

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie



Endokrinní disruptory jako ligandy nukleárních receptorů

Endocrine disruptors as ligands of nuclear receptors

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Vedoucí diplomové práce: prof. PharmDr. Petr Pávek, Ph.D.

Hradec Králové

Veronika Tóthová

Prohlášení autora práce:

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.“

V Hradci Králové

Veronika Tóthová

Poděkování

Ráda bych zde poděkovala prof. PharmDr. Petru Pávkovi, PhD., za rady, ochotu, trpělivost a čas, který mi věnoval při psaní této diplomové práce.

Dále bych chtěla poděkovat své rodině, která mě podporovala v průběhu celého studia.

Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Studentka: Veronika Tóthová

Školitel: prof. PharmDr. Petr Pávek, Ph.D.

Název diplomové práce: Endokrinní disruptory jako ligandy nukleárních receptorů

Endokrinní disruptory jsou syntetické látky používané v mnoha oblastech průmyslu nebo zemědělství negativně ovlivňující a zasahující do funkcí endokrinního systému. O jejich negativních účincích existuje zmínka již od počátku 20. století, ale teprve nedávno jim začala být věnována větší pozornost kvůli jejich nežádoucím účinkům na lidský organismus i na životní prostředí.

V diplomové práci jsme shrnuli mechanismy účinku nejznámějších endokrinních disruptorů na vybrané nukleární receptory. Konkrétně se jednalo o bisfenol A a sloučeniny typu ftalátů. Z nukleárních receptorů jsme se zaměřili na PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors), Pregnanový X receptor (PXR) a dále na Aryl androstanový receptor (AHR).

Ze získaných informací vyplývá, že s těmito látkami jsme v neustálém kontaktu, a proto bychom se měli více věnovat jejich studiu účinků, protože ne všechny mechanismy působení a účinky těchto sloučenin jsou zcela známy. Tím bychom mohli zvýšit bezpečnost využití těchto látek, vyvarovat se jejich toxickým projevům nebo vyvinout bezpečné látky bez vlivu na endokrinní funkce.

Abstract

Charles University in Prague

Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Pharmacology and Toxicology

Student: Veronika Tóthová

Supervisor: prof. PharmDr. Petr Pávek, Ph.D.

Title of diploma thesis: Endocrine disruptors as ligands of nuclear receptors

Endocrine disruptors are synthetic substances used in many areas of industry or agriculture that negatively affect and interfere with the functions of the endocrine system. Their negative effects have been mentioned since the beginning of the 20th century, but only recently have more attention been paid to them due to their adverse effects on the human organism and the environment.

In the thesis, we summarized the mechanisms of action of the most well-known endocrine disruptors on selected nuclear receptors. Specifically, it was bisphenol A and phthalate-type compounds. From nuclear receptors, we focused on PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors), Pregnane X receptor (PXR) and Aryl androstane receptor (AHR).

From the information obtained, it follows that we are in constant contact with these substances, and therefore we should devote more attention to studying their effects, because not all mechanisms of action and effects of these compounds are completely known. In this way, we could increase the safety of using these substances, avoid their toxic manifestations or develop safe substances without affecting endocrine functions.

OBSAH

1. Úvod	1
2. Cíl	2
3. Teoretická část	3
3.1. Definice pojmu endokrinní disrupce.....	3
3.2. Nukleární receptory	4
3.2.1. Klasifikace nukleárních receptorů.....	4
3.2.2. Struktura nukleárních receptorů	7
3.2.3. Mechanismus účinku nukleárních receptorů.....	10
3.2.4. Nukleární receptory rodiny PPAR.....	12
3.2.4.1. Exogenní látky aktivující PPAR receptory a ovlivňující endogenní metabolismus	13
3.2.5. Nukleární receptor PXR	14
3.2.5.1. Funkce PXR v organismu.....	14
3.2.5.2. Ligandy PXR	15
3.2.5.3. Lokalizace PXR receptoru a jeho účinek:	18
3.2.6. Receptor AHR	21
3.2.6.1. Mechanismus účinku AHR receptoru.....	21
3.2.6.2. Ligandy AHR receptoru	22
3.3. Nejznámější endokrinní disruptory.....	27
3.3.1. Bisfenol A.....	27
3.3.1.1. Mechanismus účinku bisfenolu A	32
3.3.1.2. Účinky bisfenolu A	33
3.3.2. Ftaláty.....	34
3.3.2.1. Mechanismus a účinky ftalátů	45
4. Diskuze	48
5. Závěr.....	55
6. Seznam zkratk.....	56
7. Seznam literatury	61

1. Úvod

Chemické látky uváděné do života, např. v zemědělství, v potravinářském, chemickém a strojírenském průmyslu nebo v elektrotechnice mohou způsobit řadu nežádoucích účinků. Kromě akutních nežádoucích účinků je velká pozornost věnována i nežádoucím účinnům na endokrinní funkce u lidí nebo i u živočichů, jsou-li tyto chemické látky současně kontaminanty životního prostředí. Velkým rizikem těchto látek, tzv. endokrinních disruptorů, je jejich pozvolný a latentní nástup účinku často bez signifikantní manifestace typických projevů akutní toxicity. Většina endokrinních disruptorů jsou lipofilní látky s pozvolným metabolismem a eliminací z těla a v důsledku toho s velmi dlouhým biologickým poločasem. Dalším rizikem je snadný vstup těchto látek do těla, často postačí kontaminace kůže nebo prosté vdechnutí.

Endokrinním disruptorům je proto věnována v poslední době velká pozornost laické, a především odborné veřejnosti.

2. Cíl

Cílem této rešeršní diplomové práce je popsat mechanismy působení nejznámějších endokrinních disruptorů přes nukleární receptory, které se podílí na řízení metabolismu lipidů, cholesterolu, glukózy a žlučových kyselin. Konkrétně se bude jednat o nukleární receptory rodiny PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor), Pregnanový X receptor (PXR) a dále o Aryl androstanový receptor (AHR). Posledně zmíněný receptor nepatří mezi nukleární receptory, ale spolu s PXR je nejdůležitějším ligandem aktivovaným transkripčním faktorem regulující detoxifikaci xenobiotik. PPAR receptory naopak patří mezi nejlépe prostudované nukleární receptory řídící regulaci genů v metabolismu lipidů a glukózy.

Druhým cílem je popsat možné ovlivnění těchto receptorů vybranými endokrinními disruptory (bisfenol A a ftaláty), které může vést do zásahu do endogenního metabolismu lipidů a glukózy.

3. Teoretická část

3.1. Definice pojmu endokrinní disrupce

Endokrinní disruptory (EDC) jsou skupina heterogenních látek, které Světová zdravotnická organizace (WHO) definuje jako exogenní látku nebo směs látek, které mění funkce endokrinního systému. Předpokládá se, že EDC mají negativní vliv na reprodukci žen a mužů, metabolismus, obezitu, nervový systém, endokrinní a kardiovaskulární systém a jsou spojovány i s několika typy nádorového bujení. Tato onemocnění dnes představují celosvětový problém (Varticovski a kol., 2022).

Mezi EDC patří přírodní látky (např. fytoestrogeny), ale zejména syntetické sloučeniny, které se využívají jako průmyslová rozpouštědla (např. polychlorované bifenyly, dioxiny), plasty (např. BPA), změkčovadla (např. ftaláty), fungicidy nebo insekticidy (např. DDT). Mezi EDC lze zařadit i těžké kovy (arsen, kadmium, rtuť), farmaceutika (diethylstilbestrol) a další látky (Küblbeck a kol., 2020; Varticovski a kol., 2022; Kumar a kol., 2020).

EDC mohou působit různými mechanismy, jako je inhibice syntézy, sekrece, transportu, metabolismu či vazby endogenních hormonů nebo naopak mohou napodobovat působení přirozených hormonů a ovlivňovat tak regulaci celkové tělesné homeostázy a intermediárního metabolismu, správné funkce reprodukce, vývoje nebo chování (Küblbeck a kol., 2020; Kabir a kol., 2015).

Prisuzování nežádoucích a toxických účinků konkrétním látkám zůstává nadále náročné a sporné, protože většinou jsou tyto účinky spojovány s genetickou náchylností konkrétního jedince v kombinaci s volbou životního stylu, zejména se stravováním, pohybem a kouřením. Škodlivé účinky EDC se také nemusí projevit okamžitě, ale až za několik let nebo se mohou projevit transgeneračně, což nadále ztěžuje určit příčinu (Lucas a kol., 2022; Varticovski a kol., 2022).

3.2. Nukleární receptory

3.2.1. Klasifikace nukleárních receptorů

Receptory jsou specifické proteiny lokalizované v cílové buňce na povrchu, v cytosolu nebo v jádře, podle toho se dělí na receptory membránové a jaderné. Receptory jsou členěny do základních, strukturně a funkčně odlišných skupin. Patří sem iontové kanály řízené ligandem (ionotropní receptory), receptory spřažené s G proteinem (metabotropní receptory) a receptory s intracelulární proteinkinázovou aktivitou nebo receptory napojené na intracelulární proteinkinázy. Samostatnou skupinou jsou nukleární receptory (NR) řídící genovou transkripci (jedná se o jaderné transkripční faktory řízené ligandem). NR mají důležitou roli v procesech jako je řízení pohlavních znaků, reprodukce, zánětlivé procesy, regulace metabolických funkcí, regulace růstu, proliferace a diferenciaci. Řada nukleárních receptorů jsou receptory pro vitamíny, např. vitamínový D receptor (Alberts a kol., 1998; Švihovec a kol., 2018).

Ligandy NR receptorů jsou lipofilní molekuly, které jsou schopné difuzí překonat plazmatickou membránu. Mezi tyto ligandy patří např. steroidní hormony (estrogeny, androgeny, gestageny, glukokortikoidy, vitamin D), retinoidy, hormony štítné žlázy, prostaglandiny, leukotrieny, ale i řada xenobiotik (Švihovec a kol., 2018). Existují i receptory strukturně odpovídající jiným NR, pro které ale endogenní ligandy neznáme. Takové receptory pak nazýváme sirotčí (*orphan receptor*), patří mezi ně např. konstitutivní androstanový receptor (CAR) a pregnanový X receptor (PXR) (Fendrich a kol., 2005). NR se dělí do několika skupin, které popisuje tabulka č. 1.

Tabulka č. 1: Rodina nukleárních receptorů a jejich hlavní ligandy.

Rodina	Jméno receptoru	Zkratka	Kódující gen	Ligandy
0B	Dosage-sensitive sex reversal-adrenal hypoplasia congenital critical region on the X chromosome, Gene 1	DAX1	NR0B1	neznámé
	Short heterodimer partner	SHP	NR0B2	neznámé
1A	Tyroidní receptor α	TR α	THRA	tyroidní hormony
	Tyroidní receptor β	TR β	THRB	tyroidní hormony
1B	Retinoidní receptor α	RAR α	RARA	retinové kyseliny
	Retinoidní receptor β	RAR β	RARB	retinové kyseliny
	Retinoidní receptor γ	RAR γ	RARG	retinové kyseliny
1C	Receptory aktivované proliferátory peroxizomů α	PPAR α	PPARA	mastné kyseliny
	Receptory aktivované proliferátory peroxizomů β	PPAR β	PPARB	mastné kyseliny
	Receptory aktivované proliferátory peroxizomů γ	PPAR γ	PPARG	mastné kyseliny
1D	Reverse-Erb- α	REV-ERB α	NR1D1	hem
	Reverse-Erb- β	REV-ERB β	NR1D2	hem
1F	Retinoic acid-related orphan- α	ROR α	RORA	steroly
	Retinoic acid-related orphan- β	ROR β	RORB	steroly
	Retinoic acid-related orphan- γ	ROR γ	RORC	steroly
1H	Farnesoidní X receptor α	FXR α	NR1H4	žlučové kyseliny
	Farnesoidní receptor β	FXR β	NR1H5P	neznámé
	Jaterní receptor α	LXR α	NR1H3	oxysteroly
	Jaterní receptor β	LXR β	NR1H2	oxysteroly
1I	Vitaminový D receptor	VDR	VDR	1 α ,25-dihydroxyvitamin D3
	Pregnanový X receptor	PXR	NR1I2	endobiotika a xenobiotika
	Konstitutivní androstanový receptor	CAR	NR1I3	xenobiotika
2A	Hepatocytární nukleární faktor-4- α	HNF4 α	HNF4A	mastné kyseliny
	Hepatocytární nukleární faktor-4- γ	HNF4 γ	HNF4G	mastné kyseliny

Tabulka č. 1 - pokračování				
2B	Retinoidní X receptor α	RXR α	RXRA	9-cis-retinová kyselina
	Retinoidní X receptor β	RXR β	RXRB	9-cis-retinová kyselina
	Retinoidní X receptor γ	RXR γ	RXRG	9-cis-retinová kyselina
2C	Testikulární receptor 2	TR2	NR2C1	neznámé
	Testikulární receptor 4	TR4	NR2C2	neznámé
2E	Tailless homolog orphan receptor	TLX	NR2E1	neznámé
	Photoreceptor-cell-specific nuclear receptor	PNR	NR2E3	neznámé
2F	Chicken ovalbumin upstream promoter-transcription factor α	COUP-TF α	NR2F1	neznámé
	Chicken ovalbumin upstream promoter-transcription factor β	COUP-TF β	NR2F2	neznámé
	Chicken ovalbumin upstream promoter-transcription factor γ	COUP-TF γ	NR2F6	neznámé
3A	Estrogenní receptor α	ER α	ESR1	estrogeny
	Estrogenní receptor β	ER β	ESR2	estrogeny
3B	Estrogen-related receptor α	ERR α	ESRRA	neznámé
	Estrogen-related receptor β	ERR β	ESRRB	neznámé
	Estrogen-related receptor γ	ERR γ	ESRRG	neznámé
3C	Androgenní receptor	AR	AR	androgeny
	Glukokortikoidní receptor	GR	NR3C1	glukokortikoidy
	Mineralokortikoidní receptor	MR	NR3C2	mineralokortikoidy a glukokortikoidy
	Progesteronový receptor	PR	PGR	progesteron
4A	Nervový růstový faktor 1B	NGF1-B	NR4A1	neznámé
	Nurr-related factor 1	NURR1	NR4A2	nenasycené mastné kyseliny
	Neuron-derived orphan receptor 1	NOR-1	NR4A3	neznámé
5A	Steroidogenic factor 1	SF-1	NR5A1	fosfolipidy
	Liver receptor homolog-1	LRH-1	NR5A2	fosfolipidy
6A	Germ cell nuclear factor	GCNF	NR6A1	neznámé

Převzato z: Weikum a kol., 2018.

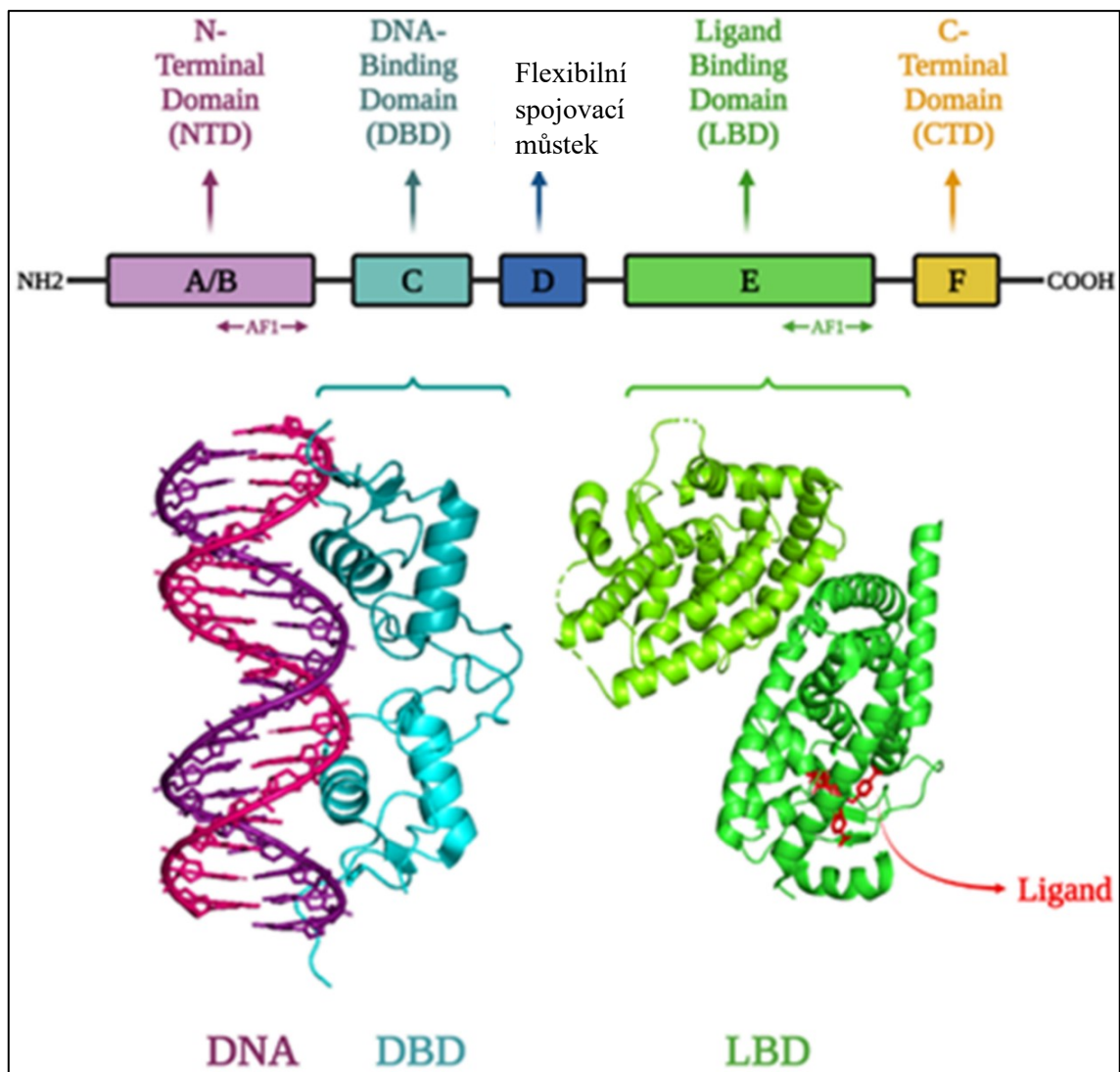
3.2.2. Struktura nukleárních receptorů

Molekula receptoru má zjednodušeně řečeno 3 hlavní funkční části: část vázající ligand, část zajišťující vazbu na DNA a část řídící transkripci obvykle prostřednictvím vazby dalších molekul, které ji aktivují nebo tlumí (Švihovec a kol., 2018). Tyto 3 části jsou tvořeny několika doménami A/B, C, D, E, F a každá z nich má specifickou funkci (obrázek č. 1). Přes rozmanitost ve velikosti, tvaru i náboji aktivačních ligandů, celková architektura receptorů je podobná (Ward a kol., 2013; Weikum a kol., 2018).

- A/B: N-terminální doména (NTD, *N-terminal domain*) je strukturně velmi variabilní. Obsahuje na ligandu nezávislou oblast AF-1 (*activation function 1*), která interaguje s řadou koregulačních proteinů v buňce po navázání ligandu. Tato oblast dává vzniknout mnoha izoformám pomocí alternativního sestřihu a je také místem posttranslačních modifikací jako je fosforylace, acetylace aj. Tyto modifikace působí na transkripci aktivačně nebo inhibičně (Ward a kol., 2013; Weikum a kol., 2018).
- C: DNA-vázající doména (DBD, *DNA-binding domain*) je nejvíce totožná u všech zástupců NR superrodiny. Má dvě subdomény, z nichž každá obsahuje čtyři cysteinové zbytky s navázanými zinkovými ionty Zn^{2+} , dohromady tvoří typické zinkové prstence vázající se na HRE (*hormone response element*) v promotoru cílových genů v DNA. První dva zbytky subdomény interagují s hlavním žlábkem DNA a tvoří specifické interakce. Druhá subdoména se účastní DBD dimerizace a vytváří nespecifické interakce s DNA (Weikum a kol., 2018; Pawlak a kol., 2012; Christofides a kol., 2021).
- D: obsahuje spojovací oblast, což je krátký a flexibilní můstek mezi DBD a LBD (Weikum a kol., 2018).
- E: ligand-vázající doména (LBD, *ligand-binding domain*) je komplexní alosterická signální doména, která nejen váže ligandy, ale interaguje také s koregulačními proteiny. Jedná se o největší část. Tato doména běžně obsahuje 11 α -helixů a čtyři β -řetězce, které se skládají do tří paralelních vrstev, aby vytvořily α -helikální sandwich. Toto složení vytváří hydrofobní kapsu ve tvaru Y, která váže ligand (LBP, *ligand-binding pocket*). Po navázání ligandu dochází ke

stabilizaci a konformační změně receptoru a k vystavení AF-2 (*activation function 2*) pro možné interakce s koaktivátory (Robinson-Rechavi a kol., 2003; Weikum a kol., 2018; Ward a kol., 2013; Christofides a kol. 2021).

- F: NR mohou ale nemusí obsahovat C-terminální doménu (CTE, *C-terminal domain*), jejíž sekvence je extrémně variabilní. Vytváří další specifické interakce pro navázání na DNA (Robinson-Rechavi a kol., 2003; Weikum a kol., 2018).

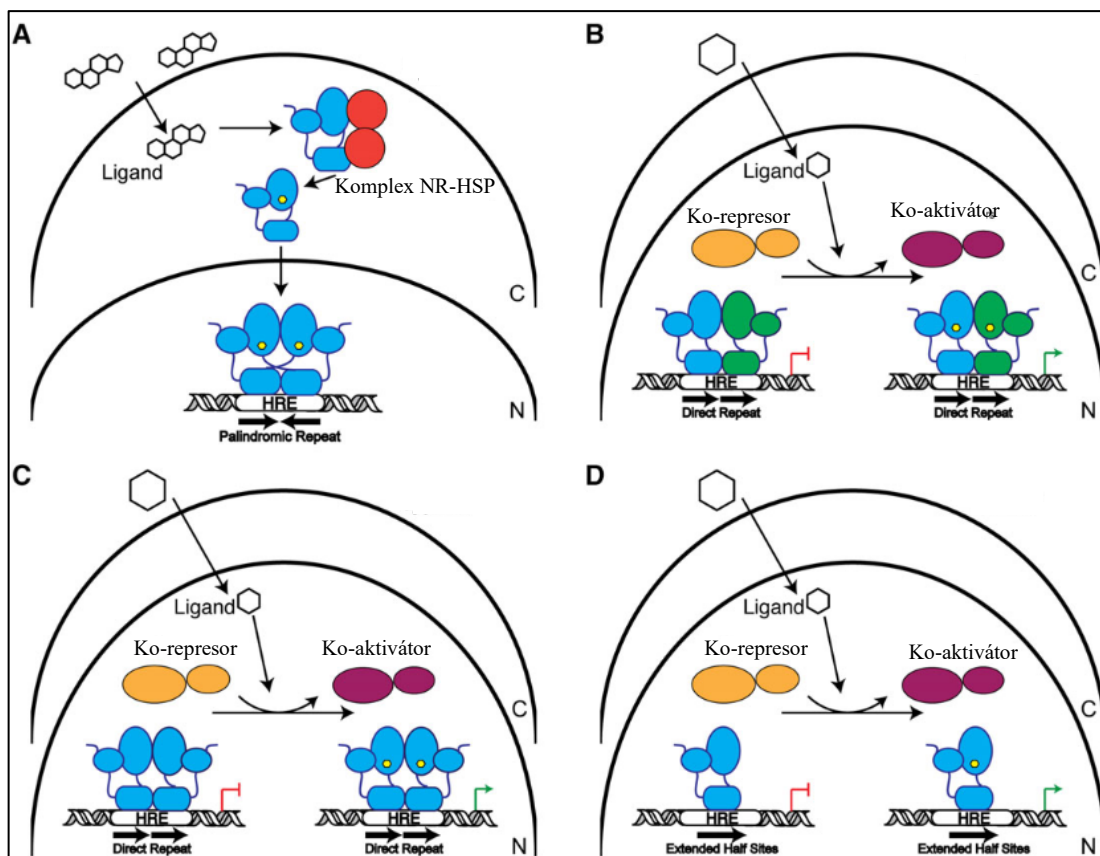


Obrázek č. 1: Obrázek popisující schématickou a trojrozměrnou strukturu domén nukleárního receptoru. Základní struktura nukleárních receptorů se skládá z variabilní N-terminální domény obsahující AF-1, z DNA-vázající domény se zinkovým prstencem, z flexibilní pantové oblasti, z ligand-vázající domény obsahující AF-2 a z C-terminální domény. Nukleární receptory jsou složeny z různých množství aminokyselin a mají různě velké domény. Převzato z Jayaprakash a kol., 2022.

3.2.3. Mechanismus účinku nukleárních receptorů

NR mohou působit čtyřmi mechanismy účinku (viz obrázek č. 2).

- NR typu I: jejich ligandy jsou látky odvozené od cholesterolu, tedy steroidní hormony jako jsou estrogeny, androgeny, gestageny a kortikoidy. Receptory typu I. se nacházejí v cytosolu a jsou navázané na chaperonové proteiny neboli *heat shock proteins* (HSP). Po vazbě ligandu dochází ke konformační změně, která vede k disociaci od HSP, k homodimerizaci (dimerizace se stejným hormon-receptorovým komplexem) a k jaderné translokaci (tj. aktivní transport z cytoplazmy do buněčného jádra). V jádře se naváže na specifické sekvence DNA, tzv. HRE (Weikum a kol., 2018).
- NR typu II: mezi tento typ patří RAR a LXR. Na rozdíl od typu I., jsou tyto receptory stále v jádře bez ohledu na přítomnost aktivačního ligandu a po jeho navázání tvoří heterodimery (dimerizace s jiným hormon-receptorovým komplexem). Receptor se poté uvolní z ko-represorového komplexu a vymění se za ko-aktivátory a transkripční aparát (Weikum a kol., 2018).
- NR typu III: tento typ NR (např. VDR), působí podobným mechanismem jako typ II. Liší se v tom, že se na DNA váže jako homodimer (Weikum a kol., 2018).
- NR typu IV: receptory poslední skupiny se vážou jako monomery a rozpoznávají rozšířená poloviční místa HRE, což je nejméně časté (Weikum a kol., 2018).



Obrázek č. 2: Schéma mechanismu jednotlivých typů nukleárních receptorů. **(A)** popisuje NR typu I. Receptor se uvolní od HSP a komplex ligand-receptor se váže na palindromní specifické sekvence DNA (palindromic repeats of DNA). **(B)** popisuje NR typu II. Receptory z této skupiny jsou umístěny přímo v jádře. Po navázání ligandu se ko-represor vymění za ko-aktivátor a váže se na repetitivní sekvence DNA (direct repeat of DNA). **(C)** popisuje NR typu III. Receptory z této skupiny jsou podobné NR typu II., s tím rozdílem, že se váží jako homodimery. **(D)** popisuje NR typu IV. Receptory typu IV. jsou podobné receptorům typu III., ale váží se na rozšířená poloviční místa DNA (extended half sites of DNA). C cytoplasm; N jádro; HRE specifické sekvence DNA. Převzato a upraveno z: Weikum a kol., 2018.

3.2.4. Nukleární receptory rodiny PPAR

PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptor*), receptory aktivované proliferátory peroxizomů, patří do superrodiny jaderných receptorů (Mirza a kol., 2019). Stejně jako ostatní nesteroidní receptory patřící do superrodiny NR, i PPAR tvoří heterodimery, konkrétně s retinoidním X receptorem (RXR) (Chandra a kol., 2008; Aleshin a kol., 2013).

Existují tři typy PPAR receptorů: PPAR α , PPAR β/δ a PPAR γ . Tyto receptory jsou kódovány odděleně samostatnými geny s odlišnými, ale podobajícími se sekvencemi. Celá skupina PPAR receptorů má důležitou roli v regulaci metabolismu. Původně se předpokládalo, že aktivita PPAR je omezena pouze na metabolismus lipidů a sacharidů, ale další studie ukázaly, že PPAR se zapojují i do jiných funkcí, jako je buněčná proliferace a diferenciaci, dokonce i apoptóza - mají tedy význam nejen pro fyziologii, ale i patologii různých nemocí (Issemann a kol., 1990; Chandra a kol., 2008; Chung a kol., 2008).

PPAR α je transkripční regulátor genů, které se jsou zodpovědné za β -oxidaci, transport mastných kyselin, které vznikají lipolýzou, lipogenezi nebo při katabolismu mastných kyselin a za produkci glukózy v játrech. Proto se nachází hlavně ve tkáních s vysokou oxidační aktivitou jako jsou svaly, játra, srdce. PPAR β/δ je exprimován v celém těle, ale v játrech je zastoupen v menším počtu (Pawlak a kol., 2015; Wang a kol., 2014).

Třetí receptor PPAR γ je nejlépe prostudovaný člen PPAR. Nalezneme ho v bílých i hnědých tukových buňkách, dále reguluje diferenciaci adipocytů, ukládání a uvolňování lipidů. Myši, které nemají PPAR γ , zcela postrádají tukovou tkáň, z toho je zřejmé, že PPAR receptory jsou nezbytné pro diferenciaci adipocytů. Protein PPAR γ existuje ve dvou isoformách – PPAR γ 1 a PPAR γ 2. Oba tyto NR jsou kódovány ze stejného genu s využitím odlišných promotorů a 50 exonů. PPAR γ 2 se liší od PPAR γ , tím že má navíc další úsek třiceti aminokyselinových zbytků na N terminálním konci v doméně A/B, což vede k vyšší transkripční aktivitě, než má PPAR γ 1. Tyto dvě izoformy jsou také exprimovány v odlišných tkáních – PPAR γ 1 se nachází zejména v tukové tkáni, v tlustém střevě a hematopoetických buňkách, v menší míře v ledvinách, játrech, svalech, slinivce a v tenkém střevě. PPAR γ 2 je při fyziologických podmínkách omezen na bílé a hnědé adipocyty (Chandra a kol., 2008; Wang a kol., 2014).

Jak je uvedeno výše, PPAR se nepodílejí jen na metabolismu lipidů a sacharidů, některé studie odhalily, že PPAR α a PPAR γ inhibují expresi zánětlivých látek jako jsou cytokiny, matrixové metaloproteázy (MMP) a proteiny akutní fáze zánětu (Chung a kol., 2008).

Přirozenými ligandy PPAR jsou metabolity lipidů vznikající během lipolýzy, lipogeneze nebo při katabolismu mastných kyselin – mastné kyseliny, acyl koenzym A, glycerol-fosfolipidy, eikosanoidy, prostanoidy aj. Každý PPAR má afinitu k jiným ligandům díky rozdílům ve velikosti nebo v lipofilitě vazebného místa v receptoru (Christofides a kol., 2021; Wang a kol., 2014).

Po navázání ligandu PPAR se tvoří nesymetrický heterodimer s RXR, dochází k translokaci komplexu PPAR-RXR do jádra, kde se váže na PPAR regulační elementy DNA (peroxisomové proliferační odezvové elementy PPRE) v promotorové oblasti cílových genů. Po navázání různých transkripčních kofaktorů na PPAR je transkripce zahájena. Proces transkripce cílových genů je u všech isoformů stejný (Wang a kol., 2014; Chandra a kol., 2008; Aleshin a kol., 2013).

3.2.4.1. Exogenní látky aktivující PPAR receptory a ovlivňující endogenní metabolismus

Exogenními ligandy, které aktivují PPAR a využívají se pro léčbu některých onemocnění, jsou např. glitazony (thiazolidindiony) nebo fibráty.

Glitazony (v České republice je registrovaný pouze pioglitazon) se využívají ve farmakoterapii diabetu mellitu II. typu. Pioglitazon působí jako selektivní agonista PPAR γ , čímž se senzibilizují receptory pro inzulín na buňkách, tím se zlepšuje vychytávání glukózy a snižuje se hladina glukózy v krvi. Ze skupiny fibrátů se využívají fenofibrát a ciprofibrát, kteří selektivně aktivují PPAR α . Používají se v terapii hyperlipidémie, kdy snižují zejména triacylglyceridy (TAG) a zvyšují HDL cholesterol (Švihovec a kol., 2018; Chandra a kol., 2008).

3.2.5. Nukleární receptor PXR

Nejúčinnějšími endogenními aktivátory myší formy tohoto receptoru jsou pregnany (zejména pregnenolon-16 α -karbonitril, PCN), od toho také vznikl název Pregnanový X Receptor (PXR), také známý jako SXR (*steroid and xenobiotic receptor*). Lidský PXR je kódován genem NR1I2 a je tvořen 434 aminokyselinami o velikosti 49,7 kDa. (Kamaraj a kol., 2022).

3.2.5.1. Funkce PXR v organismu

PXR se chová jako senzor pro endogenní látky, jejich toxické metabolity a pro exogenní sloučeniny. Pokud se tyto látky navážou na PXR, většinou dojde ke zvýšení exprese enzymů I. a II. fáze biotransformace a transportních proteinů III. fáze biotransformace, které se podílejí na jejich eliminaci a exkreci. Díky této schopnosti se nazývá jako xenosenzor. Zdá se, že takovéto xenosenzory mají adaptační účinek na chemický stres, rozpoznají zvyšující se koncentraci chemických látek (tzv. induktorů) a následně zvýší expresi a enzymatickou aktivitu detoxikačních mechanismů. Tyto indukované enzymy se nepodílejí jen na metabolizaci xenobiotik, které indukci vyvolaly (např. rifampicin, dexamethason, fenobarbital, třezalka tečkovaná aj.), ale i na metabolizaci endogenních látek jako jsou steroidní hormony, hormony štítné žlázy, glukóza, lipidy a žlučové kyseliny. Indukce těchto enzymů tedy může změnit i jejich fyziologickou funkci (Timsit a kol., 2007; Kretschmer a Baldwin, 2005; Banerjee a kol., 2015).

Mezi enzymy patřící do I. fáze biotransformace, které PXR indukuje, patří zejména důležité enzymy rodiny cytochromu P450 (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 aj.). Z konjugačních enzymů podílejících se na II. fázi lze zmínit např. UDP glukuronyltransferázy (UGT), glutathion S transferázy (GST) a sulfotransferázy (SULT) a řada jejich zástupců jsou indukovány aktivací PXR. Na III. fázi se podílejí transportní proteiny, jako jsou tzv. *multidrug-resistance-associated proteins* (MRPs) patřící do rodiny ABC transportérů a OATP2, tzv. *organic anion transporting polypeptide*. Enzymy I. fáze se podílejí zejména na oxidaci, redukci a jiných reakcích, aby se sloučenina stala více polární. Ve II. fázi se jedná o konjugační reakce jako je glukuronidace, sulfatace, acetylace atd (Banerjee a kol., 2015). Přehled enzymů a transportních proteinů popisuje tabulka č. 2.

Tabulka č. 2: Geny biotransformačních enzymů I. a II. fáze a lékových transportérů regulovaných PXR receptorem.

Enzymy a transportéry regulované PXR	Isoformy
izoenzymy cytochromu (CYP) P-450	CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19, CYP2B6
glutathion S-transferázy (GST)	GSTA2
UDP-glukuronyl transferázy	UGT1A1
sulfotransferázy	Sult1B1
transportéry	P-glykoprotein, MRP2, OATP2, BSEP
cytochrom CYP7A1 (cholesterol 7 α -hydroxyláza)	

Zkratky: GSTA glutathion S-transferáza A2; UGT1A1 UDP-glukuronyl transferáza 1A1; sulfotransferáza 1B1; MRP2 multidrug resistance-associated protein 2; OATP2 organic anion transporter polypeptide 2; BSEP bile salt export pump. Převzato a upraveno z: Fendrich a kol., 2005.

3.2.5.2. Ligandy PXR

Analýza struktury PXR ukázala, že PXR má velkou a flexibilní LBD, která je velmi hydrofobní, zároveň obsahuje několik polárních aminokyselin, což umožňuje navázání ligandům s různou strukturou a v různých orientacích. Díky těmto vlastnostem je PXR receptor velmi promiskuitní (Banerjee a kol., 2015). Ligandová specifita je druhově závislá. Lidský PXR (hPXR) a myší PXR (mPXR) mají 96 % stejných aminokyselin. LBD je ale identická pouze ze 76 %. Díky tomu existuje rozdíl v ligandech, které je mohou aktivovat (Kliwer, 2015). Existuje mnoho látek, které aktivují lidský PXR, ale ne myší PXR. Např. rifampicin a hyperforin jsou silnými induktory hPXR, ale na mPXR nepůsobí. Naopak PCN pouze aktivuje mPXR. Pro zajímavost, v lidském PXR mají důležitou roli v aktivaci hyperforinem dvě aminokyseliny, Leu308 a His407. Tyto aminokyseliny jsou v myším PXR nahrazeny Phe305 a Gln, což může být příčinou druhově závislé ligandové specifity. Nedávný model, který se snažil popsat farmakofor látek aktivující PXR ukazuje, že nejúčinnější ligandy mají typicky tři hydrofobní místa a alespoň jeden akceptor vodíkové vazby (např. hydroxylová funkční skupina), většina

aktivátorů PXR má dva akceptory vodíkové vazby, která interaguje s receptorem (Kretschmer a Baldwin, 2005).

Bylo popsáno mnoho agonistů PXR. Co se týče antagonistů, bylo objeveno pouze několik látek a způsob jejich účinku. První látka, která antagonizuje PXR byla objevena v roce 2001 – ET-743 (Ecdysone-743). Poté se seznam rozšířil o další látky jako je např. ketokonazol, metformin, inhibitor HIV proteázy ritonavir a indinavir nebo přírodní látky sesamin a silybin. Nicméně ani jeden z antagonistů se neváže do objemné kapsy LBD. Mechanismus účinku ketokonazolu, kumesterolu a metforminu spočívá v inhibici transaktivace PXR prostřednictvím ko-aktivátorů nebo vazbou k doméně AF-2 nezávisle na LBD. Několik studií naznačuje, že tyto látky by mohly působit na PXR přes posttranslační fosforylaci, která může probíhat třemi způsoby: prostřednictvím proteinkinázy A (PKA) a proteinkinázy C (PKC); cyklin dependentními kinázami 2 (CDK2) a 5 (CDK5) a p70-S6 kinázy; v poslední řadě prostřednictvím dráhy PI3K-Akt (Smutný a Pávek, 2014). Je zajímavé, že EDC jako jsou polychlorované bifenyly (PCB) působí antagonisticky, zatímco vysoce chlorované PCB působí jako selektivní antagonisté pouze na mPXR, ale ne na hPXR. Pro tyto rozdíly mezi hPXR a mPXR je vždy nutné postupovat opatrně při interpretaci výsledků (Kliwer, 2015; Kretschmer a Baldwin, 2005). Tabulka č. 3 poskytuje přehled ligandů PXR receptoru.

Tabulka č. 3: Příklady látek interagujících s humánním nebo myším PXR receptorem.

Ligandy PXR:	Receptor:
artemisinin	hPXR
BPA	hPXR
DDT	hPXR
DEHP	hPXR mPXR
dexamethason	hPXR mPXR
diethylstilbestrol	hPXR
fenobarbital	hPXR
fenytoin	hPXR
hyperforin	hPXR
klotrimazol	hPXR mPXR
mifeprison	hPXR mPXR
nifedipin	hPXR
omeprazol	hPXR
paklitaxel	hPXR
PCN (pregnenolon 16 α -karbonitril)	mPXR
rifampicin	hPXR
spironolakton	hPXR mPXR
tamoxifen	hPXR
troglitazon	hPXR

Zkratky: hPXR lidský PXR; mPXR myší PXR. Převzato a upraveno z: Kretschmer a Baldwin, 2005; di Masi a kol., 2009.

3.2.5.3. Lokalizace PXR receptoru a jeho účinek

PXR se nachází zejména v játrech (v parenchymálních hepatocytech), v tenkém a tlustém střevě, žaludku a v ledvinách. Toto umístění významně souvisí s expresí enzymů rodiny CYP 450 i P-glykoproteinem (Fendrich a kol., 2005). V menší míře se PXR nachází i v mozku, srdci, kostní dřeni, vaječnicích, placentě a imunitních buňkách. Změna exprese PXR (i CAR) může vést k zánětlivým (např. ulcerózní kolitida, Crohnova choroba) a metabolickým onemocněním (např. diabetes) a k rakovině. Proto můžeme PXR ve větším množství nalézt také v patologické tkáni s rakovinným bujením (Banerjee a kol., 2015).

Jak je uvedeno výše, PXR je exprimován zejména v játrech, kde má důležitou roli v metabolismu xenobiotik a endobiotik. Mnoho studií popisuje zapojení PXR do metabolismu glukózy, lipidů, žlučových kyselin a bilirubinu, buněčné proliferace a do onemocnění jater jako je nealkoholová steatohepatitida (Cai a kol., 2021).

V 70. letech 20. století bylo zjištěno, že PXR podporuje proliferaci hepatocytů a zvětšuje jejich velikost. To bylo potvrzeno později dalšími studiemi, kdy podání dexamethasonu indukovalo mitogenezi v játrech. Proliferace byla zvýšena i v buňkách hepatocelulárního karcinomu. Tento účinek nebyl pozorován u myši s inaktivovaným PXR. Na druhou stranu, nepřítomnost PXR u myši po hepatektomii měla za následek opožděnou regeneraci jater, což bylo způsobeno sníženou proliferací hepatocytů. To ukazuje na důležitost PXR při obnově jater. U hlodavců byl význam aktivace PXR v proliferaci hepatocytů rozsáhle studován, ale úloha v lidských hepatocytech není zcela jasná (Cai a kol., 2021).

Po aktivaci PXR dochází ke snížené expresi enzymů glukóza-6-fosfatázy a fosfoenolpyruvátcarboxylázy (PEPCK), což jsou enzymy podílející se na glukoneogenezi. Novější studie uvádí, že PXR také snižuje expresi transportéru glukózy GLUT2, který usnadňuje transport přes buněčnou membránu a enzymu glukokinázy, která fosforyluje glukózu přenesenou do buňky (Cai a kol., 2021). Kvůli účinkům PXR na metabolismus glukózy, byla aktivace PXR spojena s metabolickými onemocněními jako je diabetes. Randomizovaná otevřená studie, kontrolovaná placebem na zdravých dobrovolnících zkoumala vliv na postprandiální glukózovou homeostázu. Pacientům byl po dobu jednoho týdne podáván rifampicin a osmý den byl proveden orální glukózový

toleranční test. Terapie rifmapičinem (600 mg/den po dobu 1 týdne) zvýšila celkovou plochu pod křivkou AUC pro inzulin o 40 % a glukózu o 16 % ve srovnání s placebem. Autoři provedli studii souběžně na potkanech podáním PCN a pozorovali podobné výsledky. Nicméně klinické důsledky vyžadují další zkoumání (Banerjee a kol., 2015).

Podání PCN (pregnenolon-16 α -karbonitril) myším snižovalo expresi dvou genů, které jsou důležité pro β -oxidaci a ketogenezi. Jednalo se o geny, které jsou zodpovědné za expresi enzymů karnitin-palmitoyl-transferázy (CPT) a 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA-syntázy (HMGCS). Zároveň podání PCN zvyšovalo expresi enzymu stearyl-CoA-desaturázy (SCD), která nasycené mastné kyseliny (MK) transformuje na nenasycené (MK). Dále bylo zjištěno, že aktivace PXR indukuje expresi CD36, což je glykoprotein, který se u adipocytů chová jako translokáza, která vycytává MK. Nižší počet PXR u myší mělo za následek snížený výskyt obezity způsobený nevhodnou stravou nebo obezity způsobenou deficitem leptinu (Cai a kol., 2021).

PXR má klíčovou roli v metabolismu žlučových kyselin, protože přímým transkripčním cílem PXR je CYP3A4, který se nepodílí jen na metabolizaci xenobiotik, ale právě i na metabolizaci žlučových kyselin. Žlučové kyseliny vznikají z cholesterolu a usnadňují vstřebávání lipofilních látek. Jsou také aktivátorem receptorů žlučových kyselin, jako je farnesoidní X receptor. Endogenním agonistou PXR je lithocholová kyselina (LCA), která tak zvyšuje detoxikaci a tím udržuje homeostázu. Podání PCN myším zvyšuje expresi efluxního transportéru MRP3, což pravděpodobně chrání játra před poškozením jater způsobeným LCA. PXR je důležitý také pro odstranění bilirubinu, protože enzym UGT1A1, který ho konjuguje, je přímým ligandem PXR. Bilirubin je produktem rozkladu látek obsahující hem. Za normálních podmínek je bilirubin glukuronidován pomocí UGT1A1 a poté je vyloučen žlučovými cestami. Podávání rifampicinu, který se chová jako induktor hPXR, zvyšuje expresi UGT1A1, což chrání organismus před experimentálně navozenou hyperbilirubinemií (Cai a kol., 2021).

Chronická konzumace alkoholu vede ke steatóze jater, která může vyústit ve fibrózu, cirhózu až rakovinu jater. Vzhledem k roli PXR v lipogenezi, byl studován význam tohoto receptoru v alkoholem navozeném ztučnění jater. Při výzkumu na myších bez PXR, kterým byly podávány nárazové dávky ethanolu, byla zvýšena exprese alkoholdehydrogenázy 1 (ADH1), aldehyddehydrogenázy 1A1 (ALDH1A1) a v krvi byly

zvýšené hladiny TAG. To naznačuje, že u normálních myši PXR inhibuje katabolismus ethanolu a chrání před hyperlipidémií vyvolanou ethanolem. Nicméně při pokusu, kdy byl myším bez PXR podáván ethanol dlouhodobě, myši nevykazovaly zvýšené hladiny TAG a byly chráněny proti alkoholem navozenému ztučnění jater, což je opak toho, co bylo pozorováno v nárazovém podávání ethanolu. Tyto nesrovnalosti je dále třeba pochopit (Cai a kol., 2021).

Jak je uvedeno výše, PXR je silně spojován s nemocemi jako je nádorové bujení, metabolická a zánětlivá onemocnění. Bylo prokázáno, že na některá onemocnění má významný vliv polymorfismus PXR. Polymorfismy, které jsou lokalizované v genových exonech mohou modifikovat LBD nebo DBD, měnit interakce mezi těmito doménami a ligandy, promotory a koregulátory. Polymorfismy v nekódujících oblastech mohou ovlivnit transkripci a translaci. Byla nalezena souvislost mezi PXR a karcinomem tlustého střeva, kdy aktivace PXR měla za následek zvýšenou expresi FGF19 (*Fibroblast Growth Factor 19*), což podporovalo progresi nádoru tlustého střeva. U Barrettova jícnu a adenokarcinomu jícnu byla zaznamenána změna v expresi a lokalizaci PXR, zároveň polymorfismus zvyšoval riziko adenokarcinomu jícnu. PXR také reguluje P-glykoprotein/MDR1 (*multidrug resistance protein 1*), což vede k chemorezistenci a přispívá k progresi nádoru (Banerjee a kol., 2015; Kliewer, 2015).

3.2.6. Receptor AHR

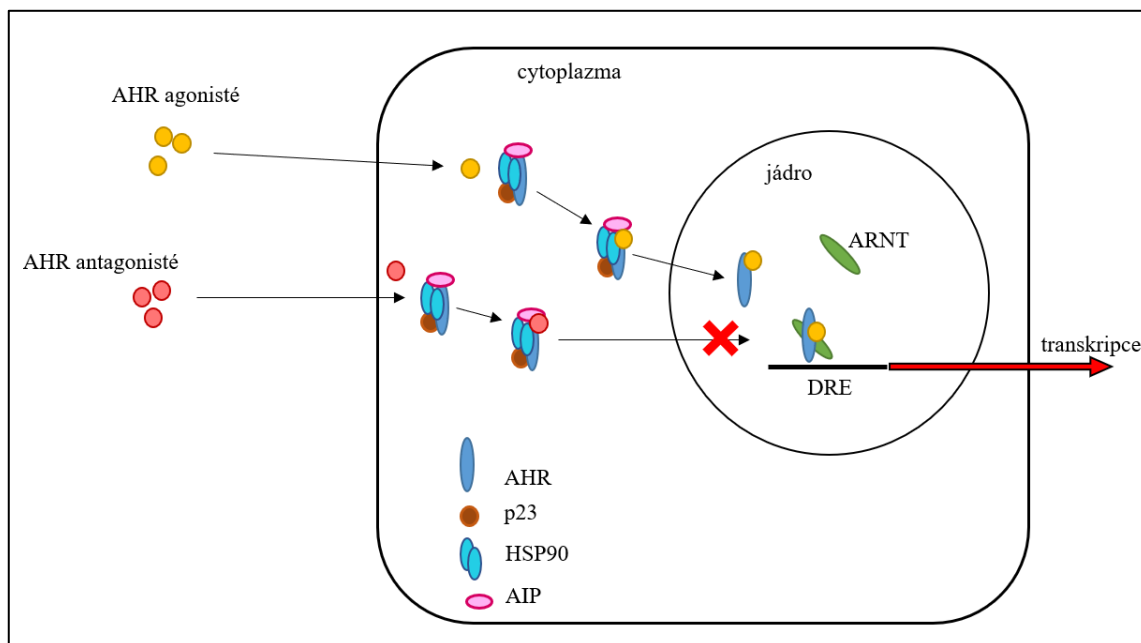
Aryl karbonový receptor je ligandem aktivovaný transkripční faktor. Patří mezi proteiny, které obsahují doménu PER-ARNT-SIM (PAS) a jsou spojovány s adaptací organismu (Vazquez-Rivera a kol., 2022). Nepatří tedy mezi nukleární receptory, i když se jim funkcí velmi blíží a podobá. Dlouhou dobu byl AHR považován pouze za xenosenzor, nyní ale existuje mnoho důkazů, že se tento receptor podílí i na fyziologických funkcích organismu (např. regulace imunity, embryogeneze, hematopoézy aj.). Na druhou stranu se AHR podílí i na vzniku některých onemocnění jako je nádorové bujení, střevní záněty, steatóza jater nebo atopická dermatitida (Dvořák a kol., 2021).

Mezi syntetické ligandy, které se váží na AHR patří aromatické uhlovodíky, včetně chlorovaných dioxinů a jiných halogenovaných aromatických uhlovodíků (např. benzo[a]pyren BaP; 2,3,7,8-tetrachlordibenzo-p-dioxin TCDD nebo polychlorované bisfenyly PCB). Z endogenních sloučenin byly charakterizovány deriváty tryptofanu (např. kyselina kynurenová, kyselina xanthurenová), metabolity kyseliny arachidonové (např. eikosanoidy...) či metabolity hemu (bilirubin, biliverdin, hemin). AHR také aktivují sloučeniny jako jsou indoly a některé flavonoidy (např. kvercetin, genistein, kurkumin), alkaloidy (např. berberin) a některé léky jako je omeprazol, lansoprazol nebo ketokonazol (Hahn, 1998; Dietrich, 2016; Dvořák a kol, 2021).

3.2.6.1. Mechanismus účinku AHR receptoru

V cytosolu je AHR v klidovém stavu udržován ve formě komplexu. Tento komplex se skládá ze dvou HSP, z *AHR-interacting protein* (AIP) a z ko-chaperonu p23. Celý tento komplex udržuje AHR v inaktivním stavu a zároveň zabraňuje jeho degradaci (Rothhammer a Quintana, 2019). Po navázání ligandu na AHR dojde ke konformační změně a dochází k heterodimerizaci AHR s translokátorem AHR (ARNT) a vzniká komplex AHR-ARNT. Na heterodimer se váží na ko-aktivátory nebo ko-represory a výsledný komplex rozpozná specifické vazebné místo na DNA, v tomto případě se tato místa také označují jako xenobiotické responzivní prvky (XRE) nebo dioxin responzivní prvky (DRE). Geny v této části DNA kódují enzymy jako jsou např. cytochrom P450 (CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1) nebo některé glutathion-S-transferázy (GST). Tato signalizační dráha není jediná, která AHR aktivuje a dosud jich bylo popsáno několik, např. přímá interakce AHR s nukleárním faktorem- κ B (NF- κ B) (Dietrich, 2016;

Mulero-Navarro a Fernandez-Salguero, 2016; Lamas a kol., 2018). Schématické znázornění signalizace AHR receptoru popisuje obrázek č. 3.



Obrázek č. 3: Schéma signalizace agonisty a antagonisty na AHR receptoru.

Ligand působící jako agonista AHR se naváže na receptor, který se poté oddělí od zbytku částí, které ho udržovaly v inaktivovaném stavu. Vzniklý komplex AHR-ligand se v jádře váže na ARNT a vzniklá trojitý komplex, který se naváže na DRE. Antagonisté po navázání na AHR brání v expresi proteinů. **Zkratky:** AHR aryl androstanový receptor; p23 ko-chaperon p23; HSP90 heat shock protein 90; AIP AHR-interacting protein; ARNT AHR translokátor; DRE dioxine-responsive elements.

Exprese AHR v jednotlivých tkáních je různá. Nejvíce je tento receptor lokalizován v plicích, dále ho lze najít např. v játrech, brzlíku, ledvinách nebo v placentě (Hahn, 1998).

3.2.6.2. Ligandy AHR receptoru

Jak je uvedeno výše, ligandy AHR jsou velmi heterogenní. Látky, které jsou schopné se vázat na AHR se vyskytují např. v brokolici nebo kapustě. Tato zelenina obsahuje glukobrassicin a jeho deriváty, jako je neoglukobrassicin, který se pomocí enzymů štěpí na indol-3-karbinol (I3C) a indol-3-acetonitril (I3AC) a další látky. Tyto štěpné produkty jsou schopné AHR aktivovat. Další látky, které se běžně vyskytují

v potravě a jsou schopny se vázat na AHR je kurkumin, karotenoidy a flavonoidy. Flavonoidy jsou většinou antagonisté AHR, ale některé z nich, např. kvercetin, diosmin, tangeritin a tamarixetin, se chovají jako agonisté. Mezi endogenní ligandy patří metabolity tryptofanu (např. indirubin, kynurenin aj.), metabolity riboflavinu (např. lumichrom) nebo degradační produkty hemu (např. bilirubin). Nicméně existuje rozdílná mezidruhová aktivita, zejména mezi lidskými a myšími zvířecími modely, které se velmi často využívají pro experimentální účely. Např. myší AHR má několikanásobně vyšší afinitu k TCDD než lidský AHR. Naopak lidský AHR má vyšší afinitu k derivátům indolu. Je ale důležité si uvědomit, že většina studií interpretuje výsledky prováděné na myších, proto by bylo vhodné výsledky potvrdit a doplnit o údaje na lidech (Lamas a kol., 2018; Kou a Dai, 2021; Dvořák a kol., 2021).

Tabulka č. 4: Indoly produkované lidskou mikroflórou, které se vážou na AHR receptor.

Indolové metabolity produkované lidskou mikroflórou	AHR ligand
indol	ano
indole-3-acetát	ano
indol-3propionát	ano
indol-3-laktát	ano
indol-3-pyruvát	ano
indol-3akrylát	ano
indol-3-acetamid	ano
indol-3-ethanol	ano
indol-3-aldehyd	ano
indol-3-acetaldehyd	netestováno
3-methylindol	ano
2-oxindol	netestováno
3-methyl-2-oxindol	netestováno
tryptathrin	netestováno
pityriazepin	ano
melassezin	netestováno

Převzato a upraveno z: Dvořák a kol., 2021.

AHR se v srdci vyskytuje v malém množství, ale i tak je jeho aktivace důležitá pro vývoj a funkci srdce. Bylo prokázáno, že dioxiny aktivující AHR mají negativní vliv na kardiogenezi, diferenciaci kardiomyocytů a způsobují srdeční fibrózu. Experiment na myších bez AHR zase vykazují hypertrofii, sníženou ejekční frakci a vysoký krevní tlak. Hypertrofie je způsobena poruchou peptidu endotelinu 1 (ET-1). Absence AHR vede až k desetinásobně zvýšené hladině ET-1 a k hyperaktivaci receptoru ETA (receptor pro ET-1) a ke zvýšené produkci ROS (*reactive oxygen species*). Zároveň se zvyšuje hladina angiotensinu II, který se chová jako synergista (Kou a Dai, 2021).

Tento transkripční faktor má také důležitou funkci ve střevním traktu, kde tlumí zánětlivé reakce a podílí se na bariérové funkci. V experimentálním modelu byly myši bez AHR více náchylné k bakteriálním infekcím kvůli narušení epiteliální bariéry (*tight*

junctions) a měly významně snížený počet pohárkových buněk a množství proteinu mucinu-2. Je pravděpodobné, že normální funkce střevní bariéry AHR reguluje inhibicí proliferace střevních kmenových buněk (ISC) a represí Wnt- β -kateninové dráhy. AHR se pravděpodobně podílí na správné funkci střevní mikroflóry, i když mechanismus není zcela znám. Určité prospěšné mikroorganismy jako je *Enterobacteriaceae* a *Lactobacillus* produkují metabolity, které jsou agonisty AHR (např. fenaziny a indol-3-aldehyd). Studií na myších bez AHR se ukázalo, že deficit AHR zhoršuje oxidaci MK a zvyšuje se glukoneogeneze a hladina laktátu v krvi. Dále např. změna složení kvůli nepřítomnosti AHR ligandů v potravě může snižovat produkci metabolitů prospěšnými bakteriemi, což může vést k narušení mikrobiální homeostázy a k metabolickým poruchám včetně jaterní steatózy (Kou a Dai, 2021).

Zdá se, že AHR se podílí na normální tvorbě kůže během vývoje plodu a na hojení ran v dospělosti. AHR se ve velkém množství vyskytuje v keratinocytech, sebocytech a melanocytech. Látky, které znečišťují životní prostředí, např. TCDD (2,3,7,8-tetrachlordibenzo-p-dioxin), PCDD (polychlorované dibenzo-p-dioxiny), PCDF (polychlorované dibenzofurany), PCB (polychlorované bifenyly) nebo BaP (benzo[a]pyren) mají vysokou afinitu k AHR. Vystavení vysokým koncentracím těchto látek se projevuje akutními symptomy jako je celková nevolnost, kašel, průjem, bolest hlavy aj. Nejvýraznějšími viditelnými klinickými nálezy jsou ale chlorakné a hyperpigmentace. Plno důkazů potvrzuje, že tyto silné agonisty AHR urychlují epidermální diferenciaci (keratinizaci) keratinocytů a na sebocyty působí tak, že ztrácí své specifické vlastnosti a diferenciují se na keratinocyty, což vede k tvorbě chlorakné. Také se zvyšuje melanogeneze melanocytů vedoucí k hyperpigmentaci kůže. Jedním z mechanismů je pravděpodobně také zvýšená exprese cílových enzymů CYP 450 díky aktivaci AHR, konkrétně zvýšená aktivita CYP1A1, která vytváří velké množství reaktivních radikálů kyslíku (ROS), což poškozuje buňku. V sebocytech je zvyšována produkce prozánětlivých cytokinů. Vznik chlorakné a hyperpigmentace lze dohledat např. v Japonsku, kde v roce 1968 došlo k hromadné otravě PCDF a dalšími sloučeninami. Tyto sloučeniny jsou navíc extrémně lipofilní a v krvi poškozených osob je lze nalézt i 50 let po expozici. Chlorakné bylo také typické při průmyslové havárii v Itálii nebo na Tchaj-wanu a trpí jím také bývalý prezident Ukrajiny Viktor Juščenko, který byl dioxiny otráven (Kou a Dai, 2021; Furue a Tsuji, 2019).

Také experimenty na myších potvrdily vliv AHR na kůži. Myši s deficitem AHR byly náchylnější k infekcím a v kůži měly mnoho defektů. Podávání antagonisty AHR vedlo ke zhoršené epidermální diferenciaci keratinocytů, čímž se snížila tvorba zrohovatělé vrstvy. Nicméně příliš vysoká aktivita AHR působí také negativně. Podávání TCDD jako silného exogenního ligandu AHR, mělo za následek zvýšenou expresi filagrinu a keratinu. Docházelo k epidermální hyperplázii a hyperkeratóze doprovázené zánětem s vysokými hladinami interleukinů 1 β , IL-1 α , IL-6, IL-8 (Kou a Dai, 2021; Furue a Tsuji, 2019).

AHR se podílí na řízení absorpce, akumulace, distribuci a vylučování xenobiotik (zejména léčiv z CNS) pomocí interakce s efluxními transportními proteiny, které se nacházejí na apikálním povrchu endoteliálních buněk. Toxikologické studie ukázaly, že podání TCDD jako silného agonisty AHR, zvyšuje expresi P-glykoproteinu, čímž se snižuje kumulace xenobiotik v mozku (Kou a Dai, 2021).

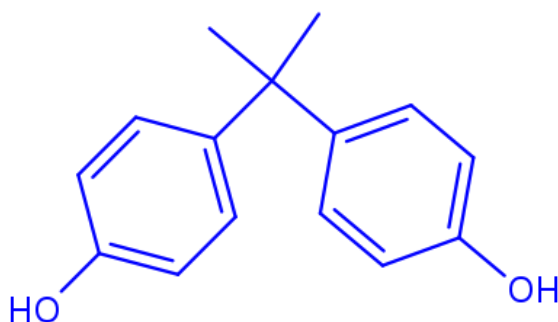
Bylo také studováno, jaký vliv má AHR na metabolismus lipidů. Zdá se, že inhibitory AHR zabraňují obezitě způsobené nevhodnou stravou (vysoký obsah živočišných tuků a cholesterolu) a steatóze jater. Myším byl experimentálně podáván naftoflavon (NF), který působí jako antagonist AHR. Ve studii byly zahrnuty obě pohlaví. Jedné skupině bylo po dobu 26 týdnů podávána nevhodná strava „západního“ stylu s NF (90 mg/kg/den), druhé skupině nevhodná strava bez NF, poslední skupina byla kontrolní. I přes rozdíly mezi oběma pohlavími, myši plně reagovaly na antagonismus AHR a na váze přibraly významně méně. Nicméně u samic se objevila hepatomegalie. V budoucnu by ovlivnění AHR mohlo nabízet účinný přístup při prevenci a terapii obezity a steatózy jater (Moyer a kol., 2017).

3.3. Nejznámější endokrinní disruptory

3.3.1. Bisfenol A

Bisfenol A (BPA), 2,2-bis(4-hydroxyfenyl)propan, je monomer skládající se ze svou fenolů spojených methylovým můstkem, na kterém jsou navázány dvě methylové skupiny. Strukturu popisuje obrázek č. 4. Využívá pro výrobu fenolových pryskyřic, polyesterů, epoxidových pryskyřic a polykarbonátových plastů, ze kterých se vyrábí různé spotřební materiály. BPA se používá v potravinových obalech a nádobách, v konzervách, v dentální protetice nebo v termopapíru (účtenky). Původně se mělo za to, že BPA je bezpečná látka. Bohužel v posledním desetiletí se ukázalo, že BPA se chová jako endokrinní disruptor. Ze začátku bylo zjištěno, že napodobuje účinek estrogenu, ale postupně byly objeveny další mechanismy, kterými BP působí. Kvůli těmto zjištěním bylo přijato několik zákazů, např., zákaz použití BPA v plastových kojeneckých láhvích a obalech v EU i v USA (Murata a Kang, 2018; Varticovski a kol., 2022; Thoene a kol., 2018).

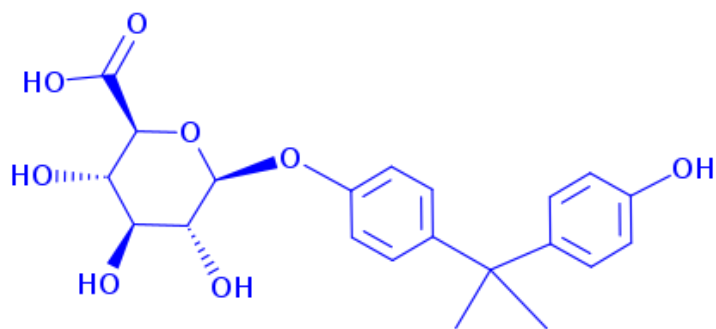
Obrázek č. 4: Struktura bisfenolu A. Převzato z: Reaxys.



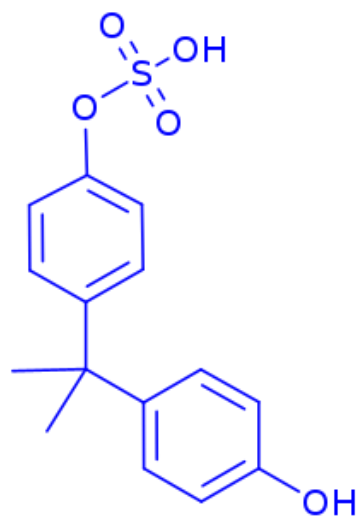
2,2-bis(4-hydroxyfenyl)propan

BPA má nižší lipofilitu a rychle se rozkládá, $t_{1/2}$ je 4-5 hodin. BPA se metabolizuje se na několik neaktivních produktů (BPA-glukuronid viz obrázek č. 5, BPA-sulfát viz obrázek č. 6). Navzdory rychlé metabolizaci, byl volný BPA nalezen v moči, v séru těhotných žen, v séru z pupečníku a v mateřském mléce. Naměřené hladiny BPA popisuje tabulka č. 5. Zejména u plodu a kojenců je metabolizace pomalejší, proto přítomnost BPA v mateřském mléce a ve fetálním séru může vést při dlouhodobé expozici během tohoto citlivého období ke škodlivým účinkům. Dále lze BPA detekovat ve vodě, vzduchu a půdě. Životní prostředí tak může být dalším zdrojem expozice pro člověka (primárním zdrojem jsou potraviny). (Treviño a kol., 2017; Murata a Kang, 2018).

Obrázek č. 5: Bisfenol A glukuronid. Převzato z: Reaxys.



Obrázek č. 6: Bisfenol A sulfát. Převzato z Reaxys.



Tabulka č. 5: *Koncentrace bisfenolu A naměřené v moči dospělých a dětí, v séru těhotných žen, v pupečnicku a v mateřském mléce.*

Místo měření koncentrace BPA	Koncentrace BPA
Moč (dospělých i dětí)	< 0,1-822 ng/ml (neupravená koncentrace kreatininu)
Sérum těhotných žen	< 0,1-154 ng/ml
Sérum z pupečnicku	< 0,05-52 ng/ml
Mateřské mléko	< 0,04-11 ng/ml

Převzato z: Murata a kol., 2018.

Odhadovaný denní příjem BPA je u lidí < 1-5 µg/kg/den (Murata a Kang, 2018). Existuje ale mnoho dohadů, jaká by měla být nejnižší bezpečná dávka BPA. Obvykle se označuje jako LOAEL (z anglického *Lowest-observed-adverse-effect-level*) nebo NOAEL (z anglického *No observed-adverse-effect-level*). Jednoznačně bylo prokázáno, že přijatelná LOAEL před rokem 2007 byla příliš vysoká. Kromě toho evropské studie zjistily, že socioekonomická třída korelovala s expozicí BPA, chudší lidé EU měli ve vzorcích moči naměřené vyšší hladiny BPA a byli tak pravděpodobně vystaveni většímu riziku nežádoucích účinků. Také rozvinuté země jsou vystaveny většímu riziku kvůli nedostatku předpisů (Thoene a kol., 2018).

Co se týče České republiky, lze dohledat několik studií, které se zabývají problematikou bisfenolů. Osm studií se zabývalo identifikací bisfenolů jako potenciálně nebezpečných látek pro lidské zdraví nebo určením mechanismu účinku. Tři studie se týkaly monitorování bisfenolů v životním prostředí (Thoene a kol., 2018).

Článek z roku 2004 (Poustková a kol., 2004) se zabýval vylučováním bisfenolů do potravin, z nádob, kde jsou uloženy. Druhý článek z roku 2006 (Brenn Struckhofová a kol., 2006) zkoumal vylučování bisfenolů z umělých zátek na víno. Potenciální nepříznivé účinky na lidský organismus byly ale podhodnocené, protože v těchto letech se BPA považoval za bezpečnou látku (Thoene a kol., 2018).

O rok později studie zjišťovala koncentrace v běžně dostupných potravinách (Poustka a kol., 2007). V některých případech byly naměřeny velmi vysoké hladiny a poprvé se v české studii uvažuje o nebezpečí těchto látek (Thoene a kol., 2018).

Další dvě studie byly zveřejněny až po několikaleté pauze v roce 2012. Studie mají stejného autora zabývajícího se účinky bisfenolů. Experiment byl proveden na zlatých rybičkách, na kterých bylo zjištěno, že bisfenoly snižují motilitu a kvalitu spermií a aktivují AHR (Hatef a kol., 2012; Thoene a kol., 2018).

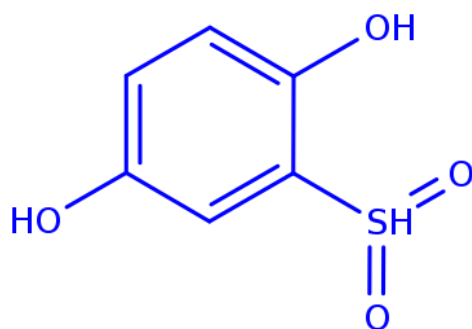
V roce 2015 byla zveřejněny dvě studie. Jedna z nich se zabývala vývojem metody pro měření koncentrací BPA v tělesných tekutinách (Vítků a kol., 2015). Druhá se zabývala látkami znečišťující prostředí (včetně BPA) a došla k závěru, že BPA může aktivovat AHR a PXR, čímž zvyšuje expresi CYP1A1 a CYP3A4 (Vrzal a kol., 2015; Thoene a kol., 2018).

V roce 2016 vyšel přehledový článek, který dospěl k závěru, že není vhodné nahradit BPA jinou bisfenolovou sloučenin, pokud nejsou známy nežádoucí účinky na zdraví a životní prostředí (Žalmanová a kol., 2016; Thoene a kol., 2018).

Co se týče článků zaměřujících se na životní prostředí, týkají se především kontaminací vod. Jedna z nich se zabývala metodou, která by detekovala BPA v pitné vodě (Hegnerová a Homola, 2010). Novější článek se týkal kontaminace pitné vody ze starého potrubí, které obsahuje stárnoucí povlak z epoxidových pryskyřic (Rajasärkkä a kol., 2016). Třetí studovala různé látky, které se hromadí ve svalech ryb (Zelníčková a kol., 2015; Thoene a kol., 2018).

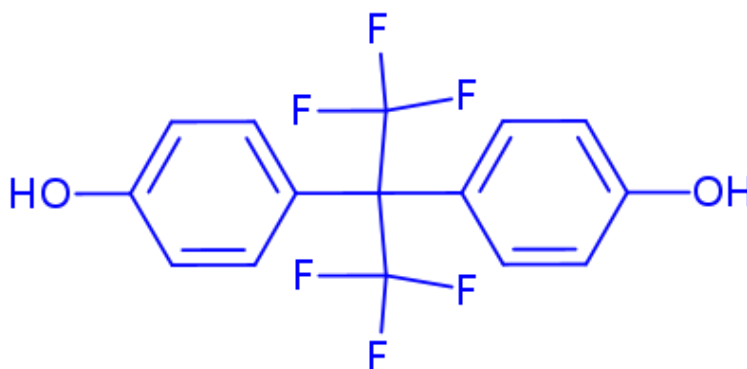
Kvůli zjištěné toxicitě BPA se nyní využívají také jeho deriváty. Mezi nejpoužívanější alternativy patří bisfenol S (BPS; 2,2-bis(4-hydroxyfenol)sulfon; viz obrázek č. 6), bisfenol AF (BPAF; 2,2-bis(4-hydroxyfenyl)hexafluoropropan; viz obrázek č. 7) a bisfenol F (BPF; 2,2-bis(4-hydroxyfenol)methan; viz obrázek č. 8), které se obvykle nacházejí ve výrobcích s označením „bez BPA“. Nicméně jsou strukturně velmi podobné BPA a mohou mít také nežádoucí účinky, např. BPS je účinnějším xenoestrogenem než BPA a byl nalezen ve více než 81 % vzorků moči Američanů (Thoene a kol., 2018; Le Fol a kol., 2017).

Obrázek č. 6: Struktura bisfenolu S. Převzato z: Reaxys.



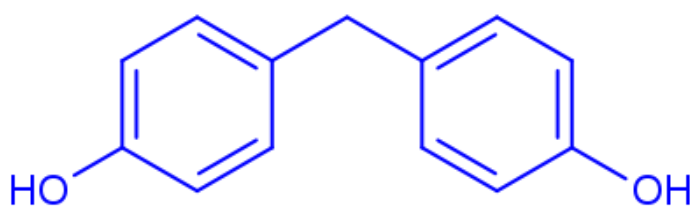
2,2-bis(4-hydroxyfenol)sulfon

Obrázek č. 7: Struktura bisfenolu AF. Převzato z: Reaxys.



2,2 bis(4-hydroxyfenyl)hexafluoropropan

Obrázek č. 8: Struktura bisfenolu F. Převzato z: Reaxys.



2,2 bis(4 hydroxyfenol)methan

3.3.1.1. Mechanismus účinku bisfenolu A

BPA má pleiotropní účinky, což znamená, že působí více mechanismy, studie jich zatím odhalily několik. BPA může stimulovat jaderné receptory, vyvolat poškození DNA a epigenetické změny, změnit oxidačně-redoxní rovnováhu a vyvolat mitochondriální dysfunkci (Sonavane a Gassman, 2019). Studie *in vitro* i *in vivo* ukázaly, že BPA se váže na několik nukleárních receptorů, mezi které patří estrogení receptory ER α a ER β , androgenní receptor (AR), tyroidní receptory (TR α a TR β), PPAR receptory, GR a estrogen related receptor (ERR γ) (Cimmino a kol., 2020).

BPA se chová jako xenoestrogen, nicméně jeho afinita k ER je nižší a aktivita je 1 000 až 10 000 krát slabší ve srovnání s endogenním 17 β -estradiol. Je ale zajímavé, že BPA má silnější účinek v nanomolárních koncentracích než v mikromolárních. Dalším místem, které BPA ovlivňuje je AR nukleární receptor. Dochází zde ke kompetici o vazbu na receptor s endogenním 5 α -dihydrotestosteronem (DHT). AR je blokován různými mechanismy, jako je stabilizace receptoru, disociace od proteinů tepelného šoku a jaderná translokace. Dalšími cíli, které jsou ovlivněny BPA jsou sirotčí receptory ERR. Tyto receptory jsou podobné ER, ale neváží přímo estradiol. BPA má silnou afinitu k receptoru ERR γ i v nanomolárních koncentracích, což bylo potvrzeno několika studiemi. Bylo prokázáno, že BPA může také interagovat s GR. Má nižší afinitu k receptoru než kortizol nebo dexamethason a není považován za plného agonistu. Má ale synergistický účinek na adipogenezi (Cimmino a kol., 2020).

Díky strukturální podobnosti s trijodtyroninem (T3) se BPA prokazatelně váže na TR, kde působí agonisticky i antagonisticky, také ovlivňuje přímo funkci štítné žlázy zvýšením exprese genů, které jsou zapojené do proliferace buněk štítné žlázy. Pro objasnění mechanismu účinku na štítnou žlázu je ale potřeba více údajů (Cimmino a kol., 2020).

BPA může ovlivňovat tělesnou hmotnost indukci PPAR γ . Několik studií ukázalo, že ovce, které byly po narození krmeny mlékem obsahující BPA, vykazovaly hypertrofii adipocytů a nadměrnou expresi adipogenních transkripčních faktorů, jako je PPAR γ , což způsobilo zvýšení tělesné hmotnosti. Tento jev byl zaznamenán pouze u samic. Byla popsána zvýšená exprese PPAR γ v játrech, což způsobuje hyperglykémii nalačno

a vysoké koncentrace neesterifikovaných mastných kyselin – účinek PPAR γ tedy není omezen pouze na tukovou tkáň (Cimmino a kol., 2020).

3.3.1.2. Účinky bisfenolu A

BPA má endokrinně disruptivní až toxické účinky. Může poškozovat DNA, čímž zvyšuje riziko kancerogeneze a teratogeneze, způsobuje abnormální zánětlivou nebo imunitní odpověď, poruchy reprodukčního systému, snižuje aktivitu elektronového transportního řetězce a tím se zvyšuje peroxidace lipidů, oxidace proteinů, deplece antioxidantů. Celkově dochází k narušení mitochondriální funkce, mění se buněčné signální dráhy, a nakonec může nastat i buněčná smrt (Sonavane a Gassman, 2019; Mu a kol., 2018; Küblbeck a kol., 2020).

Vazbou na ER se ovlivňuje proliferace buněk, která se může rozvinout v rakovinné bujení (zejména v hormon-dependentních tkáních), zároveň BPA inhibuje proapoptické signální dráhy. Ke kancerogenezi přispívají i epigenetické změny, které jsou dědičné. BPA a estrogen mají podobný účinek na expresi adipogenních transkripčních faktorů, oba inhibují sekreci adiponektinu z tukových buněk. Tím může dojít k ovlivnění hmotnosti, nicméně byly zaznamenány rozdílné výsledky u ženského a mužského pohlaví (Cimmino a kol., 2020).

Antiandrogenní účinky BPA u mužů mají negativní vliv na spermatogenezi, motilitu a počet spermií, což souvisí se vzrůstající sníženou plodností. Tyto výsledky byly stejné jak u zvířat, tak lidí. Epidemiologickými studiemi bylo dále prokázáno, že u mužů, kteří měli vyšší hladinu BPA v plazmě a moči, se vyskytovalo snížené libido, erektilní dysfunkce nebo potíže s ejakulací (Cimmino a kol., 2020).

U žen, které trpěly syndromem polycystických ovarií (PCOS), byly detekovány vyšší koncentrace BPA ve srovnání se zdravými ženami. Výsledky také naznačují, že BPA může zvýšit riziko předčasného porodu a potratu. Modulací ER a PPAR BPA může přispívat k obezitě, inzulinové rezistenci, diabetu mellitu II. typu, k hypertenzi a dalším chronickým onemocněním. Posledním příkladem je zvýšená tvorba ROS a deplece antioxidantů, což je další toxické působení BPA, které vede k narušení funkce buněk (Cimmino a kol., 2020; Rezg a kol., 2014).

3.3.2. Ftaláty

Ftaláty, diestery kyseliny ftalové, jsou skupina syntetických látek využívající se zejména pro výrobu polyvinylchloridových (PVC) plastů, kde působí jako změkčovadla a dodávají tím plastům pružnost (Benjamin a kol., 2017; Hliseníková a kol., 2020).

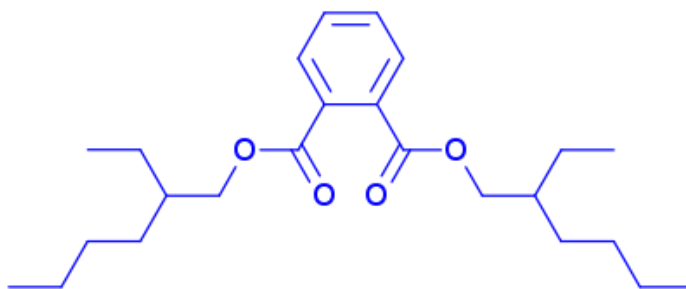
Prvním použitým ftalátem byl di(2-ethylhexyl)ftalát (DEHP; viz obrázek č. 9), od té doby bylo vyvinuto mnoho dalších ftalátů a jejich spotřeba stále stoupá. Ftaláty se vyrábějí chemickou reakcí anhydridu ftalové kyseliny s různě dlouhými alkoholy. Vznikají ftaláty s různou molekulovou hmotností (MW), od nízkomolekulárního dimethylftalátu (194,18 Da; viz obrázek č. 10) po vysokomolekulární di(tridecyl)ftalát (530,82 Da; viz obrázek č.11). Běžně používané ftaláty seřazené dle molekulové hmotnosti popisuje tabulka č. 6. Jsou to bezbarvé nebo slabě nažloutlé olejovité látky bez zápachu. Jejich rozpustnost ve vodě klesá s prodlužujícím se řetězcem, naopak stoupá jejich rozpustnost v tucích. Ftaláty s chirálním centrem v postranním řetězci tvoří stereoizomery. Každá izoforma může mít různý biologický účinek. Vazba DEHP *in silico* byla stereoselektivní, pouze RR izomer se vázal na progesteronový receptor. Použití čistých izomerů namísto racemických směsí by mohlo zlepšit bezpečnost ftalátů (Benjamin a kol., 2017; Hliseníková a kol., 2020).

Tabulka č. 6: Běžně používané ftaláty seřazené podle molekulové hmotnosti.

Název	Zkratka	Molekulová hmotnost [Da]
di- <i>iso</i> -decylftalát	DIDP	446
di- <i>iso</i> -nonylftalát	DINP	418
di(2-ethylhexyl)ftalát/dioktylftalát	DEHP/DOP	390
di- <i>iso</i> -heptylftalát	DnHP	362
difenylftalát	DPhP	318
benzylbutylftalát	BBP	312
dipentylftalát	DnPP	306
dibutylftalát	DnBP	278
dipropylftalát	DnPrP	250
diethylftalát	DEP	222
dimethylftalát	DMP	194
ftalát	PA	166

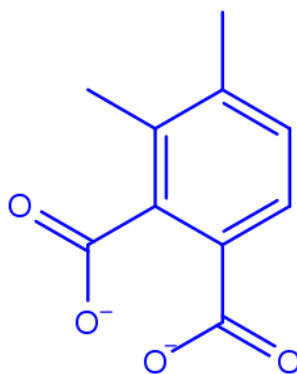
Převzato z: Benjamin a kol., 2017.

Obrázek č. 9: *Struktura DEHP. Převzato z: Reaxys.*



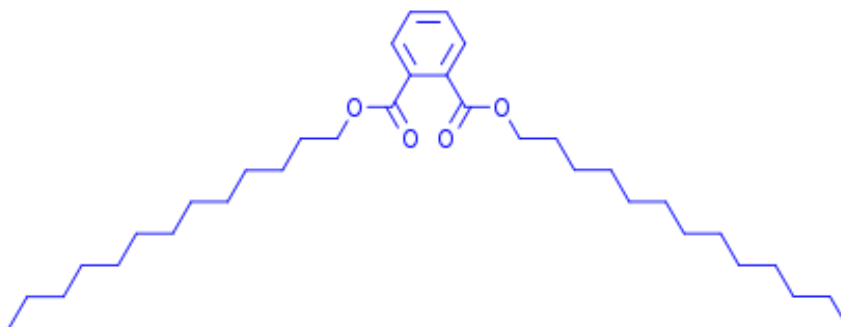
di(2-ethylhexyl)ftalát

Obrázek č. 10: *Struktura DMP, převzato z: Reaxys.*



5,6-dimethylftalát

Obrázek č. 11: *Struktura di(tridecyl)ftalátu. Převzato z: Reaxys.*



Ftaláty jsou v dnešní době všudypřítomné. Vysokomolekulární ftaláty se využívají zejména jako plastifikátory. Ftaláty s nízkou MW se používají jako přísady v kosmetice (mýdla, šampony, laky na nehty aj.), voňavkách a v dalších produktech, kde působí jako fixativa, lepidla a rozpouštědla. Lze je také nalézt v obalech pro potraviny a nápoje, v oděvech, nábytku, v automobilovém průmyslu, zdravotnických prostředcích, ve hračkách atd. To vede k rozsáhlému a kontinuálnímu vystavení populace a životního prostředí těmto látkám (Benjamin a kol., 2017; Lucas a kol., 2022; Ventrice a kol., 2013). Shrnutí použitelnosti běžně využívaných ftalátů je v tabulce č. 7.

Tabulka č. 7: Využití běžně používaných ftalátů.

Ftalát	Použití
diisodecylftalát	plastifikátor v PVC; součást nátěrů pro nábytek, plachty, syntetickou kůži, obklady stěn); výroba dutých plastových výrobků jako jsou hračky, míče, násypky); obaly na potraviny; PVC podlahové materiály; antikorozi barevné nátěry; těsnící hmoty; textilní barvy atd.
diisononylftalát	elektrické dráty a kabely; flexibilní PVC fólie; automobilové díly; stavební a konstrukční materiály; obuv; těsnění; školní potřeby; lepidla; barvy; plastové knihy, míčky, panenky; výrobky pro děti (přebalovací podložky, polštářky, oblečení, kryty na dudlíky) atd.
dioktylftalát	v PVC; ve stavebnictví a v automobilovém průmyslu; lékařské a sanitární produkty (dialyzační zařízení, sáčky na krev, injekční stříkačky, implantáty, katetry); čalounění; obaly na potraviny; hračky; nátěry na dřevo; ethylcelulózové pryskyřice atd.
diisoheptylftalát	maziva pro automatické převodovky; maziva; změkčovadla; pryžové a jiné plastové výrobky používané hlavně v automobilovém průmyslu
difenylftalát	plastifikátor v nitro- a ethylcelulóze, polystyrenu, fenolu a vinylových pryskyřicích
benzylbutylftalát	změkčovadlo ve výrobcích z PVC jako jsou vinylové podlahy, lepidla a tmely; hračky; obaly na potraviny; syntetická kůže; průmyslová rozpouštědla atd.
dipentylftalát	gelující pomocná látka v kombinaci s jinými změkčovadly, skelnými vlákny a pryží, lepidly, barvami/laky, nátěry atd.
dibutylftalát	plasty z acetátu celulózy; výrobky pro osobní péči (laky na nehty); vonné přísady v kosmetických přípravcích atd.
dipropylftalát	PVC, lepidla, celulózové folie atd.
diethylftalát	produkty osobní péče; nátěry; barviva; insekticidy; v parfémeh jako fixátor a rozpouštědlo; smáčedlo; jako ředidla v polysulfidových dentálních otiskovacích hmotách; v potravinářských a farmaceutických obalech atd.
dimethylftalát	repelent proti hmyzu, ektoparazitikum; vonná kosmetika; dětské hračky; laky; barvy; plasty; pryže atd.

Převzato z Benjamin a kol., 2017.

Ftaláty se z produktů, kde jsou použity jako změkčovadla, snadno uvolňují, protože jsou vázány nekovalentní vazbou. Mírné změny v pH, teplotě, tlaku, ozáření nebo kontakt s lipidy může urychlovat uvolňování ftalátů. Potenciál pro absorpci ftalátů mají všechny části lidského těla. Do organismu se ftaláty nejčastěji dostávají konzumací potravin a pitím, které byli v kontaktu s nádobami a výrobky obsahující ftaláty. Dále může docházet, k absorpci přes kůži, ke vdechování výparů nebo prachu, který je ftaláty kontaminován, působit jako alergen a přispívat k rozvoji zánětu a astmatu. Ftaláty jsou navíc schopny transplacentárního přechodu z matky na plod, předpokládá se, že expozice těmto látkám začíná již v těhotenství a přetrvává celý život. Obecně lze říci, že pro nízkomolekulární ftaláty je důležitější dermální absorpce a pro vysokomolekulární spíše perorální (Zhao a kol., 2022; Benjamin a kol., 2017; Monneret, 2017; Hliseníková a kol., 2020).

Maximální přijatelná úroveň expozice je vyjádřena jako miligram látky na kilogram tělesné hmotnosti za den a je vypočítává převážně z experimentálních testů na zvířecích modelech. V EU je již několik let používání ftalátů regulováno (viz tabulka č. 8). Sloučeniny mají omezený rozsah použití a maximální povolený obsah, tato specifika jsou popsána v nařízení REACH (z anglického *Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals*). Látky di(2-ethylhexyl)ftalát, benzylbutylftalát, dibutylftalát, di-*iso*-butylftalát, di-*iso*-pentylftalát, bis(2-methoxyethyl)ftalát, dipentylftalát a dihexylftalát jsou zařazeny do kategorie 1B, což znamená, že jsou to látky působící toxicky na reprodukci. Nesmí se používat pro výrobu hraček nebo v předmětech určených pro dětskou péči (Lucas a kol., 2022; Ventrice a kol., 2013; dokument Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council).

Tabulka č. 8: Přehled toxických účinků ftalátů, tolerovatelných denních dávek a jejich zákazu ve výrobě.

Ftalát	Toxický efekt na	Tolerovatelné denní dávky (TDI) [mg/kg/den]	Zákaz EU
DEHP	reprodukcí	0,05	zakázáno ve všech hračkách a v předmětech pro dětskou péči, v kosmetice
BBP	reprodukcí a vývoj	0,5	
DBP		0,01	
DINP	játra	0,15	zakázáno ve všech hračkách a v předmětech pro děti, které by děti mohly umístit do pusy
DIDP			
DNOP	játra a štítnou žlázu	TDI nedostupné	-
DIBP	reprodukcí a vývoj		

Zkratky: DEHP di(2-ethylhexyl)ftalát); BBP benzylbutylftalát; DBP dibutylftalát; DINP di-iso-nonylftalát; DIDP di-iso-decylftalát; DNOP di-n-oktylftalát; DIBP di-iso-butylftalát. Převzato z: dokument Regulation (EC) No 1907/2006 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL

Ftaláty se metabolizují převážně hydrolýzou a konjugací. Diestery se v prvním kroku mění na monoestery pomocí lipáz a esteráz ve střevě nebo v jiných tkáních. Tento krok u většiny xenobiotik vede k detoxikaci, ale u ftalátů vznikají bioaktivnější metabolity. Ve druhé fázi, je konjugace často katalyzována enzymem UDP glukuronosyl transferázou. Teprve po glukuronidaci vzniká hydrofilní konjugát, který se snadno vyloučí močí (Ventrice a kol., 2013; Hliseníková a kol., 2020). Příkladem je mono-(2-ethylhexyl)ftalát MEHP, což je primární a toxičtější metabolit DEHP (Zhao a kol., 2022). Z různých tělesných tekutin jako jsou sliny, plodová voda, mléko, sérum, sperma či moč

lze přesně měřit množství metabolitů ftalátů (Benjamin a kol., 2017). Primární a sekundární metabolity vybraných ftalátů popisuje tabulka č. 9.

Tabulka č. 9: Primární a sekundární metabolity vybraných ftalátů.

Diester ftalátu	Primární metabolit	Sekundární metabolit
dimethylftalát	monomethylftalát	-
diethylftalát	monoethylftalát	-
di- <i>n</i> -butylftalát	mono- <i>n</i> -butylftalát	mono(3-hydroxy- <i>n</i> -butyl)ftalát
di- <i>iso</i> -butylftalát	mono- <i>iso</i> -butylftalát	mono(2-hydroxy- <i>iso</i> -butyl)ftalát
benzylbutylftalát	monobenzylftalát	-
di(2-ethylhexyl)ftalát	mo(2-ethylhexyl)ftalát	mono(2-ethyl-5-hydroxyhexyl)ftalát; mono(2-ethyl-5-oxohexyl)ftalát; mono(2-ethyl-5-karboxypentyl)ftalát
dipentylftalát	monopentylftalát	-
dicyklohexylftalát	monocyklohexylftalát	-
di- <i>iso</i> -decylftalát	mono- <i>iso</i> -decylftalát	mono(hydroxy- <i>iso</i> -decyl)ftalát; mono(oxo- <i>iso</i> -decyl)ftalát; mono(karboxy- <i>iso</i> -decyl)ftalát
di- <i>iso</i> -nonylftalát	mono- <i>iso</i> -nonylftalát	mono(hydroxy- <i>iso</i> -nonyl)ftalát; mono(oxo- <i>iso</i> -nonyl)ftalát; mono(karboxy- <i>iso</i> -decyl)ftalát
di- <i>n</i> -oktylftalát	mono- <i>n</i> -oktylftalát	mono(3-karboxypropyl)ftalát

Převzato z: Hliseníková a kol., 2020.

Pro českou populaci existují omezené informace o expozici ftalátům. Studie z roku 2019 (Urbancová a kol., 2019) získala celkem 204 vzorků moči (102 vzorků od matek a 102 vzorků od novorozenců) pro účel zjištění cílových sloučenin a jejich prekurzorů. Vzorky byly odebrány ve dvou lokalitách České republiky – České Budějovice a Karviná. Metabolit, který se vyskytoval ve všech vzorcích moči u matek (100 %) byl mono-*iso*-butylftalát (MiBP), následuje mono-*n*-butylftalát (MBP; 99 %), mono(2-ethyl-5-karboxypentyl)ftalát (cx-MEHP; 92 %), mono(2-ethylhexyl)ftalát (MEHP; 90 %), mono(2-ethyl-5-hydroxyhexyl)ftalát (OH-MEHP; 66 %), mono(2-ethyl-5-oxohexyl)ftalát (oxo-MEHP; 63 %). U vzorků novorozenců bylo procento pozitivních vzorků velmi podobné. Co se týče koncentrace, nejvíce byl zastoupen metabolit MBP s mediánem 32,1 ng/ml moči u matek a 17,2 ng/ml moči u novorozenců. Další látky s vysokou koncentrací byly MiBP a cx-MEHP. Vyšší hladiny ftalátů byly naměřeny ve vzorcích pocházejících z Karviné (Urbancová a kol., 2019). Tabulka č. 10 popisuje srovnání výsledků této studie se studiiemi z jiných zemí.

Tabulka č. 10: Srovnání naměřených koncentrací v moči žen a dětí v Německu, Finsku, Polsku, České republice, ve Spojených státech amerických, v Izraeli a ve Švédsku.

	Německo, ženy (2013)	Německo, děti (2013)	Finsko, děti (2014)	Polsko, ženy (2014)	Polsko, děti (2014)	Česká republika, ženy (2015)	Česká republika, děti (2015)	Česká republika, dospělí (2016)	USA, ženy (2017)	Izrael, ženy (2018)	Švédsko, ženy (2018)	Česká republika, ženy (2019)	Česká republika, děti (2019)
vzorky	n = 9	n = 9	n = 58	n = 165	n = 148	n = 117	n = 120	n = 201	n = 49	n = 136	n = 1062	n = 102	n = 102
MEP	61,4	11,4	10,7	18,7	9,8	53,3	32,2	16,3	43,1	150,5	70,0	10,4	5,6
MiBP	15,3	6,5	21,0	10,3	2,5	-	-	19,5	5,8	24,9	-	26,5	16,6
MBP	14,3	22,5	15,2	3,6	4,0	-	-	36,4	6,7	17,4	70,0	32,4	17,2
MBzP	4,0	2,2	24,5	0,03	0,3	4,4	8,5	-	4,4	1,9	16,4	3,3	1,6
MEHP	3,3	0,9	0,4	0,2	0,02	3,1	3,1	3,0	8,0	3,8	3,9	2,3	1,8
OH-MEHP	5,6	1,7	5,0	2,0	2,1	18,5	37,7	11,5	19,7	12,8	17,1	8,9	6,5
oxo-MEHP	4,8	1,3	3,9	1,3	1,2	11,7	25,3	7,4	13,8	9,9	16,5	5,5	3,2
cx-MEHP	10,4	11,9	10,7	-	-	-	-	42,1	27,8	20,1	11,6	11,5	14,9

Zkratky: MEP monoethylftalát; MiBP mono-iso-butylftalát; MBP monobutylftalát; MBzP monobenzylftalát; MEHP mono-(2-ethylhexyl)ftalát; OH-MEHP mono(2-ethyl-5-hydroxyhexyl)ftalát; oxo-MEHP mono(2-ethyl-5-oxohexyl)ftalát; cx-MEHP (mono(2-ethyl-5-karboxypentyl)ftalát). Převzato z: Urbancová a kol., 2019.

Různé studie ukazují, že vystavení těmto látkám je spojeno zejména s poruchami reprodukce jako je snížená plodnost až neplodnost, s výskytem hormonálně-dependentních typů rakovin a s obezitou již u dětí (Hlisníková a kol., 2020; Benjamin a kol., 2017).

3.3.2.1. Mechanismus a účinky ftalátů

Ftaláty působí na různých úrovních, ovlivňují hypothalamo-hypofyzární osu, čímž mění hladiny GnRH (*gonadotropin-releasing hormon*), LH (*luteinising hormon*), FSH (*follicle-stimulating hormon*). Dále se díky své podobné struktuře vážou na AR, ER a PPAR receptory. Narušují hormonální rovnováhu u dospělého člověka, ale i u plodu, protože prochází placentou. Působí převážně na tkáň jako je děloha, prsa, tuková tkáň, prostata, placenta aj. Ftaláty mohou na NR působit jako agonisté i antagonisté (Hlisníková a kol., 2020).

U obou pohlaví tyto sloučeniny ovlivňují průběh puberty, kdy ji mohou urychlit, ale i zpozdít. Záleží pouze na tom, kdy a v jaké koncentraci je člověk ftalátům vystaven (Hlisníková a kol., 2020). Až 15 % párů na celém světě má problém s neplodností. Studiemi *in vitro* a *in vivo* byl prokázán toxický vliv DEHP na Sertoliho a Leydigovy buňky ve varlatech. To mělo negativní vliv na spermatogenezi, motilitu a počet spermií, která se projevovala až do generace F4. Metabolit DEHP, mono(2-ethylhexyl)ftalát (MEHP), navíc zvyšoval oxidační stres a narušoval mitochondriální funkci. Toxicita ftalátů může u mužů navodit tzv. TDS (*testosterone deficiency syndrom*), což je stav způsobený právě zhoršenou funkcí Sertoliho buněk a inhibicí produkce testosteronu z Leydigových buněk. Projevuje se souborem symptomů jako je neúplný sestup varlat do šourku a jejich nižší hmotnost, menší penis, změny ve vývoji nadvarlat nebo zkrácení anogenitální vzdálenosti, což je významný ukazatel, který odráží prenatální expozici androgenům (Zhao a kol., 2022; Hlisníková a kol., 2020; Benjamin a kol., 2017; Schwartz a kol., 2018).

Estrogenní účinek ftalátů navozuje abnormální buněčnou proliferaci, která může způsobit rakovinu ve tkáních jako jsou vaječníky, děloha, děložní čípek, prsa. Tento účinek byl prokázán *in vitro* i v epidemiologických studiích. Bohužel co se týče benigní hyperplazie prostaty (BHP) a rakoviny prostaty, tak jsou zatím studie nedostatečné a ftalátům nelze připisovat přímý účinek (Hlisníková a kol., 2020).

Necelých 30 % světové populace trpí obezitou nebo nadváhou. Stále více studií *in vitro* a *in vivo* naznačuje, že ftaláty se podílejí na vzniku obezity, která není závislá na stravě a fyzické aktivitě. DEHP a metabolity ftalátů nalezené v moči byly asociovány s výskytem inzulínové rezistence (prevalence 21,6 %), se zvýšenou tělesnou hmotností, s větším obvodem pasu a s vyšším systolickým krevním tlakem. Ftaláty lze tedy považovat nejen za endokrinní disruptory, ale i za obezogen. Nadváhu a obezitu mohou způsobovat mnoha mechanismy, které narušují molekulární signalizaci spojenou s metabolismem lipidů a sacharidů. Jedním z mechanismů je aktivace PPAR receptorů (Benjamin a kol., 2017). Ve studiích na myších bylo prokázáno, že DEHP, a především jeho metabolit MEHP, navozují diferenciaci preadipocytů na adipocyty díky zvýšené indukci signálních drah spojených s PPAR. Je ale třeba brát na vědomí, že k aktivaci PPAR u myší je nutná nižší koncentrace MEHP než u lidí. Dalším mechanismem, který přispívá k těmto potížím je narušení signalizace skrz glukokortikoidy a hormony štítné žlázy. Např. látka dicyklohexylftalát (DCHP) je přímý agonista GR, čímž podporuje adipogenezi. Expozice těmto látkám by tedy mohla vést k trvalým metabolickým změnám a podporovat tak rozvoj obezity, inzulínové rezistence a dalších onemocnění během života (Biemann a kol., 2021). Ftaláty mají vyšší afinitu k SHBG (*sex hormone-binding globulin*), než endogenní hormony. Vazbou na SHBG mohou blokovat jejich transport a účinek (Hlisníková a kol., 2020).

Biofyzikální důkazy ukazují, že hydrofobní ftaláty jsou do buňky přeneseny jako komplex ftalát-protein. Ftaláty mohou tvořit komplex s *Fatty Acid Binding Protein* (FABP) nebo s *Human Serum Albumin* (HSA). Tento komplex se snadno dostane do cytosolu a do nukleoplazmy. Ftalátová složka se následně z komplexu naváže na příslušný NR (PPAR, PXR nebo CAR). Nově vzniklý komplex ftalát-PPAR, ftalát-PXR nebo ftalát-CAR je pravděpodobně heterodimerizován s RXR a váže se na cílové místo v promotoru cílového genu (Benjamin a kol., 2017).

Pokud ftalát působí jako antagonist, může působit dvěma mechanismy. Naváže se na NR a neumožní mu se disociovat od HSP, takže nedojde k translokaci do jádra buňky a k zahájení transkripce. Druhým způsobem je, že komplex se do jádra dostane, ale již navázaný ftalát mu nedovolí změnit konformaci, která je potřebná pro navázání ko-aktivátorů a zahájení transkripce (Hlisníková a kol., 2020).

In utero a neonatální expozice ftalátům (i BPA) může způsobit hypermethylaci nebo hypomethylaci DNA na CpG ostrůvcích v promotorové oblasti, modifikaci histonů (acetylace, methylace, fosforylace aj.) a expresi nekódujících RNA. Tyto epigenetické změny mohou vyvolávat zvýšení nebo snížení exprese a mohou být trvalé. Např. vystavení březích potkanů DEHP vedlo ke snížené expresi glukózového transportéru (GLUT4) kvůli hypermethylaci DNA (Singh a Li, 2012).

4. Diskuze

Endokrinní disruptory můžeme nalézt všude kolem nás, protože se využívají především v zemědělství, v potravinářském a chemickém průmyslu. Tyto látky znečišťují životní prostředí a působí negativně nejen na člověka, ale i na volně žijící zvířata. Velkým problémem těchto látek je jejich pozvolný a latentní nástup nežádoucích účinků, často bez signifikantní manifestace typických projevů akutní toxicity. Proto je spojení různých onemocnění s působením EDC velmi náročné. Většina EDC jsou lipofilní látky s dlouhým biologickým poločasem. Díky své lipofilitě jsou EDC v těle pomalu metabolizovány a mohou se v něm kumulovat.

V dnešní době mezi nejstudovanější a nejprobádanější mechanismy účinku EDC patří jejich účinek na nukleární receptory, kterým EDC zasahují do metabolických funkcí. Nicméně další studie naznačují, že EDC nepůsobí pouze na nukleární receptory a jejich účinek je mnohem komplexnější. V současnosti existují buněčné i molekulárně-biologické metody, které umožňují testovat „staré“ i nově vyvíjené chemikálie na interakci s nukleárními receptory. Porozumění mechanismu účinku endokrinním disruptorů s nukleárními receptory může pomoci při zavádění bezpečných látek do potravinářství i do ostatních oblastí lidské činnosti.

Endokrinním disruptorům je v této době věnována velká pozornost laické, a především odborné veřejnosti. Odhalování látek s endokrinními účinky a porozumění jejich mechanismu účinku by mohlo mít pozitivní vliv na onemocnění dnešní moderní společnosti jako je problém s reprodukcí, obezitou, kardiovaskulárními a plicními onemocněními.

Existují tři typy PPAR receptorů - PPAR α , PPAR β/δ a PPAR γ . Tyto receptory se podílejí na metabolismu endogenních látek, ale zapojují se i do buněčné proliferace, diferenciaci a apoptózy. PPAR α reguluje zejména geny, které souvisejí s β -oxidací a transportem mastných kyselin. PPAR γ se vyskytuje ve dvou isoformách - PPAR γ 1 a PPAR γ 2. První receptor se nachází zejména v tukové tkáni, v tlustém střevě a hematopoetických buňkách. Druhý receptor se za fyziologických podmínek vyskytuje v bílých a hnědých adipocytech, kde reguluje jejich diferenciaci, ukládání a uvolňování lipidů. Dle studií je PPAR nezbytný pro diferenciaci adipocytů, protože myši bez PPAR γ zcela postrádaly tukovou tkáň. Oba receptory se také podílejí na inhibici exprese expresi zánětlivých látek jako jsou cytokiny (Issemann a kol., 1990; Chandra a kol., 2008; Chung a kol., 2008; Pawlak a kol., 2015; Wang a kol., 2014).

Některá léčiva jsou založena na aktivaci PPAR receptorů. Pioglitazon patří do skupiny glitazonů aktivuje konkrétně PPAR typ γ a působí jako insulinový senzitizer. Využívá se v terapii diabetu mellitu II. typu. Fibráty (fenofibrát a ciprofibrát) jsou agonisté PPAR α , který se podílí zejména na metabolismu lipidů, a proto se podává ke snížení hyperlipidémie (Švihovec a kol., 2018).

PXR je nukleární receptor regulující enzymy a transportéry, které se podílejí na metabolismu xenobiotik, ale i endobiotik. Ovlivňuje metabolismus glukózy, lipidů, žlučových kyselin a např. se zapojuje i do buněčné proliferace. Jeho aktivace či inhibice endokrinními receptory může vést k rozvoji zánětlivých, metabolických, a dokonce i nádorových onemocnění. Díky své flexibilní ligand-vázající doméně dokáže interagovat s řadou látek různé struktury. (Timsit a kol., 2007; Kretschmer a Baldwin, 2005; Banerjee a kol., 2015). Účinek látek aktivujících PXR jsou shrnuty v tabulce č. 11.

Tabulka č. 11: Ovlivnění PXR podáním agonisty a výsledný účinek jejich interakce.

Pregnanový X receptor (PXR)				
Vliv na:	Podávaná látka:	Subjekt:	Účinek:	Reference:
hepatocyty	dexamethason	myš	<ul style="list-style-type: none"> • myši s PXR: ↑ proliferace. • myši bez PXR: opožděná regenerace. 	Cai a kol., 2021
metabolismus glukózy	rifampicin	zdraví dobrovolníci	↑ glukosa-6-fosfatasa, ↑ PEPCK, ↓ GLUT2. Možnost rozvoje metabolických onemocnění jako je diabetes.	Cai a kol., 2021; Banerjee a kol., 2015
metabolismus lipidů	PCN	Myš	↓ CPT, ↓ HMGCS, ↑ SCD, ↓ glykoprotein CD36. Snížený výskyt obezity u myší.	Cai a kol., 2021
metabolismus ethanolu	ethanol	myš	<ul style="list-style-type: none"> • myši bez PXR: ↑ ADH1; ↑ ALDH1A1. Rozvoj hyperlipidémie (nicméně při podání ethanolu dlouhodobě ke zvýšené expresi nedocházelo. Výsledky jsou tedy nejednoznačné).	Cai a kol., 2021
metabolismus žlučových kyselin	rifampicin	hPXR (<i>in vitro</i>)	↑ UGT1A1, ↑ MRP3. Ochrana před hyperbilirubinemií.	Cai a kol., 2021
nádorové bujení		buňky lidského karcinomu tlustého střeva (<i>in vitro</i>)	↑ FGF19 (konkrétně karcinom tlustého střeva), ↑ MDR1.	Banerjee a kol., 2015; Kliwer, 2015

Zkratky: PCN pregnenolon-16 α -karbonitril; PEPCK fosfoenolpyruvátkarboxylázy; GLUT2 glukózový transportér 2; CPT karnitin-palmytoyl-transferáza; HMGCS 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA-syntáza; SCD stearyl-CoA-desaturáza; ADH1 alkoholdehydrogenázy 1; ALDH1A1 aldehyddehydrogenázy 1A1; UGT1A1 UDP-glukuronyl transferázy; MRP3 multidruh resistance-associated protein 3; FGF19 fibroblastový růstový faktor 19; MDR1 multidrug resistance protein 1.

AHR nepatří mezi nukleární receptory, ale svou funkcí se jim velmi podobá. Tento ligandem aktivovaný transkripční faktor funguje jako xenosenzor, ale zároveň se podílí i na mnoha fyziologických funkcích organismus a zdá se že, i na vzniku některých onemocnění. Ligandy, které se váží na AHR jsou velmi heterogenní (Dvořák a kol., 2021). Účinek látek na AHR z této rešerše je shrnut v tabulce č. 12.

Tabulka č. 12: Ovlivnění AHR a výsledný efekt.

Aryl karbonový receptor (AHR)				
Vliv na:	Podávaná látka:	Subjekt:	Účinek:	Reference:
kardiomyocyty	dioxiny	myš	<ul style="list-style-type: none"> • myši s AHR: negativní vliv na kardiogenezi, diferenciaci kardiomyocytů, vznik fibrózy. • myši bez AHR: ↑ ET-1, hypertrofie, ↓ EF, ↑ TK. 	Kou a Dai, 2021
střevní bariéru		myš	<ul style="list-style-type: none"> • myši bez AHR: porucha tight junctions, ↓ pohárkových buněk a mucinu-2, ↑ náchylnost k bakteriálním infekcím. 	Kou a Dai, 2021
kůži	dioxiny	člověk	<ul style="list-style-type: none"> ↑ CYP1A1, ↑ ROS, ↑ diferenciaci keratinocytů, diferenciaci sebocytů na keratinocyty. Chlorakné a hyperpigmentace u lidí, kteří byli vystaveni vysokým koncentracím dioxinů (pracovní expozice, havárie). 	Kou a Dai, 2021; Furue a Tsuji, 2019
	antagonista	myš	<ul style="list-style-type: none"> • myši bez AHR: náchylnost k infekcím a mnoho defektů na kůži. ↓ diferenciaci keratinocytů. 	
	TCDD		<ul style="list-style-type: none"> ↑ filagrin, ↑ keratin, ↑ IL-1β, IL-1α, IL-6, IL-8. Rozvoj epidermální hyperplázie a hyperkeratózy. 	
metabolismus xenobiotik	TCDD		<ul style="list-style-type: none"> ↑ P-glykoproteinu, ↑ vylučování xenobiotik. 	Kou a Dai, 2021
metabolismus lipidů	NF (antagonista)	myš	<ul style="list-style-type: none"> • samice: snížení hmotnosti, hepatomegalie. • samci: snížení hmotnosti. 	Moyer a kol., 2017

Zkratky: ET-1 endotelin 1; EF ejekční frakce; TK tlak krve; ROS reactive oxygen species; TCDD 2,3,7,8-tetrachlordibenzodioxin; NF naftoflavon; IL interleukin.

Bisfenol A patří mezi nejznámější endokrinní disruptory. Jeho negativní účinek na organismus byl bohužel zjištěn až po několika desetiletích využívání. Kvůli těmto zjištěním bylo přijato několik zákazů a vzhledem k jeho účinkům by bylo vhodné tyto zákazy ještě rozšířit. Je totiž znepokojivé, že volný BPA lze nalézt nejen v moči, ale i v séru z pupečníku nebo v mateřském mléce a dále ve vodě, vzduchu a půdě. Lidé a

zvířata jsou tedy ve stálém kontaktu s touto toxickou látkou (Treviño a kol., 2017; Murata a Kang, 2018).

BPA se váže na několik NR, mezi které patří ER α a ER β , AR, TR α a TR β , PPARs, GR a ERR γ (Cimmino a kol., 2020). Vybrané účinky BPA na NR shrnuje tabulka č. 13. Dále BPA může zvyšovat riziko předčasného porodu a potratu. Přispívá k rozvoji civilizačních onemocnění jako je diabetes či hypertenze. Zvyšuje tvorbu ROS, čímž se vyčerpává hladina antioxidantů. V neposlední řadě může mít kancerogenní a teratogenní účinky (Cimmino a kol., 2020; Rezg a kol., 2014; Sonavane a Gassman, 2019; Mu a kol., 2018; Küblbeck a kol., 2020).

Tabulka č. 13: Vliv bisfenolu A na některé nukleární receptory a příklady účinku.

Bisfenol A			
Vliv na:	Subjekt:	Účinek:	Reference:
ER α a ER β	buněčné kultury, myš	↓ proapoptických signálů, rakovinné bujení v hormon-dependentních tkáních, ↓ adiponektinu, rozvoj PCOS, ↑ inzulinová rezistence, ↑ hmotnosti	Cimmino a kol., 2020; Rezg a kol., 2014
AR	<i>in silico</i> , zvířata, člověk	↓ spermatogenezi, ↓ motilita a počet spermií, ED, potíže s ejakulací	Cimmino a kol., 2020
TR α a TR β	buněčné kultury, potkan, ovce, zebříčka, člověk	agonistické i antagonistické působení přímo na štítnou žlázu	
PPAR γ	pes, ovce, myš, buněčné kultury	hypertrofie adipocytů, hyperglykémie, ↑ hmotnosti	
GR	buněčné kultury	↑ adipogeneze, ↑ hmotnosti	

Zkratky: PCOS syndrom polycystických vaječníků; ED erektilní dysfunkce.

Dalšími známými endokrinními disruptory, na které jsme se v této práci zaměřili, jsou ftaláty. Ftaláty jsou v dnešní době všudypřítomné, využívají se především jako plastifikátory, ale lze je nalézt např. i jako přísady v kosmetice. Nevýhodou ftalátů je, že se z produktů, kde působí jako změkčovadla, snadno uvolňují, protože jsou vázány nekovalentní vazbou. To způsobuje kontaminaci životního prostředí a neustálou expozici člověka těmito látkám. V EU nyní existuje zákaz některých ftalátů, které se nesmí využívat při výrobě určitého spotřebního zboží. Nicméně stále lze nalézt tyto sloučeniny a jejich metabolity v různých tělesných tekutinách, včetně novorozenců (Benjamin a kol., 2017; Hlislíková a kol., 2020; Monneret, 2017; Zhao a kol., 2022; Lucas a kol., 2022; Ventrice a kol., 2013).

Ftaláty mohou ovlivňovat hormony jako je GnRH, LH a FSH a vázat se na NR jako je AR, ER a PPAR. U obou pohlaví ovlivňují průběh puberty (zrychlují i zpomalují) a působí potíže s reprodukcí. Experimentálními studiemi *in vitro* a *in vivo* byl prokázán toxický vliv na Sertoliho a Leydigovy buňky ve varlatech. To poté vede ke sníženému

počtu spermií a jejich zhoršené motilitě nebo k rozvoji TDS. Svým estrogením účinkem navozují nádorové bujení ve tkáním jako jsou vaječníky, děloha nebo prsa (tento účinek byl prokázán *in vitro* i v epidemiologických studiích). Bylo by vhodné zabývat se i vztahem mezi expozicí ftalátům a benigní hyperplazií prostaty, protože těchto studií je nedostatek. Mimo jiné se ftaláty považují nejen za EDC, ale i za obezogen. Zvýšení hmotnosti ftaláty mohou způsobovat mnoha mechanismy, mezi které patří např. aktivace PPAR, čímž se zvýší diferenciace preadipocytů na adipocyty, dále ovlivnění GR či TR α a TR β . Trvalé změny, např. sníženou expresi GLUT4, mohou ftaláty způsobit hypermethylací nebo hypomethylací DNA (Zhao a kol., 2022; Hlisníková a kol., 2020; Benjamin a kol., 2017; Schwartz a kol., 2018; Singh a Li, 2012).

5. Závěr

Z této práce je patrné, že v dnešní době se těmto látkám věnuje velká pozornost a je v zájmu všech, aby tyto experimentální studie dále pokračovaly. Je důležité testovat nové látky, zda mají možnost působit jako endokrinní disruptory, aby se neopakovalo to samé, jako s bisfenolem A či ftaláty. Neméně důležité je zabývat se „starými“ nebo potenciálními látkami, které mohou takto negativně působit. Nicméně většina experimentů je prováděna na myších, potkanech nebo na buněčných modelech, proto při interpretaci výsledků se musí vzít v úvahu, že zde existuje druhově závislá ligandová specifita. Pro lepší porozumění těmto výsledkům, které jsou někdy nejednotné, by bylo potřeba více epidemiologických studií, které by prokázaly kauzální vztahy mezi endokrinními disruptory a konkrétními nežádoucími účinky.

6. Seznam zkratk

ADH1	alkoholdehydrogenáza 1
AF-1	activation function 1; aktivační funkce 1
AF-2	activation function 2; aktivační funkce 2
AHR	aryl hydrocarbony receptor
AIP	AHR-interacting protein; protein interagující s
AHR	aryl hydrocarbon receptor
ALDH1A1	aldehyddehydrogenáza 1A1
AR	androgenní receptor
ARNT	translokátor AHR
BAP	benzo[a]pyren
BBP	benzylbutylftalát
BPA	bisfenol A
BPAF	2,2-bis(4hydroxyfenyl)hexafluoropropan
BPF	2,2-bis(4-hydroxyfenol)methan
BPS	2,2-bis(4hydroxyfenol)sulfon
CAR	konstitutivní androstanový receptor
CDK2	cyklin-dependentní kináza 2
CDK5	cyklin-dependentní kináza 5
CPT	karnitin-palmytoyl-transferáza
CTE	C-terminal domain; C-terminální doména
cx-MEHP	mono(2-ethyl-5-karboxypentyl)ftalát
CYP 450	cytochrom P-450
CYP1A1	oxidační systém rodiny cytochromu P450 isoenzym 1A1
CYP1A2	oxidační systém rodiny cytochromu P450 isoenzym 1A2
CYP1B1	oxidační systém rodiny cytochromu P450 isoenzym 1B1
DBD	DNA-binding domain; doména vázající DNA
DBP	dibutylftalát
DDT	1,1,1-trichlor-2,2-bis(4-chlorfenyl)ethan
DCHP	dicyklohexylftalát
DEHP	di(2-ethylhexyl)ftalát

DEP	diethylftalát
DHT	5 α -dihydrotestosteron
DiBP	di-iso-butylftalát
DiDP	di-iso-decylftalát
DiNP	di-iso-nonylftalát
DNA	deoxyribonukleová kyselina
DnBP	dibutylftalát
DNOP	di-n-oktylftalát
DRE	dioxin response element; dioxin-responzivní prvek
EDC	endocrine disrupting chemical; endokrinní disruptor
ER	estrogenní receptor
ERR	estrogen-related receptor
ETA	receptor A pro endotelin-1
ET-1	endotelin-1
FABP	fatty acid binding protein; protein vázající mastnou kyselinu
FGF19	fibroblast growth factor 19; fibroblastový růstový faktor 19
FSH	follicle-stimulating hormone; folikuly stimulující hormon
GLUT2	glukózový transportér 2
GLUT4	glukózový transportér 4
GnRH	gonadotropin-releasing hormone; gonatropin uvolňující hormon
GR	glukokortikoidní receptor
GST	glutathion-S-transferáza
HMGCS	3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA-syntáza
hPXR	human pregnane X receptor; lidský pregnanový X receptor
HRE	hormone response element; hormon responzivní element (promotor)
HSA	human serum albumin; lidský sérový albumin
HSP	heat-shock protein; protein tepelného šoku

I3C	indol-3-karbinol
I3AC	indol-3-acetonitrol
LBD	ligand-binding domain; protein vázající domain
LBP	ligand-binding pocket; kapsa vázající ligand
LCA	lithocholic acid; lithocholová kyselina
LH	luteinising hormone; luteinizační hormon
LOAEL	lowest-observed-adverse-effect-level; nejnižší dávka, kdy je pozorován nežádoucí účinek
LXR	liver X receptor; jaterní receptor
MBP	monobutylftalát
MBzP	monobenzylftalát
MDR1	multidrug resistance protein 1; protein multilékové rezistence 1
MEHP	mono-(2-ethylhexyl)ftalát
MEP	monoethylftalát
MiBP	mono-iso-butylftalát
MK	mastná kyselina
MMP	matrixová metaloproteáza
mPXR	mouse pregnane X receptor; myší pregnanový X receptor
MR	mineralokortikoidní receptor
MRPs	multidrug-resistance-associated proteins; proteiny spojené s lékovou multirezistencí
MW	molecular weight; molekulární váha
OH-MEHP	mono(2-ethyl-5-hydroxyhexyl)ftalát
oxo-MEHP	mono(2-ethyl-5-oxohexyl)ftalát
NF	naftoflavon
NF-κB	nukleární faktor kappa B
NOAEL	no-observed-adverse-effect-level; nejnižší dávka, kdy není pozorován žádný nežádoucí účinek
NR	nukleární receptor
NTD	N-terminal domain; N-terminální doména
PAK	proteinkináza A
PCB	polychlorované bifenyly

PCDD	polychlorované dibenzo-p-dioxiny
PCDF	polychlorované dibenzofurany
PCN	pregnenolon-16 α -karbonitril
PCOS	polycystic ovary syndrome; syndrom polycystických vaječníků
PEPCK	fosfoenolpyruvátcarboxyláza
PKC	protenkináza C
POF	premature ovarian failure; předčasné ovariální selhání
PPAR	peroxisome proliferator-activated receptor; receptor aktivovaný peroxisomovými proliferátory
PR	progesteronový receptor
PVC	polyvinylchlorid
PXR	pregnane X receptor; pregnanový X receptor
RAR	retinoic acid receptor; receptor pro kyselinu retinovou
REACH	Registration, Evaluation, Authorisation and restriction of Chemicals
ROS	reactive oxygen species; reaktivní kyslíkový radikál
SCD	stearoyl-CoA-desaturáza
SHBG	sex hormone-binding globulin; sexuální hormony vázající globulin
SULT	sulfotransferázy
SXR	steroid and xenobiotic receptor; steroidní a xenobiotický receptor
TCDD	2,3,7,8-tetrachlordibenzodioxin
TR	thyroid receptor; tyroidní receptor
UGT	UDP-glukuronyltransferázy
UGT1A1	UDP-glukuronyltransferáza 1A1
VDR	vitamine D receptor; receptor pro vitamín D
WHO	World Health Organization; Světová zdravotnická organizace

XRE

xenobiotic response element xenobiotický
responzivní prvek

7. Seznam literatury

ALBERTS, Bruce, Dennis BRAY, Alexander JOHNSON, Julian LEWIS, Martin C. RAFF, Keith ROBERTS a Peter WALTER. *Základy buněčné biologie: úvod do molekulární biologie buňky*. Ústí nad Labem: Espero Publishing, [1998]. ISBN 9788090290600.

ALESHIN, Stepan, Mikhail STROKIN, Marina SERGEEVA and Georg REISER, 2013. Peroxisome proliferator-activated receptor (ppar) β/δ , a possible nexus of PPARA- and PPAR Γ -dependent molecular pathways in Neurodegenerative Diseases: Review and novel hypotheses. *Neurochemistry International* [online]. vol. 63, no. 4, pp. 322–330. Získáno z: doi:10.1016/j.neuint.2013.06.012

BAIN, David L., Aaron F. HENEGHAN, Keith D. CONNAGHAN-JONES and Michael T. MIURA, 2007. Nuclear receptor structure: Implications for function. *Annual Review of Physiology* [online]. vol. 69, no. 1, pp. 201–220. Získáno z: doi:10.1146/annurev.physiol.69.031905.160308

BANERJEE, Monimoy, Delira ROBBINS and Taosheng CHEN, 2015. Targeting xenobiotic receptors PXR and car in human diseases. *Drug Discovery Today* [online]. vol. 20, no. 5, pp. 618–628. Získáno z: doi:10.1016/j.drudis.2014.11.011

BENJAMIN, Sailas, Eiji MASAI, Naofumi KAMIMURA, Kenji TAKAHASHI, Robin C. ANDERSON and Panichikkal Abdul FAISAL, 2017. Phthalates impact human health: Epidemiological evidences and plausible mechanism of action. *Journal of Hazardous Materials* [online]. vol. 340, pp. 360–383. Získáno z: doi:10.1016/j.jhazmat.2017.06.036

BIEMANN, Ronald, Matthias BLÜHER and Berend ISERMANN, 2021. Exposure to endocrine-disrupting compounds such as phthalates and bisphenol A is associated with an increased risk for obesity. *Best Practice a Research Clinical Endocrinology a Metabolism* [online]. vol. 35, no. 5, p. 101546. Získáno z: doi:10.1016/j.beem.2021.101546

BRENN-STRUCKHOFOVA, Z. and M. CICHNA-MARKL, 2006. Determination of Bisphenol A in wine by sol-gel immunoaffinity chromatography, HPLC and fluorescence detection. *Food Additives and Contaminants* [online]. vol. 23, no. 11, pp. 1227–1235. Získáno z: doi:10.1080/02652030600654382

CAI, Xinran, Gregory M. YOUNG and Wen XIE, 2021. The xenobiotic receptors PXR and car in liver physiology, an update. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* [online]. vol. 1867, no. 6, p. 166101. Získáno z: doi:10.1016/j.bbadis.2021.166101

CIMMINO, Ilaria, Francesca FIORY, Giuseppe PERRUOLO, Claudia MIELE, Francesco BEGUINOT, Pietro FORMISANO and Francesco ORIENTE, 2020. Potential mechanisms of bisphenol A (BPA) contributing to human disease. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. vol. 21, no. 16, p. 5761. Získáno z: doi:10.3390/ijms21165761

DI MASI, Alessandra, Elisabetta De MARINIS, Paolo ASCENZI and Maria MARINO, 2009. Nuclear receptors car and PXR: Molecular, functional, and biomedical aspects. *Molecular Aspects of Medicine* [online]. vol. 30, no. 5, pp. 297–343. Získáno z: doi:10.1016/j.mam.2009.04.002

DIETRICH, Cornelia, 2016. Antioxidant functions of the aryl hydrocarbon receptor. *Stem Cells International* [online]. vol. 2016, pp. 1–10. Získáno z: doi:10.1155/2016/7943495

DVOŘÁK, Zdeněk, Karolína POULÍKOVÁ and Sridhar MANI, 2021. Indole scaffolds as a promising class of the aryl hydrocarbon receptor ligands. *European Journal of Medicinal Chemistry* [online]. vol. 215, p. 113231. Získáno z: doi:10.1016/j.ejmech.2021.113231

FENDRICH, Zdeněk, Martina ČEČKOVÁ-NOVOTNÁ, František ŠTAUD, Stanislav MIČUDA, Lukáš ČERVENÝ and Petr PÁVEK, 2009. Nukleární receptory: Xenosenzory zprostředkující odpověď organismu na xenobiotika a Příčina některých lékových interakcí *Remedia* [online]. Získáno z: <https://www.remedia.cz/rubriky/prehledy-nazory-diskuse/nuklearni-receptory-xenosenzory-zprostredkujici-odpoved-organismu-na-xenobiotika-a-pricina-nekterych-lekovych-interakci-682/>

FURUE, Masutaka and Gaku TSUJI, 2019. Chloracne and hyperpigmentation caused by exposure to hazardous aryl hydrocarbon receptor ligands. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [online]. vol. 16, no. 23, p. 4864. Získáno z: doi:10.3390/ijerph16234864

HAHN, Mark E., 1998. The aryl hydrocarbon receptor: A comparative perspective. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Pharmacology, Toxicology and Endocrinology* [online]. vol. 121, nos. 1-3, pp. 23–53. Získáno z: doi:10.1016/s0742-8413(98)10028-2

HATEF, Azadeh, Ava ZARE, Sayyed Mohammad ALAVI, Hamid R. HABIBI and Otomar LINHART, 2012. Modulations in androgen and estrogen mediating genes and testicular response in male goldfish exposed to bisphenol A. *Environmental Toxicology and Chemistry* [online]. vol. 31, no. 9, pp. 2069–2077. Získáno z: doi:10.1002/etc.1919

HATEF, Azadeh, Sayyed Mohammad ALAVI, Abdulbaset ABDULFATAH, Pascal FONTAINE, Marek RODINA and Otomar LINHART, 2012. Adverse effects of bisphenol A on reproductive physiology in male goldfish at environmentally relevant concentrations. *Ecotoxicology and Environmental Safety* [online]. vol. 76, pp. 56–62. Získáno z: doi:10.1016/j.ecoenv.2011.09.021

HEGNEROVÁ, Kateřina and Jiří HOMOLA, 2010. Surface plasmon resonance sensor for detection of bisphenol A in drinking water. *Sensors and Actuators B: Chemical* [online]. vol. 151, no. 1, pp. 177–179. Získáno z: doi:10.1016/j.snb.2010.09.025

HLISNÍKOVÁ, Henrieta, Ida PETROVIČOVÁ, Branislav KOLENA, Miroslava ŠIDLOVSKÁ and Alexander SIROTKIN, 2020. Effects and mechanisms of phthalates' action on reproductive processes and Reproductive Health: A Literature Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [online]. vol. 17, no. 18, p. 6811. Získáno z: doi:10.3390/ijerph17186811

CHANDRA, Vikas, Pengxiang HUANG, Yoshitomo HAMURO, Srilatha RAGHURAM, Yongjun WANG, Thomas P. BURRIS and Fraydoon RASTINEJAD, 2008. Structure of the intact PPAR- γ -RXR- α nuclear receptor complex on DNA. *Nature* [online]. vol. 456, no. 7220, pp. 350–356. Získáno z: doi:10.1038/nature0741

CHRISTOFIDES, Anthos, Eirini KONSTANTINIDOU, Chinmay JANI and Vassiliki A. BOUSSIOTIS, 2021. The role of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) in immune responses. *Metabolism* [online]. vol. 114, p. 154338. Získáno z: doi:10.1016/j.metabol.2020.154338

CHUNG, Jae Heun, Arnold Y. SEO, Sang Woon CHUNG, Mi Kyung KIM, Christiaan LEEUWENBURGH, Byung Pal YU and Hae Young CHUNG, 2008. Molecular mechanism of PPAR in the regulation of age-related inflammation. *Ageing Research Reviews* [online]. vol. 7, no. 2, pp. 126–136. Získáno z: doi:10.1016/j.arr.2008.01.001

ISSEMAN, Isabelle and Stephen GREEN, 1990. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature* [online]. vol. 347, no. 6294, pp. 645–650. Získáno z: doi:10.1038/347645a0

JAYAPRAKASH, Sujitha, Mangala HEGDE, Sosmitha GIRISA, Mohammed S. ALQAHTANI, Mohamed ABBAS, E. Hui LEE, Kenneth Chun-Hong YAP, Gautam SETHI, Alan Prem KUMAR a Ajaikumar B. KUNNUMAKKARA, 2022. Demystifying the functional role of nuclear receptors in esophageal cancer. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. roč. 23, č. 18, s. 10952. Získáno z: doi:10.3390/ijms231810952

KABIR, Eva Rahman, Monica Sharfin RAHMAN and Imon RAHMAN, 2015. A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environmental Toxicology and Pharmacology* [online]. vol. 40, no. 1, pp. 241–258. Získáno z: doi:10.1016/j.etap.2015.06.009

KAMARAJ, Rajamanikkam, Martin DRASTIK, Jana MAIXNEROVA and Petr PAVEK, 2022. Allosteric antagonism of the Pregnane X receptor (PXR): Current-state-of-the-art and prediction of novel allosteric sites. *Cells* [online]. vol. 11, no. 19, p. 2974. Získáno z: doi:10.3390/cells11192974

KLIEWER, Steven A., 2015. Nuclear receptor PXR: Discovery of a pharmaceutical anti-target. *Journal of Clinical Investigation* [online]. vol. 125, no. 4, pp. 1388–1389. Získáno z: doi:10.1172/jci81244

KOU, Ziyue and Wei DAI, 2021. Aryl hydrocarbon receptor: Its roles in physiology. *Biochemical Pharmacology* [online]. vol. 185, p. 114428. Získáno z: doi:10.1016/j.bcp.2021.114428

KRETSCHMER, Xiomara C. and William S. BALDWIN, 2005. Car and PXR: Xenosensors of endocrine disrupters? *Chemico-Biological Interactions* [online]. vol. 155, no. 3, pp. 111–128. Získáno z: doi:10.1016/j.cbi.2005.06.003

KÜBLBECK, Jenni, Taina VUORIO, Jonna NISKANEN, Vittorio FORTINO, Albert BRAEUNING, Khaled ABASS, Arja RAUTIO, Jukka HAKKOLA, Paavo HONKAKOSKI and Anna-Liisa LEVONEN, 2020. The EDCMET project: Metabolic effects of endocrine disruptors. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. vol. 21, no. 8, p. 3021. Získáno z: doi:10.3390/ijms21083021

KUMAR, Manoj, Devojit Kumar SARMA, Swasti SHUBHAM, Manoj KUMAWAT, Vinod VERMA, Anil PRAKASH and Rajnarayan TIWARI, 2020. Environmental endocrine-disrupting chemical exposure: Role in non-communicable diseases. *Frontiers in Public Health* [online]. vol. 8. Získáno z: doi:10.3389/fpubh.2020.553850

LAMAS, Bruno, Jane M. NATIVIDAD and Harry SOKOL, 2018. Aryl hydrocarbon receptor and intestinal immunity. *Mucosal Immunology* [online]. vol. 11, no. 4, pp. 1024–1038. Získáno z: doi:10.1038/s41385-018-0019-2

LE FOL, Vincent, Selim AÏT-AÏSSA, Manoj SONAVANE, Jean-Marc PORCHER, Patrick BALAGUER, Jean-Pierre CRAVEDI, Daniel ZALKO and François BRION, 2017. In vitro and in vivo estrogenic activity of BPA, BPF and BPS in zebrafish-specific assays. *Ecotoxicology and Environmental Safety* [online]. vol. 142, pp. 150–156. Získáno z: doi:10.1016/j.ecoenv.2017.04.009

LEHMANN, J M, D D MCKEE, M A WATSON, T M WILLSON, J T MOORE and S A KLIEWER, 1998. The human orphan nuclear receptor PXR is activated by compounds that regulate CYP3A4 gene expression and cause drug interactions. *Journal of Clinical Investigation* [online]. vol. 102, no. 5, pp. 1016–1023. Získáno z: doi:10.1172/jci3703

LUCAS, Andrew, Susan HERRMANN and Michaela LUCAS, 2022. The role of endocrine-disrupting phthalates and bisphenols in cardiometabolic disease: The evidence is mounting. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes a Obesity* [online]. vol. 29, no. 2, pp. 87–94. Získáno z: doi:10.1097/med.0000000000000712

MIRZA, Agha Zeeshan, Ismail I. ALTHAGAFI and Hina SHAMSHAD, 2019. Role of PPAR receptor in different diseases and their ligands: Physiological importance and clinical implications. *European Journal of Medicinal Chemistry* [online]. vol. 166, pp. 502–513. Získáno z: doi:10.1016/j.ejmech.2019.01.067

MONNERET, Claude, 2017. What is an endocrine disruptor? *Comptes Rendus Biologies* [online]. vol. 340, nos. 9-10, pp. 403–405. Získáno z: doi:10.1016/j.crv.2017.07.004

MOYER, Benjamin J., Itzel Y. ROJAS, Joanna S. KERLEY-HAMILTON, Krishnamurthy V. NEMANI, Heidi W. TRASK, Carol S. RINGELBERG, Barjor GIMI, Eugene DEMIDENKO and Craig R. TOMLINSON, 2017. Obesity and fatty liver are prevented by inhibition of the aryl hydrocarbon receptor in both female and male mice. *Nutrition Research* [online]. vol. 44, pp. 38–50. Získáno z: doi:10.1016/j.nutres.2017.06.002

MU, Xiyan, Ying HUANG, Jia LI, Ke YANG, Wenbo YANG, Gongming SHEN, Xuxing LI, Yunlei LEI, Sen PANG, Chengju WANG, Xuefeng LI and Yingren LI, 2018. New insights into the mechanism of phthalate-induced developmental effects. *Environmental Pollution* [online]. vol. 241, pp. 674–683. Získáno z: doi:10.1016/j.envpol.2018.05.095

MULERO-NAVARRO, Sonia and Pedro M. FERNANDEZ-SALGUERO, 2016. New trends in Aryl hydrocarbon receptor biology. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* [online]. vol. 4. Získáno z: doi:10.3389/fcell.2016.00045

MURATA, Masaharu and Jeong-Hun KANG, 2018. Bisphenol A (BPA) and Cell Signaling Pathways. *Biotechnology Advances* [online]. vol. 36, no. 1, pp. 311–327. Získáno z: doi:10.1016/j.biotechadv.2017.12.002

PAWLAK, Michal, Philippe LEFEBVRE and Bart STAELS, 2012. General Molecular Biology and Architecture of nuclear receptors. *Current Topics in Medicinal Chemistry* [online]. vol. 12, no. 6, pp. 486–504. Získáno z: doi:10.2174/156802612799436641

PAWLAK, Michal, Philippe LEFEBVRE and Bart STAELS, 2015. Molecular mechanism of PPARA action and its impact on lipid metabolism, inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology* [online]. vol. 62, no. 3, pp. 720–733. Získáno z: doi:10.1016/j.jhep.2014.10.039

POUSTKA, Jan, Lenka DUNOVSKÁ, Jana HAJŠLOVÁ, Kateřina HOLADOVÁ and Ivana POUSTKOVÁ, 2007. Determination and occurrence of bisphenol A, bisphenol A diglycidyl ether, and bisphenol F diglycidyl ether, including their derivatives, in canned foodstuffs' from the Czech retail market. *Czech Journal of Food Sciences* [online]. vol. 25, no. 4, pp. 221–229. Získáno z: doi:10.17221/689-cjfs

POUSTKOVÁ, Ivana, Jaroslav DOBIÁŠ, Ingrid STEINER, Jan POUSTKA and Michal VOLDŘICH, 2004. Stability of Bisphenol A diglycidyl ether and Bisphenol F diglycidyl ether in water-based food simulants. *European Food Research and Technology* [online]. vol. 219, no. 5, pp. 534–539. Získáno z: doi:10.1007/s00217-004-0995-1

RAJASÄRKKÄ, Johanna, Marek PERNICA, Jan KUTA, Jonáš LAŠŇÁK, Zdeněk ŠIMEK and Luděk BLÁHA, 2016. Drinking water contaminants from epoxy resin-coated pipes: A field study. *Water Research* [online]. vol. 103, pp. 133–140. Získáno z: doi:10.1016/j.watres.2016.07.027

Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council. Získáno z: https://reachteam.eu/web/english/legislations/EU/reach/regulation-EC-1907-2006_V_dd.mm.yyyy.html

REZG, Raja, Saloua EL-FAZAA, Najoua GHARBI and Bessem MORNAGUI, 2014. Bisphenol A and human chronic diseases: Current evidences, possible mechanisms, and future perspectives. *Environment International* [online]. vol. 64, pp. 83–90. Získáno z: doi:10.1016/j.envint.2013.12.007

ROBINSON-RECHAVI, Marc, Hector Escriva GARCIA and Vincent LAUDET, 2003. The nuclear receptor superfamily. *Journal of Cell Science* [online]. vol. 116, no. 4, pp. 585–586. Získáno z: doi:10.1242/jcs.00247

ROTHHAMMER, Veit and Francisco J. QUINTANA, 2019. The aryl hydrocarbon receptor: An environmental sensor integrating immune responses in health and disease. *Nature Reviews Immunology* [online]. vol. 19, no. 3, pp. 184–197. Získáno z: doi:10.1038/s41577-019-0125-8

SCHWARTZ, Camilla Lindgren, Sofie CHRISTIANSEN, Anne Marie VINGGAARD, Marta AXELSTAD, Ulla HASS and Terje SVINGEN, 2018. Anogenital distance as a toxicological or clinical marker for fetal androgen action and risk for reproductive disorders. *Archives of Toxicology* [online]. vol. 93, no. 2, pp. 253–272. Získáno z: doi:10.1007/s00204-018-2350-5

SINGH, Sher and Steven Shoei-Lung LI, 2012. Epigenetic effects of environmental chemicals bisphenol A and phthalates. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. vol. 13, no. 8, pp. 10143–10153. Získáno z: doi:10.3390/ijms130810143

SMUTNY, Tomas and Petr PAVEK, 2014. Resveratrol as an inhibitor of Pregnane X receptor (PXR): Another lesson in PXR antagonism. *Journal of Pharmacological Sciences* [online]. vol. 126, no. 2, pp. 177–178. Získáno z: doi:10.1254/jphs.140011t

SONAVANE, Manoj and Natalie R. GASSMAN, 2019. Bisphenol A co-exposure effects: A key factor in understanding BPA's complex mechanism and Health Outcomes. *Critical Reviews in Toxicology* [online]. vol. 49, no. 5, pp. 371–386. Získáno z: doi:10.1080/10408444.2019.1621263

ŠVIHOVEC, Jan, Jan BULTAS, Pavel ANZENBACHER, Jaroslav CHLÁDEK, Jan PŘÍBORSKÝ, Jiří SLÍVA a Martin VOTAVA, ed. *Farmakologie*. Ilustroval Miroslav BARTÁK. Praha: Grada Publishing, 2018. ISBN 978-80-247-5558-8.

THOENE, Michael, Liliana RYTEL, Natalia NOWICKA and Joanna WOJTKIEWICZ, 2018. The state of Bisphenol Research in the lesser developed countries of the EU: A mini-review. *Toxicology Research* [online]. vol. 7, no. 3, pp. 371–380. Získáno z: doi:10.1039/c8tx00064f

TIMSIT, Yoav E. and Masahiko NEGISHI, 2007. Car and PXR: The Xenobiotic-sensing receptors☆. *Steroids* [online]. vol. 72, no. 3, pp. 231–246. Získáno z: doi:10.1016/j.steroids.2006.12.006

TREVIÑO, Lindsey S and Tiffany A KATZ, 2017. Endocrine disruptors and developmental origins of nonalcoholic fatty liver disease. *Endocrinology* [online]. vol. 159, no. 1, pp. 20–31. Získáno z: doi:10.1210/en.2017-00887

URBANCOVA, Katerina, Darina LANKOVA, Radim J. SRAM, Jana HAJŠLOVA and Jana PULKRABOVA, 2019. Urinary metabolites of phthalates and di-iso-nonyl cyclohexane-1,2-dicarboxylate (dinch)–czech mothers' and newborns' exposure biomarkers. *Environmental Research* [online]. vol. 173, pp. 342–348. Získáno z: doi:10.1016/j.envres.2019.03.067

VARTICOVSKI, L., D.A. STAVREVA, A. MCGOWAN, R. RAZIUDDIN and G.L. HAGER, 2022. Endocrine disruptors of sex hormone activities. *Molecular and Cellular Endocrinology* [online]. vol. 539, p. 111415. Získáno z: doi:10.1016/j.mce.2021.111415

VAZQUEZ-RIVERA, Emmanuel, Brenda L. ROJAS, Jessica C. PARROTT, Anna L. SHEN, Yongna XING, Patrick R. CARNEY and Christopher A. BRADFIELD, 2022. The aryl hydrocarbon receptor as a model PAS sensor. *Toxicology Reports* [online]. vol. 9, pp. 1–11. Získáno z: doi:10.1016/j.toxrep.2021.11.017

VENTRICE, Pasquale, Domenica VENTRICE, Emilio RUSSO and Giovambattista DE SARRO, 2013. Phthalates: European regulation, chemistry, pharmacokinetic and related toxicity. *Environmental Toxicology and Pharmacology* [online]. vol. 36, no. 1, pp. 88–96. Získáno z: doi:10.1016/j.etap.2013.03.014

VITKU, Jana, Tereza CHLUPACOVA, Lucie SOSVOROVA, Richard HAMPL, Martin HILL, Jiri HERACEK, Marie BICIKOVA and Luboslav STARKA, 2015. Development and validation of LC–MS/MS method for quantification of bisphenol A and estrogens in human plasma and seminal fluid. *Talanta* [online]. vol. 140, pp. 62–67. Získáno z: doi:10.1016/j.talanta.2015.03.013

VRZAL, Radim, Ondrej ZENATA, Aneta DORICAKOVA and Zdenek DVORAK, 2015. Environmental pollutants parathion, paraquat and bisphenol A show distinct effects towards nuclear receptors-mediated induction of xenobiotics-metabolizing cytochromes P450 in human hepatocytes. *Toxicology Letters* [online]. vol. 238, no. 1, pp. 43–53. Získáno z: doi:10.1016/j.toxlet.2015.07.008

WARD, R.D. and N.L. WEIGEL, 2013. Steroid/thyroid hormone receptors. *Encyclopedia of Biological Chemistry* [online]. pp. 308–313. Získáno z: doi:10.1016/b978-0-12-378630-2.00392-3

WEIKUM, Emily R., Xu LIU and Eric A. ORTLUND, 2018. The nuclear receptor superfamily: A structural perspective. *Protein Science* [online]. vol. 27, no. 11, pp. 1876–1892. Získáno z: doi:10.1002/pro.3496

ZELNÍČKOVÁ, Lenka, Zdeňka SVOBODOVÁ, Petr MARŠÁLEK and Radka DOBŠÍKOVÁ, 2015. Persistent organic pollutants in muscle of fish collected from the Nové Mlýny Reservoir in Southern Moravia, Czech Republic. *Environmental Monitoring and Assessment* [online]. vol. 187, no. 7. Získáno z: doi:10.1007/s10661-015-4460-3

ZHAO, Yi, Xue-Nan LI, Hao ZHANG, Jia-Gen CUI, Jia-Xin WANG, Ming-Shan CHEN and Jin-Long LI, 2022. Phthalate-induced testosterone/androgen receptor pathway disorder on spermatogenesis and antagonism of lycopene. *Journal of Hazardous Materials* [online]. vol. 439, p. 129689. Získáno z: doi:10.1016/j.jhazmat.2022.129689

ŽALMANOVÁ, T., K. HOŠKOVÁ, J. NEVORAL, Š. PROKEŠOVÁ, K. ZÁMOSTNÁ, T. KOTT and J. PETR, 2016. Bisphenol S instead of Bisphenol a: A story of reproductive disruption by regrettable substitution - A Review. *Czech Journal of Animal Science* [online]. vol. 61, no. 10, pp. 433–449. Získáno z: doi:10.17221/81/2015-cjas