

Vellai Tibor, Ph.D., D.Sc.
egyetemi tanár
tanszékvezető
Tel.: +36-1-372-2500 Ext: 8684
Fax: +36-1-372-2641
E-mail: vellai@falco.elte.hu
<http://celegans.elte.hu/>



Természettudományi Kar
Biológiai Intézet
Genetikai Tanszék

Pázmány Péter stny. 1/C. 5/505.
Budapest H-1117

Bírálat Dr. Székely Anna „Pszichogenetikai endofenotípusok vizsgálata” című MTA doktori értekezéséről

Az értekezés tartalmi elemzése

Dr. Székely Anna MTA doktori értekezése egy viszonylag fiatal tudományterület – pszichogenetika – kiváló összefoglalója, és a szerző e területen elvégzett úttörő munkájának szemléletes bemutatása; öröklött emberi viselkedési tulajdonságok, pszichológiai jellemvonások populációs szintű variabilitásának genetikai variációkhoz (DNS polimorfizmusokhoz) történő rendelése abból a célból, hogy a vizsgált endofenotípusok szabályozottságát (genetikai komponensét) jobban megérthessük. A Jelölt munkássága tehát a viselkedés és gondolkodás örökletességét hivatott jobban megismerni („mennyire öröklött vagy tanult”). Elsősorban az idegrendszer működését szabályozó dopaminerg és szerotonerg jelátviteli rendszerek kandidáns génjei (eme neurotranszmitterek szintézisében és lebontásában szerepet játszó fehérjéket kódoló gének) és adott viselkedési mintázatok között keresett kapcsolatot egészséges populációkban. Alapvetően az alább felsorolt emberi viselkedési tulajdonságok, kognitív képességek és hangulati dimenziók lehetséges genetikai komponenseit vizsgálta: 1) impulzivitás, 2) „áramlat” (*flow*) élmény, 3) szorongás-depresszió hangulati élmények, 4) hipnabilitás (hipnózis iránti fogékonyság), és 5) az információ feldolgozás sebessége. Ehhez társult még 6) az élettartam és a D4 dopaminerg receptor génvariánsok közötti összefüggések feltárása.

Genetikai variációk kapcsolása viselkedési mintázatok/gondolati tulajdonságok populációs szintű változásaihoz alapvetően új és értékes (orvosbiológiai relevanciával bíró) eredményekkel szolgált. A Jelölt kimutatta, hogy i) a dopaminerg és szerotonerg jelátvitel additíven hatnak az impulzivitásra, ii) a dopaminerg neuronok differenciációja és száma összefüggésben van a szorongás mértékével, iii) az áramlat élmény egy alapvetően új endofenotípus, amelyet a dopaminerg jelátvitel szabályoz, iv) a

reaktivitás, visszahúzódás (ártalom elkerülés) és motiváció hangulati dimenziók is új endofenotípusok, melyek kapcsolatban vannak a dopaminerg és szerotonerg jelátviteli rendszerek bizonyos elemeivel, v) a hipnózis érzékenység szintje és a dopamin jelátvitel aktivitása között kapcsolat áll fenn, valamint vi) a kognitív válaszdőt a D4 receptor működése szabályozza. Ugyancsak kimutatta, hogy a D4 dopaminerg receptor csökkent aktivitása 75 év felett rövidebb élettartammal mutat összefüggést. A dolgozat egyik fő konklúziója, hogy a D4 receptor hetes allélja (*VNTR7*) bizonyos kognitív tulajdonságokat (pl. impulzivitás, áramlatélmény, válaszdő) befolyásol, míg másokat (pl. visszahúzódás, hipnabilitás) nem.

A dolgozat 10 saját tudományos közleményen alapul, ebből 8-ban a Jelölt első-utolsó szerző. A 10 közleményből 4 magyar nyelvű munka. A 6 angol nyelvű közlemény viszonylag moderált erősségű szaklapokban jelent meg, ezek közül a legerősebb egy *PLoS One* cikk (3,5 Impakt Faktor). A 6 cikk összesített IF-a 17,8, ami 1,78 átlagos IF-t jelent közleményenként (a magyar nyelvű közleményeket leszámítva ez az érték 2,96). Ez a tudományometriai szempontból mérsékelt publikációs teljesítmény részről abból fakadhat, hogy a pszichológiai jellemvonások analízise ma még nehéz és nem egységes kritériumrendszer alapján valósítható meg, ezért az endofenotípusok populációs szintű változásai és genetikai variációk közötti asszociációs vizsgálatok eredményei még szignifikáns értékek esetében is nehezen közölhetők (értsd: kevésbé elfogadottak). Különösen igaz ez annak tükrében, hogy a mai ismeretek szerint egy génváltozat hatása a viselkedésre általában meglehetősen csekély mértékű. Ennek tükrében nehezen érthető, hogy a Jelölt miért nem vont be olyan saját közleményeket a dolgozat eredményei közé, amelyekről Ő maga úgy ír: „a szakma egyik legnívósabb lapjának hasábjain közzétettük.” (Rónai és mtsai., 2001 *Mol. Psychiatry*). A kutatómunka egy másik érdekes aspektusa, hogy a Jelölt már a dolgozat elején világosan és korrekten deklarálta, a genetikai vizsgálatokat teljes egészében genetikusok végezték el, míg a Jelölt a kutatási koncepció kialakítását, a pszichológiai tesztek összeállítását, valamint az eredmények összesítését és kiértékelését valósította meg. Egy ilyen alapvetően pszichogenetikai jellegű munka esetében ez nagy bizonytalanságot eredményezhet a főbb konklúziók megállapítása során.

Az értekezés formai elemzése

A dolgozat meglehetősen hosszú, közel 190 oldalon keresztül mutatja be a kutatási területet, a módszertant, az elért eredményeket, és az azokból vont konklúziókat. Az irodalomjegyzék is bőségesre sikeredett, több mint 200 hivatkozást tartalmaz. Az irodalmi áttekintés körülbelül 60 oldal terjedelmű, a nem szakavatott olvasó számára is érthetően és élvezetesen foglalja össze a kutatási területet. Az ábrákkal viszont nagyon

szűken bánt a Jelölt, csupán a 27. oldalon érkezik az első, majd a 100. oldalon a második, és a későbbiekben is az ábrák többsége diagramm. Emiatt helyenként a szöveg olvasása meglehetősen szárazzá válik. A hivatkozások szerkesztése nem konzisztens módon történt meg, például „E. Wang és mtsai., 2004” (22. oldal), „Ebstein, Zohar, Benjamin és Beluerku, 2017” (23. oldal), „S. B. G. Eysenck, Eysenck és Barrett, 1985” (45. oldal), és „Luke D. Smillie és Jan Wacker, 2015” (50. oldal) formák egyaránt szerepelnek. Jobb lett volna végig a „Wang és mtsai., 2004” formát követni. Ugyancsak zavaró, hogy a citációk egy jelentős része a mondatok közepén, és nem a végén található, így megtöri az olvasást. A genetikai nevezéktan korrekt használata – egy pszichogenetikai témájú dolgozat lévén – kívánatos lett volna; a gének/allélek dőlt betűvel, a fajok neve dőlt betűvel és az elején nagybetűvel (és nem „termus aquaticus” – 30. oldal), stb. A bevezető helyenként túl alapszintű, érzékeltetve, hogy a Jelölt nem genetikus [pl. „az allélek lehetnek egyformák (homozigóta), vagy különbözők (heterozigóta)” – 31. oldal], illetve számos elnagyolt megállapítást tartalmaz (pl. „a humán genom pár 10.000 gént tartalmaz” (az ENCODE project eredményeként a mobilis genetikai elemek kódoló szekvenciái és a nem fehérje kódoló – pl. szabályozó RNS-ket meghatározó – gének miatt ez a szám valójában jóval nagyobb). Ez a rész tartalmaz néhány fura megállapítást (pl. „ez a téma azóta is foglalkoztatja a szakma nagyjait” – amit egy önidézet követ, így olyan, mintha ők maguk lennének a szakma nagyjai), és néhány nehezen értelmezhető kifejezést (pl. „optimális kortikális arausal szint” – 47. oldal, vagy „abszorpciós készség” – 56. oldal), illetve elütést (pl. „Alzheimerrel kór hátterében” – 61. oldal). A világos megfogalmazást helyenként feleslegesen terheli idegen nyelvű szóalakok erőltetett használatával [pl. „szuszeptibilitási skála” – 55. oldal (helyette: érzékenységi), vagy „hipnábilitás” – 56. oldal (helyette: hipnózisra való érzékenység)]. Az élettartam genetikai meghatározottságára vonatkozóan nehezen értelmezhető az alábbi megállapítás: „A felnőtt élettartam örökletessége 25%.” – 65. oldal. Helyette hasznos lett volna az élettartam és az idegrendszer működése között eddig feltárt összefüggéseket bemutatni (pl. Wolkov és mtsai., „Regulation of life-span by insulinlike signaling in the nervous system. Science 290:147-150, 2000).

A Módszerek fejezetben olvasható, hogy az adatgyűjtés 1998-ban kezdődött, tehát egy közel 20 éves kutatómunka összefoglalásáról van szó. Ebben a fejezetben egyetlen szó sem esik a molekuláris genetikai vizsgálatokról, azok részleteiről, amit ha nem is a szerző végzett el közvetlenül („... a Semmelweis Egyetemen dolgozó kollégáink is hozzájárultak megfelelő genotipizálási eljárások kidolgozásával.”), kellene tartalmaznia néhány fontos részletet az eredmények értelmezéséhez. Ebben a részben számos olyan táblázat szerepel, amely átkerülhetett volna a Függelékek részbe.

Az Eredmények rész világosan mutatja be a Jelölt tudományos tevékenysége által elért új adatokat. Az önbeszámolókon alapuló eredményeket mindenképpen tesztelni kellett volna független (objektívebb) módszerekkel is (pl. egy szakember által meghatározott

endofenotípus kategóriák genetikai vizsgálatával). Számos eredmény után közvetlenül található azok értelmezése. Ezeknek a részeknek inkább a dolgozat végére (Diszkusszió) kellett volna kerülniük. Az áramlat élményt új endofenotípusként azonosította (bizonyos *D2* és *D4* allélekkel mutatott kapcsolatot). A 28. ábra adatai alapján azonban csak nagyon gyenge összefüggés figyelhető meg. Ebből mélyreható következtetéseket levonni helytelen. E fejezet táblázatait átnézve ugyancsak furcsa, hogy a heterozigóta genotípusok szinte minden esetben átmenetet képeznek a vad és homozigóta polimorf allélek között (számos esetben recesszív – tehát a vad genotípussal megegyező – hatást várhatnánk). Számos szokatlan megfogalmazást tartalmaz ez a rész (pl. „Khi négyzet” – 143. oldal). A reaktivitás és a *HTR1B* gén polimorfizmusa között kapcsolatot tár fel. Ez azonban nem meglepő, hiszen korábban a gén és az impulzivitás között is összefüggést mutatott ki, az impulzivitás pedig fontos eleme a reaktivitásnak.

A *GNDF* gén *C* (*rs3096140C*) allélje magasabb reaktivitással párosult nőkben, míg a visszahúzódás endofenotípusra mindkét nemben hat. Érdekes lett volna erről magyarázattal szolgálni. A *GNDF* gén *A* allélja viszont csak a férfiakban mutatott hatást a visszahúzódásra. Ezen eredmények tükrében nehéz eldönteni a detektált hatások biológiai relevanciáját.

A fejezet végén a *D4 VNTR7* allél és az élettartam összefüggését tárta fel; az allél jelenléte növeli a túlélést 75 éves korig, utána viszont csökkenti. Erre a szokatlan eredményre szolgáltatott magyarázatot (az allél háborús helyzetben hatékony lehet). Ennek tesztelésére azonban kellett volna mintát gyűjteni nem érintett országokból (akik nem vettek részt az adott konfliktusban).

Az eredmények értékelése mértéktartóan történt meg, kiemelve a lehetséges orvosi biológiai vonatkozásokat.

Az értekezésre vonatkozó kritikai megjegyzések, kérdések

1, Ha a *D4* (dopaminerg receptor) alléloknak (polimorfizmusoknak) hatása van az impulzivitásra, akkor a *D2* és *COMT* alléloknak miért nincs (ugyanis az utóbbi két gén is a dopaminerg rendszer elemeit kódolja)? Elképzelhető, hogy a *D4* gén nem a dopaminerg rendszeren keresztül hat erre az endofenotípusra? Hol hathat még?

2, Hasonlóan az előző kérdéshez, a szerotonerg rendszer csak egyik eleme (*HTR1B*) mutatott szignifikáns összefüggést a vizsgált endofenotípussal, a többi nem, és ez miért lehetséges?

- 3, Az eredmények alapján a dopaminerg és szerotonerg rendszerek (*D4* – *HTR1B* allélek) kölcsönhatnak; mindkét allél együttes jelenléte erősíti a védelmet. Ez a hatás azonban csak fiúkban volt kimutatható (5. ábra). Mi lehet ennek az ivar-specifikus jelenségnek a magyarázata?
- 4, Az eredmények alapján a *GDNF rs3096140C* allél magasabb reaktivitással párosul nőkben [míg a *D4 VNTR7* és *HTR1B rs13212041G* mindkét nemben védő allélként működik]. Mi lehet ennek a biológiai oka?
- 5, Bizonyos *GDNF* allélek (a dopaminerg neuronok fejlődését szabályozzák) és a szorongás mértéke között összefüggést sikerült kimutatni. Miért csak bizonyos SNP-k (egyedi nukleotid polimorfizmus) mutattak ilyen hatást, míg mások nem?
- 6, A kutatómunka egyik érdekes eredménye, hogy a *D4* receptor *VNTR7* allélje csökkenti a reaktivitást. Ez ellentétes a *D4*, mint „kaland gén” korábbi irodalmi elképzeléssel. Hogyan magyarázza ezt az ellentmondást?
- 7, Az 1-es kérdéshez hasonlóan, ha a *COMT* allélek és a hibnábilitás között összefüggés figyelhető meg, akkor miért nem figyelhető meg ilyen asszociáció a *D* receptor allélekkel? A *COMT*-nak esetleg létezhet dopaminerg jelátvitel-független hatása? Hasonlóan, a *D4 VNTR7* allél hatására lassult a feladtafüggetlen válaszügy, míg a *D2* és *COMT* alléleknek nem volt ilyen hatásuk. Miért?

Értékelés, ajánlás

Az értekezésben bemutatott problémakörök mindegyike fontos, alapvető biológiai problémát boncol. Az ezekre vonatkozó bemutatott eredmények némelyike jelentős orvosbiológiai alkalmazásokat rejt.

Az értekezés és az értekezés alapjául szolgáló kutatómunka megfelel az MTA doktora cím odaítélésével kapcsolatban támasztott feltételeknek, és rávilágít egy értékes tudományos életműre, ezért javaslom és támogatom Dr. Székely Anna számára az MTA doktora cím adományozását.

Tisztelettel,

Budapest, 2018. július 16.



Vellai Tibor, Ph.D., D.Sc.
egyetemi tanár
ELTE Genetikai Tanszék