

CSABA GYÖRGY  
Teratológia – 2016

# Korszerűen a kóros fejlődésről

Az ember kialakulása a megtermékenyített petesejtéből, a zigótából genetikai program szerint történik, ami az anyai és apai gének együttműködésén alapul. Amennyiben a genetikai program hibátlan, elvileg egészséges újszülött jön a világra. Az ivarsejtek azonban hozhatnak magukkal hibákat is, melyek az egyedfejlődés alatt kifejthetik hatásukat, de érhetik károsodások a géneket a fejlődés alatt is. Ezen túl, nem genetikai (például sugár, mechanikai) eredetű károsodások is befolyásolhatják a fejlődő szerveket és szervrendszereket, amelyek szintén alaki (morfológiai) változásokként jelennek meg. Az első esetben a rendellenesség örökletes, a másik két esetben viszont szerzett, de amennyiben alaki változások okoz, akkor már a születéskor észrevehető. Ezért a múlt század közepéig fejlődési rendellenességnek csak azt tartották, ami külsejében torz volt [1]. Az ilyen elváltozásokkal foglalkozó tudomány a *teratológia* (teratos görögül szörny). Nem véletlen, hogy ekkoriban az anyák első kérdése a szülés után az volt, hogy az újszülöttnak megvan-e mindene, és ha igen, az normális-e?

A korai embrionális periódusban a zigóták mintegy 70%-a elhal, a megmaradó 30%-ból lesz magzat, és ezek 3–4%-a általában kórosan fejlődött. Ahogy a méhen belüli diagnosztika fejlődött, elsősorban az ultrahang alkalmazásával, úgy lettek egyre kíváncsibbakra a kismamák magzatukra, mert már jóval korábban felfedezhetővé váltak a nagyobb embrionális, illetve magzati rendellenességek, mint azelőtt. Ez egyidejűleg megteremtette, ha azok gyógyítását csak ritkán is, hogy korai időszakban eltávolítsák őket. Emellett minél több teratogén faktort ismertek fel, annál inkább el tudták ezeket kerülni, tehát a morfológiai rendellenességgel született békák száma jelentősen csökkent.

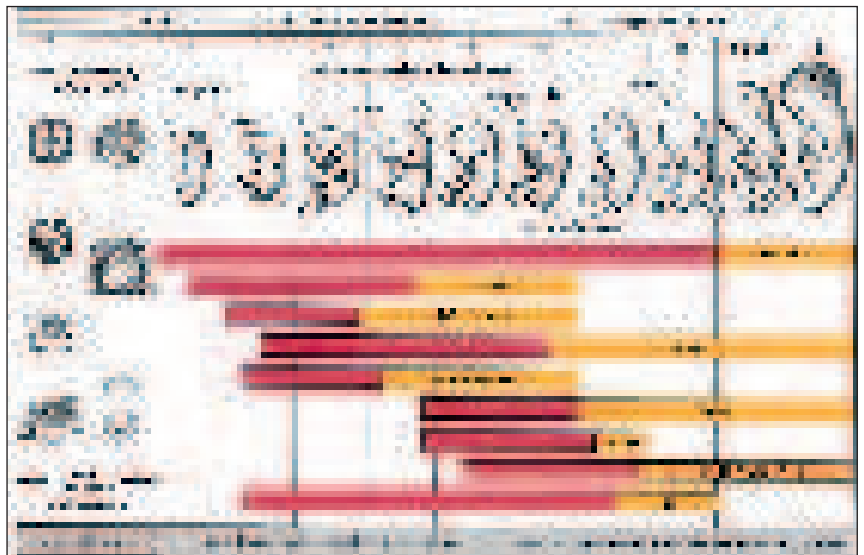
## Funkcionális teratogénitás

A múlt század hetvenes éveiben ismerték fel, hogy nemcsak alaki, hanem működéssel kapcsolatos (funkcionális) teratogénitás is létezik [2]. Ez azt jelenti, hogy az újszülött teljesen egészséges-

nek látszik, mégis magában hordoz olyan elváltozásokat, amelyek már születéskor, vagy később funkcionális károsodásban nyilvánulnak meg. Okozói szintén az egyedfejlődés alatt hatnak, de ennek inkább későbbi szakaszában, és nem azonosak azokkal a teratogénnel, melyek a morfológiai elváltozásokért felelősek. Így a teratogén fogalom kettévált: vannak a klasszikus *morfológiai teratogének* és a *funkcionális teratogének*. Mivel egyre

egyedfejlődés alatti károsodásra visszavezetni.

A morfológiai rendellenességek rendszerint az embrionális periódusban, tehát a terhesség első három hónapjában keletkeznek, mert a szervek telepei ekkor alakulnak ki. Egy 70 000 esetet feldolgozó vizsgálatból derült ki, hogy ezek jelentős része multifaktoriális, közel 30%-a genetikai (monogénes, kromoszómális) eredetű, míg 43%-ának oka ismeret-



1. ábra. Az embrió (1–3 hónap) és a magzat (4–9 hónap) érzékenysége teratogén faktorokra. A korai időszakban dominál a morfológiai, míg később a funkcionális teratogénitás

több funkcionális teratogént ismernek fel, egyesek hajlamosak feltételezni, hogy a felnőttkori betegségek igen jelentős részének ezek az okozói, vagy legalábbis ezek teremtik meg az alapokat, amin ezek a betegségek, illetve jelenségek fellépnek [3,4]. Ez természetesen nem vonatkozik a fertőző betegségekre (például kanyaróra vagy influenzára), de az anyagcserebetegségekre (például 2-es típusú diabéteszre, elhízásra) igen. Emellett kiváltói lehetnek tanulási és memória, valamint magatartási zavaroknak, esetleg pszichés, valamint keringési betegségeknek. Bizonyos immunitási és allergiás betegségek is keletkezhetnek funkcionális teratogén alapon, és egyre több betegséget tudnak

len. Ismert teratogén tényezők (például rubeola vagy gyógyszerek) mindössze 4%-ot okoznak, de egyes anyai betegségek (például diabétesz) jelentősen megnövelik a morfológiai rendellenességek (szív és gerinc) kockázatát. Minél előrehaladottabb a terhesség, annál kisebb a valószínűsége és a súlyossága az alaki rendellenességnek (1–3. ábra). Ez nem mondható el a funkcionális rendellenességekről, melyek kialakulása egy fejlettebb struktúrához kapcsolódik, a funkcionális teratogének tehát kifejezettebben hatnak a terhesség második felében. Ez azt jelenti, szemben korábbi elképzeléseinkkel, hogy a kóros fejlődés veszélye nem szűnik meg a terhesség előrehaladtával,

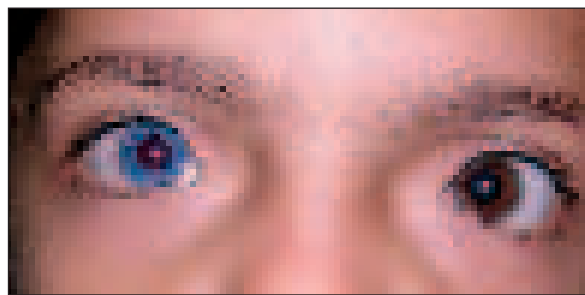
csak a morfológiaiaké, míg a funkcionális teratogenitás veszélye fennáll. Ennek hatása azonban nem a születéskor, hanem később, akár az egész élet folyamán megmutatkozhat. Ezek a megfigyelések alapjaiban döntenek meg azt a tévhitet, hogy a terhesség késői időszakában már kóros fejlődéstől nem kell tartani, és nem kell kerülni bizonyos faktorokat. Mindez természetesen felveti azt a kérdést is, hogy mikor van az a pont, amikor a kóros fejlődés lehetősége lezárul.

Az egyedfejlődés alatt az egyes szervrendszerek kialakulása nem egyidőben történik. Amikor egyes szervtelepek kifejlődése már lezajlott, vagy a fejlődés túl van a csúcson, más szervek éppen csak fejlődésük elején tartanak és a születésig be sem fejezik azt. A központi idegrendszer és az érzékszervek fejlődése jóval a születés után tetőzik, hasonló a helyzet az ivari apparátus, illetve az immunrendszer kialakulásakor is. Ráadásul vannak olyan rendszereink, melyekben a sejtek fejlődése folyamatos, az egész élet alatt tart, mint ahogy ez történik a véresejtképzés esetében. Ezen túlmenően, a szervezetben vannak potenciáikat megtartott úgynevezett őssejtek is, melyekből minden lehet, az egész szervezetet kivéve. Ezek a sejtek funkcionális teratogénekre való érzékenységüket megtartották, tehát bármikor hajlamosak lehetnek kóros átalakulásra. Mégis vannak bizonyos pontok, melyek határt szabnak az idegen behatásoknak, vagy éppen ellenkezőleg, megkövetelik azok fellépését. Ezek közül a legfontosabbnak maga a születés látszik.

### A perinatális hormonális imprinting

A magzat születésekor kikerül védett környezetéből, az anyaméhből, ugyanakkor megszabadul (függetlenné válik) az anyai szabályozó (hormonális) hatásoktól. Ez egyidejűleg azt is jelenti, hogy ki van téve a környezet behatásainak, ki kell alakítania az ezek ellen való védekezését, miközben beállítódik a saját hormonális szabályozása. Az endokrin rendszer hormonjai (jelei) és receptorai (jelfogói) egymáshoz kell, hogy idomuljanak, mert az élet teljességében való kiegyensúlyozott együttműködésük alapvető fontosságú. Ez a perinatális hormonális imprinting időszaka, mely életre szólóan határozza meg a humorális szabályozást. A receptorokra ekkor kezdenek hatni a hormonok (bevésődés=imprinting) és tartósan ennek megfelelően állítódnak be [5,6]. A problémát az okozza, hogy a receptorok ebben az időszakban becsaphatók, és ez életre szóló károsodásukat válthatja ki. Ugyancsak ez történik, ha nincs imprinting.

A hormonok vagy a sejtek felszínén lévő, vagy a sejt belsejében lévő receptorokon hatnak. Az előbbi hormonok aminosav vagy fehérje típusúak, az



2. ábra. Egy ritka és nem zavaró morfológiai rendellenesség: két színű szemek

utóbbiak szteroidok. Kivételt képeznek a pajzsmirigy hormonjai: a tiroxin és a trijód-tironin, melyek aminosav-származék létükre sejten belül kapcsolódnak receptorhoz. A hormonok között vannak olyanok, melyek családokat alkotnak, ilyenek a szteroidok, vagy az agyalapi mirigy hormonjai. Ha ezek közül a születés körüli (perinatális) periódusban valamelyik túlsúlyba kerül, idegen receptorhoz kapcsolódhat, például a nemmi apparátust befolyásoló gonadotropin a pajzsmirigy serkentő hormon receptorához, ami hibás imprintinget hoz létre, életre szóló hatással. Ugyanígy, a szteroid receptorcsalád egyik tagjához hibásan kapcsolódó idegen szteroid hormon vagy pajzsmirigy hormon életre szólóan csökkentheti a receptor-hormon kötést. Ez funkcionális változást hoz létre, ami a sejt válasz-készségének eltérő voltában, azaz a sejt (szerv) eltérő működésében nyilvánul meg. A genetikai program azonban oda hat, hogy az említett túlsúly ne jöjjön létre. A körülmények azonban korunkban ritkán normálisak.

A receptorokhoz nemcsak a rokon hormonok kapcsolódhatnak, hanem a szervezetbe a beállítódási kapun bejutó hormonszerű szintetikus molekulák is. A célhormonnal való találkozásra váró éretlen receptor ilyenkor még nem tud különbséget tenni a célhormon és a hormonszerű molekula között, így utóbbival is kapcsolódik, és létrejön a hibás imprinting. Ez életre szólóan megváltoztatja a receptor kötési képességét, ami funkcionális zavarokhoz vezet. Modern korunkban a fejlett országokban az újszülött környezetében idegen, hormonszerű molekulák tömege található a levegőben, az ivóvízben, a táplálékban, a legkülönbözőbb tárgyakban, és nem utolsósorban a gyógyszerekben. Az autók kipufogó gázaiban és a dohányfüstben jelenlévő benzpirén a szteroid receptorokhoz kapcsolódik, és megzavarja a szte-

roid hormonok (kortizon, ösztrogének, androgének) kötődését (imprintingjét). Hasonló hatású az ösztrogén receptorhoz kötődő bisfenol, amely gyakorlatilag minden műanyagból készült tárgyban jelen van (plasticizer), így azokban is, amelyekben a csecsemő tápláléka készül, vagy a cumiban, amit a szájában tart. A növényvédő szerekben jelenlévő vinklozolin az androgén receptorokhoz kapcsolódik, miközben nyomokban a megmosott növényeken/ben is megtalálható. A növények közül szteroidokban legdúsabb a szója, mely izoflavonokat (fitoszteroidokat), genisteint és daidzeint tartalmaz, melyek ugyancsak kötődnek a szteroid receptorokhoz, és olyan koncentrációban vannak jelen a szóját tartalmazó bébiéltelt fogyasztó csecsemő vérében, mintha napi 5 fogamzásgátló tablettát venne be. Az említett molekulák többsége korunkban elkerülhetetlen és hatásukkal számolnunk kell.

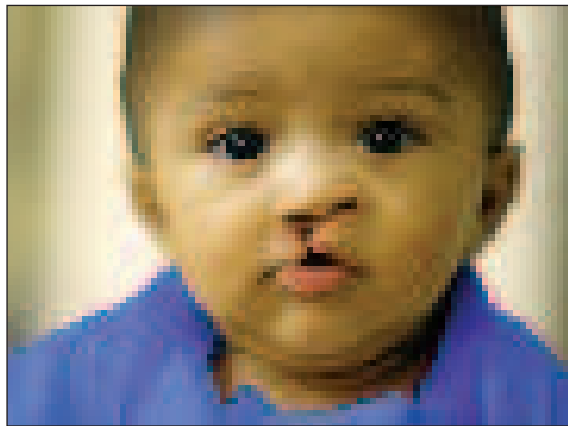
Talán az említetteknél is jelentősebb mértékben találkoznak a fejlődő receptorok hormonokkal és hormonszerű anyagokkal orvosi beavatkozások következményeként. A terhes nő szervezetének és a benne lévő magzat fejlődésének védelme ugyanis igényli a vitaminokkal való kellő ellátottságot, melyet rendszerint tablettás kezeléssel biztosítunk. A vitaminok között azonban vannak olyanok, melyeknek csak a neve vitamin, a valóságban a szteroid receptorcsalád egyes tagjaihoz kapcsolódnak, tehát hormonok. Ezek az A- és a D-vitamin, amelyeket, mint szintetikus molekulákat, a terhesség alatt szedhetnek a kismamákkal, így az a magzatba is bekerül. De van egy olyan hormon is, az oxitocin, melyet egyre növekvő mértékben használnak a szülés megindítására (van olyan fejlett ország, ahol a szülések több mint felében alkalmazzák) [7], ami szintén hibás imprintinget vált ki az oxitocin receptoron, egyelőre még csak állatkísérletekben felmért káros következményekkel [8]. Az anya szívproblémáira szedett digitális szintén nem közömbös a szteroid receptorok számára, és számos más, az anya kezelésében felhasznált szteroid jellegű gyógyszer sem.

### A hibás imprinting funkcionális teratogén

A korántsem teljes és vázlatos felsorolásból világosan látható, hogy a perinatális korban a magzat és a csecsemő tömén-

telen imprintáló, azaz hibás imprintinget kiváltani képes molekulával kerül kapcsolatba. A hibás imprinting tömeges fellépésével tehát számolnunk kell, a kérdés csak az, hogy ennek következményei mennyiben tekinthetők fejlődési rendellenességeknek [9].

Egyértelmű, hogy az imprinting a hormonreceptorok fejlődése alatt történik, ebből a szempontból vizsgálva a hibás imprinting eredménye fejlődési rendellenesség. Ha a fejlődési rendellenesség meghatározásánál a morfológiai rendellenességekből indulunk ki, akkor is megállapíthatjuk, hogy ott sincs meghatározva, mi az a mérték, aminek alapján fejlődési rendellenességről beszélhetünk. Nincsenek kétségeink, hogy egy gerinchasadék, vagy nyúlajak (4. ábra) ebbe a kategóriába tartozik, és még az is megmondható, hogy átlagosan mennyi fordul elő egy adott populációban. De mi a helyzet például a festékes anyajegyekkel? Gyakorlatilag nincs olyan ember, akin ne fordulnának elő, pedig ez egyértelműen a bőr fejlődésének rendellenessége, ami ha nem fajul el, nem okoz zavart (5. ábra). A hibás imprinting is besorolható ebbe a kategóriába: az esetek többségében mindaddig nem okoz problémát, amíg a



4. ábra. Az ajakhasadék (nyúlajak) nem ritka morfológiai rendellenesség. Sebészetiileg korrigálható

is fel kell adni, hogy a fejlődési rendellenességek csak a méhen belüli életben keletkeznek. Ez ugyanis csak a morfológiai rendellenességekre igaz, a funkcionális teratogenitásra és annak hibás imprinting formájára nem, sőt még az is lehet, hogy a morfológiaikra is csak részben igaz. A daganatképződés ugyanis lehet a morfológiai rendellenesség megjelenésének egy formája, mint azt az ősidők óta ismert vegyes daganat, a teratóma is mutatja. Márpedig a hibás hormonális imprinting késői következménye lehet daganatképződés is.

Mivel a hormonális imprinting a folyamatosan fejlődést felmutató szervekben (például a csontvelőben), vagy az összejtekéből történő differenciálódás alkalmával az egész élet folyamán megtörténhet, fejlődési rendellenesség értékű elváltozások

keletkezhetnek életünkben bármikor. Ilyenkor azonban rendszerint már nem fejlődési rendellenességről, hanem daganatról (leukémiáról stb.) beszélünk.

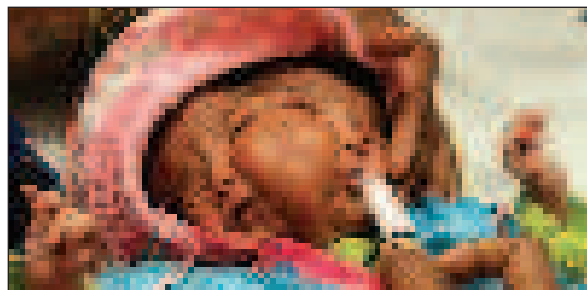
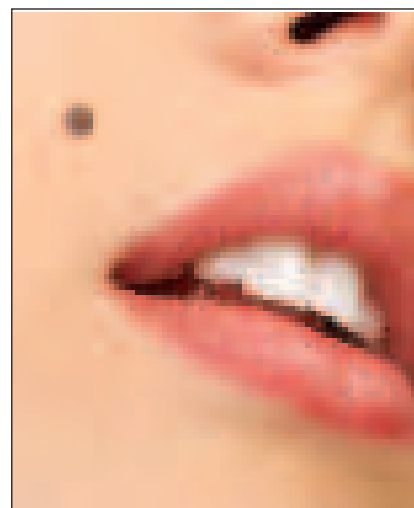
### Mit hoz a jövő?

Ha a fejlődési rendellenesség génhiba alapján lép fel, akkor két eset lehetséges: a hibás gén már a megtermékenyítéskor jelen volt, tehát öröklődött, vagy a méhen belüli fejlődés közben keletkezett mutáció. Az első esetben a génhiba az utódgenerációkra továbbadódik, a második esetben csak akkor, ha a mutáció az ivarsejtekben történt. A nem genetikai (teratogén faktorok által okozott vagy sérüléses) fejlődési hiba nem

adódik tovább. Az állatkísérletek eredményei szerint a hibás hormonális imprinting az utódgenerációkra átadódik [6, 9, 10], legalábbis a harmadik utódgenerációban hatása még megfigyelhető és az öröklődést emberi megfigyelések is alátámasztják. Ez felveti azt a súlyos problémát, hogy a hibás imprinting mint funkcionális teratogenitás nemcsak azért szaporodik, mert egyre több a mesterséges imprinter, hanem azért is, mert egymásra halmozódik, tehát a

következő generációkban már az öröklötten hibásan imprintáltakra rakodik rá az amúgy is növekvő számú imprinter hatása. Ez a súlyosabb következményeket nem tekintve azzal is járhat, hogy bizonyos gyógyszerek hatása és dózisa generációnként eltérővé válhat. Mint súlyosabb következmény léphet fel (vagy már fel is lépett) egyes populációk, vagy szinte az egész emberiség egyes paramétereinek megváltozása, például a fejlett országokban a női emlő fejlődésének és az első menstruáció időpontjának előre hozódása a szteroidok tömeges fogyasztása (szója!) miatt, vagy a nemi magatartásban bekövetkező változások fokozott mértékű megjelenése [11] stb. Ebben az esetben ezeket a jeleket már nem is tekintjük betegségnek, tudomásul vesszük, hogy a ma (holnap) embere ilyen, ez válik

5. ábra. Barna pötty az arcon (nevus pigmentosus), ez a legenyhébb, de leggyakoribb morfológiai fejlődési rendellenesség. Olyan, mint az egykor divatos erotikus szépségtapasz



3. ábra. Egy súlyos morfológiai rendellenesség: kislány két arccal. Indiában 2008-ban született, és azt hitték, hogy Durga istennő reinkarnációja, így imádták és áldásáért könyörögtek

szervezet olyan megterhelés alá nem kerül, amit nem lehet megoldani a normális receptor-hormon kapcsolat hiányában. A hibás hormonális imprinting tehát olyan fejlődési rendellenességet vált ki, amely rendszerint csak akkor fejeződik ki, ha egyéb faktorok (például hormonális változások a pubertásban és a klimaxban, vegyi tényezők, jelentős idegrendszeri vagy fizikai megterhelések stb.) is hozzájárulnak, előhívják vagy lehetővé teszik a megjelenését.

Már a funkcionális teratogenitás felismerésekor fel kellett adnunk azt a nézetet, hogy a fejlődési rendellenesség észrevehető a megszületés alkalmával. Ha a hibás imprintinget funkcionális teratogénnek tekintjük – és annak kell elismernünk –, akkor azt a nézetet



**6. ábra.** Ha az ipari termékeket funkcionális teratogenitás miatt kivonnák a piacról, az hatalmas mértékben csökkentené a profitot, tehát folyik a küzdelem a hatás lekicsinylésével is

tankönyvi adattá. Nem biztos azonban, hogy ez az ember ugyanolyan egészséges lesz és ugyanolyan lesz az ellenálló képessége, mint elődeinek.

A kóros fejlődés szemléletében tehát egyre inkább előtérbe kerül a funkcionális teratogenitás, ami szükségessé teszi a funkcionális teratogének, illetve imprinterek felismerését éppúgy, mint lehetőség szerinti elkerülését. Ez azonban nem olyan egyszerű, mert környezetünkben éppúgy, mint ételünkben, egyre több a mesterséges komponens. Ezeket sok mindenre vizsgálják, csak éppen funkcionális teratogenitásra nem, ami bizonyos mértékig érthető, figyelembe véve, hogy az hosszú idővel az expozíció után is és bármiben megmutatkozhat. Ehhez járul, hogy a vegyipar, beleértve a gyógyszeripart is, az eddig ismeretlen funkcionális teratogének és imprinterek özönét állítja elő, melyek alapján kényelmünket és gyógyulásunkat, azaz jólétünket szolgálják [12], tehát a tőlük való elhárítás nem várható, mint ahogy az eddig funkcionális teratogénekként felismertek többsége is használatban maradt (6. ábra). Ezért tudomásul kell vennünk, hogy a funkcionális teratogenitás szaporodásával ennek árát már fizetjük is, de a kései utódgenerációk még inkább megfizetik majd.

## Irodalom

- [1] Törő I., Csaba Gy.: Az ember normális és patológiai fejlődése. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1964.
- [2] Dörner G.: Environment- and gene-dependent human ontogenesis, sociogenesis and phylogenesis. *Neuroend Lett* 2004, 25, 164-168.
- [3] Newbold RR.: Developmental exposure to endocrine-disrupting chemicals programs for reproductive tract alterations and obesity later in life. *Am J Clin Nutr* 2011, 94, 1939S-1942S.
- [4] Vieau D.: Perinatal nutritional programming of health and metabolic adult disease. *World J Diabetes* 2011, 2, 133-136
- [5] 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.
- [6] Csaba G.: Hormonal imprinting: phylogeny, diseases and possible role in present-day human evolution. *Cell Biochem Funct* 2008, 26, 1-10.
- [7] Belghiti J, Culm B, Keyem G, Blondel B, Deneux-Tharoux C.: Oxytocin administration during labor. Results from the 2010 French National Perinatal Survey. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2013, 42, 662-670.
- [8] Carter CS.: Developmental consequences of oxytocin. *Physiol Behav* 2003, 79, 383-397.
- [9] Csaba G.: A fejlődési rendellenesség fogalmának ártérmezése: a hibás perinatális imprinting jelentősége. *Orv Hetil* 2015, 156, 1120-1127.
- [10] Tekes K, Gyenge, M, Hantos M, Csaba G.: Transgenerational hormonal imprinting caused by vitamin A and vitamin D treatment of newborn rats. Alterations in the biogenic amine contents of the adult brain. *Brain Dev* 2009, 31, 666-670.
- [11] Csaba G, Karabélyos C.: Effect of single neonatal treatment with the soy bean phytoestrogen, genistein on the sexual behavior of adult rats. *Acta Physiol Hung* 2002, 89, 463-470.
- [12] Csaba G.: Thoughts on the cultural evolution of man. *Developmental imprinting and transgenerational effect. Riv Biol* 2007, 100, 461-474.

## E számunk szerzői:

DR. BENCZE GYULA, a fizikai tudomány doktora, MTA Wigner Fizikai Kutatóközpont, Budapest; DR. BOTH ELŐD csillagász, Budapest; DR. CSABA GYÖRGY professor emeritus, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet, Budapest; DR. DANK VIKTOR geológus, a földtudomány doktora, az egykori Országos Kőolaj- és Gázipari Tröszt kutatási vezérigazgató-helyettese, Budapest; DOMBI MARGIT tudományos újságíró, Debrecen; LEHOTSKY ÁKOS PhD-hallgató, okleveles egészségügyi mérnök, Semmelweis Egyetem Budapest; DR. HAIDEGGER TAMÁS orvos-biológiai mérnök, Óbudai Egyetem, Budapest; DR. HARGITTAI ISTVÁN vegyész, akadémikus, egyetemi tanár, Budapest; DR. HARGITTAI MAGDOLNA vegyész, akadémikus, egyetemi tanár, Budapest; DR. JANKÓ FERENC geográfus, egyetemi docens, Nyugat-magyarországi Egyetem, Sopron; KOÓSZ ISTVÁN könyvtáros, ELTE Kőrösi Csoma Sándor Kollégium Könyvtára, Budapest; LADÁNYI LÁSZLÓ geográfus, Budapest; DR. MATOS LAJOS szivgyógyász, Szent János Kórház, Budapest; REZSABEK NÁNDOR csillagásztörténész, Budapest; RÓNA PÉTER informatikus mérnök, ügyvezető igazgató, Hand-in-Scan Kft., Budapest; DR. TURCSÁNYI GÁBOR Pro Natura díjas botanikus, növényökológus, a Szent István Egyetem természetvédelmi alapszakának ny. vezetője, Budapest; TURCSÁNYINÉ DR. SILLER IRÉN, mikológus, a SZIE Állatorvos-tudományi Karának docense, a Magyar Mikológiai Társaság titkára, Budapest; DR. SZILÁGYI LÁSZLÓ egyetemi tanár, Sapientia Egyetem, Marosvásárhely, Románia; SZILI ISTVÁN ny. főiskolai tanár, Székesfehérvár; DR. WÉBER GYÖRGY egyetemi tanár, Semmelweis Egyetem Kísérletes és Sebészeti Műtéttani Intézet, Budapest.

## Májusi számunk tartalmából:

*Venetianer Pál:* Természetes és mesterséges öngyilkosság az élővilágban  
*Lente Gábor:* Shakespeare és a természettudomány  
*Komlóssy György:* A geológus és kalapácsa egyszer csak megnyugszik  
*Puskás Gellért:* Az év rovára: a mezei tücsök  
*Pongor Sándor–Juhász János–Ligeti Balázs:* Háború és béke a baktériumoknál  
*Harangi Szabolcs:* Tűzhányó-hírek  
*Babinszki Edit:* A Velencei-hegység gránitja  
*Gögl Gergő–Nyitrai László–Reményi Attila:* A sejtes élet és halál urai