

# ENDOKRINNÍ DISRUPCE

# Co je endokrinní disrupce (ED)?

narušení hormonální rovnováhy organismů s potenciálními negativními následky pro celkovou homeostázu, reprodukční, vývojové a behaviorálních funkce

## Co jsou endokrinní disruptory(EDCs)?

- Definice Evropské komise (1998):  
*Exogenní látky, které negativně ovlivňují zdraví organismů a jejich potomstva narušením jejich endokrinních funkcí*
- Environmentální látky, které přímo nebo nepřímo ovlivňují hormonální systém a mohou působit na nízkých koncentracích

# K čemu je endokrinní systém?

## Endokrinní Funkce

- **Udržování vnitřní homeostázy**
- **Podpora růstu buněk**
- **Koordinace vývoje**
- **Koordinace reprodukce**
- **Zprostředkování odpovědi na vnější impulsy**

# Mechanismy účinku EDCs

EDCs mohou působit

- **přímo**

vazbou na receptory jako:

- **agonisté** – chovají se jako přirozené hormony (e.g. ethinylestradiol, nonylphenol)
- **antagonisté** – blokování receptorů pro přirozené hormony (e.g. tamoxifen, TCB-77, p,p'-DDE)

- **nepřímo**

ovlivněním biosyntézy, metabolismu, vylučování a/nebo biodostupnosti přirozených hormonů

Příklad:

- **inhibice aromatázy** – blokování přeměny androgenů na estrogeny

# Následky disrupce

**Neschopnost udržet homeostázu**

**Narušení růstu & vývoje**

**Narušení odpovědi na vnější impulsy**

**Změny chování**

**Potlačená gametogeneze**

**Embryonální malformace**

**Zvýšená neoplasie nebo karcinogeneze**

# Mezi endokrinní disruptory patří

**Pesticidy (herbicidy, insecticidy, ...)**

**Změkčovače plastů**

**Rostlinné metabolity**

**Farmaceutika (antikoncepce, léky,...)**

**Detergenty**

**Chemikálie z vaření & hoření**

**Antibiotika**

**Kovy**

# Látky s předpokládanou potencí pro endokrinní disrupci

## **Insecticides**

Carbaryl  
Chlordan  
DDT and DDE  
Dicofol  
Dieldrin  
Endosulfan  
Lindan  
Methoxychlor  
Mirex  
Oxychlordan  
Parathion  
Toxaphen  
Pyrethroide

## **Herbicides**

Alachlor  
Amitrol  
Atrazin  
2,4-Dichlorphenoxy-acetic acid  
Metribuzin  
Nitrofen  
2,4,5-Trichlorphenoxy-acetic acid

## **Nematicides**

Aldicarb  
DBCP (1,2-Dibrom-3-chlorpropan)

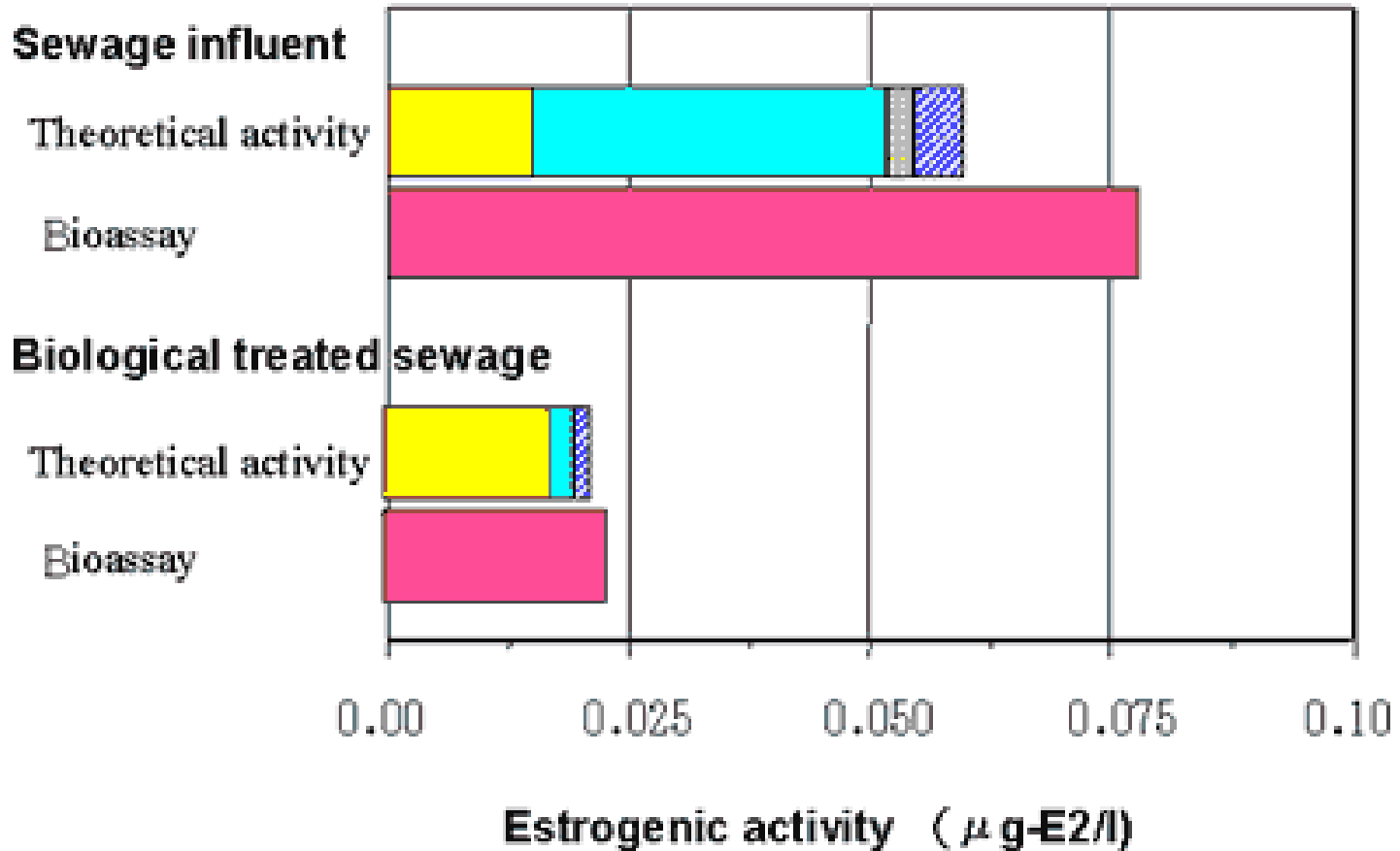
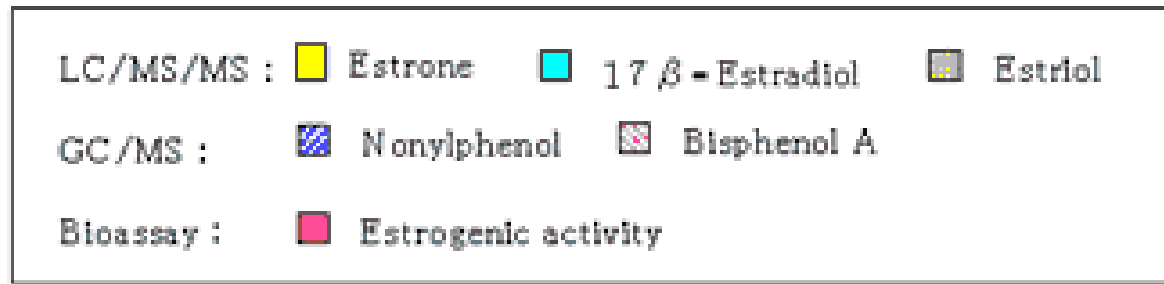
## **Fungicides**

Benomyl  
Fenarimol  
Mancozeb  
Maneb  
Tributyltin compounds (TBT)  
Triphenyltin compounds (TPT)  
Vinclozolin  
Zineb

## **Industrial chemicals**

Alkylphenols  
Bisphenol A  
Dioxine (2,3,7,8-TCDD)  
Pentachlorphenol  
Phthalate  
Polybromated Biphenyls (PBB)  
Polychlorinated Biphenyls (PCB)

# Endocrine Activity in Sewage





Hormonální regulace biologických procesů je společná charakteristika živočišného kmene – projevy ED u obratlovců i bezobratlých

## **Následky ED ve volně žijících živočiších:**

- Abnormální funkce a vzhled štítné žlázy
- Snížená plodnost
- Snížená líhnivost
- Demaskulinizace a feminizace samců
- Defeminizace a maskulinizace samic
- Snížené přežívání mláďat
- Změna funkce imunitního systému
- Změny chování

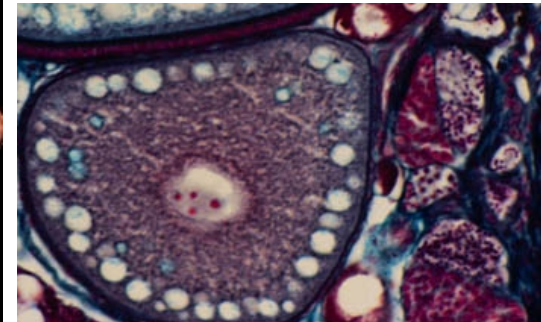
# Důležitá fakta o účincích ED ve volně žijících živočiších

- Účinky se pravděpodobněji projeví v mláďatech, než v dospělých
- Účinky jsou velmi ovlivňovány načasováním expozice - stupněm vývoje, na kterém byl jedinec exponován
- Účinky odlišné během doby života organismu (fetus vs. embryo vs. dospělec)
- Účinky často opožděné
  - Ke kompletním projevům nemusí dojít až do dospělosti

# Projevy u vodních obratlovců

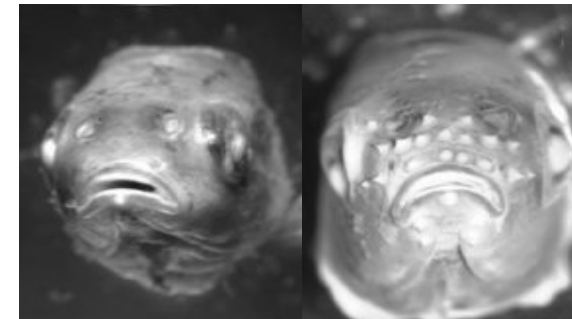
Malformace-změny v pohlavních orgánech. Příklady:

- **Hemi- a minipenis u aligátorů** na Floridě, Jezero Apopka – způsobeno únikem DDT



- **Feminizace samců ryb (ovotestes)** v povrchových vodách znečištěných odpadními vodami v severní Americe a v Evropě

- **Maskulinizace samic kapra** pod výpustěmi z papíren



- **Maskulinizace samic střevle potoční** v tocích pod farmami živočišné výroby

# Endokrinní disrupce u plazů

- Samci aligátorů z jezera Apopka (Florida) demaskulinizováni
- Výrazně zmenšené sekundární pohlavní znaky (1/3 až 1/2) proti normálním zdravým samcům
- Nízké hladiny testosteronu i estrogenu, ale měli více estrogenu než testosteronu
- Vylíhlá mláďata byla buďto samice s normálními vaječníky nebo samci s intersexem (žádní normální samci) a byla u nich zvýšená mortalita
- Byla snížena líhnivost v populaci



# Endokrinní disrupce v populacích ryb

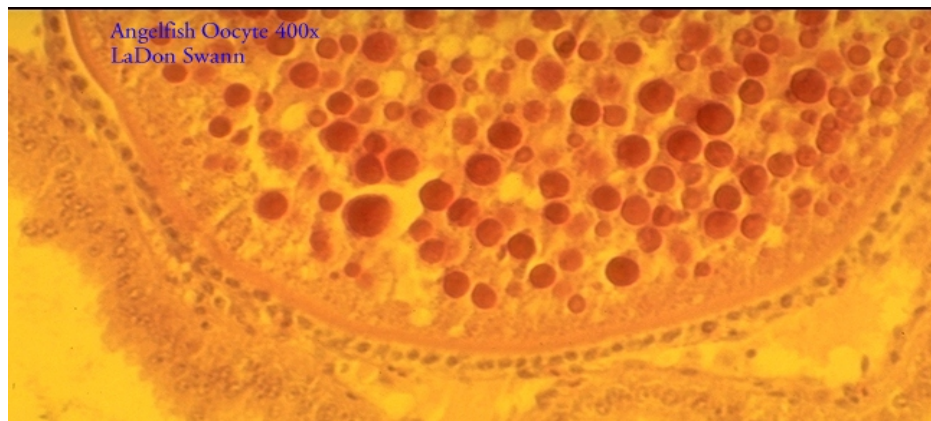
- V závislosti na látce:
  - Feminizace samců
  - Maskulinizace samic
- Změněný poměr pohlaví
- Snížená plodnost
- Vymizení populací
  - Jezerní pstruh v jezeře Ontario



# Důvod intersexuality v rybách?

- Samci ryb jsou 'feminizováni' estrogeními látkami.
- Mnoho látek s estrogení aktivitou je přítomno ve výpustích ČOV a tak uvolňováno do řek.
- Steroidní estrogény, jak přírodní (e.g. estradiol, estrone) tak syntetické (e.g. ethinyl estradiol) jsou pravděpodobně základní příčinou.

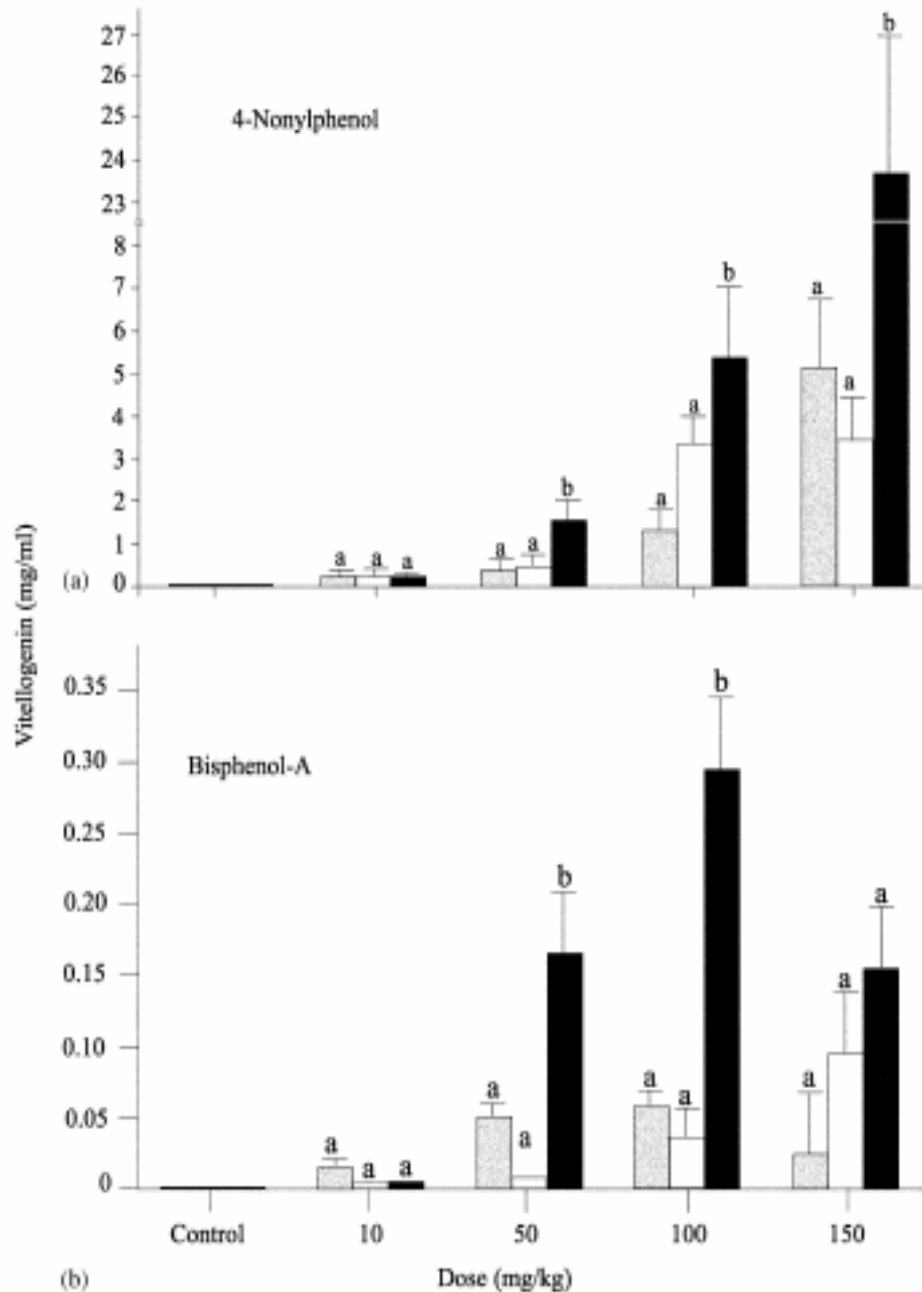
- **Řada důkazů ED a narušení reprodukce v rybách v tocích pod vypustěmi odpadních vod:**
  - **Poměr pohlaví: velká převaha samic**
  - **Intersex: zvýšený výskyt**
  - **Neobvyklý vývoj ovárií**
  - **Zvýšené hladiny vitelogeninu (proteinu vaječného žloutku) v dospívajících samcích**



# Expozice dospělých ryb estrogenními látkami vede k feminizaci samců

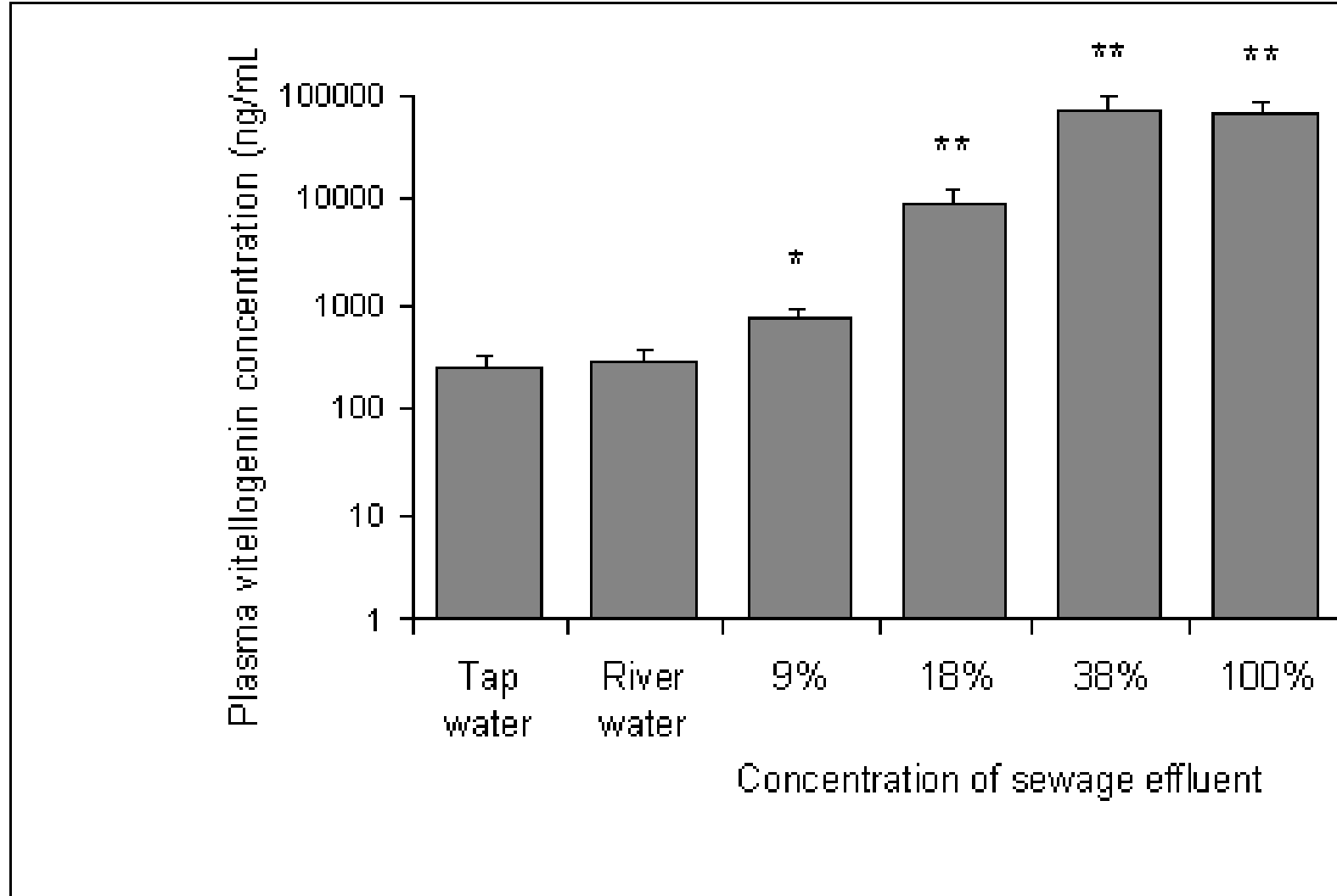
Halančík  
(*Fundulus heteroclitus*)

- 3 populace
- 2 estrogenní látky





# Produkce vitelogeninu v samcích ryb exponovaných látkami z výpustí odpadních vod v prostředí



# Expozice estrogenními látkami během embryonálního a larválního vývoje vede k permanentnímu poškození



# Ekosystémová studie – Kanada

2000-2005

Estrogen ( $17\beta$ -ethynylestradiol) aplikován do jezera – cílová konc. 5 ng/L

- poločas života 12 dní
- aplikován 3x týdně po 21 týdnů (jaro-podzim)

-Nejvýznamnější účinky u ryb s kratší dobou života, které se třou jen 1x za sezonu (střevle) – zvýšení hladin VTG 9000x u samců, zpoždění vývoje gonád

-2.,3. rok – vajíčka v samčích gonádách, pokles reprodukce, téměř žádná nová generace – kolaps populace

- podobné, ale méně výrazné účinky u tlušťů (výskyt intersexu) – delší doba života, více tření za sezonu

- 3. rok pokles populací a méně mladých i u dravých ryb – pstruha jezerního – především díky nedostatku potravy

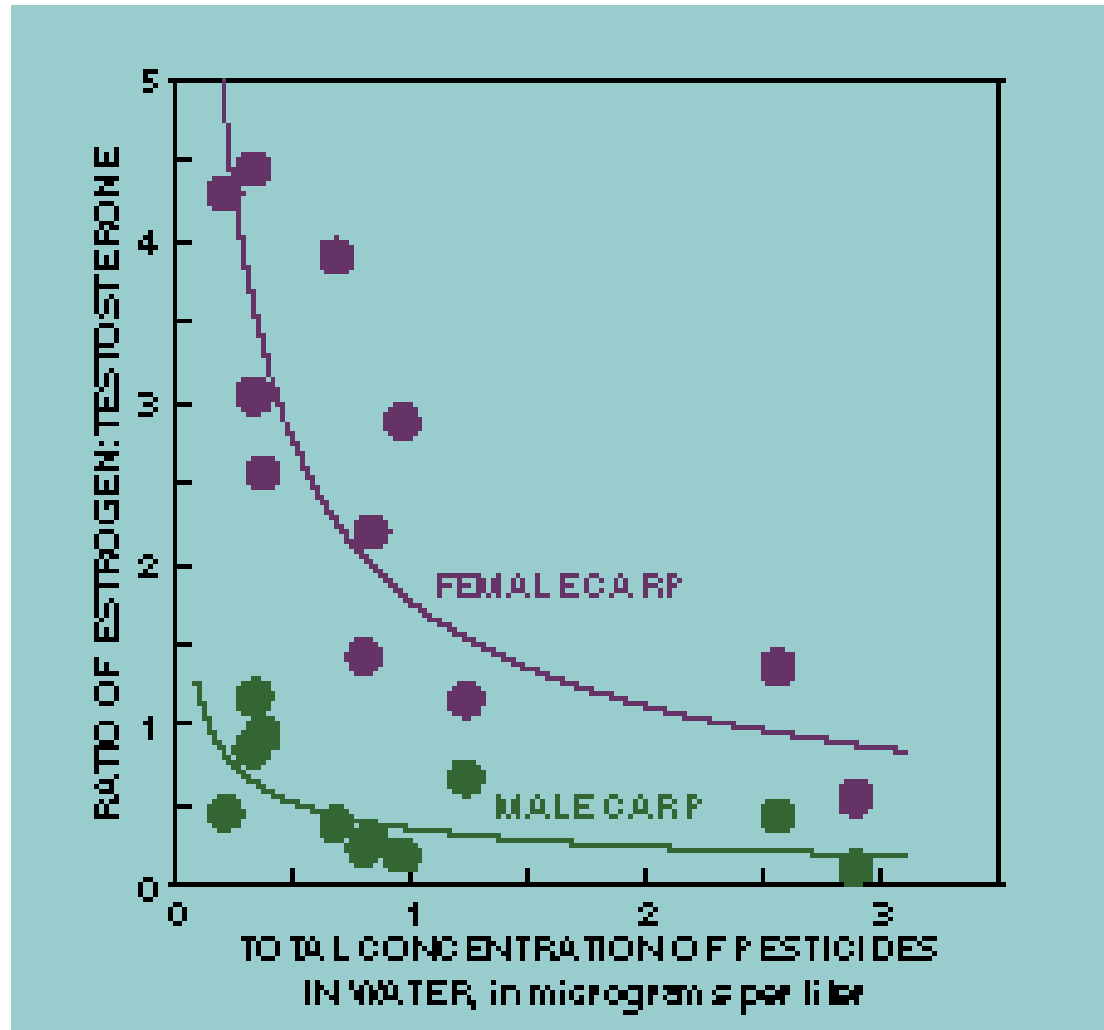
-OVLIVNĚNÍ CELÉHO EKOSYSTÉMU

-Po ukončení aplikace – za 2 roky – recovery – znovubudování populací střevlí a tlušťů, zvýšení populačních hustot pstruha

-Kidd et al., 2006, 2007



# Některé kontaminanty mohou působit jako androgeny (anti-estrogeny)



# Organocíny



Stabilizátory plastů

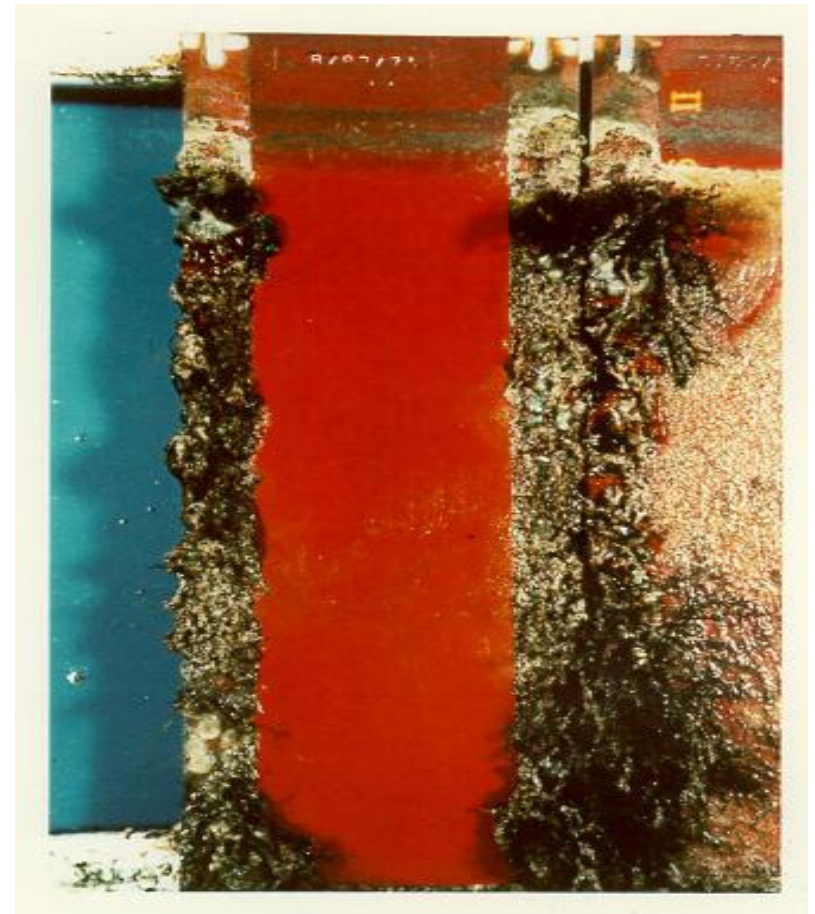
Biocidy: Fungicidy

Insekticidy

Bactericidy

Nátěry proti zarůstání a  
nánosům (Anti-fouling paints)

TBT = tributylcín



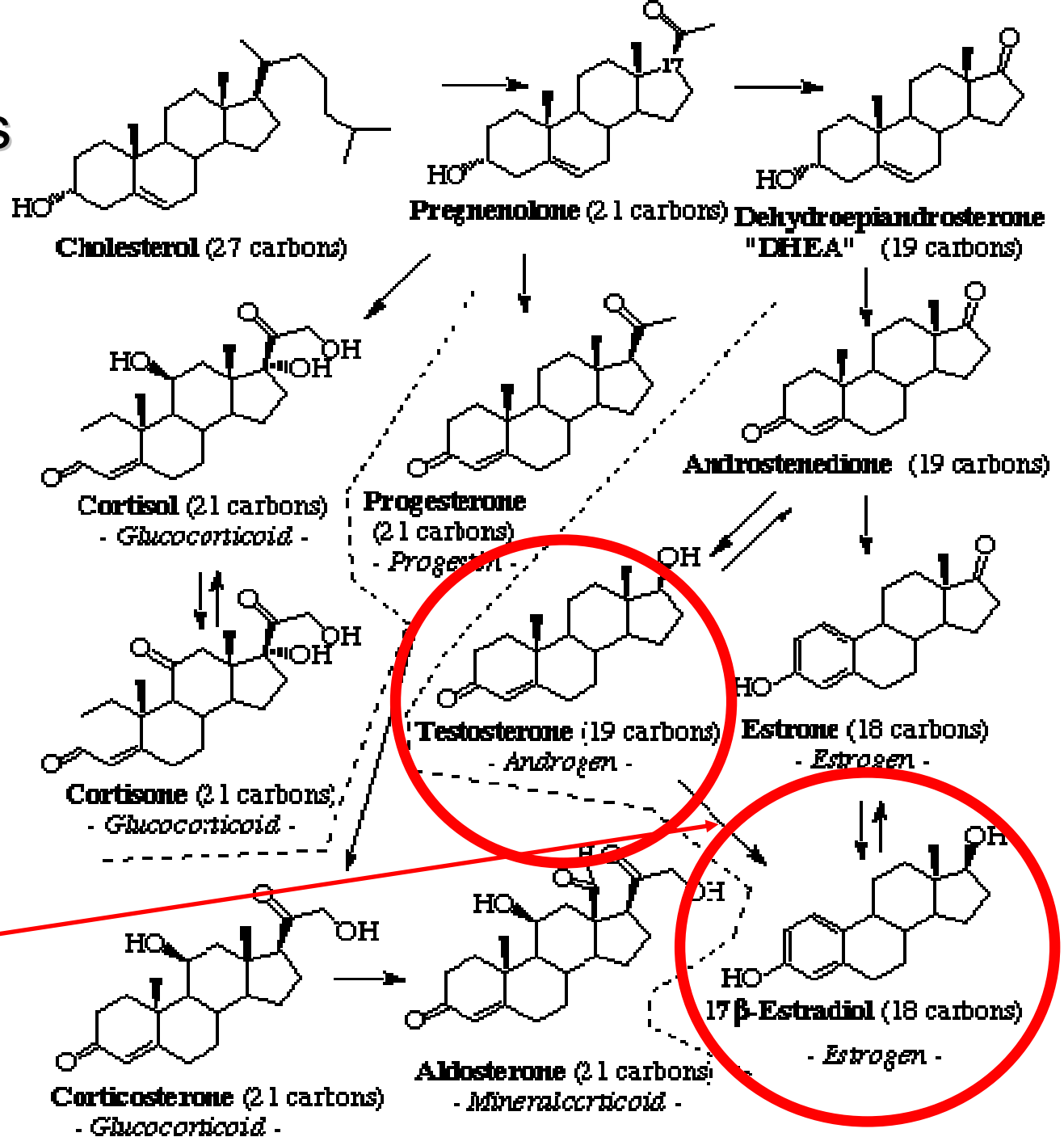
Pomalá biodegradace

Akumulace ve vodě a sedimentu

Bioakumulace

Image by M & T Chemicals  
Inc., Woodbridge, NJ.

# Metabolismus steroidních hormonů

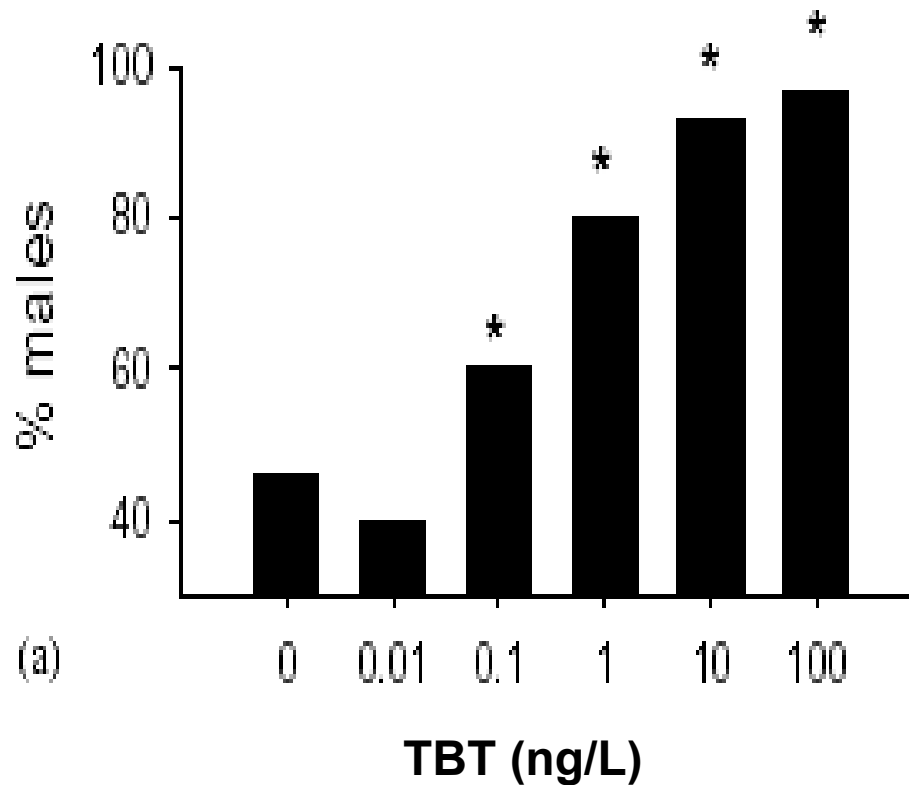


TBT



P450 aromatase

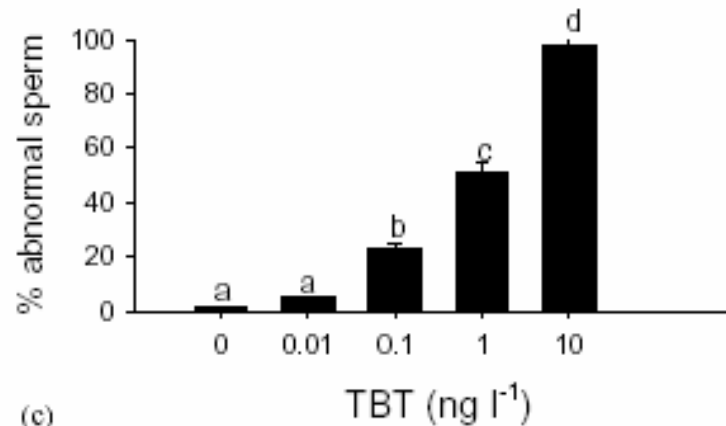
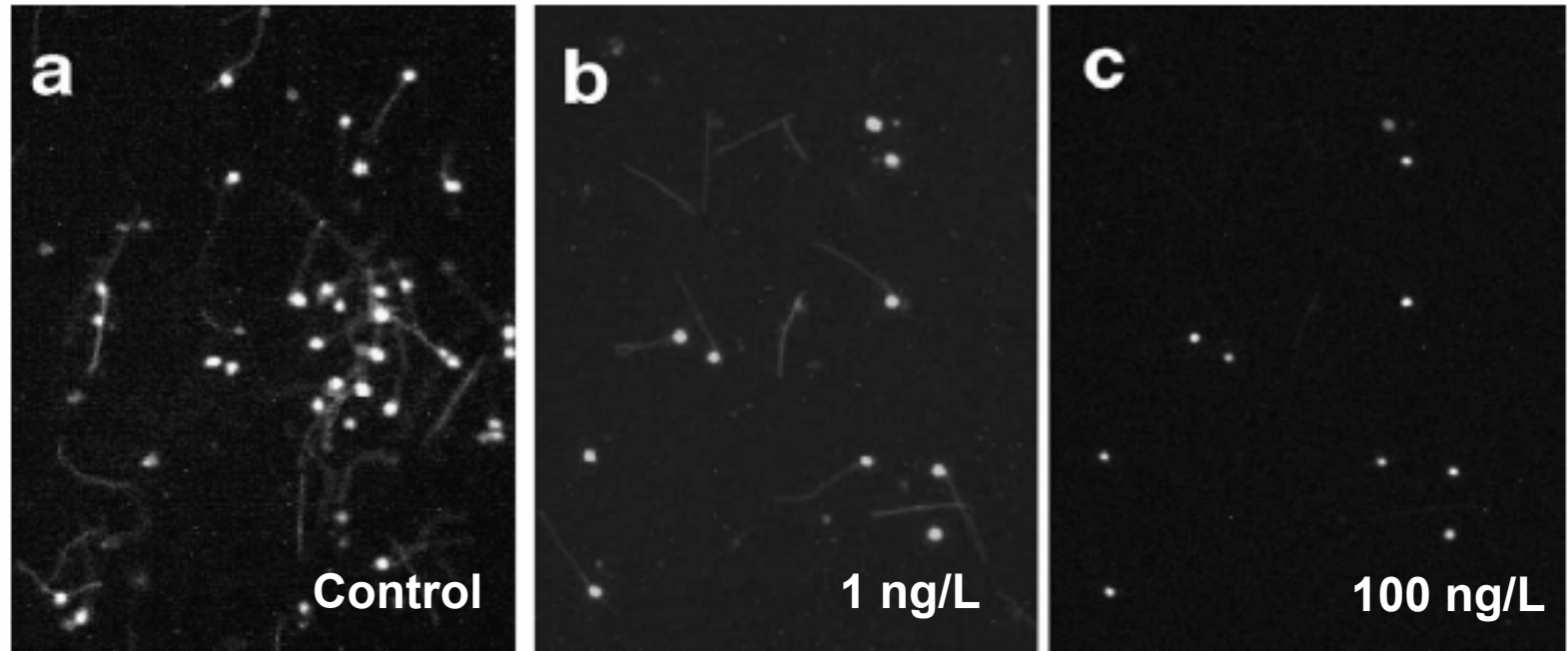
# TBT způsobuje maskulinizaci ryb



Danio pruhoané  
(*Danio rerio*)

Ryby exponované TBT od vykolení po 70 dní

# Účinky TBT u *Danio rerio*





# Endokrinní disrupce u dravých ptáků

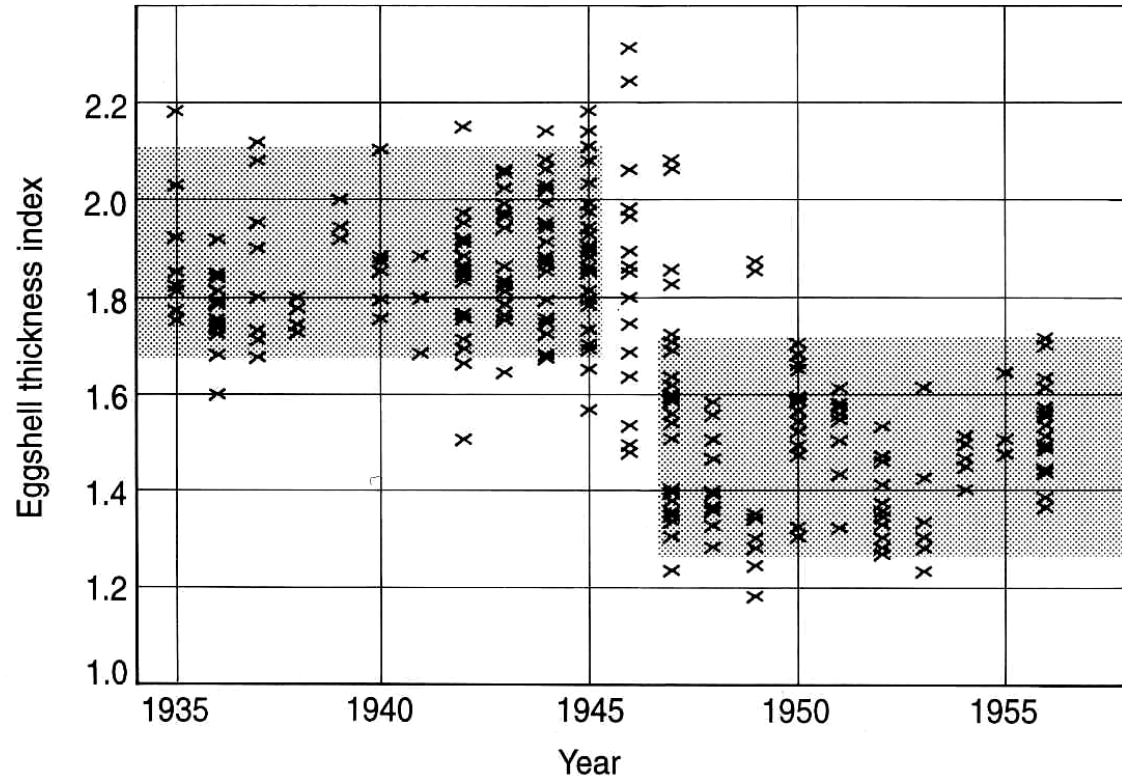
## DDT a ztenčování skořápek v dravých (rybožravých) ptácích

- DDT bylo hojně používáno přes 30 let
- Biokoncentruje se v potravním řetězci
- V dravých ptácích způsobilo ztenčování skořápek
- To způsobilo, že se mnoho vajíček rozbilo ještě před vylíhnutím
- Populace některých dravých ptáků dramaticky poklesly
- Po zákazu DDT od té doby vzrostly

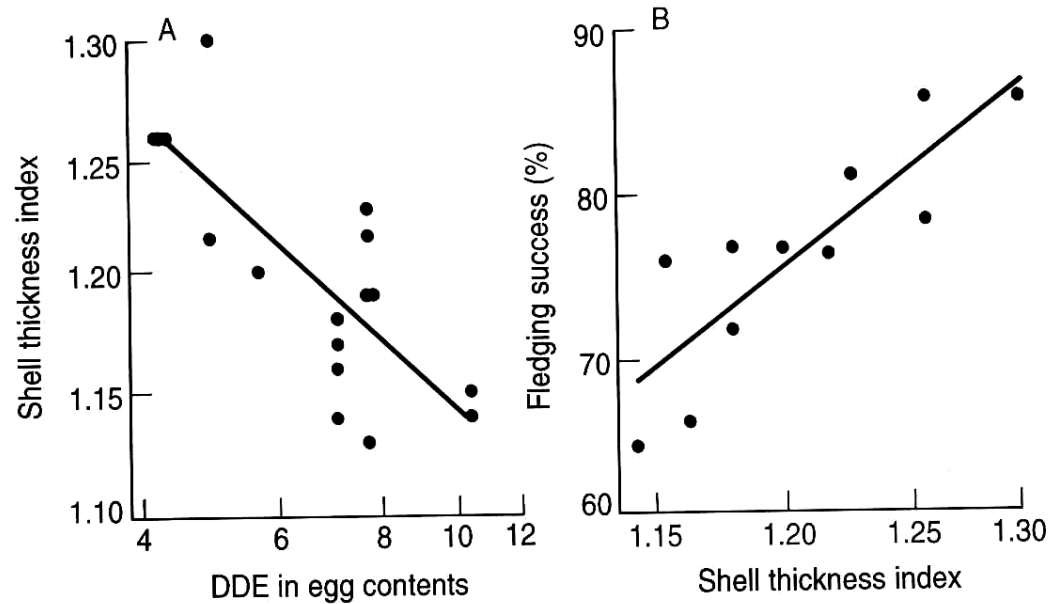
# Přírodní populace: Dravci a DDT



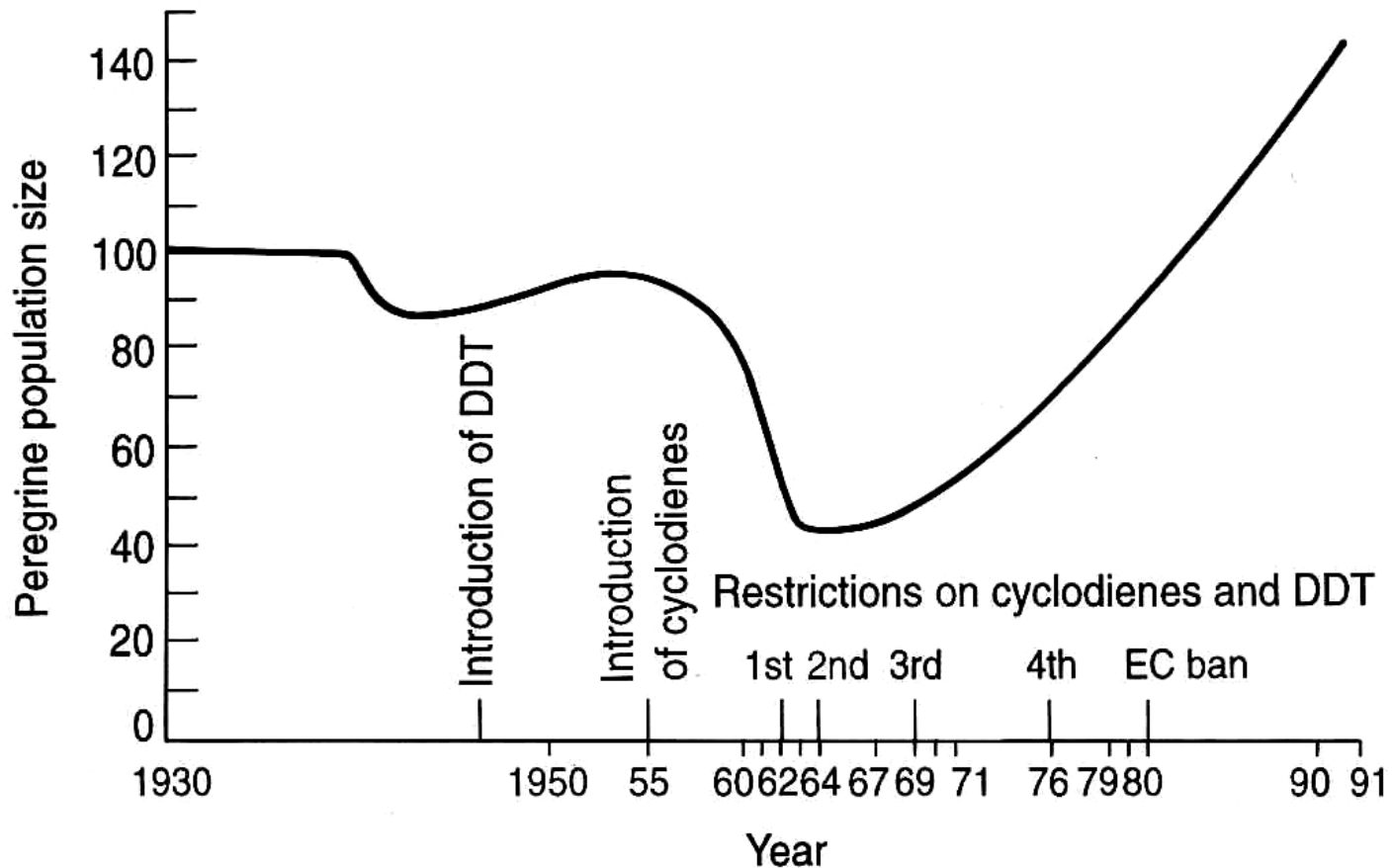
# Síla skořápek u sokolů stěhovavých ve Velké Británii



# Korelace mezi DDE a pevností skořápek u krahujců



# Populace sokolovitých ptáků ve Velké Británii



# Narušení endokrinního systému obojživelníků

U obojživelníků působí ED's na několika úrovních:

- v embryonálním a larválním období
- při metamorfóze
- v období diferenciacce gonád
- v období sekundární pohlavní diferenciacce a v dospělosti (narušením fyziologického chování)

Obojživelníci mají vyšší citlivost k znečištění prostředí (transdermální přenos)



# Endokrinní disrupce u obojživelníků

## Ovlivnění procesu metamorfózy

Následkem předčasné metamorfózy vznikají **extrémně malí jedinci**, neschopní reagovat na změny přírodních podmínek, s omezenou možností žít se větší potravou a s nízkými energetickými rezervami.

Možný abnormální vývoj končetin - výskyt malformací pánevních končetin.

## Ovlivnění sexuálního vývoje

Některé ED's ovlivňují regulační systém pohlavních steroidů. Pokud takové ED's působí na populaci larev v období vývoje gonád, dochází ke **změně poměru pohlaví**.

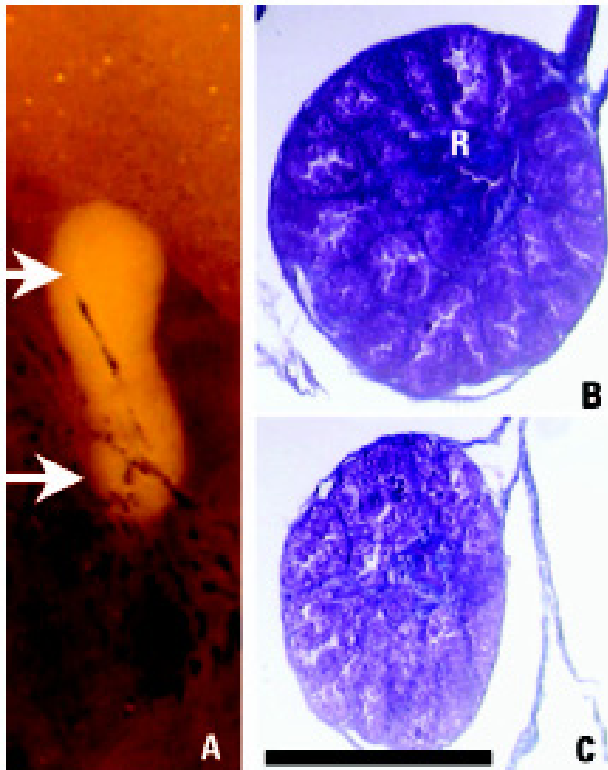
Vlivem ED's dochází k poruchám vývoje gonád – mění se poměr počtu samců a samic a také se objevuje intersex – tzn. současná přítomnost ovarií i testes u jednoho jedince

Ovlivnění druhotných pohlavních znaků - velikost svalů *m. dilatator laryngis*, jehož u samců je tento sval vyvinut mohutněji. Při působení xenobiotik s androgenními účinky se *m. dilatator laryngis* zvětšuje.

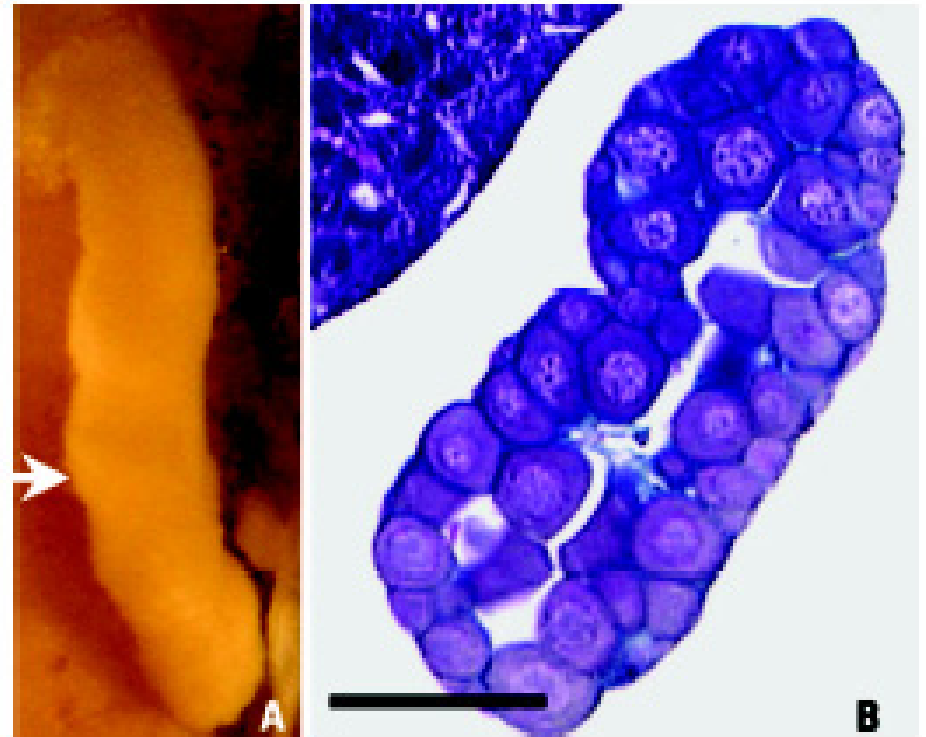


Michel Cusson

# *Rana pipiens* (skokan levhartí)



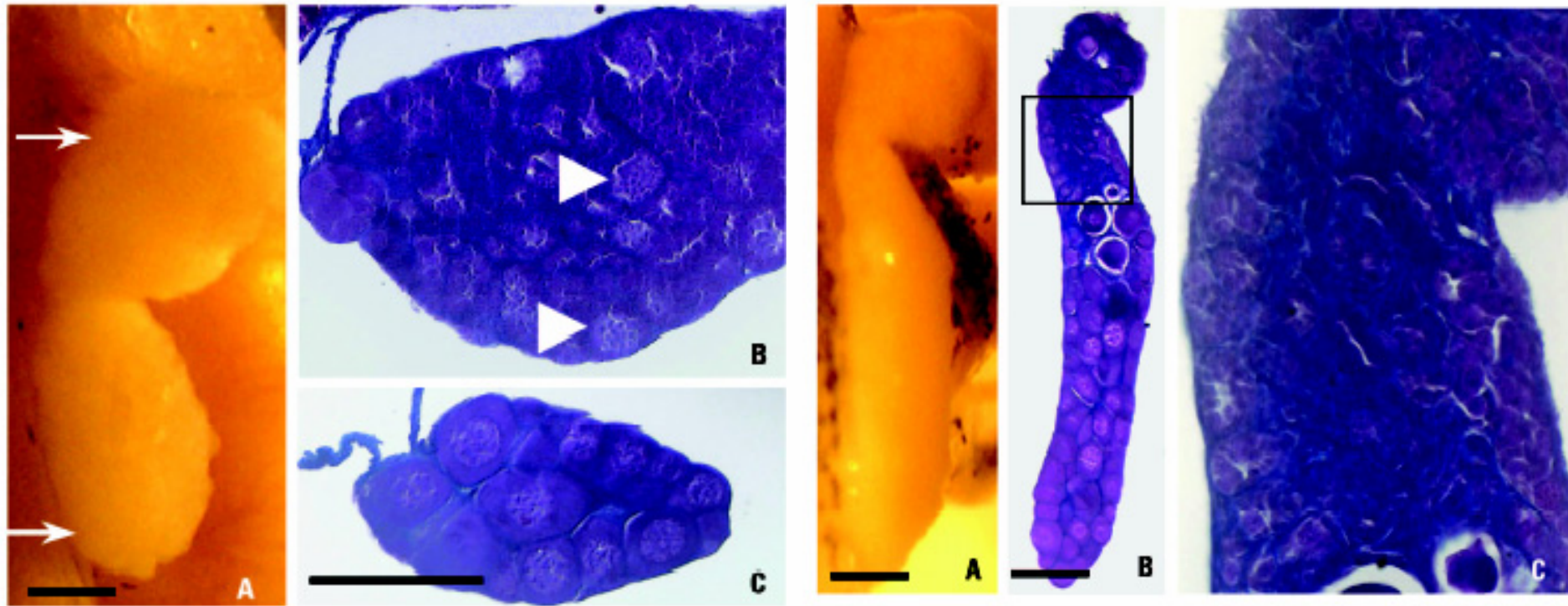
Samec



Samice

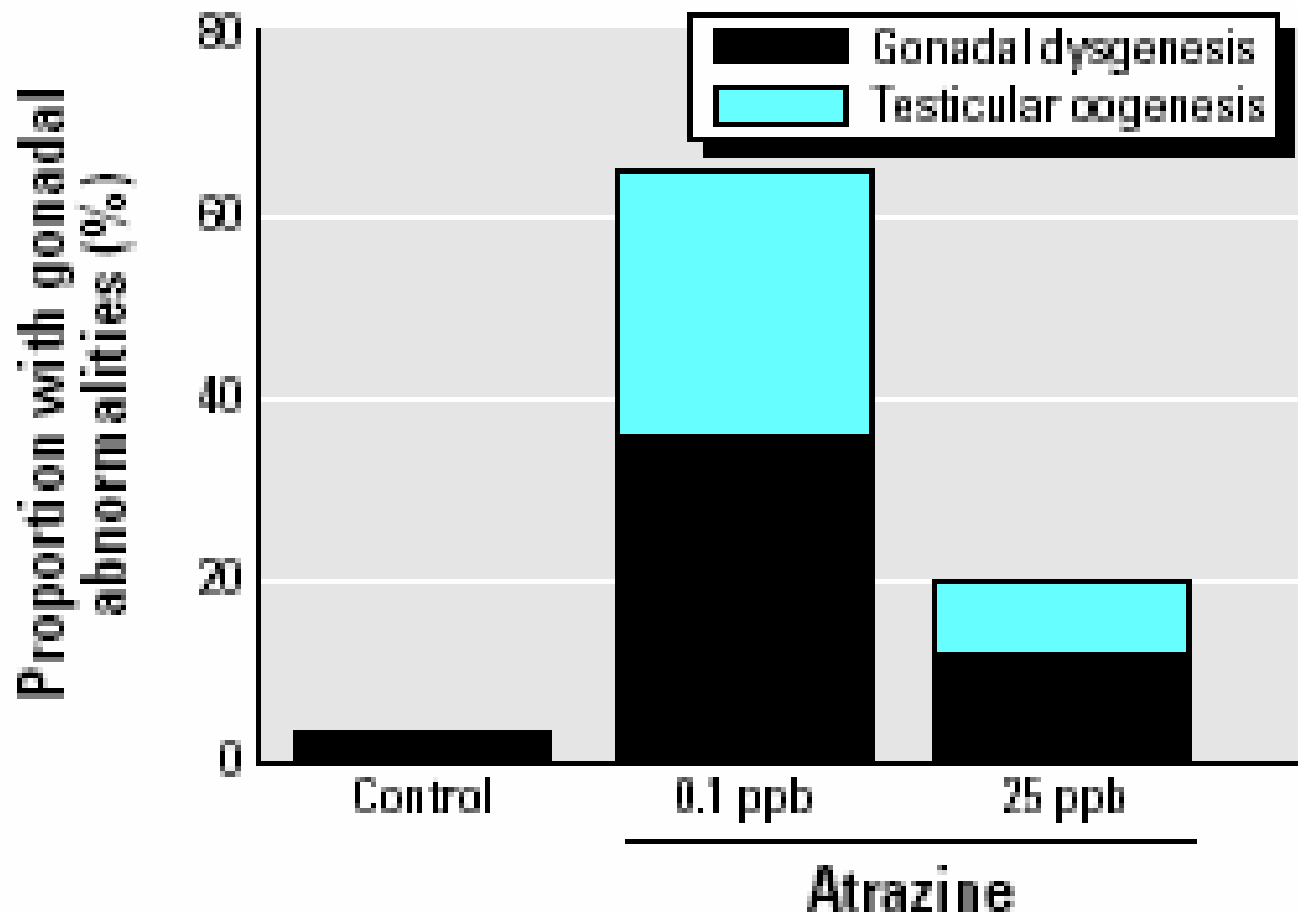


# Expozice atrazinem způsobuje hermafroditismus u samic žab



0.1 ppb atrazin (30 krát méně než US limit na pitnou vodu a 2000 krát méně než standard pro krátkodobou lidskou expozici)

# Proportion of gonadal abnormalities in male frogs treated with atrazine



# Projevy ED u bezobratlých:

Narušení reprodukce, rodivosti (fekundita)

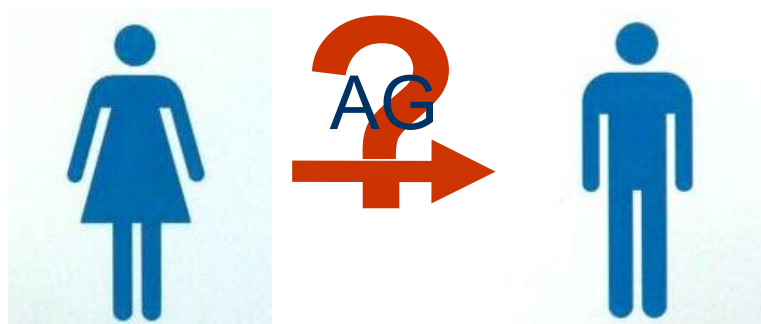
Poruchy růstu, sexuálního dozrání (maturace)

Zvětšení/zmenšení pohlavních žláz

Narušení sexuálního dimorfismu, Intersex, Imposex,

další procesy řízené hormony: pigmentace,

regenerace končetin, diapauza



# Imposex



- Zkratka pro „superimposed sex“:  
dodatečná tvorba samčích pohlavních znaků v samicích gonochoristických předožábřých plžů, která vede ke sterilitě
- Je indukován působením přírodních i syntetických androgenů
- Byl pozorován u více než 160 druhů na světě

# Intersex

- Změna nebo nahrazení samičích pohlavních znaků u samic samčími znaky
- Postupná přeměna morfologie samičích pohlavních znaků k morfologické struktuře samčích znaků
- Je hodnocen jako Intersexový Index (ISI) = průměrná hodnota všech stupňů intersexu ve vzorku

# Projevy intersexu u koryšů

Blešivec potoční  
(*Gammarus fossarum*)

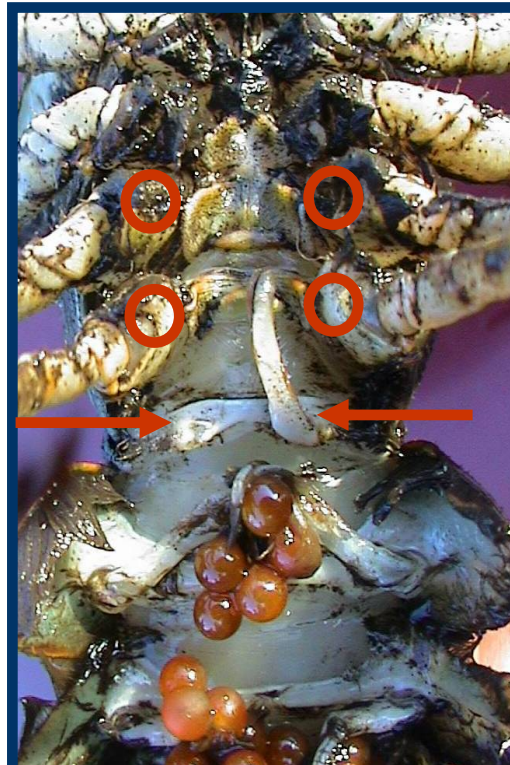


Intersex u přírodní populace  
raka bahenního (*Pontastacus  
leptodactylus*)

**Ostrava-Karviná**

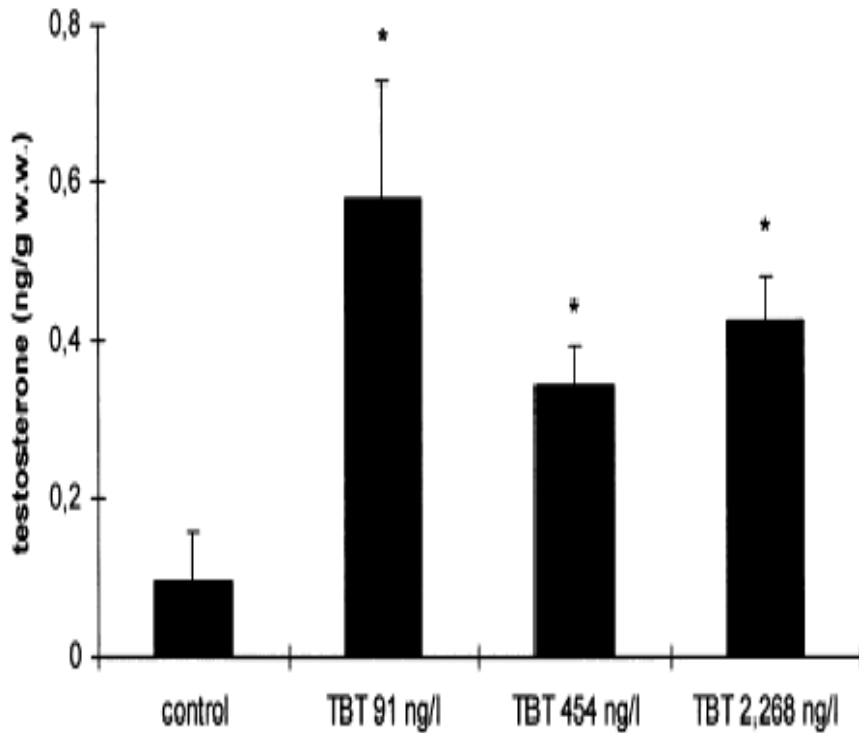
- **Zatopené poklesové plochy**
- **Reflotace**

- **Chráněný druh**

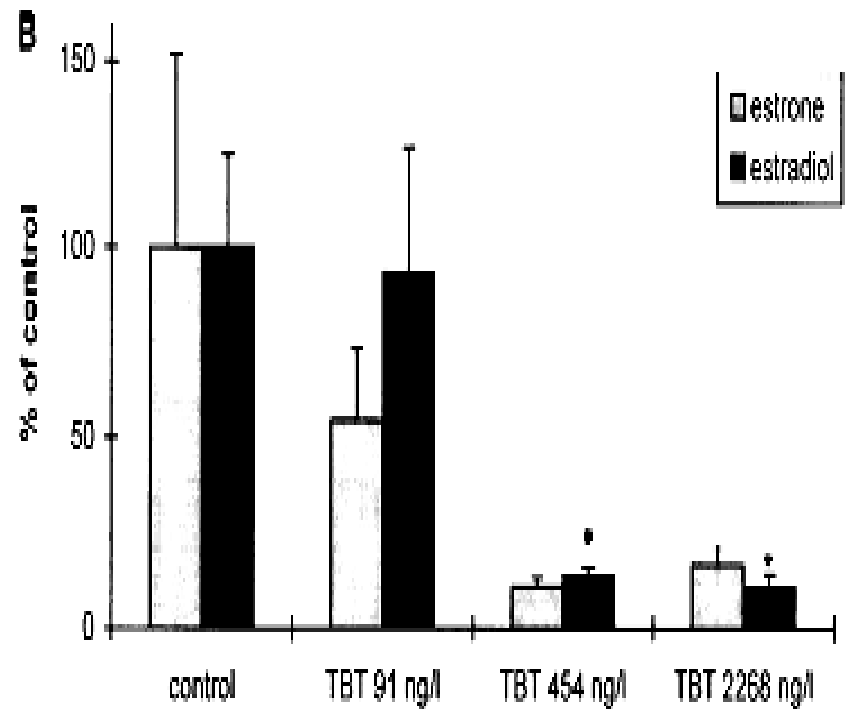


# TBT narušuje hormonální rovnováhu u měkkýšů

*Velká kobercová škeble (Ruditapes decussatus)*

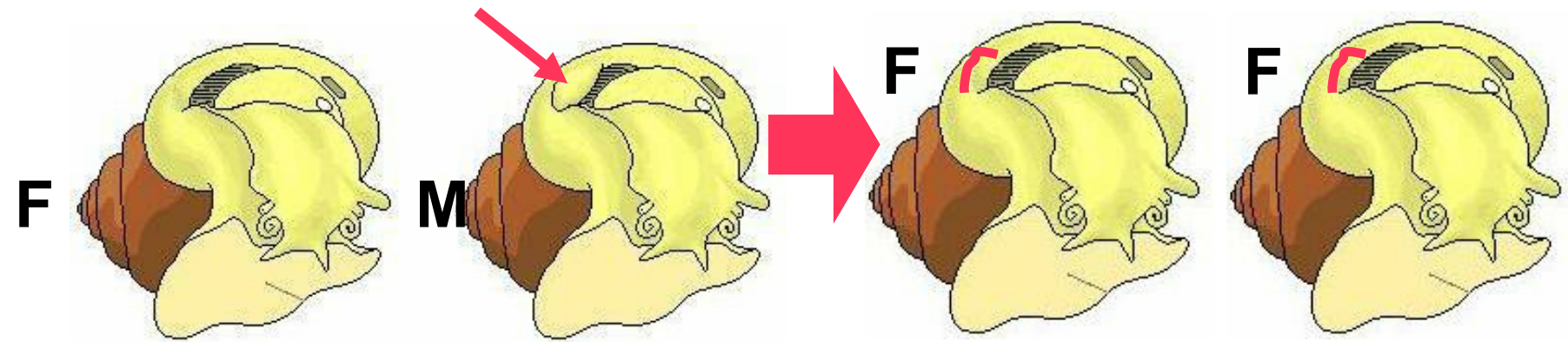


Hladina testosteronu



Hladina estrogenů

# IMPOSEX u předožábřých plžů



Nepřímý xeno-androgenní efekt organocínů  
(persistentní, používány na nátěry lodí)

- Tvorba penisu a chámovodu u samic
- Maskulinizace samic
- Efekt chronické expozice biocidu TBT u necílových organismů

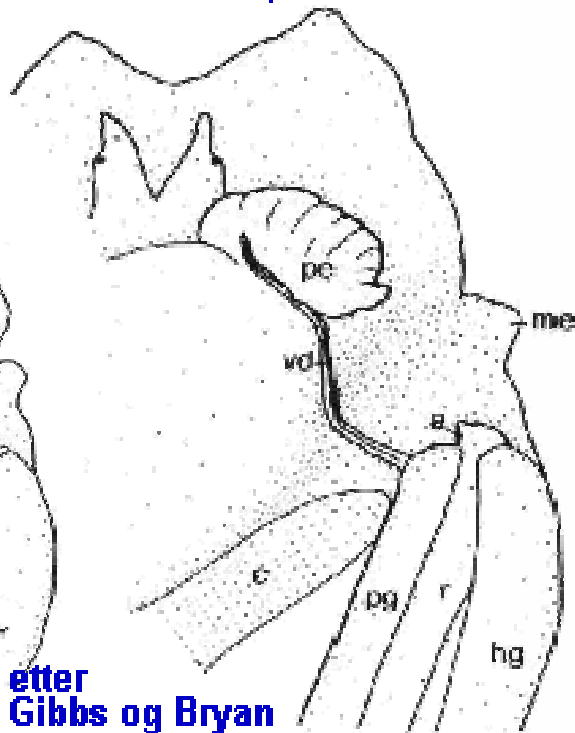
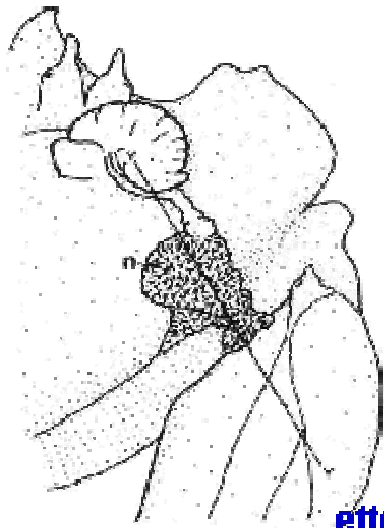
(EC50=0.72 $\mu$ g TPhT/kg u *P. antipodarum*)

**Důsledek: lokální vymizení populací měkkýšů**

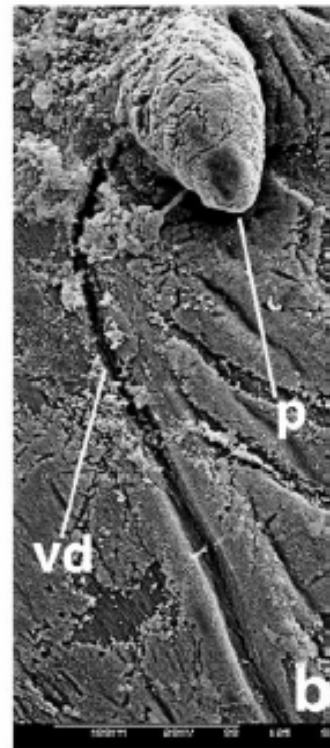
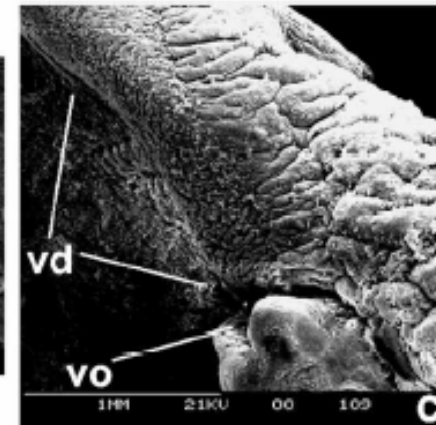
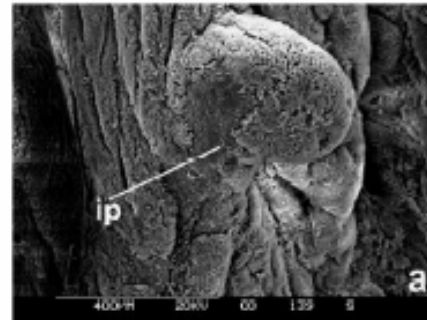
# Morphologie imposex u šneků

**Imposex**  
– hunn sneglen  
*Nucella lapillus*  
med penis

**Normal penis**



etter  
Gibbs og Bryan





# **Širší souvislosti kontaminace organocíny ve vodním prostředí**

***Kolaps populace měkkýšů***



***Snížení spásání řas a makrofyt***



***Velký rozvoj populací vodních rostlin,  
zarůstání vodních toků***



***Pokles populací ryb***

**Takto je dramaticky ovlivněn celý  
akvatický ekosystém**

# Shrnutí

- Endokrinní disruptory jsou rozšířeny v prostředí a zahrnují přírodní i antropogenní látky
- Mají různou chemickou strukturu a působí na velmi nízkých koncentracích – obtížně chemicky stanovitelné
- Mohou mít závažné důsledky pro volně žijící organismy, neboť přímo narušují reprodukci a tím i „evoluční kondici“
- Biologické testy a receptory hrají významnou roli v detekci, charakterizaci potenciálního vlivu endokrinních disruptorů, a hodnocení jejich odstraňování v čistírenských procesech, což je velmi aktuální problematika