), pojemniki na żywność lub krew (PCW – polichlorek winylu, DEHP - ftalan di-2-etyloheksylu), kosmetyki (parabeny) oraz środki ochrony roślin (DDT - dichlorodifenylotrichloroetan, endosulfan).

Słowa kluczowe: **ksenoestrogeny / źródła ksenoestrogenów / mechanizm działania /
zakłócenia układu hormonalnego /**

Summary

In recent years much attention has been paid to the issues of chemicals that disrupt the normal function of endocrine system, namely xenoestrogens. These chemicals can mimic the activity of endogenous estrogens, antagonize their interaction with estrogen receptors or disrupt the synthesis, metabolism and functions of endogenous female hormones.

Due to the fact that they act thanks to many different mechanisms, it is very difficult to estimate their estrogenic activity by means of a simple tests. The important issue remains the fact that xenoestrogens may have a positive or negative influence on the function of the endocrine system. It seems to be very important that there are many sources of xenoestrogens, that is not only vegetables and fruit (phytoestrogens), but also metals (Co, Cu, Ni, Cr, Pb), dental appliances (alkylphenols), food containers or blood containers (PVC – polyvinyl chloride, DEHP – di-(2-ethylhexyl) phthalate), cosmetics (parabens) and pesticides (DDT - dichlor-diphenyl-trichloroethane, endosulfane).

Key words: **xenoestrogens / sources of xenoestrogens / mechanism of action /
endocrine system /**

Adres do korespondencji:

Marek Murias
Katedra i Zakład Toksykologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu,
60-631 Poznań ul. Dojazd 30
tel. 061 8472081 wew. 51
e-mail: marek.murias@ump.edu.pl

Otrzymano: 30.07.2008
Zaakceptowano do druku: 10.09.2008

Wykaz skrótów:

BAD	difenol A dimetyloakrylowy
BPA	bisfenol A; 2, 2 - bis(4-hydroksyfenilo)propan
BP3	3 - benzofenon; (<i>benzophenone-3</i>)
CYP450	cytochrom 450
DDT	1, 1'-(2, 2, 2-trichloroetylideno)-bis(4-chlorobenzen)
DEHP	ftalan di-(dietyloheksylowy); (<i>di-2-ethylhexyl phthalate</i>)
DES	dietylostilbestrol
DHEA	dihydro-epi-androsteron
6-DMAN	6-(1, 1-dimetyloallilo) naryngenina
DANN	kwas deoksirybonukleinowy
EDCs	związki zakłócające czynność endokrynną; (<i>endocrine - disrupting chemicals</i>)
ERE	element odpowiedzi estrogenowej; (<i>estrogen response element</i>)
Et-PABA	ester etylowy kwasu p-aminobenzoowego
ER α , β	receptor estrogenowy α lub β
E1	estron
E2	17- β -estradiol
E3	estriol
EE2	etinyloestradiol
6 : 2 FTOH	1H, 1H, 2H, 2H - perfluorooktan - 1 - ol
8 : 2 FTOH	1H, 1H, 2H, 2H - perfluoro - 3,7 - dimetylooktan - 1 - ol
hsp90	białko szoku termicznego; (<i>heat shock protein</i>)
IQ	iloraz inteligencji; (<i>Intelligence Quotient</i>)
LDL	lipoproteiny o niskiej gęstości, tzw. (zły cholesterol); (<i>low density lipoproteins</i>)
4-MBC	4-metylobenzylidenokamfor
NP	4-nonylfenol
OMC	(<i>octyl - methoxycinnamate</i>)
OP	4-oktylfenol
PAPS	3'-fosfoadenozyno-5'-fosfosiarczan; (<i>3'-phosphoadenosine-5'-phosphosulphate</i>)
PCB	polichlorowane bifenylo
PCW	polichlorek winylu
SULT	sulfotransferaza
TAG	triacyloglicerole
TBG	globulina wiążąca tyroksynę; (<i>thyroxine-binding globulin</i>)
TEGDMA	glikol trójetylodimetyloakrylowy
ZEA	zearalenon
U.S. EPA	U.S. Environmental Protection Agency

Wstęp

W ostatnich latach dużą uwagę poświęca się związkom, które poza wywoływaniem określonych efektów w środowisku organizmu oraz zdolnością do biokumulacji, zdolne są do łączenia się z receptorami estrogenowymi. Wiele z nich to substancje pochodzenia naturalnego, ale niektóre to związki syntetyczne wytwarzane przez przemysł chemiczny. Nazwano je endokrynnie aktywnymi lub związkami zakłócającymi działanie endokrynnie – *endocrine-disrupting compounds* [1].

Zostały one zdefiniowane przez Komisję Europejską jako „egzogenna substancja lub mieszanka, która zmienia funkcje układu endokrynnego i w konsekwencji wywołuje negatywne efekty zdrowotne w nienaruszonym organizmie, jego potomstwie lub (sub)populacji” [2]. Substancje egzogenne mogące wchodzić w interakcję z receptorami estrogenowymi określa się analogicznie jako estrogenic disrupters lub jako ksenoestrogeny. Przypuszcza się, że ekspozycja na ksenoestrogeny może być odpowiedzialna za negatywne efekty obserwowane w różnych populacjach kręgowców, takie jak np.: zaburzenia prawidłowej funkcji endokrynnego, zaburzenia procesu reprodukcji, zmiany o charakterze neoplastycznym, takie jak: endometrioza, nowotwory piersi czy nowotwory prostaty [3]. Z drugiej jednak strony udowodniono, że działanie niektórych ksenoestrogenów hamuje rozwój nowotworów piersi zależnych od hormonów lub też zapobiega ich powstaniu [4].

Do tej pory zidentyfikowano wiele związków określanymi jako *endocrine-disrupting chemicals* (EDC-s). Substancje te zachowują się podobnie do naturalnych (17- β -estradiol (E2), estriol (E3), estron (E1)) i syntetycznych estrogenów (etinyloestradiol (EE2), dietylostilbestrol (DES)). Należą do nich fitoestrogeny (β -sitosterol, genisteina, daidzeina, kumestrol, resweratrol), mykoestrogeny (zearalenon), metaloestrogeny (Cd, Cr, Ni), środki farmaceutyczne lub terapeutyczne, niektóre pestycydy (DDT), chemikalia przemysłowe, detergenty oraz inne syntetyczne związki (4-nonylfenol (NP), 4-oktylfenol (OP), bisfenol A (BPA), kamfora, 4-metylobenzylidenokamfora (4-MBC)). Można dokonać prostego, choć nieco sztucznego, podziału ksenoestrogenów na fitoestrogeny, metaloestrogeny, pestycydy i związki syntetyczne.

Mechanizm działania

Ksenoestrogeny mogą działać na różne sposoby. Uważa się, że są one zdolne do naśladowania endogennych estrogenów, antagonizowania ich działania, zaburzenia syntezy i metabolizmu endogennych hormonów lub zaburzenia syntezy receptorów [2].

Receptorowy mechanizm działania

Część ksenoestrogenów jest zdolna podobnie jak endogenne estrogeny do wiązania się z receptorami estrogenowymi. Receptory te należą do dużej grupy receptorów jądrowych wpływających na transkrypcję genową. Do grupy tej oprócz receptorów estrogenowych zalicza się także receptory dla kortyzonu, progesteronu, testosteronu i hormonów tarczycy [5].

Z uwagi na specyficzność tkankową a także zdolność do wiązania z białkiem szoku termicznego hsp90, receptory te zaliczone zostały do klasy III. Jest to klasa receptorów, które tworzą kompleksy z białkiem hsp90. Białka hsp kotwiczą receptory i zapobiegają ich łączeniu z DNA jądrowym [6,7]. Znane są dwa podtypy receptora estrogenowego: ER α i ER β . Niektórzy autorzy sugerują także możliwość istnienia receptorów: δ lub γ [6,7]. Gen receptora α jest zlokalizowany na chromosomie 6, natomiast ER β na chromosomie 14. Budowa receptorów α i β jest podobna, a różni się jedynie sekwencją aminokwasów w białku [6,7].

Receptory estrogenowe różnią się miejscem występowania w tkankach oraz pełnią funkcję fizjologiczną. Dotychczasowe badania wykazały, że ER β występuje przede wszystkim w jajnikach, jądrach, gruczole krokowym, pęcherzu i cewce moczowej oraz w płucach i układzie krwionośnym [8], natomiast ER α w układach immunologicznym, krwionośnym, rozrodczym męskim oraz w adipocytach [1].

Obydwa typy receptorów występują także w mózgu, szczególnie w obszarze uczenia się i zapamiętywania, czyli w hipokampie i jądrze migdałowatym. W tych samych regionach zidentyfikowano enzymy niezbędne do biosyntezy hormonów steroidowych, co sugeruje istotną rolę estrogenów w tym narządzie [8]. Przypuszcza się, że ER β pośredniczy w działaniu antyproliferacyjnym, regulacji procesu apoptozy, kontroli ekspresji genów antyoksydantów, modyfikacji odpowiedzi immunologicznej [9].

Bezpośredni mechanizm działania estrogenowego wykazano dla związków pochodzenia naturalnego (kumestrol), jak i dla związków syntetycznych (OP, BPA).

Ksenoestrogeny: substancje zakłócające funkcjonowanie układu hormonalnego.

Działanie to wykorzystuje się także w terapii farmakologicznej (tamoksifen, DES). Wpływ na receptor estrogenowy może być niebezpośredni, na przykład chlorodekon blokuje receptory estrogenowe i progesteronowe oraz bisfenol A blokuje receptory tarczycy. Istnieje bowiem powiązanie między receptorami estrogenowymi a receptorami tarczycy, które dotychczas nie zostało dokładnie wyjaśnione. Wiadomo jednak, że agonści ER wpływają na neuroendokrynną rozwój, który jest regulowany przez hormony tarczycy [8, 10]. Przypuszcza się, że ER β pośredniczy w działaniu antyproliferacyjnym, regulacji procesu apoptozy, kontroli ekspresji genów antyoksydantów, modyfikacji odpowiedzi immunologicznej [9].

Niereceptorowy mechanizm działania

Poza mechanizmem receptorowym możemy także mówić o mechanizmie niezwiązanym bezpośrednio z interakcją ligandów z receptorami estrogenowymi. Uważa się, że EDC-s mogą zakłócać syntezę oraz transport endogennych hormonów. W syntezie estrogenów biorą udział różne izoformy enzymu z grupy CYP450 (CYP2C11, CYP2A1, CYP2B1, CYP3A1 i CYP2C19). Związki o budowie azoli (np. ketokonazol) blokują niektóre izoformy CYP450 i w ten sposób wpływają na syntezę steroidów. Tributyltina prawdopodobnie hamuje aktywność CYP2C19, czyli aromatazy [10].

Istotny jest też fakt, iż estrogeny i ich prekursor DHEA – dehydroepiandrosteron są transportowane we krwi jako estry siarczanowe, które nie są w stanie przenikać w tej postaci do komórki. Takie połączenia powstają pod wpływem izoform sulfotransferaz SULT 1E1 oraz SULT 2A1 przy użyciu kofaktora PAPS – adenozy-3-fosfo-5-fosfosiarczan. Estry siarczanowe są rozkładane pod wpływem sulfataz zlokalizowanych na powierzchni komórek i jako wolne estrogeny dostają się do wnętrza komórek. Ksenoestrogeny, które zakłócają działanie enzymów odpowiedzialnych za przyłączanie lub odłączanie reszt siarczanowych, mogą zwiększać lub ograniczać dostępność estrogenów do komórek. Wiele związków fenolowych, w tym alkilofenoli, hamuje aktywność SULT 1E1 (oraz SULT 2A1 i jednocześnie stanowi substrat dla SULT 1A1. Hydroksylowane metabolity polichlorowanych bifenili blokują wiązanie tyroksyny do TBG (globulina wiążąca tyroksynę) oraz działanie izoformy SULT 1E1 [10].

Źródła i działanie ksenoestrogenów

Do tej pory najlepiej poznaną grupą EDC-s są fitoestrogeny. Są to polifenolowe związki izolowane z roślin. Ich budowa przypomina strukturę 17- β -estradiolu, a klasyfikacja oparta jest na elementach struktury chemicznej charakterystycznych dla danej grupy. Do najlepiej poznanych klas polifenoli wykazujących działanie ksenoestrogenowe należą: izoflawony (genisteina, daidzeina, biochanina A), lignany (enterolakton, enterodiol), kumestany (kumestrol), stilbeny (resweratrol) [4]. Fitoestrogeny występują w różnych gatunkach roślin. Nasiona soi zawierają izoflawony (genisteina, daidzeina, biochanina A, formononetyna, equol-metabolit daidzeiny), a kiełki soi kumestany, głównie kumestan [8]. Kumestany można znaleźć też w kiełkach nasion mungo oraz w lucernie polnej (alfalfa) [12]. Stilbeny występują w orzeszkach i czerwonym winie [4], a dokładnie: 8-izoprenylnaryngenina i resweratrol w winogronach, 8-prenylnaryngenina w chmielu [8] oraz

chińskiej roślinie *Anaxagorea luzonensis* [12], natomiast ginseoid Rg1 można znaleźć w żeń-szeniu (*Panax notoginseng*) [8]. 6-DMAN występuje w listkach afrykańskiego drzewa *Monotes engleri*, a naryngenina w grapefruitach (*Citrus grandis*) [8]. W liściach zielonej herbaty znajduje się epigallokatechina. Lignany zawarte są głównie w nasionach lnu oraz w większości owoców i warzyw [4]. Szczególnym związkiem należącym do fitoestrogenów jest mykotoksyna – zearalenon (ZEA). ZEA to niesteroidowa mykotoksyna produkowana przez niektóre grzyby z gatunku *Fusarium spp.* Stanowi ona zanieczyszczenie chleba i różnego rodzaju zbóż: kukurydzy, jęczmienia, pszenicy, ryżu, sorgo.

Obecnie polifenolowe fitoestrogeny znajdują coraz szersze zastosowanie w terapii oraz jako suplementy diety. Dotychczas określono ich pozytywny wpływ na masę i uwapnienie kości, szczególnie u kobiet w wieku postmenopauzalnym. Fitoestrogeny hamują rozrost nowotworów piersi (daidzeina, genisteina, resweratrol - jako antyoksydanty) i jednocześnie indukują w nich procesy różnicowania lub apoptozy (resweratrol).

Suplementacja diety jest polecana kobietom w okresie menopauzy, ponieważ związki te łagodzą jej objawy. Uważa się, że efektem działania tych związków może być też zmniejszenie ryzyka występowania demencji, głównie choroby Alzheimer'a oraz usprawnienie procesów uczenia się i zapamiętywania. Wiele wyników badań przedstawianych w piśmiennictwie naukowym, w tym badań epidemiologicznych prowadzonych w różnych społecznościach wydaje się wspierać teorię, że fitoestrogeny obniżają ryzyko miażdżycy tętnic oraz choroby niedokrwiennej serca [8]. Resweratrol zmniejsza ryzyko chorób układu krwionośnego poprzez hamowanie procesu utleniania cholesterolu LDL, procesu agregacji płytek krwi oraz syntezы eikozanoidów. Blokuje też ekspresję czynników biorących udział w procesie krzepnięcia krwi [13].

Wielu badaczy potwierdza pozytywne działanie ksenoestrogenów na poziom cholesterolu LDL, apolipoproteiny B-100 oraz triacylogliceroli (TAG). Działają one korzystnie na kości, metabolizm glukozy i lipidów, łagodzą dolegliwości menopauzalne, hamują wzrost nowotworów piersi, spowalniają rozwój chorób mózgu i układu krwionośnego [8, 12]. Jednakże należy podkreślić, że wpływ i mechanizm działania tych związków na diabetyków, chorujących na cukrzycę typu 2 oraz na osoby z nadwagą są jeszcze niejasne [8]. Wykazują działanie przeciwbakteryjne i przeciwwirusowe (resweratrol) [14].

Nie wszystkie fitoestrogeny wykazują korzystne działanie estrogenowe. Pochodne zearalenonu wywołują szereg niekorzystnych zmian. Zaburzają płodność u zwierząt, zwiększają ryzyko śmierci płodu, zmniejszają masę nadnerczy i przysadki mózgowej [15].

Ostatnie badania sugerują, iż metale reprezentują nową klasę związków zakłócających działanie estrogenowe (EDC-s). Receptor estrogenowy stanowi białko wiążące metal – cynk. Przyłączenie cynku do reszt cysteinowych domeny wiążącej DNA prowadzi do utworzenia motywu tak zwanych palców cynkowych. Dotychczasowe badania ukazują, że metal ten może zostać zastąpiony innym metalem (np. nikiel, miedź), co powoduje zakłócenie zdolności wiązania domeny wiążącej DNA z elementem ERE [16].

Do tej pory do metaloestrogenów zaliczono między innymi kadm (Cd), miedź (Cu), kobalt (Co), nikiel (Ni), ołów (Pb), rtęć (Hg), cynę (Sn), chrom (Cr) oraz anion wanadowy i arseniany. Powszechnie znany jest fakt, że współczesna ludzka populacja a zwłaszcza osoby żyjące w zurbanizowanym środowisku narażone są na znaczną ekspozycję na metale ciężkie. Można je znaleźć w wodzie, glebie (Cr, Hg, Cu – 1-800µg/litr oraz 40-459mg/kg), w rybach (Ni, Cr, Hg, Pb, Cu – 81-328mg/g), w zbożach (Cu – 1-14µg/g), w powietrzu i dymie papierosowym (Cd w nerkach u niepalących – 15-20µg/g, u palaczy – 30-40µg/g) [17, 16].

Zdolność wiązania metali z ER α sugeruje, że metale te mogą zwiększać ryzyko zaburzeń w układzie endokrynnym. Długa ekspozycja kobiet na ołów i rtęć może prowadzić do niepłodności, poronienia, nadciśnienia indukowanego ciążą PIH, przedwczesnego porodu oraz zaburzeń cyklu miesięczkowego. Eksperymenty na zwierzętach wykazały, że metale mogą powodować zahamowanie menstruacji, owulacji, dojrzewania komórek jajowych oraz zmniejszenie możliwości zajścia w ciążę. Wzrost ilości estrogenów u kobiet w ciąży jest powiązany ze zwiększonym poziomem miedzi krążącej we krwi.

Według ostatnich badań Ni, Co, Hg, Pb, Cr+6 mogą indukować proces rozwoju nowotworu piersi, nerek, płuc, wątroby i trzustki [16]. Arsen również inicjuje proces kancerogenezy, indukuje morfologiczną transformację, wymianę chromatyd siostrzanych, chromosomalne modyfikacje, amplifikacje genów, co prowadzi do różnego typu mutacji. Metal ten modyfikuje też aktywność enzymów naprawiających DNA oraz zakłóca replikację poprzez interakcję As³⁺ z grupami tiolowymi [18].

Do substancji znanych jako ksenoestrogeny zalicza się też pestycydy (środki szkodnikobójcze). Są to związki wykorzystywane do niszczenia pasożytów roślin i zwierząt, zwalczania ich chorób oraz usuwania chwastów. Według Amerykańskiej Agencji Ochrony Środowiska (US.EPA) „pestycyd to substancja lub mieszanina substancji wykazująca zdolność niszczenia, odstraszania lub hamowania rozwoju szkodników” [19].

Różne rodzaje pestycydów takich, jak o, p'-DDT, metoksychlor, toksafen, dieldryna, endosulfan, fenarimol, primikarb, [20], pochodne dioksyn, polichlorowane bifenylole (PCB-s), imazalil, propiokonazol, triadimefon, triadimenol, prochloraz, metiokarb [21], deltametryna, chloropirifos [22], trans-nonachlor, chlordan, fenvalerat, karbaryl, pentachlorofenol, kwas 2,4,5-trichlorofenoksyoctowy, chlorodekon, endryna, aldryna [23] są klasyfikowane jako związki o potencjalnym działaniu endokrynnym. Można wśród nich wyróżnić insektycydy polichlorowe (np. endosulfan, DDT, dieldryna), insektycydy polichlorowane bifenylole (PCB), insektycydy – pyretroidy syntetyczne (deltametryna, sumitryna, fenvalerat), herbicydy (surflan, oryzalin) [24] oraz fungicydy (prochloraz, fenarimol) [14].

Wiele z nich wycofano lub ograniczono ich zastosowanie z powodu wysokiej uciążliwości dla środowiska oraz zdolności do kumulacji w żywych organizmach. Przykładem może być DDT. Zakaz jego stosowania w Polsce obowiązuje od roku 1973 [25].

Wykazano, że u mężczyzn pracujących przy opryskiwaniu roślin DDT powodował zmniejszenie liczby plemników oraz prowadził do impotencji [10]. Związek ten należy do trucizn

wieloukładowych i uszkadza różne narządy wewnętrzne (wątroba, nerki), a także działa osrodkowo i obwodowo neurotoksycznie [25]. DDT jest jeszcze używany w niektórych częściach świata do walki z owadami przenoszącymi malarię, dur brzuszny i gorączkę tropikalną dengę [12].

W ostatnich latach wykazano, że także niektóre związki syntetyczne lub ich metabolity wykazują podobne działanie do 17 β -estradiolu. Należą tu między innymi alkilofenole (NP – nonylfenol, OP – oktylfenol, BPA – bisfenol A, BAD – difenol A dimetyloakrylowy, TEGDMA – glikol trójetylodimetyloakrylowy), ftalany (DEHP), perfluoroalkiloalkohole (6:2 FTOH, 8:2 FTOH), parabeny, ester etylowy kwasu p-aminobenzoowego (Et-PABA), 4-metylobenzylidenokamfora (4-MBC).

Alkilofenole wprowadzono do użytku w latach czterdziestych. Można je znaleźć w farbách, herbicydach, pestycydach, niektórych niejonowych detergentach, kosmetykach oraz w plastikowych pojemnikach i materiałach kompozytowych. Nonylfenol (NP), oktylfenol (OP) oraz ich metabolity uwalniane są z tworzyw sztucznych i trafiają do wód powierzchniowych, gdzie mogą ulegać kumulacji [26].

Difenol A (BPA; (2,2-bis-(4-hydroxyfenylo)propan) jest używany jako monomer do produkcji polimerów wielowęglowych i epoksyolimerów żywic, występujących w pojemnikach na pożywienie i lakach dentystycznych. Związek ten odnaleziono jako zanieczyszczenie pożywienia przechowywanego w pojemnikach z dodatkiem BPA [12]. Niektóre materiały kompozytowe i laki szczelinowe, stosowane w stomatologii, uwalniają w jamie ustnej BPA, BAD (difenol A dimetyloakrylowy) oraz TEGDMA (glikol trójetylodimetyloakrylowy).

Wykazano jednak, że związki te najprawdopodobniej nie przenikają do krwi, lecz pozostają w ślinie jamy ustnej [27]. Głównym przedstawicielem diestrów kwasu ftalanowego jest ftalan di-2-etyloheksylu (DEHP). Stosowany jest jako plastifikator tworzyw sztucznych (np. polichloroku winylu, PCW), rozpuszczalnik żywic, klejów i lakierów [25]. PCW może zawierać maksymalnie do 40% DEHP. Polichlorek winylu jest używany do wyrobu zabawek, zasłon prysznicowych, winylowych tapicerek, papieru, rękawiczek medycznych, pojemników na krew, rurek tracheotomijnych, drenów i dializatorów. DEHP przenika z plastików do wody i płynów biologicznych. Grupę najbardziej ekspozowaną na DEHP stanowią pacjenci poddawani transfuzji oraz hemodializie [26].

Wykazano też, że estry ftalanów mogą wpływać na transkrypcję wielu genów związanych z transportem cholesterolu oraz biosyntezą testosteronu [28].

W ostatnich latach wzrosło zainteresowanie fluorowanymi związkami stosowanymi w smarach, środkach przeciwkorozyjnych, insektydach, kosmetykach i powłokach papierowych. Okazało się, że posiadają one atrakcyjne właściwości dla przemysłu elektronicznego, tekstylnego i tworzyw sztucznych. Jednakże dokładniejsze badania udowodniły także ich toksyczny charakter. Perfluoroalkiloalkohole są trudno biodegradowalne oraz mają negatywny wpływ na zdrowie człowieka. Zaburzenia układu endokrynnego to tylko jeden z przykładów ich niekorzystnego działania. Długa ekspozycja na związki perfluoroalkilowe może prowadzić do zaburzeń układu rozrodczego, zmian behawioralnych (zaburzenia uczenia się) oraz do uszkodzenia tarczycy [29].

Ksenoestrogeny: substancje zakłócające funkcjonowanie układu hormonalnego.

Ksenoestrogeny można również znaleźć w kosmetykach, między innymi szamponach, kremach, mydłach oraz w niektórych środkach spożywczych i farmaceutycznych. Najczęściej dodaje się je jako konserwanty. Przykładem takich związków są tak zwane parabeny, czyli estry kwasu p-hydroksybenzoesowego: ester metylowy kwasu p-hydroksybenzoesowego (Nipagina M, Aseptina M), ester etylowy kwasu p-hydroksybenzoesowego (Nipagina A, Aseptina A), ester propylowy kwasu p-hydroksybenzoesowego (Nipagina P, Aseptina P), ester butylowy kwasu p-hydroksybenzoesowego. W wyniku stosowania kosmetyków z parabenami zarejestrowano wiele przypadków alergicznego zapalenia skóry, wyprysków oraz zapalenia spojówek [30].

Wśród kosmetyków zawierających ksenoestrogeny można wyróżnić też kremy z filtrami UV. Filtry UV stosowane są w celu ochrony skóry przed oparzeniami słonecznymi i uszkodzeniem materiału genetycznego, które może prowadzić do inicjacji kancerogenezy. Związki absorbujące promieniowanie ultrafioletowe stanowią od niedawna obiekt badań potencjalnego działania estrogenowego. Ryzyko narażenia na nie jest związane z ekspozycją transdermalną. 3-Benzofenon (BP3) oraz metoksycynamonian oktylu (OMC), 4-metylobenzylidenokamfor (4-MBC) odnaleziono w ludzkim mleku, moczu (4 godziny po zastosowaniu kremu) a także w środowisku: w rzekach, jeziorach i ściekach [31].

Ksenoestrogeny mogą również zakłócać działanie układu immunologicznego. Wpływają one na syntezę cytokin, immunoglobulin i mediatorów komórkowych, a także zakłócają aktywność i przeżywanie komórek układu immunologicznego. Modułują odpowiedź immunologiczną poprzez wpływ na produkcję interleukiny 4 i przeciwciał IgE oraz zmieniają równowagę limfocytów Th1/Th2 [11].

Dyskusja

Istnieje wiele naturalnych związków wykazujących działanie estrogenowe. Znane są też syntetycznie otrzymane substancje estrogenopodobne, które przenikają do środowiska i wywołują zmiany w żywych organizmach. Wyróżnia się wśród nich metaloestrogeny, pestycydy i związki syntetyczne. Mogą one oddziaływać na system endokryny, dlatego nazywano je endokrynnie aktywnymi lub związkami zakłócającymi działanie endokryny – *endocrine-disrupting compounds* [1].

Związki endokrynnie aktywne mogą zachowywać się jak agoniści, antagoniści lub selektywne modulatory receptora estrogenowego. Działanie estrogenopodobne takich substancji daje realną szansę zastosowania ich w hormonalnej terapii zastępczej oraz w chemoprewencji i terapii hormonozależnych nowotworów piersi i narządów płciowych. Agoniści ER imitują działanie endogennych estrogenów, które występują w małych ilościach u kobiet w okresie menopauzy. Zmniejszony poziom endogennych estrogenów odpowiedzialny jest za takie negatywne objawy okresu menopauzy, jak uderzenia gorąca, zmiany nastroju, zaburzenia gospodarki lipidowej.

Przykładem agonistów ER są niektóre fitoestrogeny. Według ostatnich badań dieta bogata w fitoestrogeny zmniejsza występowanie hormonozależnych nowotworów, takich jak rak piersi czy rak prostaty oraz wpływa pozytywnie na okres okołomenopauzalny [32]. Natomiast antagoniści ER blokują interakcję endogennych estrogenów z receptorami

estrogenowymi, co powoduje zahamowanie proliferacyjnego wpływu estrogenów na nowotwory. Znanym i stosowanym już w leczeniu antagonistą ER jest tamoksifen. Działa on jak antagonistą na komórki hormonozależnego nowotworu piersi, natomiast jak agonista na komórki hormonozależnego nowotworu macicy. Zatem należy on do selektywnych modulatorów receptora estrogenowego [33].

Z roku na rok rośnie liczba zidentyfikowanych związków o potencjalnym działaniu endokrynnym. Z tego względu należy zastanowić się nad ich wpływem na życie człowieka i innych organizmów. Pierwsze doniesienia o negatywnym działaniu EDC-s pochodzą z lat czterdziestych. Wykazano, że DDT powoduje obniżenie liczby plemników lub ich ruchliwości w ludzkiej spermie (oligospermia; oligozoospermia) [34]. Liczba plemników na 1 mililitr spadła na terenie Europy w latach 1940-1990 ze 170 do 70 milionów [35].

Wpływ związków endokrynnie aktywnych na mężczyzn skutkuje głównie ich feminizacją. Obserwuje się stopniową demaskulinizację prowadzącą do impotencji i obniżenia męskiego libido (chlorodekon). Sugeruje się też, że związki te mogą zakłócać strukturę i funkcjonowanie jąder (*testicular dysgenesis syndrome*) [34]. Coraz częściej odnotowuje się przypadki wnetrostwa i spodziectwa, między innymi w Anglii, Szwecji, Norwegii, Danii, Finlandii, Hiszpanii. Przypuszcza się, iż zjawisko to powiązane jest z ekspozycją na związki zakłócające układ endokryny. W ostatnich latach wzrosła również zachorowalność na raka jąder oraz raka prostaty, chociaż nie określono jednoznacznie, czy ma to związek z substancjami hormonalnymi. Zapadalność na raka jąder w latach 1973-1997 na obszarze Ameryki Północnej wzrosła z 3,4% do 5,5%. Przypadki spodziectwa i wnetrostwa wzrosły podobnie z 0,2% do 2% oraz z 0,38% do 3,5% w latach 1970-1991 [35].

U kobiet ksenoestrogeny mogą zaburzać gospodarkę hormonalną cyklu menstruacyjnego. Ich działanie antykoncepcyjne powoduje zaburzenia płodności. Ekspozycja na związki endokryny zwiększa ryzyko raka piersi oraz raka *endometrium*. Niektóre badania sugerują, iż związki chloroorganiczne takie, jak DDT czy PCB wpływają na podwyższenie prawdopodobieństwa wystąpienia tych nowotworów.

Inne doniesienia wykazały, że kobiety narażone na działanie PCB lub ich pochodne rodziły dzieci ze zmniejszonym poziomem IQ, obniżoną zdolnością do zapamiętywania obrazów oraz zaburzeniami psychomotorycznymi [2, 10].

Ksenoestrogeny to duża grupa związków charakteryzująca się różnorodną budową chemiczną, szerokim zakresem występowania oraz anty/estrogenowym działaniem biologicznym. W świetle udokumentowanej wiedzy o ich działaniu stanowią obiecujący obiekt dalszych badań z ogromną szansą zastosowania ich w terapii przeciwnowotworowej bądź terapii menopauzy.

Piśmiennictwo

1. Mueller S. Xenoestrogens: mechanisms of action and detection methods. *Anal Bioanal Chem.* 2004, 378, 582-587.
2. Amaral Mendes J. The endocrine disrupters: a major medical challenge. *Food Chem Toxicol.* 2002, 40, 781-788.
3. Sohoni P, Sumpter J. Several environmental oestrogens are also anti-androgens. *J Endocrinol.* 1998, 158, 327-339.
4. Limer J, Speirs V. Phyto-oestrogens and breast cancer chemoprevention. *Breast Cancer Res.* 2004, 6, 119-127.
5. Czekanowski R: Receptory estrogenów w układzie rozrodczym. . Rozdział XX. W: Choroby gruczołu sutkowego. Menopauza. Hormonalna terapia zastępcza. Red. Miedzińska J. Grochowska J. Warszawa: *BORGIS.* 2003, 238-239.
6. Ariazi E, Ariazi J, Cordera F, [et al.]. Estrogen receptors as therapeutic targets in breast cancer. *Curr Top Med Chem.* 2006, 6, 181-202.
7. Knox A, Meegan J, Lloyd G. Estrogen receptors: molecular interactions, virtual screening and future prospects. *Curr Top Med Chem.* 2006, 6, 217-243.
8. Usui T. Pharmaceutical prospects of phytoestrogens. *Endocr J.* 2006, 53, 7-20.
9. Leung Y, Mak P, Hassan S, [et al.]. Estrogen receptor (ER)-beta isoforms: a key to understanding ER-beta signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006, 103, 13162-13167.
10. Waring R, Harris R. Endocrine disrupters: a human risk? *Mol Cell Endocrinol.* 2005, 244, 2-9.
11. Chałubiński M, Kowalski M. Endocrine disrupters – potential modulator of the immune system and allergic response. *Allergy.* 2006, 61, 1326-1335.
12. Wober J, Weisswange I, Vollmer G. Stimulation of alkaline phosphatase activity in Ishikawa cells induced by various phytoestrogens and synthetic estrogens. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2002, 83, 227-233.
13. Kris-Etherton P, Hecker K, Bonanome A, [et al.]. Bioactive compounds in foods: their role in the prevention of cardiovascular disease and cancer. *Am J Med.* 2002, 113, Suppl. 9B, 71-88.
14. Aggarwal B, Bhardwaj A, Aggarwal R, [et al.]. Role of resveratrol in prevention and therapy of cancer: preclinical and clinical studies. *Anticancer Res.* 2004, 24, 2783-2840.
15. Minervini F, Giannoccaro A, Cavallini A, [et al.]. Investigations on cellular proliferation induced by zearalenone and its derivatives in relation to the estrogenic parameters. *Toxicol Lett.* 2005, 159, 272-283.
16. Martin M, Reiter R, Pham T, [et al.]. Estrogen-like activity of metals in MCF-7 breast cancer cells. *Endocrinology.* 2003, 144, 2425-2436.
17. Stoica A, Katzenellenbogen B, Martin M. Activation of estrogen receptor-alpha by the heavy metal cadmium. *Mol Endocrinol.* 2000, 14, 545-553.
18. Stoica A, Pentecost E, Martin M. Effects of arsenite on estrogen receptor-alpha expression and activity in MCF-7 breast cancer cells. *Endocrinology.* 2000, 141, 3595-3602.
19. Costa L. Basic toxicology of pesticides. *Occup.Med.* 1997, 12, 251-268.
20. Grunfeld H, Bonefeld-Jorgensen E. Effect of in vitro estrogenic pesticides on human oestrogen receptor alpha and beta mRNA levels. *Toxicol Lett.* 2004, 151, 467-480.
21. Hofmeister M, Bonefeld-Jorgensen E. Effects of the pesticides prochloraz and methio-carb on human estrogen receptor alpha and beta mRNA levels analyzed by on-line RT-PCR. *Toxicol In Vitro.* 2004, 18, 427-433.
22. Andersen H, Vinggaard A, Rasmussen T, [et al.]. Effects of currently used pesticides in assays for estrogenicity, androgenicity, and aromatase activity in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2002, 179, 1-12.
23. Lemaire G, Mnif W, Mauvais P, [et al.]. Activation of alpha- and beta-estrogen receptors by persistent pesticides in reporter cell lines. *Life Sci.* 2006, 79, 1160-1169.
24. Hall L, Rogers J, Denison M, [et al.]. Identification of the herbicide Surflan and its active ingredient oryzalin, a dinitrosulfonamide, as xenoestrogens. *Arch Environ Contam Toxicol.* 2005, 48, 201-208.
25. Seńczuk W, Bogdanik T, Brzeziński J, [i wsp.]. Toksykologia pestycydów. W: Toksykologia. Red. Seńczuk W. Warszawa: *Wydawnictwo Lekarskie PZWL,* 2002, 538-544, 615-617.
26. Blom A, Ekman E, Johannisson A, [et al.]. Effects of xenoestrogenic environmental pollutants on the proliferation of a human breast cancer cell line (MCF-7). *Arch Environ Contam Toxicol.* 1998, 34, 306-310.
27. Jakubaszko E. Substancje o działaniu estrogennym uwalniane w środowisku ustnej z materiałów złożonych. *Dent Med Prob.* 2002, 39, 285-288.
28. Fisher J. Are all EDC effects mediated via steroid hormone receptors? *Toxicology.* 2004, 205, 33-41.
29. Maras M, Vanparys C, Muylle F, [et al.]. Estrogen-like properties of fluorotelomer alcohols as revealed by mcf-7 breast cancer cell proliferation. *Environ Health Perspect.* 2006, 114, 100-105.
30. Vanparys C, Maras M, Lenjou M, [et al.]. Flow cytometric cell cycle analysis allows for rapid screening of estrogenicity in MCF-7 breast cancer cells. *Toxicol In Vitro.* 2006, 20, 1238-1248.
31. Kunz P, Fent K. Multiple hormonal activities of UV filters and comparison of in vivo and in vitro estrogenic activity of ethyl-4-aminobenzoate in fish. *Aquat Toxicol.* 2006, 79, 305-324.
32. Matsumura A, Ghosh A, Pope G, [et al.]. Comparative study of oestrogenic properties of eight phytoestrogens in MCF7 human breast cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005, 94, 431-443.
33. Harris D, Besselink E, Henning S, [et al.]. Phytoestrogens induce differential estrogen receptor alpha- or Beta-mediated responses in transfected breast cancer cells. *Exp Biol Med.* 2005, 230, 558-568.
34. Sanderson J, Boerma J, Lansbergen G, [et al.]. Induction and inhibition of aromatase (CYP19) activity by various classes of pesticides in H295R human adrenocortical carcinoma cells. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2002, 182, 44-54.
35. Delbes G, Levacher C, Habert R. Estrogen effects on fetal and neonatal testicular development. *Reproduction.* 2006, 132, 527-538.