

PAULINA ŚREDNICKA, EDYTA JUSZCZUK-KUBIAK, MAREK Ł. ROSZKO

INTERAKCJE ZWIĄZKÓW ENDOKRYNNIE CZYNNYCH OBECNYCH W ŻYWNOŚCI Z MIKROBIOTĄ JELITOWĄ CZŁOWIEKA

Streszczenie

Związki endokrynnie czynne (ang. EDCs) należą do niejednorodnej grupy związków chemicznych zwanych ksenobiotykami, których charakterystyczną cechą jest oddziaływanie na układ hormonalny ludzi i zwierząt. Do EDCs zaliczane są zarówno związki pochodzenia antropogenicznego, takie jak: pestycydy, związki stosowane w przemyśle tworzyw sztucznych, metale ciężkie, polichlorowane bifenyle, jak również naturalnie występujące w środowisku mykotoksyny i fitoestrogeny. Szeroka skala wytwarzania EDCs prowadzi do stałej ekspozycji na nie populacji ludzkiej, a ich niekorzystny wpływ na zdrowie został opisany w licznych publikacjach. Podstawową drogą narażenia ludzi na EDCs jest spożywanie zanieczyszczonej żywności i wody. Związki te po dostaniu się do organizmu mogą, poza oddziaływaniem na układ hormonalny, wpływać również na funkcjonowanie mikrobioty jelita, prowadząc do dysbiozy i zaburzeń homeostazy gospodarza. Z drugiej strony ksenobiotyki oraz ich metabolity wątrobowe mogą ulegać biotransformacji przez mikrobiotę jelita, która prowadzi do zmian ich właściwości, takich jak potencjał hormonalny, biodostępność i cytotoksyczność. Ponadto mikrobiota jelita może regulować ekspresję genów gospodarza odpowiedzialnych za metabolizm ksenobiotyków. Zrozumienie interakcji pomiędzy EDCs i mikrobiotą jelita jest więc niezbędne do prawidłowej oceny stopnia bezpieczeństwa tych związków dla zdrowia ludzi.

Słowa kluczowe: związki endokrynnie czynne (EDCs), ksenobiotyki, mikrobiota jelita, biotransformacja

Wprowadzenie

Związki endokrynnie czynne (ang. *Endocrine Disrupting Compounds*, EDCs) to biologicznie aktywne ksenobiotyki, które oddziałują na układ hormonalny ludzi i zwierząt [11]. W organizmach żywych EDCs mogą wpływać na syntezę hormonów i ich transport, wiązanie z receptorami, metabolizm oraz procesy ich usuwania z organizmu, prowadząc do zaburzeń homeostazy hormonalnej [11, 12, 40]. Obecnie zidentyfikowa-

Mgr P. Średnicka, dr hab. E. Juszczyk-Kubiak, prof. IBPRS, Zakład Mikrobiologii, dr hab. M. Ł. Roszko, prof. IBPRS, Zakład Bezpieczeństwa i Analizy Chemicznej Żywności, Instytut Biotechnologii Przemysłu Rolno-Spożywczego im. Prof. W. Dąbrowskiego – Państwowy Instytut Badawczy, ul. Rakowiecka 36, 02-532 Warszawa. Kontakt: paulina.grzelak@ibprs.pl

no ponad 1000 związków chemicznych, które wykazują właściwości endokrynnie [11]. EDCs to niejednorodna chemicznie grupa związków, do której zalicza się m.in. niektóre leki, substancje aktywne pestycydów, związki stosowane w przemyśle tworzyw sztucznych, detergenty, metale ciężkie, a także niektóre naturalne metabolity produkowane przez rośliny i grzyby [13]. Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono istotną korelację pomiędzy ekspozycją na związki endokrynnie czynne a ryzykiem wystąpienia niekorzystnych efektów zdrowotnych, takich jak: zaburzenia płodności [29, 31], zespół metaboliczny [15, 24], choroby nowotworowe [26] oraz zaburzenia immunologiczne [2]. Duża różnorodność i szerokie stosowanie EDCs w przemyśle prowadzi do stałej ekspozycji na nie, a główną drogą narażenia ludzi jest żywność [13].

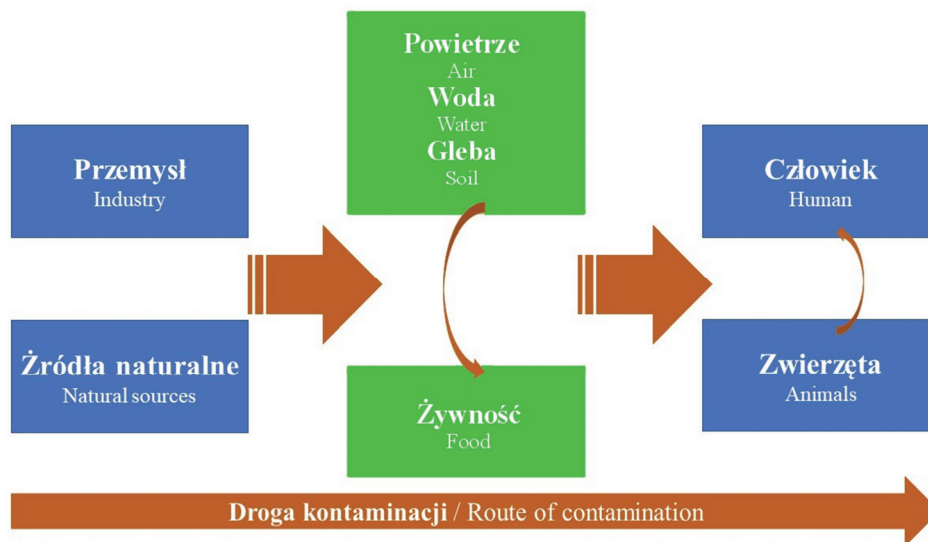
Od wielu lat EDCs są badane w kierunku oceny ich potencjału hormonalnego, profilu toksykologicznego i wpływu na organizmy żywe. Zwrócono uwagę na interakcje EDCs z mikrobiotą jelita, co może w sposób istotny wpływać na wywoływane przez nie efekty biologiczne [8, 17]. Dowiedziono, że ksenobiotyki i ich metabolity oddziałują na mikrobiotę, prowadząc do zmian w strukturze gatunkowej i liczebności drobnoustrojów [16, 33, 44], a także do zaburzeń metabolomu jelitowego poprzez np. obniżenie poziomu syntezy krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. *Short Chain Fatty Acids*, SCFA) [30]. Z drugiej strony potwierdzono zdolność mikrobioty jelita do biotransformacji ksenobiotyków, co prowadzi do powstawania metabolitów o zmienionej aktywności biologicznej [7, 41]. Wykazano również, że metabolity wydzielane przez mikrobiotę jelita regulują ekspresję genów gospodarza, w tym genów odpowiedzialnych za metabolizm ksenobiotyków [6, 46].

Interakcja EDCs z mikrobiotą jelita jest zjawiskiem złożonym, wielokierunkowym i wywołującym szereg swoistych odpowiedzi biologicznych, mających istotny wpływ na homeostazę organizmu. W pracy przedstawiono dotychczasowe wyniki badań dotyczące interakcji między mikrobiotą jelitową, jej gospodarzem a związkami endokrynnie czynnymi. Omówiono zanieczyszczenia chemiczne najczęściej identyfikowane w żywności, istotne ze względu na bezpieczeństwo żywności.

Związki endokrynnie czynne (EDCs) występujące w żywności

EDCs obecne w żywności są pochodzenia naturalnego, jak i antropogenicznego (rys. 1). Zalicza się do nich m.in. mykotoksyny wytwarzane przez pleśnie z rodzajów *Aspergillus*, *Fusarium*, *Penicillium* i *Alternaria*, które zanieczyszczają światowe uprawy kukurydzy, zbóż, soi, orzeszków ziemnych, ale także naturalnie obecne w roślinach fitoestrogeny [4, 19]. Antropogeniczne źródła skażenia żywności EDCs obejmują natomiast stosowanie pestycydów w rolnictwie, migrację zanieczyszczeń z materiałów opakowaniowych do żywności (bisfenol A i jego analogi), zanieczyszczoną wodę, powietrze i glebę w wyniku działalności człowieka, np. poprzez dioksyny, polichloro-

wane bifenyle, czy polibromowane difenyle [28, 36]. Metale ciężkie dostają się do łańcuchów pokarmowych zarówno w wyniku działalności człowieka, jak również poprzez naturalne procesy, takie jak: aktywność wulkaniczna, wietrzenie skał i gleb, trzęsienia ziemi i erozja [28]. Należy pamiętać, że żywność jest złożoną matrycą, w której mogą współwystępować różne związki o charakterze endokrynnie czynnym, prowadząc do tzw. efektu koktajlu, który w skrajnych przypadkach polega na działaniu synergistycznym lub co najmniej addytywnym. Oznacza to, że mieszaniny takich związków chemicznych mogą wykazywać silniejsze działanie endokrynnie niż pojedyncze substancje oddziałujące w tych samych dawkach [5].



Rys. 1. Źródła skażenia żywności związkami endokrynnie czynnymi (EDCs)

Fig. 1. Sources of contaminating food by endocrine disrupting compounds (EDCs)

W rocznym sprawozdaniu Komisji Europejskiej dotyczącym systemu wczesnego ostrzegania o żywności i paszach (RASFF) za 2019 r. najczęściej zgłaszanym związkiem wśród ksenobiotyków była orchatoksyna A występująca głównie w rodzynkach i suszonych figach [27]. Ponadto 253 powiadomienia dotyczyły pozostałości pestycydów, które w większości przypadków stwierdzono w owocach i warzywach, natomiast pozostałe powiadomienia dotyczyły kolejno metali (136 powiadomień) i substancji chemicznych środowiskowych (56 powiadomień) [27]. Powiadomienia systemu RASFF dotyczą jedynie przypadków przekroczeń maksymalnych dopuszczalnych poziomów pozostałości substancji regulowanych prawem żywnościowym Unii Europejskiej. Należy jednak podkreślić, że człowiek jest narażony na niskie stężenia EDCs, niestanowiące przekroczeń dopuszczalnych i wskazanych w prawie poziomów lub

substancji nieregulowanych, z których obecnością środowiskową styka się w sposób ciągły.

Wpływ związków endokrynnie czynnych (EDCs) na strukturę i funkcję mikrobioty jelita

Mikrobiota jelitowa jest złożonym konglomeratem składającym się z bakterii, wirusów, archeonów, grzybów i protozoa [3]. Liczba zidentyfikowanych gatunków waha się od 700 do 1000, jednak dominują bakterie należące do typów *Firmicutes* i *Bacteroidetes* [41]. Mikrobiota jelitowa spełnia wiele istotnych funkcji [8], takich jak: udział w procesie fermentacji węglowodanów, metabolizm peptydów, rozkład niektórych polifenoli, synteza witaminy K, składników witaminy B i SCFA [17]. Ponadto mikrobiota jelitowa uczestniczy w procesie dojrzewania układu immunologicznego oraz w ochronie przed patogenami [1]. Wyniki badań wskazują, że niektóre metabolity syntetyzowane przez mikrobiotę jelitową (cholina, metabolity kwasów żółciowych, proste gazy) mogą wykazywać działanie hormonalne oraz modulować odpowiednie szlaki metaboliczne gospodarza [23].

Właściwe funkcjonowanie i odpowiednia struktura gatunkowa mikrobioty jelitowej jest niezbędna do utrzymania zdrowia i prawidłowego funkcjonowania organizmu gospodarza [32, 39]. Zaburzenia mikrobioty jelitowej są istotnie skorelowane z występowaniem takich chorób, jak: otyłość, cukrzyca, choroby sercowo-naczyniowe czy rak jelita grubego [10]. Do czynników zaburzających prawidłową strukturę i funkcjonalność mikrobioty należą: stres, stosowanie antybiotyków, nieodpowiednia dieta, uwarunkowania genetyczne, wiek gospodarza [1, 3]. Według ostatnich badań chroniczna ekspozycja na EDCs prowadzi nie tylko do zaburzenia homeostazy hormonalnej organizmu, ale również negatywnie wpływa na strukturę i metabolizm mikrobioty jelitowej (tab. 1) [34, 38, 42, 43]. Na przykład w pilotażowych badaniach z udziałem kobiet w ciąży oraz dzieci pochodzących z zanieczyszczonego regionu Tanzanii wykazano, że chroniczne narażenie na arsen (As) w istotny sposób zmieniało strukturę mikrobioty jelita w kierunku wzrostu *Firmicutes* oraz obniżenia liczby *Bifidobacterium*, *Bacteroides* i *Clostridium* [16]. Z kolei Lu i wsp. [22] na modelu mysim wykazali silną korelację między zaburzeniami składu gatunkowego mikrobioty a zmianami metabolomu pod wpływem ekspozycji na As. Zaobserwowane zmiany dotyczyły poziomu pochodnych aminokwasów, kwasów żółciowych, tłuszczów, kwasów tłuszczowych, izoflawonów, indolu oraz koniugatów glukuronidowych i karnitynowych.

Innym przykładem jest chlorpyrifos, powszechnie stosowany w rolnictwie insektycyd fosforoorganiczny, charakteryzujący się aktywnością antyandrogenową. Wywiera istotny wpływ na obniżenie poziomu biosyntezy testosteronu i ekspresji genu kodującego receptor estrogenowy [47]. W badaniach *in vivo* przeprowadzonych na

Tabela 1. Wybrane związki endokrynnie czynne (EDCs) i ich oddziaływanie na mikrobiotę jelitową oraz na odpowiedź gospodarza

Table 1. Selected endocrine disrupting compounds (EDCs) and their effect on intestinal microbiota and on host response

EDCs	Typ związku Type of chemical compound	Badany model Research model	Wpływ na mikrobiotę jelitową i na odpowiedź gospodarza / Effect on intestinal microbiota and on host response	Źródło Reference
BPA	Fenole Phenols	Mikrobiota jelitowa człowieka Human intestinal microbiota (<i>in vitro</i>)	↓ Bioróżnorodność mikrobioty jelitowej Biodiversity of the intestinal microbiota ↑ <i>Microbacterium</i> , <i>Alcaligenes</i> (bakterie degradujące BPA / BPA-degrading bacteria)	[43]
		Psy / Dogs (<i>in vivo</i>)	↑ BPA w surowicy (3-krotny wzrost) Serum BPA (3-fold increase) ↑ <i>Bacteroidetes ovatus</i> , <i>Prevotella</i> spp., <i>Ruminococcus</i> spp., <i>Cetobacterium somerae</i> ↓ <i>Bacteroides</i> spp., <i>Streptophyta</i> , <i>Erysipelotrichaceae</i> , <i>Flexispira</i> spp.	[20]
		Króliki Rabbits (<i>in vivo</i>)	↓ <i>Ruminococcaceae</i> , <i>Oscillospira</i> spp., <i>Odoribacter</i> spp. ↓ SCFA (kwas octowy, propionowy, masłowy / acetic, propionic, butyric acid) ↑ Lipopolisacharydy w surowicy krwi Lipopolysaccharides in blood serum	[30]
Arsen Arsenic	Metaloidy Metalloids	Ludzie Humans (<i>in vivo</i>)	↑ Bakterie należące do 8 rodzajów (6 z gromady <i>Firmicutes</i>) / Bacteria belonging to 8 genera (6 from the <i>Firmicutes</i> cluster) ↓ Bakterie należące do 15 rodzajów, w tym: Bacteria belonging to 15 genera, including: <i>Bifidobacterium</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Clostridium</i>	[16]
Ołów Lead	Metale ciężkie Heavy metals	<i>Danio reiro</i> (<i>in vivo</i>)	↓ <i>Proteobacteria</i> ↑ <i>Firmicutes</i> Różnice w poziomach 41 metabolitów związanych z przemianami glukozy, lipidów, nukleotydów i aminokwasów / Differences in levels of 41 metabolites associated with metabolism of glucose, lipids, nucleotides and amino acids ↓ Transkrypcja niektórych genów biorących udział w metabolizmie lipidów i glikolizie Transcription of some genes involved in lipid metabolism and glycolysis	[44]

Chloropiryfos Chlorpyrifos	Pestycydy Pesticides	Szczury Rats (<i>in vivo</i>), mikrobiota jelitowa ludzi human intestinal micro- biota (<i>in vitro</i>)	↓ <i>Lactobacillus</i> spp. ↓ <i>Bifidobacterium</i> spp.	[18]
Glifosat Glyphosate		Szczepy bakterii wchodzące w skład mikrobioty jelitowej drobiu Bacterial strains being a part of intestinal microbiota of poultry (<i>in vitro</i>)	↓ <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Bacillus badius</i> , <i>Bifidobacterium adolescentis</i> , <i>Lactobacillus</i> spp. ↑ <i>Salmonella</i> Enteritidis, <i>Salmonella</i> Gallinarum, <i>Salmonella</i> Typhimurium, <i>Clostridium</i> <i>perfringens</i> , <i>Clostridium botulinum</i>	[35]
PCB #126	PCB	Myszy Mice C56BL/6/J	Zaburzenia w strukturze mikrobioty jelitowej myszy przypominające zmiany występujące przy przewlekłych chorobach zapalnych Disturbances in structure of intestinal microbiota of mice similar to changes occurring in chronic inflammatory diseases ↑ Wzrost liczby bakterii typu <i>Firmicutes</i> w stosunku do <i>Bacteroidetes</i> / Increase in <i>Firmicutes</i> count compared to <i>Bacteroidetes</i> ↓ α -różnorodność / α -diversity ↑ Ekspresja <i>Cyp11a1</i> / Expression <i>Cyp11a1</i>	[25]
PCB #77, #126, #153		Myszy Mice C57BL/6	↑ Zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie Body fat content ↑ Wielkość adipocytów / Size of adipocytes ↑ Ekspresja prozapalnych cytokin / Expression of pro-inflammatory cytokines (TNF α , iNOS, IL-6) ↑ Współczynnik <i>Firmicutes/Bacteroidete</i> (#126 i #153) / <i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> ratio (#126 and #153)	[6]

Mieszanina A mixture of PBDE-47, PBDE-99	PBDE	Myszy Mice C57BL/6	Zmiana liczby 45 gatunków bakterii jelitowych Change in count of 45 species of intestinal bacteria ↓ Bioróżnorodność / Biodiversity ↑ <i>Akkermansia muciniphila</i> , <i>Erysipelotrichaceae</i> , <i>Allobaculum</i> spp. ↓ <i>Coriobacteriia</i> , <i>Bacilli</i> ↑ <i>Erysipelotrichia</i> , <i>Gammaproteobacteria</i> , <i>Verrucomicrobiae</i> Modulacja szlaków biochemicznych odpowiedzialnych za biosyntezę penicyliny, cefalosporyny i lipopolisacharydów, modulacja szlaków biotransformacji ksenobiotyków i ich metabolizmu / Modulation of biochemical pathways responsible for biosynthesis of penicillin, cephalosporins and lipopolysaccharides, modulation of biotransformation pathways of xenobiotics and their metabolism	[46]
PBDE-47, PBDE-99		Myszy Mice C57BL/6	↓ Poziom metabolitów w surowicy: 3-IPA, kwas indolo-3-octowy, kinurenina, N-acetyloetyloamina, kwas fenylooctowy (nie zachodzi u myszy pozbawionych mikrobioty) Serum metabolite levels: 3-IPA, indole-3-acetic acid, kynurenine, N-acetylethylamine, phenylacetic acid (does not occur in mice devoid of microbiota) Zmiany liczby 23 taksonów bakterii Changes in count of 23 taxonomies of bacteria Zaburzenie poziomu ekspresji 133 genów związanych ze szlakami metabolizmu węglowodanów (38 genów) oraz metabolizmu i biosyntezy glikanów (13 genów) / Impairment of expression level of 133 genes related to carbohydrate metabolism pathways (38 genes) and glycans metabolism pathways and biosynthesis (13 genes)	[34]
Zearalenone	Mykotoksyny Mycotoxins	Myszy Mice BALB/C	↑ Ekspresja mRNA: błonowej β-defensyny, mucyny-1, mucyny-2, interleukiny-1beta (IL-1β), czynnika martwicy nowotworu-α (TNF-α) i wydzielniczej immunoglobuliny A (sIgA) Expression of mRNAs: membrane β-defensin, mucin-1, mucin-2, interleukin-1beta (IL-1β), tumor necrosis factor-α (TNF-α) and secretory immunoglobulin A (sIgA) ↓ <i>Cyanobacteria</i> ↓ <i>Lactobacillus intestinalis</i>	[42]

Objaśnienia / Explanatory notes:

↓ – zmniejszenie wpływu czynnika / reducing the influence of the factor; ↑ – zwiększenie wpływu czynnika / increasing the influence of the factor.

szczurach oraz *in vitro* z użyciem symulatora ekosystemu ludzkiej mikrobioty jelitowej (SHIME) wykazano, że długotrwałe podawanie małych dawek chloropiryfosu powoduje zmiany w składzie gatunkowym mikrobioty jelita, w tym obniżenie poziomu *Lactobacillus* spp. i *Bifidobacterium* spp. [18]. W przypadku glifosatu, najpowszechniej stosowanego herbicydu na świecie, w badaniach *in vitro* wykazano negatywny wpływ na *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Bacillus badius*, *Bifidobacterium adolescentis* i *Lactobacillus* spp. wchodzących w skład mikrobioty jelita drobiu. Jednocześnie stwierdzono wysoką odporność na działanie glifosatu patogenów, takich jak: *Salmonella* Enteritidis, *Salmonella* Gallinarum, *Salmonella* Typhimurium, *Clostridium perfringens* i *Clostridium botulinum* [35]. Również ekspozycja na bisfenol A (BPA), związek o właściwościach endokrynnych, skorelowana była istotnie z dysbiozą mikrobioty jelita. Koestel i wsp. [20] w badaniach z udziałem psów wykazali 3-krotny wzrost stężenia BPA w surowicy krwi zwierząt karmionych karmą w puszcze zawierającej BPA w porównaniu z psami z grupy kontrolnej. Zmiany poziomu BPA były dodatnio skorelowane ze zwiększeniem liczby *Bacteroidetes ovatus*, *Prevotella* spp., *Ruminococcus* spp. i *Cetobacterium somerae* oraz negatywnie – z liczbą *Bacteroides* spp., *Streptophyta*, *Erysipelotrichaceae* i *Flexispira* spp. Petriello i wsp. [25] w badaniach dotyczących polichlorowanych bifenyli (PCB) wykazali, że kongener PCB #126 powoduje zaburzenia w strukturze mikrobioty jelita myszy przypominające zmiany występujące przy przewlekłych chorobach zapalnych. Zaburzenia mikrobioty jelita były związane ze wzrostem liczby *Firmicutes* w stosunku do *Bacteroidetes* [25]. Yanfei Li i wsp. [46] podawali myszom polibromowane difenyletery (PBDE-47 i PBDE-99), co spowodowało zmianę liczby 45 gatunków bakterii jelitowych, w tym typu *Actinobacteria*. Ponadto ekspozycja na PBDE-47 i PBDE-99 spowodowała obniżenie liczby *Coriobacteriia* i *Bacilli* z jednoczesnym zwiększeniem *Erysipelotrichia*, *Gamma-proteobacteria* i *Verrucomicrobiae*. Pod wpływem ekspozycji na wyżej wymienione ksenobiotyki zaobserwowano istotny wzrost aktywności metabolicznej mikrobioty jelita związanej z biosyntezą penicyliny, cefalosporyny i lipopolisacharydów oraz biotransformacją i metabolizmem ksenobiotyków [46].

Udział mikrobioty jelitowej w metabolizmie związków endokrynnie czynnych (EDCs)

Zdolność mikroorganizmów jelitowych do metabolizowania ksenobiotyków opisali po raz pierwszy Gingell i wsp. [14] na przykładzie detoksykacji antybiotyków. Obecnie istotnym kierunkiem badań toksykologicznych jest określenie wpływu mikrobioty jelita na zmiany struktury chemicznej i aktywności biologicznej ksenobiotyków występujących w żywności [9].

Szlak metabolizmu ksenobiotyków u ludzi przebiega w kilku etapach [21]. Związki te są słabo wchłaniane przez przewód pokarmowy i przesuwane w dalsze od-

cinki jelita przez ruchy perystaltyczne, gdzie mogą być bezpośrednio metabolizowane przez mikroorganizmy. Znaczna część ksenobiotyków będących substancjami niepolarnymi jest wchłaniana przez tkanki gospodarza i transportowana żyłą wrotną do wątroby, gdzie ulega procesowi detoksykacji [8]. Biotransformacja ksenobiotyków przez organizm gospodarza ma na celu obniżenie toksyczności związków i/lub ułatwienie ich wydalania, a polega na przekształceniu niepolarnych związków w pochodne bardziej hydrofilowe oraz zwiększeniu masy cząsteczkowej metabolitów [21]. W I fazie detoksykacji zachodzą głównie reakcje utleniania, hydroksylacji i epoksydacji. W II fazie metabolizmu wątrobowego ksenobiotyki ulegają procesom sprzęgania z wytworzeniem znacznie bardziej polarnych metabolitów. Enzymy wątrobowe katalizują reakcje glukuronidacji, metylacji, acetylacji, sulfonowania oraz sprzęgania ksenobiotyków z glutationem. Związki o mniejszej masie cząsteczkowej są przeważnie wydalane przez nerki wraz moczem, natomiast metabolity o wyższej masie wydzielane są wraz z żółcią do światła jelita cienkiego, gdzie mogą zostać powtórnie wchłonięte. Związki, które nie wejdą powtórnie w krążenie jelitowo-wątrobowe, są przesuwane do dalszych odcinków przewodu pokarmowego, gdzie ostatecznie zostaną wydalone z kałem [7].

Mikrobiota jelitowa modyfikuje zarówno ksenobiotyki, jak i ich metabolity wątrobowe, syntezując enzymy katalizujące reakcje dekonjugacji i redukcji, co może prowadzić do odwrócenia procesu detoksykacji [37]. Powstające pochodne mogą wykazywać się inną aktywnością biologiczną, biodostępnością i toksycznością niż wyjściowe związki i ich metabolity wątrobowe. Co więcej, pochodne ksenobiotyków powstałe w wyniku biotransformacji z udziałem mikrobioty jelitowej mogą być również adsorbowane przez nabłonek jelita grubego [7].

W badaniach na myszach dotyczących biotransformacji BPA wykazano detoksykację wątrobowego metabolitu BPA przez mikrobiotę jelitową oraz obecność w kale pochodnych HO-BPA, HO₃S-BPA i dehydroksylowanych glukuronidów BPA [48]. Detoksykacja PCB zaliczanego do trwałych zanieczyszczeń przebiega przy udziale enzymów katalizujących metabolizm ksenobiotyków gospodarza w interakcji z mikrobiotą jelita [45]. Cytochrom P450 w wątrobie katalizuje oksydację PCB, a dalsze przemiany prowadzą do przekształcenia epoksydu do HO-PCB lub metabolitów zawierających siarkę, takich jak metylosulfonowe pochodne PCB. Hydroksylowe pochodne ulegają koniugacji z glutationem i w większości są wydalane z organizmu, natomiast bakterie jelitowe mogą katalizować dalszą przemianę związku do tiolu PCB i następnie do metylosulfonowych pochodnych PCB. Związki te są wchłaniane i transportowane do wątroby, gdzie ulegają utlenianiu do MeSO₂-PCB, który jest akumulowany w tkance tłuszczowej. Zarówno MeSO₂-PCB, jak i HO-PCB wykazują działanie endokrynnie czynne [45].

Podsumowanie

Związki endokrynnie czynne (EDCs) są szeroko stosowane w przemyśle i znajdują się w wielu produktach codziennego użytku, jak również w żywności. Ciągła ekspozycja na ksenobiotyki znajdujące się w żywności ma istotny wpływ na zdrowie człowieka poprzez zaburzenie struktury gatunkowej i funkcjonalnej mikrobioty jelitowej. Z drugiej strony mikrobiota jelitowa ma szerokie spektrum enzymów katalizujących reakcje biotransformacji ksenobiotyków w organizmie gospodarza, a powstające pochodne mogą charakteryzować się inną cytotoxycnością, potencjałem endokrynnym oraz odmienną ich biodostępnością. Interakcje między gospodarzem, mikrobiotą jelitową a EDCs nie są jeszcze w pełni poznane. Dalsze badania są niezbędne w celu oceny skutków zdrowotnych stałej ekspozycji populacji na EDCs w kontekście ich interakcji z mikrobiotą jelitową.

Artykuł został opracowany w ramach założeń pracy doktorskiej mgr Pauliny Średnickiej, wykonywanej w szkole doktorskiej „AgroBioTech PhD” w IBPRS-PIB pod kierunkiem dr hab. Edyty Juszcuk Kubiak, prof. IBPRS i dr hab. Marka Roszki, prof. IBPRS.

Publikacja finansowana z tematu statutowego (ZM-142-01) w ramach działalności Instytutu Biotechnologii Przemysłu Rolno-Spożywczego im. Prof. Wacława Dąbrowskiego – Państwowego Instytutu Badawczego.

Literatura

- [1] Anwar H., Irfan S., Hussain G., Faisal M.N., Muzaffar H., Mustafa I., Mukhtar I., Malik S., Ullah M.I.: Gut microbiome: A new organ system in body. In: Parasitology and Microbiology Research. IntechOpen, London 2020, pp. 137-144.
- [2] Bansal A., Hena-Mejia J., Simmons R.A.: Immune system: An emerging player in mediating effects of endocrine disruptors on metabolic health. *Endocrinology*, 2018, 159 (1), 32-45.
- [3] Barko P.C., McMichael M.A., Swanson K.S., Williams D.A.: The gastrointestinal microbiome: A review. *J. Veter. Int. Med.*, 2018, 32 (1), 9-25.
- [4] Bennetau-Pelissero C.: Risks and benefits of phytoestrogens: Where are we now. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 2016, 19 (6), 477-483.
- [5] Buha Djordjevic A., Antonijevic E., Curcic M., Milovanovic V., Antonijevic B.: Endocrine-disrupting mechanisms of polychlorinated biphenyls. *Curr. Opin. Toxicol.*, 2020, 19, 42-49.
- [6] Chi Y., Lin Y., Zhu H., Huang Q., Ye G., Dong S.: PCBs – high-fat diet interactions as mediators of gut microbiota dysbiosis and abdominal fat accumulation in female mice. *Environ. Pollut.*, 2018, 239, 332-341.
- [7] Clarke G., Sandhu K.V., Griffin B.T., Dinan T.G., Cryan J.F., Hyland, N.P.: Gut reactions: Breaking down xenobiotic-microbiome interactions. *Pharmacol. Rev.*, 2019, 71 (2), 198-224.
- [8] Claus S.P., Guillou H., Ellero-Simatos S.: The gut microbiota: A major player in the toxicity of environmental pollutants? *NPJ Biofilms and Microbiomes*, 2016, 2, #16003.

- [9] Collins S.L., Patterson A.D.: The gut microbiome: An orchestrator of xenobiotic metabolism. *Acta Pharm. Sin. B.*, 2020, 10 (1), 19-31.
- [10] Degruittola A.K., Low D., Mizoguchi A., Mizoguchi E.: Current understanding of dysbiosis in disease in human and animal models. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2016, 22 (5), 1137-1150.
- [11] Street M.E., Angelini S., Bernasconi S., Burgio E., Cassio A., Catellani C., Cirillo F., Deodati A., Fabbri E., Fanos V., Gargano G., Grossi E., Iughetti L., Lazzeroni P., Mantovani A., Migliore L., Palanza P., Panzica G., Papini A.M., Parmigiani S., Predieri B., Sartori C., Tridenti G., Amarri S.: Current knowledge on endocrine disrupting chemicals (EDCs) from animal biology to humans, from pregnancy to adulthood: Highlights from a national Italian meeting. *Int. J. Mol. Sci.*, 2018, 19 (6), #1647.
- [12] Gálvez-Ontiveros Y., Páez S., Monteagudo C., Rivas A.: Endocrine disruptors in food: Impact on gut microbiota and metabolic diseases. *Nutrients*, 2020, 12 (4), #1158.
- [13] Gibert Y., Lorena L., Cardozo Y., Naville D., Diamanti-Kandarakis E., Papalou O., Kandaraki E.A., Papadakis G.: Endocrine disrupting chemicals: An occult mediator of metabolic disease. *Front. Endocrinol.*, 2019, 10, #112.
- [14] Gingell R., Bridges J.W., Williams R.T.: The role of the gut flora in the metabolism of prontosil and neoprontosil in the rat. *Xenobiotica*, 1971, 1 (2), 143-156.
- [15] Heindel J.J., Blumberg B., Cave M., Machtinger R., Mantovani A., Mendez M.A., Nadal A., Palanza P., Panzica G., Sargis R., Vandenberg L.N., von Saal F.: Metabolism disrupting chemicals and metabolic disorders. *Reprod. Toxicol.*, 2017, 68, 3-33.
- [16] Hoen A.G., Madan J.C., Li Z., Coker M., Lundgren S.N., Morrison H.G., Palys T., Jackson B.P., Sogin M.L., Cottingham K.L., Karagas M.R.: Sex-specific associations of infants' gut microbiome with arsenic exposure in a US population. *Sci. Rep.*, 2018, 8, #12627.
- [17] Jandhyala S.M., Talukdar R., Subramanyam C., Vuyyuru H., Sasikala M., Reddy N.: Role of the normal gut microbiota. *World J. Gastroenterol.*, 2015, 21 (29), 8787-8803.
- [18] Joly C., Gay-Quéheillard J., Léké A., Chardon K., Delanaud S., Bach V., Khorsi-Cauet H.: Impact of chronic exposure to low doses of chlorpyrifos on the intestinal microbiota in the Simulator of the Human Intestinal Microbial Ecosystem (SHIME) and in the rat. *Environ. Sci. Pollut. Res.*, 2013, 20 (5) 2726-2734.
- [19] Khoury D.E., Fayjaloun S., Nassar M., Sahakian J., Aad P.Y.: Updates on the effect of mycotoxins on male reproductive efficiency in mammals. *Toxins*, 2019, 11 (9), #515.
- [20] Koestel Z.L., Backus R.C., Tsuruta K., Spollen W.G., Johnson S.A., Javurek A.B., Eilersieck M.R., Wiedmeyer C.E., Kannan K., Xue J., Bivens N.J., Givan S.A., Rosenfeld C.S.: Bisphenol A (BPA) in the serum of pet dogs following short-term consumption of canned dog food and potential health consequences of exposure to BPA. *Sci. Total Environ.*, 2017, 579, 1804-1814.
- [21] Koppel N., Maini Rekdal V., Balskus E.P.: Chemical transformation of xenobiotics by the human gut microbiota. *Science*, 2017, 356 (6344), #eaag2770.
- [22] Lu K., Abo R.P., Schlieper K.A., Graffam M.E., Levine S., Wishnok J.S., Swenberg J.A., Tannenbaum S.R., Fox J.G.: Arsenic exposure perturbs the gut microbiome and its metabolic profile in mice: An integrated metagenomics and metabolomics analysis. *Environ. Health Perspect.*, 2014, 122 (3), 284-291.
- [23] Martin A.M., Sun E.W., Rogers G.B., Keating D.J.: The influence of the gut microbiome on host metabolism through the regulation of gut hormone release. *Front. Physiol.*, 2019, 10, #428.
- [24] La Merrill M.A., Vandenberg L.N., Smith M.T., Goodson W., Browne P., Patisaul H.B., Guyton K.Z., Kortenkamp A., Cogliano V.J., Woodruff T.J., Rieswijk L., Sone H., Korach K.S., Gore A.C., Zeise L., Zoeller R.T.: Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 2020, 16 (1), 45-57.

- [25] Petriello M.C., Hoffman J.B., Vsevolozhskaya O., Morris A.J., Hennig B.: Dioxin-like PCB 126 increases intestinal inflammation and disrupts gut microbiota and metabolic homeostasis. *Environ. Pollut.*, 2018, 242, 1022-1032.
- [26] Rachoń D.: Endocrine disrupting chemicals (EDCs) and female cancer: Informing the patients. *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, 2015, 16, 359-364.
- [27] European Commission: RASFF Annual Report 2019. Publications Office of the European Union, Luxembourg 2020.
- [28] Rather I.A., Koh W.Y., Paek W.K., Lim J.: The sources of chemical contaminants in food and their health implications. *Front. Pharmacol.*, 2017, 8, #830.
- [29] Rattan S., Zhou C., Chiang C., Mahalingam S., Brehm E., Flaws J.A.: Exposure to endocrine disruptors during adulthood: Consequences for female fertility. *J. Endocrinol.*, 2017, 233 (3), R109-R129.
- [30] Reddivari L., Veeramachaneni D.N.R., Walters W.A., Lozupone C., Palmer J., Hewage M.K.K., Bhatnagar R., Amir A., Kennett M.J., Knight R., Vanamala J.K.P.: Perinatal bisphenol a exposure induces chronic inflammation in rabbit offspring via modulation of gut bacteria and their metabolites. *MSystems*, 2017, 2 (5), #e00093-17.
- [31] Rehman S., Usman Z., Rehman S., Al Draihem M., Rehman N., Rehman I., Ahmad G.: Endocrine disrupting chemicals and impact on male reproductive health. *Transl. Androl. Urol.*, 2018, 7 (3), 490-503.
- [32] Rosenfeld C.S.: Gut dysbiosis in animals due to environmental chemical exposures. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2017, 579, 1804-1814.
- [33] Rouzé R., Moné A., Delbac F., Belzunces L., Blot N.: The honeybee gut microbiota is altered after chronic exposure to different families of insecticides and infection by *Nosema ceranae*. *Microbes Environ.*, 2019, 34 (3), 226-233.
- [34] Scoville D.K., Li C.Y., Wang D., Dempsey J.L., Raftery D., Mani S., Gu H., Cui J.Y.: Polybrominated diphenyl ethers and gut microbiome modulate metabolic syndrome-related aqueous metabolites in mice. *Drug Metab. Dispos.*, 2019, 47 (8) 928-940.
- [35] Shehata A.A., Schrodل W., Aldin A.A., Hafez H.M., Krüger M.: The effect of glyphosate on potential pathogens and beneficial members of poultry microbiota in vitro. *Curr. Microbiol.*, 2013, 66 (4), 350-358.
- [36] Silano M., Silano V.: Food and feed chemical contaminants in the European Union: Regulatory, scientific, and technical issues concerning chemical contaminants occurrence, risk assessment, and risk management in the European Union. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 2017, 57 (10) 2162-2217.
- [37] Swanson H.I.: Drug metabolism by the host and gut microbiota: A partnership or rivalry? *Drug Metab. Dispos.*, 2015, 43 (10), 1499-1504.
- [38] Tetel M.J., de Vries G.J., Melcangi R.C., Panzica G., O'Mahony S.M.: Steroids, stress and the gut microbiome-brain axis. *J. Neuroendocrinol.*, 2018, 30 (2), #e12548.
- [39] Velmurugan G., Ramprasath T., Gilles M., Swaminathan K., Ramasamy S.: Gut microbiota, endocrine-disrupting chemicals, and the diabetes epidemic. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2017, 28 (8), 612-625.
- [40] Vilela C.L.S., Bassin J.P., Peixoto R.S.: Water contamination by endocrine disruptors: Impacts, microbiological aspects and trends for environmental protection. *Environ. Pollut.*, 2018, 235, 546-559.
- [41] Walsh J., Griffin B.T., Clarke G., Hyland N.P.: Drug-gut microbiota interactions: Implications for neuropharmacology. *Br. J. Pharmacol.*, 2018, 175 (24), 4415-4429.
- [42] Wang X., Yu H., Shan A., Jin Y., Fang H., Zhao Y., Shen J., Zhou C., Zhou Y., Fu Y., Wang J, Zhang J.: Toxic effects of zearalenone on intestinal microflora and intestinal mucosal immunity in mice. *Food Agric. Immunol.*, 29 (1), 1002-1011.

- [43] Wang Y., Rui M., Nie Y., Lu G.: Influence of gastrointestinal tract on metabolism of bisphenol A as determined by in vitro simulated system. *J. Hazard. Mater.*, 2018, 355, 111-118.
- [44] Xia J., Lu L., Jin C., Wang S., Zhou J., Ni Y., Fu Z., Jin Y.: Effects of short term lead exposure on gut microbiota and hepatic metabolism in adult zebrafish. *Comp. Biochem. Physiol. Part C Toxicol. Pharmacol.*, 2018, 209, 1-8.
- [45] Xu Y., Yu R.M.K., Zhang X., Murphy M.B., Giesy J.P., Lam M.H.W., Lam P.K.S., Wu R.S.S., Yu H.: Effects of PCBs and MeSO₂-PCBs on adrenocortical steroidogenesis in H295R human adrenocortical carcinoma cells. *Chemosphere*, 2006, 63 (5), 772-784.
- [46] Yanfei Li C., Dempsey J.L., Wang D., Lee S., Weigel K.M., Fei Q., Bhatt D.K., Prasad B., Raftery D., Gu H., Yue Cui J.: PBDEs altered gut microbiome and bile acid homeostasis in male C57BL/6 mice. *Drug Metab. Dispos.*, 2018, 46, 1226-1240.
- [47] Yu K., Li G., Feng W., Liu L., Zhang J., Wu W., Xu L., Yan Y.: Chlorpyrifos is estrogenic and alters embryonic hatching, cell proliferation and apoptosis in zebrafish. *Chem. Biol. Interact.*, 2015, 239, 26-33.
- [48] Zalko D., Soto A.M., Dolo L., Dorio C., Rathahao E., Debrauwer L., Faure R., Cravedi J.-P.: Bio-transformations of bisphenol A in a mammalian model: Answers and new questions raised by low-dose metabolic fate studies in pregnant CD1 mice. *Environ. Health Perspect.*, 2003, 111 (3), 309-319.

INTERACTIONS OF ENDOCRINE DISRUPTING COMPOUNDS PRESENT IN FOOD WITH HUMAN INTESTINAL MICROBIOTA

S u m m a r y

Endocrine disrupting compounds (EDCs) belong to an inhomogeneous group of chemical compounds called xenobiotics, the characteristic feature of which is the acting on the hormonal system of humans and animals. EDCs include both the compounds of anthropogenic origin, such as: pesticides, compounds used in the plastic industry, heavy metals, polychlorinated biphenyls (PCBs), and naturally present in the environment mycotoxins and phytoestrogens. Owing to a broad range of the EDCs production, the human population is constantly exposed to them; their adverse effect on human health has been described in numerous publications. The primary pathway to cause the human exposure to EDCs is the consumption of contaminated food and water. After being introduced into the body, the EDCs affect not only the endocrinal system, but also the functioning of the intestinal microbiota, leading to dysbiosis and homeostasis dysfunctions of the host. On the other hand xenobiotics and their hepatic metabolites can undergo biotransformation reactions by intestinal microbiota that leads to changes in their properties, such as hormone balance, bioavailability and cytotoxicity. Moreover, the intestinal microbiota can modulate the expression of host genes that are responsible for the metabolism of xenobiotics. Therefore it is indispensable to understand the interactions between EDCs and intestinal microbiota in order to properly assess the safety level of those compounds in terms of human health.

Key words: endocrine disrupting compounds (EDCs), xenobiotics, intestinal microbiota, biotransformation 