

Lew w klatce, czyli substancje zaburzające funkcjonowanie układu hormonalnego (ED)

W 2002 r. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) zdefiniowała substancję zaburzającą funkcjonowanie układu hormonalnego jako substancję lub mieszaninę, która zmienia funkcjonowanie tego układu i wywołuje tym samym efekty szkodliwe dla zdrowia w nienaruszonym organizmie, u jego potomstwa lub w jego (sub)populacjach.



dr Kamil Jurowski
toksykolog, specjalista ds.
oceny bezpieczeństwa

Przyjmuje się, że substancje zaburzające funkcjonowanie układu hormonalnego (ang. endocrine disruptors, ED) stanowią substancje, które mają wpływ na działanie układu hormonalnego ludzi (i zwierząt) i spełniają jednocześnie trzy warunki:

1. wykazują działanie hormonalne,
2. wywołują efekty szkodliwe,
3. między tym działaniem i efektami istnieje związek przyczynowo-skutkowy.

W ocenie bezpieczeństwa pod kątem toksykologicznym istnieje wiele aktów prawnych Unii Europejskiej, w których można zastosować strategię opartą na zagrożeniu, z kolei w innych przypadkach przyjmuje się strategię bazującą na ryzyku. W celu wyjaśnienia różnicy pomiędzy tymi dwiema strategiami można przywołać analogię ze świata zwierząt – lew z natury stanowi zagrożenie, jednak bezpiecznie zamknięty w klatce w zoo nie stwarza ryzyka, ponieważ nie dochodzi do narażenia. Przykładowo, przepisy UE dotyczące środków ochrony roślin i produktów biobójczych stanowią, że nie zatwierdza się substancji czynnych, które zaburzają funkcjonowanie układu hormonalnego, chyba że narażenie (w przypadku środków ochrony roślin) lub ryzyko (w przypadku środków biobójczych) jest nieistotne.

Podstawowe definicje i terminy

WHO, prowadząc Międzynarodowy Program Bezpieczeństwa Chemicznego „Globalna ocena substancji zaburzających funkcjonowanie układu hormonalnego z punktu widzenia najnowszej wiedzy naukowej” (2002, WHO/PCS/EDC/02.2), przyjęła definicję substancji zaburzającej funkcjonowanie układu hormonalnego (ang. endocrine disruptors, ED) jako substancja lub mieszanina egzogenna, która zmienia funkcjonowanie układu hormonalnego i w konsekwencji wywołuje efekty szkodliwe dla zdrowia w nienaruszonym organizmie, u jego potomstwa lub w jego (sub)populacjach. Można więc uznać, że ED stanowią substancje, które mają wpływ na działanie układu hormonalnego ludzi (i zwierząt) i spełniają jednocześnie trzy warunki:

- wykazują działanie hormonalne,
- wywołują efekty szkodliwe,
- między tym działaniem i efektami istnieje związek przyczynowo-skutkowy.

Warto zwrócić uwagę, że w typowych podejściach w ocenie ryzyka substancji chemicznych ustala się, czy wystąpił efekt szkodliwy (tzw. punkty końcowe). W przypadku oceny ED dodatkowym elementem jest uwzględnienie sposobu, w jaki substancja chemiczna wywołuje określone skutki, tzw. efekt działania.

Bardzo ważną kwestią jest termin „działanie na układ hormonalny”, które należy rozumieć jako swoistą zdolność substancji do oddziaływania co najmniej na jeden komponent układu hormonalnego lub zakłócania jego funkcjonowania, co nie musi prowadzić do wystąpienia efektu szkodliwego.

Z kolei jako efekt szkodliwy należy rozumieć zmiany w morfologii, fizjologii, wzroście, rozwoju, rozrodczości lub długości życia organizmu, systemu lub (sub)populacji, która powoduje upośledzenie zdolności funkcjonalnych, zdolności do kompensacji dodatkowego stresu lub wzrost podatności na działanie innych czynników.

Jeśli chodzi o ustalenie związku przyczynowego, niezbędna jest wiarygodna podstawa dowodowa, potwierdzająca istotnie biologicznie związek przyczynowy pomiędzy efektami szkodliwymi obserwowanymi w badaniach nad nienaruszonym organizmem a działaniem na układ hormonalny.

Wytyczne dotyczące identyfikacji substancji zaburzających funkcjonowanie układu hormonalnego w kontekście rozporządzeń UE 528/2012 i WE 1107/2009

Należy podkreślić, że UE ma jedną z najsurowszych na świecie strategii oceny środków ochrony roślin oraz produktów biobójczych. Aby pomóc w wypełnianiu obowiązków wynikających z rozporządzenia w sprawie produktów biobójczych (ang. BPR – Biocidal Products Regulation) – UE 528/2012 oraz rozporządzenia w sprawie środków ochrony roślin (ang. PPPR – Plant Protection Products Regulation) – WE 1107/2009, zostały opracowane odpowiednie wytyczne, dotyczące identyfikacji substancji zaburzających funkcjonowanie układu hormonalnego. Wspomniane wytyczne zostały opracowane jako przewodnik (Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC) No 1107/2009), który został wydany 7 czerwca 2018 r. W poradniku opisano, w jaki sposób zebrać, ocenić i rozważyć wszystkie istotne informacje do oceny, przeprowadzić analizę sposobu działania (ang. MoA – mode of action) i zastosować podejście oparte na ciężarze dowodu (ang. WoE – weight of evidence) w celu ustalenia, czy spełnione są kryteria ED. Warto zwrócić uwagę, że wytyczne zostały poddane kilku konsultacjom, które podsumowano w sprawozdaniu technicznym (ECHA i EFSA, 2018). Konsultowano go dwukrotnie z grupą konsultacyjną ad hoc ekspertów z państw członkowskich oraz z zainteresowanymi stronami (kwiecień – maj 2017 r. oraz lipiec – sierpień 2017 r.). Przeprowadzono ogólne konsultacje publiczne (od grudnia 2017 r. do stycznia 2018 r.). Podczas przeglądu wytycznych po przeprowadzeniu konsultacji rozpatrzono ogólne informacje zwrotne i stan wiedzy naukowej oraz uznano, że dokument ten w przyszłości może wyma-

gać aktualizacji, gdy dostępna będzie odpowiednia wiedza naukowa i na podstawie doświadczenia nabytego przy stosowaniu niniejszego poradnika. Poradnik zawiera wiele istotnych informacji, z których najważniejsze to:

- spis stosowanych akronimów oraz słownik podstawowych terminów związanych z ED;
- wstęp uwzględniający cel, uzasadnienie i opis poradnika;
- strategię, jakie należy stosować do oceny, czy dana substancja spełnia kryteria ED;
- źródła informacji do identyfikacji ED;
- zalecenia dla wnioskodawców i osób oceniających;
- uwagi dotyczące rozważań na temat, jak oceniać potencjał zaburzenia pracy tarczycy u ludzi;
- zalecenia dotyczące projektowania, wykonania i oceny technicznej badań hormonalnych;
- wymagania dotyczące informacji dla substancji aktywnych w odniesieniu do regulacji związanych z produktami biobójczymi oraz produktami ochrony roślin, które mogą potencjalnie zapewniać informacje na temat ED;
- bazy danych, oprogramowania oraz inne źródła literaturowe;
- formatka arkusza Excel do raportowania dostępnych informacji istotnych do oceny ED.

Podsumowanie

Nie ulega wątpliwości, że na terenie krajów UE panują jedne z najsurowszych na świecie wytyczne dotyczące strategii oceny substancji zaburzających funkcjonowanie układu hormonalnego. Obowiązujący poradnik, wydany 7 czerwca 2018 r., zawiera wiele istotnych i przydatnych informacji zarówno dla wnioskodawców, jak i osób oceniających.

Z toksykologicznego punktu widzenia jest to bardzo wartościowy dokument, który w relatywnie prosty sposób przedstawia aktualnie strategię i obowiązujące wytyczne dotyczące ED. Należy jednak zwrócić uwagę, że przygotowanie raportu z przeprowadzonej oceny danej substancji jest zadaniem wymagającym wiedzy interdyscyplinarnej z zakresu głównie toksykologii człowieka, endokrynologii, biochemii, oraz ekotoksykologii. Warto również zwrócić uwagę na praktyczność zawartych wytycznych – wymagane są bardzo szczegółowe dane, a ich znalezienie w literaturze jest często trudne lub wręcz niemożliwe. Z uwagi na to, że wymogi dotyczące identyfikacji substancji jako ED zostały wprowadzone niedawno, trudno jest znaleźć eksperta kompetentnego w tym zakresie. ■