

# Perfluorierte Substanzen als endokrine Disruptoren: Die Suche nach zellulären Mechanismen

Michael Poteser\*, Claudia Gundacker\*\*, Hans-Peter Hutter\*, Hanns Moshhammer\*

\*MUW, Center of Public Health, Dept. of Environmental Hygiene and Environmental Medicine

\*\*MUW, Center for Pathobiochemistry and Genetics, Dept. of Medical Genetics

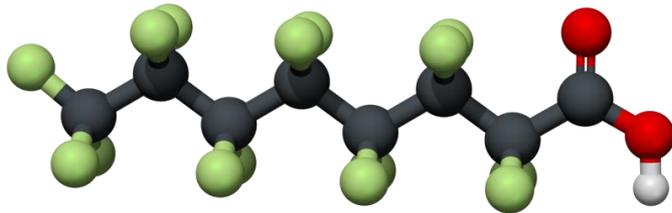
# Perfluorierte Substanzen (PFAS):

- Chemikalien mit wasserabweisenden Eigenschaften: Imprägnierung von Textilien, Papier, in Kosmetika, Feuerlöschschaum
- Keine natürliche Quelle für PFAS
- >3000 verschiedene Stoffe
- Hochpersistent: Die Halbwärtszeit liegt im Bereich mehrerer Jahre
- PFAS sind in den Industrienationen nahezu allgegenwärtig
- In Biomonitoring-Proben von jedem Menschen nachweisbar (Serumkonzentration: 2 µg/l - >1000 µg/l)
- In Gebieten mit stark PFAS-belasteter Umwelt (z. B. Veneto) geht der Hauptaufnahmeweg über das Trinkwasser

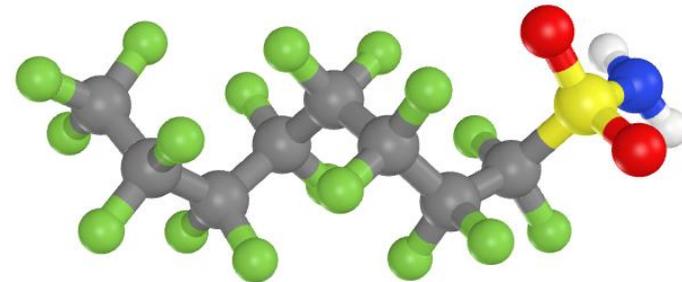
# Perfluorierte Substanzen (PFAS):

Die Verwendung von PFOS ist seit 2010 in Europa verboten. Ab dem Jahr 2020 gilt in der EU für PFOA und Substanzen, aus denen PFOA freigesetzt werden kann, ein Verwendungsverbot als Reinstoffe

Weitere vielfältig eingesetzte Gruppen polyfluorierter Substanzen sind die Fluortelomeralkohole, Fluortelomeracrylate, Fluoralkylsulfonamide und Fluoralkylsulfonamidethanole. Sie haben eine geringere Persistenz im Vergleich zum PFOS, sind aber flüchtig und können in der Raumluft gefunden werden



Perfluorooctanoylsäure, PFOA



Perfluorooctansulfonamid

# Perfluorierte Substanzen (PFAS):

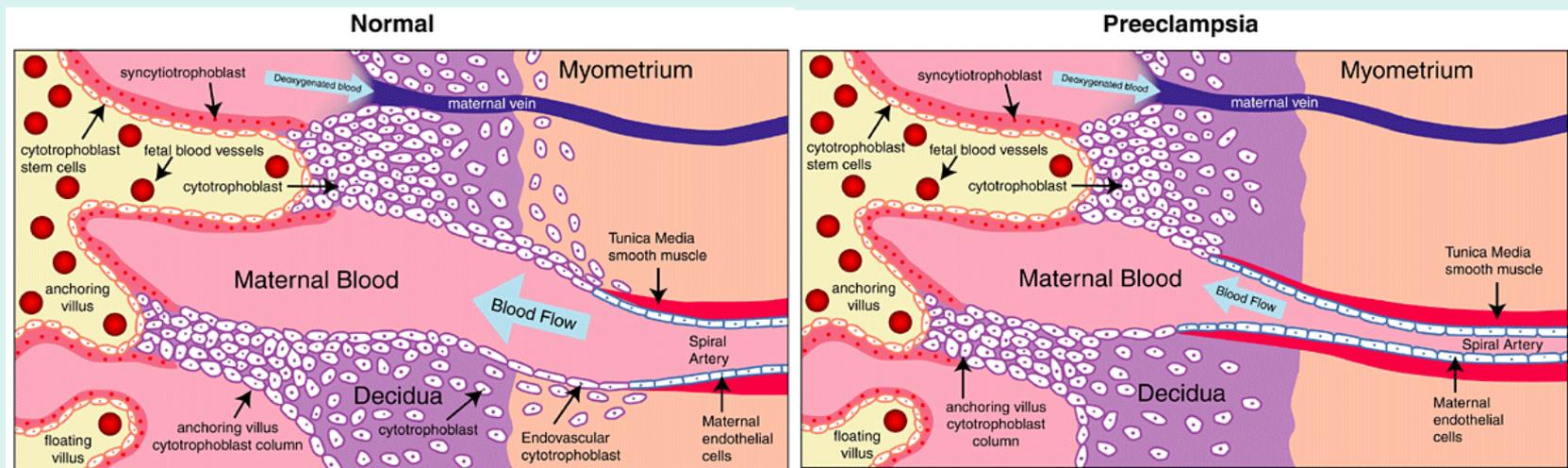
- **Arbeitsplatzbelastung mit PFAS:**
- US-Studie (NY, 2017) :
- Höhere Belastung durch PFAS an in spezifischen Tätigkeitsfeldern, auch ohne Bezug zur Herstellung
- Typische Berufe mit moderater Expositionswahrscheinlichkeit: Bauwesen, Papierherstellung, Chemieindustrie, Autohändler, Grundschulen und Schulen der Sekundarschulstufe
- Der mittlere Serumgehalt für PFOS (Perfluorooctanoylsulfonate) war bei beruflich exponierten Personen um etwa 34% erhöht

# Perfluorierte Substanzen (PFAS):

- **Endokrine Disruptoren:**
- Störung der hormonellen Kommunikation im Körper
- Verminderte Thyroidhormon-Synthese (Hypothyreose)
- **Mechanismus ???**
- Epidemiologisch nachgewiesen sind verschiedene negative Effekte, die nicht unmittelbar mit Hypothyreose zusammenhängen:
- Geringes Geburtsgewicht, Präeklampsie, verzögerte Impfreaktion, erhöhte Leber-Transaminasewerte, erhöhte Cholesterinwerte (leicht erhöhte Mortalität für Parkinson, Alzheimer, Diabetes mellitus, Herzinfarkt)
- **WIE KANN MAN ALL DAS ERKLÄREN?**

# Bei PFAS-Belastungen deutlich über den Durchschnittskonzentrationen: Präeklampsie

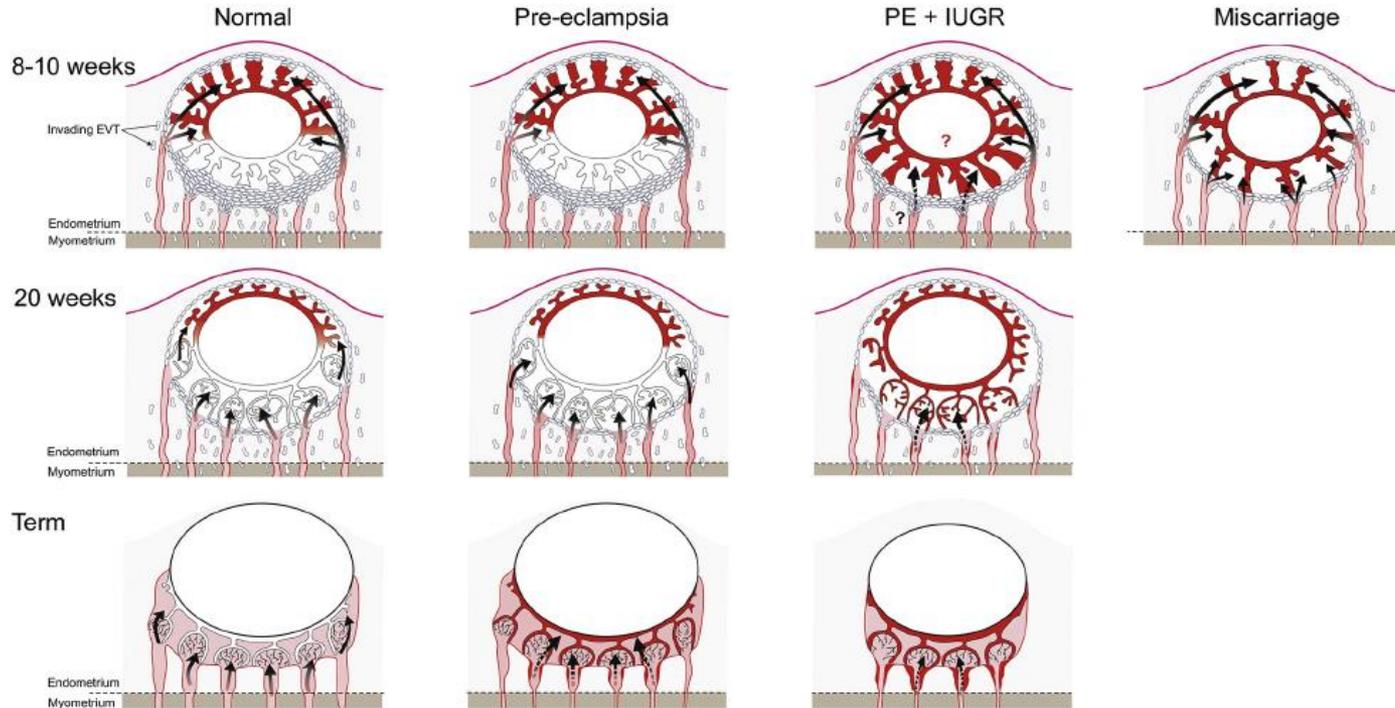
Präeklampsie ist auf eine mangelhafte Vaskularisierung in der Schwangerschaft zurückzuführen.  
Erlaubt das Rückschlüsse auf den Mechanismus der PFAS-Effekte?



# Das Geburtsgewicht wird durch die plazentale Vaskularisierung bestimmt:

**FIGURE 11**

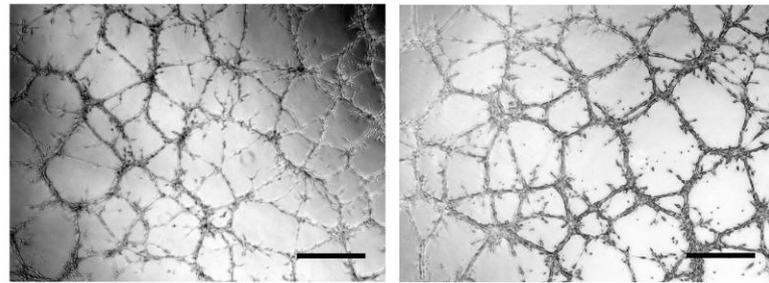
**Schematic of spectrum of pregnancy complications arising from deficient trophoblast invasion**



Proposed relationship among degree of oxidative stress and placental development in normal pregnancies, late-onset preeclampsia (PE), early-onset PE, and miscarriage. In normal pregnancies onset of maternal circulation in periphery causes local oxidative stress, villous regression, and formation of chorion laeve. In miscarriage extravillous trophoblast (EVT) is severely deficient, leading to incomplete plugging of spiral arteries, premature and disorganized onset of blood flow, and overwhelming oxidative stress. Situation is intermediate in PE, being more severe in early-onset form of syndrome associated with fetal growth restriction (FGR). Reproduced.<sup>173</sup>

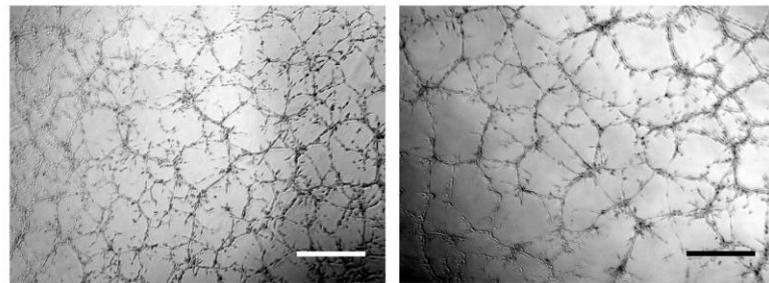
Burton. Placental-derived fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2018.

# In-vitro Experimente: Ein zelluläres Modell für plazentale Vaskularisierung



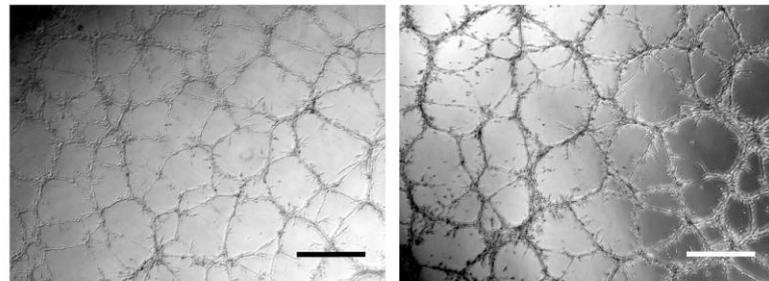
control (0.5% EtOH)

+ BMS (100 nM)



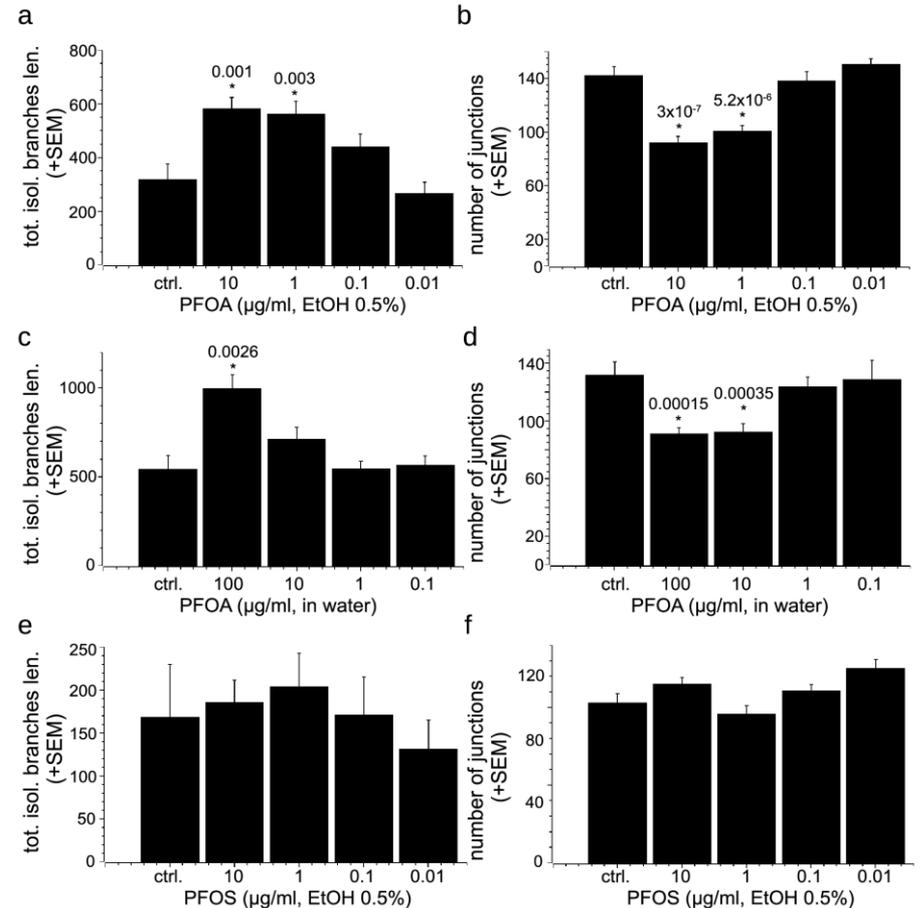
+ PFOA (100 µg/ml)

+ PFOA (10 µg/ml)



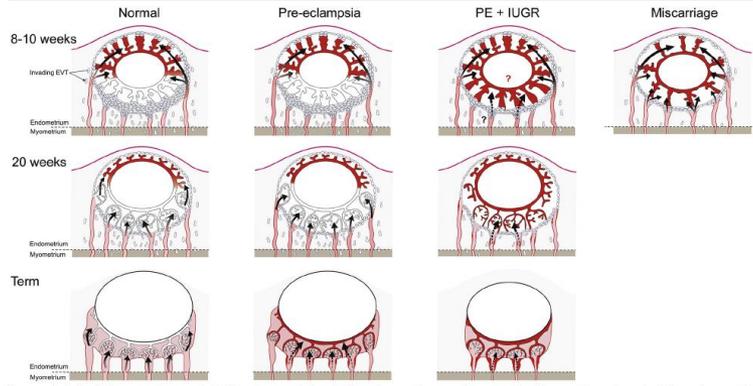
+ PFOA (1 µg/ml)

+ PFOA (0.1 µg/ml)



# Der NOTCH-Signalweg ist also essentiell für das Geburtsgewicht und die Anpassung der plazentalen Durchblutung

**FIGURE 11**  
Schematic of spectrum of pregnancy complications arising from deficient trophoblast invasion

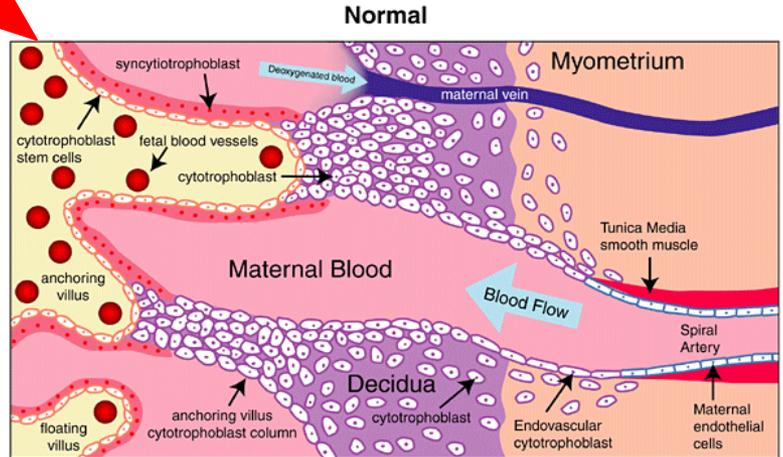


Proposed relationship among degree of oxidative stress and placental development in normal pregnancies, late-onset preeclampsia (PE), and miscarriage. In normal pregnancies onset of maternal circulation in periphery causes local oxidative stress, villous regression, and formation of chorion laeve. In miscarriage extravillous trophoblast (EVT) is severely deficient, leading to incomplete plugging of spiral arteries, premature and disorganized onset of blood flow, and overwhelming oxidative stress. Situation is intermediate in PE, being more severe in early-onset form of syndrome associated with fetal growth restriction (FGR). Reproduced.<sup>1,2,3</sup>  
Burton. Placental-derived fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2018.

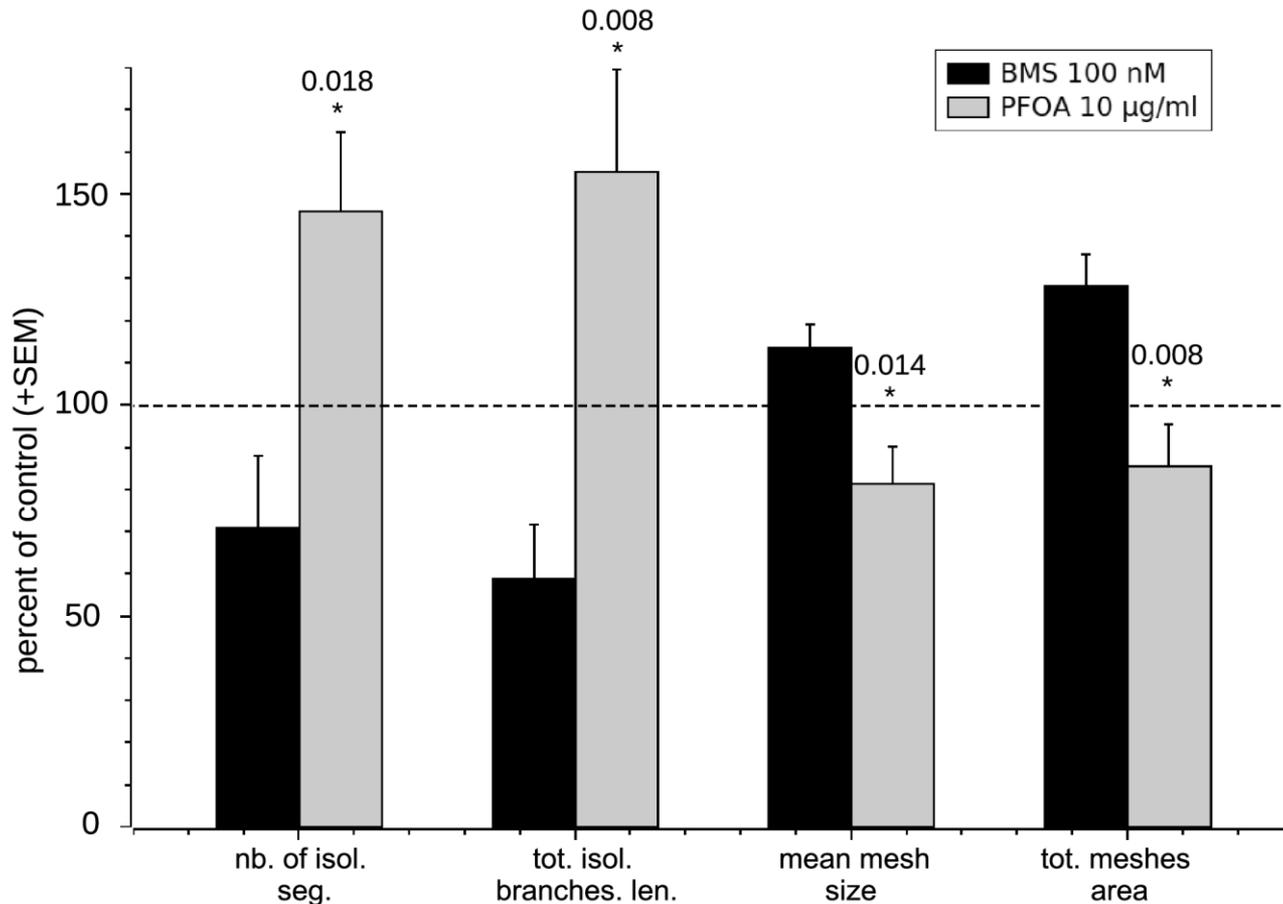
## KEY POINTS

- Notch is essential to vascular morphogenesis, vessel stabilization, and endothelial cell quiescence.
- In adult arteries, Notch is needed to maintain junctional stability and vascular homeostasis.
- Notch1 receptor is highly sensitive and responsive to shear stress levels.

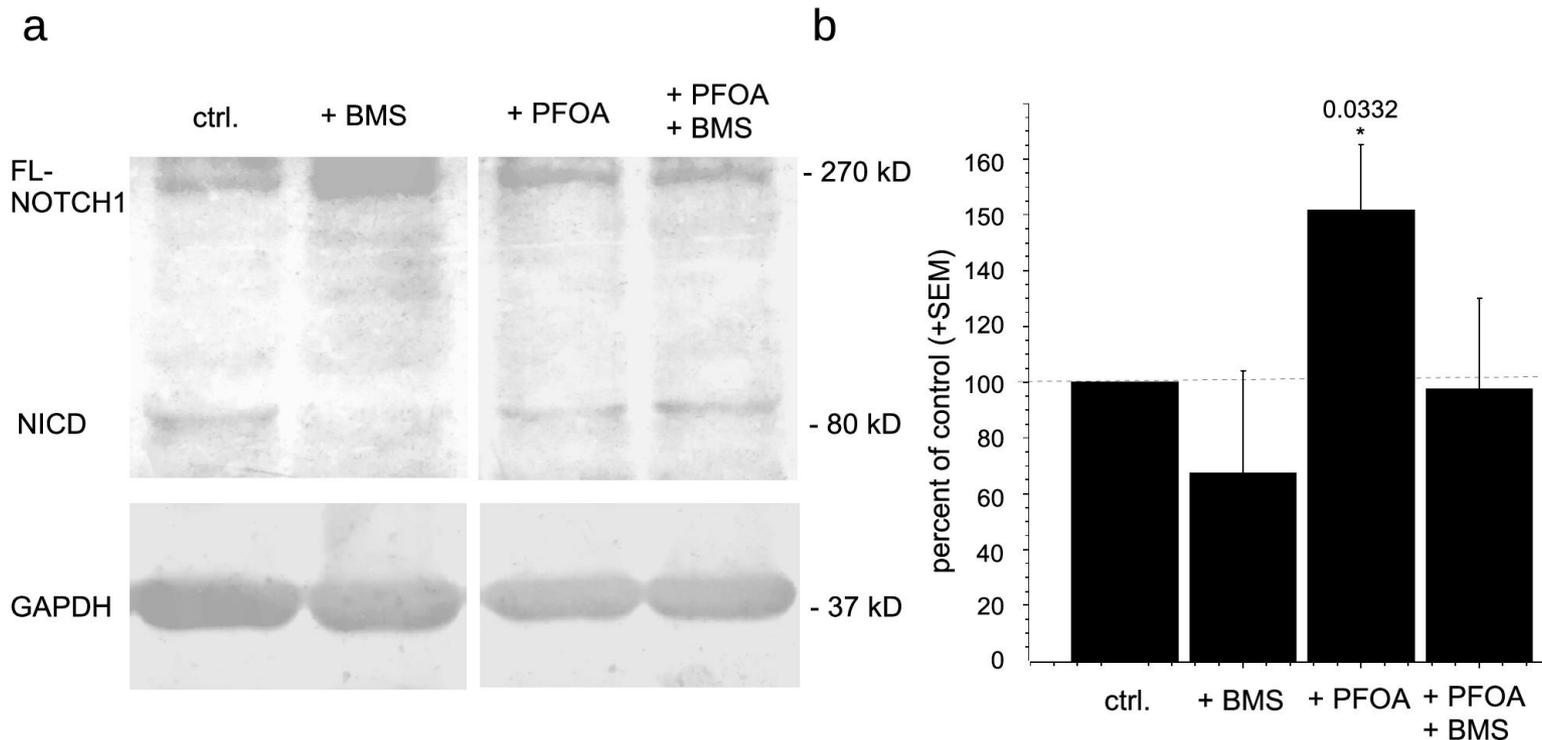
From: Mack JJ, Iruela-Arispe ML. NOTCH regulation of the endothelial cell phenotype. *Curr Opin Hematol*. 2018;25(3):212–218. doi:10.1097/MOH.0000000000000425



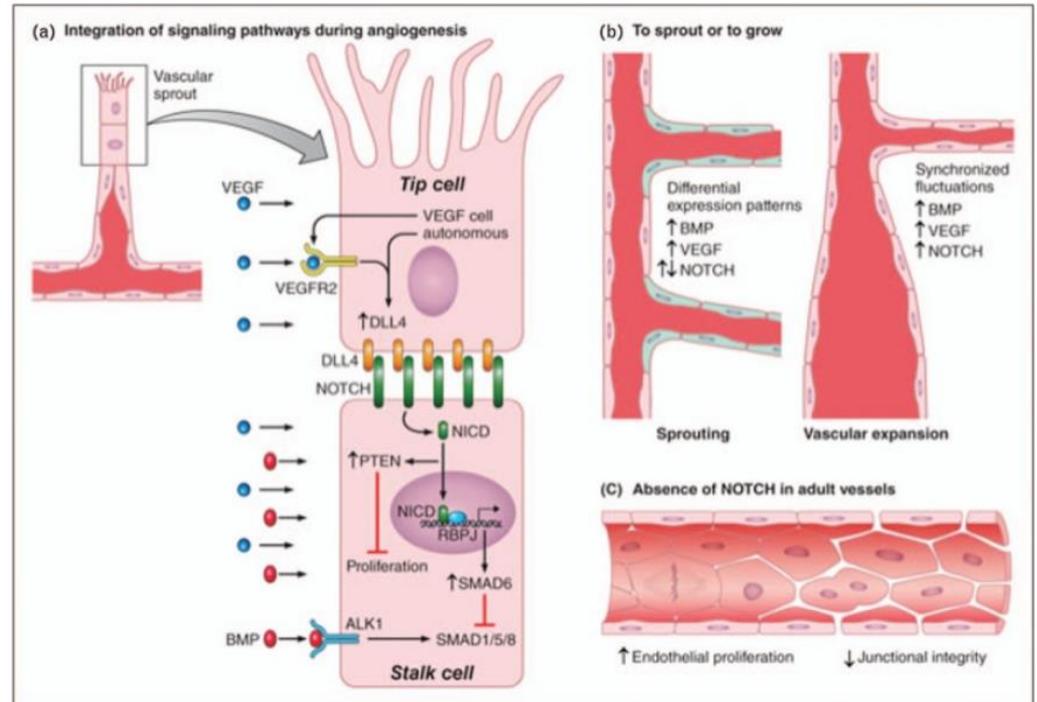
# Die Effekte von PFOA auf die in-vitro Gefäßbildung erscheinen spiegelbildlich zu einem NOTCH-inhibitor (BMS)



# Es gibt direkte Aneichen für eine durch PFOA verstärkte NOTCH-Aktivität im in-vitro Zellsystem.

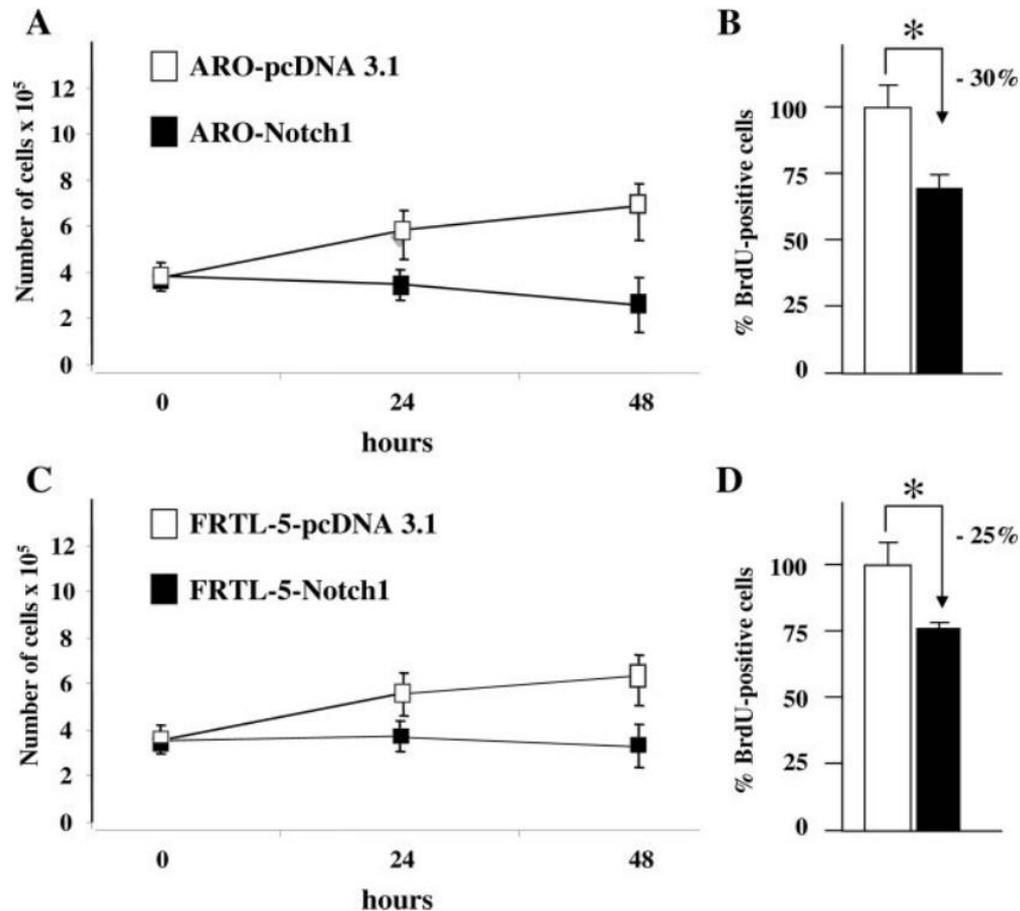


# Der NOTCH-Signalweg bestimmt Angiogenese und endotheliale Integrität



From: Mack JJ, Iruela-Arispe ML. NOTCH regulation of the endothelial cell phenotype. *Curr Opin Hematol.* 2018;25(3):212–218. doi:10.1097/MOH.0000000000000425

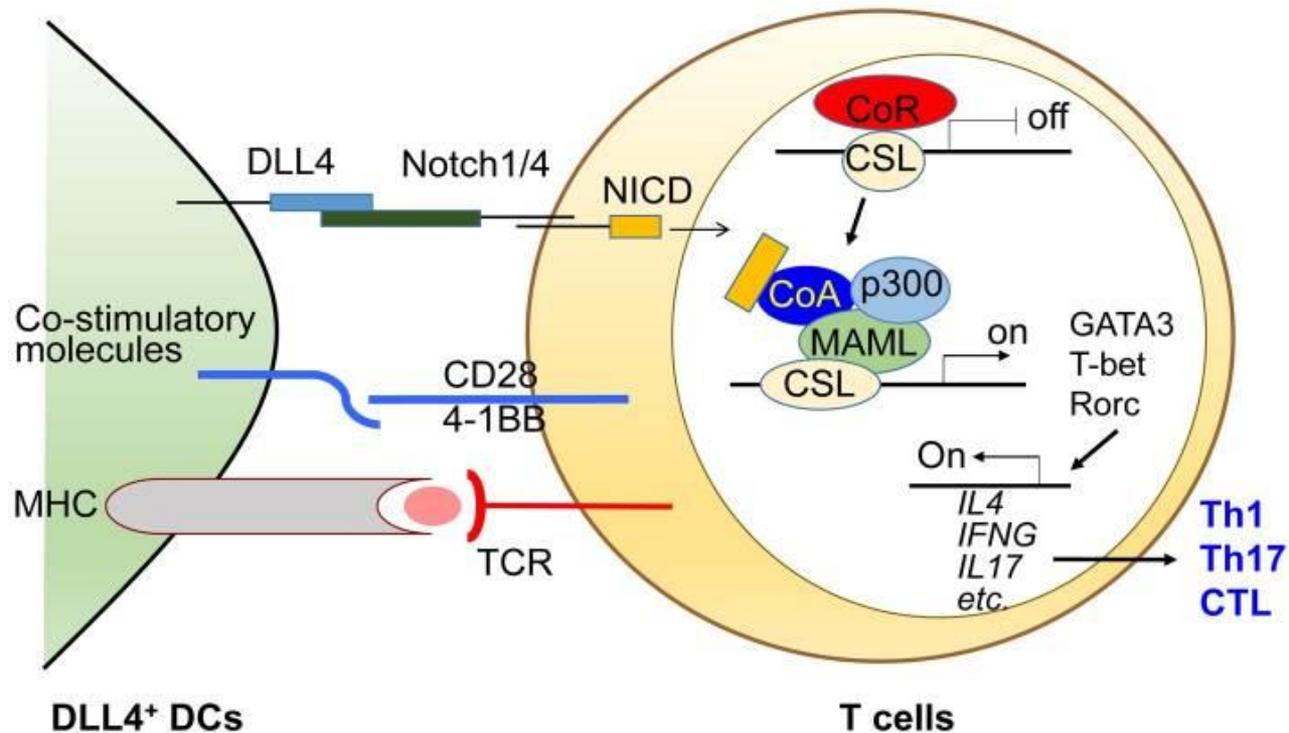
# Der NOTCH-Signalweg reguliert die Vermehrung von Schilddrüsen-Follikelzellen



**FIG. 6.** Effects of Notch1 overexpression on ARO and FRTL-5 cell growth. ARO (A and B) and FRTL-5 (C and D) cells were transiently transfected with *Notch1* in a pcDNA3.1 expression vector (black squares) or the expression vector alone (white squares). Cell growth was measured by trypan blue exclusion assay (A and C) or BrdU incorporation (B and D), as described in *Materials and Methods*. \*,  $P < 0.01$ .

From: Ferretti et al.  
*Notch1 Signaling in Thyroid*  
*J Clin Endocrinol Metab*, October  
2008, 93(10):4080 – 4087

# NOTCH bestimmt die Entwicklung von T-Zellen und das Timing der Immunantwort

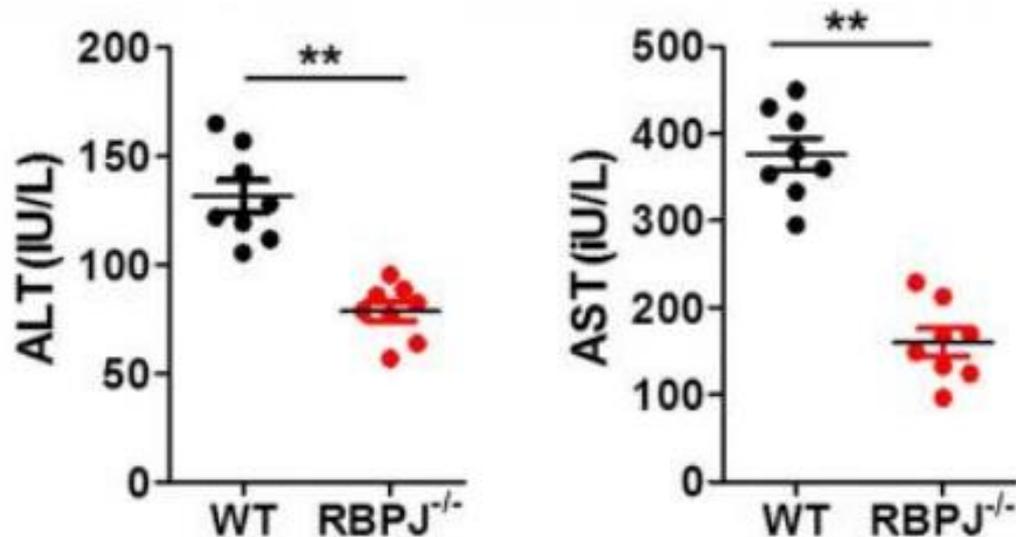


From: *DLL4 + Dendritic Cells: Key Regulators of Notch Signaling in Effector T Cell Responses*

Lijun Meng, Shaoyan Hu, Jian Wang, Shan He, and Yi Zhang

*Pharmacol Res.* 2016 November ; 113(Pt A): 449–457.

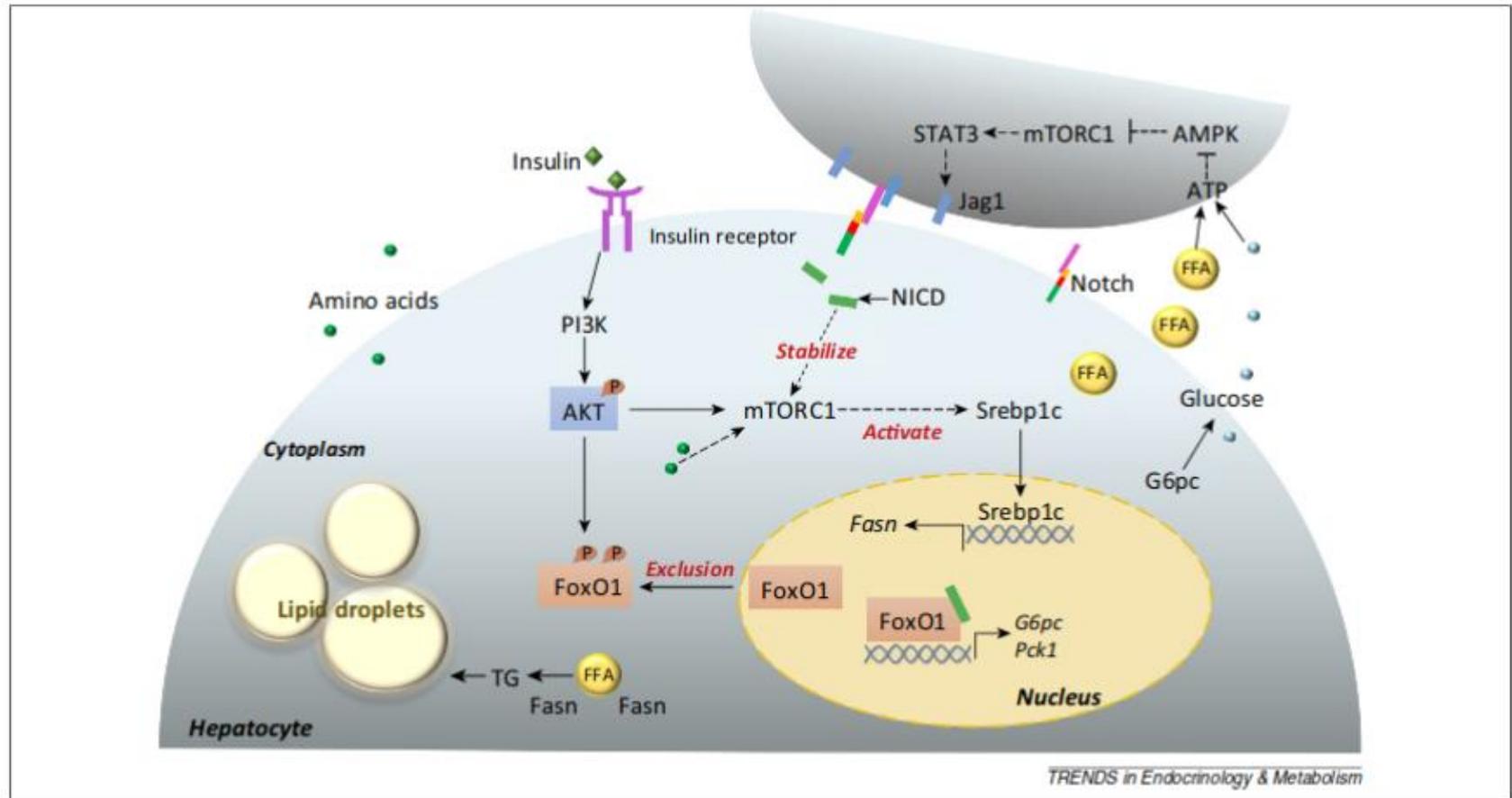
# NOTCH steuert die inflammatorische Reaktion in Leberzellen



Knockout of RBPJ (KO of NOTCH-specific transcription regulator) in mice, stimulated with LPS for 72h.

*From: Acetylation-Dependent Regulation of Notch Signaling in Macrophages*  
*by SIRT1 Affects Sepsis Development,*  
[Xiaozhi Bai](#), [Ting He](#), [Yang Liu](#), [Julei Zhang](#), [Xiaoqiang Li](#), [Jihong Shi](#),  
[Kejia Wang](#),  
[Fu Han](#), [Wei Zhang](#), [Yijie Zhang](#), [Weixia Cai](#), and [Dehai Hu](#)

# NOTCH kontrolliert die Fett- und Cholesterin-Produktion in der Leber:



From: Notch signaling as a novel regulator of metabolism, Pengpeng Bi and Shihuan Kuang  
Trends in Endocrinology and Metabolism, May 2015, Vol. 26, No. 5.

Brustkrebs

### The Notch Pathway in Breast Cancer Progression

[Emmanuel N. Kontomanolis](#),<sup>1</sup> [Sofia Kalagasidou](#),<sup>2</sup> [Stamatia Pouliliou](#),<sup>3</sup> [Xanthoula Anthoulaki](#),<sup>1</sup> [Nikolaos Georgiou](#),<sup>4</sup> [Valentinos Papamanolis](#),<sup>5</sup> and [Zacharias N. Fasoulakis](#)<sup>1</sup>

► [Author information](#) ► [Article notes](#) ► [Copyright and License information](#) [Disclaimer](#)

Diabetes mellitus

### Notch signaling in pancreatic endocrine cell and diabetes

[Wook Kim](#),<sup>1</sup> [Yu-Kyong Shin](#),<sup>1</sup> [Byung-Joon Kim](#),<sup>2</sup> and [Josephine M. Egan](#)<sup>1,\*</sup>

Herzinfarkt

### Notch Signaling as an Important Mediator of Cardiac Repair and Regeneration after Myocardial Infarction

[Yuxin Li](#),<sup>1</sup> [Yukio Hiroj](#),<sup>2</sup> and [James K. Liao](#)<sup>3,\*</sup>

Hirngefäßerkrankungen

### Notch signaling in cerebrovascular diseases (Review)

[Zhiyou Cai](#),<sup>1,\*</sup> [Bin Zhao](#),<sup>1,\*</sup> [Yanqing Deng](#),<sup>1</sup> [Shouqin Shangquan](#),<sup>1</sup> [Faming Zhou](#),<sup>1</sup> [Wenqing Zhou](#),<sup>1</sup> [Xiaoli Li](#),<sup>1</sup> [Yanfeng Li](#),<sup>2</sup> and [Guanghui Chen](#)<sup>1</sup>

[Biochem Biophys Res Commun](#), 2009 Dec 25;390(4):1093-7. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.10.093. Epub 2009 Oct 22.

### Alzheimer's disease and Notch signaling.

[Woo HN](#)<sup>1</sup>, [Park JS](#), [Gwon AR](#), [Arumugam TV](#), [Jo DG](#).

Alzheimer

Vielen Dank für Ihre  
Aufmerksamkeit!

# Addendum: Do PFAS penetrate cells?

## Cellular accumulation and lipid binding of perfluorinated alkylated substances (PFASs) – A comparison with lysosomotropic drugs

Diana Sanchez Garcia<sup>1</sup>, Marcus Sjödin, Magnus Hellstrandh, Ulf Norinder, Violetta Nikiforova, Johan Lindberg, Emma Wincent, Åke Bergman, Ian Cotgreave, Vesna Munic Kos\*

*Swetox, Karolinska Institutet, Unit of Toxicology Sciences, Forskargatan 20, SE-151 36 Södertälje, Sweden*

## Tissue Distribution and Hepatic Subcellular Distribution of Perfluorooctanoic Acid at Low Dose Are Different from Those at High Dose in Rats

Naomi KUDO,\*<sup>a</sup> Ayako SAKAI,<sup>a</sup> Atsushi MITSUMOTO,<sup>b</sup> Yasuhide HIBINO,<sup>a</sup> Tadashi TSUDA,<sup>a</sup> and Yoichi KAWASHIMA<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai University; 1-1 Keyakidai, Sakado, Saitama 350-0295, Japan; and <sup>b</sup> Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai International University; 1 Gumyo, Togane, Chiba 283-8555, Japan.

Received February 22, 2007; accepted May 17, 2007; published online May 24, 2007

[Drug Chem Toxicol. 2005;28\(2\):197-209.](#)

## Subcellular distribution and protein binding of perfluorooctanoic acid in rat liver and kidney.

[Han X<sup>1</sup>, Kemper RA, Jepson GW.](#)

[Arch Environ Contam Toxicol. 2009 Feb;56\(2\):338-49. doi: 10.1007/s00244-008-9194-6. Epub 2008 Jul 26.](#)

## Studies on the toxicological effects of PFOA and PFOS on rats using histological observation and chemical analysis.

[Cui L<sup>1</sup>, Zhou QF, Liao CY, Fu JJ, Jiang GB.](#)

	ACC in lung epithelium / % AZI	RET in lung epithelium / % RET	ACC in adipocytes / % AZI	RET in adipocytes / % RET	Phospho-lipophilicity CHIIAM7.4	LogD7.4	Log P
PFOS	313 +/- 101 (n=6) <sup>b, c, d</sup>	26 +/- 4 (n=3) <sup>c</sup>	62 +/- 11 (n=3) <sup>c</sup>	41 +/- 9 (n=3) <sup>c</sup>	39 +/- 3 (n=3) <sup>b, c, d</sup>	2.33 +/- 0.11 (n=3) <sup>b, c, d</sup>	5.0
PFOA	15 +/- 3 (n=3) <sup>a, c, d</sup>	nd	nd	nd	29 +/- 1 (n=3) <sup>a, d</sup>	1.29 +/- 0.02 (n=3) <sup>a, c, d</sup>	4.9
PFBS	2 +/- 2 (n=3) <sup>a, b</sup>	0 +/- 0 (n=3) <sup>a</sup>	1 +/- 0 (n=3) <sup>a</sup>	0 +/- 0 (n=3) <sup>a</sup>	24 +/- 2 (n=3) <sup>a</sup>	0.51 +/- 0.10 (n=3) <sup>a, b</sup>	2.3
PFHxA	0 +/- 0 (n=3) <sup>a, b</sup>	nd	nd	nd	22 +/- 1 (n=3) <sup>a, b</sup>	0.35 +/- 0.03 (n=3) <sup>a, b</sup>	3.6

# Addendum: Luftgetragene PFAS

Tabelle 1: Stoffauswahl perfluorierte Verbindungen (luftgetragener Staub und gasförmiger Anteil)

Substanz	Kurzbezeichnung	CAS-Nummer
<b>Fluortelomeralkohole (FTOH)</b>		
Perfluorbutylethanol	4:2 FTOH	2043-47-2
Perfluorhexylethanol	6:2 FTOH	647-42-7
Perfluoroctylethanol	8:2 FTOH	678-39-7
Perfluordecylethanol	10:2 FTOH	
<b>Fluortelomeracrylate (FTAC)</b>		
Perfluorhexylethylacrylat	6:2 FTAC	17527-29-6
Perfluoroctylethylacrylat	8:2 FTAC	27905-45-9
Perfluordecylethylacrylat	10:2 FTAC	17741-60-5
<b>Perfluoralkylsulfonamide (FOSE)</b>		
n-Ethylperfluoroctansulfonamid	EtFOSA	4151-50-2
n-Methylperfluoroctansulfonamid	MeFOSA	31506-32-8
<b>Perfluoralkylsulfonamidethanole (FOSA)</b>		
n-Ethylperfluoroctansulfonamidethanol	EtFOSE	1691-99-2
n-Methylperfluoroctansulfonamidethanol	MeFOSE	24448-09-7