

Az egyedfejlődés kritikus fázisaiban történő gyógyszeres kezelések késői következményei

A hibás hormonális imprinting koncepciójának kiterjesztése

Csaba György dr.

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

A hormonális imprinting (bevésődés) a célhormon és a fejlődő hormonreceptor első találkozása alkalmával történik meg, és életreszólóan meghatározza a receptor kötési képességét. Elmaradása esetén a komplex működése tartósan hiányossá válik. Az imprinting optimális időpontja perinatalisan van, amikor a fejlődési ablak nyitva áll: ez megteremti annak lehetőségét, hogy a célhormonhoz hasonló molekulák (rokon hormonok, szintetikus hormonok, endokrin disruptorok stb.) kapcsolódjanak a receptorhoz, ami hibás imprinting kialakulásához vezet. Az orvostudományi adatbázis (PubMed) tanulmányozása arra enged következtetni, hogy a fejlődési ablak nyitva tartása alkalmával nemcsak a célhormonhoz hasonló molekulák tudnak hibás imprintinget létrehozni, de a legkülönbözőbb gyógyszerek is (nem feltétlenül endokrin célpontokon); ez arra utal, hogy a hibás imprinting kialakulásában a fiziológias molekulaszervezethez való hasonlóságnál fontosabb szerepet játszik a kritikus periódus (a fejlődési ablak nyitottsága), ami megengedi az idegen molekulák általi provokációt. A gyógyszerek által kiváltott imprinting hatása a hormonális hibás imprintinghez hasonlóan tartós és hosszú idő után fellépő elváltozásokban (betegségekben) mutatkozik meg. Kritikus fejlődési periódus nemcsak perinatalisan van, de a pubertáskor is igényli a fiziológias átprogramozást, és megengedi idegen molekulák (gyógyszerek) beavatkozását, ami ugyancsak késői betegségek megjelenéséhez vezet (pubertal origin of health and disease = POHaD). Míg hormonszerű hibás imprinterek esetében a receptorok játszhatnak szerepet a hibás imprinting kialakulásában, a gyógyszerek imprintingje esetében ez (figyelembe véve széles körű különbözőségeiket) nem bizonyított, így a hatásmechanizmus tisztázatlan. Ez azonban nem akadályozhatja a jelzett időpontokban a gyógyszerelés elkerülését vagy maximális óvatossággal történő használatát. *Orv Hetil.* 2020; 161(2): 43–49.

Kulcsszavak: hormonális imprinting, fejlődési ablak, DOHaD, PubMed, perinatalis időszak, pubertás

Late manifested sequelae of medications in the critical periods of development

The widening of the faulty hormonal imprinting conception

Hormonal imprinting is a physiological process, which is a part of the receptor-hormone complex development. It determines the binding capacity of the receptors across the lifespan. It takes place perinatally in the critical period of hormone receptor development, when the developmental window for imprinting is open and permits the binding of hormone-like molecules (related or synthetic hormones, endocrine disruptors etc.) causing disturbances of the endocrine system, and the systems- influenced organs by it, for life. This is the faulty hormonal imprinting. However, studying the medical database, PubMed, a lot of data can be found on the harmful late (adult age) effects of medication in the critical period of development with non-hormonal molecules, which are manifested later in functional alterations or diseases. This could mean that in the process of faulty imprinting, the openness of the developmental window could be more important than the structural similarity of a molecule to hormones. As developmentally critical period for faulty imprinting by hormone-like molecules is not exclusively the perinatal one (this is justified in the case of faulty hormonal imprinting), the pubertal period was also studied from this aspect and similarities to the impact of perinatal use have been found (this could be called “Pubertal Origin of Health and Disease = POHaD”). While in the case of hormonal faulty imprinting, the mechanism seems to be clear (considering the role of receptors),

the mechanism of drug-provoked imprinting is presently unclear (considering the variety of medications which cause late-manifested alterations). The medicaments-caused faulty imprinting conception calls attention to the dangers of medication in the perinatal as well as the pubertal periods.

Keywords: hormonal imprinting, developmental window, DOHaD, PubMed, perinatal period, adolescence

Csaba Gy. [Late manifested sequelae of medications in the critical periods of development. The widening of the faulty hormonal imprinting conception]. *Orv Hetil.* 2020; 161(2): 43–49.

(Beérkezett: 2019. szeptember 13.; elfogadva: 2019. október 7.)

Rövidítések

ADHD = (attention-deficit hyperactivity disorder) figyelemhiányos hiperaktivitási zavar; DNS = dezoxiribonukleinsav; DOHaD = (developmental origin of health and disease) az egészség és a betegség fejlődési eredete; HKD = (hyperkinetic disorder) hiperkinetikus figyelemzavar; IQ = (intelligence quotient) intelligenciahányados; NAS = (neonatal abstinence syndrome) újszülöttkori megvonási szindróma; SSRI = (selective serotonin reuptake inhibitors) szelektív szerotoninviszavételgátlók; POHaD = (pubertal origin of health and disease) az egészség és a betegség pubertális eredete

Konrad Lorenz a múlt évszázad közepe táján figyelte meg, hogy a vadludak a kikelés után rövid idővel beállítódhatnak arra a személyre (tárgyra), amelyet akkor észrevesznek, és azt követik. A jelenséget Lorenz imprintingnek (bevésődésnek) nevezte el. Ez a magatartási imprinting nemcsak madarakban, de emlősökben is megfigyelhető, és nemcsak a követésben, de számos egyéb funkcióban (például a célszemélyhez való ragaszkodásban) is megmutatkozik. Létrejövele csak egy bizonyos életperiódusban történik meg (vadludakban ez a kritikus periódus a kikelés után 12 és 17 óra között van, és 32 óra után már nem váltható ki), miközben hatása élethosszig tart. Az imprinting felismerése hozzájárult ahhoz, hogy Lorenz 1973-ban Nobel-díjjal jutalmazták, és az etológia (állat-magatartástan) megalapítójának tekintették.

A múlt század hetvenes éveiben figyeltük meg, hogy valamely hormonnal való első találkozás után annak receptorhoz kötődése tartósan (életreszólóan) megváltozik, ami maga után vonja a hormonra adott válasz eltérését is. A jelenséget kezdetben receptormemóriának, majd – Lorenz érdemeit figyelembe véve – 1980-ban hormonális imprintingnek neveztük el [1], és az utóbbi név mindmáig használatban maradt, miközben jellemző tulajdonságai fokozatosan kiderültek [2].

A hormonális imprinting a receptor-hormon komplex éréseinek fontos állomása, amely nélkül a komplex tevékenysége nem teljes, azaz a receptor nem tudja maradéktalanul venni és továbbítani a hormonban kódolt üzenetet [3]. Ugyanakkor a receptor éréseinek éppúgy van kritikus fázisa, mint a magatartási imprintingnek, amikor a hormon hiánya vagy túlsúlya, valamint a hormonhoz hasonló molekulák (hormoncsaládok rokon tagjai, ter-

mészetes vagy mesterséges hormonszerű molekulák [például endokrin disruptorok]) ugyancsak kötődni tudnak a fejlődő receptorhoz, hibás imprintinget hozva létre, életre szóló következményekkel (a receptor kötési képességének megváltozása, betegségekre való hajlam és betegségek megjelenése, az idegrendszeri tevékenység és az immunrendszer megváltozása, a szexuális magatartás eltérései stb.). A hibás imprinting hatása is életre szóló, sőt az utódgenerációkra epigenetikusan öröklődik [4]. Adva van tehát egy élettani jelenség (a perinatalis hormonális imprinting), melynek eltorzulása (hibás hormonális imprinting) a betegségek manifesztációját élethosszig befolyásoló hatással rendelkezik, a következtetéseket azonban elsősorban állatkísérletek alapján vonták le, miközben jelentőségük emberek esetében látszanék a legfontosabbnak.

Időközben kiderült, hogy bár a receptorok fiziológias éréseiben és a hibás imprinting keletkezésében a döntő szerepet a perinatalis kritikus időszak játssza, később is kiváltható hibás imprinting, így a pubertás egyéb szempontból is kritikus időszakában [2, 5], illetve folyamatosan osztódó sejtszisztéma (például immunrendszer) esetében az egész élet folyamán [6].

A múlt század utolsó évtizedeiben David Barker és munkatársai összefüggést találtak perinatalis események (például magzati kori éhezés) és felnőttkorban megfigyelhető kóros jelenségek (például cardialis ischaemiás elégtelenség) között, és levonták azt a következtetést, hogy a felnőttkori egészség vagy betegség függ (meghatározódik) a perinatalis egyedfejlődés egészséges vagy kóros voltától (developmental origin of health and disease = DOHaD) – ez ma az orvosi érdeklődés előterében áll [7]. Kezdetben *Barker* a hormonális imprintinggel magyarázta a DOHaD megjelenését [8], de ennek további vizsgálata abbamaradt. Ugyanakkor a hormonális imprinting tulajdonságainak és hatásának vizsgálata mellett [9–11] egyre-másra jelentek meg az interneten (a PubMed-ben) olyan közlemények, melyek gyógyszeres (de nem hormonális) orvosi perinatalis beavatkozások következtében késői (felnőttkori) kóros állapotok manifesztálódását jelezték, így érdemesnek látszott megvizsgálni ezek realitását és adott esetben elkerülésük lehetőségeit. A jelen dolgozatban erre történik próbálkozás, kiragadva a közlemények sokaságából néhányat, amelyek értékelésével közelebb lehet jutni a hibás im-

printing és a DOHaD magyarázatához is. A lista tehát nem leltározza az ekkor veszélyesnek tűnő gyógyszereket, csak felhívja a figyelmet, hogy a strukturálisan és hatástanilag legkülönbözőbb gyógyszerek is tudnak a kritikus periódusokban életre szóló hatást kiváltani.

Az alábbiakban következzen néhány válogatott adat a perinatalis és serdülőkori gyógyszeres kezelések és a késői kóros elváltozások kapcsolatához.

Humán észlelések

Perinatalis időszak

Acetaminofen- (paracetamol-, Panadol-) kezelés történt a terhesség alatt az anyák több mint felénél [12], és ez megnövelte a hiperkinetikus (HKD) és figyelemhiányos + hiperaktív (ADHD-szerű) betegségben szenvedő gyermekek számát. Praenatalis paracetamolkezelés után a gyermekekben csökkent az IQ; ADHD, autizmus és egyéb magatartási problémák jelentkeztek [13, 14].

A terhesség alatti fenobarbitálkezelés csökkenti a felnőttkori IQ-t, a legnagyobb mértékben, ha a kezelés a 3. trimeszterben történt [15, 16].

Az Egyesült Államokban 2008 és 2013 között a terhesek 10%-a részesült valamilyen opioid típusú kezelésben [17], és ennek következtében az újszülöttkori megvonási szindróma (NAS) 300%-os emelkedése volt megfigyelhető. A NAS-on átesett gyermekek felnőttkorban kognitív károsodásokat mutattak [18]. NAS felléphet nemcsak kábítószer, de tartós Xanax-kezelés megvonása miatt is [19].

A terhesség alatti legalább 7 napos aszpirinkezelés 10–27%-kal csökkentette a gyermekek szisztolés és diasztolés vérnyomását 7 éves korukra [20].

A perinatalis (például szülés alatti) gyógyszeres analgesia jelentősen befolyásolja az utód felnőttkori magatartását [21].

Állatkísérleti eredmények

Zsíroidékony vitaminok (A, D, E, K) perinatalis alkalmazása után elváltozások mutatkoztak patkányok szexualitásban, agyi funkcióiban, immunitásában, csontfejlődésében, és ezek az utódgenerációkra öröklődtek [22]. Az egyszeri, kis dózisu újszülöttkori D₃-vitamin-kezelés teljesen gátolta felnőtt hím patkányok ejakulációját, a libido gátlása nélkül, míg a nagy dózis kioltotta a szexuális vágyat és az ejakulációt egyaránt [23, 24]. Az A-vitaminnal történő újszülöttkori egyszeri kezelés hatalmas mértékben csökkentette a felnőtt hímek szexuális aktivitását, a hímek és a nőstények tesztoszteron- és progeszteronszintjét [25, 26]. Az A-vitaminnal történő újszülöttkori kezelés felnőttkorra fokozta a lymphocyták apoptózisát [27]. A retinoidok anyatejen keresztül is befolyásolták a thymus és a méh szteroidreceptorait [28]. Az újszülöttkori E-vitamin-kezelés növelte a glükokortikoidreceptorok kötési képességét 6 hetes korban mérve, és csökkentette 12 hetes korban [29]. Az egyszeri újszülöttkori

K₁-vitamin-kezelés növelte felnőtt nőstényekben a szteroidreceptorok kötési képességét [30]. Az egyszeri újszülöttkori E- vagy K₁-vitamin-kezelés csökkentette mindkét nemből a szexuális aktivitást [31], de az E-vitamin hatása intenzívebb volt.

Az antidepresszáns és szerotoninantagonista mianszerinnel történő perinatalis exozíció csökkentette a felnőtt patkányok gerincvelői folyadékának nocisztatinszintjét [32]. Az újszülöttkori trijód-tironin (T3)-kezelés növelte hím egerek szexuális aktivitását [33].

A praenatalis diazepamkezelés befolyásolta felnőttkorra az utódok frontális kéreg-receptorainak kötési képességét [34, 35].

A digoxinkezelés patkányok terhességének 15., 17. és 19. napján (összesen 9 µg) növelte a szexuálisan aktív hímek számát, és többszörös ejakulációt váltott ki [36]. A nőstények fogadóképesebbnek mutatkoztak.

A szerotoninvisszavétel-gátlók (SSRI) terhesség alatti alkalmazása felnőttkorra élethosszig megváltoztatta az utódok szociális és maternális magatartását egerekben és patkányokban [37, 38].

A postnatalis ketaminkezelés felnőtt korra szkizofréniára jellemző tüneteket hozott létre egerekben [39]. A postnatalis ketaminanesztézia kognitív deficitet okozott felnőttkorra *Rhesus* majmokban [40].

Egerek perinatalis diazepamkezelése magatartási változásokat hozott létre felnőttkorra [41].

Serdülőkori kezelések

A krónikus metamfetaminkezelés megváltoztatta patkányok későbbi magatartását és a corticostriatalis monoamin tartalmát [42]. Csökkentette a tesztoszteronszintet a felnőtt hímekben, de nem befolyásolta nőstényekben a progeszteronszintet [43].

Emberben: Serdülőkori Hodgkin-lymphoma sikeres kemoterápiás kezelése után évtizedekkel emlőtumorok és cardiotoxicitás volt kimutatható [44].

A serdülőkorban alkalmazott pszichoaktív gyógyszerek fokozzák a későbbi neuropszichiátriai betegségek fellépésének kockázatát [45].

Cannabis fogyasztása a pubertás időszakában hajlamosítja a későbbi neuropszichiátriai rendellenességek fellépésére, elősegíti a későbbi kábítószer-fogyasztást, és növeli az utóbbi miatt fellépő függőséget [46].

Megbeszélés

Perinatalis időszak

Az intrauterin fejlődés alatt emberben az első trimeszterben morfológiai (strukturális) fejlődési rendellenességek jönnek létre, ha a differenciálódó sejtekre úgynevezett teratogen tényezők hatnak, azaz olyan anyagok, melyek leállítják vagy – éppen ellenkezőleg – serkentik a sejtosztódást, megzavarják a különböző helyeken fejlődő testrészek összekapcsolódását, tehát torzulásokat idéznek

elő. A második és harmadik trimeszterben a strukturális érzékenység csökken, és egyre inkább előtérbe kerül a funkcionális teratogenitas [47, 48]. Míg a strukturális teratogenitas következménye már születéskor felmérhető, a funkcionális teratogenitas következménye az élet folyamán bármikor megmutatkozhat egy funkcionális elváltozás (kóros állapot, betegség) formájában, ez azonban nem kevésbé hátrányos, mint strukturális társai. A funkcionális teratogenitas jellemző az endokrin disruptorokra, melyek lehetnek ipari (biszfenol a műanyagokban) vagy kommunális (kipufogógázok, dohányzás) eredetűek éppúgy, mint a vulkánokból feltörő dioxin és benzpirén, a szójában lévő fitoösztrogének vagy éppen a hormonhatású gyógyszerek (például oxitocin vagy fogamzásgátlók) [49].

Az itt felsorolt adatok világosan mutatják, hogy nemcsak endokrin jellegű molekulák (például endokrin disruptorok) korai hatásai hozhatnak létre később megmutató változásokat az emlős- (humán) szervezetekben, de egymástól jelentősen különböző, az endokrin rendszerrel ismert kapcsolatot nem mutató gyógyszerek is, ha a kezelés a fejlődésileg kritikus időpontokban történik. Bár a hatás mechanizmusa nem ismert, valószínűsíthető, hogy a főszerepet nem az adott molekula struktúrája játssza, hanem a hiperérzékeny periódus, a nyitva hagyott fejlődési ablak, melyben a szervezet várja az életlenül bekövetkező és átprogramozáshoz vezető endogen hatásokat, de elfogadja az idegen (exogen) molekulák kapcsolódását is, ami azonban zavaró (afiziológias) következményekkel jár. Nem tudjuk, hogy miért éppen a felsorolt molekulák felelősek a leírt hatásokért, de az is lehet, hogy csak az önkényes válogatás mutatja a leírt eredményeket, és egyéb molekulákat nem tanulmányoztak ilyen alaposan, vagy nem vonták le a megfelelő következtetéseket, illetve nem közölték azokat. A bemutatott molekulák sokrétűsége és hatékonysága azonban arra enged következtetni, hogy a helyzet a feltételezettnél veszélyesebb, mert bármilyen idegen (gyógyszer)molekula okozhat programozási zavart a kritikus periódusokban, aminek következménye valamikor az élet folyamán megmutatkozik. Az állatkísérletektől eltekintve rendkívül nehéz kapcsolatba hozni egy esetleg évtizedekkel korábbi, terhesség vagy szoptatás alatti eseményt az évtizedekkel később manifesztálódó kóros állapottal. Ki emlékszik arra, hogy a szülés előtti vagy utáni este, amikor az osztályos nővér végigjárta a kórtermeket, ki kért fájdalomcsillapítót vagy altatót (nyugtatót), vajon kapott-e, és ha igen, mi volt az? A megtervezett állatkísérletben az összefüggések tisztázása egyszerűbb, de nem lehet egyértelmű következtetéseket levonni emberre vonatkozólag, csak valószínűsíteni, hogy emberben is így lehet. De akkor sem lehet végigvizsgálni a számba jöhető összes gyógyszert és az esetleges gyógyszer-kombinációkat, amelyek száma – főleg, ha figyelembe vesszük az egyéb (például táplálkozási) behatásokat is – közelíti a végtelent. Ez azt is jelenti, hogy a kritikus perinatalis periódusban bármilyen gyógyszer alkalmazása – a lehetősé-

gektől függően – kerülendő, és feltétlenül szükséges alkalmazása esetén regisztrálandó. Az utóbbi ugyan nem akadályozza meg hatásukat az adott esetben, de növeli ismereteinket.

Természetesnek tűnik, hogy a felsorolt gyógyszerek esetében abban a szervben (például az idegrendszerben) mutatkozik meg az utódokban a késői hatás, amelyik az alkalmazás célpontja volt, de ez nem jelenti azt, hogy egyéb területeken nincs hatás, csak ott nem keresték. Ha feltételezzük, hogy – éppúgy, mint az endokrin disruptorok esetében – a romboló hatás a receptorok közvetítésével valósul meg, akkor figyelembe veendő, hogy a receptorok nemcsak a célsejteken fordulnak elő, hanem számos (számtalan?) egyéb sejten is, melyeknek látszólag nincs közük a gyógyszer által megcélzott hatáshoz. Ezt tudva nem meglepő, hogy például az immunrendszer változása (károsodása) is megtörténik egy nem közvetlenül az immunrendszerre ható gyógyszeres beavatkozás következményeként. Mivel a gyógyszeres beavatkozás rendszerint az anya érdekében (fájdalomcsillapítás, nyugtatás, altatás stb.) történt, a magzatra való hatás mellékhatásként kerül elő, amit vagy megemlítettek, vagy nem is ítétek említésre méltónak. Ezt azért különösen fontos hangsúlyozni, mert a célzott hatás rövid időn belül volt észlelhető, míg a mellékhatás ez esetben esetleg csak évtizedek múltával, amikor a szerrel való összefüggés nehezebben észrevehető, még kevésbé bizonyítható. Így valószínűleg sokkal több gyógyszer esetében sokkal több és súlyosabb hatás fordulhat elő, amelyek – egyelőre – rejtve maradtak. Ha elfogadjuk, hogy a felnőttkori nem fertőző betegségek jelentős része a hibás perinatalis imprintingnek (vagy imprintingnek mint hajlamosító tényezőnek) „köszönhető”, akkor nyilvánvaló, hogy ebben a perinatalis gyógyszerelés jelentős szerepet játszik. Ez utóbbi nemcsak az orvosok felelősségét jelzi, de azt is, hogy a gyógyszerelés egyre inkább kicsúszik a szakképzett orvosok kezéből, és az öngyógyítás területére kerül, ami nagy mértékben visszavezethető a tömegkommunikációra és ezen belül a recept nélküli gyógyszerpropaganda elburjánzására. Különösen vonatkozik ez a zsírolékony vitaminokra, melyek közül az A- és a D-vitamin bizonyítottan hormon, és használatuk „különösen ajánlott” a perinatalis kritikus periódusban.

Miközben a gyógyszerek akut veszélyességének tanulmányozása és negatívítása a forgalomba hozatalhoz kötelező, addig a hosszú távú hatások vizsgálatától eltekin-
tenek. Még inkább így van ez az utódok vizsgálata esetében, amelynél a gyógyszerhatás öröklődésének tanulmányozása jelenleg nem szükséges a forgalomba hozatalhoz vagy forgalomban tartáshoz. Márpedig a hibás imprinting epigenetikusan öröklődik, ami azt jelenti, hogy a DNS bázissorrendjének megváltozása nélkül a metilációs mintázat megváltozása (ami a program átépülésében nyilvánul meg) át tud adódni az utódgenerációkra. A gének expresszióját, tehát hogy a génkészletből az adott szerv (sejt) esetében mi nyilvánuljon meg, a metiláció szabályozza, és ez az utódokban is megjelenik a

program megváltozása által, ugyanakkor nem jelenik meg a forgalombahozatali szabályzatokban. A dietilstilbösztrol katasztrófát kiváltó (DES-függő) tünetei is mostanában jelennek meg az utódgenerációkban, ami nem akadályozza meg a DES-szerű újabb gyógyszerkészítmények használatba vételét.

Pubertás

A pubertás az ember egyedfejlődésének átmeneti időszaka, mely lányok esetében 8 és 13 év között kezdődik és általában 14 éves kor körül befejeződik. Fiúk esetében 10 és 14 éves kor között kezdődik és 15, 16 éves korban fejeződik be. Amíg a pubertás tart, fejlődésértékű változások zajlanak le a szervezetben, azaz a fetális periódusban rögzített epigenetikai program számos területen átíródik, ami életre szóló változásokat okoz az idegrendszeri működésben éppúgy, mint a szexualitásban, immunitásban stb. Miközben ezen változások (reprogramming) végbemennek, a pubertásra jellemző testi változások mellett sokszor viharos magatartási jelenségek mutatkoznak, melyek akár neuropszichiátriai formát ölthetnek. Mivel a fejlődési ablak nyitva van, bizonyos, hormonreceptorokhoz kapcsolódni képes molekulák (endokrin disruptorok) „kiborítják” az endokrin rendszert, olyan változásokat hozva létre a DNS-metiltranszferázok és hiszton-metiltranszferázok közreműködésével, amelyek a további program érvényesülését megzavarják, azaz az endokrin rendszert új pályára állítják [50]. Ha elfogadjuk, hogy a pubertás alatti történések a méhen belüli és a perinatalis események folytatásai, akkor ez a fejlődési folyamatsor befejezése, s ezután lesz igazán működésre kész a szervezet. Ekkor mutatkozik meg végleges formájában a fiziológiás és hibás hormonális imprinting és ezáltal a DOHaD hatása. A fejlődési folyamatok sorozatos hatásai egymásra épülnek, ezért a pubertás utáni (felőtt) emberben perinatalis és pubertáskori imprinting egyaránt megmutatkozhat, a folyamatok erősségétől, illetve a közreműködő tényezőktől (például kitörlődés) függően. A pubertáskori imprinting (programátírás) építhet és rombolhat egyaránt, tehát az imprinting szempontjából a pubertáskor nem hanyagolható el. Bár a serdülő fizikailag a felnőtthez hasonló lehet, a gyógyszerelésre másképpen reagál, mint a felnőtt, és szervezete másképpen őrzi az akár csak egyszeri gyógyszeres beavatkozás nyomait. Ez felveti a POHaD (pubertal origin of health and disease), tehát egy második, szinte a DOHaD-dal egyenértékű, csak később kezdődő, azaz rövidebb perspektívával rendelkező programozás és átprogramozás lehetőségét. A pubertáskorral az általános programozás (reprogramozás) igénye és lehetősége ugyanis lezárul, és csak speciális (folyamatosan osztódó) sejtek esetében nyílik meg a programozást engedélyező fejlődési ablak. Ez utóbbi magyarázza meg, hogy (valószínűleg) őssejtek és (bizonyítottan) immunsejtek esetében újabb átprogramozás bármikor végbemehet, csak ezeket a változásokat kevésbé tudjuk észlelni. Ami vi-

szont észlelhető, az a széleskörűen felhasznált gyógyszerek hatása: világviszonylatban például több mint 100 millió nő szed hormonális fogamzásgátlókat, és ezek különösen népszerűek a serdülők körében, miközben imprintáló hatásuk bizonyított. Nem tudunk olyan, nem hormon gyógyszerrel, amely hasonló pubertális népszerűségnek örvendene, bár lehet ilyen a fájdalomcsillapítók között, csak ezek irodalmilag nincsenek úgy regisztrálva, mint a fogamzásgátlók.

Következtetések

Bár a fiziológiás és hibás imprinting felismerése jóval megelőzte a DOHaD megjelenését, ez utóbbi gyakorló orvosi körökben fokozottabb érdeklődést váltott ki, mert konkrét betegségekre vonatkozott. Már első említések a cardialis ischaemiát hozta kapcsolatba egyedfejlődési problémákkal, és ez a gyakorlati kapcsolata azóta is megmaradt. Ugyanakkor a DOHaD a hibás hormonális imprintinggel magyarázható, erre (vagy erre is) vezethető vissza, mint a DOHaD atyja, *David Barker* ezt egy 26 évvel ezelőtti cikkében [8] maga is elismerte. A gyógyszerekkel perinatalisan kiváltott késői betegség-megjelenés tehát a a DOHaD-ra is magyarázattal szolgálhat, mivel – utólag akár tud róla, akár nem – gyakorlatilag minden terhes nő, illetve csecsemő találkozik valamilyen gyógyszerrel, tehát a késői egészség vagy betegség ezáltal meghatározódhat [51–53]. A pubertáskori gyógyszeres intervenciók sem ritkák, azaz a 'pubertal origin of health and disease' (nevezhetjük POHaD-nak) szintén szerepet játszhat a prolongált betegségmegjelenésben. A DOHaD (ahogy a hibás imprinting is) kifejezetten a nem fertőző megbetegedésekre van kihegyezve, bár a fertőző betegségek is érintve lehetnek a DOHaD és a POHaD immunrendszerre való hatása miatt. Gyakorlati szempontból mégis az látszik a leglényegesebbnek, hogy a hibás imprintinget létrehozó gyógyszerek között jelentős számban vannak a gyógyításban nagy gyakorisággal alkalmazott molekulák, tehát számottevő a gyógyszerimprinting fellépésének valószínűsége.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

A cikk végleges változatát a szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőnek nincsenek érdekltségei.

Irodalom

- [1] Csaba G. Phylogeny and ontogeny of hormone receptors: the selection theory of receptor formation and hormonal imprinting. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 1980; 55: 47–63.
- [2] Csaba G. The biological basis and clinical significance of hormonal imprinting, an epigenetic process. *Clin Epigenetics* 2011; 2: 187–196.

- [3] Csaba G, Nagy SU. Influence of neonatal suppression of TSH production (neonatal hyperthyroidism) on response to TSH in adulthood. *J Endocrinol Invest.* 1985; 8: 557–559.
- [4] Csaba G. Transgenerational effects of perinatal hormonal imprinting. In: Tollefsbol T. (ed.) *Transgenerational epigenetics.* Elsevier, New York, NY, 2014; pp. 255–267.
- [5] Csaba G, Inczeffi-Gonda Á. Anabolic steroid (nandrolone) treatment during adolescence decreases the number of glucocorticoid and estrogen receptors in adult female rats. *Horm Metab Res.* 1993; 25: 353–355.
- [6] Csaba G. Immunoendocrinology: faulty hormonal imprinting in the immune system. *Acta Microbiol Immunol Hung.* 2014; 61: 89–106.
- [7] Suzuki K. The developing world of DOHaD. *J Dev Orig Health Dis.* 2018; 9: 266–269.
- [8] Phillips DI, Barker DJ, Osmond C. Infant feeding, fetal growth and adult thyroid function. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1993; 129: 134–138.
- [9] Tchernitchin AN, Tchernitchin NN, Mena MA, et al. Imprinting: perinatal exposures cause the development of diseases during the adult age. *Acta Biol Hung.* 1999; 50: 425–440.
- [10] Goudochnikov V. Role of hormones in perinatal and early postnatal development: possible contribution to programming/imprinting phenomena. *Ontogenez* 2015; 46: 285–294.
- [11] McGrath J. Does “imprinting” with low prenatal vitamin D contribute to the risk of various adult disorders? *Med Hypotheses* 2001; 56: 367–371.
- [12] Liew Z, Ritz B, Rebordosa C, et al. Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems and hyperkinetic disorders. *JAMA Pediatr.* 2014; 168: 313–320.
- [13] Toda K. Is acetaminophen safe in pregnancy? *Scand J Pain* 2017; 17: 445–446.
- [14] Andrade C. Use of acetaminophen (paracetamol) during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in the offspring. *J Clin Psychiatry* 2016; 77: e152–e154.
- [15] Holmes LB, Coull BA, Dorfman J, et al. The correlation of deficits in IQ with midface and digit hypoplasia in children exposed in utero to anticonvulsant drugs. *J Pediatr.* 2005; 146: 118–122.
- [16] Reinisch JM, Sanders SA, Mortensen EL, et al. *In utero* exposure to phenobarbital and intelligence deficits in adult men. *JAMA* 1995; 274: 1518–1525.
- [17] Oei JL. Adult consequences of prenatal drug exposure. *Intern Med J.* 2018; 48: 25–31.
- [18] Desai RJ, Huybrechts KF, Hernandez-Diaz S, et al. Exposure to prescription opioid analgesics in utero and risk of neonatal abstinence syndrome: population based cohort study. *BMJ* 2015; 350: h2102.
- [19] Long-term effects of neonatal abstinence syndrome. The Recovery Village, Umatilla, FL. Available from: <https://www.recoveryvillage.com/neonatal-abstinence-syndrome/long-term-effects-neonatal-abstinence-syndrome/#gref>.
- [20] Chen Y, Zhao D, Wang B, et al. Association of intrauterine exposure to aspirin and blood pressure at 7 years of age: a secondary analysis. *BJOG* 2019; 126: 599–607.
- [21] Nencini C, Nencini P. Toxicological aspects of perinatal analgesia. *Minerva Anesthesiol.* 2005; 71: 527–532.
- [22] Csaba G. Vitamin-caused faulty perinatal hormonal imprinting and its consequences in adult age. *Physiol Int.* 2017; 104: 217–225.
- [23] Csaba G. Faulty perinatal hormonal imprinting caused by exogenous vitamin D – dangers and problems. *Austin J Nutri Food Sci.* 2016; 4: 1075.
- [24] Csaba G. Hormonal imprinting in the central nervous system: causes and consequences. [Hormonális imprinting a központi idegrendszerben: okok és következmények.] *Orv Hetil.* 2013; 154: 128–135. [Hungarian]
- [25] 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: 193–197.
- [26] Gaál A, Csaba G. Testosterone and progesterone level alterations in the adult rat after retinoid (retinol or retinoic acid) treatment (imprinting) in neonatal or adolescent age. *Horm Metab Res.* 1998; 30: 487–489.
- [27] Gaál A, Bócsi J, Falus A, et al. Increased apoptosis of adult rat lymphocytes after single neonatal vitamin A treatment (hormonal imprinting). A flow cytometric analysis. *Life Sci.* 1997; 61: PL339–PL342.
- [28] Gaál A, Csaba G. Effect of retinoid (vitamin A or retinoic acid) treatment (hormonal imprinting) through breastmilk on the glucocorticoid receptor and estrogen receptor binding capacity of the adult rat offspring. *Hum Exp Toxicol.* 1998; 17: 560–563.
- [29] Csaba G, Inczeffi-Gonda Á. Neonatal vitamin E treatment induces long term glucocorticoid receptor changes: an unusual hormonal imprinting effect. *Life Sci.* 1998; 63: PL101–PL105.
- [30] Csaba G, Inczeffi-Gonda Á. Effect of a single neonatal K₁ vitamin treatment (imprinting) on the binding capacity of thymic glucocorticoid and uterine estrogen receptors of adolescent and adult rats. *Life Sci.* 1999; 65: PL1–PL5.
- [31] Csaba G, Karabélyos Cs. Influence of a single treatment with vitamin E or K (hormonal imprinting) of neonatal rats on the sexual behavior of adults. *Acta Physiol Hung.* 2000; 87: 25–30.
- [32] Csaba G, Knippel B, Karabélyos C, et al. Effect of treatment at weaning with the serotonin antagonist mianserin on the brain serotonin and cerebrospinal fluid nocistatin level of adult female rats: a case of late imprinting. *Life Sci.* 2004; 75: 939–946.
- [33] Karabélyos C, Csaba G. Effect of neonatal triiodothyronine (T₃) treatment (hormonal imprinting) on the sexual behavior of adult rats. *Acta Physiol Hung.* 1997–1998; 85: 11–15.
- [34] Rothe T, Langer M. Prenatal diazepam exposure affects β -adrenergic receptors in brain regions of adult rat offspring. *J Neurochem.* 1988; 51: 1361–1366.
- [35] Rothe T, Bigl V. The ontogeny of benzodiazepine receptors in selected regions of the rat brain: effect of perinatal exposure to diazepam. *Neuropharmacology* 1989; 28: 503–508.
- [36] Karabélyos C, Csaba G. Effect of fetal digoxin exposure (imprinting) on the sexual behavior of adult rats. *Gen Pharmacol.* 1998; 31: 367–369.
- [37] Ko MC, Lee LJ, Li Y, et al. Long-term consequences of neonatal fluoxetine exposure in adult rats. *Dev Neurobiol.* 2014; 74: 1038–1051.
- [38] Svirski N, Levy S, Avitsur R. Prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) increases aggression and modulates maternal behavior in offspring mice. *Dev Psychobiol.* 2016; 58: 71–82.
- [39] Jeevakumar V, Driskill C, Paine A, et al. Ketamine administration during the second postnatal week induces enduring schizophrenia-like behavioral symptoms and reduces parvalbumin expression in the medial prefrontal cortex of adult mice. *Behav Brain Res.* 2015; 282: 165–175.
- [40] Paule MG, Li M, Allen RR, et al. Ketamine anesthesia during the first week of life can cause long-lasting cognitive deficits in rhesus monkeys. *Neurotoxicol Teratol.* 2011; 33: 220–230.
- [41] Gruen RJ, Deutch AY, Roth RH. Perinatal diazepam exposure: alterations in exploratory behavior and mesolimbic dopamine turnover. *Pharmacol Biochem Behav.* 1990; 36: 169–175.
- [42] Strauss L, Brink CB, Möller M, et al. Late-life effects of chronic amphetamine exposure during puberty on behavior and corticostriatal monoamines in social isolation-reared rats. *Dev Neurosci.* 2014; 36: 18–28.
- [43] Gaál A, Csaba G. Testosterone and progesterone level alterations in the adult rat after retinoid (retinol or retinoic acid) treatment (imprinting) in neonatal or adolescent age. *Horm Metab Res.* 1998; 30: 487–489.

- [44] Candela JL. Cardiotoxicity and breast cancer as late effects of pediatric and adolescent Hodgkin lymphoma treatment. *Am J Nurs.* 2016; 116: 32–42.
- [45] Pawłowska B, Zygo M, Potembska E, et al. Psychoactive substances use experience and addiction or risk of addiction among Polish adolescents living in rural and urban areas. *Ann Agric Environ Med.* 2014; 21: 776–782.
- [46] Schneider M. Puberty as a highly vulnerable developmental period for the consequences of cannabis exposure. *Addict Biol.* 2008; 13: 253–263.
- [47] Csaba G. The faulty perinatal hormonal imprinting as functional teratogen. *Curr Pediatr Rev.* 2016; 12: 222–229.
- [48] Csaba G. Reevaluation of the concept of developmental abnormality: the importance of faulty perinatal imprinting. [A fejlődési rendellenesség fogalmának ártelmezése: a hibás perinatális imprinting jelentősége.] *Orv Hetil.* 2015; 156: 1120–1127. [Hungarian]
- [49] 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 disease? *Reprod Sci.* 2013; 20: 1255–1263.
- [50] Castellano JM, Tena-Sempere M. Animal modeling of early programming and disruption of pubertal maturation. *Endocr Dev.* 2016; 29: 87–121.
- [51] Csaba G. The crisis of the hormonal system: the health-effects of endocrine disruptors. [A hormonális rendszer válsága: az endokrin diszruptorok egészségügyi hatásai.] *Orv Hetil.* 2017; 158: 1443–1451. [Hungarian]
- [52] Csaba G. Hormonal imprinting – the unforeseeable future [Hormonális imprinting – a kiszámíthatatlan jövő.] *Orv Hetil.* 2010; 151: 1323–1330. [Hungarian]
- [53] Csaba G. Genetic program and environmental imprinting: the critical perinatal period. [Genetikai program és környezeti beállítódás: a perinatális kritikus periódus.] *Orv Hetil.* 1988; 129: 1847–1856. [Hungarian]

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

„*Sat est disertus e quo loquitur veritas.*”
(Elég ékesszóló, akiből az igazság beszél.)