

MATČINO KOUŘENÍ A POHLAVÍ PLODU VÝZNAMNĚ OVLIVŇUJÍ ENZYMATICKOU AKTIVITU JATER U LIDSKÝCH PLODŮ

V poslední dekádě se věnuje velká výzkumná a publikační pozornost novým poznatkům o vlivu prenatální expozice cigaretovému kouří na poruchy vývoje před narozením i po něm, případně i ve vztahu k poruchám zdraví v dospělosti. Dnes se pokládá za prokázané, že kouření žen v těhotenství zvyšuje významně riziko postnatální obezity a metabolického syndromu, poruch neuropsychického vývoje, imunity i poruch plic, narušuje mineralizaci kostí a v neposlední řadě postihuje i reprodukční funkce. Častěji se tyto poruchy vyskytují u prenatálně exponovaných chlapců. Po epidemiologických deskriptivních studiích, které tyto vztahy objevily, jsou nověji organizovány studie hledající mechanismy, kterými kouření tyto změny působí. Jedním z možných způsobů je přímý účinek různých chemických látek, které proniknou z matčina krevního oběhu do plodu, případně se mohou i metabolicky aktivovat.

Expozice plodu xenobiotikům ze životního prostředí či kouření je tedy ovlivněna nejen expozicí a metabolismem matky, ale i metabolickými schopnostmi placenty a plodu samotného. Nejvýznamnějším metabolickým orgánem plodu jsou játra, přes která protéká 70 % celkového množství krve. Začínají se utvářet ve 4. týdnu těhotenství a koncem prvního trimestru již mají základní strukturu, včetně zjiitelné aktivity některých mikrozomálních metabolických enzymů.

Citovaná práce sledovala aktivitu jaterních enzymů u 55 zdravých plodů, získaných po vyžádaném přerušení těhotenství prováděném ve 2. trimestru: autoři stanovili 15 enzymů a 3 receptory xenobiotik. Z nich u 8 enzymů byly zjištěny významné rozdíly v jejich aktivitě, v závislosti na pohlaví, ale také na stáří plodu. Autoři studie vysvětlují tyto pohlavní rozdíly účinkem prenatální sekrece androgenních hormonů, jejichž receptory se nacházejí ve fetálních játrech.

Kouření matek v těhotenství bylo u plodů mužského pohlaví spojeno se zvýšenou aktivitou 8 enzymů kataly-

yzujících 1. fázi biotransformace, především CYP1A1 a epoxi-hydrolázy, i enzymů 2. fáze (glutathion-S-transferáz), a xenobiotických receptorů AHR. Exponované mužské plody měly naopak snížení receptorů AHR.

Z hlediska možného vysvětlení škodlivých účinků kouření jsou především významné výsledky, které se týkají mikrozomálního enzymu CYP1A1, kterým se při oxidativním metabolismu aktivují polycyklické aromatické uhlovodíky. V játrech dospělých lidí se tento enzym nevyskytuje (je především v plicích). V předmětné studii se nacházel u 30 % mužských plodů nekuřáček a u 80 % mužských plodů kuřáček. U plodů ženského pohlaví matčino kouření aktivitu enzymů neovlivnilo a se stářím plodů se významně snižovala. Vzhledem k tomu, že polycyklické aromatické uhlovodíky a především jejich aktivované metabolity jsou pokládány nejen za látky mutagenní a karcinogenní, ale také narušující procesy spermiogeneze, přispěla studie k vysvětlení přímé souvislosti mezi dosavadními epidemiologickými nálezy o reprodukčních poruchách u mužů narozených kuřáčkám.

Autoři v diskusi a závěru zejména zdůrazňují, že je třeba jejich výsledky zahrnout do inovací metodiky výzkumu účinků toxických látek na plod (European Union's REACH Regulation), kdy je třeba při testování toxických látek přihlížet nejen k výběru vhodného druhu pokusných zvířat, ale také k pohlaví a stáří plodu.

O'Shaughnessy PJ, Monteiro A, Bhattacharya S, Fowler PA. Maternal smoking and fetal sex significantly affect metabolic enzyme expression in the human fetal liver. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Sep;96(9):2851-60.

*Prof. MUDr. Draboslava Hrubá, CSc.,
Ústav preventivního lékařství, LF MU*