

Hormonális imprinting – a kiszámíthatatlan jövő

CSABA GYÖRGY DR.

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

A hormonális imprinting a receptor és a hormon első találkozási alkalmával jön létre, a perinatalis periódusban, és a receptor kötési képességét, illetve az általa befolyásolt indexeket életre szólóan változtatja meg. A perinatalis hormonális imprintingre szükség van, hiányában a receptor érzését nem fejezi be, azonban ilyenkor a célhormonhoz hasonló molekulák (rokon hormonok, szintetikus, receptorszinten ható gyógyszerek, vegyszerek, környezetszennyezők stb.) hibás imprintinget hozhatnak létre, ugyancsak életre szóló – morfológiai, biokémiai, receptorális és magatartási – következményekkel. Bár az imprinting elsősorban a perinatalis időszakra jellemző és szükségszerű, létrejöhet az élet bármely szakaszában a fejlődésben (osztódásban) lévő sejteken (különösen az elválasztási és serdülőkorban: késői imprinting). Imprinting alkalmával mutáció nem történik, de megváltozik a gének metilációs mintázata, ami epigenetikusan sejtől sejtre örökíti az imprintinget, és ez betegségekre való hajlamban vagy betegségekben (dagmatképződés, metabolikus szindróma stb.) mutatkozik meg. Bizonyítottak látszik az imprinting generációról generációra való átöröklése is, aminek – az egyre jobban kemizálódó világban – akár evolúciós következménye is lehet. Megfontolandó tehát – különösen a kritikus periódusokban – a receptorszinten ható gyógyszerek és preventív szerek (például terhességvédők, fogamzásgátlók) alkalmazása. A hormonális imprinting esetében a következmények ugyanis mindig hosszú idő (akár évtizedek) vagy generációk múlva mutatkoznak meg.

Kulcsszavak: hormonális imprinting, hibás imprinting, rák, diabetes, elhízás, evolúció

Hormonal imprinting – the unforeseeable future

Hormonal imprinting takes place at the first encounter between the developing receptor and the target hormone, perinatally, causing life-long changes in the binding capacity of the receptor and the indexes influenced by it. Perinatal hormonal imprinting is absolutely needed for the maturation of receptor, however, at the same time, molecules similar to the target hormone (related hormones, synthetic drugs acting at receptor level, chemicals, environmental pollutants etc.) can cause faulty imprinting, also with (morphological, biochemical, receptorial, behavioral) consequences for life. Although imprinting is characteristic and inevitable perinatally, it can be provoked in any period of life in developing cells, especially at the weanling and adolescent age (late imprinting). There is no gene mutation during imprinting, however, the methylation pattern of the genes changes and that inherits epigenetically the imprinting, which is manifested in disposition to diseases or in diseases (e.g. tumor formation, metabolic syndrome). Imprinting is inherited between generations that could cause –in the present chemical world- evolutionary consequences. Thus, medicaments or preventive drugs, e.g. pregnancy protecting drugs or oral contraceptive pills should be given cautiously, especially in the critical periods, considering that consequences are manifested always after a long period (sometimes decades) or in the next generations.

Keywords: hormonal imprinting, faulty imprinting, cancer, diabetes, obesity, evolution

(Beérkezett: 2010. június 2.; elfogadva: 2010. június 21.)

Kísérleti megfigyeléseink alapján 30 évvel ezelőtt vezettük be a hormonális imprinting fogalmát a *Biological Reviews of the Cambridge Philosophical Society* című folyóiratban megjelent cikkünkben [1] és ma már, ha a Google-ban keressük a hormonal imprinting fogalmát, mintegy 290 000 weblapot jelent be. Ez nem jelenti azt, hogy ennyien idézték a cikket, csak azt, hogy ennyiszor foglalkoztak a jelenséggel akár tudományos dolgozatok-

ban, akár újságcikkekben, akár ENSZ-bizottsági jegyzőkönyvben. A fogalom ugyanis azt jelenti, hogy az egyedfejlődés kritikus időszakában lévő sejtek (normálisan vagy kórosan) memorizálják a receptorszinten ható anyagokkal való első találkozást, és reakciójuk, illetve utódsejteik reakciója ennek megfelelően életre szólóan megváltozik. E változásnak jelentősége van egyes betegségek fellépésében, illetve az azokra való hajlamban is.

A hormonális imprinting filogenetikai alapjai

Közel negyven éve, hogy megfigyeltük az egyszélű csilós *Tetrahymena* – többé-kevésbé specifikus – választ a magasabb rendűek hormonjaira, és feltételeztük, hogy ezek számára kötőhelyekkel rendelkezik, illetve a találkozás hatására ilyeneket alakít ki [2]. Ennek eredményeként – mások – kimutatták a kötőhelyek receptorjellegét és ennek hasonlóságát az emlősök receptoraihoz [3, 4], valamint a magasabb rendűekre jellemző hormonok jelenlétét az egyszélűben [5, 6, 7]. Mint kiderült, az egyszélű szignáltranszdukciós rendszere is hasonlít az emlősökéhez [8, 9]. Miközben az egyszélűek hormonális rendszerének vizsgálata kiteljesedett, és az eredmények általánosan elfogadottá váltak, megfigyeltük, hogy a hormonnal való további találkozáskor a *Tetrahymena* reakciója eltér az első találkozástól, rendszerint annál sokkal intenzívebbé válik [1]. Mivel a második találkozáskor már nem ugyanazt a sejtet vizsgáljuk, hanem annak lezármazottját (a sejt egyedi életideje nem több három óránál), a hormonnal való találkozás információjának öröklődnie kellett. Ez az öröklődés több száz generáció után is megfigyelhető volt [10]. A hormonnal (receptor-szinten ható molekulával) találkozott sejt tehát az adott molekulára imprintálódott és létrehozta azt a sejtvonalat, amely a hormon–receptor kapcsolat információjával rendelkezik [11]. Ennek a vizekben élő egyszélű életében azért van jelentősége, mert – általánosítva – nagyobb hígításban, tehát messzebből ismeri fel azt, ami számára hasznos és tud menekülni az elől, ami veszélyes. De a jelenség evolúciós szempontból is fontos, mert így válogatódhatnak ki azok a molekulák, amelyek alkalmasak a magasabb rendűek hormonjaivá válásra [12].

A perinatalis hormonális imprinting

Az evolúció megtartja azokat a mechanizmusokat, amelyek beváltak, miközben az alkalmatlanokat kirotálja. Ez sugallta azt a gondolatot, hogy az emlős-egyedfejlődés kritikus fázisaiban is meg kell jelennie a hormonális imprintingnek. Ezért (1976-ban) újszülött patkányokat tirotropinnal (TSH), illetve gonadotropinnal kezeltünk és felnőttkorukban vizsgáltuk a TSH-kezelésre a vérsavóban megjelenő tiroxint [13]. Ez 40–70%-kal kevesebb volt, mint az oldószerrel kezelt állatokban. Már az első kísérlet bizonyította tehát, hogy a perinatalis kritikus időszakban imprinting történik, amely életre szólóan befolyásolja a receptort, illetve a célsejt reakcióját. Azóta számos hormonnal és más, receptorszinten ható molekulával történtek kísérletek, amelyek egyértelműen bizonyították a normális (a célmolekulával történő) hormonális imprinting szükségességét, és a hibás imprinting létrejöttét a célmolekulától eltérő, de a receptorhoz kötődni képes molekulák által [12]. Azonban, mint éppen az első kísérlet bizonyította, nem csak idegen mo-

lekula, hanem a célmolekula is okozhat hibás imprintinget, ha a normálistól eltérő mennyiségben vagy időben van jelen [11, 12, 13].

Az első kísérlet két olyan hormonnal történt, amely a plazmamembránban elhelyezkedő receptorokon hat. A két hipofízishormon alfa-alegysége azonos és a béta-alegységben meglévő aminosav-differenciák okozzák normális körülmények között eltérő hatásukat, de azonos hatást is ki tudnak váltani. A továbbiakban egyéb membránreceptorszinten ható molekulákkal – hormonokkal és gyógyszerekkel – végzett kísérletek igazolták a hormonális imprinting létezését, illetve a hibás imprinting kialakulását [12, 13]. A szteroidhormonok viszont a sejtmagban elhelyezkedő receptoron hatnak és a szteránvázhoz kapcsolódó csoportok különbözősége ellenére imprintálni tudják egymás receptorait az egyedfejlődés kritikus fázisaiban. Mivel itt rendkívül nagy a variációs lehetőség, és nagyon sok a szervezetünkbe kívülről bejutó szteránvázzal rendelkező, illetve a receptorhoz kötődni képes természetes vagy szintetikus molekula is, a hibás imprinting létrejöttének valószínűsége igen nagy. Ezek a molekulák lehetnek az orvosi terápiában felhasznált szerek, de lehetnek környezetszennyezők vagy endokrin disruptorokként számon tartott molekulák is. Közismert, hogy az ösztrogénreceptorhoz kapcsolódó dietilstibösztróllal (DES) terhességvédelem céljából kezelt anyák utódaiban gyakorta fellépett hüvelyrák, illetve praecancerosis [14, 15], de ugyanez az anyag egyetlen dózisban perinatalisan alkalmazva 60%-kal csökkentette az uterus ösztrogénreceptorainak kötési képességét patkányban. A később helyette alkalmazott allilösztrol (Turinal: Richter; Gestanon: Organon) mintegy 40%-kal csökkentette ugyanazt [16], de mindkettő károsította a glükokortikoidreceptorokat is [17]. A perinatalisan alkalmazott tamoxifen és mifepriston nemtől függetlenül befolyásolta a glükokortikoid és ösztrogénreceptorok kötési képességét [18]. A perinatalisan adott tamoxifen teljesen kioltotta a felnőtt hímegekben és nőstényekben a szexuális aktivitást, míg a mifepriston szignifikánsan növelte hímegekben ugyanazt [19]. A szívglükozidokkal (digoxin, ouabain) történő neonatalis expozíció után megváltozik receptoraik kötőképessége és a kardiális funkció [20]. Megjegyzendő, hogy mindezek a hatások a vizsgált molekulák egyetlen dózistól következtek be és mutatkoztak meg hónapok múlva is. De nemcsak az ilyen nagy hatású molekulák okoztak kóros szexuális imprintinget, hanem az ártalmatlannak tartott, de magreceptorhoz kötődő A- vagy D-vitamin is, csökkentvén, illetve kioltván a libidót hímegekben és nőstényekben egyaránt [21, 22]. A környezetszennyezők közül elsősorban az autók kipufogógázaiból származó benzpirén perinatalisan közvetlenül vagy születés után az anyatejen keresztül hatva tartósan csökkenti a glükokortikoidreceptorok számát és befolyásolja a szexuális magatartást [12, 13, 23]. Egy másik aromás szénhidrogén, a hulladékegetőkből és a dízeles autók kipufogógázaiból származó (de még a do-

hányfűstben is jelen lévő) TCDD (dioxin) perinatalis expozíció után, felnőttben ugyancsak csökkenti a glükokortikoidreceptorok számát és növeli a májenzimek aktivitását [24]. A növényvédő szerek jelentős száma is kapcsolódik a szteroidreceptorhoz, és perinatalisan hibás imprintinget eredményez. Ilyen például az androgén jellegű vinclozolin vagy az ösztrogén jellegű bisfenol A [25, 26]. De még a táplálkozásunkban egyre nagyobb jelentőséggel bíró szója fitoszteroid-komponensei (például genistein) is imprintálnak, ha a fejlődő szervezetbe kerülnek (például gyermektápszerekkel vagy bébitelelkekkel), csökkentik a receptorok számát és befolyásolják az immunrendszert éppúgy, mint a hímek és nőtények szexuális aktivitását [27, 28, 29, 30]. Az említetteken túlmenően számos más, receptorszinten ható molekula hoz létre hibás imprintinget [31].

Anélkül, hogy számos más kísérlet eredményét részleteznénk, megállapítható, hogy a hormonok, illetve a hozzájuk hasonlóan receptorhoz kötődni képes molekulák a születés körüli időszakban imprintinget hajtanak végre, amely számos folyamat életre szóló megváltozását eredményezi. A célhormonnal a célsejten történő imprintingre szükség van, hiányában a receptorok kötési képessége, ezáltal a sejt válaszképessége, hiányos [32]. Ugyanakkor a receptorhoz ebben a fázisban kötődni képes idegen molekulák hibás imprintinget hoznak létre, ugyancsak életre szóló genetikai, receptorális, biokémiai, morfológiai és magatartási következményekkel [11, 12].

A késői imprinting

A perinatalis időszakban az imprinting végbemenetele fiziológiás és azokkal a hormonokkal történik meg, amelyek ebben az időszakban jelen vannak a fejlődő szervezetben. Bár a korábbi (foetalis) időszakban is létrejöhet imprinting idegen molekulák által, a jellemző a születést közvetlenül követő időszak, mivel ilyenkor az anyai hormonok már nem játszanak szerepet, és az utód kikerül az anyai védelem alól. Ez tehát a legkritikusabb periódus, amelyben az imprintálhatóság az idő előrehaladtával csökken. Miközben azonban ez az „általános imprintálhatósági periódus” fokozatosan megszűnik, aközben a „speciális imprintálhatóság” fennmarad. Az imprinting ugyanis fejlődési fázishoz kötődik – ez vonatkozik a perinatalis imprintingre –, de a sejteknek önállóan is van fejlődési fázisa, azaz egyes szervek sejtjei érett szervezetben is fejlődési állapotban vannak, tehát imprintálhatók. Ilyenek például a vérképző szervek sejtjei. Ezek a sejtek serdülő és felnőtt állatban is imprintálódnak, sőt, idős állatokban is. Az ilyenkor létrejövő imprinting éppúgy tartós – a hátra lévő életre szóló – és éppúgy az imprinting által befolyásolt funkciók sokaságát érinti, mint a perinatalis imprinting. Ez az imprinting azonban nem a perinatalisan beállított válaszképességet erősíti meg, hanem hibás imprintinget eredményez. Az imprinterek ilyenkor lehetnek hormonjellegű molekulák

éppúgy, mint receptorszinten ható gyógyszerek [33], vegyszerek, és nemcsak a saját receptorukon fejtenek ki hatást, hanem a hatás még idegen receptorokra is átvődik. Elválástási korban egyetlen kezeléssel és minimális dózissal történő endorfinexpozíció például életre szólóan befolyásolja az immunsejtek endorfin- és szerotonintartalmát [34], az agy egyes területeinek szerotonintartalmát, a méh-ösztrogénreceptorok kötési képességét és a szexuális aktivitást [35]. Ugyanezen életkorban a triciklikus antidepresszáns mianszerinnel végzett kezelés tartósan befolyásolja a fehérvérsejtek szerotonin- és hisztamin-tartalmát [36], hasonlóan a H_1 -receptor-gátló terfenadinhoz [37]. Egyszeri serdülőkori találkozás a D_3 -vitaminnal vagy dexametazonnal is jelentősen befolyásolta a thymusglükokortikoid-receptorok számát [12]. A legdrasztikusabb és legszélesebb körű hatást a környezetszennyező benzpirén fejt ki, amely minden életkorban erőteljesen imprintál [12]. A sejtek imprintálódnak regeneráció alkalmával is [38].

Bár a hormonreceptorok imprinting általi beállítása fiziológiásan a perinatalis időszakban történik meg, a hibás – kóros – beállítódás az élet bármely szakaszában megtörténhet a fejlődés kritikus fázisaiban lévő sejtekben. Míg a folyamatos osztódásban lévő sejtek esetében ez bizonyított, fel lehet tételezni, hogy olyan szervek összejtjeiben (vagy sejtjeiben) is létrejön, amelyeket egyébként stacioner állapotban lévőeknek tartunk.

A központi idegrendszeri imprinting

Korábbi felfogás szerint a központi idegrendszer sejtjei születés után már nem osztódnak, az agy struktúrális fejlődése befejeződik. Újabb vizsgálatok azonban azt mutatják, hogy összejték a központi idegrendszerben is vannak, és belőlük új struktúrák is képződhetnek [39]. Akármelyik felfogást is fogadjuk el, tény, hogy a központi idegrendszer is imprintálható [40].

Az imprinting fogalma először *Konrad Lorenz* által került be az orvosi-biológiai irodalomba a magatartási imprintinggel [41]. A később Nobel-díjjal jutalmazott *Lorenz* kimutatta ugyanis, hogy a neonatalis időszakban az állatok (madarak) arra imprintálódnak, amivel először találkoznak, ha ez az anya, akkor arra, ha egy pöttyös labda, akkor arra, és ez az imprinting élethosszan fennmarad. A mi, már említett, saját vizsgálataink egyrészt ezt az imprintinget általánosították az összes fejlődőben lévő szervre, sejtre, illetve megteremtették az imprinting anyagi alapját azzal, hogy receptorszinten ható anyagokra (hormonokra) konkretizálták [1]. A *Lorenz*-féle imprinting tehát egy agyi imprinting, amint ahogy az a perinatalisan történő nemi beállítódás, tehát amikor az androgénekből ösztrogénné transzformálódó nemi hormon hatására a női alapbeállítódásból a férfi magatartási beállítódás alakul ki [42]. A nemi hormonokhoz hasonló molekulák ezt a folyamatot tudják eltorzítani hibás imprintinget létrehozva, ami kóros állapotokhoz vezet. A kérdés az, hogy ezen – az egyed-

fejlődés mechanizmusába beépített – folyamatokon túlmenően egyéb, receptorszinten ható anyagokkal (hormonokkal, vegyszerekkel) imprintálható-e az agy perinatalisan, illetve későbbi életszakaszokban.

A béta-endorfin egy endogén opioid, amely traumatizáció esetében csökkenti a fájdalmat. Az endorfinnal perinatalisan történő imprinting csökkenti az agy (a striatum) szerotonintartalmát, ami növeli a hím állatok agresszivitását, a nőtények szexuális aktivitását és befolyásolja az ösztrogénreceptorok kötési képességét [40, 43]. Egyidejűleg nagyságrenddel növeli meg a másik fájdalomcsökkentő, a nocistatin mennyiségét a liquorban [44]. Figyelembe véve, hogy szülés alkalmával annak időtartama és a fájdalom intenzitása egyénenként változó, ez változó mértékű endorfinfelszabadulással jár, ami az imprinting révén befolyással lehet az ember felnőttkori agresszivitására is. A fájdalomnövelő nociceptinnel és a fájdalomcsökkentő nocistatinnal végzett perinatalis imprinting régióspecifikusan befolyásolja az agyi biogén aminok szintjét felnőttkorban [45]. Erre még ráakódhat az elválástáskori hatás, amely szintén megváltoztatja az agyi szerotoninszintet. Az anya alkoholfogyasztásának hatására ugyancsak változik a felnőtt utód nocistatinszintje mind a vérben, mind a liquorban. Újszülöttkori benzpirénexpozíció hatására felnőtt állatban nő az agyi szerotoninszint és csökken a liquor nocistatintartalma. A receptorszinten ható vitaminok (A és D) imprintingje jelentősen befolyásolja az agy biogén aminsintjét. Perinatalis stressz – amely az egész hormonális rendszert megbolygatja – ugyancsak életre szólóan hat az agyi biogén amin- és liquor nocistatinszintjére [12].

A vizsgálatok alapján megállapítható, hogy az agy sejtejei éppúgy imprintálhatók, mint az osztódásban lévő sejtek. Az imprinterek lehetnek az agy saját produktumai extra mennyiségben termelődve, vagy a szervezetbe juttatva, vagy egyéb receptorokon keresztül ható molekulák. Nincs eldöntve, hogy az imprinterek az őssejteken keresztül fejtik ki hatásukat vagy az érett agysejtek receptoraihoz kötődve, de utóbbi látszik valószínűnek. A perinatalis agyi imprinting feltételezhetőleg befolyásolja a felnőttkori agresszivitást.

Az imprinting mechanizmusa

Az említett, receptorszinten ható molekulák nem okoznak változást (mutációt) a génekben. Ugyanakkor tudjuk, hogy a gének hatását nem egyszerűen azok bázis-sorrendje határozza meg, hanem a gének maguk is szabályozottak, úgynevezett epigenetikus faktorok által. Az epigenetikus faktorok – jelenlegi ismereteink szerint – lehetnek a hisztonok, amelyek a DNS-hez kapcsolódnak és acetilálódásuk szabályozza a gének megnyilvánulását. A gének metilálva is vannak, és a metilációs mintázat döntőnek látszik a gének manifestációja szempontjából: a DNS citozinjának metilációja csökkenti a gén megnyilvánulásának lehetőségét. Ez a meti-

lációs mintázat éppen az egyedfejlődés kritikus fázisaiban – elsősorban perinatalisan – épül át és rögzül életre szólóan a sejtekben és azok utódsejtjeiben. Feltételezhető volt tehát, hogy az imprinting e két faktoron keresztül érvényesül, és a kísérletek a metiláció befolyásolását helyezték előtérbe. Valószínűleg 20 évvel ezelőtt végzett kísérletünk [46], amelyben a metilációt akadályoztuk azacitidin adásával, volt az első, ami ezt bizonyította is Tetrahymenában. Azóta számos kísérletet végeztek emlősökön is, ami az imprinting metilációt átrendező hatását támasztotta alá. Az újszülöttkori DES-kezelés például maradandó hipometilációt vált ki [47]. A már említett dioxin (TCDD) ugyancsak befolyásolja a perinatalis kritikus időszakban a metilációs mintázatot [48], mint ahogy ezt teszi az ösztradiol és bisfenol A is [49]. A metilációs státusz perinatalis megváltozása anyai depresszióban a hypothalamus-hipofízis-mellékvese tengely változását eredményezi [50], állatkísérletben és emberben egyaránt. Az anyai gondoskodás a kritikus időszakban szintén befolyásolja a metilációs mintázatot, és ennek következményei az utódban mutatkoznak meg [51].

Bár ismereteink még hézagosak, valószínűnek tűnik, hogy az imprinterek a metilációs mintázatot befolyásolják. Ez fixálja az imprinting információját és adja tovább sejtgenerációról sejtgenerációra. A hormonális imprinting tehát egy epigenetikus imprinting, amely a gének megváltoztatása nélkül, azok információjának megnyilvánulását életre szólóan biztosítja, vagy megváltoztatja és örökíti át.

A transzgenerációs imprinting

1984-ben figyeltük meg először, hogy egy újszülöttkori hormonális imprinting hatása az F₁ utódgenerációban is megmutatkozik [52]. Az újszülött patkányokat – hímeiket és nőtényeket – egyetlen dózis inzulinnal kezeltük és ivarérett korukban pároztattuk. Az utódgenerációban a máj inzulinkötési képessége jelentősen megváltozott, nőtényekben nőtt, hímegekben csökkent. Hasonló hatás jelentkezett, ha csak az egyik szülő volt imprintálva. Később, a neonatalis benzpirén imprinting hatását vizsgálva kiderült, hogy a glükokortikoidreceptorok kötési képessége az F₂ generációban is megváltozott [53], és a nőtény utódok szexuális indíttatása is csökkent [54]. Mindkét esetben tehát a nagyszülői imprinting mutatkozott meg az unokákban. A DES-kezelés még markánsabb hatást mutatott: az imprintált nőtények F₂ generációjában, ahol a tumorgyakoriság megnőtt [55]. A receptorszinten ható vitaminokkal (A és D) végzett imprinting az F₁ utódok agyi biogén aminsintjét [56] és az immunsejtek hormontermelését változtatta meg [57]. Serdülőkori morfinexpozíció az F₁ patkányutódok fokozott szorongásában és morfinérzékenységében mutatkozott meg [58]. A transzgenerációs hatások jellemzőek az aromás szénhidrogénekre általában, kábítószerekre, mint a kokain, a fitoösztrogénekre, mint a szó-

jakomponensek, a gombaölő és peszticid vegyszerekre, mint a vinclozolin vagy bisfenol A. Egyes táplálkozási faktorok, mint például a folátok, ugyancsak transzgenerációs hatással rendelkeznek [12, 59, 60].

Az állatkísérleti eredmények tehát bizonyítják, hogy a perinatalis vagy akár későbbi kritikus periódusban fellépő hormonális imprinting átadódik az utódgenerációkra és azokban az imprintált egyedekhez hasonló vagy attól eltérő tüneteket hoz létre. Ennek kulcsa a metilációs mintázat megváltozásában és az epigenetikus öröklődésben keresendő.

Imprinting és transzgenerációs imprinting emberben

Epidemiológiai vizsgálatok mutattak rá arra, hogy a hormonális (epigenetikus, metabolikus) imprinting emberben is megtörténik és hatásai megfigyelhetők. A perinatalis időszakban az anya (praenatalisan közvetlenül, postnatalisan az anyatejen keresztül), illetve a csecsemő táplálkozása (például bébiételek) mély nyomokat hagy, amelynek következményei felnőttkorban is megmutatkoznak [12, 60, 61]. Így elsősorban a cardiovascularis betegségek, a 2-es típusú diabetes, az elhízás (metabolikus szindróma) és egyes daganatos betegségek vezethetők erre vissza. Ilyenkor is a metilációs mintázat megváltozása a fejlődés kritikus fázisaiban játszik szerepet az imprintingben, mivel a mechanizmushoz a táplálékban lévő metildonorok (metionin és kolin) és kofaktorok (folsav, B₁₂-vitamin és piridoxál-foszfat) szükségesek. A korai időszakban a táplálék minősége és mennyisége vagy hagyja érvényesülni a normálprogramot, vagy az átprogramozódik, azaz a metilációs mintázat irreverzibilisen megváltozik, és ez nemcsak a csecsemő születési vagy postnatalis súlyában mutatkozik meg, hanem ezzel szoros összefüggésben hypertóniában, 2-es típusú diabetesben és kóros glükóztoleranciában [62, 63, 64].

A táplálkozási faktorokon kívül ösztrogének, androgének, progesztrogének, illetve a hozzájuk hasonló, receptorokhoz kötődni képes endokrin diszruptorok (nővényvédő szerek, aromás szénhidrogének), valamint bizonyos gyógyszerek és hormonok (például inzulin és leptin) tudnak hibás imprintinget létrehozni, éppúgy, mint az állatkísérletek esetében. Már a korábban említett DES-katasztrófa bizonyította, hogy egy ösztrogénreceptorhoz kötődő szintetikus molekula anyai alkalmazása után évtizedekkel jó- és rosszindulatú daganatokat képes kiváltani az utódban, leiomyomától az adenocarcinomáig. A metilációs zavar ilyenkor kimutatható éppúgy, mint a nem DES-eredetű prosztatata-, vastagbél-, pajzsmirigy-, gyomor-, méh- és méhnyakrákok esetében [65]. Hasonló betegségeket okozhat a perinatalis endokrin diszruptorexpozíció is, de egyre több kísérlet és megfigyelés támasztja alá ezen anyagokkal történő perinatalis találkozás későbbi obesitást kiváltó hatását is [66].

Külön említést érdemel az oxitocin, amelynek szüléskori alkalmazása igen széles körű, az Amerikai Egyesült Államokban például a szülések 80%-a oxitocinindukáltan zajlik le. Az oxitocinimprinting viszont – hasonlóan az állatkísérletek esetében említett endorfinimprintinghez – befolyásolja a központi idegrendszert [67]. Ez már csecsemőkorban megmutatkozik az anya-gyermek kapcsolatok lazulásában és a „screaming children” szindrómában, amikor a gyermek csak karra véve nyugszik meg. A későbbiekben hypotónia vagy hypertónia jelenhet meg, és a fejmozgás kontrolljának hiánya. Serdülő- és felnőttkorban agresszió, kötődési problémák és fobiák jelentkeznek, az oxitocinnal nem imprintáltaknál nagyobb mértékben.

Emberben is van transzgenerációs imprinting, és ezt elsősorban a táplálkozási tényezők esetében figyelték meg [68, 69, 70]. Széles körű epidemiológiai statisztikai vizsgálatok alapján a nagyapa éhezése az úgynevezett lassú növekedési fázisban, tehát közvetlenül a pubertáskor előtt, amikor az ivarsejtek metilációs imprintingje történik, évekkel növelte meg az unokák élettartamát és csökkentette cardiovascularis mortalitását, míg túltáplálkozása ugyanebben az időszakban ugyancsak évekkel csökkentette az unokák élettartamát és négyszeresére növelte diabetesmortalitását. Az apa hasonló időpontban történő éhezése ugyancsak csökkentette a cardiovascularis mortalitást, míg túltáplálkozása a megfelelő időszakban védte a diabetestől. Ezek a hatások sokkal inkább mutatkoztak meg nagyapa-fiú-unoka relációban, mint nagyanya-lányunoka vonatkozásban, így lehet szexspecifitásról is beszélni, ami az X- vagy Y-kromoszómák génjeinek metiláltságára hívja fel a figyelmet. Természetesen nem csak a táplálkozási tényezőknek van transzgenerációs hatása: ez kimutatható a dohányzás esetében is [69] és a DES esetében is megmutatkozott: a DES-mamák utódaiban gyakoribb a hypospadiasis [71].

Az emberi hormonális imprinting vizsgálata nehezebb, mint ugyanez állatkísérletekben, és bár kétségtelen, hogy az imprinting és hatása az imprintált egyedben és utódgenerációiban is kimutatható, még sok és alapos vizsgálat szükséges feltérképezéséhez. A leginkább vizsgált táplálkozási imprinting mechanizmusa sem tisztázott: lehet közvetlen hatása a metilációra a metildonorok és kofaktorok révén, de lehet indirekt módon hormonok által létrehozva, vagy éppen a táplálkozás megvonása miatti stresszhatás által, ami az egész hormonális rendszert megbolygatja.

Következtetések

A leírtakból nyilvánvaló, hogy a receptorszinten ható molekulák az egyedfejlődés vagy a sejtfjlődés kritikus periódusaiban imprintinget hoznak létre, életre szóló következményekkel. A legkritikusabb periódus perinatalisan van, de bármely postnatalis életkorban létrejöhet imprinting olyan sejtekben, szervekben, amelyek arra és

akkor érzékenyek, mint például a vérképző szervek sejtjei, agysejtek vagy éppen regenerálódó szervek. A prae-natalis periódusban is van azonban imprinting: az organogenezis időtartama alatt folyamatosan csökkenő mértékben a morfológiailag kóros fejlődés lép fel idegen anyagok hatására, míg annak befejeztével folyamatosan fokozódó mértékben lép fel az imprinting szükségessége és a hibás imprinting lehetősége.

Imprintigre, ahogy az a génekben adott programban szerepel, szükség van, mert ez állítja be a sejteket normális működésre (ez történik meg elsősorban perinatalisan), és ennek elmaradása káros. A hibás imprinting azonban tartósan megváltoztatja a sejtek működését, illetve reakciókészségét, ezáltal a normálistól eltérő állapotot hoz létre. Nem lehet egyértelműen kijelenteni, hogy ez az állapot csak rossz lehet, mert előfordulhat, hogy éppen fokozza, ezáltal segíti az adott sejtek működését, csak éppen más, mint ami az eredeti programban szerepelt. Bár a jobbítás is egy a lehetőségek közül, mégis valószínűbb, hogy a hibás imprinting elrontja a programot, mert az esetek többségében az eredeti program a jó, az összprogram egészéhez jobban alkalmazkodó, így a szervezet egészségét jobban szolgálja. A hibás imprinting a kritikus életszakaszokban azért jöhet létre, mert ilyenkor a szerkezetileg rokon, de egyébként idegen molekulákat a receptor nem képes elkülöníteni a célhormontól, ezek azonban – szemben a célhormonnal – eltérő metilációs mintázatot hoznak létre. Ez a változás eredményezhet a normális középinttől eltérő, de a variációkba még beleférő változást, a normális szélső értékeit közelítő változást, amely a terhelést már nem képes elviselni, és kóros állapotot egyaránt. Nem tudjuk azonban, hogy ezek a lehetőségek mennyiben köszönhetők az imprinter mennyiségének vagy minőségének, a beavatkozás időpontjának, avagy olyan tényezőknek, amelyek az imprintinghez társulnak annak időpontjában vagy az élet folyamán valamikor.

Bizonyosnak látszik, hogy a hormonális imprintingnek szerepe van egyes betegségek kialakulásában. Ez vonatkozhat a betegségre való hajlamra éppúgy, mint a betegség indukciójára. Nemcsak a genetikai adottságok lehetnek tehát felelősek (természetesen egyebekben kívül) egy betegség fellépéséért vagy az azzal szembeni rezisztenciáért, hanem az epigenetikai adottságok (a hibás imprinting) is. Ahogy az anya DES-kezelése felelős volt a lány utódokban fellépő hüvelyrákéért (és számos más, fiú utódokban is fellépő kóros állapotért), úgy a perinatalis kori szója-imprinting is felelősnek látszik az ázsiai populáció emlő- és prosztatarák-rezisztenciájáért.

Mivel bebizonyosodott, hogy létezik transzgenerációs imprinting, tehát az egyszer létrejött hormonális imprinting nemcsak sejtől sejt, hanem egyedről egyedre is átadódik, fel kell tételeznünk, hogy az imprinter nemcsak a célsejtre hat, hanem az ivarsejtekre is. Ugyanis elvileg csak ezek vihetnék át az imprinting információját az utódra. Van azonban egy olyan lehetőség is, hogy az imprintált anya megváltozott belső környezetében,

avagy akár az anyatejben vannak jelen a hormonok (receptorszinten ható molekulák) olyan mennyiségben vagy minőségben, amelyek az imprinting továbbvitelét biztosítják. Ha az ivarsejtek viszik tovább az imprintinget, akkor szabályos epigenetikai öröklődésről van szó, ha az anyai belső környezet felelős, akkor egy speciális imprinting kialakító rendszerről beszélhetünk.

A hormonális (kémiai) imprinting egy alapvető biológiai mechanizmus, amely – emberben – ahhoz állítja be a receptorális rendszert, ami az anyai szervezet védelméből kikerült egyedben, illetve természetes környezetében jelen van. Nincs felkészítve azonban arra, hogy ebben a környezetben új imprinternek tömege jelenik meg. A kemizáció eredményeként környezetünkben az imprinternek mennyisége folyamatosan nő. A gépkocsik számával arányosan nő a levegőben az aromás szénhidrogének (benzpirén, TCDD) mennyisége, ivásra fogyasztott vizeinkben egyre több szteroidtípusú molekula jelenik meg, mint a fogamzásgátlás és növényvédelem eredménye, táplálékunkban nő a hormontípusú vegyületek mennyisége (növényvédelem, rovarirtás, állattenyésztés, szója), amelyek nehezen kerülhetők el és már a legkritikusabb periódusban is hatnak. Erre az alapra épülnek rá az orvosi beavatkozások a receptorszinten ható gyógyszerekkel. Az orvos tehát, amikor a beteget kezeli, nem érintetlen sejtekre hat, hanem már imprintáltakra és ezeket befolyásolja tovább. Az egyedfejlődés kezdeti stádiumaiban végzett beavatkozásaival viszont saját maga állítja be hibásan a receptort, és nemcsak DES-erősségű molekulákkal provokál, hanem akkor is imprintál, amikor nem is gondol rá. A perinatalisan adott A- és D-vitamin, mint láttuk, jelentősen befolyásol lényeges indexeket, a surfactant stimuláló kortizon is imprintál, az antihisztaminok és az oxitocin is receptorszinten hatnak, és lényegesen nagyobb azoknak a terápiás molekuláknak a száma, amelyek a terjedelem limitált volta miatt nem kerültek említésre, vagy imprintáló hatásuk még nem derült ki, mert nem is vizsgálták, de feltételezhető. Ez az imprintingözön befolyásolja azok életét, akik ennek közvetlenül alávetettek és azokat, akik transzgenerációs öröklők. Ez azt jelenti, hogy receptorszinten ható, a kritikus periódusokban történő beavatkozásainkkal nemcsak a magunk, de az utódgenerációk reakciókészségét is befolyásoljuk. Ilyen módon epigenetikusan beavatkozunk az emberi evolúcióba is [72]. Amellett tehát, hogy meg kell fontolnunk az imprintingszerű beavatkozásokat az egyedfejlődés kritikus fázisaiban, különösen tömegméréteknél (mint amilyen volt például a DES vagy utódvegyületeinek, vagy jelenleg is a fogamzásgátló szteroidok, vagy oxitocin alkalmazása), figyelembe kell vennünk ezeket, mint az anamnézis tényezőit, mint az alkalmazandó terápia alapfaktorait és mint az emberi evolúció befolyásolóit. Mivel az imprinternek özönében fejlődnek sejtjeink, tudnunk kell, hogy a korábbi évtizedekben alkalmazott (receptorszintű) gyógyszerek nem ugyanúgy és nem feltétlenül ugyanazt a reakciót váltják ki ma, mint

ahogy ezt korábban megfigyelték, és ezekhez a változásokhoz is kell az orvosi gondolkodásnak alkalmazkodnia.

Irodalom

- [1] Csaba, G.: Phylogeny and ontogeny of hormone receptors: the selection theory of receptor formation and hormonal imprinting. *Biol. Rev.*, 1980, 55, 47–63.
- [2] Csaba, G., Lantos, T.: Effect of hormones on Protozoa. Studies on the phagocytotic effect of histamine, 5-hydroxytryptamine and indoleacetic acid in *Tetrahymena pyriformis*. *Cytobiologie*, 1973, 7, 361–365.
- [3] Christopher, G. K., Sundermann, C. H.: Isolation and partial characterization of the insulin binding site of *Tetrahymena pyriformis*. *Biochem. Biophys. Res. Com.*, 1995, 212, 515–523.
- [4] Christensen, S. T., Guerra, C. F., Awan, A. és mtsai: Insulin receptor-like proteins in *Tetrahymena thermophila* ciliary membranes. *Curr. Biol.*, 2003, 13, R50–R52.
- [5] Le Roith, D., Shiloach, J., Roth, J. és mtsai: Evolutionary origins of vertebrate hormones: substances similar to mammalian insulin are native to unicellular eukaryotes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1980, 77, 6184–6188.
- [6] LeRoith, D., Schiloach, J., Berelowitz, M. és mtsai: Are messenger molecules in microbes the ancestors of vertebrate hormones and tissue factors? *Fed. Proc.*, 1983, 42, 2602–2607.
- [7] Lenard, J.: Mammalian hormones in microbial cells. *Trends Biochem. Sci.*, 1992, 17, 147–150.
- [8] Köhldai, L., Barsony, J., Roth, J. és mtsai: Rapid effects of insulin on cyclic GMP location in an intact protozoan. *Experientia*, 1992, 48, 476–481.
- [9] Kovács, P., Csaba, G.: PLA₂ activity in *Tetrahymena pyriformis*. Effects of inhibitors and stimulators. *J. Lipid. Mediat. Cell Signal.*, 1997, 15, 233–247.
- [10] Csaba, G.: The unicellular *Tetrahymena* as a model cell for receptor research. *Int. Rev. Cytol.*, 1985, 95, 327–377.
- [11] Csaba, G.: Phylogeny and ontogeny of hormone receptors: the origin and development of hormone receptors. *Int. Rev. Cytol.*, 1994, 155, 1–48.
- [12] Csaba, G.: Hormonal imprinting: phylogeny, ontogeny, diseases and possible role in present day human evolution. *Cell Biochem. Funct.*, 2008, 26, 1–10.
- [13] Csaba, G., Nagy, S. U.: Plasticity of the hormone receptors and possibility of their deformation in neonatal age. *Experientia*, 1976, 32, 651.
- [14] Folkman, J.: Transplacental carcinogenesis by stilbestrol. *N. Engl. J. Med.*, 1971, 285, 404–405.
- [15] Miller, R. W.: Transplacental chemical carcinogenesis in man. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1971, 47, 1169–1171.
- [16] Csaba, G., Incze-Gonda, Á., Dobozy, O.: Hormonal imprinting by steroids: a single neonatal treatment with diethylstilbestrol or allylestrenol gives rise to a lasting decrease in the number of rat uterine receptors. *Acta Physiol. Hung.*, 1986, 67, 207–212.
- [17] Incze-Gonda, Á., Csaba, G., Dobozy, O.: Reduced thymic glucocorticoid reception in adult male rats prenatally treated with allylestrenol. *Acta Physiol. Hung.*, 1986, 67, 27–29.
- [18] Csaba, G., Incze-Gonda, Á.: Effect of neonatal treatment with mifepristone or tamoxifen on the binding capacity of the thymic glucocorticoid or uterine estrogen receptor of adult rats: data on the mechanism of hormonal imprinting. *Life Sci.*, 2000, 67, 2531–2537.
- [19] Csaba, G., Karabélyos, C.: The effect of a single neonatal treatment (hormonal imprinting) with the antihormone, tamoxifen and mifepristone on the sexual behavior of adult rats. *Pharmacol. Res.*, 2001, 43, 531–534.
- [20] Csaba, G., Incze-Gonda, Á., Dobozy, O. és mtsai: Impact of neonatal treatment with cardioactive glycosides (digoxin, ouabain) on receptor binding capacity, blood level and cardiac function in adult rat. Extension of the imprinting theory. *Gen. Pharmacol.*, 1983, 14, 709–711.
- [21] Mirzabosseini, S., Karabélyos, C., Dobozy, O. és mtsai: Changes in sexual behavior of adult male and female rats neonatally treated with vitamin D₃. *Hum. Exp. Toxicol.*, 1996, 15, 573–576.
- [22] Csaba, G., Gaál, A.: Effect of perinatal vitamin A or retinoic acid treatment (hormonal imprinting) on the sexual behavior of adult rats. *Hum. Exp. Toxicol.*, 1997, 16, 193–197.
- [23] Csaba, G., Incze-Gonda, Á.: Effect of benzo (A) pyrene treatment of neonatal or growing rats on steroid receptor binding capacity in adulthood. *Gen. Pharmacol.*, 1984, 15, 557–558.
- [24] Csaba, G., Mag, O., Incze-Gonda, Á. és mtsai: Persistent influence of neonatal 2,3,4,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) treatment on glucocorticoid receptors and on the microsomal enzyme system. *J. Dev. Physiol.*, 1991, 15, 337–340.
- [25] Ho, S. M., Tang, W. Y., Belmonte de Frausto, J. és mtsai: Developmental exposure to estradiol and bisphenol A increases susceptibility to prostate carcinogenesis and epigenetically regulates phosphodiesterase type 4 variant 4. *Cancer Res.*, 2006, 66, 5624–5632.
- [26] Newbold, R. R., Jefferson, W. N., Padilla-Banks, E.: Long-term adverse effects of neonatal exposure to bisphenol A on the murine female reproductive system. *Reprod. Toxicol.*, 2007, 24, 253–258.
- [27] Delclos, K. B., Bucci, T. J., Lomax, L. G. és mtsai: Effects of dietary genistein exposure during development on male and female CD (Sprague-Dawley) rats. *Reprod. Toxicol.*, 2001, 15, 647–663.
- [28] Casanova, M., You, L., Gaido, K. W. és mtsai: Developmental effects of dietary phytoestrogens in Sprague-Dawley rats and interactions of genistein and daidzein with rat estrogen receptors alpha and beta in vitro. *Toxicol. Sci.*, 1999, 51, 236–244.
- [29] Csaba, G., Karabélyos, C.: Effect of single neonatal treatment with soy bean phytosteroid, genistein on the sexual behaviour of adult rats. *Acta Physiol. Hung.*, 2002, 89, 463–470.
- [30] Guo, T. L., White, K. L., Brown, R. D. és mtsai: Genistein modulates splenic natural killer cell activity, antibody-forming cell response, and phenotypic marker expression in F (0) and F (1) generations of Sprague Dawley rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2002, 181, 219–227.
- [31] Tchernitchin, A. N., Tchernitchin, N. N., Mena, M. A. és mtsai: Imprinting: perinatal exposures cause the development of diseases during the adult age. *Acta Biol. Hung.*, 1999, 50, 425–440.
- [32] Csaba, G., Nagy, S. U.: Influence of neonatal suppression of TSH production (neonatal hyperthyroidism) on response to TSH in adulthood. *J. Endocrinol. Invest.*, 1985, 8, 557–559.
- [33] Cicero, T. J., Adams, M. L., Giordano, A. és mtsai: Influence of morphine exposure during adolescence on the sexual maturation of male rats and the development of their offspring. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1991, 256, 1086–1093.
- [34] Csaba, G., Kovács, P., Pállinger, É.: Effect of endorphin exposure at weaning on the endorphin and serotonin content of white blood cells and mast cells in adult rat. *Cell. Biochem. Funct.*, 2004, 22, 197–200.
- [35] Csaba, G., Knippel, B., Karabélyos, C. és mtsai: Endorphin excess at weaning durably influences sexual activity, uterine estrogen receptor's binding capacity and brain serotonin level of female rats. *Horm. Metab. Res.*, 2004, 36, 39–43.
- [36] Csaba, G., Kovács, P., Pállinger, É.: Prolonged effect of the tricyclic antidepressant, mianserin on the serotonin and histamine content of young rats' white blood cells and mast cells. A case of late imprinting. *Pharmacol. Res.*, 2003, 48, 457–460.
- [37] Csaba, G., Incze-Gonda, Á., Kovács, P. és mtsai: H1-receptor blocker antihistamine, terfenadine durably influences the glucocorticoid receptor, and lymphocyte histamine content of weanling rats. *Pharmacol. Res.*, 2003, 48, 241–244.

- [38] Csaba, G., Incze-Gonda, Á., Doboz, O.: Hormonal imprinting in adults: insulin exposure during regeneration alters the later binding capacity of the hepatic insulin receptors. *Acta Physiol. Hung.*, 1989, 73, 461–464.
- [39] Mehler, M. F.: Epigenetics and the nervous system. *Ann. Neurol.*, 2008, 64, 602–617.
- [40] Csaba, G., Tekes, K.: Is the brain hormonally imprintable? *Brain Dev.*, 2005, 27, 455–471.
- [41] Lorenz, K. Z.: Comparative study of behavior. In: *Instinctive behavior. The development of a modern concept.* Ed.: Schiller, C. H. Methuen, London, 1957.
- [42] Gorski, R. A.: Hypothalamic imprinting by gonadal steroid hormones. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2002, 511, 57–70.
- [43] Csaba, G., Knippel, B., Karabélyos, C. és mtsai: Effect of neonatal beta-endorphin imprinting on sexual behavior and brain serotonin level in adult rats. *Life Sci.*, 2003, 73, 103–114.
- [44] Tekes, K., Hantos, M., Csaba, G.: Single neonatal treatment with beta-endorphin (hormonal imprinting) extremely enhances nocistatin level of cerebrospinal fluid in rats. *Life Sci.*, 2004, 74, 1993–1997.
- [45] Tekes, K., Gyenge, M., Sótónyi, P. és mtsai: Effect of neonatal nociceptin or nocistatin imprinting on the brain concentration of biogenic amines and their metabolites. *Brain Dev.*, 2009, 31, 282–287.
- [46] Csaba, G., Kovács, P.: Impact of 5-azacytidine on insulin binding and insulin induced receptor formation in Tetrahymena. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1990, 168, 709–713.
- [47] Li, S., Hansman, R., Newbold, R. és mtsai: Neonatal diethylstilbestrol exposure induces persistent elevation of c-fos expression and hypomethylation in its exon-4 in mouse uterus. *Mol. Carcinogen.*, 2003, 38, 78–84.
- [48] Wu, Q., Ohsako, S., Ishimura, R. és mtsai: Exposure of mouse preimplantation embryos to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) alters the methylation status of imprinted genes H19 and Igf2. *Biol. Reprod.*, 2004, 70, 1790–1797.
- [49] Prins, G. S., Tang, W. Y., Belmonte, J. és mtsai: Perinatal exposure to oestradiol and bisphenol A alters the prostate epigenome and increases susceptibility to carcinogenesis. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 2008, 102, 134–138.
- [50] Oberlander, T. F., Weinberg, J., Papsdorf, M. és mtsai: Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress responses. *Epigenetics*, 2008, 3, 97–106.
- [51] Champagne, F. A., Weaver, I. C., Diorio, J. és mtsai: Maternal care associated with methylation of the estrogen receptor-alpha 1b promoter and estrogen receptor-alpha expression in the medial preoptic area of female offspring. *Endocrinology*, 2006, 147, 2909–2915.
- [52] Csaba, G., Incze-Gonda, Á., Doboz, O.: Hereditary transmission to the F1 generation of hormonal imprinting (receptor memory) induced in rats by neonatal exposure to insulin. *Acta Physiol. Hung.*, 1984, 63, 93–99.
- [53] Csaba, G., Incze-Gonda, Á.: Transgenerational effect of a single neonatal benzpyrene treatment on the glucocorticoid receptor of the rat thymus. *Hum. Exp. Toxicol.*, 1998, 17, 88–92.
- [54] Csaba, G., Karabélyos, C.: Transgenerational effect of a single neonatal benzpyrene treatment (imprinting) on the sexual behavior of adult female rats. *Hum. Exp. Toxicol.*, 1997, 16, 553–556.
- [55] Newbold, R. R., Hanson, R. B., Jefferson, W. N. és mtsai: Proliferative lesions and reproductive tract tumors in male descendants of mice exposed developmentally to diethylstilbestrol. *Carcinogenesis*, 2000, 21, 1355–1363.
- [56] Tekes, K., Gyenge, M., Hantos, M. és mtsai: 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.
- [57] Csaba, G., Kovács, P., Pállinger, É.: Transgenerational effect of neonatal vitamin A or D treatment (hormonal imprinting) on the hormone content of rat immune cells. *Horm. Metab. Res.*, 2007, 39, 197–201.
- [58] Byrnes, E. M.: Transgenerational consequences of adolescent morphine exposure in female rats: effects on anxiety-like behaviors and morphine sensitization in adult offspring. *Psychopharmacology*, 2005, 182, 537–544.
- [59] Campbell, J. H., Perkins, P.: Transgenerational effects of drug and hormonal treatments in mammals: a review of observations and ideas. *Prog. Brain Res.*, 1988, 73, 535–553.
- [60] Skinner, M. K., Manikkam, M., Guerrero-Bosagna, C.: Epigenetic transgenerational actions of environmental factors in disease etiology. *Trends Endocr. Metab.*, 2010, 30, 1–9.
- [61] Skinner, M. K.: Epigenetic transgenerational toxicology and germ cell disease. *Int. J. Androl.*, 2007, 30, 393–397.
- [62] Holmang, A.: Perinatal origin of adult disease. *Scand. Cardiovasc. J.*, 2001, 35, 178–185.
- [63] Miles, H. L., Hofman, P. L., Cutfield, W. S.: Fetal origins of adult disease: a pediatric perspective. *Rev. Endocr. Metab. Dis.*, 2005, 6, 261–268.
- [64] Signorello, L. B., Trichopoulos, D.: Perinatal determinants of adult cardiovascular disease and cancer. *Scand. J. Soc. Med.*, 1998, 26, 161–165.
- [65] Li, S., Hursting, S. D., Davis, B. J. és mtsai: Environmental exposure, DNA methylation and gene regulation: lessons from diethylstilbestrol induced cancers. *Ann. N Y Acad. Sci.*, 2003, 983, 161–169.
- [66] Newbold, R. R., Padilla-Banks, E., Jefferson, W. E.: Environmental estrogens and obesity. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2009, 304, 84–89.
- [67] Plothe, C.: The perinatal application of oxytocin and its potential influence on the human psyche. *Int. J. Prenat. Perinat. Psych. Med.*, 2010, Spring.
- [68] Kaati, G., Bygren, L. O., Edvinsson, S.: Cardiovascular and diabetes mortality determined by nutrition during parents' and grandparents' slow growth period. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2002, 10, 682–688.
- [69] Pembrey, M. E., Bygren, L. O., Kaati, G. és mtsai: Sex specific, male-line transgenerational responses in humans. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2006, 14, 159–166.
- [70] Pembrey, M. E.: Time to take epigenetic inheritance seriously. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2002, 10, 669–671.
- [71] Brouwers, M. M., Feitz, W. F., Roelofs, L. A. és mtsai: Hypospadias: a transgenerational effect of diethylstilbestrol? *Hum. Reprod.*, 2006, 21, 666–669.
- [72] Csaba, G.: Thoughts on the cultural evolution of man. *Developmental imprinting and transgenerational effect. Riv. Biol.*, 2007, 100, 461–474.

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