

# Czy substancje zaburzające gospodarkę hormonalną stanowią szczególną grupę chemikaliów?

**4 KONGRES ŚWIATA PRZEMYSŁU KOSMETYCZNEGO**  
**Sopot, 2013**

Dorota Wiaderna  
Biuro do spraw Substancji Chemicznych



## CO DETERMINUJE STRUTURALNĄ I FUNKCJONALNĄ ZŁOŻONOŚĆ UKŁADU HORMONALNEGO?

Elementy  
zlokalizowane  
w całym organizmie

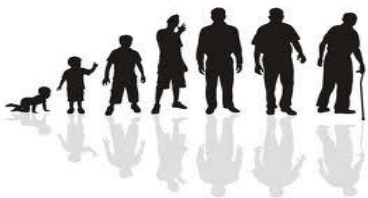


Kontrola wszystkich  
funkcji organizmu.....

Table 1. Basic Functions of Hormones

Regulation of cellular metabolism
Mediates inflammatory/healing response
Anabolic regeneration of tissues
Mental and intellectual functions
Analgesia

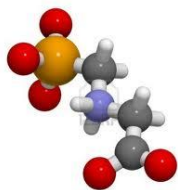
....na wszystkich  
etapach rozwoju



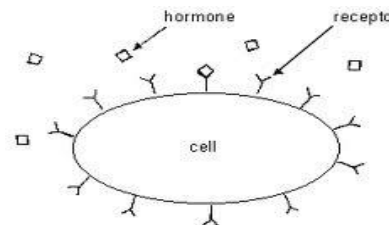
Określenie  
– życie pro



Zróżnicowana  
budowa chemiczna



Skomplikowany  
mechanizm  
działania



## PRZYCZYNY ZAINTERESOWANIA SUBSTANCJAMI EGZOGENNYMI ZABURZAJĄCYMI FUNKCJONOWANIE UKŁADU HORMONALNEGO: [www.chemikalia.gov.pl](http://www.chemikalia.gov.pl)

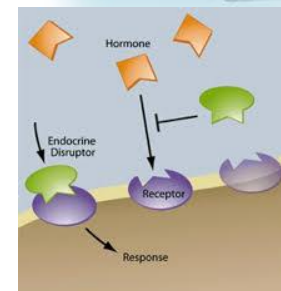
- 1) występowanie szkodliwych efektów związanych z zaburzeniami układu dokrewnego u dziko żyjących zwierząt lądowych i wodnych;
- 2) wzrost zapadalności ludzi na choroby, w których etiologii zaburzenia układu dokrewnego mogą odgrywać wiodącą rolę
- 3) obserwacje zaburzeń hormonalnych u zwierząt doświadczalnych (narażenie zwierząt na substancje występujące w środowisku)



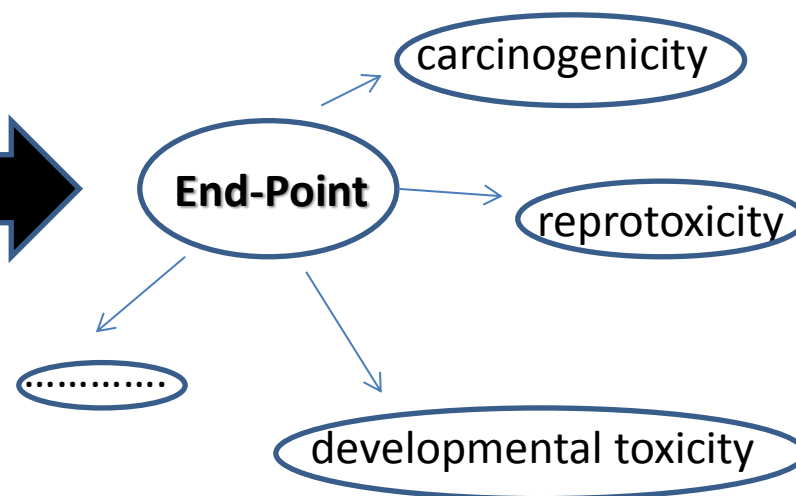
## DZIAŁANIE SUBSTANCJI ZABURZAJĄCYCH GOSPODARKĘ HORMONALNĄ

Zaburzenia syntezy, transportu, metabolizmu i wydzielania hormonów,  
Działanie agonistyczne,  
Działanie antagonistyczne.

Działanie substancji zaburzających gospodarkę hormonalną  
**NIE JEST** działaniem typu end-point !



**Endocrine mode of action**





## DEFINICJA SUBSTANCJI ZABURZAJĄCEJ GOSPODARKĘ HORMONALNĄ

Substancja zaburzająca gospodarkę hormonalną (edocrine disruptor – ED) to egzogenna substancja lub mieszanina substancji, która wywołuje zmianę w funkcjonowaniu układu hormonalnego, w następstwie czego powoduje niekorzystne skutki zdrowotne w nieuszkodzonym organizmie, u jego potomstwa, lub w populacjach (WHO, 2002).

Skutek  
niekorzystny

+

Układ hormonalny

=

Działanie ED



zmiany w morfologii, fizjologii, rozwoju, funkcjach rozrodczych czy długości życia organizmu (populacji), których wynikiem może być upośledzenie wydolności czynnościowej, osłabienie zdolności do kompensowania stresu, zwiększona podatność na działanie Innych czynników.

## KONSEKWENCJE WYNIKAJĄCE Z DEFINICJI ED

Definicja odnosi się do skutków obserwowanych u ludzi oraz skutków środowiskowych

Endokryne podłoże obserwowanych skutków – wpływ na czynności wydzielnicze gruczołów – działanie w wielu miejscach organizmu

Wpływ na potomstwo, populację – działanie niezależne od wieku

Podstawa dla opracowania kryteriów identyfikacji ED - udowodniony związek pomiędzy niekorzystnym skutkiem i hormonalną zmianą, która jest za ten skutek odpowiedzialna.



## KLASYFIKACJA SUBSTANCJI ZABURZAJĄCYCH GOSPODARKĘ HORMONALNĄ

### Propozycja:

**KLASA:** substancje zaburzające gospodarkę hormonalną

Kategoria 1: substancje zaburzające gospodarkę hormonalną o udowodnionym działaniu

- Substancje, co do których istnieją wiarygodne dowody na to, że niekorzystny wpływ na zdrowie ludzi lub zwierząt żyjących w środowisku naturalnym ma podłoże hormonalne, lub
- Substancje, co do których istnieją wiarygodne wyniki badań doświadczalnych wskazujące na to, że obserwowane niekorzystne działanie ma podłoże endokryne.

Kategoria 2: substancje podejrzewane o właściwości zaburzające gospodarkę hormonalną

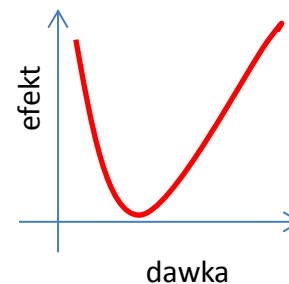
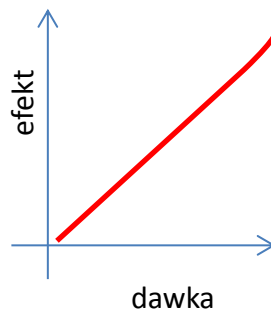
- Substancje, co do których podejrzewa się, że efekty niekorzystne obserwowane u ludzi lub zwierząt żyjących w środowisku naturalnym mają podłoże hormonalne, lub
- Substancje, co do których istnieją wyniki badań doświadczalnych na zwierzętach, wskazujące na to, że obserwowane niekorzystne skutki mają podłoże endokryne, ale istnieją „słabe punkty” w projekcie doświadczenia lub w sposobie jego prowadzenia, co obniża jakość opracowanych wniosków.

**Skutek endokrynnny jako wtórny efekt działania substancji nie jest podstawą do klasyfikacji tej substancji jako zaburzającej układ hormonalny!**

## KIEDY MNIEJ ZNACZY WIĘCEJ...

Mała dawka – duży efekt - EDs wywołują skutek w dawkach niskich raczej niż wyższych

Nieliniowa zależność dawka-odpowiedź (Non-Monotonic Dose Response Relationship) - działanie udowodnione czy nie?



Działanie progowe czy bezprogowe?

Próg:

Biologiczny – dawka, poniżej której organizm nie odczuwa skutków szkodliwego działania

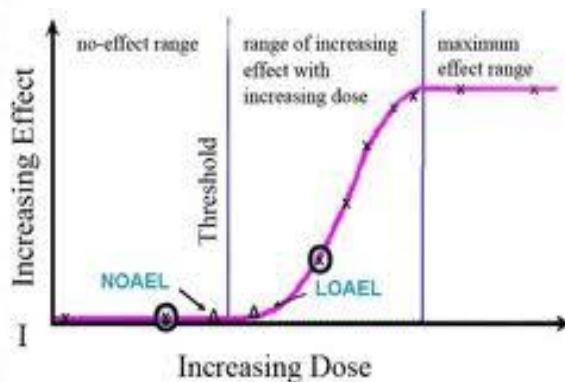
Eksperymentalny – dawka, poniżej której nie obserwuje się skutków

Matematyczny – dawka, poniżej której odpowiedź organizmu = 0, a powyżej >0

(teoretyczny, absolutny, praktyczny,.....)



**Podejście progowe** – możliwe jest wyznaczenie progu działania (np. NOAEL) w badaniach eksperymentalnych i po uwzględnieniu odpowiednich współczynników – określenie akceptowanego poziomu narażenia.



**Podejście bezprogowe** – nie można wyznaczyć progu działania, każde narażenie stwarza ryzyko wystąpienia niekorzystnych skutków.

Czy jest możliwe wyznaczenie progu działania dla ED? – Problem wciąż nierozwiązany

## Argumenty „ZA” podejściem bezprogowym

1. Brak możliwości oceny działania substancji w różnych dawkach (NMDR),
2. Brak możliwości wyznaczenia bezpiecznego poziomu dla płodu (krytyczny okres rozwoju)/niewykształcony mechanizm homeostatyczny,
3. Hormony działają w małych dawkach – dodatkowe narażenie na substancję egzogenną o podobnym działaniu wywołuje skutek niekorzystny,
4. Brak możliwości oceny łącznego narażenia na różne ED obecne w środowisku (i nie tylko).

## Argumenty „ZA” podejściem progowym

1. Brak przekonujących dowodów na to, że NMDR można łączyć z działaniem szkodliwym,
2. Mechanizmy homeostyczne matki odpowiadają za ochronę płodu,
3. Poziom hormonów jest zmienny – dodatek substancji z zewnątrz może mieścić się w ramach normalnych wahań poziomu hormonów,
4. Niewiadome łączone z oceną działania ED nie są większe niż w odniesieniu do działania nie-ED,

## SUBSTANCJE ED W KONTEKŚCIE ROZPORZĄDZENIA REACH.

Rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 18 grudnia 2006 r. w sprawie rejestracji, oceny, udzielania zezwoleń i stosowanych ograniczeń w zakresie chemikaliów (REACH)

### TYTUŁ VII PROCEDURA ZEZWOLEŃ

#### Artykuł 57

Substancje podlegające włączeniu do załącznika XIV

Następujące substancje mogą zostać włączone do załącznika XIV zgodnie z procedurą ustanowioną w art. 58:

- substancje spełniające kryteria klasyfikacji jako rakotwórcze kategorii 1 lub 2 zgodnie z dyrektywą 67/548/EWG;
- substancje spełniające kryteria klasyfikacji jako mutagenne kategorii 1 lub 2 zgodnie z dyrektywą 67/548/EWG;
- substancje spełniające kryteria klasyfikacji jako działające szkodliwie na rozrodczość kategorii 1 lub 2 zgodnie z dyrektywą 67/548/EWG;
- substancje trwałe, wykazujące zdolność do bioakumulacji i toksyczne zgodnie z kryteriami zawartymi w załączniku XIII do niniejszego rozporządzenia;
- substancje bardzo trwałe i wykazujące bardzo dużą zdolność do bioakumulacji, zgodnie z kryteriami zawartymi w załączniku XIII do niniejszego rozporządzenia;

Załącznik XIV – lista substancji wzbudzających szczególnie duże obawy  
(Substance of Very High Concern – SVHC)

f) **inne substancje, takie jak substancje zaburzające gospodarkę hormonalną** lub substancje o trwałych, toksycznych właściwościach wykazujące zdolność do bioakumulacji lub też substancje o bardzo trwałych właściwościach wykazujące bardzo dużą zdolność do bioakumulacji, nie spełniające kryteriów zawartych w lit. d) lub e) **w odniesieniu do których istnieją naukowe dowody prawdopodobnych poważnych skutków dla zdrowia ludzkiego lub dla środowiska dające powody do obaw równoważnych obawom stwarzanym przez pozostałe substancje wymienione w lit. a)–e)** i które są identyfikowane w każdym przypadku indywidualnie zgodnie z procedurą określoną w art. 59.

### **Konsekwencje wynikające z uznania ED za SVHC:**

Producent, importer lub dalszy użytkownik nie wprowadza substancji do obrotu umożliwiając jej stosowanie ani sam nie stosuje tej substancji, jeżeli substancja wymieniona jest w załączniku XIV

Zezwolenie może zostać udzielone, jeżeli można wykazać, że ryzyko związane ze stosowaniem danej substancji jest odpowiednio kontrolowane,

### **ALE powyższe nie odnosi się do:**

substancji spełniających kryteria zawarte w art. 57 lit. a), b), c) lub f), w odniesieniu do których nie jest możliwe określenie progu



## KONSEKWENCJE PRAWNE ZWIĄZANE Z REGULACJĄ ED

Rozporządzenie CLP - uwzględnienie nowej klasy zagrożeń dla zdrowia ludzi oraz środowiska substancji zaburzających gospodarkę hormonalną z podziałem na 2 kategorie.

Rozporządzenie REACH – rozszerzenie grupy substancji, o których mowa w Art. 57 REACH o substancje ED. Dalsze konsekwencje to działania zmierzające do sukcesywnego włączania ED do listy kandydackiej i rozpoczęcie procesu autoryzacji, czyli włączenia do Zał. XIV REACH.

Działy legislacji, w których znajdują się odniesienia do ED, np. dotyczące środków ochrony roślin, biocydów, kosmetyków.





## CZY SUBSTANCJE ZABURZAJĄCE GOSPODARKĘ HORMONALNĄ SĄ WYJĄTKOWE WŚRÓD CHEMIKALIÓW?

Efekt niskiej dawki nie jest typowy tylko dla ED

Większość substancji wykazuje działanie progowe

Hormonalne podłoże działania ED jest zbyt skomplikowane (różne skutki) aby stwierdzić, że ED działają w sposób bezprogowy

Zasady toksykologiczne, wątpliwości podczas oceny właściwości substancji ,dotyczą ED w takim samym stopniu jak i nie-ED

ED są obecne w środowisku, żywności, kosmetykach itd. – w każdej chwili jesteśmy narażeni na mieszaniny różnych substancji tak w przypadku ED jak i nie-ED



**DZIĘKUJĘ ZA UWAGĘ**

