



UPPSALA
UNIVERSITET

Bisfenol A - mekanismerna bakom dess toxicitet

Anna Engzell

Independent Project in Biology
Självständigt arbete i biologi, 15 hp, höstterminen 2016
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

Bisfenol A – mekanismerna bakom dess toxicitet

Anna Engzell

Självständigt arbete i biologi 2016

Sammandrag

Bisfenol A (BPA) är en väldigt vanlig kemikalie inom plastindustrin. BPA tillsätts vid tillverkningen av epoxi och polykarbonatplaster. Ingen tillverkning av ämnet sker i Sverige utan det importeras från andra länder. Plaster som innehåller BPA är vanliga i bland annat DVD-skivor, CD-skivor, elektronik, matförpackningar och plastflaskor. Plasterna finns även på insidan av konservburkar som ett skyddande hölje samt i en del dricksvattenrör.

Den huvudsakliga upptagningsvägen för BPA är via maten, och då framförallt mat från konservburkar. Andra kända vägar är via luft (damm), dricksvatten och genom huden. Ämnet är inte persistent och bioackumuleras inte heller i kroppen. I stort sett alla urin- och blodprov från människor som studerats har visat sig innehålla BPA. Detta tyder på att vi ständigt exponeras för ämnet, och ämnet är således en pseudopersistent kemikalie.

BPA är ett känt hormonstörande ämne som har likheter med det kroppsegna hormonet östrogen. Det interagerar och binder till olika typer av receptorer, både kärnbundna och membranbundna receptorer. När BPA binder till respektive receptor störs signaleringen och påverkar på så vis kroppens hormonsystem. Några kända receptorer är androgenreceptorer, östrogenreceptorer, aryl hydrocarbon receptorer, peroxisomala proliferator-aktiverade receptorer, sköldkörtelhormonreceptorer eller tyreoidhormonreceptorer och pregnane x receptorer.

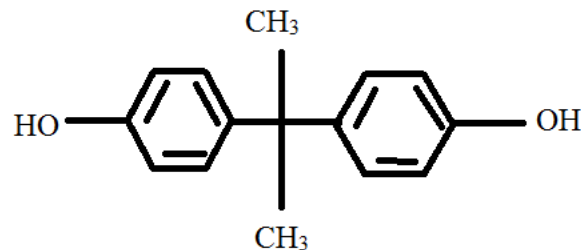
Interaktion med dessa receptorer har i ett flertal studier visat på allvarliga effekter såsom fetma, diabetes, hjärt- och kärlsjukdomar. Man har även funnit stöd för en ökad risk för cancer samt störningar på reproduktionssystemet och hjärnans utveckling. Indikationer på att immunsystemet påverkas och epigenetiska effekter har också påvisats.

Inledning

2,2-bis(4-hydroxifenyl)propan eller bisfenol A (BPA) som är det vardagliga namnet på föreningen är en väldigt vanlig industrikemikalie. BPA har CAS nummer 80-05-7 och tillverkas i stora volymer i Europa. Det är en av de mest producerade kemikalierna idag (Rubin & Soto 2009). Ingen tillverkning sker i Sverige men ämnet importeras från andra länder för att framförallt användas inom plastindustrin. Ämnet används i epoxi- och polykarbonatplaster (Kemikalieinspektionen). Epoxiplast används bland annat för att täcka insidan på konservburkar. Det finns också i lim och elektronik men även som ny ytbeläggning i gamla tappvattenrör. Polykarbonatplaster används i CD och DVD-skivor, matförpackningar och plastflaskor. (Kemikalieinspektionen, Livsmedelsverket 2015). Ett annat känt användningsområde är i olika typer av pappersprodukter baserade på termopapper (till exempel kvitton och biljetter) (Kemikalieinspektionen, Biedermann *et al.* 2010).

BPA syntetiserades första gången 1891 av en rysk vetenskapsman vid namn Aleksandr P Dianin (Vandenberg *et al.* 2009). Kemikalien tillverkas genom att fenol och aceton kombineras (Vandenberg *et al.* 2009). BPA består av två sammanlänkade fenolringar med varsin hydroxylgrupp bunden till sig (Dodds & Lawson 1938, Michalowicz 2014). En bild på

den kemiska strukturen av BPA visas i Figur 1. BPA absorberas i mag- och tarmkanalen, men till skillnad från många andra toxiska ämnen ackumuleras det inte i kroppen (WHO 2010). Ämnet metaboliseras och biotransformeras i levern och lämnar kroppen inom sex timmar i konjugerad form via urinen (EFSA Panel on Food Contact Materials 2015). Den konjugerade formen binder inte till östrogenreceptorerna (WHO 2010).



Figur 1. Kemisk struktur av bisfenol A (BPA). CAS nummer 80-05-7. Två sammanlänkade fenolringar med varsin hydroxylgrupp.

BPA är ett känt endokrinstörande (hormonstörande) ämne. Vilken effekt ett endokrinstörande ämne får beror på när man exponeras för det. Några av de effekter BPA kan ge upphov till är ökad fetma, diabetes, cancer, reproduktionsstörningar och störningar i utvecklingen av hjärnan (Manikkam *et al.* 2013, Michalowicz 2014, Chevalier & Fénichel 2015).

Det finns många aspekter att utreda kring BPA. Jag kommer att fokusera på dess endokrinstörande effekter med inriktning på de involverade receptorerna. Framförallt kommer bakgrunden till fetma, diabetes och den ökade risken för cancer att diskuteras.

Exponering

BPA är ett ständigt aktuellt ämne. Det är ett ämne människor utsätts för dagligen. Nästan alla blod- och urinprov innehåller BPA, vilket är en stark indikation på att vi ständigt exponeras för ämnet. BPA biotransformeras snabbt och utsöndras inom några timmar med urinen, men eftersom exponeringen är kontinuerlig fylls det på hela tiden. Detta gör att BPA räknas till en pseudopersistent kemikalie. BPA återfinns i naturen men endast på grund av mänsklig aktivitet (Rubin & Soto 2009, Ménard *et al.* 2014a).

Olika intagningsvägar

Den största källan för människor är via maten (Alonso-Magdalena *et al.* 2015, Acconcia *et al.* 2015). Andra kända upptagsvägar är via inandning av damm, via dricksvatten och absorption via huden (Biedermann *et al.* 2010, Michalowicz 2014). BPA når dammet genom läckage från olika produkter som innehåller ämnet (Michalowicz 2014).

Mat

Över 90% av exponeringen beräknas komma via mat (Alonso-Magdalena *et al.* 2015, Acconcia *et al.* 2015). Den huvudsakliga källan vad gäller mat är konservburkar vars insida är täckt av ett skyddande hölje av epoxiplast. Matförpackningar av olika slag innehåller också ofta BPA. När dessa värms upp, och även innehåller mat med olika pH läcker BPA ut i

maten. Plast som använts och slitits i 3 – 7 år släpper ifrån sig mer BPA än nyare plast (Mercea 2009). Gränsvärdet på hur mycket som får läcka ut från en produkt till maten ligger på 0.6 mg BPA/kg mat (Livsmedelsverket 2015). Då BPA har kända negativa konsekvenser finns det en oro bland befolkningen för att exponeras för ämnet. Detta har lett till en efterfrågan av BPA fria produkter som numera marknadsförs som ”BPA-free” (fri från bisfenol A).

Vatten

BPA kan även läcka ut från renoverade dricksvattenrör, då de renoverats med en teknik som kallas relining. Tekniken går ut på att man gjuter ett nytt tappvattenrör i det gamla röret. Materialet i det nya röret är baserat på epoxiplast och studier har visat på läckage från rören till dricksvattnet. Mest läckage av BPA sker till varmvatten, men trots läckage beräknas inte den uppmätta halten vara hög nog för att leda till några skadliga effekter (Kemikalieinspektionen 2013, Livsmedelsverket 2015). Dock har man i studien som Kemikalieinspektionen utfört endast tagit prover i 29 av ungefär 3000 lägenheter som har den här typen av dricksvattenrör. Man vet heller inte om dessa rör läcker BPA precis i början av användandet eller om läckaget ökar med tiden (Kemikalieinspektionen 2013). Man har bedömt att den mängd BPA som återfinns i rumstempererat vatten, samt vatten med det pH vanligt dricksvatten har, inte utgör någon risk för människor som exponeras (Mercea 2009).

Absorption via huden

En annan upptagsväg är via huden. Man kan till exempel få i sig BPA via huden vid kontakt med vissa typer av papper, till exempel så kallat termopapper. Kvittopapper var aktuellt för några år sedan, då det hade kommit fram att den typen av termopapper innehöll BPA. Enligt en studie av Biedermann et al (2010) såg man att upptaget av BPA ökade om fingrarna var lite fuktiga eller oljiga. Handkräm gör ofta huden mer permeabel och leder till ett ökat upptag av BPA. Studien i sig visar endast att ämnet togs upp i huden till ett djup där det inte kan tvättas bort. Däremot kunde ingen slutsats dras om BPA passerar igenom huden vidare in i kroppen. Studien nämner även att exponeringen ökar beroende på hur stor yta som är i kontakt med pappret samt under hur lång tid exponeringen sker.

Gränsvärden och förbud

Det förekommer flera olika varianter av gränsvärden och ett av dem är ett beräknat tolerabelt dagligt intag (TDI). TDI för BPA har tidigare varit 50 µg/kg kroppsvikt per dag. Numera finns ett nytt, tillfälligt TDI (t-TDI) vilket är 4 µg BPA/kg kroppsvikt per dag. Detta t-TDI är tillfälligt då den europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet, EFSA (European Food Safety Authority) för närvarande väntar in resultatet av en tvåårig långtidsstudie av BPA. EFSA arbetar med en ny evaluering av BPA då ny forskning tyder på effekter även vid lägre doser (European Food Safety Authority 2016).

Sedan 2012 är BPA förbjuden att användas i matförpackningar riktade till barn under tre år (Karolinska Institutet Riskwebben 2014) och sedan 2011 är det förbjudet i nappflaskor till spädbarn inom hela EU (Kemikalieinspektionen). I Frankrike finns sedan några år tillbaka ett förbud mot BPA i matförpackningar (Acconcia *et al.* 2015). Under 2016 beslutade EU:s medlemsländer om att sänka gränsvärdet för hur mycket BPA som är tillåtet att barnleksaker utsöndrar när leksaken stoppas i munnen. Beslutet grundar sig i EFSA's nya utvärdering av gränsvärden för hur mycket som är godtagbart för barn att få i sig av BPA per dag. Det tidigare gränsvärdet var 0,1 mg/l, och det nya värdet är 0,04 mg/l. Troligen kommer detta beslut att träda i kraft i EU:s leksaksdirektiv under 2018 (Kemikalieinspektionen 2016). Regeringen har beslutat om ett förbud mot användning av epoxiplast vid renovering av

tappvattenrör innehållandes BPA från och med 1 september 2016 (SFS 2016:829). EU-kommissionen har i december 2016 beslutat att förbjuda BPA i termopapper från och med 2 januari 2020. Förbudet innebär att termopapper inte får innehålla BPA i koncentrationer högre eller lika med 0,02 viktprocent (EU 2016/2235).

Hormonstörande ämne

En väletablerad definition för ett hormonstörande ämne är enligt WHO (2012) ”En hormonstörare är ett kroppsfrämmande ämne eller blandning som påverkar funktionen hos hormonsystemet och därmed ger upphov till negativa effekter i en hel organism, eller dess avkomma, eller (sub) populationer.”

BPA är ett hormonaktivt ämne (Beronius & Hanberg 2012). Det är en xenoöstroger, det vill säga ett syntetiskt östroger. Vid jämförelse av de kemiska strukturerna för hormonet östroger och BPA ses tydliga likheter. Dodds och Lawson (1938) diskuterade likheten redan 1938. De kommer i sin artikel fram till vad som krävs för att ett ämne ska agera som en aktiv östroger. Ämnena som består av två fenylgrupper ihoplänkade med en kolkedja anses som reaktiva. Vidare nämns att antalet kolatomer, dubbelbindningar samt substituenten och var dessa är placerade ha stor betydelse för hur reaktivt ämnet är (Dodds & Lawson 1938). BPA räknas ofta som en svag östroger, men det beror på var någonstans den interagerar (Acconcia *et al.* 2015). Konsekvenserna av en hormonstörning kan leda till förändring av receptorsignaleringen, så att de funktioner som styrs av signaleringen störs. Bland annat drabbas könshormonerna, insulin, leptin, adiponektin och tyroxin (Vandenberg *et al.* 2009, Michalowicz 2014, Chevalier & Fénelich 2015). Studier indikerar att BPA oftare transporteras till vissa organ än andra (WHO 2010), bland annat njuren samt levern och dess hepatocyter (Tyl *et al.* 2002, Tyl *et al.* 2008). Även en ökad risk för olika manliga könsrelaterade sjukdomar bland annat kryptorkism, en missbildning som gör att testiklarna inte placeras på sin naturliga plats i skrotum samt sämre kvalitet på sperma har påvisats (Tyl *et al.* 2008, Manikkam *et al.* 2013). Detta tyder på att BPA stör den manliga reproduktionsfunktionen (Acconcia *et al.* 2015). Endokrinstörande ämnena härmar och påverkar hormonernas naturliga aktivitet, både genom aktivering och blockering (Chevalier & Fénelich 2015). Bland annat påverkas glukosmetabolismen vilket kan ge upphov till diabetes och fetma (Alonso-Magdalena *et al.* 2015). Även hjärt- och kärlaktiviteten kan störas av kontakt med BPA (Acconcia *et al.* 2015).

Fetma och diabetes

Både djurstudier och epidemiologiska studier har visat på en koppling mellan permanent exponering av BPA och ökad vikt. Studier på möss visar även att exponering för BPA under utvecklingen, perinatal exponering, kan ge upphov till ökad volym av fettceller och total kroppsvikt (Michalowicz 2014). I översiktsartikeln av Michalowicz (2014) nämns även ett antal epidemiologiska studier från Kina där man sett en koppling mellan BPA halten i urinprov och ökad fetma hos både pojkar och flickor i olika åldrar. De fann även en koppling mellan insulinnivåerna och halten BPA i urinprov.

Typ 2 diabetes har de senaste årtiondena ökat avsevärt världen runt. Mindre fysisk aktivitet och mer stillasittande samt en annan diet är alla välkända men omdebatterade orsaker. Numera anser dock många forskare att endokrinstörande ämnena kan vara en bidragande orsak till sjukdomens ökning (Chevalier & Fénelich 2015). Störningen som BPA har på det endokrina systemets glukosmetabolism anses ligga bakom upphovet till typ 2 diabetes. I en studie på möss visade man att BPA, liksom andra endokrinstörande ämnena kan påverka

glukosmetabolismen (Alonso-Magdalenia *et al.* 2015). I studien exponerades gravida möss parallellt med icke gravida möss för miljörelevanta halter av BPA (halter som ämnet beräknas återfinnas i ute i naturen). Mödrarna undersöktes fyra månader efter födseln och uppvisade då tecken på glukosintolerans och förändrad känslighet för insulin. Även ökad kroppsvikt uppmättes. Fyra månader efter födsel visade mödrarna även en minskad insulinproduktion, en effekt som ökade vid fem månader och ytterligare sex månader efter födsel. De icke gravida mössen visade ingen effekt av behandlingen. (Alonso-Magdalenia *et al.* 2015).

Cancer

Studier har visat att BPA påverkar utvecklingen av prostata och bröstkörtlar, vilket tros leda till en ökad risk för cancer i just dessa organ. I en sammanfattning av olika studier (Xu *et al.* 2016) nämns att cancer i mjölkkörtlarna beror på dess koppling till östrogenreceptorerna. Jenkins (2009) upptäckte att BPA tillsammans med ett känt cancerogent ämne, ökade uppkomsten av cancer i mjölkkörtlarna hos råttor. Manikkam *et al.* (2013) visade i en epigenetisk studie på råttor att tumörer på mjölkkörtlarna var vanliga hos både honor och hanar efter exponering för en blandning av tre endokrinstörande ämnen. En annan studie på möss exponerade för olika doser av BPA under fosterstadiet fann en korrelation med tumörer i levern. Studien påvisade dessutom en positiv korrelation mellan dos och incidens av tumörer (Weinhouse *et al.* 2014). Xu *et al.* (2016) nämner även i sin sammanfattning att påverkan på immunsystemet kan leda till olika sorters cancer.

Olika receptorer

BPA interagerar med både kärnbundna och membranbundna receptorer (Beronius & Hanberg 2012). Receptorerna är väl utspridda i kroppen och vidarebefodrar signaler in och ut ur celler. Några av de receptorer som BPA interagerar med är androgen receptorn (AR), östrogen receptorn (ER), den peroxisomal proliferator-aktiverade receptorn (PPAR), aryl hydrocarbon receptorn (AhR), sköldskörtelhormonreceptorerna och PXR (engelska: pregnane X receptor) (Michalowich 2014). Beroende på i vilka celler receptorerna är belägna samt cellens funktion, leder aktivering och bindning till receptorn till olika responser (Chevalier & Fénelich 2015). Att BPA binder till dessa receptorer tyder på att det inte bara stör det endokrina systemet utan även har effekter på immunsystemet och eventuellt nervsystemet (Michalowich 2014).

Östrogen receptorn

Östrogenreceptorerna är en del av en stor receptorfamilj bestående av ligand aktiverade transkriptions faktorer. Studier visar att BPA interagerar med både östrogenreceptor alfa (ER_{α}) och östrogenreceptor beta (ER_{β}). Dock verkar BPA ha lite högre affinitet för ER_{β} (Vandenberg *et al.* 2007). I en översiktsartikel av Michalowich (2014) nämns att interaktion med dessa receptorer kan vara orsak till vissa typer av cancer, bland annat tjocktarmscancer hos kvinnor. När BPA metaboliseras i levern till konjugerad BPA kan det inte längre binda till östrogenreceptorerna (WHO 2010). Studier sammanställda av Acconcia *et al.* (2015) nämner att eftersom BPA liknar östrogen strukturellt kan det binda till de två östrogenreceptorerna. Dock har hormonet 17 - β östradiol en mycket högre affinitet för receptorn än BPA. När 17 - β östradiol binder in till receptorn förändras receptorns konformation och komplexet rör sig in mot kärnan. Receptorns konformationsförändring beror på vilket hormon eller vilken ligand som binder till receptorn, samt var själva receptorn är lokaliserad. BPA kan vara både en agonist och en antagonist till ER. För ER_{α} fungerar BPA som en agonist, det vill säga den har samma effekt vid bindning hos receptorn som 17- β östradiol, medan det fungerar som en antagonist vid bindning till ER_{β} . (Acconcia *et al.* 2015).

Androgen receptorn

Androgen receptorn finns i alla organ kopplade till reproduktion hos kvinnor och män. Funktionen hos AR är lik den hos östrogenreceptorerna. Likaså är dess lokalisering lik den hos östrogenreceptorerna. Vid försök nämnda i översiktsartikeln av Acconcia et al. (2015) har ingen effekt kunnat påvisas vid bindning av BPA till AR i friska celler. Däremot såg man en effekt vid interaktionen mellan BPA och AR i cancerceller. Skillnaden som påvisades tyder på att BPA fungerade som en antiandrogen i cancerceller men denna slutsats är inte helt självklar då det är svårt att avgöra om BPA interagerade med AR eller östrogenreceptorerna. Detta på grund av att dessa receptorer är lika varandra och verkar inom samma område. Det finns stora kunskapsluckor inom området. Däremot verkar AR inte påverkas av att BPA binder till den. Varken aktivering, modifiering eller avstängning av signalerna verkar ske förutom vid bindning till muterade AR. Muterade AR förekommer vid cancer, och i detta fall nämns prostatacancer. Denna interaktion kan eventuellt störa cancerbehandlingen. (Acconcia et al. 2015)

De peroxisomal proliferator-aktiverade receptorerna

Den peroxisomala proliferator aktiverade receptorn gamma (PPAR γ) är en kärnreceptor som är involverad i utvecklingen av diabetes och fetma. BPA verkar inte binda till PPAR γ men andra bisfenoler ser ut att kunna aktivera receptorn med en stark respons som följd. Eventuella synergistiska, kombinerade effekter och additiva, sammanslagna effekter tros ske genom PPAR γ och RXR som är en annan receptor. Dessa två receptorer fungerar ofta tillsammans, vilket föreslås öka risken för metaboliska sjukdomar. (Acconcia et al. 2015).

AhR

Aryl hydrocarbon receptorn binder till olika ligander och däribland väldigt många miljökemikalier, bland annat binder den till dioxiner och aktiveras då starkt (Vandenberg et al. 2009, Acconcia et al. 2015). Detta har lett till att den omnämns som just dioxinreceptor. Studier visar att BPA, som antagonist, via interaktion med AhR kan minska östradiol nivån i kroppen (Michalowich 2014). Vid ligandbindning ändras konformationen av AhR. Inuti kärnan kopplas komplexet samman med ARNT (aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator) och binder till ett specifikt DNA respons element varvid transkriptionen påverkas. Studier visar att embryon som utsatts för BPA i livmodern har ett större/högre uttryck av AhR repressorn som motverkar själva AhR signaleringen. Detta leder till en försämrad funktion av AhR i embryon. Däremot har ingen sådan effekt, i alla fall ingen större effekt påvisats hos vuxna. Man har även sett indikationer på att AhR tillsammans med ARNT verkar interagera via ett så kallat cross-talk med andra receptorer, bland annat östrogenreceptor alfa och östrogenreceptor beta. (Vandenberg et al. 2009, Acconcia et al. 2015).

Epigenetik

I en multigenerations studie av Manikkam et al. (2013) på råttor undersöktes om en blandning av tre kända och vanligt förekommande endokrinstörande ämnen kan ha en epigenetisk effekt. Blandningen bestod av två ftalater, dietylftalat (DBP) och dietylhexylftalat (DEHP) samt BPA. I ett försök att studera dessa och andra ämnens läckage från plastflaskor återfanns alla ämnen i alla plastflaskor som studerades och de fanns även i några fall där de enligt plastens markering inte skulle ingå. Detta visar att de är vanligt förekommande och att det är svårt att undvika att exponeras för ämnena (Simoneau et al. 2012). I studien med råttorna exponerades mödrarna för en blandning av BPA, DBP och DEHP i två koncentrationer. Generationerna följdes och ettåriga råttor från generation ett och tre undersöktes. Detta gjordes för att kunna studera epigenetiska förändringar då generation

ett exponerades direkt som foster under en kritisk period, när könscellerna utvecklas, medan generation tre aldrig exponerats för blandningen. Eventuella effekter i den tredje generationen antogs då vara epigenetiska. Sjukdomar och andra effekter på testiklar, äggstockar och pubertet undersöktes. Den största effekten som observerades hos hanarna var relaterad till könsorganen. Testikelsjukdomar och missbildningar på bland annat prostatan upptäcktes i både generation ett och tre. Man såg även många apoptotiska spermieceller. Hos honorna observerades sjukdomar och missbildningar, som framförallt var relaterade till äggstockarna. Cystor var vanligt förekommande hos honor i alla generationer. Tumörer på mjölkkörtlarna, liksom pubertetsstörningar observerades hos båda könen. (Manikkam *et al.* 2013).

Lågdoseffekt och andra alternativ

Effekt även vid låga doser

Två studier som anses välutförda och tillförlitliga är studierna av Tyl *et al.* (2002, 2008). Många riskbedömningar bygger på och hänvisar till dessa studier. WHO (2010) räknar dock dessa studier som gamla. Två nya studier från 2014 har väckt en reaktion hos EFSA. Dessa studier påvisar en koppling mellan exponering av BPA och immunsystemet (Ménard *et al.* 2014a, 2014b). Det är studier på råttor som exponerats dagligen för låga doser av BPA under fosterstadiet. Studierna visar hur tidpunkten för exponeringen kan vara kritisk. I de båda studierna observerades en effekt på immunförsvaret, bland annat via en överaktivering av T-celler. En effekt på dendritiska celler samt en minskad motståndskraft mot parasiter i avföringen observerades även. Studierna av Ménard *et al.* (2014a, 2014b) visar hur lättpåverkat immunsystemet är när exponeringen sker vid en kritisk period som till exempel fosterstadiet. Dessa studier ligger delvis till grund för beslutet att göra en ny utvärdering av BPA (European Food Safety Authority 2016).

Alternativ till bisfenol A

I två olika översiktsartiklar (Chen *et al.* 2016, Usman & Ahmad 2016) nämns olika analoger till BPA. De som diskuteras är bisfenol AF, bisfenol B, bisfenol C, bisfenol F och bisfenol S. Det finns även andra ämnen att använda istället för BPA i industrisammanhang, men det finns inget enstaka ämne som kan ersätta BPA rakt av (Flint *et al.* 2012).

Diskussion

Ett kontroversiellt ämne

BPA är ett ämne som delar forskarvärlden (Beronius *et al.* 2010, Beronius & Hanberg 2012). Det är kontroversiellt. En del anser att det finns risker med användandet av ämnet medan andra inte håller med. Nyare, och i många fall mindre studier tyder på att det finns en effekt av BPA vid lägre doser än man tidigare trott. Dock anses många av dessa studier inte vara av den bästa kvaliteten. Detta beror dels på att de är väldigt små, och inte följer kända riktlinjer från organisationen för ekonomiskt samarbete och utveckling (OECD) för hur studier ska utformas. Men den största anledningen till att många av dessa studier ifrågasätts är att när man har försökt att upprepa studien har försöken misslyckats, olika forskare har inte nått samma resultat vid försöken (Beronius & Hanberg 2011). De ifrågasatta studierna är dock tillräckligt tillförlitliga och riskerna så pass allvarliga att större och noggrannare utredningar bör utföras innan man kan avfärda effekter också vid låga halter BPA. Man har sett effekter vad gäller; fetma, diabetes, hjärt- och kärlsjukdomar, cancer, hjärnans utveckling och reproduktionsstörningar. Ett tecken på att dessa nyare studier ändå har fått gehör är att EFSA under 2017 – 2018 har tagit beslutet att göra om sin utvärdering av ämnet (European Food Safety Authority 2016).

I stort sett alla blod- och urinprov från människor innehåller BPA. Även om ämnet inte lagras i kroppen, det vill säga att metabolismen är relativt snabb, så finns ämnet där. BPA räknas som ett pseudopersistent ämne just för att man hela tiden utsätts för det, och på så vis alltid har det i sig. Den huvudsakliga upptagningsvägen för BPA är via maten. Studier har visat att man framförallt får i sig ämnet från konserverad mat. Detta beror på att insidan av konservburkar ofta är täckt av ett lager av epoxiplast där BPA är en av beståndsdelarna. Detta lager skyddar mot rost och korrosion (Vandenberg, *et al* 2008). Man kan även få i sig ämnet via inandning av damm, men inte alls i lika stor utsträckning som via maten. Det är framförallt arbetare inom vissa områden som utsätts för dammet. Det finns så kallade ”worst-case-scenario” beräkningar, där man beräknat att allt intag av mat sker från förpackningar innehållande BPA. I dessa beräkningar skulle de mest extrema inte få i sig mer BPA än 1,5 µg BPA/kg kroppsvikt per dag (Livsmedelsverket 2015). Detta är under gränsen för det tillfälliga TDI som EFSA tagit fram, som är 4 µg BPA/kg kroppsvikt per dag (European Food Safety Authority 2016).

Det finns en efterfrågan bland konsumenterna på material fria från BPA, vilket numera vanligen marknadsförs som ”BPA-free”. Märkningen ”BPA-free” är ingen garanti för säkerhet då ämnet ofta ersatts av ett eller flera andra ämnen med liknande (skadliga) effekter. Dock tyder behovet av märkningen på att det finns en medvetenhet om riskerna med användningen av BPA bland befolkningen. Tyvärr är BPA en så pass vanlig beståndsdel i olika produkter är det svårt att undvika. Konserverad mat går att undvika, men att undvika att dricka vatten från kranen hemma är svårare. Att hindra småbarn från att stoppa leksaker och annat i munnen går troligen inte att göra. Däremot kan man minska risken att de kommer i kontakt med vissa material genom att byta ut dem mot andra material, till exempel genom att rensa bort vissa plastleksaker.

En svårighet med att göra en riskbedömning av ämnet är att i stort sett alla studier är djurstudier och då framförallt studier på råttor och möss. Eftersom människans metabolism inte är identisk med metabolismen hos råttor och möss är resultaten från dessa studier inte helt överförbara. Att inte fler studier på människor genomförts har troligen att göra med att det är svårare att få tillstånd för människostudier än för djurstudier.

Att endokrinstörande ämnen misstänks påverka glukosmetabolismen och påverka insulinproduktionen är oroväckande. Störningar på insulinproduktionen kan leda till diabetes, vilket är en allvarlig sjukdom som blir allt vanligare. BPA, och andra endokrinstörande ämnen finns överallt omkring oss, vi exponeras ständigt för dem och diabetes typ 2 ökar. En koppling mellan diabetes typ 2 och endokrinstörande ämnen existerar eftersom endokrinstörande ämnen har påvisats störa glukosmetabolismen då de hämmar kroppens naturliga hormoner och påverkar receptorssignaleringen genom att binda till de olika receptorerna (Chevalier & Fénelich 2015). Enligt Alonso-Magdalena *et al.* (2015) är det ännu oklart vad den långvariga effekten av exponering för endokrinstörande ämnen under graviditeten är med avseende på glukoshomeostas. Däremot kunde effekter under de närmaste månaderna efter födsel utvärderas. Från fyra månader efter födsel såg man effekter på glukosmetabolism, en effekt som ökade vid fem månader och ytterligare vid sex månader efter födsel. Resultatet från studien tyder på att möss som exponerats för BPA hade utvecklat en form av glukosintolerans då de hade högre glukosnivåer i blodet jämfört med de icke-exponerade mössen. Fler studier på kopplingen mellan BPA och diabetes typ 2 behövs för att tydligare kunna urskilja ett samband.

Eftersom BPA binder till olika receptorer, däribland androgen och östrogenreceptorerna

förväntas en effekt på hormoner som styrs av dessa receptorer (Beronius *et al.* 2010). Könshormonerna är framförallt kopplade till dessa receptorer. Flertalet studier har visat effekter på reproduktionssystemet till följd av exponering för BPA. Hos råttor har man bland annat via epigenetiska studier observerat allvarliga effekter hos båda könen på reproduktionssystemet. De effekter som observerats har bland annat varit missbildningar och sjukdomar relaterade till testiklarna, sämre spermiekvalitet samt cancer i bröstkörtlarna. (Manikkam *et al.* 2013). Störningar på reproduktionssystemet kan leda till allvarliga konsekvenser för en hel population. Fler studier i olika doser behövs för att kunna besvara frågorna kring endokrinstyrande ämnen.

Framtid

EFSA har beslutat att göra en ny utvärdering av BPA under 2017 – 2018 (European Food Safety Authority 2016). Den nuvarande utvärderingen är baserad på äldre studier som inte har undersökt effekterna vid lägre doser. Två viktiga studier som ligger till grund för flera av de äldre riskbedömningarna är de två studierna av Tyl *et al.* (2002, 2008). Dessa två studier bedöms som välutförda studier enligt de riktlinjer som finns, men då nya resultat indikerar att lägre doser bör utvärderas då man sett liknande samt andra effekter vid lägre doser än de Tyl *et al.* (2002, 2008) undersökte. Flera nya studier som tillkommit efter 2008 och visat på effekter vid lägre doser har lett till att en ny utvärdering är på gång (WHO 2010). Två viktiga studier utförda av Ménard *et al.* (2014a, 2014b) samt Beronius och Hanberg (2012) visar på vikten att utvärdera BPA vid lägre doser. Ménard *et al.* (2014a, 2014b) observerade effekter på immunsystemet efter exponering för låga doser av BPA under fosterstadiet. Dessa studier påtalar vikten av när exponeringen sker. I dessa studier exponerades gravida råttor för BPA under graviditeten och avkomman visade effekter på att immunsystemet hade påverkats. Fostret utsattes för endokrinstyrande ämnen under utvecklingen. Detta betyder att delar av immunsystemet inte hunnit utvecklas fullständigt, något som sker under hela livet. Kroppen har inte hunnit utveckla ett försvar vilket kan leda till allvarliga konsekvenser. Studierna indikerar att immunsystemet är känsligt för endokrinstyrande ämnen under utvecklingen. Man observerade bland annat att dendritcellerna påverkades samt en minskning av lymfocyter i mjälten. En annan viktig observation var att mamman exponerades för BPA under både graviditet och amning, men man såg ändå effekter hos avkomman. Detta tyder på att BPA förs över till avkomman (Ménard *et al.* 2014a, 2014b).

I studier sammanfattande av Vandenberg *et al.* (2007) påvisas att BPA har uppmätts i olika kroppsvätskor. Bland annat i urinen och blodet men även i fostervattnet och blodet i navelsträngen. BPA i fostervattnet och i navelsträngen visar på att ämnet förs över till fostret via placentabarriären och att det kan påverka fostret i just de känsliga utvecklingsstadierna där de kan ha en allvarlig effekt. Detta påvisar vikten av fortsatta studier inom området.

Just nu väntar EFSA på resultatet från en pågående 2-årig långtidsstudie på råttor utförd av U.S National Toxicology Program (European Food Safety Authority 2016). Planen med den pågående studien är att undersöka olika så kallade endpoints, både de som tidigare studerats men även nyare, bland annat relaterade till immunsystemet. Under tiden de arbetar med den nya utvärderingen har EFSA sänkt det tolerabla dagliga intaget (TDI) av BPA. TDI = 50 µg BPA /kg kroppsvikt per dag, var det tidigare värdet. Det nya, tillfälliga t-TDI = 4 µg BPA/kg kroppsvikt per dag, är en stor minskning. De effekter som har observerats är ifrågasatta och vid låga doser, men det är potentiellt mycket allvarliga effekter. BPA, och endokrinstyrande ämnen mer generellt, bör således utredas mer utförligt för att kunna säkerställa en riskfri användning av dessa ämnen.

Tack

Jag vill tacka Amalia Gren, Rebecca Holm och Titus Carlsson samt Per Sjödin, Anna Rosling Larsson och Maria Jönsson för betydelsefull återkoppling och handledning.

Referenser

- Acconcia F, Pallottini V, Marino M. 2015. Molecular Mechanisms of Action of BPA. Dose-Response **13**: 1559325815610582.
- Alonso-Magdalena P, García-Arévalo M, Quesada I, Nadal Á. 2015. Bisphenol-A Treatment During Pregnancy in Mice: A New Window of Susceptibility for the Development of Diabetes in Mothers Later in Life. Endocrinology **156**: 1659–1670.
- Alonso-Magdalena P, Ropero AB, Soriano S, García-Arévalo M, Ripoll C, Fuentes E, Quesada I, Nadal Á. 2012. Bisphenol-A acts as a potent estrogen via non-classical estrogen triggered pathways. Molecular and Cellular Endocrinology **355**: 201–207.
- Beronius A, Ruden C, Hakansson H, Hanberg A. 2010. Risk to all or none? A comparative analysis of controversies in the health risk assessment of Bisphenol A. Reproductive Toxicology **29**: 132–146.
- Beronius A, Hanberg A 2011. Sources of exposure to Bisphenol A. IMM-rapport nr 2/2011. Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institutet.
- Beronius A, Hanberg A 2012. Low-dose effects of Bisphenol A – identification of points of departure for the derivation of an alternative reference dose. (Karolinska Institutet / Kemikalieinspektionen).
- Biedermann S, Tschudin P, Grob K. 2010. Transfer of bisphenol A from thermal printer paper to the skin. Analytical and Bioanalytical Chemistry **398**: 571–576.
- Chen D, Kannan K, Tan H, Zheng Z, Feng Y-L, Wu Y, Widelka M. 2016. Bisphenol Analogues Other Than BPA: Environmental Occurrence, Human Exposure, and Toxicity—A Review. Environmental Science & Technology **50**: 5438–5453.
- Chevalier N, Fénelon P. 2015. Endocrine disruptors: New players in the pathophysiology of type 2 diabetes? Diabetes & Metabolism **41**: 107–115.
- Dodds EC, Lawson W. 1938. Molecular Structure in Relation to Oestrogenic Activity. Compounds without a Phenanthrene Nucleus. Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences **125**: 222–232.
- EFSA Panel on Food Contact Materials, Flavourings and Processing Aids (CEF). 2015. Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs. EFSA Journal **13**: n/a-n/a.
- EFSA 2016. European Food Safety Authority. Bisphenol A Immune system safety to be reviewed. WWW-dokument. <http://www.efsa.europa.eu/en/press/news/160426a>
Hämtad: 2016-11-17
- Europeiska Kommissionens förordning EU 2016/2235
- Flint S, Markle T, Thompson S, Wallace E. 2012. Bisphenol A exposure, effects, and policy: A wildlife perspective. Journal of Environmental Management **104**: 19–34.
- Karolinska Institutet Riskwebben 2014. WWW-dokument. <http://ki.se/imm/bisfenol-a-bpa>
Hämtad: 2016-11-17
- Kemikalieinspektionen 2013. Avgivning av Bisfenol A (BPA) vid renovering av dricksvattenrör – Redovisning från ett regeringsuppdrag. Rapport Nr 7/13.
- Kemikalieinspektionen 2016. Sänkt gränsvärde för bisfenol A i leksaker. WWW-dokument. <http://www.kemi.se/nyheter-fran-kemikalieinspektionen/2016/sankt->

- gransvarde-for-bisfenol-a-i-leksaker/ Hämtad 2016-11-17
Livsmedelsverket 2015. Bisfenol A. WWW-dokument.
<http://www.livsmedelsverket.se/livsmedel-och-innehall/oonskade-amnen/bisfenol-a/> Hämtad 2016-12-12
- Manikkam M, Tracey R, Guerrero-Bosagna C, Skinner MK. 2013. Plastics Derived Endocrine Disruptors (BPA, DEHP and DBP) Induce Epigenetic Transgenerational Inheritance of Obesity, Reproductive Disease and Sperm Epimutations. *PLOS ONE* **8**: e55387.
- Ménard S, Guzylack-Piriou L, Lencina C, Leveque M, Naturel M, Sekkal S, Harkat C, Gaultier E, Olier M, Garcia-Villar R, Theodorou V, Houdeau E. 2014a. Perinatal Exposure to a Low Dose of Bisphenol A Impaired Systemic Cellular Immune Response and Predisposes Young Rats to Intestinal Parasitic Infection. *PLOS ONE* **9**: e112752.
- Menard S, Guzylack-Piriou L, Leveque M, Braniste V, Lencina C, Naturel M, Moussa L, Sekkal S, Harkat C, Gaultier E, Theodorou V, Houdeau E. 2014b. Food intolerance at adulthood after perinatal exposure to the endocrine disruptor bisphenol A. *The FASEB Journal* **28**: 4893–4900.
- Mercea P. 2009. Physicochemical Processes Involved in Migration of Bisphenol A from Polycarbonate. *Journal of Applied Polymer Science* **112**: 579–593.
- Michalowicz J. 2014. Bisphenol A - Sources, toxicity and biotransformation. *Environmental Toxicology and Pharmacology* **37**: 738–758.
- Rubin BS, Soto AM. 2009. Bisphenol A: Perinatal exposure and body weight. *Molecular and Cellular Endocrinology* **304**: 55–62.
- SFS 2016:829. Svensk författningssamling. WWW-dokument.
<http://www.kemi.se/files/97ff78b2ce494f31abb11d7e12ca4d86/andring-1998-944-2016-829.pdf> Hämtad: 2016-11-17
- Simoneau C, Eede LV den, Valzacchi S. 2012. Identification and quantification of the migration of chemicals from plastic baby bottles used as substitutes for polycarbonate. *Food Additives & Contaminants: Part A* **29**: 469–480.
- Tyl RW, Myers CB, Marr MC, Sloan CS, Castillo NP, Veselica MM, Seely JC, Dimond SS, Van Miller JP, Shiotsuka RN, Beyer D, Hentges SG, Waechter JM. 2008. Two-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol a in CD-1 (Swiss) mice. *Toxicological Sciences* **104**: 362–384.
- Tyl RW, Myers CB, Marr MC, Thomas BF, Keimowitz AR, Brine DR, Veselica MM, Fail PA, Chang TY, Seely JC, Joiner RL, Butala JH, Dimond SS, Cagen SZ, Shiotsuka RN, Stropp GD, Waechter JM. 2002. Three-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A in. *Toxicological Sciences* **68**: 121–146.
- Usman A, Ahmad M. 2016. From BPA to its analogues: Is it a safe journey? *Chemosphere* **158**: 131–142.
- Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV. 2007. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reproductive Toxicology* **24**: 139–177.
- Vandenberg LN, Maffini MV, Sonnenschein C, Rubin BS, Soto AM. 2009. Bisphenol-A and the Great Divide: A Review of Controversies in the Field of Endocrine Disruption. *Endocrine Reviews* **30**: 75–95.
- Weinhouse C, Anderson O S, Bergin I L, Vandenberg D J, Gyekis J P, Dingman M A, Yang J, Dolinoy A C. 2014. Dose-Dependent Incidence of Hepatic Tumors in Adult Mice following Perinatal Exposure to Bisphenol A. *Environmental Health Perspective* **122**:5.
- WHO 2010. Toxicological and health aspects of Bisphenol A. WWW-dokument: World Health Organisation

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44624/1/97892141564274_eng.pdf Hämtad:
2016-12-12

Xu J, Huang G, Guo TL. 2016. Developmental Bisphenol A Exposure Modulates Immune-Related Diseases. *Toxics* **4**: 23.

[Bisfenol A – mekanismerna bakom dess toxicitet]: etisk bilaga

Anna Engzell

Självständigt arbete i biologi 2016

Bakgrund

Bisfenol A (BPA) är ett väldigt vanligt ämne som används vid plasttillverkning. Det förekommer i konservburkar och andra matförpackningar. BPA är ett känt endokrinstörande ämne och studier har bland annat visat effekter på fetma, diabetes, cancer och reproduktionsstörningar. I stort sett alla blod- och urinprov innehåller bisfenol A, vilket betyder att vi kontinuerligt exponeras för det. Majoriteten av studierna är baserade på djurförsök på främst möss och råttor, vilket leder till frågan om djurförsök. Är det ur etisk synvinkel rätt att testa bisfenol A på djur?

Diskussion

Första tanken är att djurförsök ska upphöra eller iallafall undvikas så långt det går, men det är en komplex fråga. Än så länge finns ingen bra alternativ metod för att nå den kunskapen man når genom försöken. En metod skulle vara att utföra försöken på människor, men där har vi helt plötsligt en annan syn på vad som är rätt och fel. Både djur och människor skulle kunna ta skada om man försätter använda ämnet utan mer kunskap. Försöken kan ge svar på frågor om olika risker och effekter, speciellt då man redan sett att det har allvarliga effekter kopplade till hormonsystemet. För den allmänna nyttan bör djurförsöken fortsätta, men under hårt kontrollerade former. För försöksdjurens skull bör de stoppas omedelbart.

Konsekvenserna av att sluta utföra försöken kan vara värre för alla (djur och människor) än konsekvenserna för de få djur som drabbas. I de artiklar jag läst, bland annat Menard et al. (2014) exponeras råttor för BPA och sen avlivas de för att undersökas. Jag tror inte att djuren lider av att avlivas, men kanske på vägen dit. Vad gäller BPA verkar det huvudsakligen störa diverse hormonvägar i kroppen och leda till bland annat diabetes och cancer. Det är allvarliga sjukdomar och att medvetet utsätta djur för dem är inte helt lätt att motivera.

Ur ett konsekvensetiskt perspektiv bör försöken fortsätta inom rimliga ramar och under hård kontroll, med så få försök som möjligt. Men ser man till djurens rättigheter ur ett etiskt perspektiv bör försöken upphöra. Men som världen ser ut nu finns det inget jämförbart alternativ än att fortsätta med djurförsöken. Det är vi människor som tagit på oss rätten att göra valet, rätten att bestämma. Djuren har aldrig blivit tillfrågade.

Forskningsetik

Till uppsatsen har jag försökt använda källor som är från kända tidskrifter, då de granskas innan publicering. Några av källorna är citerade i olika myndighetsrapporter. Dock är det svårare med de nyare artiklarna, speciellt då vissa bara är några månader gamla. Många artiklar är skrivna av välciterade forskare och andra är mindre, och nyare. I uppsatsen har jag försökt vara tydlig när det är mina respektive andras åsikter som presenteras.

Referenser

Menard S, Guzylack-Piriou L, Leveque M, Braniste V, Lencina C, Naturel M, Moussa L, Sekkal S, Harkat C, Gaultier E, Theodorou V, Houdeau E. 2014. Food intolerance at adulthood after perinatal exposure to the endocrine disruptor bisphenol A. The FASEB Journal 28: 4893–4900.