

Hormoonverstoorders: link met zwaarlijvigheid?

Overgewicht en zwaarlijvigheid (obesitas) worden gedefinieerd als een ziekte waarbij de abnormale opstapeling van vet leidt tot negatieve gezondheidseffecten. Deze ziekte heeft ondertussen epidemische proporties bereikt; in Europa alleen al lijdt de helft van de populatie aan overgewicht en een derde is obees. Hoewel eetgewoonten (overmatige opname van calorieën) en levensstijl (gebrek aan fysieke activiteit) uiteraard de belangrijkste oorzaken zijn, kunnen ook andere omgevingsfactoren een rol spelen bij de ontwikkeling van zwaarlijvigheid. Mogelijks draagt de blootstelling aan hormoonverstoorders of endocriene disruptoren (EDCs) bij tot de stijging van zwaarlijvigheid. EDCs zijn chemische stoffen die de normale functie van de hormonen in ons lichaam verstoren. Het meeste onderzoek hieromtrent concentreerde zich op voortplantingseffecten (bvb de verstoring van de normale effecten van onze sekshormonen, de estrogeenen en androgenen, ...), maar uit recente resultaten blijkt dat deze stoffen ook gewichtshomeostase kunnen verstoren (obesogens of metabole disruptoren genaamd).

Mogelijke mechanismen

De werking van hormonen is te wijten aan hun interactie met receptoren in de cel. Deze kunnen opgedeeld worden in twee grote groepen: membraangebonden receptoren (die vooral peptidhormonen binden) en nucleaire receptoren (NRs) die geactiveerd worden door kleine lipofiele hormonen zoals sekssteroiden. EDCs kunnen via verschillende mechanismen hun effect teweeg brengen. Omdat veel EDCs kleine lipofiele stoffen zijn, is het meest voorkomende mechanisme echter via de directe interactie met een bepaalde NR wat leidt tot een verandering in de daarop volgende genexpressie.

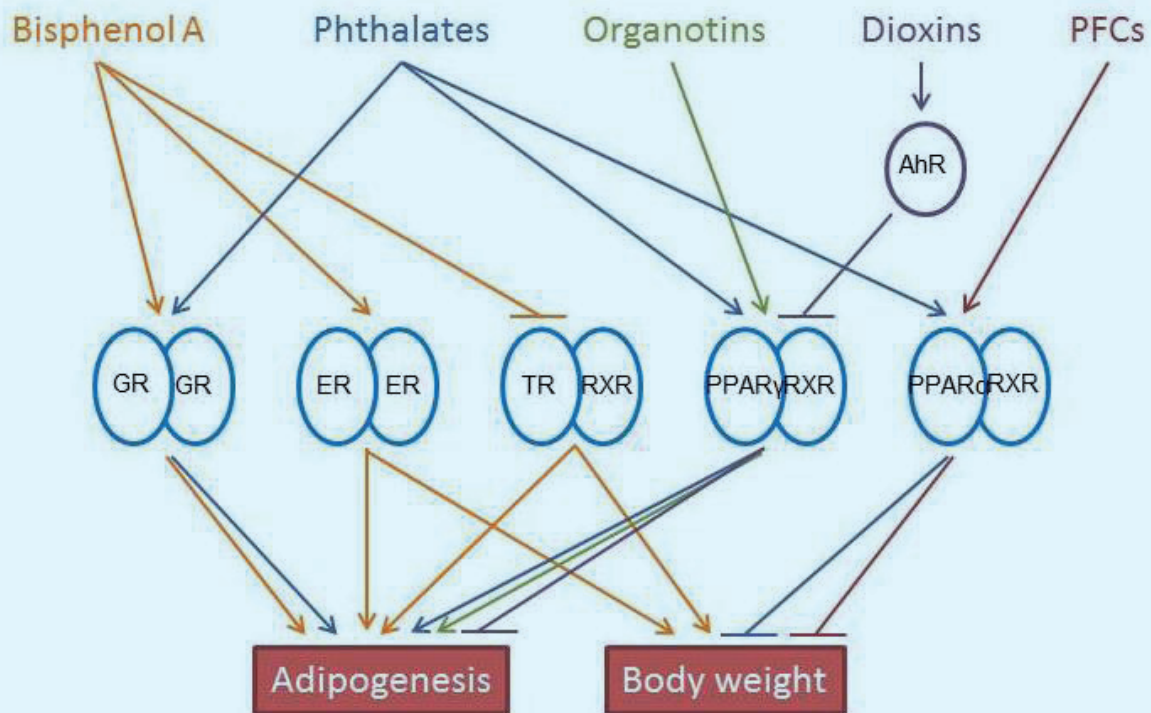
Zwaarlijvigheid, en de stofwisseling in het algemeen, kan met verschillende NRs in verband gebracht worden. Ten eerste, kunnen perioden van een laag estrogeengehalte leiden tot een toename in vetweefsel, wat door ER α (een isotype van de estrogeen receptor of ER) gemedieerd lijkt te worden. Tijdens onze ontwikkeling echter, dragen estrogeenen bij tot een toename in het aantal vetcellen of adipocyten. Een hoger androgeen gehalte daarentegen, is dan weer eerder gerelateerd aan een lagere BMI (body mass index) bij mannen. Belangrijke EDCs voor de estrogeen receptor zijn bisphenol A (BPA), diethylstilbestrol, alkylphenolen, sommige pesticiden ... Sommige EDCs blokkeren het normaal functioneren van de androgeen receptor, ze worden antagonistische of antiandrogeenen genoemd. Voorbeelden hiervan zijn sommige ftalaten, alkylfenolen en een aantal pesticiden (Casals-casas & Desvergne, 2011; Grün & Blumberg, 2009).

Ook de werking van de thyroïde of schildklierhormonen (THs) en hun receptoren (TR α en β) zijn belangrijk voor het basaal metabolisme. Thyroïde verstoorders kunnen niet enkel de receptoren beïnvloeden, maar ook de synthese van thyrotropin releasing hormoon; jodium opname; de synthese, metabolisme en transport van TH, ... , wat kan leiden tot een verandering van de niveaus TH in serum. Verhoogde TH niveaus versnellen het metabolisme, verhogen lipolyse en leiden tot gewichtsverlies, het omgekeerde effect wordt gezien met verlaagde TH niveaus. Verschillende EDCs, waaronder ftalaten, BPA, vlamvertragers, ... zijn mogelijke thyroïde verstoorders en kunnen de TH concentratie verlagen. (Zoeller et al., 2010; Grün & Blumberg, 2009).

Voorts zijn er de glucocorticoiden die door interactie met de glucocorticoid receptoren (GR1 and 2) een organisme in staat stellen op fysieke en emotionele stress te reageren door onder meer gluconeogenese te promoten, bloed glucose niveaus te doen stijgen en de oxidatie van vetzuren te stimuleren. Naast BPA en dicyclohexylftalaat, interageren veel farmaceutische producten met deze receptoren (Sargis et al., 2010).

Nog belangrijker zijn de PPARs (peroxisome proliferator geactiveerde receptoren, waarvan PPAR α en PPAR γ de belangrijkste isotypes zijn), die een kritische rol spelen in adipogenese en vetmetabolisme. De belangrijkste functie van PPAR α is de regulatie van energiehomeostase: PPAR α activeert de afbraak van vetzuren en verhoogt gluconeogenese. Stimulatie van PPAR α tijdens de ontwikkeling kan op latere leeftijd tot zwaarlijvigheid leiden. PPAR γ speelt een hoofdrol in de ontwikkeling van vetcellen; activatie ervan leidt tot de differentiatie van adipocyten en vetaccumulatie en verhoogt de insuline gevoeligheid. Verscheidene chemische stoffen zijn in staat om deze receptoren te binden en te activeren zoals bvb. de perfluoroalkyls, die vooral met PPAR α interageren; de organotins en sommige ftalaten of hun metabolieten zoals MEHP (monoethylhexylphthalate) die vooral PPAR γ binden (Hatch et al., 2010; Feige et al., 2007; OECD draft, 2011).

Recentelijk werd ook de AhR (aryl hydrocarbon receptor), bekend als de receptor voor dioxineachtige stoffen, geïdentificeerd als een regulator van de stofwisseling. Het mechanisme is nog niet goed beschreven, maar cross-talk met de ER en PPAR γ door hun expressie te beïnvloeden, is mogelijk (Casals-casas & Desvergne, 2011).



Figuur 1: Hormoonverstoorders interageren met diverse nucleaire receptoren en met de aryl hydrocarbon receptor (AhR). PFCs: perfluoroalkyl stoffen, ER: estrogeen receptor, GR: glucocorticoïd receptor, TR: thyroïd receptor, PPAR α / γ : peroxisome proliferator geactiveerde receptoren, RXR: retinoïd x receptor.



In vivo en epidemiologische aanwijzingen: een paar voorbeelden

Een aantal epidemiologische studies geven een indicatie van een mogelijk verband tussen de blootstelling aan pesticiden en zwaarlijvigheid en metabool syndroom. *In utero* (of foetale) blootstelling aan dichloordifenyldichloorethyleen (DDE) en hexachloorbenzeen bvb is geassocieerd aan een hoger BMI bij vrouwen en kinderen. Bij dierproeven werd een gelijkaardig verband vastgesteld voor diëthylstilbestrol. Een positieve correlatie met het BMI werd ook aangetroffen voor nonylfenol gemeten in vetweefsel van vrouwen en voor BPA concentraties in het bloed. Abdominale obesitas bij volwassen mannen kon dan weer in verband gebracht worden met de aanwezigheid van een aantal ftalaat metabolieten, gemeten in urine (Casals-casas & Desvergne, 2011; Diamanti-Kandarakis et al., 2009).

De meest gekende geneesmiddelen die obesogens zijn, zijn de thiazolidinedionen die gebruikt worden bij de behandeling van diabetes. Deze stoffen leiden bij patiënten tot gewichtstoename via de activatie van PPAR γ . Het organotin tributyltin dat gebruikt werd (wordt) om de aangroei van algen en zeepokken op de scheepsrompen tegen te gaan, induceert adipogenese in cellulaire modellen en vergroot het vetweefsel bij de kikker en de muis (Grun et al., 2006). Echter, voor tributyltin, zijn er nog geen epidemiologische data beschikbaar wat betreft humane blootstelling.

Screenen naar 'obesogen' kandidaten

Vermits PPAR γ de belangrijkste regulator is van adipogenese en vetmetabolisme, kan een screening via deze receptor reeds een eerste indicatie geven of een chemische component een verstoring van deze activiteit kan teweegbrengen. Klassiek wordt hiervoor een transactivatie reporter assay gebruikt waarmee we mogelijke liganden voor PPAR γ screenen (zowel agonisten als antagonist). Deze assay bestaat uit een cellijn waarin de humane PPAR γ receptor en een PPAR γ responsief reporter gen (meestal luciferase) tot expressie werden gebracht. Analoog bestaan dit soort testen ook om liganden voor de andere NRs te screenen. (OECD draft, 2011).

Echter, een effect in zo een transactivatie test bewijst niet noodzakelijk dat de onderzochte stof een obesogen is. Daar bovenop kan de 3T3-L1 cellijn, een muis preadipocyten cellijn, gebruikt worden. Deze cellijn kan na inductie differentiëren in vetcellen en vet accumuleren. Voor stoffen zoals 4-nonylfenol, BPA, organotins, ... werd hier inderdaad vetaccumulatie en adipocyt differentiatie vastgesteld (Li et al., 2011). Dit hoeft echter niet te betekenen dat de veranderingen in differentiatie te wijten zijn aan de activatie van PPAR γ , vermits dit via verschillende wegen kan geïnduceerd worden. Deze cellen drukken bvb ook ER en GR receptoren uit (OECD draft, 2011).

Recent werd als alternatief een obesogene test in de zebravis ontwikkeld: vetaccumulatie wordt hier gemeten met een fluorescentie test die vetdruppels kleurt. Zebravis is één van de belangrijkste modellen in milieutoxicologie en begint ook meer en meer in gebruik te komen voor studies in relatie tot humane gezondheid. Zowel voor BPA en tributyltin werd vetaccumulatie waargenomen in dit model (Tingaud-Sequeira et al., 2011).

De beschreven testen kunnen ook gebruikt worden voor combinaties van chemische stoffen of extracten, maar toch kunnen ze enkel een effect op zwaarlijvigheid doen vermoeden. Ook al zijn er aanwijzingen dat EDCs hierbij een rol kunnen spelen en zijn sommige mechanismen zelfs gekend, toch zal het moeilijk blijven het uiteindelijk effect op de mens te kunnen voorspellen. Veel EDCs interageren bovendien met verschillende receptoren (bvb BPA en ftalaten, zie Figuur 1) en cross-talks tussen de receptoren zijn steeds mogelijk. *In vivo* experimenten met zoogdiermodellen, zijn daarom nog steeds nodig, liefst in combinatie met humane biomonitoring.

Heidi Demaegdt, CODA-CERVA Tervuren
heidi.demaegdt@coda-cerva.be

Interessante literatuur

- Casals-Casas, C. and B. Desvergne, Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption. *Annu Rev Physiol*, 2011. 73: p. 135-62.
- Diamanti-Kandarakis, E., et al., Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev*, 2009. 30(4): p. 293-342.
- Feige, J.N., et al., The endocrine disruptor monoethyl-hexyl-phthalate is a selective peroxisome proliferator-activated receptor gamma modulator that promotes adipogenesis. *J Biol Chem*, 2007. 282(26): p. 19152-66.
- Grun, F., et al., Endocrine-disrupting organotin compounds are potent inducers of adipogenesis in vertebrates. *Mol Endocrinol*, 2006. 20(9): p. 2141-55.
- Grun, F. and B. Blumberg, Minireview: the case for obesogens. *Mol Endocrinol*, 2009. 23(8): p. 1127-34.
- Hatch, E.E., Nelson, J. W., Stahlhut, R. W., Webster, T. F., Association of endocrine disruptors and obesity: perspectives from epidemiological studies. *Int J Androl*, 2010. 33(2): p. 324-32.
- Li, X., J. Ycaza, and B. Blumberg, The environmental obesogen tributyltin chloride acts via peroxisome proliferator activated receptor gamma to induce adipogenesis in murine 3T3-L1 preadipocytes. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2011.
- OECD document, Draft Detailed Review Paper: State of the Science on Novel In Vitro and In Vivo Screening and Testing Methods and Endpoints for Evaluating Endocrine Disruptors. 2011.
- Sargis, R.M., Johnson, D. N., Choudhury, R. A., Brady, M. J., Environmental endocrine disruptors promote adipogenesis in the 3T3-L1 cell line through glucocorticoid receptor activation. *Obesity (Silver Spring)*, 2010. 18(7): p. 1283-8.
- Tingaud-Sequeira, A., N. Ouadah, and P.J. Babin, Zebrafish obesogenic test: a tool for screening molecules that target adiposity. *J Lipid Res*, 2011. 52(9): p. 1765-72.
- Zoeller, T.R., Environmental chemicals targeting thyroid. *Hormones (Athens)*, 2010. 9(1): p. 28-40.

