

# Programozás és átprogramozás fogamzástól mindhalálíg

Csaba György dr.

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

Fogamzás alkalmával a gének által meghatározottan egy új egyed jön létre, amelynek struktúráját és tulajdonságait (működését, a részletek együttműködését és annak időbeliségét, valamint erősségét (expresszivitását) gének feletti (epigenetikus) szabályozás rendezi, mely program formájában rögzül. Ez a program folyamatosan alakul és alakítható, miközben hibák történhetnek, melyek a program tartós elemeivé válnak, illetve megzavarják a fiziológiás program működését. Vannak az élet folyamán különösen érzékeny periódusok (mint a perinatalis (prænatalis – fetalis-neonatalis, korai postnatalis időszak), amikor az epigenetikus hatások (imprinting) fiziológiásan rögzülnek, és ezek közé sorolható a pubertás időszaka is. Ugyanakkor az átprogramozás nincs időkorlátok közé szorítva, hanem a sejtek fejlődési állapotától függ, így differenciálódó sejtekben (sejtcsoportokban) bármely életkorban megtörténhet. Az átprogramozott sejtek ezután az új programnak megfelelően funkcionálnak, az élet végéig. Ez az adott életfunkció normálistól való eltéréséhez, tartós meggyengüléséhez vagy éppen megerősödéséhez vezethet, de akár (a normális szabályozásból kiszakadva) daganatképződés alapja is lehet. A programozásban és átprogramozásban alapvető szerepe van az endokrin rendszernek (hormonoknak), így a környezetünkben megjelenő hormonszerű molekulák (endokrin diszruptorok) képesek életreszólóan megzavarni a programot, ami a hibás hormonális imprinting, illetve a DOHaD (Developmental Origin of Health and Disease) teóriájában nyeri el magyarázatát. Az átalakult (hibás) program az utódgenerációkra átöröklődik. Míg a perinatalisan fellépő, de csak később megnyilvánuló zavar már többé-kevésbé ismertnek és elismertnek tűnik (a hibás hormonális imprinting és a DOHaD teóriája), a későbbi életkorokban (elsősorban pubertáskorban), de bármely életkorban differenciálódó sejtekben történő átprogramozódás kevésbé ismert, pedig hasonló problémákat okozhat. A megváltozott program az utódgenerációkra öröklődik, és az utódban már ennek további átprogramozódása történik meg. Mindezt figyelembe véve az endokrin diszruptorok provokálta – felnőttkorban fellépő – betegségek szaporodása várható.

Orv Hetil. 2020; 161(25): 1028–1034.

**Kulcsszavak:** programozás, átprogramozás, endokrin rombolók, hormonális imprinting, DOHaD, pubertáskor, terhesség

## Programming and reprogramming from conception till death

During conception (fusion of maternal and paternal germ cells) a new entity is formed, which has individual structure and functions. From its gene-pool (genome) epigenetic regulation selects those genes which are durably or acutely working, supplying a theoretically lifelong program. However, this program could be changed spontaneously or artificially, and there are life periods when the spontaneous changes are especially frequent and the sensitivity to physiological or artificial (man-made) factors is high. The basic sensitive (most vulnerable) period is the perinatal one, when the program agglomerated (and this is manifested in the faulty hormonal imprinting and DOHaD theories: perinatal adverse effects can cause diseases in adults), however, later periods are also sensitive. Such rather sensitive periods are the puberty and periadolescence as well as weaning, nevertheless, in any periods of life, cells or cell groups could be epigenetically imprinted, if the cells are in the state of differentiation, independent of the age or developmental state of the complete organism. Earlier mainly natural molecules (products of volcanic eruptions or phytoestrogens, mykotoxins, tobacco) threatened the program, today man-made artificial molecules (endocrine disruptors) can reprogram the visibly stable program, by a single encounter with hormone receptors at the periods of sensitivity (faulty hormonal imprinting) with life-long consequences (altered cell functions, inclination to diseases, manifestation of diseases, etc., provoked by functional teratogens). The deformed program is inherited to the offspring generations, where further program transformations are taking place on the inherited (transformed) program. As the amount and variants of man-made endocrine disruptors are enormously growing in the human environment and its important parts act during the developmentally most sensitive periods, the diseases provoked by them in adults expectedly will be enormously accruing.

**Keywords:** programming, reprogramming, endocrine disruptors, hormonal imprinting, DOHaD, gestation, adolescence

Csaba Gy. [Programming and reprogramming from conception till death]. *Orv Hetil.* 2020; 161(25): 1028–1034.

(Beérkezett: 2020. február 20.; elfogadva: 2020. március 19.)

## Rövidítések

DNS = dezoxiribonukleinsav; DOHaD = (Developmental Origin of Health and Disease) felnőttkori betegségek méhen belüli eredete; FSH = folliculusstimuláló hormon; LH = luteinizáló hormon; TSH = (thyroid-stimulating hormone) pajzsmirigy-stimuláló hormon

Ivaros szaporodás esetében a petesejt és az ondósejt találkozása megindul egy fejlődési folyamat, amely új, önálló élőlény kialakulásához vezet. Megtermékenyítés alkalmával a kétféle ivarsejt (ovum és spermium) genetikai állománya fuzionál, létrejönnek a gének közötti alá- és fölérendeltségi viszonyok (dominancia és recesszivitás), és kezdettől fogva kialakul egy fejlődési program, mely a megfelelő életszakaszokban életre hívja a szervek és szervrendszerek együttműködését éppen úgy, mint ahogy meghatározza azok működésének megindulását és megszűnését, tehát mindazokat a folyamatokat, amelyek az emberi (állati) életre jellemzőek. Ezt a meghatározó jelentőségű struktúrát, mely a gének által biztosítja a rendelkezésre álló lehetőségeket és a gének feletti (epigenetikai) szabályozással azok megnyilvánulását, nevezzük programnak, amelyben az egyes komponensek be- és kikapcsolása, együttműködése biztosítja a fiziológias működést, az adott egyén génjei összességének, illetve egyes géneknek, géncsoportoknak az expresszivitását (megnyilvánulásuk idejét, erejét, összefüggéseit) [1]. A gének metilációja csökkenti, illetve leállítja azok működését, míg a metilcsoportok eltávolítása növeli azt. Így kialakul egy metilációs mintázat, amely a gének kapcsolótáblájának felel meg. Ezen a táblán „dolgoznak” a metiltranszferáz és demetiláz enzimek, befolyásolva a gének be- és kikapcsolását, azok intenzitását és sorrendiségét. A program felelős az új folyamatok megjelenéséért (például fogzás, fogváltás, menarche), de ugyanúgy a korábban működő mechanizmusok leállításáért (például menopausa, öregedés stb.). A perinatalis korban már meglévő fiziológias fejlődési beállítottság teremti meg az eredetileg életre szóló programot.

A program azonban nincs kőbe (DNS-be) vésve, rugalmas, azaz beépített mechanizmusok megváltoztathatók, de megfelelő időpontban történő hormonális hatások is befolyásolhatják (hormonális imprinting [2–6]). Ha ezekben az időpontokban (elsősorban perinatalisan, tehát a fetalis, praenatalis, korai postnatalis időszakban) történik a hatás, létrejön az átprogramozódás (reprogramming). Ebben az esetben a továbbiakban a megváltozott program válik érvényessé egészen addig, amíg újabb

átprogramozódás nem történik. Mutáció nem lép fel, tehát a bázissorrend nem változik meg, a változás a gének feletti (epigenetikai) rendszerben történik, azonban éppúgy sejtről sejtre és transzgenerációs öröklődik, mint a bázissorrendben történő változás. Mivel az új program a korábbtól (eredetitől) eltérő, a változás – annak méretétől és elhelyezkedésétől függően – megváltoztatja az egyed reakciókészségét, magatartását, betegségekkel szembeni ellenállását stb., és a rendszer a változást utódaira is átörökíti [7]. A program és annak végrehajtása határozza meg az egyed mivoltát, ezért az átprogramozás után esetleg az eredeti egyed minden egyes karaktere fel sem ismerhető. Ha az átprogramozás nem az egész genetikai-epigenetikai rendszert, hanem csak egy részletét érinti, akkor csak bizonyos struktúrák és funkciók változnak meg, illetve hívódnak elő. Ez mutatkozhat meg például jóindulatú daganatok képződésében, amikor olyan struktúrák jelennek meg, melyek korábban nem voltak az adott egyénre jellemzőek, és rosszindulatú daganatok képződésében, amikor az új képződmény környezete az elfajulást indukálja, illetve lehetővé teszi. *Johansson és mtsai* [8] közel félmillió DNS-locus vizsgálata alapján fehérvérszövetekben kimutatták, hogy a 14. és 94. életév között a DNS a locusok 29%-ában hipometilálódik, és mintegy 60%-ában hipermetilálódik, ami igen jelentős expressziós változásnak felel meg, ezen belül túlnyomórészt a génexpresszió csökkenésének. Ez a változás megmagyarázza a daganatos betegségek életkorral párhuzamos mennyiségi növekedését éppúgy, mint az egészséges életfolyamatok gyengülését. A David Barker által bevezetett DOHaD elnevezésben a Health jelzi, hogy nemcsak a krónikus (nem fertőző) betegségek mennyisége nő, de általánosságban az egészségesnek nevezhető állapot csökken, és ennek kiváltója lehet évtizedekkel korábban történő éhezés, betegség vagy akár pszichés stressz. A DOHaD-nál évekkel korábban általunk felismert fiziológias és hibás hormonális imprinting a program stabilizálódását, illetve megzavaródását idézi elő, ami az egyén számára a betegségekhez való hozzáállás elvileg teljes életre szóló kialakulását jelenti [4].

A szervezet szabályozását a központi idegrendszer irányítása alatt az endokrin (hormonális) rendszer végzi el, azonban a kapcsolat kialakulása, illetve hitelesítése fokozatosan történik meg. A rendszer két fő komponense a receptor (jelfogó) és a hormon (jel), melyek perinatalis első kapcsolódása eredményezi a rendszer életre szóló működőképességét. Ekkor történik meg a hormonális imprinting, mely feltétlenül szükséges az adott receptor

hormon komplex normális működéséhez. Ugyanakkor az első találkozás (beállítódás) időpontjában, tehát amikor a fejlődési ablak nyitva van, mivel a receptor szelektivitása csak a beállítódás után válik teljessé, idegen, de rokon szerkezetű molekulák (azonos hormoncsaládba tartozó hormonok) is képesek kapcsolódni a receptorhoz (például tiotropinmolekulák gonadotropinreceptorhoz vagy D-vitamin szteroidreceptorokhoz) [9, 10], hibás imprinting jön létre életre szóló következményekkel (fokozott vagy gyengébb hormonkötési képesség, betegségekre való hajlam vagy betegség, adott funkció csökkenése vagy elvesztése, például a szexualitás esetében), és a hibás imprinting hatása az utódgenerációkra is átadódik, ami a program hibáiban mutatkozik meg. Ugyanez történik meg szintetikus hormonokkal, hormonszerű molekulákkal való találkozás esetében (hibás imprinting), és ettől nő meg jelentős mértékben az ún. endokrin diszruptorok jelentősége [11].

A program megváltozása és az új jelenség fellépése nem esik egybe, jelentős időeltolódás van a kettő között, így az ok és okozat összefüggése nehezen deríthető ki. Ezért volt nehéz kimutatni az egyedfejlődés alatti hatás összefüggését emberben, és csak állatkísérleti bizonyítás volt lehetséges [2–4]. Ezt oldotta meg *Barker* epidemiológiai statisztikai összehasonlító vizsgálata, majd DOHaD-elmélete, amikor igazolta egyes felnőttkori cardiovascularis kórképek és a velük járó halálozás összefüggését emberben születés körüli történésekkel [12], ami korábban már állatkísérletekkel igazolva volt (a hibás hormonális imprinting teóriája). A modern genetikai technikák lehetővé teszik a gének bázisszekvenciájának vizsgálatát, és adott esetben az eredeti és az új bázisszekvencia eltérései kimutathatók. Ugyanakkor jelenleg nincs olyan technika, amely az epigenetikai (génszabályozási) eltérések kimutatására közvetlenül alkalmas volna, így a program megváltozása nehezen vagy egyáltalán nem bizonyítható. Bizonyítható viszont az imprinter hatása a későbbi funkcióra, és valószínűsíthető egy adott betegség, illetve betegségecsoport összefüggése az átprogramozással [13].

A program perinatalisan jelenik meg, és már ekkor befolyásolódik belső vagy külső tényezők által. Ezek a tényezők foglalhatók össze „imprinter” címszó alatt, és rendszerint hormonok vagy hormonszerű molekulák. Az ekkor észlelhető program tehát tartalmazza azt a genetikai „matériát”, amely létrejött a két ivarsejt fúziójával, és az adott, illetve az észlelés időpontjáig kialakult epigenetikai szabályozórendszert. Ezt az együttest fogadjuk el az adott egyénre jellemző képességek halmazaként, melyből adott alkalommal egyik vagy másik tulajdonság megnyilvánul, például szervezetének hajlama a betegségekre általában vagy egyes betegségekre, vagy épp ellenkezőleg, mint ellenálló képessége bizonyos ártalmakkal szemben. Bár a programba a fertőző betegségek nincsenek beépítve, a hajlam, illetve ellenállás szabályozottsága ezeket is érinti az immunrendszer „képességeinek” befolyásolása által [14]. A program tehát közvetlenül érinti a

szervi, szervrendszeri „beépített” kórfolyamatokat és hívja elő azokat, miközben nem közvetlenül (áttelesen) befolyásolja az esetlegesen fellépő fertőző betegségek megjelenését és lefolyását is.

Bár a DOHaD-teóriában csak a perinatalis időszak van említve, mint amelynek történései hatnak és jelennek meg felnőttkorban, mivel statisztikai módszerekkel csak ez volt mérhető, az állatkísérleti vizsgálatok – amelyeken a hormonális imprinting és a hibás hormonális imprinting teóriája alapul – bizonyítják, hogy a felnőttkori manifestáció akkor is érvényesül, ha 1) a perinatalis expozíció közvetlenül nem mutatkozik meg betegségben, csak az imprinter és a program találkozásában, és 2) nem függ az egyedfejlődési periódustól (például perinatalis időszak), de bármikor végbemehet, az érintett sejtek fejlődési állapotától függően. Ez azt is jelenti, hogy ha egy fejlődésében megállapodott szervezetben a program már stabil, de vannak benne sejtek (sejtcsoportok, szervek, szervrendszerek), melyek még (vagy megint) fejlődési állapotban maradtak, illetve rejuvenálódtak, érzékenyek lesznek az imprinterekre, melyek megváltoztathatják a programot. Ez történhet beépített módon, mint például a pubertás alkalmával, vagy akár regeneráció eredményeként, például sérülés után. Az imprinting tehát nem az egyed „hivatalos” fejlődési idejétől függ, hanem a benne zajló fejlődési folyamatoktól, és azok kiterjedése szabja meg az imprinting határait, tehát hogy sejtre, sejtcsoportra, szervre vagy az egész szervezetre lokalizált (májregeneráció alkalmával például a májsejtek imprintálhatók, ami az inzulinreceptorok későbbi érzékenységet befolyásolja [15]). Vannak azonban olyan szervrendszerek (például az immunrendszer), melyekben a sejtek differenciálódása az egész élet folyamán tart, ezért az ezekben fejlődő (differenciálódó) sejtek bármikor imprintálhatók, azaz a hibás imprinting szempontjából sérülékenyek [14]. Korábban azt hittük, hogy az idegrendszer a születés után már változatlan, azonban a differenciálódásra képes őssejtek (stem cells) jelenléte miatt ez az állítás már nem tartható fenn, tehát az idegrendszer is imprintálható.

Ha tudjuk, hogy a spontán átprogramozódásért elsőrendűen a szervezeti (saját) hormonok felelősek, akkor figyelmünket a külső hormonszerű molekulákra kell irányítanunk, mint ahogy az ún. endokrin diszruptorok valóban hibás imprintinget hoznak létre, azaz bizonyos alkalmakkor, amikor a fejlődési ablak nyitva van, átprogramozzák a már stabilnak látszó rendszert. Ezek az életszakaszok, melyekben a fejlődési ablak nyitva van, nem egyszerűen lehetővé teszik az idegen molekulák számára való hozzáférést (imprintálást), de szinte igénylik azt, és ez evolúciós szempontból értékelhető, mert biztosítja a rendszer számára azt a rugalmasságot, amely a faj fennmaradásához szükséges. Valószínűnek tűnik, hogy jelenlegi programunk kiépítéséhez a környezetünkben mindig is jelen lévő imprinterek evolúciósan hozzájárultak. Ilyenek lehettek a ma is közreműködő vulkáneruptions termékek, mint a benzpirén és a dioxin, illetve az egyes

táplálékokban jelen lévő fitoösztrogének, mint a szójababban lévő genisztein, illetve daidzein, illetve a gombák mikotoxinjai [16]. A természetes exogén hormonális rombolók tehát pozitív hatásúak lehettek a humán evolúció folyamán (így nem is épültek ki ellenük elhárítómechanizmusok), és mindaddig ma is pozitívan ítélniük meg őket, amíg tolerábilis dózisban fejtik ki hatásukat. Abban a pillanatban azonban, amikor átlépték a tolerábilis határt, tehát mind mennyiségük, mind minőségük elviselhetetlenné vált (az iparban, mezőgazdaságban, közlekedésben, gyógyításban stb. való tömeges felhasználásuk miatt), átléptek a kórokozó-kategóriába, és ennek vagyunk tanúi és elszenvedői napjainkban. A felsorolás azt is jelzi, hogy a programozás zavarai valami által az egészség, illetve betegség különböző területeit érinthetik, azaz a fertőző betegségeket kivéve az egész egészségügyi palettáért felelősek, azonban nem egyenlő mértékben és nem minden emberben azonosan, tehát nem szabad feltételezni, hogy a génekben jelen lévő egyéb (nem programozási) hibák nem determinálhatják betegségek fellépését a programhibáktól függetlenül, de feltételezhető, hogy itt is „besegítenek” a program zavarai, azaz a génekbe beépített hibák csak akkor tudnak megnyilvánulni, ha azt az epigenetikai szabályozás megengedi [17]. Valószínűnek tűnik az is, hogy az életkor előrehaladtával bekövetkező strukturális sorvadások és funkcionális zavarok (például öregedési program) szintén kapcsolatban állnak az egyedfejlődés kritikus periódusaiban elszenvedett sérülésekkel (programzavarokkal). A program zavarai vezethetnek az élettartamot súlyosan befolyásoló betegségekhez, például rosszindulatú daganatokhoz is [18]. Nem látszik valószínűnek ugyanakkor, hogy létezne önálló halálprogram is, miközben a halálhoz vezető tényezők megjelenése a programtól és annak olyan zavaraitól függ, melyek már jóval hamarabb történtek meg, csak később manifesztálódtak [19, 20].

A program átalakulása lehet teljes vagy részleges. A teljes átalakulás valószínűleg csak elméleti lehetőség, mert nem élhető túl. A részleges átalakulás mértéke nyilvánvalóan változó, akutan túlélhető, és következményeiben észlelhető. Az epigenetikai szabályozás (program) részleges változása magával hozhat életveszélyes jelenségeket (funkciócsökkenés vagy -vesztés) éppúgy, mint a sejt (szerv) megfiatalodását (rejuvenáció) [21], mely utóbbit terápiásan is megpróbálják felhasználni. Ez veszélyes vállalkozás, mert korábban gátolt potenciákat szabadíthat fel (daganatképződés, teratomák), jelenleg ugyanis csak kevésbé irányítható.

A program hibáival kapcsolatban a figyelem elsősorban a perinatalis időszakra koncentrálódik, azaz a terhesség fetalis periódusára, a születésre, a korai postnatalis időszakra, bár egyesek kiterjesztik az élet első 1000 napjára is. Állatkísérleti eredmények alapján ez túl hosszúnak tűnik, bár igen rövid ahhoz képest, hogy egyes szerzők a megtermékenyítéstől számított első 8000 napot tekintik szenzitívnek. Ha azonban figyelembe vesszük, hogy a serdülés időszakában is igen nagy az érzékenység az im-

printerekre és hatásuknak a programba való beépülésére, akkor elvileg elfogadható. Ugyanakkor az imprinting végrehajthatósága születés után rohamosan csökken [22], így a perinatalis és a pubertáskor között van egy hosszú időszak, amikor a sejtek refrakterek az imprintáló hatásra, azaz a program stabilnak tűnik. Röviddel a serdülés első jelei előtt (a menarche kezdetekor) azonban megint megjelenik, majd kifejezetté válik. Korábban a kóros fejlődés (teratogenitas) fellépését bizonyos időszakra korlátozták, azaz csak ebben az időszakban volt várható, illetve ekkor kellett vigyázni bizonyos anyagok elkerülésére, és ez ma is így van, ha csak a morfológiai (strukturális) eltéréseket vesszük figyelembe. Amióta azonban tudjuk, hogy vannak funkcionális teratogenek is, amelyek nem kevésbé súlyos elváltozásokat okoznak, mint a morfológiai teratogenek [23], és vannak fejlődési időszakok, amelyek kifejezetten a funkcionális teratogenitas fellépésének kedveznek, azóta az óvatossági időszak fogalma (kiterjedése) megváltozott, és elvesztette kizárólagos kapcsolatát a terhességgel. Így kerül be a serdülés (pubertás) időszaka a funkcionális teratogenitas általi veszélyeztetettség területébe, azzal a megszorítással, hogy ennek manifesztációs időtartama csökkent azzal az idővel, amely a pubertás előtt eltelt. Pubertás után azonban éppúgy bármikor jelentkezhet, mint a perinatalis időszakban provokált funkcionális teratogenitas. Egy krónikus betegség, például a cardiovascularis elégtelenség okát egy 10 éves betegben nem lehet visszavezetni pubertáskori hibás imprintingre, de egy 30 vagy 60 éves beteg esetében igen, és egyforma eséllyel keletkezhett perinatalis vagy pubertalis esemény (hibás imprinting) miatt. Szélsőséges esetekben elméletileg még annak lehetősége is felmerül (például az immunrendszerrel kapcsolatos betegség esetében), hogy a hibás imprinting (tehát átprogramozódás) időskorban (szervezetben) lépett fel fiatalon maradt vagy rejuvenálódott sejtekben, illetve azok utódsejtjeiben. Ilyen feltételezés már másfajta címkével is megjelent, például daganatképződéssel kapcsolatban. A hibás imprinting (akár perinatalis, akár pubertalis vagy felnőttkori provokáció után) daganatképződésben is megnyilvánulhat mint az átprogramozódás egyik kifejeződési formája [24].

A program létezését nem kell külön bizonyítani: a laikusok előtt is ismert a fogzás és a fogváltás bizonyos (de egyénileg némileg eltérő idejű) fellépése vagy a menstruációs ciklus megindulása (menarche), illetve megszűnése (menopausa). A fiziológias átprogramozódás (reprogramming) már inkább bizonyítandó, azonban éppen az itt említett esetek szélsőséges variációi jelzik a hibás átprogramozást, illetve vannak emberen is kimutatható bizonyítékai – amelyek a DOHaD-teóriában lettek összegezve – és csak állatkísérletben előhívható bizonyítékai is (a hibás imprinting teóriája). Ezek azonban nem foglalkoztak a perinatalis periódus utáni időszakokkal, holott a hibás imprinting létrejötte számára alkalmas fejlődési ablak ilyenkor is nyitva maradhatott, vagy beépített (programozott) módon megnyílik.

## A hibás átprogramozás néhány (post-, perinatalis) bizonyítéka

### *Emberen történt megfigyelések*

Aktív vagy passzív dohányzás a pubertás alatt serkentette egy későbbi időpontban asthma fellépését [25, 26].

Serdülőkori trauma növelte a cardiovascularis betegségek fellépésének felnőttkori kockázatát [27–29].

A korai menarche összefüggött az asthma megjelenésével. Az átlagos menarcheidő 15,5 év volt, s minden + év esetében 15%-kal nőtt a hypertonia fellépésének rizikója (felnőttben), főleg nők esetében [30, 31]. A korai pubertás együtt járt a cardiovascularis betegségek kockázatának növekedésével, felnőttkorban [32].

A menarche kitolódása növelte az osteoporoticus törések kockázatát [33].

Endokrin diszruptorok – mint ftalátok, fenolok és parabén – változtatták a menarche időpontját [34], a késői menarche viszont együtt járt az osteoporoticus csonttörések számának növekedésével [35, 36].

A szexuális érést befolyásolják a korábbi találkozások endokrin diszruptorokkal [37]. A peripubertalis találkozás az antiandrogén fungicid vinklozolinnal hátráltatja a pubertás fellépését. A menarche idejének kitolódása viszont elősegíti az osteoporoticus csonttörések jelentkezését. A kamaszkori aktív vagy passzív dohányzás előmozdította felnőttkori betegségek fellépését.

### *Állatkísérleti megfigyelések*

6 hetes hím patkányok egyszeri (50 µg) D<sub>3</sub>-vitamin-kezelése csökkentette felnőttkorra a thymus-glükokortikoidreceptorok denzitását [10]. Serdülő patkányok retinoid (retinol vagy retinsav) imprintingje csökkentette felnőttkorra a tesztoszteronszintet, miközben a progeszteronszint nem változott [38].

A strukturálisan szteroidszzerű benzpirénnel való egyszeri serdülőkori kezelés csökkentette a szteroidreceptorok denzitását felnőtt nőstény patkányokban [39]. Ez a hatás transzgenerációnálisan öröklődött. Serdülőkori szerotoninnal történő egyszeri kezelés a receptorokon kívül a sejtek hormontermelését is befolyásolta [40].

A kémiai rokon hypophysiszteroidok (FSH, LH, TSH) átfednek egymás receptorain a perinatalis időszakban és hasonlóképpen serdülőkorban is, hormonális imprintinget provokálva egymás számára is [41].

Nandrolonnal (anabolikus szteroiddal) való kezelés serdülőkorban csökkenti a glükokortikoid- és ösztrogénreceptorok számát felnőtt patkányban (éppúgy, mint perinatalisan adva) [42], miközben felnőttkorra cardialis hypertrophiát vált ki [43].

A bisfenol A (az egyik legnagyobb mennyiségben felhasznált endokrin diszruptor) depressziószzerű magatartást vált ki serdülőkori kezelés után [44].

Az endokrin diszruptorok korai hatásai később érvényesülnek [45].

A szója geniszteinje az élet bármely periódusában befolyásolhatja az immunsejtek működését [16].

### *Átprogramozás a postpubertalis időszakban*

A DNS metilációjának változása figyelhető meg diabetezesekben [46] és idősokban [47] és különböző cardialis megbetegedésekben éppúgy, mint arteriosclerosis esetén [48]. Endokrin diszruptorok bármikor át tudják programozni az epigenomot [49].

### Megbeszélés

Az itt ismertetett adatok szelekciója célzottan történt az ennél sokkal nagyobb, rendelkezésre álló adatmennyiségből (PubMed). Ugyanakkor ez elegendőnek tűnik annak bizonyítására, hogy nemcsak perinatalisan, de egyéb kritikus periódusokban is lehet és van átprogramozódás, mely a rendkívül szenzitív perinatalis időszakon kívül (ez a hibás hormonális imprinting és a DOHaD teóriájának alapja) képes életre szóló változásokat létrehozni a sejtek (szervek, szervrendszerek) működésében. Ez azt jelenti, hogy a teljes program megjelenése a perinatalis időszakra esik éppúgy, mint az alapvető megerősítés, illetve megváltozások, azonban átprogramozódás (spontán vagy hibás imprinting által) bármikor történhet, ha nem is azonos valószínűséggel és hatásfokkal. A program és annak stabilitása tehát alapvetőnek tűnik az élet normalitásában (egészséges lefutásában), és annak bármilyen irányú megzavarása betegségekhez (akár katasztrófához) vezet.

Valószínűnek tűnik, hogy az evolúció folyamán a humánprogram részben a korábban kialakult állati programok alapján fejlődött ki, azonban az emberi létforma igényeihez idomult a természetes szelekció közreműködésével. Ez utóbbit figyelembe véve egészében optimálisnak hihetjük, és az emberiség meglétének évezredek alatt legfeljebb tovább csiszolódott. A mai ember tehát őseitől örökölt génjeinek és természetes környezetének terméke, mely e kettő igényeinek (összjátékának) megfelelően fejlődött volna tovább. Természetesen kialakult egyedfejlődési és működési programjába korábban önhatároló nem tudott beavatkozni és a program spontán változásai elég szabadságot adtak a hasznos variációk fellépésének. Mindez megváltozott azonban, amikor az ember olyan mesterséges anyagokat állított elő, amelyek nemcsak szerkezetükben hasonlítottak a saját szabályozóanyagaihoz (hormonjaihoz), de kapcsolódni tudtak a hormonreceptorokhoz az egyedfejlődés azon szakaszaiban, amikor azok a legérzékenyebbek voltak a hormonokkal való kapcsolat (imprinting) kialakulására, így a programba tudtak tartósan (akár élethossziglan) beleszólni. Bár korábban is voltak hasonló anyagok a környezetben (például benzpirén vagy dioxin mint a vulkánkitörések vagy erdőtüzek termékei, vagy fitoösztrogének, mikotoxinok, közlekedési melléktermékek), ezek mennyisége és variációi elviselhetők voltak a programozási

apparátus számára. Ami azonban az utóbbi időben jelentősen megváltozott, az a vegyipar által előállított és az ipar által felhasznált (használati anyagokba beépített) endokrin diszruptorok mennyisége és variációi, ami a hormonszerű molekulák olyan mennyiségét és minőségét zúdítja a programozási rendszerre, hogy az nem tudja feldolgozni. Ez a program zavaraihoz vezet, annak minden távhatású (tehát nem az expozíció időpontjában jelentkező) és hosszú távú (tehát tartós, életre szóló) következményével.

## Következtetés

A mai orvos nagyon sok új és hasznos dolgot tanult, és mennél gyakorlottabb, annál több a tapasztalati tudománya is. Tudásának birtokában és műszerei segítségével viszonylag könnyen felismeri egy adott betegség összefüggését a kórokozó baktériummal vagy vírussal, a vitaminhiány összefüggését a tüneteivel, nehezebben ismeri fel egy pszichiátriai kórkép összefüggését a kiváltó okával, de nagy valószínűséggel egyáltalán nem ismeri fel egy krónikus betegség összefüggését a programhibával – és ennek nemcsak az az oka, hogy a programhiba ilyen formában nem szerepelt a korábbi tankönyvekben vagy egyetemi előadásokban, hanem az, hogy a hiba megtörténte és a kórkép megjelenése között nagyon sok idő, sokszor több évtized telik el, vagy a programhiba hatása sok lépcsőn keresztül érkezik, és az összefüggés fel sem ismerhető. Ezt tovább súlyosbítja, hogy a programhiba transzgenerációs öröklődik, sőt az amúgy is károsított öröklött programban jelentkeznek diszruptorok által kiváltott további programhibák. Ennek ellenére – figyelembe véve a programhibából történő betegségek sokaságát és ezek szaporodását – a mechanizmust meg kell ismerni, és a róla szerzett tudást alkalmazni kell, főleg a jelenleg még ismeretlen etiológiájú betegségek esetében, de a már ismert betegségek okainak újragondolásakor is. Az emberiség, bár ismereteit már megszerezte a mesterséges szabályozóanyagok (endokrin diszruptorok) veszélyességéről, kapzsiságból, vagy mert egyéb irányú hasznosságukat fontosabbnak tartja, nem mond le az új kémiai anyagok előállításáról és egyre növekvő felhasználásáról, így a faj egészséges fennmaradását is veszélyezteti. Bár a faj egészének problémái talán fontosabbak, a beteg ember számára a saját egészsége az, ezért fordul orvosához, aki tudja tünetileg kezelni, de a programhibát megoldani nem, legfeljebb a saját kémiai anyagaival, egyes gyógyszerekkel, súlyosbítani [50]. Ez azonban a jelenkornak az ember számára amúgy is veszélyes időszakában (klímaváltozás stb.) csak a problémák egyike, bár a problémák súlyosság szerinti osztályozásakor a helyét még nem tudjuk meghatározni.

*Anyagi támogatás:* A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

A szerző a cikk végleges változatát elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekeltségek:* A szerzőnek nincsenek érdekeltségei.

## Irodalom

- [1] Reynolds LP, Borowicz PP, Caton JS, et al. Developmental programming: the concept, large animal models, and the key role of uteroplacental vascular development. *J Anim Sci.* 2010; 88(13 Suppl): E61–E72.
- [2] 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.
- [3] Csaba G. The present state in the phylogeny and ontogeny of hormone receptors. *Horm Metab Res.* 1984; 16: 329–335.
- [4] Csaba G. The biological basis and clinical significance of hormonal imprinting, an epigenetic process. *Clin Epigenetics* 2011; 2: 187–196.
- [5] Csaba G. Hormonal imprinting: its role during the evolution and development of hormones and receptors. *Cell Biol Int.* 2000; 24: 407–414. [Correction: *Cell Biol Int.* 2000; 24: 767.]
- [6] 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.
- [7] van Otterdijk SD, Michels KD. Transgenerational epigenetic inheritance in mammals: how good is the evidence? *FASEB J.* 2016; 30: 2457–2465.
- [8] Johansson A, Enroth S, Gyllenstein U. Continuous aging of the human DNA methylome throughout the human lifespan. *PLoS ONE* 2013; 8: e67378.
- [9] Dobozy O, Csaba G, Deák BM. Interaction of thyrotropin (TSH), and gonadotropins in the function of genital organs. Effect of TSH and gonadotropin pretreatment (hormonal imprinting) of newborn rats on hormonal overlap in adult animals. *Acta Physiol Hung.* 1983; 61: 205–211.
- [10] Csaba G, Incze-Gonda Á. Effect of vitamin D<sub>3</sub> treatment in the neonatal or adolescent age (hormonal imprinting) on the thymic glucocorticoid receptor of the adult male rat. *Horm Res.* 1999; 51: 280–283.
- [11] 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]
- [12] Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med.* 2007; 261: 412–417.
- [13] Phillips DI, Barker DJ, Osmond C. Infant feeding, fetal growth and adult thyroid function. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1993; 129: 134–138.
- [14] Csaba G. Immunoendocrinology: faulty hormonal imprinting in the immune system. *Acta Microbiol Immunol Hung.* 2014; 61: 89–106.
- [15] Csaba G, Incze-Gonda Á, Dobozy O. Hormonal imprinting in adults: insulin exposure during regeneration alters the later binding capacity of hepatic insulin receptors. *Acta Physiol Hung.* 1989; 73: 461–464.
- [16] Csaba G. Effect of endocrine disruptor phytoestrogens on the immune system: present and future. *Acta Microbiol Immunol Hung.* 2018; 65: 1–14.
- [17] Delcuve GP, Rastegar M, Davie JR. Epigenetic control. *J Cell Physiol.* 2009; 219: 243–250.
- [18] Yamada Y, Yamada Y. The causal relationship between epigenetic abnormality and cancer development: *in vivo* reprogramming and its future application. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2018; 94: 235–247.
- [19] Csaba G. The role of the pineal-thymus system in the regulation of autoimmunity, aging and lifespan. [A tobozmirigy-csecsemő-

- mirigy rendszer szerepe az autoimmunitás, öregedés és élettartam szabályozásában.] *Orv Hetil.* 2016; 157: 1065–1070. [Hungarian]
- [20] Fiacco S, Gardini ES, Mernone L, et al. DNA methylation in healthy older adults with a history of childhood adversity – findings from the women 40+ healthy aging status. *Front Psychiatry* 2019; 10: 777.
- [21] Mendelsohn AR, Larrick JW, Lei JL. Rejuvenation by partial reprogramming of the epigenome. *Rejuvenation Res.* 2017; 20: 146–150.
- [22] Csaba G, Incze-Gonda Á. Binding capacity of rat liver glucocorticoid receptor in different periods after single neonatal benzpyrene treatment (imprinting). *Acta Physiol Hung.* 2001; 88: 125–129.
- [23] Csaba G. The faulty perinatal hormonal imprinting as functional teratogen. *Curr Pediatr Res.* 2016; 12: 222–229.
- [24] Rando TA, Chang HY. Aging, rejuvenation, and epigenetic reprogramming: resetting the aging clock. *Cell* 2012; 148: 46–57.
- [25] Underner M, Perriot J, Pfeiffer G, et al. Influence of tobacco smoking on the risk of developing asthma. [Influence du tabagisme sur le risque de développement de l'asthme.] *Rev Mal Respir.* 2015; 32: 110–137. [French]
- [26] Coogan PF, Castro-Webb N, Yu J, et al. Active and passive smoking and the incidence of asthma in the Black Women's Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 191: 168–176.
- [27] Lei MK, Beach SR, Simons RL, et al. Childhood trauma, pubertal timing, and cardiovascular risk in adulthood. *Health Psychol.* 2018; 37: 613–617.
- [28] Bell JA, Carslake D, Wade KH, et al. Influence of puberty timing on adiposity and cardiometabolic traits: a Mendelian randomisation study. *PLoS Med.* 2018; 15: e1002641.
- [29] Prentice P, Viner RM. Pubertal timing and adult obesity and cardiometabolic risk in women and men: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond).* 2013; 37: 1036–1043.
- [30] Minelli C, van der Plaats DA, Leynaert B, et al. Age at puberty and risk of asthma. A Mendelian randomisation study. *PLoS Med.* 2018; 15: e1002634.
- [31] Zhou W, Wang T, Zhu L, et al. Association between age at menarche and hypertension among females in southern China: a cross-sectional study. *Int J Hypertens.* 2019; 2019: 9473182.
- [32] Lei MK, Beach SR, Simons RL. Childhood trauma, pubertal timing, and cardiovascular risk in adulthood. *Health Psychol.* 2018; 37: 613–617.
- [33] Bonjour JP, Chevalley T. Pubertal timing, bone acquisition, and risk of fracture throughout life. *Endocr Rev.* 2014; 35: 820–847.
- [34] Harley KG, Berger KP, Kogut K, et al. Association of phthalates, parabens and phenols found in personal care products with pubertal timing in girls and boys. *Hum Reprod.* 2019; 34: 109–117.
- [35] Vandenput L, Kindblom JM, Bigdell M, et al. Pubertal timing and adult fracture risk in men: a population-based cohort study. *PLoS Med.* 2019; 16: e1002986.
- [36] Chevalley T, Bonjour JP, van Rietbergen J, et al. Fractures in healthy females followed from childhood to early adulthood are associated with later menarcheal age and with impaired bone microstructure at peak bone mass. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 4174–4181.
- [37] Binder AM, Corvalan C, Calafat AM, et al. Childhood and adolescent phenol and phthalate exposure and the age of menarche in Latina girls. *Environ Health* 2018; 17: 32.
- [38] 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.
- [39] Csaba G, Incze-Gonda Á. Direct and transgenerational effect of benzpyrene treatment at adolescent age on the uterine estrogen receptor and thymic glucocorticoid receptor of the adult rat. *Acta Physiol Hung.* 1999; 86: 29–36.
- [40] Csaba G, Pállinger É. Prolonged impact of pubertal serotonin treatment (hormonal imprinting) on the later serotonin content of white blood cells. *Life Sci.* 2002; 71: 879–885.
- [41] Csaba G, Nagy SU. Effect of gonadotropin (FSH, LH) and thyrotropin (TSH) treatment in adolescence on TSH-sensitivity in adult rats. *Acta Physiol Hung.* 1990; 75: 101–105.
- [42] Csaba G, Incze-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.
- [43] Seara FA, Barbosa RA, Oliveira DF, et al. Administration of anabolic steroid during adolescence induces long-term cardiac hypertrophy and increases susceptibility to ischemia/reperfusion injury in adult Wistar rats. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017; 171: 34–42.
- [44] Csaba G. Effect of endocrine disruptor phytoestrogens on the immune system: present and future. *Acta Microbiol Immunol Hung.* 2018; 65: 1–14.
- [45] McCabe C, Anderson OS, Montrose L, et al. Sexually dimorphic effects of early-life exposures to endocrine disruptors: sex-specific epigenetic reprogramming as a potential mechanism. *Curr Environ Health Rep.* 2017; 4: 426–438.
- [46] Costantino S, Ambrosini S, Paneni F. The epigenetic landscape in the cardiovascular complications of diabetes. *J Endocrinol Invest.* 2019; 42: 505–511.
- [47] Costantino S, Camici GC, Mohammed SA, et al. Epigenetics and cardiovascular regenerative medicine in the elderly. *Int J Cardiol.* 2018; 250: 207–214.
- [48] Cao Y, Lu L, Liu M, et al. Impact of epigenetics in the management of cardiovascular disease: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014; 18: 3097–3104.
- [49] Walker CL. Minireview: epigenomic plasticity and vulnerability to EDC exposures. *Mol Endocrinol.* 2016; 30: 848–855.
- [50] Csaba G. Late manifested sequelae of medications in the critical periods of development. The widening of the faulty hormonal imprinting conception. [Az egyedfejlődés kritikus fázisaiban történő gyógyszeres kezelések késői következményei. A hibás hormonális imprinting koncepciójának kiterjesztése.] *Orv Hetil.* 2020; 161: 43–49. [Hungarian]

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