



VERSENYBEN A VEGYI ANYAGOKKAL

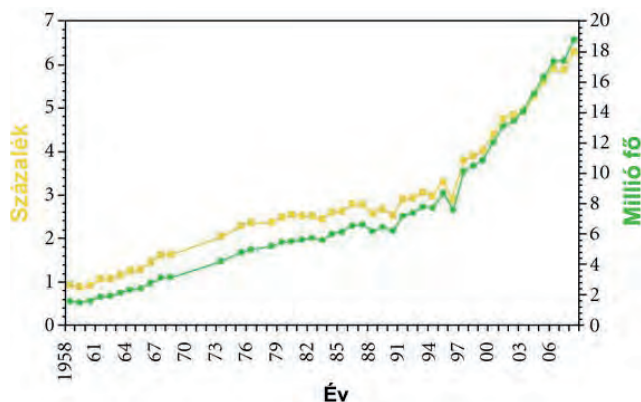
## Hormonális rombolók

Létezik egy igen hatékony, ám kétélű fegyver az emberiség kezében, ami pillanatnyi célzott hatását tekintve sikeres, de veszedelmes is lehet, figyelembe véve hosszú távú következményeit.

A hormonális (endokrin) rendszer az emberi (állati) szervezet vegyi szabályozását végzi el, a központi idegrendszer irányítása alatt. A belső elválasztású mirigyek, illetve mirigysejtek termelik a hormonokat, melyek a szabályozási üzeneteket hordozzák és rendszerint a vérkeringésen keresztül érik el célsejtjeiket. A célsejteken, illetve célsejtekben jelfogók (receptorok) helyezkednek el, melyek a hormonokat felismerik, megkötik és üzenetközvetítők segítségével váltják ki az adott sejt (szerv) reakcióját. A rendszer két alapvető eleme tehát a hormon (a jel), mely rendszerint a szervezet minden részébe eljut és a hormonnal specifikus receptor, mely veszi a jelet és továbbítja az üzenetet oda, ahová az célozva volt. A hormonnak tehát csak ott van hatása, ahol a receptor jelen van. E két tényező és együttműködésük génszinten kódolt és normál esetben biztosítja a szervezet egészséges működését. A hormonok megjelenhetnek aminosavak átalakulása révén (adrenalin, tiroxin), aminosav lánccikként (polipeptid hormonok, például az inzulin; az agyalapi mirigy hormonjai), szteroidokként (nem hormonok, például az ösztrogének, a tesztoszteron; mellékvesekéreg hormonok) vagy mindezeketől eltérő módon (prosztaglandinok).

### Endokrin diszruptorok

Bár a receptorok specifikusak a genetikailag meghatározott hormonokra, a szervezetben mindig előfordulnak olyan molekulák, melyek a célhormonhoz való hasonlóságuk miatt kapcsolódhatnak a receptorhoz, elfoglalva a célhormon helyét, így meg nem engedve annak bekötődését és hatását, vagy éppen ellenkezőleg, hibás információt továbbítanak. Ilyenek egy bizonyos hormoncsalád egyéb tagjai (például átfedés a szteroid hormonok között, vagy az agyalapi mirigy hormonjai között), de ez rendszerint beépített módon helyreáll, például a hormon-szintézisek időeltolódása miatt. Ezen túlmenően az emberi környezetben mindig voltak olyan molekulák, melyek a hormonokhoz hasonlítottak és ezek be is kerülhettek az emberi szervezetbe a levegővel, vízzel, táplálékkal, vagy élvezeti szereként. Ilyenek voltak a vulkánkitörések termékei (például benzpirén, dioxin), gomba-toxinok, illetve a szójabab fitoösztrogénjei, vagy a dohányfüst, azonban az emberi evolúció évezredei alatt ezekhez hozzászokott a szervezet és szabályozását látszólag nem zavarta meg. Az utóbbi időben azonban az emberi (ipari, mezőgazdasági és medicinális) tevékenység hatalmas mértékű



1. ábra. Cukorbetegséggel diagnosztizáltak száma az Egyesült Államokban 1958 és 2008 között. Hatalmas mértékű a növekedés, különösen 1997 óta.

felgyorsulása miatt sokkal többféle és sokkal nagyobb mennyiségű hormonjellegű anyag jelent meg a környezetben és jutott be az emberi szervezetbe, mint korábban, és mindez igen rövid idő alatt. Ezek a molekulák megzavarták a normális receptor–hormon kapcsolatot és korábban is ismert, vagy újszerű betegségek fellépéséhez vezettek. Ezeket a hormonszerű környezeti anyagokat nevezzük hormonális rombolóknak és hatásuk valóban megfelel elnevezésüknek.

A mostanáig azonosított hormonális rombolók túlnyomórészt szteroid hormon jellegűek, így elsősorban a szexuális (reproduktív) szférában és a pajzsmirigy hormonok (tiroxin, trijód-tironin) által befolyásolt területen hatnak (mivel a pajzsmirigy hormonjai is a szteroid receptor családban tartják receptoraikat). A szexuális szférában befolyásolják a születéskori nemi arányt (most a korábbiaktól eltérően több lány, mint fiú születik), nagyobb mértékben jelennek meg nemi fejlődési rendellenességek (rejtettheréjűség, mikropénisz, pénisz-hasadék), ami már a születéskor észlelhető, és a felnőttkori ondóban a spermiumok számának és mozgásképesységének nagymértékű csökkenéséhez, akár férfimeddséghez is vezethet. Mint közismert, a szellemi képességek kifejlődéséhez és fenntartásához a pajzsmirigy hormonjai szükségesek (súlyos hiányukban lép fel a kretinizmus), ezért egyes kutatók a pajzsmirigyre ható hormonális rombolók hatását tételezik fel, ami az intelligencia quotiens (IQ) általános csökkenésében fejeződik ki.

### Korunk hormonális rombolói

Az ember biológiai evolúciója mintegy 40 000 éve, a Homo sapiens megjelenésével gyakorlatilag leállt. Bár kifinomult vizsgálatokkal minimális (mikro) változások bizonyos indexekben megfigyelhetők, az ember

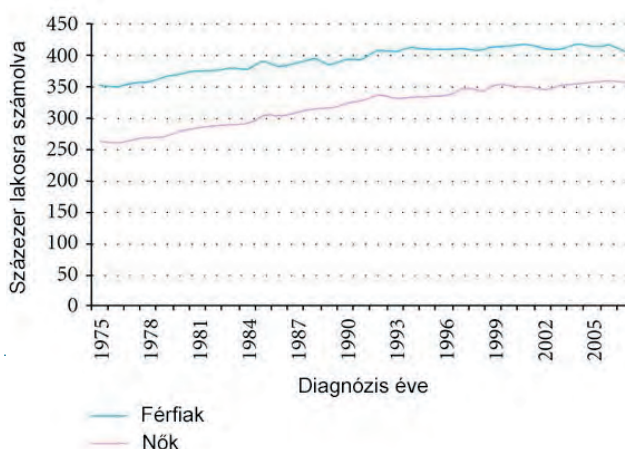
kulturális evolúciójának keretében további fejlődését tárgyakra ruházta át, melyek segítségével biológiai funkcióit is sikeresebben tudja ellátni, azaz nagyítóval és mikroszkóppal jobban lát, autóval gyorsabban közlekedik, illetve szert tett olyan funkciókra, melyekkel biológiailag nem rendelkezett (például repülés). E sikeres fejlődés következtében jöttek létre azok a vegyi anyagok is, amelyek hasonlítanak a hormonokra, ugyanakkor felhasználhatók az iparban, mint az ember által kedvelt tárgyak komponensei, a mezőgazdaságban, mint a haszonnövények károsítóinak pusztítói és nem utolsósorban, mint az embert győtrő betegségek gyógyítói, vagy életfunkciók módosítói (például a fogamzásgátlók). E molekulák szerkezete hasonló egyes hormonokéhoz, így a szervezetbe kerülve levegővel, vízzel, táplálékkal, vagy bőrön át szándékosan, vagy melléktermékként a már említett receptor–hormon mechanizmusok révén, károsítóként lépnek fel. Terhesség alatt a méhlepény (placenta) többségüket nem tudja kiszűrni, mindenesetre átenged olyan mennyiséget, ami káros fejlődés vagy hibás imprinting kiváltására elegendő.

Az iparban használt hormonális rombolók között a legismertebb a biszfenol A, egy ftalát, melyet műanyagok lágyítására használnak fel, és hasonlít az ösztrogénekre, a női nemi hormonokra. Mivel a műanyagok elterjedtsége világszerte hatalmas és növekvő, a biszfenol szolgál mintapéldaként a hormonális rombolók egészségügyi hatásaira. Az agrotechnikában használt rovarölők és növényvédők szerek (vinclozolin, atrazin) ugyancsak nemi hormon jellegű hatással rendelkeznek és hoznak létre betegségeket.

### Rombolás kritikus periódusokban

Az általános felfogás szerint a hormonális rombolók mindig ártalmasak, azonban tudjuk, hogy vannak olyan kritikus életszakaszok, amikor az ártalmas hatás fokozott. A káros vegyi hatások az egyedfejlődés legelején

2. ábra. Rosszindulatú daganatos esetek Nagy-Britanniában (nem-melanoma bőrrákokon kívül) 1975 és 2008 között



## NEGATÍV CSODA

A kóros fejlődést okozó tényezők orvosi elnevezése: teratogén – ógörög eredetű: a teras csodalényt jelent, azonban a csoda itt negatív értelmű és a kóros kinézetű csecsemőket a spártai szülők a vének tanácsával történő tanácskozás után kirakták a Taigetos hegység elvadult területére, elvileg halálra ítélve. Ugyanakkor megvolt a lehetőség, hogy a csecsemőket gyermektelen családok megtalálják és magukhoz vegyék, tehát volt egy kiskapu, a lelkiismeret megnyugtatója. A funkcionális teratogenitás felismerése és besorolása viszont új keletű, de egyre inkább elismerést nyer.

(korai embrió, a terhesség első 3 hónapja) látszanak a legártalmasabbnak, el is pusztíthatják a fejlődő embriót, vagy szervrendszeri károsodást okoznak. A 3-6 hónapos korban általában egyedi szervkárosodások jönnek létre, de erről nincsenek adatok a hormonális rombolókkal kapcsolatban. A magzati korban (utolsó 3 hónap) és röviddel a születés után (perinatális időszak) lép fel a funkcionális teratogenezis, amikor az ekkor történő hormonális romboló hatások eredményeként felnőtt korban jelennek meg a korai károsodás funkcionális következményei.

A fejlődő receptor és a magzati célhormon első találkozása hozza létre a hormonális imprintinget, ami által életre szólóan beállítódik a receptor kötési képessége. Ez tehát a receptor–hormon szabályozási rendszer élettani alakulásához tartozik. Ugyanakkor azonban ebben a kritikus receptorfejlődési periódusban lehetőség van a hormonokhoz hasonló molekulák kapcsolódására is, ami – ugyancsak életre szóló – hibás imprintinget alakít ki. Ennek hatása is csak jóval később, rendszerint felnőttkorban észlelhető, ami megnehezíti az ok és okozat kapcsolatának felismerését, de az állatkísérletek ezt bizonyítják. A hibás korai imprinting hibás késői funkciókat hív elő, melyek betegségekre való hajlamban, akut vagy krónikus betegségekből (például diabétesz, férfimeddség)

vagy működési zavarokban – mint például keringési rendellenességek, autoimmunitás, idegrendszeri problémák – mutatkoznak meg.

Bár a receptor–hormon rendszer beállítódása a perinatális kritikus periódusban történik meg, az átállítódás (a program átírása) későbbi időpontban is létrejöhet. Ilyen későbbi kritikus periódusok a csecsemő elválasztása és különösen a serdülés (pubertás) időszaka, de bizonyos, folyamatosan osztódó sejtekben (mint a csontvelő vérképző sejtjei, immunsejtek) az élet bármely időszakában, akár öregkorban is megtörténhet.

A hibás imprinting epigenetikai folyamat. Ez azt jelenti, hogy nem a DNS bázissorrendjében okoz zavart (mutáció, tehát a bázissorrend megváltoztatása révén), hanem annak meghatározódásában, hogy mely gének nyilvánuljanak meg és milyen erősséggel. Egy adott személy génjei ugyanis szervezetének minden sejtjében azonosak, miközben a sejtek eltérő formát és funkciót nyilvánítanak ki (például eltérő a retina és az izomsejt megjelenése, tevékenysége) azaz eltérő a gének expressziója. Ezt elsősorban a DNS-nek a metiltranszferáz enzim általi metilációja határozza meg, a metilált gén (DNS) nem nyilvánul meg, miközben demetilációja segíti az általa hordozott információ átadását. Az epigenetikai szabályozás éppúgy átöröklődik az utódsejtekre és az adott egyed későbbi generációira, mint a mutáció általi változás, tehát a hibás imprinting is öröklődik és (mint ahogy ez állatkísérletekben bizonyítást nyert) egysejtű modellrendszerben akár 1000 generáció után is megfigyelhető.

A fentiek értelmében tehát nem mindegy, hogy melyik életszakaszban hat a hormonális romboló és bár sohasem látszik hatása közömbösnek (a kritikus időszakokon kívül sem), mégis leginkább veszedelmesnek a perinatális periódusban tűnik. A későbbi kritikus időszakokban történő hatás részben rövidebb utóhatású, részben inkább a perinatális hatás átírásaként minősíthető, miközben a perinatális korban történő hatás a sorsdöntő. Korábban a terhesség első hónapjaiban volt ajánlott különösen figyelni a kóros fejlődést kiváltó molekulákra, illetve ezek elkerülésére, mert ezek hatására jöttek létre azok a torzulások, amelyek már születéskor megfigyelhetők voltak. A hormonális rombolók és a hibás imprinting ismeretében a fokozott figyelem a terhességi időn túl is ki kell, hogy terjedjen. Nem lényegtelen, hogy a hormonális rombolók fel tudnak dúsulni az anyatejben (és természetesen a tehénanya tejében is), és éppen a legérzékenyebb (perinatális) periódusban kerülnek a csecsemő szervezetébe. Azt is érdemes figyelembe venni, hogy létrejött a funkcionális teratogenitás (kóros fejlődés) fogalma,

3. ábra. A biszfenol már a cumisüvegből is beoldódik a tejbe





mely jelentőségében egyáltalán nem biztos, hogy kisebb, mint az alaki (morfológiai) teratogenitásé. A hibás imprinting miatt fellépő terméketlenség, diabétesz, vagy autoimmunitás (funkcionális kóros fejlődések) például biztosan inkább sújt egy férfit, vagy nőt, mint a kisujj hiánya (morfológiai teratogenitás).

### Mi, mennyi és mennyiért?

Hormonális romboló mindenütt lehet, és mindenütt van. Jelen vannak (mint lágyítók) a cumisüvegekben és műanyag palackokban éppúgy, mint a fémalackok bélésében, az égésgátlókban (például bútorok és házak gerendái esetében), a detergenszekben (például mosogatószerekben), az orvosi eszközökben, tabletták buborékfóliáiban, mint mindenki által használt tárgyakban, a kozmetikumokban, de hormonális romboló a növényvédő és rovarirtó szerek gyakorlatilag mind egyikének hatóanyaga is. Az általuk kiváltott (feltételezett) kóros állapotok (néhány példát kiragadva) az intelligencia quotiens (IQ) veszteség (az Egyesült Államokban 11 millió IQ-pont veszteség/év, debilitással bezárólag), az elhízás, a hererák (általában a nemzőszervi daganatos ártalmak száma nő, amiért a daganatgátló gének metilációja és a sejtosztódást szabályozó gének demetilációja elsőrendűen felelős), és terméketlenség, gyerekek esetében az egyre szaporodó figyelemhiányos hiperaktivitás (ADHD) és autizmus, az endometriózis (mely esetében a biszfenol egymagában 86 000 esetért és 47 milliárd dollár kiadásért felelős az Egyesült Államokban) és a korai szív-keringési halálozás, valamint nem utolsó sorban a diabétesz népbetegséggé válása.

### ELVESZŐ IQ-PONTOK

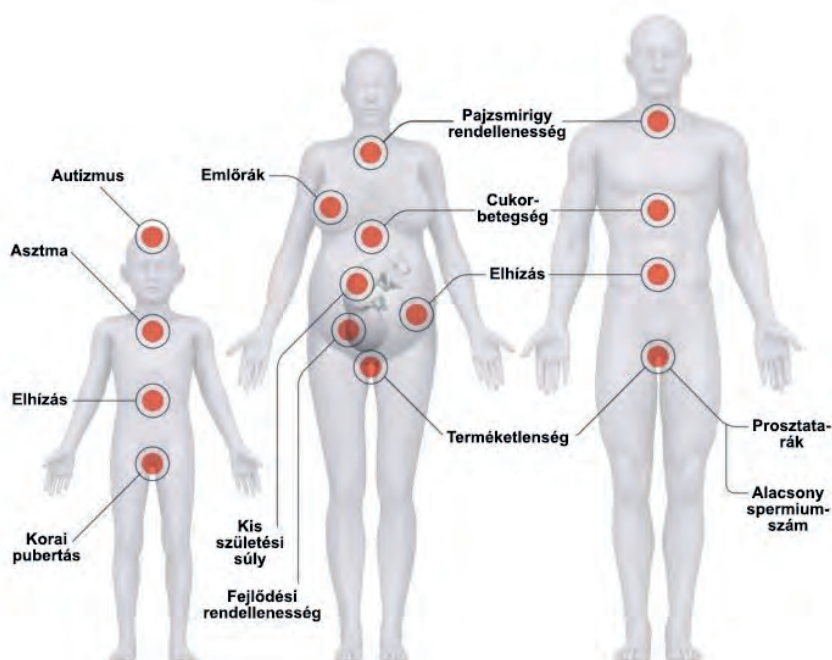
A hormonális rombolók idegrendszeri hatásának vizsgálata csak mostanában kezdődött el. Annyi azonban máris kiderült, hogy sem a magatartásra, sem a gondolkodásra hatásuk nem közömbös, elsősorban ha a perinatális imprinting hatást veszünk tekintetbe. A veszteség egyaránt mérhető IQ pontokban és anyagilag. Főleg az organofoszfátok (elsősorban növényvédő szerek és rovarirtók) felelősek a gazdaságilag fejlettebb országokban a következményekért. Ha ehhez hozzávesszük a ftalátok által befolyásolt, figyelemhiányos hiperaktivitás szindrómát (ADHD) és az autizmust is, az Európai Unióban a költség megközelíti a 150 milliárd eurót évente. Ugyanakkor jelentős különbség mutatkozik a fiúk (inkább) és lányok (kevésbé) magatartási veszteségeiben. Mivel a pajzsmirigy hormonjai alapvető szerepet játszanak az intelligencia fejlődésében és fenntartásában, hormonális rombolók közreműködnek az intelligencia területén mutatkozó veszteségekben, felfogásunk lassulásában, kevésbé tapintatosan kifejezve: elbutulásunkban.

Mindez nemcsak egyéni tragédiákhoz vezet, de elképesztő mértékű kiadást is ró a társadalomra: az Egyesült Államokban mintegy 340 milliárd dollár/év, az Európai Unióban 217 milliárd dollár/év, ami 2,3 %-a, illetve 1,28%-a a GDP-nek. A férfi és női meddőség (infertilitás) súlyos demográfiai problémákhoz vezethet, melynek egyes jelei már most felismerhetők.

### Homo quaedam deus

Iuval Noah Harari írt 3 szenzációs könyvet (Sapiens; Homo Deus, 21 lecke a XXI. századra) melyekben a Homo Sapiens törekvése az istenné válásra és ennek várható pozitív következményei vannak elemezve, de a negatív következmények csak hézagosan. E hiányosság pótlását is igyekszik betölteni ez a cikk. A hormonális rombolók a szinte (=quaedam) isten–ember kiemelkedő munkálkodásának eredményei, melyek sikeresek pillanatnyi célzott hatásukat tekintve, de veszedelmesek figyelembe véve hosszú lejáratú hatásaikat és ennek következményeit. Nem tudjuk megítélni, hogy a jelenlegi endokrin (hormonális) rendszerre milyen hatással volt a korábban is jelenlévő hormon jellegű környezeti molekulák receptorokhoz kapcsolódása, mert az ezt mérő (kimutató) eszközök is a

4. ábra. A hormonális rombolókkal való kis dóziszú, de mindennapos találkozás nagyon sok szervet érint, és rengetegféle károsodást okoz





5. ábra. Harari idézett könyvei

quaedam deus munkájának eredményei, és korábban nem lehettek alkalmazásban. Ezért azt sem tudjuk, lehetnek-e pozitív hatásai a jelenlegi tömeges hormonális romboló aktivitásnak. Elképzelhető ugyanis, hogy a jelenlegi vegyi szabályozási rendszer is bizonyos hormonális rombolók hatása alatt alakult ki, a vulkanikus eredetű aromás szénhidrogének (benzpirén, dioxin), a fitoösztrogének (szója-genistein és -diadzein), valamint a mikotoxinok, illetve a dohányzás jelenlétében, és attól lett olyan ideális, amilyennek most tartjuk. Ha így volt, akkor lehet, hogy a jelenlegi hormonális rombolók tömegében is vannak olyanok, amelyek pozitív hatással vannak (lesznek) az ember vegyi szabályozására, de e hatás tömeges mivoltában mindenképpen károsnak látszik, mert míg korábban a hatások fokozatosan léphettek fel és volt idő alkalmazkodni hozzájuk, most tömegesen és a legkülönbözőbb változatokban zúdulnak a receptorokra, melyek nem valószínű, hogy adaptálódni tudnak. Az emberi mohóság, ami az új felismerések minél

gyorsabb felhasználását igényli, nem engedi meg a fokozatosság érvényesülését, így az sem tudható, hol a tűréshatár, illetve mikor lépjük (vagy léptük) át azt. Itt most az endokrin rendszer toleranciájának kipróbálása folyik, előben és rajtunk. Az emberiség evolúciós fejlődése alatt sok ismert és ismeretlen tényezőnek volt kitéve és élte túl azokat. Most egyszerre zúdul rá az éghajlatváltozás és a hormonális rombolók hatása, el kell viselnie ezek következményeit, miközben szabályozási rendszere folyamatosan súlyos sérüléseket szenved. De vajon kibírja-e a kettős terhelést? Ennek megválaszolásához természetesen figyelembe kell venni, hogy az emberiség nem egységes. Vannak populációk, melyek előre futottak az istenné válás útján, míg mások még közel vannak a vadászó-gyűjtögető életmódhoz. Azonban ez utóbbiak is követik a mintát, az elől haladókhöz hasonlóak kívánnak lenni. Kétségtelen, hogy érdekes időszak következik az emberiség történetében, csak lehet, hogy ezt jobb lenne kívülről szemlélteni, mint benne lenni.

CSABA GYÖRGY

## IRODALOM

- [1] Csaba G.: Thoughts on the cultural evolution of man. Developmental imprinting and transgenerational effect. Riv Biol 2007, 100, 461-474.
- [2] Csaba, G.: Faulty hormonal imprinting as functional teratogen. Curr Ped Rev 216, 12, 222-229.
- [3] Branchi I, Bignami G, Allava E.: Overview of behavioral teratology. Curr Protoc Toxicol 205, doi: 10.1002/0471140/0471140856.tx1307s25
- [4] Preau L, Morvan-Dubois G., Demeneix B.: Thyroid hormone signaling during early neurogenesis and its significance as a vulnerable window for endocrine disruption. Biochim Biophys Acta 2015, 1849, 112-121.
- [5] Mughal BB, Fini JB, Demeneix BA.: Thyroid-disrupting chemicals and brain development: an update. Endocr Connect 2018, 7, R160-186.
- [6] Csaba G.: The role of endocrine disruptors in the present and future human endocrine evolution: The ED-exohormone system. J Transl Sci 2019, doi: 10.15761/JTS/10000352.