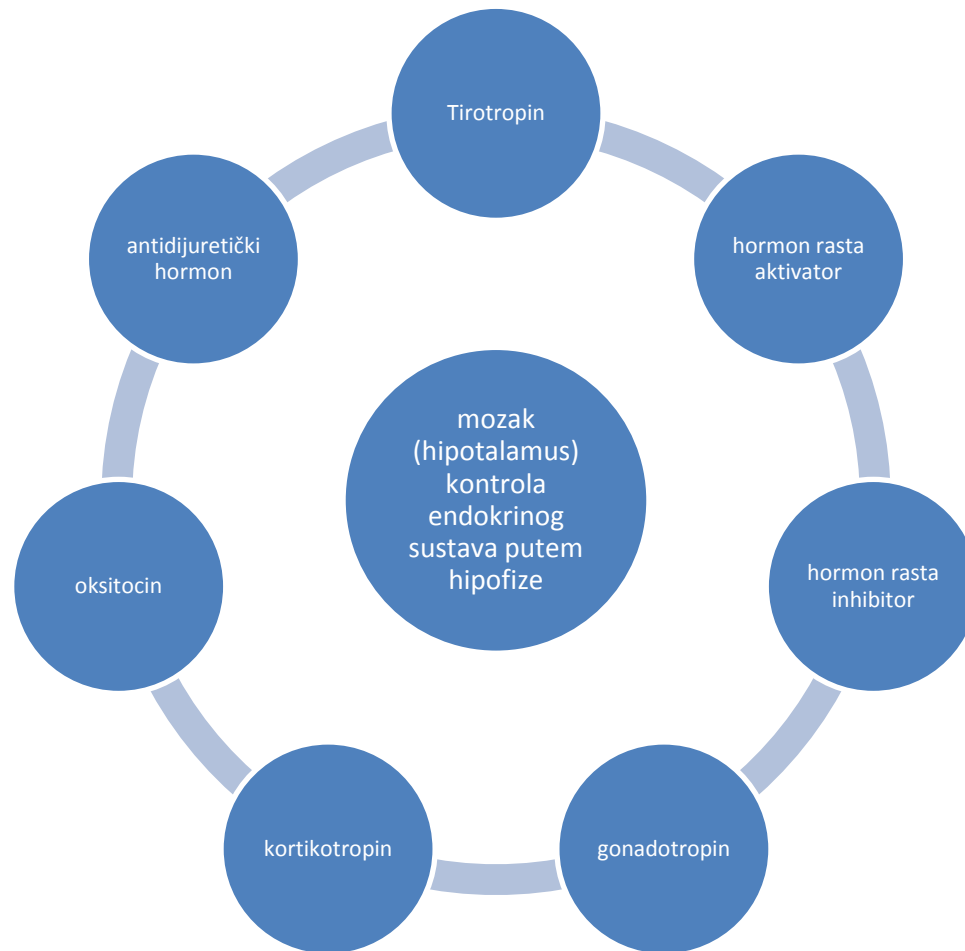


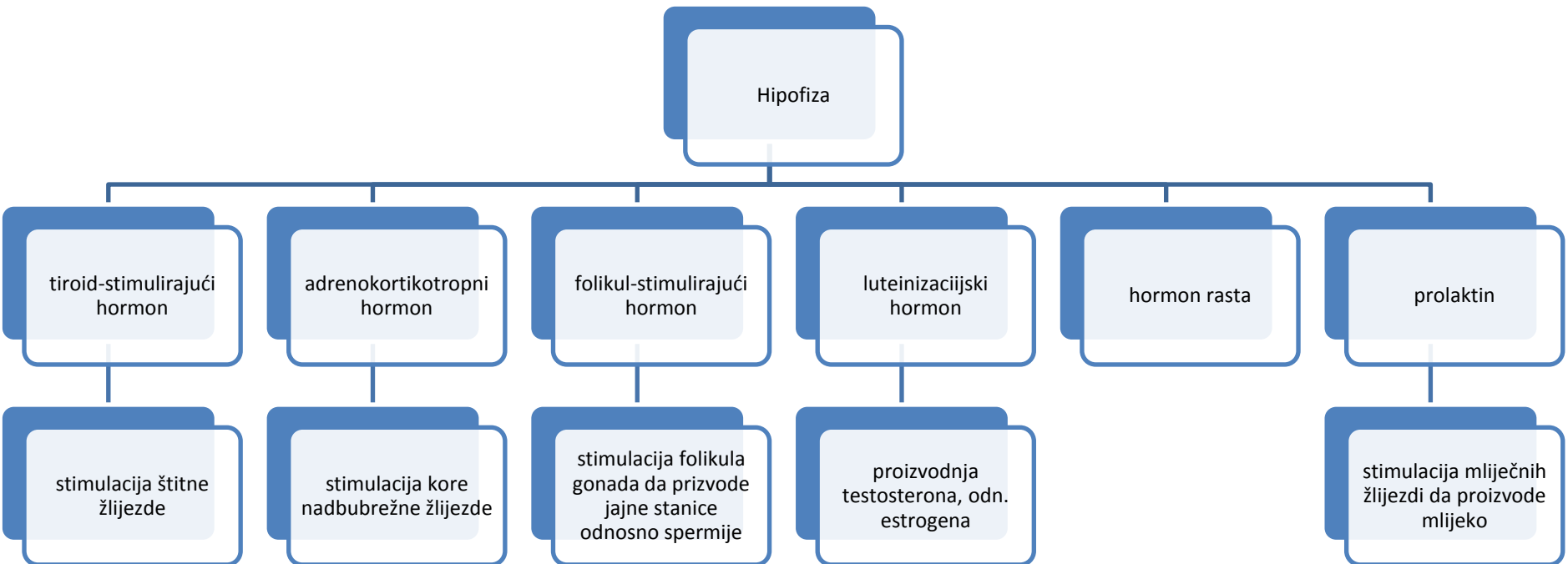
Endokrini disruptori

14.4.2014.

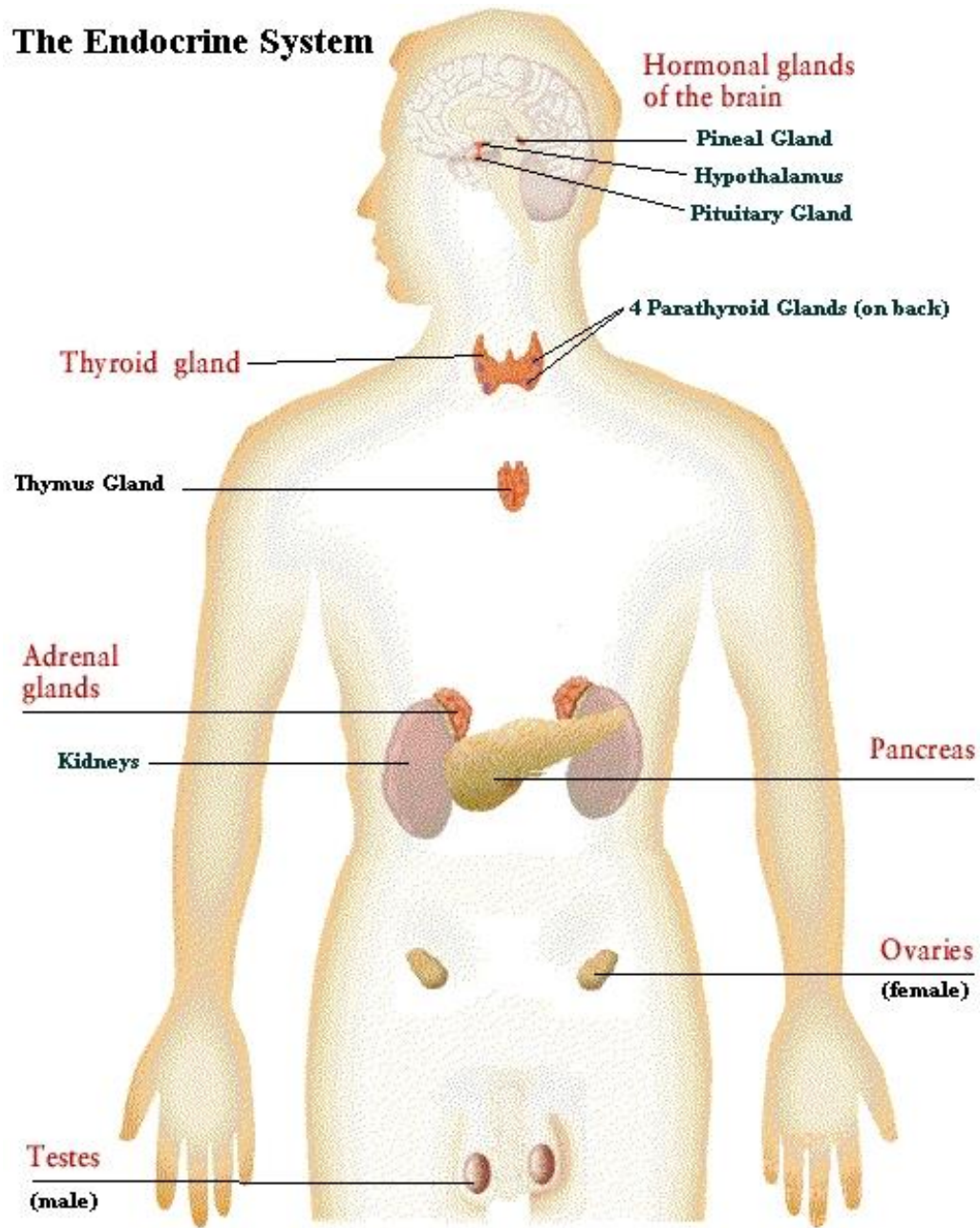
Endokrini sustav



Hipotalamus-hipofiza



The Endocrine System



Endokrine žlijezde

štitna žlijezda

kalcitonin

trijodtironin

tiroksin

paratiroidna žlijezda

paratiroidni hormon

nadbubrežne žlijezde

kora: glukokortikoidi,
mineralokortikoidi,
androgeni

srž: epinefrin i
norepinefrin

gušterača

glukagon

inzulin

Endokrini sustav-nastavak

timus

timozin

•T-limfociti

drugi endokrini organi

bubrezi (eritropoetin)

srce (ANP)

želudac (kolecistokinin,
sekretin, gastrin)

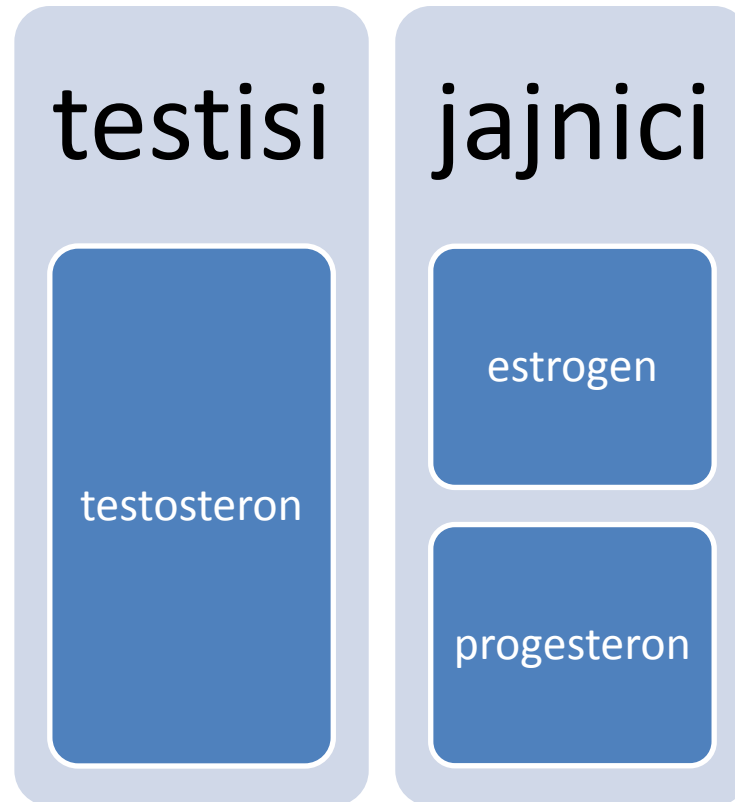
Placenta

progesteron
gonadotropin

sva tkiva osim krvnih žila

prostaglandini i
leukotrieni

Endokrini sustav-nastavak



The Influence of Testosterone

Skin

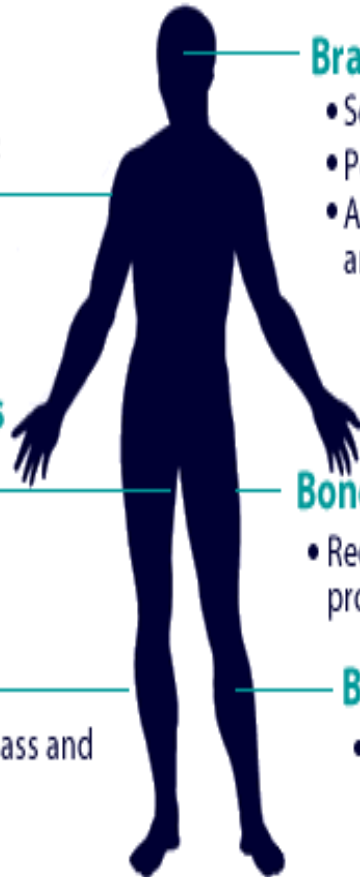
- Growth of Facial & body hair
- Supports collagen

Male sex organs

- Sperm production
- Prostate growth
- Erectile function

Muscle

- Muscle mass and strength



Brain

- Sex Drive
- Positive Feelings
- Aids cognition and memory

Bone Marrow

- Red Blood Cell production

Bone

- Bone density maintenance

Effects of Estrogen

Brain

Estrogen helps to maintain body temperature.
Estrogen may delay memory loss.

Breast

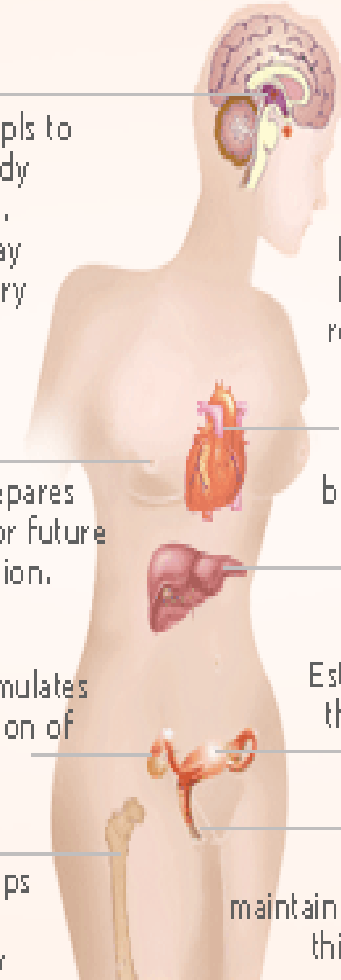
Estrogen prepares the glands for future milk production.

Ovary

Estrogen stimulates the maturation of the ovaries

Bone

Estrogen helps to preserve bone density



Heart and Liver

Estrogen helps to regulate the liver's production of cholesterol, thus decreasing the build-up of plaque in the coronary arteries

Uterus

Estrogen stimulates the maturation of the uterus

Vagina

Estrogen helps maintain a lubricated and thick vaginal lining

Effects of Estrogen Dominance



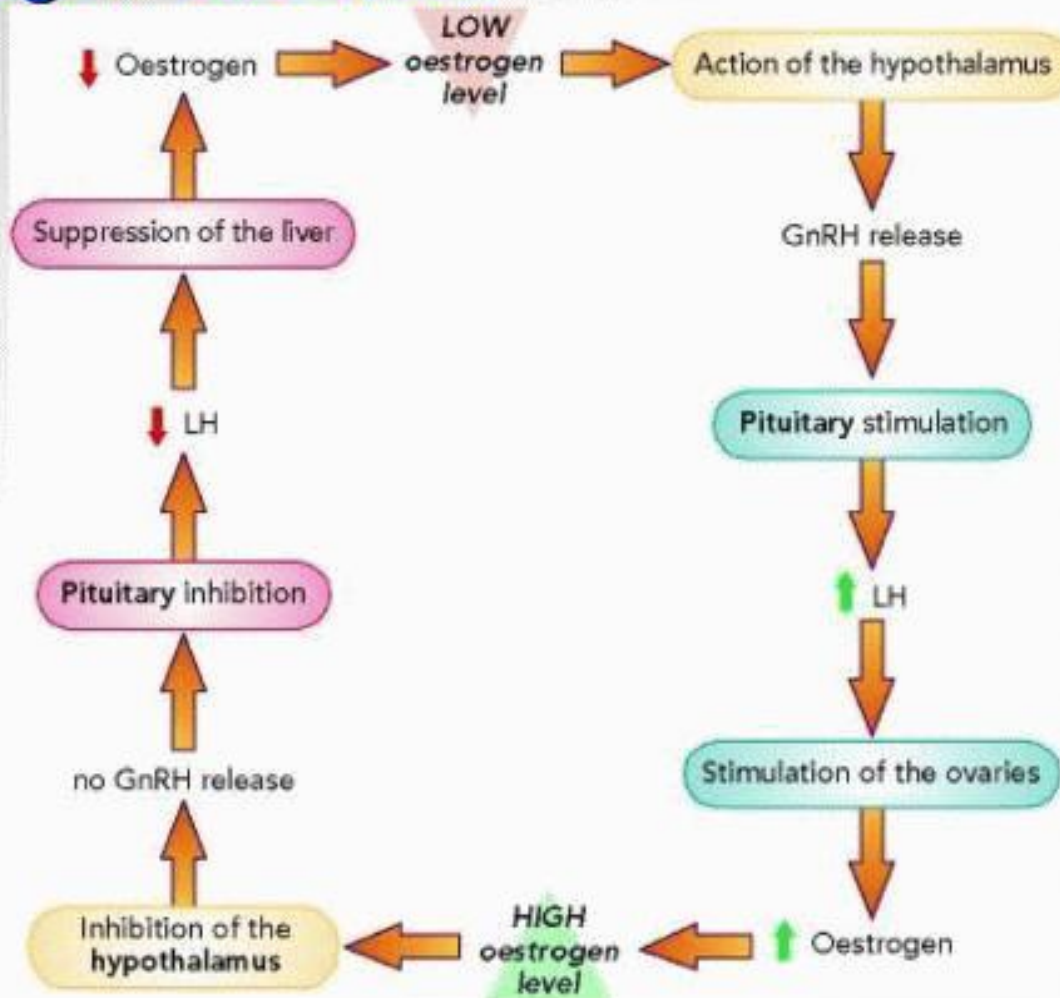
Djelovanje hormona

- nakon nastanka putem krvi dolaze do ciljnog organa
- ciljni organ? Stanice s odgovarajućim receptorom za koji se hormon veže

Regulacija hormona

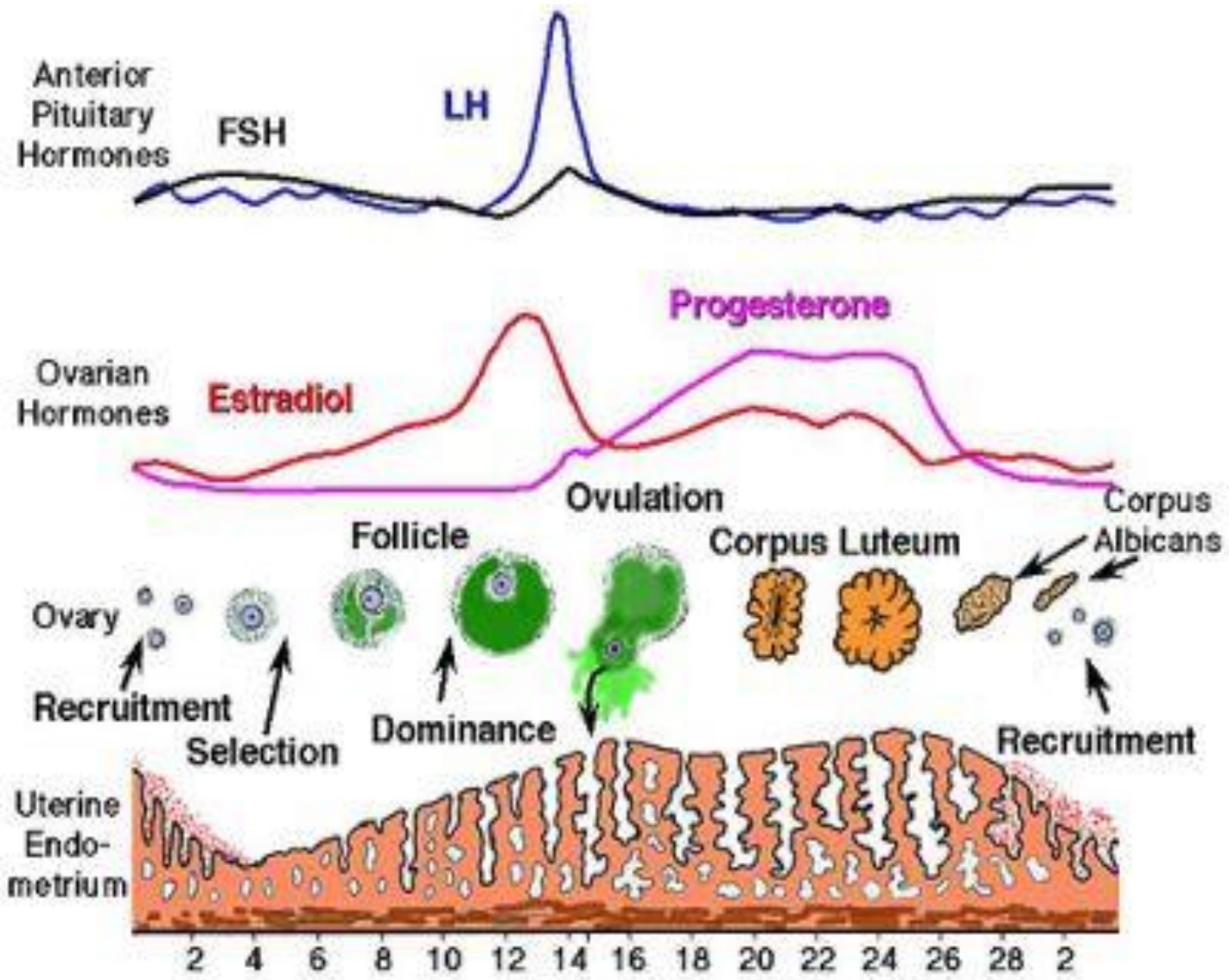
- živčani sustav-hipotalamus-izlučivanje hormona regulirano inhibirajućim ili aktivirajućim hormonima
- tropni hormoni-npr. TSH kao tropni hormon stimulira štitnu žlijezdu da luči T3 i T4
- regulacija putem receptora-dugotrajna izloženost visokim koncentracijama hormona dovodi do smanjenog broja receptora i time do smanjene regulacije procesa u stanici

Oestrogen feedback

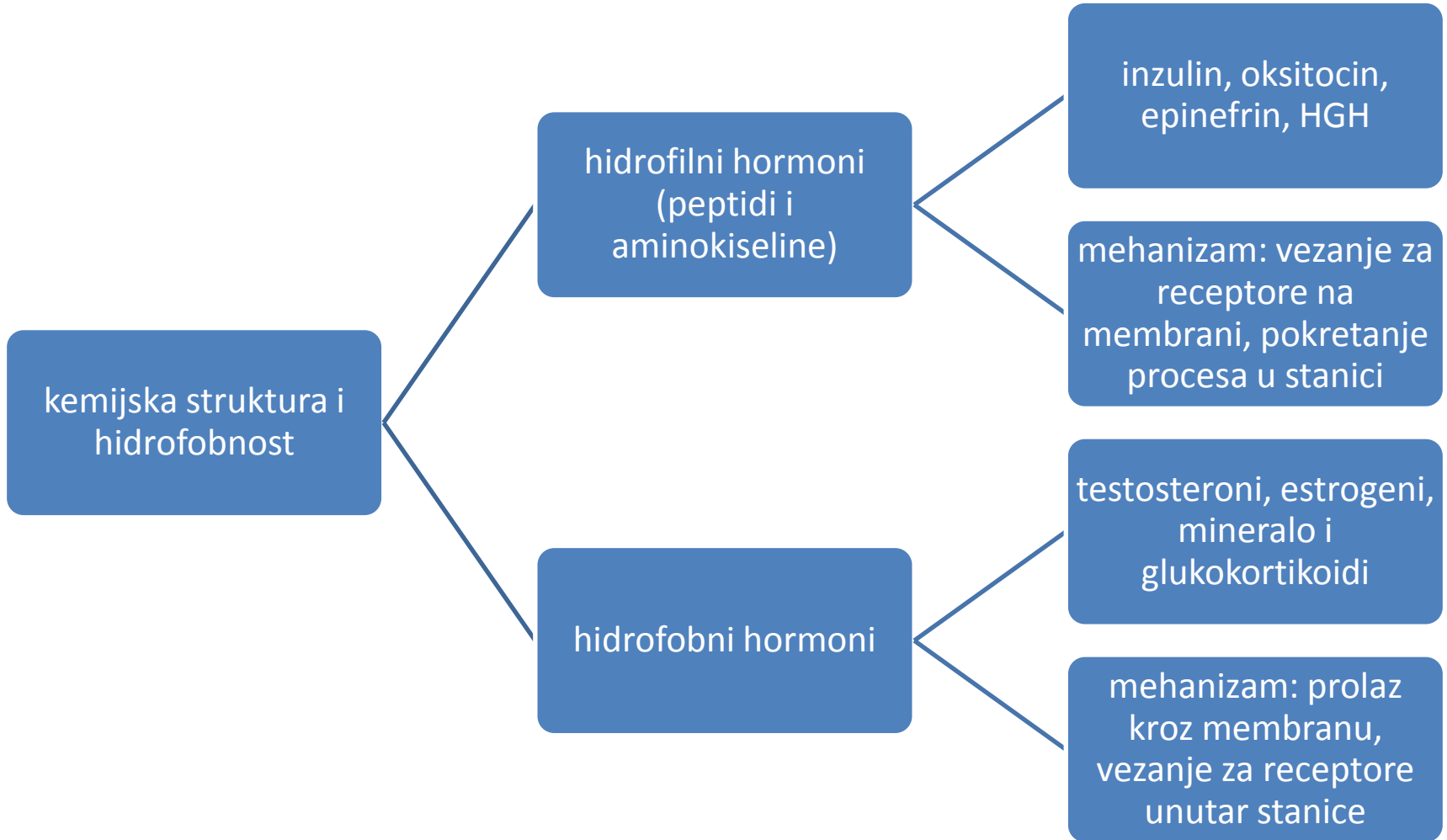


2004 Dia-Präsentation der FERRING Arzneimittel GmbH ©

http://highered.mcgraw-hill.com/sites/0072495855/student_view0/chapter28/animation__maturation_of_the_follicle_and_oocyte.html



Vrste hormona



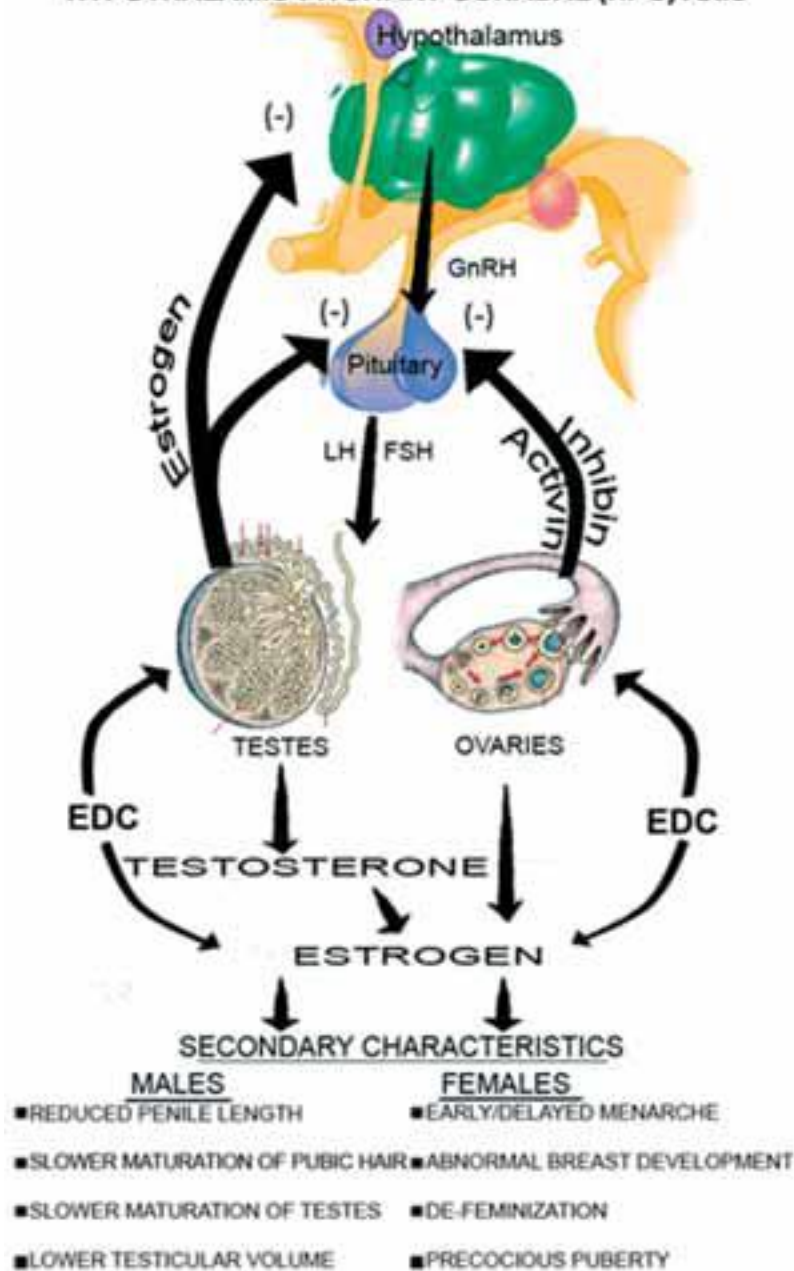
Endokrini disruptori-porijeklo

- poliklorirani bifenili (plastifikatori, pesticidi, tekućine za hlađenje u električnim transformatorima)
- organobromirani spojevi (zaštita tekstila, termoplastike, električnih dobara, automobila od zapaljenja)
- alkilfenoli (BPA; polikarbonatna plastika, premazi za limenke i posude za hranu, bočice, igračke, cijevi za vodu, sportsku i medicinsku opremu, zubne aplikacije)
- ftalati (plastifikatori)
- pesticidi (piretroidi, organofosfati, organoklorirani spojevi)
- organoklorirani spojevi (DDT)
- metali
- polifluorirani spojevi (otpornost površina na vodu i ulja; protupožarne pjene, premazi za tave, posude za hranu, kozmetika...)
- parabeni (antimikrobno djelovanje, kozmetika, farmaceutika)
- nesteroidni protuupalni lijekovi
- fitoestrogeni

Početak problema

- sredina 20-tog st; povećana učestalost bolesti vezanih za reproduktivni sustav
- genetičke promjene? Ne, zbog kratkog vremenskog okvira
- Pretpostavka: ECDC djeluju kao ligandi (agonisti ili antagonisti) koji se vežu za jezgrine i membranske receptore (steroidne i nesteroidne)
- direktni utjecaj na stanične signalne puteve regulirane hormonima i ekspresiju gena

EFFECTS OF EDCs ON THE HYPOTHALAMIC-PITUITARY-GONADAL (HPG) AXIS



- veliki broj ECDC se veže za estrogenske i testosteronske receptore, ali i AhR receptor
- AhR receptor-glavni put u detoksifikaciji stanice
- Ekspresijom AhR, nastali enzimi razgrađuju estrogene i testosteroone

Izloženost ljudi i životinja

- osim namjernih i nenamjernih ispuštanja ovih kemikalija u okoliš veliki problem su posude za hranu
- promjena pH, izloženost UV dovode do otpuštanja monomera (ftalata i BPA npr) u hranu
- endokrini utjecaj po najnovijim studijama postiže se pri pikomolarnim koncentracijama
- drugi problem; fitoestrogeni
- dojenčad koja je hranjena hranom na osnovi soje i sojinog mlijeka u serumu ima koncentraciju fitoestrogena 13000-22000 x veću nego je razina estrogena
- utjecaj na razvoj mozga, spolnih organa i plodnost?

Učinak na embrionalni razvoj

- placenta uzrokuje nakupljanje ED u fetusu
- ED se slabo vežu za globuline i alfa fetoproteine odgovorne za vezanje spolnih hormona
- tako majčini spolni hormoni ne mogu proći placentu
- ED dolaze do fetusa (detoksifikacijski sustav se razvija tek nakon rođenja) tj. organa kao što su urogenitalna cijev ili mozak sprečavajući njihov razvoj
- u fetusu se razvija veza hipotalamus-hipofiza-endokrini organi
- prisustvo ED može narušiti tu vezu i uzrokovati posljedice vezane za plodnost u kasnijim godinama

Druge posljedice

- ED vrlo često utječu na strukturu DNA, uzrokujući promjenu ekspresije gena
- veliki problem predstavljaju smjese ED ili ED i hormona prisutnih u tijelu jer se vrlo često postiže antagonistički ili agonistički učinak
- posljedice: praćenjem nekog učinka dobivaju se vrlo složene doza-odgovor krivulje zbog preklapanja aditivnog/sinergističkog efekta ili pak antagonističkog učinka

Učinak ED na muški reproduktivni sustav

- diferencijacija muškog reproduktivnog sustava potpuno ovisi o stvaranju androgena tijekom 8-14 tjedna fetalnog razvoja
- narušavanjem ove androgene aktivnosti i izloženosti većoj koncentraciji estrogena narušava ovu androgen-estrogen ravnotežu
- broj aktivnih spermija prepolovljen (66 miliona/mL)
- promjene u morfologiji i pokretljivosti spermija
- narušavanje krv-testis barijere prilikom spermatogeneze što dovodi do sterilnosti zbog gubitka stanica zbog aktivacije imunog sustava
- nastanak bolesti kao što su hipospadija ili kriptorhidizam

Učinak ED na ženski reproduktivni sustav

- pravilna diferencijacija ženskog reproduktivnog sustava u potpunosti je regulirana estrogenima
- prevelika aktivnost ili inhibicija dovodi do abnormalnosti i sterilnosti
- endometrijoza, bolesti maternice i jajnika

“Case study BPA”

ili zašto su opasno visoke doze proglašene sigurnima

- BPA-mali monomer koji se nakon polimerizacije koristi za proizvodnju polikarbonatne plastike, pVC-a, za premaze limenki, PET ambalaže, igračkaka, bočica...
- bromirani oblik koristi se kao sredstvo protiv zapaljenja
- antagonist hormona tiroidne žlijezde, antagonist testosterona, agonist estrogena
- agonist za mutirane androgene receptore u stanicima raka prostate

Krive hipoteze i pogrešan toksikološki pristup

- Do unazad nekoliko godina, BPA smatran za vrlo slabi okolišni estrogen
- Zašto?
- “Doza čini otrov”
- Testovi provedeni na maternici miševa te na staničnim kulturama raka dojki pokazali su da BPA ima 10000-100000x manji potencijal da se veže za estrogene receptore u odnosu na estradiol
- korištenje laboratorijskih štakora (samo jedne linije) koja je uzgajana preko 1000 generacija pri čemu je u potpunosti izgubljeno svojstvo regulacije estrogenima
- definirane NOAEL vrijednosti (“no observed effect level”) bazirane na eksperimentima u kojima su se ispitivale samo velike doze (50-1200 mg/kg)
- okolišno relevantne (“niske”) doze nisu bile istraživane
- pretpostavka da je doza-efekt krivulja monotona
- nekorištenje pozitivne kontrole (npr. DES)
- FDA i EPA definirale sigurnu dozu od 50 ug/kgd koja je trebala biti 1000x manja od procjenjene sigurne doze, a bazirano na testovima iz 1980-tih

- praćenjem učinka samog estradiola na razvoj urogenitalnog trakta fetusa miša uočilo se da:
 - je konc. nevezanog estradiola u serumu fetusa 0.21 pg/mL seruma
 - povećanje konc. estradiola za 0.1 pg/mL dovodi do konstrikcije uretre i hiperplazije žlijezdanih kanala prostate, povećanja prostate te povećane sinteze androgenih receptora

- daljnjim istraživanjima uočeno je da se BSA:
 - vrlo slabo veže za serumske albumine u ljudi (u odnosu na pokusne životinje) te se vrlo lako veže za slobodne estrogenske receptore
 - slobodni BPA nalazi se u većoj koncentraciji od onih izmjerenih u životinja
 - fetusi ne mogu metabolizirati BSA (zbog nedostatka detoksifikacijskog sustava) te su izloženi većoj koncentraciji
 - doza-efekt krivulja je nemonotona koju mnogi toksikolozi ne prihvaćaju kao validnu

BISPHENOL A STIMULATES:

Rat Pituitary Cells

Mouse Pancreatic Cells

Mouse Prostate Cells

Human Breast Cancer Cells

