

**Opponensi vélemény Dr. Juhász Gabriella „Endofenotípusok alkalmazása a depresszió pathomechanizmusának megismerésében” című MTA Doktori Értekezéséről.**

A jelenleg elfogadott álláspontok szerint a major depresszió kialakulásának hátterében gén – környezet interakciók játszanak szerepet. A jelenlegi klinikai gyakorlatban a betegek sokszor igen különböző klinikai fenotípussal ugyanazt a diagnózist és kezelést kapják, függetlenül a háttérben húzódó genetikai, strukturális és funkcionális agyi jellegzetességek, fiziológiai és pszichoszociális faktorok különbségeitől. Ennek a gyakorlatnak a következménye, hogy a betegek csupán 1/3-a kerül remisszióba az elsőként bevezetett pszichofarmakon alkalmazásával (Leuchter és mtsai, 2014). Abban az esetben, ha a páciens nem vagy nem kielégítően reagál az elsőként bevezetett antidepresszívumra, alig áll jelenleg rendelkezésünkre tudományos evidenciákon alapuló ismeret a következő pszichofarmakon megválasztására, amely nem meglepően azt eredményezi, hogy a betegek egy része esetében a depresszív epizódból történő felépülés időtartama 1 év, vagy akár annál több is lehet (Leuchter és mtsai, 2010, 2014, Krishnan, Nestler, 2010). A depressziókutatás egyik legjelentősebb iránya jelenleg olyan genetikai – neurobiológiai markerek, endofenotípusok/intermedier fenotípusok azonosítására irányul, amely révén az igen heterogén betegpopuláción belül homogén alcsoportok körülhatárolására nyílik lehetőség, megnyitva az utat egy-egy alcsoport esetében a specifikus terápiás válasz feltárására.

Dr. Juhász Gabriella vizsgálatai a pszichiátriai kutatások ezen irányához kapcsolódnak. A 2000-es évek elején – hazai és nemzetközi kooperációban – indított kutatómunkája keretében három szinten vizsgálta, hogy a depresszióhoz köthető mely endofenotípusok segíthetik elő a patomechanizmus megértését. Az első szinten önkéntesek esetében önkitöltős kérdőíveket használt, a második szinten interjúk során neuropszichológiai számítógépes feladatokat alkalmazott, míg a harmadik szinten agyi funkcionális és strukturális mágneses rezonancia vizsgálatokat végeztek. A kutatások egy részében a depresszióval kapcsolatba hozható endofenotípusok és kandidáns gének összefüggéseit vizsgálta. Tanulmányozta az endofenotípusok és a depressziós állapot, valamint kezelése közötti kapcsolatokat is.

Az értekezés gondosan szerkesztett, jól dokumentált, eredményeit 157 oldalon ismerteti. A kutatómunka háttérét, eredményeit 5 fejezetben mutatja be, majd további 2 fejezetben a módszerek részletes ismertetése következik. Kutatási eredményei magas tudományos presztízsű nemzetközi folyóiratokban kerültek közlésre, az MTA Doktori Értekezést megalapozó dolgozatainak listája impresszionáló, azok jól strukturált kutatói építkezést dokumentálnak. A disszertáció témájában PhD értekezését követően megjelent első vagy utolsó szerzős közleményeinek száma 12. A doktori értekezés alapjául szolgáló közlemények összesített impakt faktora 107,241, ezen közlemények független idézettsége 579 volt, 2018 május 2-án történt zárással.

A depresszió megismerésében alkalmazható endofenotípusokkal foglalkozó vizsgálataiból új tudományos eredményként az alábbiakat fogadom el.

1. Igazolta, hogy a neuroticizmus mint depresszió endofenotípus vizsgálatával olyan genetikai rizikófaktorok azonosíthatók, melyek szerepet játszanak a stressz okozta depresszió kialakulásában. Bizonyította, hogy a környezeti hatások és egyéb endofenotípusok komplex módon határozzák meg, hogy melyik genetikai variáns játszik szerepet a betegség kialakulásában.
2. Igazolta, hogy a neuroticizmus is poligénes eredetű, rámutatott, hogy az nem depresszióspecifikus endofenotípus, hanem más neuropszichiátriai betegségnek is endofenotípusa.
3. Igazolta, hogy a depresszió kognitív endofenotípusai közül a rumináció, az epizodikus memória és a rizikókerülő viselkedés a depresszióra hajlamosító egyes gének azonosítására alkalmas. Új ismereteket szolgáltatott az érzelmi memória, a téri – vizuális tervezés és a jutalomkésleltetés folyamatainak depresszióban játszott szerepéről.
4. Igazolta, hogy a specifikus érzelmek diszkriminációja valenciától függetlenül csökkent, míg tünetmentes depressziósokban negatív érzelmi torzítás áll fenn. Megállapította,

hogyan a hippokampusz morfológiai eltérései és az amygdala funkciózavara depresszió kezelése során részben visszafordítható.

### **Kérdéseim és megjegyzéseim az alábbiak:**

I., 9. oldal: A címben is és a dolgozatban is depresszió szerepel, míg a 9. oldalon major depresszióról írnak. Vannak más depressziós zavarok is (disztímia DSM-IV, perzisztáló depresszió DSM-5), ezek legalább említése, nozológiai – diagnosztikus tisztázása szükséges lett volna.

II., 9. oldal: Röviden említ prevalencia adatokat, azonban nem említi a különböző országok, kontinensek prevalencia adatai közötti különbségeket. Mivel vizsgálatai részben magyar, részben angol (Manchester) mintán történtek, ez kívánatos lett volna.

III., 10. oldal: Említést tesz arról, hogy a DSM-5-ben a gyászreakció (mint súlyos negatív életeseeményre adott reakció) már nem kizáró kritérium a major depresszió esetében. Hiányolható, hogy ennek a változtatásnak az oka nem kerül, legalább röviden tárgyalásra.

IV., 11. oldal: Említi, hogy az örökletesség 37%, milyen adatok származnak az ikerkutatások eredményeiből a genetikai meghatározottság vonatkozásában major depresszióban?

V., 14-19. oldal: Az értekezés címében is jelzett, hogy az endofenotípus koncepció keretében kívánja biomarker kutatásait értelmezni. Úgy vélem ennek fényében az öt oldalon, két táblázatban és egy ábrában összefoglalt – az endofenotípus definíciójára és alkalmazására irányuló – fejezet nem eléggé kidolgozott és részletes. Kérem néhány kérdésre reflektáljon. Mennyiben mutat átfedést az alternatív endofenotípus modell, amelyet a dolgozat nem-típusos endofenotípusokként ismertet a kontinuum hipotézisekkel, illetve a transzdiagnosztikus markerkutatásokból származó adatokkal? A tünetmentes hozzátartozókra irányuló markervizsgálatok milyen eredményeket mutattak major depresszióban, s hogyan illeszthetők a Gottesman és Gould (2003), valamint mások által leírt endofenotípus koncepciókhoz? A major depresszió esetében folytatott endofenotípus kutatások esetében, hogy értelmezendő a nozoespecificitás, valamint a vonásmarker jellege ezen biomarkereknek? A szakirodalom és eredményei fényében hogyan látja a Kendler és Neale (2010) által elkülönített „mediációs” és „rizikó indikátor” modellek relevanciáját a major depresszió endofenotípus

kutatása vonatkozásában? Nem kerül említésre, de érdekelne, hogy értékeli az NIMH RDoC rendszerét a major depresszió endofenotípus/intermedier fenotípus kutatásának perspektívájából?

VI., 24 oldal: Kutatásaiban az öt faktoros modellt használta. A Cloninger által leírt pszichobiológiai személyiségmodellre irányuló kutatások major depresszió esetében, mennyiben illeszthetők a kórképre irányuló endofenotípus vizsgálatokhoz?

VII., 27. oldal: Az elmúlt 16 év kutatásainak fényében, hogyan értékelhető Caspi és mtsai 2003-as meghatározó közlése, amely a szerotonintranszportergén rövid, úgynevezett S alléljának és a negatív életesemények interakciójára vonatkozott? Történt-e és milyen eredménnyel erre irányuló metaanalízis?

VIII., 27. oldal: Mi lehet a magyarázata annak, hogy a szorongásos tünetek vizsgálatukban az életeseményektől függetlenül gyakoribbak voltak az S allélt hordozókban? Hogyan illeszkedik ez az érdekes eredmény korábbi szakirodalmi adatokhoz?

IX., 33 oldal: Hyde és mtsai 2016-os, a Nature Genetics-ben megjelent teljes genom asszociációs vizsgálata nem talált nemi különbségeket a depresszió háttérében húzódó genetikai predispozíció vonatkozásában. Ugyanakkor ismertek nemi különbségek, amelyek a depresszió megjelenésére, incidenciájára, esetlegesen az eltérő neurobiológiai háttérre vonatkoznak (pl.: szteroidháztartás zavarai). Mennyiben lett volna hasznos genetikai endofenotípus kutatásai során a nem esetleges szerepét is a vizsgálatok tárgyává tenni?

X., 42. oldal: A 7. táblázat címe magyarul, a táblázatban foglaltak angolul kerültek a dolgozatba, nyilván az eredeti közlésből átemelve. Hasonló kétnyelvűség található számos ábra esetében is, amelyek az eredeti közleményekben jelentek meg, ez kevésbé zavaró, azonban az értekezéshez készült táblázatokban erre lehetett volna figyelni, ahogy ez pl. az 52. oldalon a 9. táblázat esetében megtörtént.


XI., 54. oldal: Igen innovatív a COMT génvariánsok aktivitásának a ruminációval és az impulzivitással való ellentétes összefüggésére utaló adat, mely szellemesen magyarázza, hogy a depresszió esetében mind a rugalmatlan, ruminatív, mind a túlzottan is rugalmas, impulzív kognitív folyamatok is a betegség kialakulásához vezetnek.

XII., 77. oldal: A jutalom késleltetési képesség csökkenését találta depressziós epizód során, azonban tünetmentes depressziós betegekben ez nem volt észlelhető. Állapotfüggő, csupán a betegség aktív szakaszára jellemző biomarkert ír így le, nem látja-e ellentmondásosnak endofenotípusként történő interpretációját?

XIII., 123. és 125. oldal: Mi volt az oka annak, hogy a vizsgálatok két szakaszában a gyermekkori negatív életesemények felmérésére két – egy rövid, 4 kérdéses (CHA) és a kutatásokban általában használt 28 állítást tartalmazó (CTQ) – kérdőív is alkalmazásra került?

**Végezetül:** Dr. Juhász Gabriella MTA Doktori Értekezése új eredményekkel gazdagítja a depresszió patomechanizmusának kutatását. A hazai és nemzetközi kooperációban végzett vizsgálatok számos új eredménnyel gazdagítják a téma szakirodalmát. A dolgozat mind tartalmi, mind formai szempontból megfelel az MTA Doktori Értekezésektől elvártaknak. A doktori munka tudományos eredményeit elegendőnek tartom az MTA Doktora cím megszerzéséhez. Az értekezés nyilvános vitára bocsátását és Dr. Juhász Gabriella számára az MTA Doktora fokozat odaítélését javasolom.

Pécs, 2019. május 29.



Dr. Tényi Tamás  
egyetemi tanár  
az MTA Doktora

Hivatalos bírálói nyilatkozat

JUHÁSZ GABRIELLA

Endofenotípusok alkalmazása a depresszió patomechanizmusának megismerésében

című doktori munkájáról.

A doktori munka tudományos eredményeit elegendőnek tartom az MTA doktora cím megszerzéséhez, a nyilvános védés kitűzését javasolom:

igen

nem

Dátum: 2019 május 29.

Tényi

TÉNYI TAMÁS