

A környezeti tényezők hatása a magzatra és a későbbi életkorokra epigenetikai mechanizmusokon keresztül

Fülöp Vilmos dr.^{1, 2} ■ Kalmár László dr.² ■ Kiss Attila dr.²
Lakatos Kornél dr.^{3, 4} ■ Végh György dr.⁵ ■ Arányi Tamás dr.^{6, 7}

¹Miskolci Egyetem, Egészségtudományi Kar, Miskolc

²Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Szülészeti-Nőgyógyászati Osztály, Budapest

³Széchenyi Egyetem, Egészségtudományi Kar, Győr

⁴Petz Aladár Egyetemi Oktató Kórház, Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály, Győr

⁵Észak-budai Szent János Centrumkórház, Szülészeti-Nőgyógyászati Osztály, Budapest

⁶HUN-REN Természettudományi Kutatóközpont, Molekuláris Élettudományi Intézet, Budapest

⁷Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Molekuláris Biológiai Tanszék, Budapest

Régóta ismeretes, hogy a genetikai tényezőkön túl az epigenetikai hatások alapvetően befolyásolják az élő szervezet működését. Bár az emberi szervezet egyes sejtjeinek genomja szinte azonos, a genetikai információ hozzáférését, átíródását és kifejeződését az epigenetikai hatások befolyásolják. Az eukaryota-sejtmag DNS-e a hisztonoktamerreke feltekerve alkotja a kromatin egységét, a nukleosómát, amelynek kovalens módosításai epigenetikai változásokhoz vezetnek. Az emberi fogamzás, majd a megtermékenyített petesejt osztódása és beágyazódása az anyai deciduába összetett történés, amely az embriológiai, immunológiai folyamatok és anatómiai struktúrák összehangolt működését igényli. E folyamatok lépései genetikailag meghatározottak, és e hatások durva- és finomhangolása epigenetikai szinten történik. Ilyen külső hatások lehetnek hormonális hatások, toxinok, az érend változásai, fertőzések vagy a sejtek differenciációja. A legjelentősebb átrendeződések a petesejt megtermékenyítését követően az embrionális korban következnek be. Közleményünkben a hazai és a nemzetközi irodalmat áttekintve szeretnénk bemutatni azokat a hatásokat, amelyek epigenetikai szinten befolyásolják a genom működésének finomhangolását. Ennek zavarai a fogamzást, a beágyazódást és a sikeres terhességet fenyegető számos kórkép alapját képezik, mint például az ismétlődő vetélés, a praeeclampsia, a méhen belüli sorvadás és a koraszülés. Mindemellett az egyedfejlődés plaszticitásának időszakában ható epigenetikai eltérések az utód születés utáni életében fiatal-, felnőtt-, sőt időskorban jelentkező betegségeket idézhetnek elő, amelyek akár generációkon át öröklődhetnek.

Orv Hetil. 2025; 166(21): 799–807.

Kulcsszavak: DNS-metiláció, epigenetika, terhesség, diéta, stressz, diabetes, magzat

The effects of environmental factors on the embryonic and late postembryonic life through epigenetic mechanisms

It has long been known that, in addition to genetic factors, epigenetic effects fundamentally influence the functioning of the living organism. Although the genome of individual cells of the human body is almost identical, the access, transcription and expression of genetic information are influenced by epigenetic effects. The eukaryotic nuclear DNA is wrapped around histone octamers to form the nucleosome, the basic unit of the chromatin structure. The covalent modifications of the histone proteins cause epigenetic changes. Human conception, followed by the division and implantation of the fertilized egg into the maternal decidua, is a complex process that requires the coordinated functioning of embryological, immunological processes and anatomical structures. The steps of these processes are genetically determined and the coarse- and fine-tuning of these effects occurs at the epigenetic level by external effects such as hormones, toxins, changes in diet, infections, or cell differentiation. The most significant rearrangements occur in the embryonic period after the fertilization of the egg. In our paper, we review the literature to present the effects that influence the fine-tuning of genome function at the epigenetic level. Disturbances of these mechanisms are the basis of several pathologies that threaten conception, implantation and successful pregnancy, such as recurrent

miscarriage, preeclampsia, fetal growth restriction or premature birth. In addition, epigenetic alterations acting during the period of plasticity of individual development can cause diseases that appear in the young, adult and even old age of the offspring, which can even be inherited through generations.

Keywords: DNA methylation, epigenetics, pregnancy, diet, stress, diabetes, fetus

Fülöp V, Kalmár L, Kiss A, Lakatos K, Végh Gy, Arányi T. [The effects of environmental factors on the embryonic and late postembryonic life through epigenetic mechanisms]. *Orv Hetil.* 2025; 166(21): 799–807.

(Beérkezett: 2025. március 16.; elfogadva: 2025. március 29.)

Rövidítések

BMI = (body mass index) testtömegindex; BPA = (bisphenol A) biszfenol-A; CpA = (cytosine-phosphate-adenine) citozin-foszfát-adenin; CpG = (cytosine-phosphate-guanine) citozin-foszfát-guanin; CRH = (corticotropin-releasing hormon) kortikotropinfel szabító hormon; CXCL12 = kemokinféherje, amelyet emberben a CXCL12 gén kódol; DMS = (differentially methylated CpG sites) eltérően metilált CpG-helyek; DNMT = DNS-metiltranszferáz; DNS = dezoxiribonukleinsav; ERAP2 = endoplazmatikus reticulum aminopeptidáz-2; HIV = (human immunodeficiency virus) emberi immunhiányt előidéző vírus; HTR2A = (serotonin receptor 2A) szerotonin-receptor-2A; IGF = (insulin-like growth factor) inzulinszerű növekedési faktor; IL = interleukin; IRDS = (infant respiratory distress syndrome) újszülöttkori respirációs distressz szindróma; KYNU = kinurenináz; lncRNS = (long non-coding) hosszú nem kódoló RNS; LPL = lipoprotein-lipáz; MAPK4 = (mitogen-activated protein kinase 4) mitogénaktivált proteinkináz-4; miRNS = mikro-RNS; OGT = O-GlcNAc (N-acetil-D-glükózamin)-transzferáz; PCB = (polychlorinated biphenyl) poliklórozott bifenil; PIBF = (progesterone-induced blocking factor) progeszteron által blokkoló faktor; RF-EMF = (radio-frequency electromagnetic fields) rádiófrekvenciás elektromágneses mezők; RNS = ribonukleinsav; SPN = (sodium p-nitrophenolate) nátrium-p-nitro-fenolát; STAT4 = (signal transducer and activator of transcription 4) szignáltranszkripció-4 transzducere és aktivátora; TAD = topológiai társult domén; TET = (ten-eleven translocation) enzimcsalád; Th = (T-helper) segítő T-sejt; TNF = tumornekrozis-faktor

Testi sejtjeink diploid kromoszómakészlettel rendelkeznek, és DNS-állományuk csaknem teljes mértékben megegyezik egymással. Mégis fenotípusuk, így funkciójuk is jelentősen eltér egymástól. Ráadásul tulajdonságaikat osztódásuk során át tudják örökíteni, hiszen az utódsejtek az eredeti sejtre alapvetően hasonlítanak, így például egy erythroblast osztódásakor nem keletkezik neuron.

Ezek az örökölhető tulajdonságok nem vagy csak indirekt módon kódoltak a genomban, ezért genetikán túli (feletti), görög eredetű képzővel 'epi' genetikai sejtmagi információknak tekintjük őket. Ezek az epigenetikai faktorok határozzák meg a sejt-DNS becsomagoltsági állapotát, ami lehetővé teszi, hogy a 10 µm átmérőjű sejtmagba beférjen a 2 méter hosszúságú genomiális DNS. Az epigenetikai faktorok a genom nagy részét

zárt, inaktív, míg kis részét nyitott, transzkripcióban aktív állapotban tartják. A genom csomagoltsága tehát mitotikusan átörökíthető egyik generációról a másikra. Mégis, környezeti hatásokra a genomi DNS nyílt és zárt struktúrái átrendeződhetnek az epigenetikai módosítások változásainak hatására, így a sejtek fenotípusa és funkciója többé vagy kevésbé megváltozik. Ilyen külső hatások lehetnek hormonális hatások, toxinok, az étrend változásai, fertőzések vagy a sejtek differenciációja (például vérképzés) [1–3]. A legjelentősebb átrendeződések pedig a petesejt megtermékenyítését követően az embrionális korban következnek be [1, 2, 4, 5].

Mégis, mik is ezek az epigenetikai módosítások? Az eukaryota-sejtmag DNS-e a hisztonoktamerekre feltekeredve azokkal együtt alkotja a kromatin egységét, a nukleosómát. Epigenetikai módosításnak nevezzük ez utóbbiak kovalens módosításait. Megkülönböztethetünk DNS-metilációt, amely elsősorban a CpG-dinukleotidok citozinjainak az 5-ös pozícióban történő módosítását jelenti. Sokkal kevésbé gyakori, de ugyancsak jelentős szerepű az ugyanebben a pozícióban található 5-hidroxi-metil-citozin. A további kovalens DNS-módosítások jelentősége ezek mellett eltörpül, bár meg kell jegyezni, hogy bizonyos esetekben CpA-pozíciókban is előfordulhat metiláció [6–8].

Sokkal variábilisabbak a hiszton fehérjék kovalens epigenetikai módosításai. A hisztonok kis méretű, az evolúció során erősen konzerválódott globuláris fehérjék, melyek aminoterminális végei farok formájában kinyúlnak a hisztonoktamerből, és többek között acetilálódhatnak, metilálódhatnak, foszforilálódhatnak, ubikvitilálódhatnak. Míg a hisztonacetiláció általában jár a transzkripció fokozódásával, a DNS metilációja főként a génexpresszió gátlásával társult. A hidroximetiláció ehhez képest nyitottabb kromatinstruktúrát eredményez. A hisztonok metilációja ezzel szemben hol gátló, hol aktiváló hatású aszerint, hogy az mely hisztonok mely pozíciójában található. A számos különböző epigenetikai módosítás egy-egy kisebb-nagyobb genomi régióban együttesen fordul elő, így úgynevezett epigenetikai kódot hozva létre, amely a kromatin nyitottságát és egyéb nukleáris folyamatok finomhangolását szabályozza [9]. Ezekben számos fehérje vesz részt, köztük enzimek, amelyek a módosítások szintézisét vagy azok eltávolítását végzik,

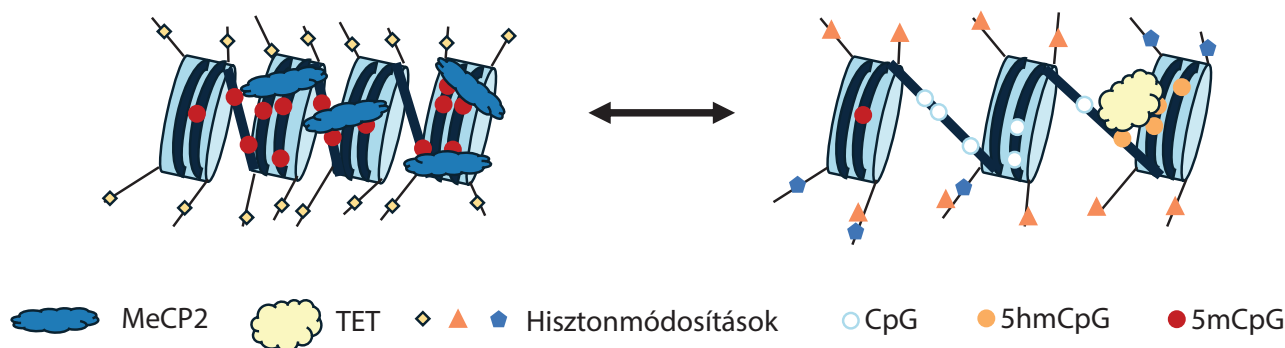
illetve további szabályozó fehérjék, amelyek a kódot olvassák. A hisztonkód egyrészt biofizikai és biokémiai tulajdonságain keresztül, másrészt a módosításokhoz kötődő fehérjéken és további mechanizmusokon keresztül meghatározza egy-egy kromatindomén térbeli struktúráját. Így kialakulnak hierarchiailag növekvő sorrendben kromatinhurkok, majd topológiailag társult domének (TAD-ok), illetve A/B domének (aktív/inaktív domének), végezetül kromoszómaterritóriumok. Tágabb értelemben szokás az epigenetikai faktorok közé sorolni a nem kódoló RNS-eket is, ezek azonban nem tekinthetők a klasszikus értelemben vett epigenetikai módosításnak, bár sok szabályozási interakció figyelhető meg a két mechanizmus között (1. ábra).

A magzat növekedésében az intrauterin időszak meghatározó szerepet játszik, amikor a nem megfelelő anyai táplálkozásra, a kedvezőtlen környezetre az embrió/magzat különösen érzékeny. Ezek a körülmények a magzatot gyermekkorában és felnőttkorában kialakuló metabolikus és nem metabolikus betegségek kialakulására programozhatják [10, 11]. A megszületett gyermek elhízására hajlamosító legfontosabb epigenetikai exogén faktorok a nagy zsírtartalmú anyai diéta, a már prekonceptuálisan elhízott várandósság, a terhességi súlygyarapodás, az anyai hyperglykaemia, a terhességi diabetes mellitus, a leendő anya dohányzása és stresszes állapotai. Idetartozik továbbá a kis születési súly, amelyet gyors postpartalis, ún. felzárkózási súlynövekedés követ, valamint a nagy születési súly. A fogamzás előtti apai, valamint a prekonceptuális és várandósság alatti anyai elhízás egyaránt fontos szerepet játszhat az utód serdülő korszakában kialakuló elhízásában [12].

A várandós táplálkozási zavara olyan terhespatológiai következményekkel jár, mint a vetélés, a koraszülés, illetve a magzati sorvadás és fejlődési rendellenességek kialakulása. Bizonyos tápanyagok (például szelén, vanádium, króm, B-vitaminok, cink, folsav stb.) nem megfelelő jelenléte szervezetükben fokozza a congenitalis anomáliák kockázatát. Az exogén tényezők és a génexpressziót szabályozó epigenetikai módosulások komplex hatása az

egyén egész élete során befolyásolhatja egészségét, valamint betegségekre való hajlamát [13]. A várandós túlsúly például a magzat intrauterin sorvadását okozhatja. Ez a megszületett gyermek felnőttkorában megnöveli az inzulinrezisztencia, a 2-es típusú cukorbetegség, az elhízás és a szív- és érrendszeri betegségek kialakulásának kockázatát [14]. Az epigenetikai folyamatok befolyásolásában a terhesség és szoptatás alatt a legfontosabb exogén tényező a várandós, illetve a gyermekágyas táplálkozása. A táplálék bioaktív összetevői módosíthatják az enzimek szubsztrátjainak elérhetőségét, így a hisztonacetiláció és a DNS-metiláció megváltozását okozhatják. A nagyrészt bélrendszerben élő mikrobiom metabolitjai epigenetikai módosulásokat idézhetnek elő, amelyek megváltoztathatják a génexpressziót [15, 16]. A magzatban a környezeti hatásokra epigenetikai adaptációs folyamatok indulnak el, amelyek számára lehetnek hasznosak, ellenkező esetben azonban úgy befolyásolhatják anyagcseréjét, hogy felnőttkorában fokozzák a krónikus betegségekre való hajlamát [17]. Ha például kevés a várandós étrendjében a fehérje, az korlátozhatja magzata számára a tápanyagok elérhetőségét. Ennek hatására a hasnyálmirigyben fontos gének metilációs állapotában és expressziójában változás következik be, ami hosszú távú, esetleg generációkon át tartó következményes egészségi problémákkal jár [18].

A kedvezőtlen intrauterin környezeti hatások tehát olyan epigenetikai folyamatokat generálhatnak, amelyek a magzat megszületése után akár élethossziglan fennmaradhatnak [19]. Az exogén tényezők hatására kialakuló epigenetikai módosulások egyrészt a gaméták (gametopathiák), a blastocysta (blastopathiák) és az ébrény (embryopathiák) szintjein jelentkezhetnek. Ezeket az asszisztált reprodukciós technikák egyes módszerei is előidézhetik, amelyek következtében a megszületett gyermek felnőttkorában megemelkedik bizonyos betegségek előfordulásának rizikója [20]. Az epilepszia (esetleg bizonyos daganattípusok, HIV és Alzheimer-kór) kezelésére használt valproátról például ismert, hogy terhesség alatt alkalmazva hatására a hisztonacetiláció foko-



1. ábra

A kromatin szerkezete és az epigenetikai módosítások. A zárt, inaktív heterokromatin (bal oldal), illetve transzkripciósan aktív, nyitott eukromatin (jobb oldal) állapotok környezeti hatásokra egymásba átalakulhatnak (nyíl). A hisztonoktamereteket a kék hengerek, a DNS-t a fekete vonalak szimbolizálják. A DNS módosításai piros, narancssárga és fehér pöttyökkel kerültek feltüntetésre. A hisztonok N-terminális végén található epigenetikai módosításokat különböző formák és színek jelölik. Feltüntetésre kerültek továbbá az 5mC-t kötő MeCP2 és az 5hmC-t kötő TET fehérjék

CpG = citozin-foszfát-guanin; DNS = dezoxiribonukleinsav; TET = (ten-eleven translocation) enzimsalád

zódása jön létre az embriókban és a deciduában. A ciklofoszfamid bizonyos miRNS-ek expresszióját fokozva végtagdeformitásokat okozhat az utódokban [21].

Epigenetikai hatások a gamétákban és az egyedfejlődés intrauterin szakaszaiban

Amint fentebb már utaltunk rá, az embrionális fejlődés során nagyon jelentős epigenomi, azaz a genom egészét érintő epigenetikai változások következnek be. A petesejt megtermékenyítését követően kialakuló zigótában az apai genom gyors, aktív demetiláción megy keresztül, míg ezt az anyai genom lassabb, főként passzív, nem enzimikus, osztódásfüggő demetilációja követi [22, 23]. Mindennek eredményeként az embrió a blastocysta stádiumra az eredeti metilációs szintjének kb. 80%-át elveszti [1]. Ezt követően a beágyazódás során igen gyors, *de novo* DNS-metiltranszferáz (DNMT)-függő remetiláció következik be, amelynek eredményeként az eredetileg totipotens sejtek pluripotens sejtekké válnak, és megkezdik differenciálódásukat [24]. Az ekkor elnyert, felnőtt típusú metilációs mintázat megmarad a pluripotens őssejtekben és részben a tovább differenciálódó sejtekben is, bár az további változásokon mehet keresztül.

Néhány sejt a remetilációt követően elkülönül, és primordialis csírasejtté alakul. Ezek a sejtek újabb demetilációs hullámon mennek keresztül az embrionális korban. Ez a demetiláció a preimplantáció során bekövetkezett demetilációnál is jelentősebb, és a teljes DNS-metiláció letörlődésével jár [1, 23]. Ezt követően újabb remetilációs hullám következik be a csírasejtek érése során, amely a két nemből eltérő ütemű, és eltérő mintázatot is eredményez. Ennek hatására alakulnak ki az érett ivarsejtekben a hím- és női ivarsejtekre jellemző metilációs mintázatok, amelyek lehetővé teszik az újabb szexuális reprodukciót. Az ivarsejtekben mintegy száz genom régióban anyai, illetve apai jellegű epigenetikai mintázat alakul ki, ezek felelősek a genom imprinting jelenségéért, és teszik lehetővé a partenogenetikus vagy androgenetikus egyedfejlődést emlősökben. Az ivarsejtek fejlődése mind a magzati, mind serdülő- és felnőttkorban zajlik, azért ezek az időszakok különösen érzékenyek a környezeti hatásokra ezeket a sejteket és epigenomjukat, amely így a következő metilációra is hatással lesz vagy lehet [25].

Az ivarsejtek fejlődését a gametogenezis során bekövetkező epigenetikai átprogramozás szabályozza, azon túl, hogy a zigótában a genomális imprinting (bevésődés) fontos szerepet játszik az embryoblast és a trophoblast fejlődésében. Az epigenetikai folyamatok megzavarása a zigótában tehát súlyos következményekkel járhat mind az egyed intrauterin, mind későbbi extrauterin fejlődésében.

Bármilyen ártó tényező, amely a normál transzkripció folyamatokat megváltoztatja, megzavarhatja a metilációs folyamatokat [26]. Az embrionális fejlődéshez szükséges faktorokat a petesejtek hatásgénjei (*MEG*) kódolják.

A *MEG* kóros variánsai vagy kódolt faktorainak hiánya imprinting rendellenességekkel járhat együtt [27].

Az embrionális epigenom megzavart kialakítása (a folyamatok pontossága és időzítése) kóros zigotikus genom-aktivációt okoz, amely az embrió elhalásához is vezethet. Ebben a rövid, de kulcsfontosságú egyedfejlődési szakaszban a zavaró külső és belső környezeti tényezők komoly következményekkel járhatnak az egyed későbbi életében. Ezek közé tartoznak a polycystás petefészkek, a helytelen anyai étrend, az anya metabolikus zavarai és a teratogén hatások [28]. Fontos kiemelni, hogy összefüggést találtak az imprinting szindrómák megnövekedett száma és az asszisztált reprodukció eljárások (például preimplantációs genetikai tesztelés, preimplantációs genetikai szűrés stb.) között, amelyek rendellenes epigenomot hoznak létre az utódokban. Például a pluripotens blastocystákban fellépő kromatinváltozások következtében megzavart szabályozási folyamatok növekedési és agyfejlődési anomáliákat okozhatnak [29].

Több adat utal az asszisztált reprodukció eljárásával fogant utódokban a megváltozott immunfunkciókra és az immunrendszerrel kapcsolatos betegségek nagyobb arányára. Az asszisztált reprodukció eljárással létrehozott egerek kevésbé hatékonyan reagáltak a vakcinákra, és immunreaktivitásuk a T-helper (Th)-2-domináns válaszok irányába billent el. Megállapították, hogy három gén kifejeződése kórosan megváltozott az asszisztált reprodukciós technikával fogant nők méhlepényében. Ezek közé tartoznak az endoplazmatikus reticulum aminoszintetizáló-2 (ERAP2), a kinurenináz (KYN) és a szignáltranszkripció-4 transzducere és aktivátorának (STAT4) génjei, amelyek mindegyike részt vesz az immunrendszer válaszreakcióiban [30].

A posztovulációs fázisban a progeszteron magas szintje a DNS-metiláció szabályozásán keresztül programozott szignalizációs kaskáddal hozza létre a beágyazódási ablakhoz szükséges méhnyálkahártya-génexpressziót [31]. A kontrollokkal összehasonlítva a habituális vetélések eseteiben metilációs microarray-vizsgálatokkal 448 eltérően metilálódott CpG-t (DMS) mutattak ki. A 448 DMS-ből 242 hipometilált, míg 206 hipermetilált volt, ami kóros méhnyálkahártya-receptivitást idéz elő. Az endometriumreceptivitás kialakításában olyan, nem kódoló szabályozó faktorok is részt vesznek, mint az lncRNS-ek és a miRNS-ek. A méhnyálkahártyában bizonyos adhéziós molekulák fokozott génexpresszióját mutatták ki (integrin subunit beta 3, integrin subunit alpha 7, cadherin 5) [32, 33].

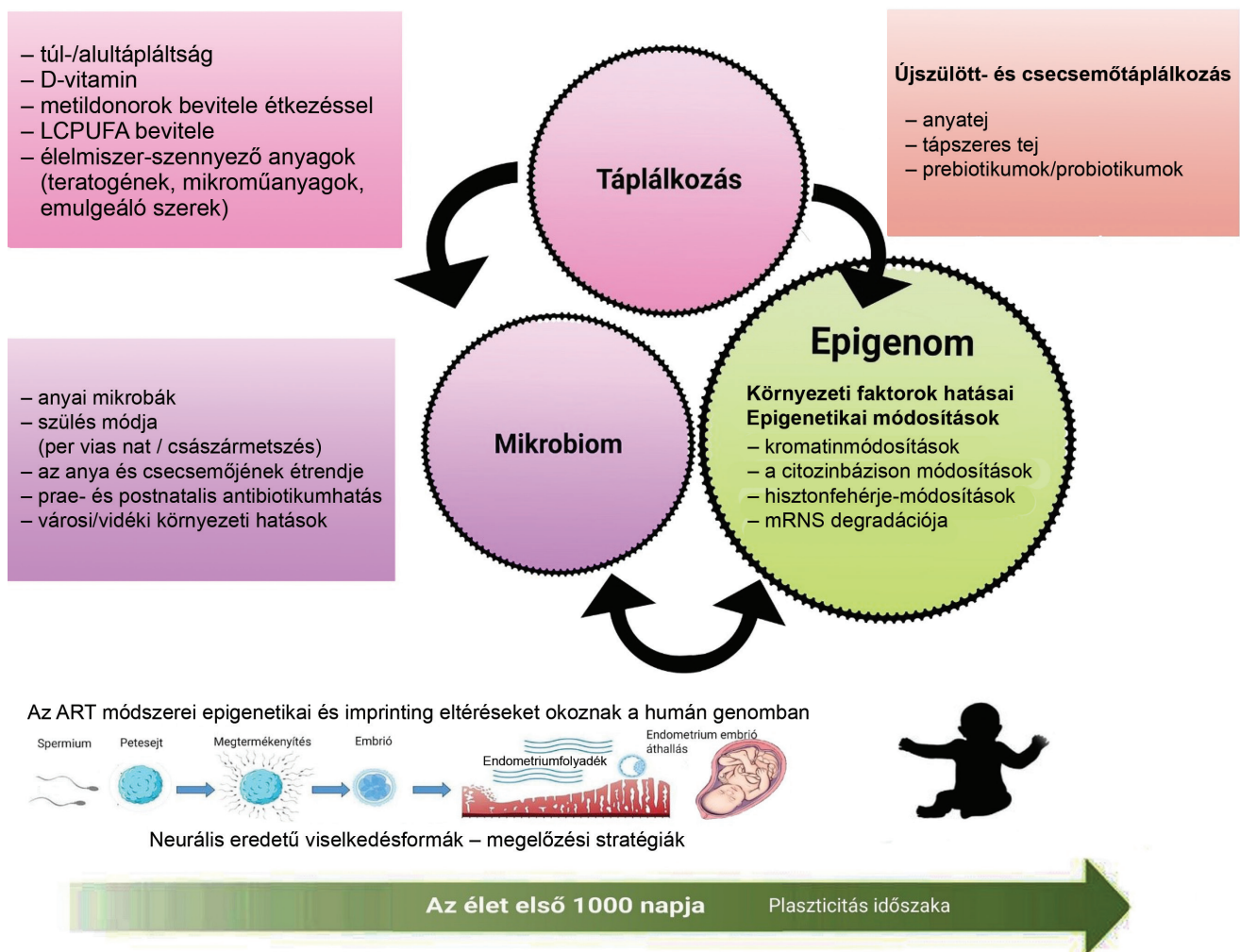
A deciduában kapcsolatot találtak a Treg-sejtek Foxp3 transzkripció faktorának, a miRNS-31-nek, valamint a CXCL12 kemokinnek a kifejeződése között, ami fontos epigenetikai ellenőrző pont lehet. A természetes ölüsejtek kemoattraktánsaként részt vesznek a placentáris immuntoleráns mikrokörnyezet kialakításának szabályozásában [34]. A korai endometrialis angiogenezisbe a *de novo* DNMT-k, valamint a hiszton-acetiltranszferázok is

bekapcsolódnak a vascularis endothelialis növekedési faktor útvonalon keresztül [31].

A decidualizáció hibái az endometrialis sejtek decidualis stromasejteké történő funkcionális és morfológiai átalakulása során beágyazódási zavarokat és ismétlődő vetéléseket idézhetnek elő. A proliferációs és szekréciós endometrium miRNS-profilja jelentősen különbözik egymástól [35]. Az endometrialis folyadékban jelen lévő extracelluláris vesikulumok igen fontos mediátorok, ami főként nemkódoló-RNS-szállítási képességükben jelenik meg.

A magzati fejlődés folyamán az agy a legérzékenyebb az anyai, környezeti és epigenetikai tényezők változásaira. Az emberi egyedfejlődés során már a megtermékenyítés után 2–3 héttel elindulnak az idegrendszer fejlődésének kezdeti lépései. Az első trimeszterben kezdődik a neuralis proliferáció, a második és harmadik trimeszterben pedig a szinaptogenezis. Kora terhességben a fejlődő utód rendkívüli plaszticitása miatt a környezeti inga-

dozások hosszú távon befolyásolják az agy epigenetikai programozását. Miután az agy fejlődése nagy tápanyag- és oxigénigénnyel jár, igen érzékeny bizonyos tápanyagok, valamint a növekedési faktorok elégtelen vagy túlzott mennyiségére [35]. A méhlepény, bár átmeneti szerv, különösen fontos szerepet játszik az agy fejlődésében, amelynek aktivitásváltozásaira rendkívül érzékeny. A placentáris OGT (O-GlcNAc-transzferáz) és leptin (potenciális biomarkerek) a stresszhormonok szintjére és a várandós táplálkozására válaszul olyan epigenetikai változásokat indítanak el, amelyek jelentősen befolyásolják az agy fejlődési programozását [36]. A méhlepény a már ismert funkcióin kívül neurotranszmittereket, így dopamint és szerotonint is termel, amelyek a várandós vérébe jutva hatással vannak a magzati agy fejlődésére. E metabolitok placentáris változásai viselkedési zavarokat okozhatnak. A szerotonin befolyásolja a magzati agyban a szinaptogenezist, valamint a neuralis sejtosztódást, differenciálódást és migrációt. A hyposerotoninaemia károsít-



2. ábra

Epigenetikai hatások az egyed fejlődésének plaszticitási időszakában. Az epigenetikai folyamatokban kulcsszerepet játszanak és gametogenezis és a preembrió beágyazódását befolyásoló hatások, valamint a szülő, de főként a várandós orális és bélmikrobiomja, a várandós és az újszülött táplálkozása és ezek kölcsönhatásai, a prae- és postnatalis antibiotikus kezelés és az újszülött világrajövetelének módja

ART = asszisztált reprodukciós technikák; LCPUFA = hosszú szénláncú, többszörösen telítetlen zsírsavak; mRNS = hírvívő RNS

ja az utód kognitív, motoros vagy szenzoros képességeit, míg a hyperserotoninaemia zavarhatja a korai idegfejlődést. A lepény HTR2A- (a szerotonin hatásáért felelős receptor) metilációja befolyásolja a szerotonin hatását, mely fordított kapcsolatban van a csecsemő mozgásminőségével, de pozitívan korrelál az utód figyelmével. A placenta miRNS-kifejeződésének változása befolyásolja a csecsemők neuralis viselkedési mintázatait, így a miRNS-16 expressziója negatívan korrelál a figyelemmel, míg a miRNS-182 és 146a kifejeződése pozitív kapcsolatot mutat a mozgási aktivitással [37] (2. ábra).

Táplálkozás

A magzati epigenetikai hatásokban három kulcsfontosságú tényező játszik szerepet: a túlzott táplálékbevitel, az alultápláltság és a rossz minőségű táplálkozás (például nyugati étrend, szennyezett vagy tartósítószerben gazdag élelmiszerek). E táplálkozási problémák a terhesség során gyakoriak, és egyre több bizonyíték támasztja alá, hogy az anyai tápláltsági állapot maradandó változásokat idéz elő a magzati epigenomban, különösen a DNS-metiláció és a hisztonok epigenetikai módosításai révén. Ezek a változások az extrauterin fejlődés során is fennmaradhatnak [38, 39].

Az epigenetikai szabályozás három életszakaszban játszik szerepet: szülői öröklés, praenatalis és postnatalis időszak [29]. Az anyai túlzott táplálékbevitel vagy alultápláltság anyagcserezavarokat, illetve elhízásra való hajlamot okozhat a magzatban. A zsírdús diéta a terhesség alatt a hypothalamicus szabályozás zavarával hozható összefüggésbe, míg a fehérjeszegény étrend a hasnyálmirigy génexpresszióját érinti, hosszú távú metabolikus problémákat okozva az utódokban [18]. Az anya táplálkozása meghatározó az utódok epigenetikai profiljára, befolyásolva az idegrendszer fejlődését és kognitív képességeit [40].

A közelmúltban összefüggést mutattak ki az anyai, illetve apai elhízás, az epigenetikai faktorok mintázatának változása és különféle rendellenességek között, beleértve metabolikus betegségeket, daganatokat és neuropathiákat. Az anyai táplálkozás befolyásolja a magzat epigenetikai mintázatát. Az alultápláltság és a lepényi elégtelenség csökkenti az *IGF1* és *IGF2* gének aktivitását, ami egyedfejlődési anomáliákhoz vezethet [41]. A terhességi hyperglykaemia szintén epigenetikai változásokat idézhet elő.

Az anyai elhízás növeli az utód későbbi elhízásának és neuropszichiátriai betegségeinek kockázatát. A túltápláltság epigenetikai hatásai fokozhatják a daganatok iránti hajlamot. A túlzott zsírfogyasztás gyulladásoz folyamatokat indít el, ami korai életszakaszban befolyásolja a zsírsanyagcserét, akár szkizofréniával vagy anyagcserezavarokkal is összefüggésbe hozható. Ha az anyai elhízás fehérjehiánnyal társul, az súlyos epigenetikai szabályozási zavarokat okozhat [42].

A terhességi cukorbetegség a magzati zsírsejtek differenciációjára is hatással van, elősegítve az elhízást. Az

elhízott apák spermium-DNS-einek emelkedett fragmentációja (>20–25%) szintén jelentős epigenetikai változásokat okozhat. Az apa túlsúlya és az utód táplálékfelvételt szabályozó génjeinek metilációs állapota szoros kapcsolatban áll egymással, továbbá az ilyen egyének utódaiban az lncRNS kóros epigenetikai interakciói szerepet játszhatnak a lipid-, glükóz- és koleszterin-anyagcsere diszregulációjában. Az alacsony szénhidrátbevitel a terhesség korai szakaszában epigenetikai módosulásokkal jár, amelyek fokozzák az utódok növekedését és elhízásának esélyét. A gyenge minőségű étrend gyulladást okozó anyagokat tartalmaz, amelyek növelhetik a testzsír felhalmozódását [43].

Állatkísérletek igazolták, hogy az anyai elhízás fokozza a zsírsav- és glükóztranszporterek expresszióját, elősegítve a testzsírtömeg növekedését. A postnatalis gyors növekedés kompenzálhatja a korai fejlődésbeli korlátozásokat, de ez később szintén növeli az elhízás kockázatát.

Anyai diabetes mellitus

Az anyai hyperglykaemia, különösen a terhességi diabetes független kockázati tényező a gyermekkorai elhízás szempontjából, részben az anyai enterális mikrobiom átadásán keresztül [17]. A diabetes és a mikrobiom kapcsolatát vizsgálva kimutatták, hogy diabeteses anya mikrobiomjának transzplantációja csíramentes állatokban hyperglykaemiát, gyulladást és inzulinrezisztenciát idéz elő [44]. A bélmikrobiom epigenetikai szerepet játszik a diabetesre való hajlamban, és biomarkerként szolgálhat a terhességi diabetes korai felismerésében.

A terhességi diabetes kezelésére használt metformin és protonpumpagátlók károsíthatják az anyai mikrobiomot, epigenetikai eltéréseket okozva a magzatban. Emellett a metformin beágyazódási zavarokat idézhet elő az invazív trophoblastsejtek osztódásának gátlásával. Az egészséges táplálkozás elősegíti az anya és a bélmikrobiom közötti szimbiózist, ami kedvező anyagcserehatásokat eredményez. A magzati bélrendszer kolonizációja már praenatalisan elkezdődik, majd a születés és a szoptatás során alakul tovább, epigenetikai hatásokkal az utódokra [45].

A 2-es típusú diabeteses betegekben kimutatott metilációs mintázatok, például a *MAPK4* gén hipometilációja, összefüggésbe hozhatók az utódok nagyobb testsúlyával, hypoglykaemiájával és inzulinrezisztenciájával. Zsírdús étrendet fogyasztó anyák utódaiban fokozott LPL- és leptin-génexpressziót, hyperinsulinaemiát és hyperglykaemiát figyeltek meg. A terhességi diabetes növeli az utódok rövid (fokozott testzsír, macrosomia) és hosszú távú (elhízás, metabolikus szindróma, diabetes mellitus, figyelemzavarok, depresszió) szövődményeit az epigenetikai programozás megváltoztatásával. A terhességi diabetes globális DNS-hipermetilációt és miRNS-expresszió-változásokat idéz elő. Az ezek által szabályozott endotheldiszfunkció nem függő, mivel a női utódok érzékenyebbek a terhességi cukorbetegség anyagcserehatásaira [46].

Endokrin diszruptorok és ételszennyező anyagok

Az endokrin diszruptorok (például PCB, BPA, ftalátok) utánozzák az endogén hormonokat, reprodukciós zavarokat okozva. Az intrauterin expozíció hosszú távú epigenetikai átprogramozást idéz elő. A ftalátok csökkentik az aldosteron és a tesztoszteron szintjét hím utódokban, míg nőstényekben az ösztadiolszintet. Praenatalis expozíciójuk növeli az allergiás légúti betegségek kockázatát a globális DNS-metiláció fokozásával, ami a Th2-sejtdifferenciálódás géneinek downregulációját idézi elő [10].

Az intrauterin diszruptorok globális DNS-metilációt és génspecifikus CpG-metilációt okoznak. A PCB az androgénreceptorokhoz kötődve módosítja a hiszton demetiláz enzimek aktivitását. Egyéb diszruptorok befolyásolják a DNMT és TET enzimek aktivitását, vagy a metil-donor-anyagcseréhez kapcsolódva változtatják meg a DNS-metilációhoz szükséges metil-donorok szintézisét. A BPA hatására romlik az utódok stresszválasza, növelve az emlőrák kockázatát. A mikroműanyagok gyulladást, sejthalált, bélgyulladást, cardiovascularis betegségeket és korai mortalitást okozhatnak, veszélyeztetve a várandósokat és a csecsemőket is [47].

Az emulgeálószer (lecitin, xantángumi stb.) lebontják a bélrendszert védő nyálkaréteget, áteresztőbél-szindrómát és gyulladást okozva. Ezeknek az anyagoknak a kóros epigenetikai hatásai fokozhatják az irritábilisbél-szindróma, a Crohn-betegség, a vastagbélgyulladás és a vastagbél-carcinoma kockázatát [48]. Az emulgeálószer főként ultrafeldolgozott élelmiszerekben található meg, anyai fogyasztásuk epigenetikai hatással bír az utódokra [48].

A tápanyagok, a stressz és az endokrin diszruptorok mellett a gyógyszerek, az alkohol és a nikotin is globális génexpressziós változásokat idéz elő, hormonális egyensúlyhiányt és kóros embrionális fejlődést okozva.

A metil-donorok és kofaktoraik hatásai a magzati epigenetikai folyamatokra

A korai preembrionális, embrionális és magzati tápanyagfelvétel különböző mechanizmusokon keresztül befolyásolhatja az epigenomot. Az epigenetikai változásokban kulcsszerepet játszanak a metiltranszferáz aktivitású enzimek, valamint a metil-donor mikrotápanyagok (kolin, metionin, folát, B₆-, B₁₂-vitaminok, betain, cink, szelén stb.), amelyek hatása az egyedfejlődés első 1000 napjában jelentős mértékben az anyai táplálkozástól függ [49]. Az anyai étrend befolyásolhatja az utód DNS-metilációját, hosszú távú hatásokat gyakorolva az egészségre.

Az anyai mikrobiom összetétele szintén meghatározó az epigenetikai programozásban, mivel befolyásolja a magzati mikrobiom kolonizációját és az agy-mikrobiom-bél tengely működését. Kóros folyamatok esetén megnövekszik a betegségekre, különösen a karcinogene-

zisre való hajlam. A metionin, a folát és a B₆-, B₁₂-vitaminok szerepet játszanak a DNS-metilációban az S-adenozil-metionin szintézise által [15].

A folsav mint C1-metil-donor elősegíti a gyors sejtnövekedést és proliferációt az egyedfejlődés korai szakaszában, de perinatalis túlادagolása növelheti a zihálás kockázatát. Hiánya fokozza a gyulladásos faktorok (monocita kemoattraktáns fehérje-1, TNF α , IL6, IL1 β) expresszióját, növelve a terhességi komplikációk kockázatát (például praeeclampsia, vetélés, koraszülés) [50]. Egyéb metil-donorok, mint a kolin, szintén hatással lehetnek az utód epigenetikai mintázataira.

A kolin az intrauterin DNS-metiláció szabályozásával hosszú távú pozitív hatást gyakorol a magzat fejlődésére. A B-vitaminok és polifenolok módosíthatják a metilációs enzimek aktivitását. A B₁₂-vitamin kulcsfontosságú a DNS stabilitásában és metilációjában; hiánya globális hipometilációhoz vezethet [51].

A praenatalis éhezés és az energia-háztartás szabályozásában részt vevő *PIM3* és *TXNIP* gének metilációja összefüggést mutat a felnőttkori BMI és szérumszint-trigliceridszint változásaival. Állatkísérletek igazolták, hogy fehérjeszegény diétán tartott vemhes egyedek utódaiban ritkább a *PPAR* gén metilációja, de folsavpótlással ez a változás megelőzhető. Emellett az anyai testmozgás is kedvező epigenetikai hatással lehet az intrauterin magzat fejlődésére. Ismert, hogy a méhlepény endokrin szervként is működik, funkcionális D-vitamin-rendszerrel rendelkezik, amely a D-vitamin receptorainak közreműködésével magát a vitamint is át tudja alakítani [32]. Összefüggést találtak a D-vitamin-hiány és a praeeclampsia tüneteinek gyakoribb előfordulása között. A kórképben szenvedő várandósok placentamintáiban a vitamin-receptor- és a retinoidreceptor-gének megnövekedett DNS-metilációját figyelték meg, ami együtt járt a retinoid fehérje alacsonyabb szintű kifejeződésével. Az újabb állatkísérleti adatok a túlzott mértékű D-vitamin-adagolás kedvezőtlen hatását tárták fel a petesejtek és az embrió fejlődésére, viszont az implantációs arány nem csökkent. A kedvezőtlen epigenetikai hatás azzal magyarázható, hogy a vitamin negatív hatással van az embriók progeszteronreceptor-expressziójára, valamint az embriók PIBF-termelésének károsodásához vezet [52]. Az élelmiszerekben hasznos epigenetikai hatású tápanyagok közé tartoznak még olyan bioaktív komponensek, mint a petrezselyemben levő apigenin, a brokkoliban, a karfiolban, a kelbimbóban, a káposztában jelen lévő nátrium-p-nitro-fenolát (SPN) és izotiocianát, a rozmarying fűszernövényben lévő rozmarinsav.

Epigenetikai szempontból fontos, hogy a hosszú láncú, többszörösen telítetlen zsírsavak foszfolipidekben gazdagok, amelyek fő metilcsoport-akceptorként viselkednek a metil-donor (C1)-anyagcsere útvonalában, így természetesen szerepük van a metilációs reakciókban. Ha tehát terhesség alatt nem megfelelő a várandós omega-3-zsírsav-bevitele, az aberráns DNS-metilációs mintázattal párosul, ami kórosan befolyásolja olyan releváns

génexpresszióját, mint az angiogénfaktor-gének. Ez a placentában vascularis szabályozási zavart és így rendellenes placentációt okozhat, ami káros a magzati programozásra, és hosszabb távon jelentősen megnövelheti a szív- és érrendszeri betegségek kialakulásának esélyét az utódokban. A várandós táplálkozása során a linolénsav, a dokozahexaénsav és az eikozapentaénsav étrend-kiegészítők megfelelő mennyiségű bevétele jelentős védőhatást fejt ki a magzati anyagcserére. Jelentős epigenetikai változást idéznek elő a leptingén promóter régiójában, ami a hisztonmódosulások, a DNS-metilációt katalizáló enzimek gátlása vagy a szubsztátok csökkent elérhetősége miatt alakul ki [53].

Állatkísérletekben a vemhes nősténynek adott kiegészítő halolajbevitel több generációra átöröközhető csökkent globális DNS-metilációt, szérumlipid-koncentrációt, valamint az inzulin stimulálta glükózfelvétel növekedését és inzulinérzékenységet idézett elő [34].

Anyai stressz

A központi idegrendszer rendkívül érzékeny a környezeti hatásokra és az epigenetikai kód megváltozásán keresztül különböző kórképek alakulhatnak ki [19]. A prae-natalis stresszhatások (például anyai krónikus stressz, mobiltelefon-sugárzás, depresszió, bántalmazás) és a csecsemők kognitív károsodása között közvetlen kapcsolatot találtak. A várandósra ható stressz génexpressziós és epigenetikai változásokat idéz elő, beleértve a DNS-metilációt és a hisztonacetilációt [54]. A terhesség alatti stressz és magas glükokortikoidszint károsítja az utódok stresszhormonreceptorait és a hypothalamus–hypophysis–mellékvese tengely visszacsatolását, így az IRDS-profilaxis alkalmazása körültekintést igényel. Az anyai stressz az amygdalára hatva növeli a szorongásos és depressziós viselkedési eltérések kockázatát.

A magzati agyban a kortikotropinfelszabadító hormon (CRH) és a kortizol túlzott expozíciója személyiségváltozásokhoz és depresszióhoz való hajlamhoz vezethet. Egy új tanulmány szerint a várandósok gyakori mobiltelefon-használata okozta sugárzás megzavarhatja a circadián ritmust, hozzájárulva alvászavarhoz, a stresszhez és a neuroticizmushoz, amelyek epigenetikai hatásokat idézhetnek elő az utódokban. Már intrauterin szinten endokrin és metabolikus zavarokat, valamint krónikus alacsony szintű gyulladást indukálhat. Az RF-EMF-sugárzás szinergista hatást fejthet ki a dohányzással és a cukorbetegséggel [55].

Következtetés

Az epigenetikai tényezők nagyban befolyásolják a fetomaternalis komplex, a fejlődő embrió és a világra jött magzat sejtjeinek működését. E tényezők bemutatása során kitértünk változatos környezeti hatásokra, kémiai fizikai és életmódbeli tényezőkre, a táplálkozás szerepére. E faktorok bemutatása segítséget nyújthat a sikeres

meddőségi kezeléshez, a még teljesebb várandósgondozáshoz, illetve az ezek során fellépő zavarok helyes kezeléséhez.

Anyagi támogatás: A. T. kutatásait a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal K132695-ös számú pályázata támogatja.

Szerzői munkamegosztás: A kéziratot F. V., K. L., K. A., L. K., V. Gy. és A. T. írta. A kész szöveget senior autor-ként A. T. véleményezte, és javításokat javasolt. A közlemény végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki Gyergyák Edina könyvtárosnak (Észak-pesti Centrumkórház – Honvédkórház) lelkiismeretes támogatásért.

Irodalom

- [1] Greenberg MV, Bourc'his D. The diverse roles of DNA methylation in mammalian development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019; 20: 590–607.
- [2] Métivier R, Gallais R, Tifföche C, et al. Cyclical DNA methylation of a transcriptionally active promoter. *Nature* 2008; 452: 45–50.
- [3] Aranyi T, Stockholm D, Yao R, et al. Systemic epigenetic response to recombinant lentiviral vectors independent of proviral integration. *Epigenetics Chromatin* 2016; 9: 29.
- [4] Arányi T, Páldi A. The constant variation: DNA methylation changes during preimplantation development. *FEBS Lett.* 2006; 580: 6521–6526.
- [5] Caldwell BA, Bartolomei MS. DNA methylation reprogramming of genomic imprints in the mammalian germline: a TET-centric view. *Andrology* 2023; 11: 884–890.
- [6] Arányi T, Kerjeán A, Tóth S, et al. Paradoxical methylation of the tyrosine hydroxylase gene in mouse preimplantation embryos. *Genomics* 2002; 80: 558–563.
- [7] Ramsahoye BH, Biniszkievicz D, Lyko F, et al. Non-CpG methylation is prevalent in embryonic stem cells and may be mediated by DNA methyltransferase 3a. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 5237–5242.
- [8] Guo JU, Su Y, Shin JH, et al. Distribution, recognition and regulation of non-CpG methylation in the adult mammalian brain. *Nat Neurosci.* 2014; 17: 215–222.
- [9] Chen J, Ye H. Expanding horizons: genetic code expansion technology in the study of PTM functions. *Bioorg Med Chem.* 2025; 118: 118049.
- [10] Barker DJ. Developmental origins of adult health and disease. *J Epidemiol Commun Health* 2004; 58: 114–115.
- [11] Galvan-Martinez DH, Bosquez-Mendoza VM, Ruiz-Noa Y, et al. Nutritional, pharmacological, and environmental programming of NAFLD in early life. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2023; 324: G99–G114.
- [12] Chang R, Mei H, Zhang Y, et al. Early childhood body mass index trajectory and overweight/obesity risk differed by maternal weight status. *Eur J Clin Nutr.* 2022; 76: 450–455.
- [13] Di Berardino C, Peserico A, Capacchietti G, et al. High-fat diet and female fertility across lifespan: a comparative lesson from mammal models. *Nutrients* 2022; 14: 4341.

- [14] Le HS. Impact of maternal diet on the epigenome during in utero life and the developmental programming of diseases in childhood and adulthood. *Nutrients* 2015; 7: 9492–9507.
- [15] Mahmoud AM, Ali MM. Methyl donor micronutrients that modify DNA methylation and cancer outcome. *Nutrients* 2019; 11: 608.
- [16] Fülöp V, Lakatos K, Végh G, et al. Endometriosis and microbiome. [Az endometriosis és a mikrobiom.] *Orv Hetil.* 2024; 165: 3–13. [Hungarian]
- [17] Lacagnina S. The developmental origins of health and disease (DOHaD). *Am J Lifestyle Med.* 2019; 14: 47–50.
- [18] Sosa-Larios TC, Ortega-Márquez AL, Rodríguez-Aguilera JR, et al. A low-protein maternal diet during gestation affects the expression of key pancreatic β -cell genes and the methylation status of the regulatory region of the *MafA* gene in the offspring of Wistar rats. *Front Vet Sci.* 2023; 10: 1138564.
- [19] Mulligan CJ, Quinn EB, Hamadmad D, et al. Epigenetic signatures of intergenerational exposure to violence in three generations of Syrian refugees. *Sci Rep.* 2025; 15: 5945.
- [20] Pardo F, Subiabre M, Fuentes G, et al. Altered foetoplacental vascular endothelial signalling to insulin in diabetes. *Mol Aspects Med.* 2019; 66: 40–48.
- [21] Ornoy A, Becker M, Weinstein-Fudim L, et al. S-Adenosine methionine (SAME) and valproic acid (VPA) as epigenetic modulators: special emphasis on their interactions affecting nervous tissue during pregnancy. *Int J Mol Sci.* 2020; 21: 3721.
- [22] Oswald J, Engemann S, Lane N, et al. Active demethylation of the paternal genome in the mouse zygote. *Curr Biol.* 2000; 10: 475–478.
- [23] Anvar Z, Chakchouk I, Demond H, et al. DNA Methylation dynamics in the female germline and maternal-effect mutations that disrupt genomic imprinting. *Genes (Basel)* 2021; 12: 1214.
- [24] Tóth DM, Szeri F, Ashaber M, et al. Tissue-specific roles of de novo DNA methyltransferases. *Epigenetics Chromatin* 2025; 18: 5.
- [25] Greeson KW, Crow KM, Edenfield RC, et al. Inheritance of paternal lifestyles and exposures through sperm DNA methylation. *Nat Rev Urol.* 2023; 20: 356–370.
- [26] Osman E, Franasia J, Scott R. Oocyte and embryo manipulation and epigenetics. *Semin Reprod Med.* 2018; 36: e1–e9.
- [27] Zhang JJ, Liu X, Chen L. Advanced maternal age alters expression of maternal effect genes that are essential for human oocyte quality. *Aging* 2020; 12: 3950–3961.
- [28] Xia W, Xu J, Yu G, et al. Resetting histone modifications during human parental-to-zygotic transition. *Science* 2019; 365: 353–360.
- [29] Wu G, Bazer FW, Cudd TA, et al. Maternal nutrition and fetal development. *J Nutr.* 2004; 134: 2169–2172.
- [30] Ahmadi H, Aghebat-Maleki L, Rashidiani S, et al. Long-term effects of ART on the health of the offspring. *Int J Mol Sci.* 2023; 24: 13564.
- [31] Munro SK, Farquhar CM, Mitchell MD, et al. Epigenetic regulation of endometrium during the menstrual cycle. *Mol Hum Reprod.* 2010; 16: 297–310.
- [32] Avila E, Díaz L, Barrera D, et al. Regulation of vitamin D hydroxylases gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and cyclic AMP in cultured human syncytiotrophoblasts. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007; 103: 90–96.
- [33] Pállinger É, Nagy B, Király A, et al. Immune cell functionality during pregnancy. [Terhesség az immunsejtek szemszögéből.] *Orv Hetil.* 2023; 164: 2006–2015. [Hungarian]
- [34] Hirabara SM, Follador A, Fiamoncini J, et al. Fish oil supplementation for two generations increases insulin sensitivity in rats. *J Nutr Biochem.* 2013; 24: 1136–1145.
- [35] Tau GZ, Peterson BS. Normal development of brain circuits. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 147–168.
- [36] Howerton CL, Bale TL. Targeted placental deletion of OGT recapitulates the prenatal stress phenotype including hypothalamic mitochondrial dysfunction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111: 9639–9644.
- [37] Rosenfeld CS. The placenta-brain-axis. *J Neurosci Res.* 2021; 99: 271–283.
- [38] Waterland RA, Jirtle RL. Early nutrition, epigenetic changes at transposons and imprinted genes, and enhanced susceptibility to adult chronic diseases. *Nutrition* 2004; 20: 63–68.
- [39] Payen C, Guillot A, Paillat L, et al. Pathophysiological adaptations of resistance arteries in rat offspring exposed in utero to maternal obesity is associated with sex-specific epigenetic alterations. *Int J Obes.* 2021; 45: 1074–1085.
- [40] Croveto F, Nakaki A, Arranz A, et al. Effect of a mediterranean diet or mindfulness-based stress reduction during pregnancy on child neurodevelopment. A prespecified analysis of the IMPACT BCN randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2023; 6: e2330255.
- [41] Anderson CM, Ralph JL, Johnson L, et al. First trimester vitamin D status and placental epigenomics in preeclampsia among Northern Plains primiparas. *Life Sci.* 2015; 129: 10–15.
- [42] Hjort L, Martino D, Grunnet LG, et al. Gestational diabetes and maternal obesity are associated with epigenome-wide methylation changes in children. *JCI Insight* 2018; 3: e122572.
- [43] Ando C, Ma S, Miyoshi M, et al. Postnatal nutrition environment reprograms renal DNA methylation patterns in offspring of maternal protein-restricted stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Front Nutr.* 2023; 10: e1134955.
- [44] Liu Y, Qin S, Feng Y, et al. Perturbations of gut microbiota in gestational diabetes mellitus patients induce hyperglycemia in germ-free mice. *J Dev Orig Health Dis.* 2020; 11: 580–588.
- [45] Walker RW, Clemente JC, Peter I, et al. The prenatal gut microbiome: Are we colonized with bacteria in utero? *Pediatr Obes.* 2017; 12(Suppl 1): 3–17.
- [46] Strutz J, Cvitic S, Hackl H, et al. Gestational diabetes alters microRNA signatures in human fetoplacental endothelial cells depending on fetal sex. *Clin Sci (Lond).* 2018; 132: 2437–2449.
- [47] Sartain CV, Hunt PA. An old culprit but a new story: bisphenol A and “NextGen” bisphenols. *Fertil Steril.* 2016; 106: 820–826.
- [48] Whelan K, Bancel AS, Lindsay JO, et al. Ultra-processed foods and food additives in gut health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2024; 21: 406–427.
- [49] Vanhees K, Vonghöggen IG, van Schooten FJ, et al. You are what you eat, and so are your children: the impact of micronutrients on the epigenetic programming of offspring. *Cell Mol Life Sci.* 2014; 71: 271–285.
- [50] McCarty MF, Barroso-Aranda J, Contreras F. High-dose folate and dietary purines promote scavenging of peroxynitrite-derived radicals – clinical potential in inflammatory disorders. *Med Hypotheses* 2009; 73: 824–834.
- [51] Fenech M. The role of folic acid and vitamin B₁₂ in genomic stability of human cells. *Mutat Res.* 2001; 475: 57–67.
- [52] Bognár Z, Csabai-Tanics TJ, Görgy É, et al. The effect of calcitriol on the development and implantation capacity of embryos from hyper-stimulated mice. *Front Immunol.* 2023; 14: 1200704.
- [53] Shen W, Wang C, Xia L, et al. Epigenetic modification of the leptin promoter in diet-induced obese mice and the effects of N-3 polyunsaturated fatty acids. *Sci Rep.* 2014; 4: 5282.
- [54] Homer H, Rice GE, Salomon C. Review: Embryo- and endometrium-derived exosomes and their potential role in assisted reproductive treatments – liquid biopsies for endometrial receptivity. *Placenta* 2017; 54: 89–94.
- [55] Zhang Y, Ye Z, Zhang Y, et al. Regular mobile phone use and incident cardiovascular diseases: mediating effects of sleep patterns, psychological distress, and neuroticism. *Can J Cardiol.* 2024; 40: 2156–2165.

(Lakatos Kornél dr.,
Győr, Vasvári P. u. 2–4. 9024
e-mail: kornel.lakatos88@gmail.com)