

## *Przedmowa do części 2*

W pierwszej części monografii, zatytułowanej „Przyczyny zmienności w stężeniach hormonów płciowych”, ograniczono się do rozważań na temat ewolucyjnych i ekologicznych przyczyn (żywienie, aktywność fizyczna, bilans energetyczny, stres itp.) zmienności w stężeniach hormonów płciowych kobiet w wieku reprodukcyjnym. Nie ulega wątpliwości, że takim badaniom, głównie antropologicznym, powinny towarzyszyć badania biochemiczne i genetyczne. To one pokażą bowiem wpływ, jaki te czynniki – środowiskowe i osobnicze – wywierają na szlak metaboliczny estrogenów, a także określą zmiany w mechanizmie reakcji, których konsekwencją może być tak zagrożenie zdrowia kobiety, jak i kondycji potomstwa. Ten typ badań wskaże na osobnicze uwarunkowania, jakim jest profil genetyczny. Właśnie w genach bowiem często drobne – ale istotne z punktu widzenia konsekwencji – zmiany, gromadzone w procesie ewolucyjnym w populacji, a znajdujące swój wyraz w aktywności enzymów mogą przyczynić się do wyjaśnienia obserwowanej zmienności w stężeniach estrogenów (tak wewnątrzosobniczej, jak i międzyosobniczej). Identyfikacja ta może pomóc w wyjaśnieniu różnic w poziomie hormonów występujących w grupach etnicznych czy populacjach zamieszkujących odrębne rejony geograficzne. Tak wieloaspektowe podejście w wyjaśnieniu tych zagadnień powinno skutecznie przyczynić się do znalezienia przyczyn zwiększonego ryzyka zachorowań na różne choroby związane pośrednio lub bezpośrednio z produkcją hormonów płciowych kobiet, a także wskazać, jaki typ zagrożeń środowiskowych w okresie ciąży może zagrozić – tak bezpośrednio, jak i w życiu dorosłym – zdrowiu potomstwa. A to z kolei zwiększy szanse skutecznych działań prewencyjnych.

W części drugiej, zatytułowanej „Zaburzenia w metabolizmie estrogenów i ich konsekwencje”, uwaga autorów skupiona została na kilku zagadnieniach, między innymi na wpływie, jaki na przebieg reakcji biochemicznych – zachodzących w szlaku metabolicznym estrogenów – wywiera zmienność polimorficzna genów kodujących enzymy, biorące udział w tych reakcjach; na wpływie, jaki wywiera na ten przebieg obecność

czynników środowiskowych, jak i składniki diety czy zanieczyszczenia środowiska, głównie ksenoestrogeny i zanieczyszczenia gazowe i pyłowe w powietrzu. Szczególną uwagę poświęcono mechanizmom tych procesów, analizując na przykład skutki komunikacji zachodzące między receptorami estrogenowymi ER a receptorami aryłowymi, swoistymi dla zanieczyszczeń środowiskowych (AhR). Nie pominięto także konsekwencji, do jakich z powodu obecności takich czynników może dochodzić i to zarówno na poziomie płodności, pogorszenia kondycji zdrowotnej płodu, jak i wzrostu ryzyka chorób nowotworowych, wynikającego z zaburzeń w stabilności genetycznej.

Ustalony rytm biologiczny, wyznaczający cykliczność menstruacyjną u dojrzałych płciowo kobiet, wynika z ścisłej współpracy między podwzgórzowymi neuronami GnRH, komórkami przysadki a układem reprodukcyjnym, której rezultatem jest produkcja hormonów płciowych. Obserwowana i powtarzająca się w każdym cyklu miesięcznym zmienność w stężeniu tych hormonów odzwierciedla potencjalną zdolność kobiety do zapłodnienia, jest także, w pewnym sensie, wyznacznikiem zdrowia kobiety.

W pierwszym rozdziale – **Kalemba i wsp.** – omówiony został szlak metaboliczny produkcji estrogenów, ze szczególnym uwypukleniem roli enzymów biorących w nim udział i znaczenia ich aktywności. Przebieg reakcji i wydajność w powstawaniu metabolitów pośrednich wiąże się bowiem w sposób bezpośredni z aktywnością tych enzymów, a ona w dużym stopniu warunkowana jest polimorfizmem kodujących je genów. Wiele z tych polimorficznych wariantów odpowiada za produkcję enzymów o mniejszej aktywności, co powoduje zmniejszenie stężenia produktów pośrednich, powstających w szlaku metabolicznym estrogenów, a także samych produktów końcowych. Jest to o tyle istotne, że przy niesprzyjających warunkach (styl życia, stres, sport wyczynowy) może to doprowadzić do zmniejszonych zdolności reprodukcyjnych czy też wpłynąć na prawidłowy rozwój płodu.

Poziom produkcji estrogenów ma także inne ważne znaczenie. Z badań epidemiologicznych wynika bowiem, że im większa całościowa dawka estrogenów, tym większe ryzyko, że u kobiety dojdzie do rozwoju nowotworów, głównie piersi. Wczesna menarche, późna menopauza, późny wiek urodzonego pierwszego dziecka, mała dietność, to determinanty takiego ryzyka. Oznacza to, że wczesne ciążę zmniejszają takie ryzyko. Paradoksalnie, estrogeny mają więc zarówno pozytywny, jak i negatywny wpływ na organizm kobiety.

Prezentowane przez **Kalembę i wsp.** w kolejnym rozdziale wyniki badań empirycznych pokazują, że w okresie ciąży, kiedy stężenie estradiolu jest niemal stukrotnie wyższe w porównaniu z okresem fazy folikularnej,  $17\beta$ -estradiol wywiera ochronny wpływ na endogenne oksydacyjne uszkodzenia DNA, badane w limfocytach kobiet w ciąży. Można się pokusić o stwierdzenie, że hormon ten pełni funkcję przeciwutleniającą, pomagając w neutralizacji powstających w komórce rodnikowych form tlenu. W skonstruowanym modelu autorzy oceniali udział procentowy głównych metabolitów szlaku

metabolicznego estrogenów, takich jak cholesterol, DHEA, progesteron i 17 $\beta$ -estradiol w uszkodzeniach oksydacyjnych. Jest to o tyle istotne, że powstające podczas ciąży reaktywne formy tlenu, a tym samym rosnący stres oksydacyjny – pełniący ważną rolę w sygnalizacji komórkowej – może wywoływać zaburzenia równowagi oksydacyjnej. Zaburzenia mogłyby działać destrukcyjne na poziomie komórki, a nawet organów, co zakłóciłoby prawidłowy przebiegu ciąży. Wyniki uzyskane z prezentowanego w tym rozdziale modelu ścieżkowych oddziaływań pokazują odwrotną zależność między wielkością uszkodzeń DNA, a stężeniem 17 $\beta$ -estradiolu. Ta antyoksydacyjna rola 17 $\beta$ -estradiolu wydaje się także istotna w hamowaniu peroksydacji lipidów, co ma szczególne znaczenie dla rozwijającego się centralnego układu nerwowego płodu. Ten ochronny efekt może także być istotny podczas intensywnej syntezy kwasów tłuszczowych, zachodzącej w adipocytach gruczołów piersiowych ciężarnych kobiet.

O przebiegu przemian lipidowych, u kobiet w ciąży – ze szczególnym uwzględnieniem współzależności między organizmem matki i organizmem płodu oraz o ich roli w funkcji laktacyjnej gruczołów piersiowych, pisze **Jerzy Jaśkiewicz** w rozdziale trzecim. Podkreśla on znaczenie niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych w diecie matki, koniecznych do prawidłowego rozwoju tkanki mózgowej płodu i terminowego porodu. Zwraca także uwagę na konieczność poznania składu lipidowego komórki jajowej, która najprawdopodobniej jest źródłem kwasów tłuszczowych we wczesnym etapie podziałów zapłodnionej komórki. W późniejszych etapach, zaznacza Jaśkiewicz, kiedy uformowało się już łożysko, substraty budulcowo-energetyczne są stale uzupełniane przez matkę. Intensywna synteza endogennych lipidów w wątrobie i mózgu płodu zachodzi już po 12 tygodniach ciąży, a w ostatnich 10 tygodniach ciąży następuje intensywny rozwój tkanki tłuszczowej płodu. Duża ilość tkanki tłuszczowej (około 10% masy ciała) u noworodka, a także powiększająca się tkanka tłuszczowa gruczołu mlekowego, stanowią potencjalne miejsce gromadzenia się zanieczyszczeń środowiskowych, a zwłaszcza tych rozpuszczalnych w tłuszczach, związki te zdolne są bowiem do pokonania bariery krew-łożysko. Do takich zanieczyszczeń należą polichlorowane węglowodory aromatyczne, a także polichlorowane bifenyle. W kolejnym rozdziale (czwartym) **Ewa Gregoraszczyk** opisuje, w jaki sposób zanieczyszczenia te wpływają na: płodność, cykl menstruacyjny, zmiany w endometrium, w gruczole piersiowym, na powstawanie różnych wad rozwojowych płodu, ale także, jak wpływają one na wzrost ryzyka nowotworów hormonozależnych. W rozdziale tym omówiony został także mechanizm działania tych zanieczyszczeń i zaburzenia, jakie wywołują one na poziomie jajnika, endometrium oraz w funkcjonowaniu osi podwzgórze-przysadka-jajnik.

Innym typem zanieczyszczeń – także manifestującym się na poziomie zaburzeń rozwoju płodu – są zanieczyszczenia znajdujące się w powietrzu, takie jak cząstki pyłowe (np. PM10), tlenek węgla, dwutlenek siarki, tlenki azotu i inne. O następstwach ich działania, głównie analizowanych na poziomie rozwoju płodu, w rozdziale piątym piszą **Anna**

**Merklinger-Gruchała i Maria Kapiszewska.** Szczegółowo opisany został przez autorki rodzaj i poziom zanieczyszczeń oraz zmiany, do jakich doszło w ostatnich latach w jednym z najbardziej zanieczyszczonych miast w Polsce – Krakowie. Przedstawione wyniki badań własnych, ale także dane z literatury światowej wskazują, że obecność tych zanieczyszczeń może upośledzać wewnątrzmaciczny wzrost płodu, skutkując spadkiem masy urodzeniowej noworodka. Efekt ten jest także zależny od trymestru, w którym do takiego narażenia doszło. Ekspozycja na zanieczyszczenia powietrza w okresie prenatalnym, dodają autorki tego rozdziału, może mieć także odległe skutki obserwowane w życiu dorosłym, w postaci zwiększonego ryzyka zachorowań na wiele tzw. chorób cywilizacyjnych.

Składniki toksyczne – czy inne, równie szkodliwe dla organizmu – zawsze otaczały człowieka; warunki środowiskowe zmieniały się nieustannie. Sukces ewolucyjny polegał na umiejętnościach adaptacyjnych. Brak tej umiejętności przystosowania oznaczał śmierć i to często bezpotomną. Przetrwanie zatem zależało od osobniczej zdolności przystosowawczej, i jeśli zdolność ta manifestowała się na poziomie genów, i to w gametach, to reprodukcja umożliwiała utrwalenie się tej cechy w kolejnych pokoleniach. Dzisiaj wiemy już, że nie musi to być mutacja, która na przykład zwiększa efektywność enzymów detoksykacyjnych. Mutacje bowiem to całkowicie przypadkowa zmiana. Nie pozwalają one wytłumaczyć niezwyklej wręcz zdolności adaptacyjnej organizmów. Sta-je się to możliwe dzięki szybko rozwijającej się gałęzi wiedzy zwanej epigenetyką (dziedziczenie pozagenowe).

Wiedza o mechanizmie takiego dziedziczenia pozwala także coraz lepiej zrozumieć obserwowaną do tej pory jedynie na poziomie badań epidemiologicznych, zależność pomiędzy wpływem, jaki środowisko wywiera na rozwijający się płód, a skutkami tych oddziaływań nie tylko w życiu dorosłym, ale nawet w kondycji zdrowotnej kolejnych pokoleń. O tych zagadnieniach, a także o mechanizmie i bezpośrednich, odległych czasowo skutkach zmian, jakie w ekspresji genów wywołuje tzw. rozmowa między receptorami (*cross-talk*), napisała **Maria Kapiszewska**. Konserwatywny ewolucyjnie mechanizm adaptacyjny polega na komunikacji między receptorem estrogenowym ER, a aktywowanym obecnością ksenobiotyku, receptorem aryłowym, AhR. W obecności ksenobiotyków czy 17 $\beta$ -estradiolu uaktywnione receptory przenoszą informacje do jądra komórkowego. Proces ten dzięki temu, że obydwie receptory są czynnikami transkrypcyjnymi uaktywnia geny, których transkrypcja zależna jest od tych receptorów poprzez przyłączenie zmienionego receptora do odpowiedniego rejonu genu (*estrogen response element*). W ten sposób dochodzi do ekspresji tego genu i powstania enzymu. Co prawda receptory dla estrogenów i zanieczyszczeń są różne, ale są w pewien sposób współzależne i uaktywnienie nawet jednego z nich zapoczątkowuje szereg procesów, które mogą doprowadzić do uruchomienia bądź zahamowania ekspresji genów zależnych od „konkurenta”. Konkurenta, bo obydwie typy związków podlegają procesowi hydroksylacji z udziałem tych samych enzymów (CYP1A1 i CYP1B1). Obecność ksenobiotyków

może także doprowadzić do degradacji receptora estrogenu, tym samym uniemożliwiając tym hormonom pełnienie przypisanych im funkcji w organizmie. Dobrze to, czy źle? Maria Kapiszewska (w rozdziale szóstym) przedstawia argumenty przemawiające za tym, że taka strategia organizmu może być w pewnych warunkach lepsza. Lepiej, aby w zbyt zanieczyszczonym środowisku nie dochodziło do zapłodnienia, bowiem szansa na przeżycie płodu jest mniejsza, jakość potomstwa kiepska a koszt energetyczny ogromny.

Drugim omawianym w tym rozdziale mechanizmem jest proces kontrolujący transkrypcję genów, na który wpływ ma również zanieczyszczenie powietrza. Są to zmiany w metylacji DNA w obrębie regionów promotorowych genów w dinukleotydowych sekwencjach CpG. Skutki tych zmian zależą od tego, jakich genów one dotyczą. Mogą dotyczyć zmian w dziedziczeniu cech rodzicielskich – piętnowanie genów – jako odpowiedź komórek na zmiany środowiskowe i to na tak wczesnym etapie, jak rozwój zarodka. Najczęściej mówimy wtedy o swoistej adaptacji, która polega na aktywacji bądź wyciszeniu transkrypcji genów, a tym samym na modyfikacji biologicznych funkcji organizmu. Może to skutkować większym przystosowaniem do zmieniającego się środowiska, ale także podnosić wrażliwość organizmu na rozwój chorób chronicznych w życiu dorosłym. Jeśli do wyciszenia ekspresji dochodzi w genach supresorowych, to może dochodzić do wzrostu ryzyka nowotworów, jeśli zaś wyciszenie ekspresji dotyczy onkogenów, to ryzyko się zmniejsza. Należy się zatem spodziewać, że narażenie kobiety ciężarnej na obecność zanieczyszczeń może wywołać zmiany w profilu metylacji DNA („zaprogramowanie płodowe”) w komórkach płodu, wywołując odległe skutki. Innym czynnikiem – wpływającym na takie „zaprogramowanie płodowe” – może być suplementacja kwasem foliowym. To właśnie ta witamina, dostarczając grup metylowych do metylacji DNA, ułatwia usuwanie potencjalnie niebezpiecznych związków pośrednich, powstających w procesie hydroksylacji. Wiele badań wskazuje na to, że gromadzenie się katecholi estrogenów powstających w tym procesie może być przyczyną wzrostu ryzyka rozwoju nowotworów hormonozależnych.

Autorzy podejmują też problem zwiększonego ryzyka raka gruczołu piersiowego i innych nowotworów narządów płciowych kobiet. Ostatni rozdział monografii, na temat czynników ryzyka ze szczególnym uwzględnieniem roli hormonów, rozpoznania, leczenia i profilaktyki został napisany przez **Kazimierza Karolewskiego**. Rozdział ten uznać można za swoiste podsumowanie stanu wiedzy na ten już cywilizacyjny problem, dotyczący zdrowia współczesnego człowieka.

Maria Kapiszewska