

שם המכללה

# ההשפעות הרפואיות של המפיר האנדוקריני ביספנוול A והתקנות לשימוש בו בתעשייה

עבודה סמינריונית במסגרת ... לקבלת תואר ב- ...

מגישה:

תעודת זהות:

מנחה:

תאריך הגשה

## מבוא

### א. חומרים מפירים אנדוקריניים

מפירים אנדוקריניים (Endocrine-disrupting compounds; EDCs) הוגדרו לפי האגודה האמריקנית להגנת הסביבה כ- "מרכיב אקסוגני שמפריע בתהליך הסינטזה, הפרשה, העברה, מטבוליזם, יכולת קישור, או אלימנציה של הורמונים המיוצרים בגוף באופן טבעי שמשחקים תפקיד בתהליכי המאוסטאזיס, רבייה והתפתחות." היום יודע שפירים אנדוקריניים יש להם טווח פעילות מאוד רחב, הם יכולים להיקשר להרבה סוגים שונים של רצפטורים, כולל: רצפטורים גרעיניים כמו רצפטורים לאטסרוגן, אנדרוגן, פרוגסטרון, והורמוני בלוטת התריס, רצפטורים ממברנאליים להורמונים סטירואידים כמו רצפטורים לאסטרון, ורצפטורים להורמונים שאינם סטירואידים כמו רצפטורים לנוירטרסמיטורים (סירטונין, דופמין, נוראפינפרין). בנוסף, EDCs מפריעים במסלולים אנזימטיים תוך-תאיים של ביוסינטזה ו/או מטבוליזם של סטירואידים ועוד הרבה מסלולים המופלעים על ידי המערכת האנדוקרינית. כך שמבחינה פיסיוולוגית, EDCs הם מרכיבים סינתטיים או טבעיים שחשיפה אליהם יכולה להפריע בתפקוד התקין של המערכת האנדוקרינית.

הקבוצה של EDCs היא מאוד הטרוגנית, יש הרבה מרכיבים שמשמשים בהם בתעשייה שנחשבים ל- EDCs כמו חומרי הדברה וחומרים בייצור הפלסטיק. זיהוי EDCs אינו קל מכיוון שמרכיבים אלה אינם דומים מבחינת מבנה, הדימיון היחיד הקיים בין מרכיבים אלה הוא שכולם מולקולות קטנות (פחות מ- 1000 דלתון). ולכן, מאוד קשה לדעת אם החומר הוא EDCs או לא. חלק גדול מ- EDCs יש להם מבנה דומה לזה של הורמונים סטירואידים טבעיים ולכן הם יכולים להיקשר לרצפטורים של הורמונים סטירואידים ולפעול כאגוניסט או כאנטגוניסט ולהפריע לפעילות המערכת האנדוקרינית (Diamanti-Kandarakis et al., 2009)

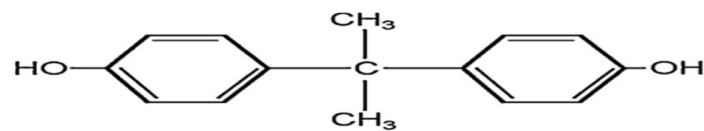
מקורות החשיפה ל- EDCs הם שונים ומגוונים. עם השנים הנאסר השימוש בחלק מ- EDCs בגלל האפקט שלהם על המערכת האנדוקרינית, ועדיין היום הרבה מהמרכיבים הלאה נבדקים ומונעים את השימוש שלהם. היו מספר מקרים בהיסטוריה של זיהום סביבתי בטוקסינים שהראו על קשר ישיר בין החשיפה לטוקסין לבין הפרעה במערכת האנדוקרינית של הרבייה הן באנשים והן בחיות בר. אומנם, רוב החשיפה ל- EDCs היא חשיפה איטית וממושכת כתוצאה מהשימוש הנרחב בהם בתעשייה, חומרים אלה יכולים להצטבר באיטיות בגוף על ידי חשיפה אליהם דרך מזון, אוויר או מים מזוהמים. האפקט של החומרים האלה נראה אחרי חשיפה ממושכת לאורך זמן. עם זאת, יש אנשים שחשופים יותר ל- EDCs ומצאים בסיכון יותר גבוה לשיבושים במערכת האנדוקרינית של הרבייה כמו אנשים שעובדים עם חומרי הדברה ועם כמיקליים שונים

חלק מ- EDCs יש להם זמן מחצית חיים ארוך מאוד, זה ייתרון גדול עבור שימוש בהם בתעשייה אבל תכונה זו היא אחת מהתכונות השליליות שלו לבני אדם וחיות בר. בגלל שמולקולות אלה הן בעלות זמן מחצית חיים ארוך ולא מפונות מהגוף במהירות הם יכולים להשתתף בתהליכים מטבוליים ולהתפרק לתוצרים אפילו יותר טוקסיים מהצורה הלא מפורקת, או שמולקולות אלה לא עוברת פירוק בכלל בגוף. למרות שחלק גדול מ- EDCs נפסק

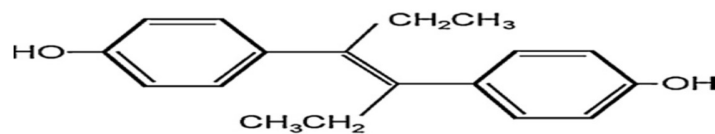
## ב. המפיר האנדוקריני ביספנול A

ביספנול A (Bisphenol A; BPA) הוא מונומר אסטרוגני והוא אחד מהמפירים האנדוקריניים המשומש היום בכל רחבי העולם בתעשיית הפלסטיק. מעריכים שמדי שנה משתחררים 100 טון של BPA לאטמוספירה ממפעלי פלסטיק וביצירה של ציפויי אפוקסי. BPA סונטז לראשונה בשנת 1891 במהלך ייצור של אסטרוגן סינטטי לטיפול בכל מיני בעיות במהלך ההריון. למרות שנראתה פעילות אסטרוגנית של BPA, החומר diethylstilbestrol (DES) שיש לו מבנה כימי דומה לזה של BPA (איור 1) הראה פעילות אסטרוגנית יותר חזקה ולכן הופסק השימוש ב-BPA בנשים הרות ובמקום זה אושר השימוש ב-DES לטיפול בבעיות במהלך ההריון כולל הפלות ולידות מוקדמות. אחרי שנים של שימוש ב-DES הטיפול בו הופסק מאחרי ששימוש בו גרם להופעת הרבה מקרים של סרטן צוואר הרחם בקרב בנות אשר האימהות שלהן טופלו ב-DES במהלך ההריון. בגלל הדימיון המבני של DES ו-BPA יש הרבה תכונות מזיקות משותפות של שני החומרים הללו ובכל זאת יש הרבה שונות בהשפעות שלהן על המערכת האנדוקרינית (Rubin & Soto, 2009).

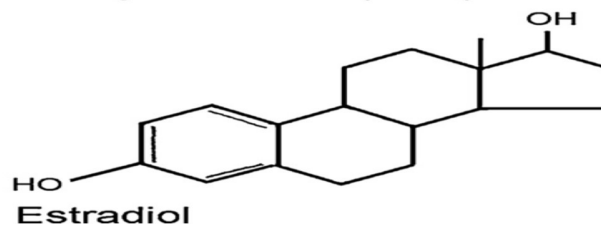
בשנות הארבעים והחמישים התחיל השימוש בחומר BPA בתעשייה של הפלסטיק לייצור פליקרבוט שמשמשים בו הרבה בייצור של בקבוקים ומיכלי מים, כולל בקבוקי אוכל של תינוקות, בשכבת ציפוי אפוקסי, בקופסאות שימורים, פחיות שתיה, באיטום חריצים בשיניים במרפאות ובהרבה מוצרי פלסטיק שונים. בנוסף, BPA נמצא בהרבה פריטים שמשמשים בהם ביום כולל CD, DVD, מכשירים אלקטרוניים, טלפונים ניידים, ציוד ספורט ועוד. מחקרים מראים שהחומר BPA יכול לעבור ממהמוצרים השונים כאשר הוא בא במגע עם אוכל ומשקאות שונים, בכך ישנה חשיפה תמידית ומושכת לחומר (Rubin, 2011).



Bisphenol A



Diethylstilbestrol (DES)



Estradiol

איור 1. הדימיון במבנה הכימי של מולקולת BPA ומולקולת DES למולקולת האסטרדיול.