

A fejlődési rendellenesség fogalmának átértelmezése: a hibás perinatalis imprinting jelentősége

Csaba György dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet, Budapest

A fejlődési rendellenesség klasszikus fogalma a születéskor észlelhető morfológiai rendellenességekre vonatkozott. Később a funkcionális teratogenitás is felismerésre és elfogadásra került, ami a születéssel záruló egyedfejlődés alatti ártalmak általi funkciókárosodásban nyilvánul meg és az élet bármely szakaszában jelentkezhet. Az egyedfejlődés azonban a születéssel nem zárul le, egyes szervrendszereink vagy szerveink a születés után hosszú ideig fejlődési állapotban vannak, és így különböző teratogén faktorok által befolyásolhatók. Különösen lényeges ebből a szempontból a perinatalis időszak, amikor a hormon- és receptorrendszer egymáshoz való beállítódása történik meg és létrejön a hormonális imprinting. Ha ez hibásan történik meg, életre szólóan befolyásolja a receptorok általi hormonkötést és mindazt, ami ennek következménye. A hibás hormonális imprinting tehát funkcionális teratogén és következménye egy fejlődési rendellenességgel egyenértékű zavar azzal súlyosbítva, hogy a hiba az utódgenerációkra is átöröklődik. Hibás imprintinget váltanak ki (állatkísérletekben és az emberi alkalmazáshoz arányosított dózisban is) a receptorszinten ható gyógyszerek, mint az oxitocin, a szteroidhormonok és analógjaik (terhességvédők, fogamzásgátlók, szurfaktánsok), a D- és A-vitamin, a környezetszennyező endokrin diszruptorok (benzpirén, bisphenol A, peszticidek, herbicidek) és egyes szójakomponensek stb. Ebben az értelmezésben mindezek (funkcionális) teratogének, amelyek elkerülése mind a prevenció, mind a terápia szempontjából alapvető jelentőségű. A fejlődési rendellenesség fogalmát tehát ki kell bővíteni azzal, hogy 1. keletkezése nemcsak születés előtt történhet, de perinatalisan, sőt annál később is; 2. az élet bármely időpontjában manifesztálódhat; 3. latens formában is jelen lehet, amit belső vagy külső környezeti faktorok aktiválhatnak; 4. a hibás hormonális imprinting teratogén tényező. *Orv. Hetil.*, 2015, 156(28), 1120–1127.

Kulcsszavak: epigenetika, kóros fejlődés, hormonális imprinting, hibás imprinting, teratogenitás

Revaluation of the concept of developmental abnormality: the importance of faulty perinatal imprinting

The classic definition of developmental abnormalities referred to malformations observed at birth. Later the functional teratogenicity was also recognized and accepted, which can be revealed in functional abnormalities caused by harms during the intrauterine development and can be manifested at any time of life. However, the ontogeny is not closed with the birth, because some systems or organs are developing for a long time after it, and can be influenced by different factors. From this aspect the perinatal period is especially important when the mutual adjustment of the receptor-hormone system is taking place and the hormonal imprinting develops. If this is faulty, it influences the hormone binding capacity of receptors that has consequences for life. The faulty hormonal imprinting is functionally teratogenic; it provokes a fault up to the level of a malformation and aggravated with its heredity to the progenies. False imprinting is provoked (in animal experiments, proportioning to human doses) by drugs acting at receptor level, as oxytocin, steroid hormone analogues (pregnancy protectors, oral contraceptives, surfactants), vitamin A and D, environmental pollutant endocrine disruptors (benzopyrene, bisphenol A, pesticides, herbicides) and certain soybean components, etc. From this aspect these are functional teratogens, and their evasion in prevention as well as therapy seems to be vital. This means that the concept of developmental abnormality must be broadened, as developmental abnormalities: 1.) can originate not only in the intrauterine period, but also perinatally or even later, 2.) it can be manifested at any time of life, 3.) it can be present in a latent form which can be activated by inner or outer environmental factors, 4.) the faulty hormonal imprinting is a teratogen factor.

Keywords: epigenetics, developmental anomalies, hormonal imprinting, faulty imprinting, teratogenicity

Csaba, G., [Revaluation of the concept of developmental abnormality: the importance of faulty perinatal imprinting].
Orv. Hetil., 2015, 156(28), 1120–1127.

(Beérkezett: 2015. április 8.; elfogadva: 2015. május 16.)

Rövidítések

DES = diethylstilbestrol; DNS = dezoxiribonukleinsav; F3, F4 = filialis generációk; GTH = gonadotrop hormon; TSH = thyreotrop hormon

Az ember fejlődése (ontogeneze) a megtermékenyítéssel kezdődik, amikor is létrejön a zigóta, és a klasszikus értelmezés szerint a születéssel fejeződik be. Miközben azonban a kezdeti időpont stabil, addig a befejeződésről való felfogásunk az ismeretek növekedésével folyamatosan tágul. Kiderült ugyanis, hogy vannak olyan szerveink, amelyek fejlődésük szinte leglényegesebb lépéseit születés után hajtják végre, mint például az idegrendszer vagy a nemi apparátus, és vannak olyan sejtjeink, amelyek fejlődése az érett szervezetben az egész élet folyamán történik, a halál bekövetkeztéig, sőt röviddel az után is.

Az egyedfejlődés szabályozása a genetikai program alapján történik, azonban belső és külső környezeti hatások befolyásolhatják. Ha a genetikai program hibátlan és káros környezeti hatások nem befolyásolják, egészséges egyén születik. Ha a genetikai program hibás, azaz hibás maga a gén, vagy a programban keletkezik hiba a fejlődés közben, kóros egyed születik, vagy meg sem születik, mert a génhiba az életre alkalmatlanná teszi. A zigóták mintegy 70 százaléka röviddel a megtermékenyítés után elpusztul, és menstruáció alkalmával kilökődik. A fennmaradó 30% túlnyomó többsége túlél és egészségesen jön a világra. Három–négy százalékuk azonban a kóros fejlődés jeleit mutatja, ami már születéskor észrevehető morfológiai vagy funkcionális elváltozásban mutatkozik meg. Ebben a százalékos értékben azonban nemcsak a genetikai hibák jelennek meg, hanem olyanok is, amelyeket a szervezetbe kerülő teratogén tényezők váltanak ki. Ez utóbbiak jelentős része ismert, ezért elkerülhető, más részük azonban ismeretlen, ezért elkerülhetetlen, vagy ismert és mégis elkerülhetetlen, mert terápiás értéke miatt használni kell.

A méhen belüli fejlődés alatt az első három hónap az embrionális, míg a további hat a magzati időszak. Az embrionális időszak általánosságban a legérzékenyebb a teratogén tényezőkre, az ilyenkor történő behatás vagy az embrió elvesztésével jár (spontán abortusz), vagy súlyos szervrendszeri, illetve szervi károsodással. Minél fiatalabb az embrió, annál súlyosabb a károsodás és nő az elvesztés veszélye, majd ez a kor előrehaladtával csökken és kisebbé válik a károsodás, végezetül a fejlődés magzati időszakában létrejövő károsodás esetleg születéskor már

(még?) nem is észlelhető. Nem szabad megfeledkezni azonban arról, hogy szerveink vagy akár szervrendszerünk nem azonos időpontban vannak fejlődésük csúcán, így a már említett idegrendszer és az érzékszervek, vagy a nemi apparátus fejlődése a magzati és postnatalis korban még sokáig tart.

Fejlődési rendellenességnek még a múlt század közepén is a morfológiai elváltozásokat tartották, és ezek felismerése már a születéskor sem okozott problémát [1]. Később azonban kiderült, hogy vannak olyan teratogének, amelyek morfológiai elváltozást nem hoznak létre, de működésbeli hibákat igen (funkcionális teratogének), és ezek a funkcionális hibák nem feltétlenül jelennek meg már a születéskor, hanem később, az élet bármely szakaszában [2]. Ezek a rendellenességek súlyosságukat tekintve vetekszik a morfológiákkal és gyakoriságuk valószínűleg azokénál nagyobb. Egy kisujj hiánya nyilvánvalóan kisebb problémát jelent, mint a diabetes, miközben az egyik már születéskor diagnosztizálható, míg utóbbi csak valamikor később, és perspektívájukban is eltérőek. Mivel funkcionális teratogén sokkal több van, mint morfológiai, jelentőségük egyre nő.

A teratogén faktorok iránti jelentős érzékenység, egyes kivételektől eltekintve, fokozatosan csökken és azt a látzatot kelti, hogy a születéssel be is fejeződik, azonban ez nem vonatkozik a funkcionális teratogenitásra. Az erre vonatkozó érzékenység a morfológiai teratogenitás csökkenésével fokozatosan nő. Mint láttuk, egyes szervrendszerek nem fejezik be a fejlődésüket a születéssel, de a többi szerv is megtartja érzékenysége bizonyos fokát, különösen a perinatalis (korai postnatalis) periódusban. Ez azonban egy speciális érzékenység. A születés ugyanis nemcsak abban jelent változást, hogy az anyai környezetből a magzat világra jön és ezáltal kikerül az anyai szervezet védelme alól, hanem be kell a szerveinek (sejtjeinek) állítódnia a saját szervezetéhez, annak együttműködő képleteihez, tehát egy olyan környezethez, ahol az anyai szabályozórendszerek már nem játszanak szerepet, és a külvilághoz, amelyhez alkalmazkodni és tartalmaival szemben védekeznie kell. Mindkettőben alapvető szerepet játszik a neuroendokrin rendszer. A továbbiakban kizárólagosan az újszülött hormonjai és neurotranszmitterei végzik a kémiai szabályozást, az anyai hormonoknak ebbe már nincs beleszólásuk. Ez a folyamat zajlik le a perinatalis hormonális imprinting alkalmával, amikor a hormonok és receptorok egymáshoz idomulnak, a normális hormontermelés és hormonrepció kialakul. Ennek megtörténte nélkül a hormon és receptor kapcsoló-

dása, ezáltal a hormonális szabályozás elégtelen lesz [3]. Ebben a folyamatban okozhat zavarokat a hibás imprinting, amely fejlődési rendellenesség értékű elváltozásokat hoz létre.

A hibás hormonális imprinting

Egy egysejtűben ugyanaz a sejt termeli a hormont, amelyik a receptort is tartalmazza, de a többsejtűekben létrejön a sejtek (szervek) közötti munkamegosztás [4]. Bár a sejtek mindegyike ugyanazt a genomot hordozza, a különböző sejtekben a génállomány az alapvető (háztartási) génektől eltérően eltérően manifesztálódik, azaz más és más területek vannak nyitva, illetve zárva és ez határozza meg az adott sejtfeleség (szerv) funkcióját. A hormont termelő szerv az endokrin mirigy, amely termékével a célsejt (célszerv) működését befolyásolja. Az összehangolt működésért legtöbbször a hypothalamo-hypophysealis rendszer felelős, amely a szabályozáshoz a visszajelentési (feed-back) mechanizmust is igénybe veszi, máskor a hormon vagy az általa szabályozott anyag jelent vissza. A szervezet a filogenetikai fejlődést is felhasználva takarékosan bánik a génekkel és az egyszer hormonként már felhasznált terméket szívesen variálja úgy, hogy csekély génmódosítással hoz létre új hormonokat. Így jönnek létre a hormoncsaládok. A fejlődő receptoroknak, amely a célsejten (célsejtben) van jelen, ezen rokon hormonmolekulák közül kell kiválogatnia azt, amelyikkel specifikusan kapcsolódik. Ez a szelekció a perinatalis periódusban történik meg. Ugyancsak ekkor zajlik le a receptor kötési képességének beállítódása bármely specifikus hormonra, ami alapvetően és életre szólóan befolyásolja az adott receptor-hormon páros hatékonyságát. Ez igényli, hogy a receptor felismerési képessége már működjön, de ez nem tökéletes, becslhető. Ha a célhormonhoz hasonló molekula túlsúlyban van, a célhormon-molekula receptorhoz kötődése károsodik és ez életre szólóan – a sejt utódsejtjeiben is fennmaradva – rögzül.

Közel negyven évvel ezelőtt végzett vizsgálataink hívták fel elsőként a figyelmet arra, hogy perinatalisan a gonadotrop hormon (GTH) mesterséges túlsúlya – egyetlen kezeléssel – jelentősen megváltoztatja a thyreotrop hormon (TSH) felnőttkori tiroxintermelődésre való hatását [5]. Ez a kísérlet alapozta meg a (hibás) perinatalis hormonális imprinting elméletét [6], amelynek ma már széles körű irodalma és több leágazása (epigenetikus imprinting, metabolikus imprinting stb.) van. A hypophysis elülső lebenyének két hormonja ugyanis azonos alfa-alegységgel rendelkezik és a béta-alegység aminosavai között van némi eltérés. Ez elegendő ahhoz, hogy eltérő funkciókat befolyásoljanak, de lehetővé teszi a fejlődő receptor becsapását, így a hibás hormonális imprinting létrejöttét. Ugyanez történik, ha a célhormon mennyisége emelkedik meg. Bár ez nem bizonyított, valószínűnek tűnik, hogy normális fejlődési körülmények között a genetikai program meghatározza a recep-

tor-célhormon találkozás időbeliségét éppúgy, mint mennyiségi viszonyait, és ez változik meg a mesterséges beavatkozás alkalmával. Az imprinting attól függetlenül létrejön, hogy a receptor a sejt felszínén vagy annak belsőjében helyezkedik el. Ez azt is jelenti, hogy egyaránt szükséges (fiziológiás esetben), illetve veszélyes (hibás imprinting esetében) aminosav (például adrenalin) vagy fehérje (például inzulin) típusú, illetve szteroidhormonok esetében, a jelenség tehát univerzális. A hibás imprinting azonban nemcsak és nem elsősorban a rokon hormon befolyása esetében mutatkozik meg, hanem a receptorhoz kötődni képes bármely idegen molekula (szintetikus hormonszármazékok, környezetszennyezők, táplálékkomponensek stb.) esetében is éppúgy, mint a fiziológiás molekula túlsúlya esetében.

Hormonok felhasználása az orvosi gyakorlatban, perinatalisan

Az, hogy a célhormon vagy a célhormonhoz hasonló, de fiziológiás molekula túlsúlya spontán váltsón ki hibás imprintinget, relatíve ritka, de vannak olyan, a fiziológiásnak megfelelő szintetikus hormonok, amelyek perinatalis használata az orvosi gyakorlatban elfogadott. Ilyen elsősorban az oxitocin, amelyet a szülés megindítására gyakorta használnak, egyes fejlett országokban akár a szülések több mint 50 százalékában is. Ennek imprintáló hatásával emberben még nem vagyunk teljesen tisztában, azonban az állatkísérleti eredmények fenyegetőek. Itt az egyszeri oxitocinexpozíció szignifikánsan megváltoztatja felnőttkori manifesztációval a neurotranszmitterek mennyiségi arányait [7] és a szerotonin-, valamint a dopaminrendszer megváltozása negatívan befolyásolja a szociális kapcsolatokat, az anya-gyermek viszonyt, a monogámiát, sőt – emberre vetítve – esetleg olyan betegségek sokasodó fellépéséhez vezethet, mint az autizmus vagy szkizofrénia [8]. Ugyancsak használatosak az orvosi gyakorlatban perinatalisan veszélyeztetett terhesség esetén a szteroidhormonok, amelyek a kóros tüdőfolyamatok elhárításában is szerepet játszanak [9] és erős imprinterek. A még mostanáig sem hormonként elkönnyvelt A- és D-vitamin, amelyek valójában a szteroidreceptor-szupercsaládba tartozó receptorhoz kötődő hormonok, ugyancsak gyakorta kerülnek alkalmazásra a késői terhesség alatt és a korai postnatalis időszakban, befolyásolva felnőttkorra a szteroidreceptorokat, ezen keresztül a szexualitást [10, 11] és agyi folyamatokat [12].

Hormon jellegű, de nem-hormonmolekulák perinatalis hatásai

Számos olyan hormonhatású, nem-hormonmolekula van, amelyek természetes úton, ivóvízzel, levegővel vagy táplálékkal a perinatalis időszakban bejutnak az anya vagy az újszülött szervezetébe. Ezek egy része természetes anyag, más része szintetikus elállított, de mind-

egyikre jellemző, hogy egyrészt tömegméretekben kerül felhasználásra, másrészt igen kis koncentrációban is képes hibás imprintinget kiváltani. A természetes anyagok közül kiemelkedő jelentőségük a táplálékkal az újszülött szervezetébe kerülő szójakomponensek, a genistein és daidzein, míg a szintetikusok közül elsősorban az úgynevezett endokrin diszruptorok (benzpirén, műanyag lágyítószerke, növényvédő szerek, peszticidek) említhetők meg. Ezekhez járul az orvosi gyakorlatban is felhasznált szintetikus szteroidok jelentős száma (például fogamzásgátlók és terhességvédők), amelyek rendszerint az anyán keresztül (a placenta vagy szoptatás révén) vagy közvetlenül (ivóvíz közvetítésével) kerülnek a magzatba vagy az újszülöttbe.

A szója izoflavonjai szteroidhatással rendelkeznek és ezek imprintingje sokoldalú hatásban jelentkezik [13, 14, 15]. Az anyatej pótló gyermektápszerek gyakorta tartalmaztak (és még mindig tartalmaznak!) szóját, ami állatkísérletekben akár morfológiai teratogén is lehet. Egy szójatápszerezen tartott csecsemő vérében annyi szteroidhatású izoflavon van, mintha naponta öt fogamzásgátló tablettát fogyasztana. Nem tudjuk, hogy emberben ez felelős-e a menarche és emlőfejlődés előreteléréért, de nagy valószínűséggel igen, mivel például 1999 előtt az Amerikai Egyesült Államokban a bébitápszerek több mint 20%-a tartalmazott szóját, most már csak 12%-a, míg jelenleg Olasz- és Franciaországban 13%, Izraelben több mint 30%. Ezen túlmenően az anya is rendszeresen fogyaszt szójatartalmú ételeket, amelyek izoflavonjai az anyatejjel átjutnak a csecsemőbe. A szója hatással lehet idegrendszeri kórképek (például Alzheimer-kór) kialakulására is [16]. A fogamzásgátlók értelemeszerűen nem a placentán keresztül hatnak, de bomlástermékeik a vizeleten keresztül nagymértékben szennyeznek az ivóvizet szolgáltatató folyóvizeteket. Ugyanakkor a terhességvédők átjutnak a placentán és a késői foetalis időszakban kialakítják az imprintinget, amelynek hatását a legvilágosabban a DES-katasztrófa mutatta meg az alkalmazások után közel két évtizeddel, amikor a terhesség védelmében adott diethyl-stilbestrol- (DES-) kezelés kései következményeként lányok ezrei keresték fel a klinikákat induló hüvelyrákkal és fiúk szexuális zavarokkal. Azonban az azóta is használt szteroid jellegű terhességvédők sem teljesen mentesek hasonló problémáktól, akár még a csontrendszer fejlődését is befolyásolva [17]. Az A- és D-vitamin perinatalis imprintingje – legalábbis állatkísérletekben, mint láttuk – a felnőttkor szexualitásában okoz jelentős zavarokat, de az idegrendszert és az immunrendszert sem hagyja érintetlenül [18]. Az orvosilag alkalmazott szteroid jellegű molekulák csoportjában említést érdemel a digitális is, amely az anyai keringésből átjutva imprinterként befolyásolja a szteroidhormonok recepcióját [19].

Külön kategóriát képeznek az endokrin diszruptorok, amelyek elvileg elkerülhetők lennének, korunkban azonban feltétlenül alkalmazásra kerülnek, szennyezve a levegőt és a vizeket. A motorizáció és a dohányzás mellékter-

mékeként a levegőbe kerülő benzpirén talán a legerősebb imprinter és elkerülhetetlen. Szteroid jellegénél fogva jelentősen befolyásolja a receptor-hormon kötést éppúgy, mint a szexualitást [20, 21]. A bisphenol A a műanyaggyártásban játszik fontos szerepet, ezért a csecsemőtől az idősekig használt, a táplálékot és italt tartalmazó plasztikédényekben jelen van éppúgy, mint textíliákban, kozmetikumokban, csecsemőjátékokban – az imprintinghez elegendő mennyiségben. Egyes vizsgálatok szerint a csecsemő- és gyermektápszerek állandó komponense. Elváltozásokat hoz létre az uterusban és befolyásolja annak ösztrogénekre adott válaszát [22]. Befolyásolja az idegrendszert, az érzelmi és szociális szférát, az obesitást, továbbá daganatokat provokálhat a prosztatában és egyéb szervekben [23, 24]. Az agro-technikában felhasznált peszticidek és herbicidek ugyancsak erős hatású imprinter, amelyek széleskörűen hoznak létre a felnőttkorban megnyilvánuló elváltozásokat [25]. Ezek az elváltozások egészen a negyedik generációig öröklődnek, de valószínűleg tovább is, csak addig még nem jutottak el a vizsgálatok [26, 27, 28].

Figyelembe kell venni azt is, hogy a hormonális imprinting kémiai imprinting, amelynek lényege a receptorszinten való kötődés egy kritikus periódusban. Ez azt jelenti, hogy nem hormon jellegű, de receptorszinten kötődő molekulák esetében is végbemehet és tartósan befolyásolhat későbbi életfolyamatokat.

A hibás hormonális imprinting funkcionális teratogén

Ha a hibás hormonális imprintinget teratogénként tárgyaljuk, akkor figyelembe kell venni, hogy a receptor kötési képességének megváltozása mikor, miben és milyen mértékben befolyásolja az adott funkciót. A fejlődő receptor, mint már láttuk, mintegy várja a hormonnal való találkozást a beállítódás időszakában, ennek azonban meghatározott időtartama van. Praenatalisan patkányban a 21 napos terhesség körülbelül 18. napjától van teljesen nyitva az imprintálási ablak és postnatalisan a 4. nap körül záródik be, ha a thymus vagy az uterus receptorait vizsgáljuk [29]. Természetesen ez utóbbi függ az adott szerv fejlődési görbéjétől és az ablak csukódásának sebességétől is, de az említett két szerv esetében ez a postnatalis 4. és 8. nap közé esik, azonban szerv- és imprinterfüggő. Emberben, figyelembe véve az egész egyedfejlődés hosszabb voltát, az imprintálási ablak valószínűleg jóval hosszabb ideig van nyitva és ez fokozott óvatosságra int.

Az imprinting által történő beállítódás az egész egyedfejlődés alatt zajló beállítódási folyamat része. A totipotens zigótából pluripotens, multipotens, majd unipotens sejtszaládok alakulnak ki, a genom egyes területeinek záródása által. Ez lényegében a genetikai program megvalósulása, amely a potenciavesztés mellett a speciális forma és funkció megjelenésével jár. Így alakul ki a sejtek és szervek sokfélesége és együttműködése által a sejtközösség, a szervezet. A minden sejtben jelen lévő teljes ge-

nom egyes (sejtféleségtől függően eltérő) területeinek záródása mai tudásunk szerint a DNS egyes területeinek metilációjával, a nukleoszómák fehérjéinek, a hisztonoknak módosulásával vagy bizonyos szabályozó ribonukleinsavak változásával megy végbe, tehát epigenetikus. Az imprinting egy epigenetikus folyamat [18, 27], ami nem érinti a DNS bázissorrendjét, mégis génértékű változást eredményez a gének megnyilvánulását és szabályozását befolyásolva, ami, ha hibás, az érintett sejtek utódgenerációiban is megmutatkozik, de akár az egyed utódgenerációra is átöröklődik [27, 30, 31].

Állatkísérletekben elsősorban a funkcionális paraméterek megváltozása jelzi a hibás imprintinget. Ha azonban a daganatképződést a morfológiai rendellenességek közé soroljuk (és miért ne, ha a teratoma már a klasszikus morfológiai rendellenességek között is szerepelt), akkor az imprinterek mint morfogének is megjelennek. Ugyanakkor az imprintinggel megalapozott daganatképződés késői időpontban, az imprinting mellett többféle (genetikai és környezeti) tényező együtthatásaként lép fel, tehát kirí abból a morfológiai sorból, amit fejlődési rendellenességként már a születéskor észlelünk.

A hibás perinatalis imprinting hatásának megjelenése

Az imprinting hibáinak esetében a leggyakrabban kimutatott elváltozások a központi idegrendszer működésében figyelhetők meg. Ennek egyik oka valószínűleg az idegrendszer késői foetalis, illetve postnatalis fejlődésében keresendő, a másik abban, hogy jelentős a száma azoknak a gyógyszeres beavatkozásoknak, amelyek az idegrendszert érintik, és utóbbiak miatt nem biztos, hogy az idegrendszer a legérzékenyebb az imprintingre. Biztos az, hogy érzékeny [12, 32], éppúgy, mint az immunrendszer vagy az endokrin rendszer. A hibás imprinting egyébként nem korlátozódik a perinatalis periódusra, mert nem idő-, hanem fejlődésfázis-függő. Ez azt is jelenti, hogy a folyamatosan osztódó, például vércépző sejtekben az egész élet folyamán fennáll a lehetősége, és meg is történik [33, 34]. Ezért és ebben az értelmezésben fejlődési rendellenesség az élet bármely szakaszában felléphet, mert egyes területeken – szervekben – fejlődési folyamatok zajlanak. Különösen figyelembe kell vennünk ezt a szempontot, amióta az érett szervezetben jelen lévő őssejtekről tudunk, mert az ezekből történő újraképződés imprintingérzékeny fejlődési folyamat.

A klasszikus nagy fejlődési rendellenességek születéskori megjelenése egyre inkább háttérbe szorul, legalábbis a fejlett országokban, mert a modern vizsgálóeljárások korán lehetővé teszik felismerésüket és kiszűrésüket. Ugyanakkor előtérbe kerül a funkcionális teratogenitás, amikor sem a terhesség alatt, de még születéskor sem ismerhető fel a kórkép, vagy még nincs is jelen, csak egy lehetőség formájában. Ennek megint a legvilágosabb példája a DES-katasztrófa, amikor születéskor még semmi nem jelezte az évtizedek múlva bekövetkező tömeges

problémát, mert csak akkor kapott csatornát, amikor ezt a pubertás hormonális állapota megengedte (provokálta) [35].

A génszintű, a petesejtben mutáció által létrejött fejlődési rendellenesség átöröklődik az utódokra éppúgy, mint az, amely örökletes hiba miatt keletkezik. Azok a rendellenességek azonban, amelyek valamely teratogén tényező hatására lépnek fel, csak az érintett szervet (vagy szervrendszert) sújtják, akkor is, ha az egyedfejlődés korai szakaszában a génekre hatnak (hacsak nem az ivarsejtképző rendszer géneit károsítják). Ettől eltérően a hibás imprinting még akkor is megmutatkozik az utódgenerációkban, ha ez a korai postnatalis periódusban következik be (transzgenerációs hatás). Hogy örökletessége hány utódgenerációig tart, még nem tisztázott, de az F3, F4 generációig – állatkísérletekben – bizonyítottan látszik, és egyes jelek szerint ez emberben is így van [36]. Ez nemcsak a hormonális imprintingre jellemző, hanem más, az epigenetikus hatások keretébe tartozó jelenségekre is [37]. Ebből a szempontból vizsgálva a perinatalis imprinting veszélyesebbnek látszik, mint a fejlődés alatt teratogén hatásra bekövetkező malformáció, és a génhibák által okozott örökletes rendellenességek kategóriáját közelíti. Az epigenetikusan öröklődő eltérések azonban rendszerint kisebbek, mint a genetikusak.

Az egyetlen gén hibája által okozott (monogén) fejlődési rendellenesség manifesztációja felismerhető és megjósolható. A több hibás gén összejátszásának hatására bekövetkező (poligén) rendellenesség megjelenése környezeti hatásoktól is függ. A perinatalis hibás hormonális imprinting egymagában nem hoz létre fejlődési rendellenességet (betegséget), de hajlamosít rá és az egyéb tényezők megléte esetén manifesztálódik. A receptorok hormon iránti affinitása csak rendkívül ritkán sérül, a receptorok koncentrációjának változása az, ami bekövetkezik. Ez önmagában nem elegendő kóros jelenségek kiváltásához, de csökkenti a célsejt teljesítményét, rugalmasságát, ellenálló képességét. Ez az, amit lehetőségként határozhatunk meg és ami adott esetben az egyed betegségében nyilvánul meg. Ha ez tömegméretekben történik, mint ahogy a környezeti imprinterek vagy egyes orvosi imprinterek (például oxitocin vagy D-vitamin) esetében valósulhat meg, akkor egész populációk karakterét vagy betegségekre való hajlamát befolyásolhatja. Ez utóbbi esetekben egy idő után nem is lesz az általa okozott kár betegségként említve, hanem a normálpopuláció (vagy akár az emberiség, mint olyan) normáltulajdonságaként lesz elkönyvelve. Ilyen lehet például az emlőfejlődés vagy menarche már említett esete, amely előbb-utóbb a „tankönyvi ember” adatait (a normákat) változtatja meg, mint ahogy ez történt a ma elfogadott vérnyomásértékek esetében is. Ebben az értelmezésben az imprinting megszűnik funkcionális teratogén lenni és az emberi evolúciót befolyásoló tényezővé válik. Természetesen csak akkor, ha az általa kiváltott változás tolerálható [36, 37].

A hibás imprinting által kiváltott fejlődési rendellenesség abban is eltér a klasszikus morfológiai vagy funkcionális rendelleneségtől, hogy a szervezet sokkal szélesebb területén jön létre. A kritikus időszakban ugyanis jellemző az átfedés a receptorokon. Így például a szerkezetében a szteroidhormonoktól teljesen eltérő trijód-tironin az uterus ösztrogén- és a thymus glükokortikoid-receptorait is életre szólóan befolyásolja, mert receptora az intracelluláris szteroidreceptor-szupercsaládba tartozik [38]. Ehhez járul, hogy azonos, például ösztrogén- vagy androgénreceptora nagyon sok sejtnek (szervnek) van, így a hibás imprinting nemcsak egy szervet érint, hanem egymástól jelentősen eltérő funkciójú szerveket is.

Nemcsak a rokon szerkezetű molekula jelenléte vagy a célmolekula túlsúlya vezet hibás imprintinghez, hanem az imprinting hiánya is. A normális – a genetikai program által megszabott időben és hormonkoncentrációval végrehajtott – imprintingre szükség van, és hiánya esetén a receptor nem működik kellőképpen és ez is éppúgy hátrányos, mint a hibás imprinting. Az egészséges fejlődő szervezet működésébe tehát (hormonálisan) nem volna szabad beavatkozni, sem plusz, sem mínusz vonatkozásban.

Míg a morfológiai eltérések könnyen és egzakt módon vizsgálhatók, addig a funkcionális eltérések között vannak, amelyek objektíven vizsgálhatók emberben is és olyanok, amelyekről csak az állatkísérletek eredményei adnak objektív felvilágosítást. Míg emberben például a nyúlajak megjelenése objektíven nyomon követhető és statisztikailag feldolgozható, addig a szexualitásban megmutakozóak kevésbé, mert sok, korunkra jellemző környezeti faktor által is befolyásoltak. Nem tudjuk pontosan mérni, hogy mi a szerepe a szexuális agresszivitás kialakulásában a perinatalis szteroid- (vagy akár egyéb hormon- és lipidoldékony vitamin-) expozíciónak, mert ehhez hozzájárul a tömegkommunikáció, a pornográfia és egyéb környezeti tényezők, így kénytelenek vagyunk elfogadni és átvetíteni a relatíve tiszta állatkísérletek eredményeit. Ezek viszont a szexualitás változásairól számolnak be [39]. Ez önmagában már azt hozná magával, hogy a hormon jellegű anyagok és „vitaminok” perinatalis alkalmazásával óvatosan bánjunk, annál is inkább, mert a hibás imprintinget állatkísérletben az emberi alkalmazáshoz arányosított dózisok is létrehozzák. Ugyanakkor a prevenció vagy terápia orvosi szempontjából adásuk indokolt lehet. Csapdahelyzet áll tehát elő, amihez hozzájárul, hogy például a vitaminokat könnyedebben (más kategóriában) kezeljük, mint a hormonokat akkor is, ha a szakember tudja, hogy ezek a vitaminok valójában hormonok. Ugyanez a helyzet a hormonális imprinting kategorizálásával is: ha sikerül tudatosítani, hogy fejlődési rendellenességről van szó, akkor a hozzáállás is változik. Sajnos, azonban az orvosi beavatkozások elkerülése sem segítene azon, hogy az endokrin diszruptorok ne befolyásolják a szexualitást (az ideg- és immunrendszert stb.), mert ezek – mint már

láttuk – benne vannak az anya táplálékában (és ezáltal tejében), a vízben és a levegőben, a cumisüveg és a játékok anyagában, csak talán mégis kevésbé imprintálnak, mint a célzottan (és az esetek jelentékeny részében feleslegesen) a fejlődő szervezetbe juttatott oxitocin vagy „vitaminok”.

A neurohormonális rendszer épsége, széles körű és alapvető szabályozási funkciója éppúgy, mint hálózatszerű összefüggései által döntő szerepet játszik az egészség fenntartásában, illetve hibái a kórossá válásban. Ehhez járulnak a hormonális rendszernek az immunrendszerrel való összefüggései [40, 41]. A hibás imprinting, ha a neuroendokrin rendszerben következik be, tehát nemcsak lokálisan okozhat problémát, hanem olyan általános zavarokhoz vezethet, mint az ellenálló képesség csökkenése, ennek következtében metabolikus betegségek és daganatok kialakulása. Nem véletlen, hogy ezen betegségek okaként egyre inkább előtérbe kerül a perinatalis hiba, amely tartósan rejtve marad és más faktorokkal együttműködve csak valamikor a felnőttkorban manifesztálódik, akár obesitasban, akár daganat vagy egyéb, például pszichiátriai kórkép formájában [42, 43, 44, 45, 46, 47, 48]. Ezen az alapon mind több kórkép kerülhet a fejlődési rendellenesség kategóriába.

Az American Academy of Pediatrics 2014. július végén frissített írásában a fejlődési rendellenességek 5 kategóriáját említi meg [49]. Említésre kerülnek a kromoszómaabnormalitások, a monogénes rendellenességek, bizonyos teratogének (fertőző betegségek, az anya egyes betegségei, alkohol és bizonyos gyógyszerek, vegyszerek, amelyek szennyezik a környezetet), a genetikai és környezeti tényezők kombinációja és ismeretlen faktorok, de szó sem esik a funkcionális teratogenitásról, még kevésbé a perinatalis teratogenitásról. Ez azt mutatja, hogy ezek a fogalmak nehezen találják meg a helyüket az egyetemi oktatásban éppúgy, mint az orvosi gyakorlatban.

Az elmondottak jelzik, hogy a fejlődési rendellenességekkel kapcsolatos fogalmainkat revideálnunk kell. Meg kell szüntetnünk a fogalom leszűkítését a születéskor észlelhető morfológiai elváltozásokra, ki kell tágítanunk ismereteinkben azt az időtartamot, ami a fejlődési rendellenesség keletkezését lehetővé teszi és sokkal több faktort kell elfogadnunk teratogénként, mint eddig. Ezek száma, az átruházott evolúció előrehaladásával [50], a vegyipar és gyógyszeripar fejlődésével párhuzamosan növekszik és ezzel együtt nő a perinatalis periódusra eső fejlődésirendellenesség-képződés mértéke is, ami különösen veszélyes, mert az utódgenerációkat is érinti [27, 51]. Mindezt figyelembe véve nem szabad megvárunk, amíg a következmények kritikus szintet érnek el, mert az elváltozások irreverzibilisnek tűnnek. Az orvosok szemlélésén nagymértékben múlik pozitív értelemben az endogén betegségek megelőzése (prevenciója) és negatív értelemben azok fellépése (a gyógyszerelési szokások miatt) egyaránt. Ahogy az embriónális és korai foetalis periódusban fellépő morfológiai rendellenességek mennyi-

ségét radikálisan csökkentette a felismert teratogének gyógyításból való kizárása, úgy csökkenthetné a jelenleg egyre szaporodó funkcionális rendellenességek számát a funkcionális teratogének ismerete és a perinatalis periódusban létrejövő hibás imprinting veszélyességének felismerése. Ez az egyetemi oktatásban és szakorvosképzésben éppúgy, mint az ismeretterjesztésben szemléletváltást és jelentős erőfeszítéseket igényel.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

A szerző a cikk végleges változatát elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőnek nincsenek érdekltségei.

Irodalom

- [1] Törő, I., Csaba, G.: Az ember normális és patológiás fejlődése. [The normal and pathological development of man.] Akadémiai Kiadó, Budapest, 1964. [Hungarian]
- [2] Dörner, G.: Environment- and gene-dependent human ontogenesis, sociogenesis and phylogenesis (eco-geno-onto-socio-phylogenesis). *Neuro Endocrinol. Lett.*, 2004, 25(3), 164–168.
- [3] Csaba, G., Nagy, S. U.: Influence of neonatal suppression of TSH production (neonatal hyperthyroidism) on response to TSH in adulthood. *J. Endocrinol. Invest.*, 1985, 8(6), 557–559.
- [4] Csaba, G.: The hormonal system of the unicellular Tetrahymena: a review with evolutionary aspects. *Acta Microbiol. Immunol. Hung.*, 2012, 59(2), 131–156.
- [5] Csaba, G., Nagy, S. U.: Plasticity of the hormone receptors and possibility of their deformation in neonatal age. *Experientia*, 1976, 32(5), 651–652.
- [6] Csaba, G.: Phylogeny and ontogeny of hormone receptors: the selection theory of receptor formation and hormonal imprinting. *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.*, 1980, 55(1), 47–63.
- [7] Hashemi, F., Tekes, K., Laufer, R., et al.: Effect of a single neonatal oxytocin treatment (hormonal imprinting) on the biogenic amine level of the adult rat brain: could oxytocin-induced labor cause pervasive developmental diseases? *Reprod. Sci.*, 2013, 20(10), 1255–1263.
- [8] Carter, C. S.: Developmental consequences of oxytocin. *Physiol. Behav.*, 2003, 79(3), 383–397.
- [9] Rajadurai, V. S., Tan, K. H.: The use and abuse of steroids in perinatal medicine. *Ann. Acad. Med. Singapore*, 2003, 32(3), 324–334.
- [10] Mirzabosseini, S., Karabélyos, C., Dobozy, O., et al.: Changes in sexual behavior of adult male and female rats neonatally treated with vitamin D3. *Hum. Exp. Toxicol.*, 1996, 15(7), 573–576.
- [11] Csaba, G., Gaál, A.: Effect of perinatal vitamin A or retinoic acid treatment (hormonal imprinting) on the sexual behavior of adult rats. *Hum. Exp. Toxicol.*, 1997, 16(4), 193–197.
- [12] Tekes, K., Gyenge, M., Folyovich, A., et al.: Influence of neonatal vitamin A or vitamin D treatment on the concentration of biogenic amines and their metabolites in the adult rat brain. *Horm. Metab. Res.*, 2009, 41(4), 277–280.
- [13] Csaba, G., Karabélyos, C.: Effect of single neonatal treatment with the soy bean phytoestrogen, genistein on the sexual behavior of adult rats. *Acta Physiol. Hung.*, 2002, 89(4), 463–470.
- [14] Wisniewski, A. B., Cernetic, A., Gearhart, J. P., et al.: Perinatal exposure to genistein alters reproductive development and aggressive behavior in male mice. *Physiol. Behav.*, 2005, 84(2), 327–334.
- [15] Akingbemi, B. T., Braden, T. D., Kemppainen, B. W., et al.: Exposure to phytoestrogens in the perinatal period affects androgen secretion by testicular Leydig cells in the adult rat. *Endocrinology*, 2007, 148(9), 4475–4488.
- [16] Lephart, E. D., West, T. W., Weber, K. S., et al.: Neurobehavioral effects of dietary soy phytoestrogens. *Neurotoxicol. Teratol.*, 2002, 24(1), 5–16.
- [17] Karabélyos, C., Horváth, C., Holló, I., et al.: Effect of perinatal synthetic steroid hormone (allylestrenol, diethylstilbestrol) treatment (hormonal imprinting) on the bone mineralization of the adult male and female rat. *Life Sci.*, 1999, 64(9), PL105–PL110.
- [18] Csaba, G.: The biological basis and clinical significance of hormonal imprinting, an epigenetic process. *Clin. Epigenetics*, 2011, 2(2), 187–196.
- [19] Csaba, G., Inczefti-Gonda, Á.: Fetal digoxin treatment enhances the binding capacity of thymic glucocorticoid receptors in adult female rats. *Gen. Pharmacol.*, 1998, 30(5), 647–649.
- [20] Karabélyos, C., Csaba, G.: Benzpyrene treatment decreases the sexual activity of adult rats, what is reversed in neonatally allylestrenol treated animals. *Acta Physiol. Hung.*, 1996, 84(2), 131–137.
- [21] Csaba, G., Inczefti-Gonda, Á.: Transgenerational effect of a single neonatal benzpyrene treatment on the glucocorticoid receptor of the rat thymus. *Hum. Exp. Toxicol.*, 1998, 17(2), 88–92.
- [22] Vigezzi, L., Bosquiazzo, V. L., Kass, L., et al.: Developmental exposure to bisphenol A alters the differentiation and functional response of the adult rat uterus to oestrogen treatment. *Reprod. Toxicol.*, 2015, 52, 83–92.
- [23] Prins, G. S., Tang, W. Y., Belmonte, J., et al.: Perinatal exposure to oestradiol and bisphenol A alters the prostate epigenome and increases susceptibility to carcinogenesis. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 2008, 102(2), 134–138.
- [24] Engell, M. D., Godwin, J., Young, L. J., et al.: Perinatal exposure to endocrine disrupting compounds alters behavior and brain in the female pine vole. *Neurotoxicol. Teratol.*, 2006, 28(1), 103–110.
- [25] Newbold, R. R.: Developmental exposure to endocrine-disrupting chemicals programs for reproductive tract alterations and obesity later in life. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2011, 94(6 Suppl.), 1939S–1942S.
- [26] Vieau, D.: Perinatal nutritional programming of health and metabolic adult disease. *World J. Diabetes*, 2011, 2(9), 133–136.
- [27] Csaba, G.: Transgenerational effects of perinatal hormonal imprinting. In: Tollefsbol, T. (ed.): *Transgenerational epigenetics*. Elsevier, London, 2014.
- [28] Tekes, K., Gyenge, M., Hantos, M., et al.: Transgenerational hormonal imprinting caused by vitamin A and vitamin D treatment of newborn rats. Alterations in the biogenic amine contents of the adult brain. *Brain Dev.*, 2009, 31(9), 666–670.
- [29] Csaba, G., Inczefti-Gonda, Á.: Imprinting of thymic glucocorticoid receptor and uterine estrogen receptor by a synthetic steroid hormone at different times after birth. *Gen. Pharmacol.*, 1998, 30(5), 685–687.
- [30] Csaba, G., Inczefti-Gonda, Á., Dobozy, O.: Hereditary transmission to the F1-generation of hormonal imprinting (receptor memory) induced in rats by neonatal exposure to insulin. *Acta Physiol. Hung.*, 1984, 63(2), 93–99.
- [31] Csaba, G., Kovács, P., Pállinger, É.: Transgenerational effect of neonatal vitamin A or D treatment (hormonal imprinting) on the hormone content of rat immune cells. *Horm. Metab. Res.*, 2007, 39(3), 197–201.
- [32] Csaba, G., Tekes, K.: Is the brain hormonally imprintable? *Brain Dev.*, 2005, 27(7), 465–471.
- [33] Gaál, A., Bocsi, J., Falus, J., et al.: Increased apoptosis of adult rat lymphocytes after single neonatal vitamin A treatment (hormonal imprinting). A flow cytometric analysis. *Life Sci.*, 1997, 61(23), PL339–PL342.

- [34] Csaba, G.: Immunoendocrinology, faulty hormonal imprinting in the immune system. *Acta Microbiol. Immunol. Hung.*, 2014, 61(2), 89–106.
- [35] Tournaire, M., Epelboin, S., Devouche, E.: Diethylstilbestrol story. *Therapie*, 2014, 69(1), 101–114.
- [36] Csaba, G.: Hormonal imprinting – the unforeseeable future. [Hormonális imprinting, a kiszámíthatatlan jövő.] *Orv. Hetil.*, 2010, 151(33), 1323–1330. [Hungarian]
- [37] Guerrero-Bosagna, C., Jensen, P.: Globalization, climate change, and transgenerational epigenetic inheritance: will our descendants be at risk? *Clin. Epigenetics*, 2015, 7(1), 8.
- [38] Csaba, G., Inczeffi-Gonda, Á.: Effect of perinatal triiodothyronine (T3) treatment on thymic glucocorticoid and estrogen receptors and uterus estrogen receptors. Receptor selectivity during hormonal imprinting. *Acta Physiol. Hung.*, 1996, 84(1), 19–23.
- [39] Csaba, G., Knippel, B., Karabélyos, C., et al.: Effect of neonatal beta-endorphin imprinting on sexual behavior and brain serotonin level in adult rats. *Life Sci.*, 2003, 73(1), 103–114.
- [40] Csaba, G.: The immuno-endocrine system: hormones, receptors and endocrine function of immune cells. The packed-transport theory. *Adv. Neuroimmune Biol.*, 2011, 1(1), 71–85.
- [41] Csaba, G.: Hormones in the immune system and their possible role. *Acta Microbiol. Immunol. Hung.*, 2014, 61(3), 241–260.
- [42] Sándor, G., Kajtár, P.: Perinatal origin of malignant diseases. [Malignus betegségek perinatális eredetéről.] *Orv. Hetil.*, 2000, 141(37), 2015–2019. [Hungarian]
- [43] Fenton, S. E., Reed, C., Newbold, R. R.: Perinatal environmental exposures affect mammary development, function and cancer risk in adulthood. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2012, 52, 455–479.
- [44] Plagemann, A., Harder, T.: Hormonal programming in perinatal life: leptin and beyond. *Br. J. Nutr.*, 2009, 101(2), 151–152.
- [45] Dijane, J., Attig, L.: Role of leptin during perinatal metabolic programming and obesity. *J. Physiol. Pharmacol.*, 2008, 59(Suppl. 1), 55–63.
- [46] Koletzko, B.: Early nutrition and its later consequences: new opportunities. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2005, 569, 1–12.
- [47] Pico, C., Palou, A.: Perinatal programming of obesity: an introduction to topic. *Front. Physiol.*, 2013, 4, 255.
- [48] Gann, R. S., Harris, R. A., Collins, K., et al.: Early origins of adult disease: approaches for investigating the programmable epigenome in humans, nonhuman primates, and rodents. *ILAR J.*, 2012, 53(3–4), 306–321.
- [49] Congenital abnormalities. www.healthychildren.org
- [50] Csaba, G.: Thoughts on the cultural evolution of man. Developmental imprinting and transgenerational effect. *Riv. Biol.*, 2007, 100(3), 461–474.
- [51] Csaba, G.: Hormonal imprinting: phylogeny, ontogeny, diseases and possible role in present-day human evolution. *Cell Biochem. Funct.*, 2008, 26(1), 1–10.

(Csaba György dr.,
1445 Budapest, Pf. 370
e-mail: csagyor@dgci.sote.hu)

Tisztelt Szerzőink, Olvasóink!

Az Orvosi Hetilapban megjelenő/megjelent közlemények elérhetőségére több lehetőség kínálkozik.

Rendelhető különnyomat, melynek áráról bővebben a www.akkrt.hu honlapon (Folyóirat Szerzőknek, Különnyomat menüpont alatt) vagy Szerkesztőségünkben tájékozódhatnak.

A közlemények megvásárolhatók pdf-formátumban is, illetve igényelhető Optional Open Article (www.oopenart.com).

Adott díj ellenében az online közlemények bárki számára hozzáférhetők honlapunkon (a közlemények külön linket kapnak, így más oldalról is linkelhetővé válnak).

Bővebb információ a hirdetes@akkrt.hu címen vagy különnyomat rendelése esetén a Szerkesztőségtől kérhető.