Válasz Prof. Dr. Janka Zoltán opponensi véleményére

Nagyon köszönöm Janka Zoltán professzor úr alapos, gondolatébresztő és szellemes bírálatát. A kritikai észrevételeket jogosnak és konstruktívnak érzem, köszönettel elfogadom. A dolgozat tartalmi részére vonatkozó elismerő megállapításai megtisztelőek, a tudományos munka iránti elkötelezettségemet erősítik, ezt külön köszönöm. A bírálatban megfogalmazott kérdésekre, megjegyzésekre az alábbiakban szeretnék válaszolni:

1.o.: A „main stream" kifejezés helyett máshogyan is lehetett volna fogalmazni. Az angol kifejezések (bár valamelyest elterjedtek) máshol is előfordulnak, pl. „triggereli" (9.o. alulról 2.sor), „targetként" (11.o.22.sor) „targetet" (13.o.11.sor), pipelinejaiból" (13.o.12.sor).

Köszönöm a felvetést. Az angol kifejezések megjelenése, beépülése a magyar nyelvbe egyre aktuálisabbnak tűnő kérdés, bár nyelvtörténeti szempontból az idegen szavak „betolakodása" a magyar szavak közé (pontosabban az ehhez való viszonyulás) évszázadok óta megosztja a nyelvészeket. A purista nézetet vallók szerint minden idegen szó helyett a magyar megfelelőt kell használni, ám amit az átlagos beszélő magyarnak érez, az lehet, hogy valaha szintén idegen szó volt, mára pedig jövevényszóként beépült szókészletünkbe (pl.: stressz). A magam részéről a dolgozatban igyekeztem megfontolt módon alkalmazni az idegen szavakat, ehhez Bokor József némileg egyszerűsített sémáját használtam, amely az idegen szavakat 3 nagy csoportba sorolja: használandó (nincs magyar megfelelője, vagy van, de nehézkes, vagy pontatlan); használható, de nem feltétlen szükséges; és kerülendő kategóriák (Bokor 1995). Az első kategóriának megfelelően a dolgozatban igyekeztem csak azokban az esetben használni az angol kifejezéseket a magyar tükörfordítás helyett, ahol a magyar megfelelővel pontatlanabb, nehézkesebb lett volna a szöveg.

2. o.: Közleményekben inkább elfogadott, hogy azábráknak aláírása, a táblázatoknak címe van. Ez végig érvényes a disszertációban szereplő mind a 24 ábrára; több helyen a bíráló számára első olvasásra – mivel összefolyt a szöveg mondataival v. a fejezetcímekkel – kissé értelemzavaró volt (persze ez lehet szándékos, azaz a bíráló ne egyszer olvassa el a művet)

Természetesen nem az volt a szándékom, hogy a bírálónak megnehezítsem a dolgát. Az MTA a disszertáció formai követelményeit nem határozza meg ennyire konkrétan, ezért a szintén sok helyen elfogadott ábra-, és táblázatcím, valamint ábra-, és táblázataláírást választottam.

2. o.: Megjegyzendő, hogy a bevezetőben tárgyalt klinikai témakörök sorrendje nem azonos az eredmények fejezetben lévő sorrenddel (azaz itt a terápiarezisztens depresszió repetitív transzkraniális mágneses kezelése és az endokannabinoid rendszer paramétereinek mérése került a végére. Mi indokolta ezt?

A Bevezetőben arra törekedtem, hogy egymásra épülő, érthető áttekintést nyújtsak azokról a témakörökről, melyeket összességében az endokannabinoid rendszer kapcsol össze, ezért ennek a biológiai szabályozó rendszernek a bemutatása mindenképpen a dolgozat elejére kívánkozott. A depresszió tárgyalásánál logikusnak tűnt a gyógyszeres kezelés mellett a TMS kezelésről is értekezni, annak ellenére, hogy az eredményeket bemutató fejezetnek a végére került az ezzel kapcsolatos adatok prezentálása. Ugyanakkor az eredmények tárgyalásánál a

különböző vizsgálati minták, módszerek miatt más egységekben tudtam érthető, áttekinthető formában bemutatni az adatokat, mint a bevezető logikai felépítése, de úgy gondoltam, hogy ha ragaszkodom az azonos sorrend szerkezetéhez a Bevezetőnél és az Eredményeknél, túlságosan hektikussá vált volna a szöveg.

2. o.: A repetitív transzkraniális mágneses kezelésbe bevont személyek száma kissé alacsonynak tűnik (18 felnőtt személy), ugyanakkor a klinikusok számára ismert hogy a terápia-rezisztencia megállapítása depresszióban nem olyan egyszerű, ami az esetszámban is tükröződhet.

Az rTMS kezelés hatásával összefüggő szérum biomarkerek megismerését célzó vizsgálatok mintanagysága általában hasonló, mint a saját vizsgálatunké volt. Nem is a terápiarezisztens depressziós esetek aránya miatt relatíve alacsony az elemszám, mint inkább a szigorú beválasztási kritériumok miatt, melyek alkalmazása a biomarker mérés miatt volt szükséges. Emellett fontos kiemelni, hogy munkacsoportunk mért először rTMS kezelésre adott klinikai válasszal összefüggésben szérum endokannabinoid szinteket, továbbá abban is egyedülálló a vizsgálat, hogy összesen 3 alkalommal, a kezelés előtt, közvetlenül utána és 2 héttel a kezelést követően is vért vettünk a betegektől, tehát összesen 54 mérést végeztünk a 18 betegnél. A disszertáció benyújtása óta közlésre került egy másik cikkünk is a Frontiers in Psychiatry folyóiratban, melyben a szérum VEGF szint változását vizsgáltuk 17 beteg rTMS kezelésével összefüggésben (Elemery et al. 2022). Az utóbbi publikáció Bevezetőjében is kitértünk a szakirodalomban eddig megjelent rTMS kezeléssel összefüggő biomarkerszint vizsgálatokra és megállapítottuk, hogy kevés ilyen vizsgáltról található közlemény, az elemszám pedig a legtöbb esetben 10 és 20 között van.

2. o.: Ehhez tartozik hogy a 26. oldalon a 18 bevont beteg száma mögött a nemi megoszlás 5 férfi és 23 nő. Ez ugye elírás?

Sajnos elírás, az eredeti cikkben szereplő 13 nő a helyes szám.

3. o.: A 39. oldalon a kannabinoid 1-es receptor gén és a szorongás asszociációs vizsgálatában a résztvevő 706 fő létszámát nem adja ki az 572 nő és 132 férfi, összeadva csak 704, valahol elírás történt (ráadásul az életkor helyett „éltekor" szerepel).

Köszönöm a megjegyzést. Az összelemszám és a nemi eloszlás adatai között azért van különbség, mert 2 vizsgálati alany nem nyilatkozott a nemi hovatartozásról.

3. o.: Az egyébként igen fontos gyermekkori traumatizáció lehetősége és annak objektivizálása és objektivizálhatósága vitatott kérdés a szakirodalomban. A jelölt hogyan látja, mennyire lehetett hitelt adni ennek saját vizsgálataikban?

A gyermekkori traumák felmérésére retrospektív kérdéssort alkalmaztunk, a Gyermekkori Trauma Kérdőív (Childhood Trauma Questionnaire) átdolgozott, rövidített formájával,

kiegészítve a szülők korai halálának felmérésével. A skála rövid és egyértelmű tételeket tartalmaz a fizikai, a szexuális és az érzelmi bántalmazás, valamint elhanyagolás érzésével kapcsolatban. Ezt a skálát nagyelemszámú nemzetközi vizsgálatokban eredményesen alkalmazták, mint legutóbb például egy 73 500 fős brit elemzésben, melynek eredményeit a Scientific Reports-ban közöltek (Kunzi et al. 2022). A retrospektív vizsgálati elrendezést általában pontatlanabbnak tartják, mint a keresztmetszeti vagy követéses vizsgálatokét, de létjogosultsága és hasznossága nem vitatható, hiszen nagy elemszámú genetikai vizsgálatokban fontos többletinformációt nyújt még akkor is, ha pontatlanabb, mint a követéses vizsgálat, amely kevésbé alkalmas nagyszámú vizsgálati alany felmérésére. Másrészről a gyermekkori trauma felmérése esetén kérdés, hogy a keresztmetszeti vizsgálat értékesebb-e, mint a retrospektív. A vizsgálati mintánkban mért traumatizáció aránya nagyságrendileg egyezik a nemzetközi szakirodalom trendjével; így saját kutatásunkban a legalább 1 traumát átélők aránya 29,1% volt (Lazary et al. 2019), míg egy áttekintő vizsgálat alapján az európai országokra vonatkozóan ugyanez az adat Lengyelországban 22%, Nagy-Brittaniában 40%, Norvégiában 33%, Litvániában 34% (Carlson 2020). Ugyanakkor egyes országoknál kiugróan magas adatokat találunk (Izlandon 79%, Hollandiában 83%, Svédországban 63%) (Carlson 2020). Az, hogy ilyen -viszonylag- tág határok között mozognak az adatok, jól tükrözi a gyermekkori trauma vizsgálatának nehézségét, ami a követéses modell értékelését, összehasonlíthatóságát is megnehezíti (módszertan, vizsgálati minta, válaszadók hitelességének stb. kérdése). A retrospektív és a keresztmetszeti vizsgálatokból származó eredmények különbségét jól reprezentálja egy amerikai és egy portugál felmérés eredmények összevetése. Merric és mtsai. (2018) vizsgálatának -amely 214 ezer felnőtt válaszát dolgozta fel- eredménye szerint 62% számolt be legalább 1 gyermekkori traumáról (Merrick et al. 2018), míg egy 5000 fős, 10 éves gyerekeket vizsgáló portugál kutatásban a válaszadók 96%-a (Soares et al. 2022). A meghökkentően magasabb arány a gyerekeket bevonó vizsgálatokban mindenképpen felveti annak a lehetőségét, hogy a gyerekkorban traumának megélt élmények egy része a felnőttkorból visszatekintve átminősülhet. Fontos kiemelni, hogy a depresszió élettartam prevalenciájához jobban közelít a traumára vonatkozó retrospektív adat, ami két dologra utalhat: az egyik hogy azok a jelentős traumatizációk, amelyek a felnőtt életkorban hozzájárulnak a depresszió kialakulásához, jobban megőrződnek az emlékezetben, míg az enyhébb traumák, melyek nem okoznak depressziót, elhalványodnak. A másik lehetőség, hogy azok az egyének, akik genetikai hajlamot hordoznak a depresszió kialakulására, a gyerekkori traumákra érzékenyebben reagálnak és ezért felnőttkorban élénkebben emlékeznek a kisebb jelentőségű traumatikus eseményekre is. A gyerekek és a felnőttek válaszainak különbsége mögött kulturális, szociális és egyéb tényezők is állhatnak, de felvetődik az aktuális állapot okozta emléktorzulás is. Egy érdekes vizsgálat eredménye szerint a felnőtt vizsgálati alanyok mentális állapota is befolyásolhatja a gyerekkori traumára vonatkozó kérdésre adott választ. Künzi és mtsai. (2022) azt találták, hogy a csökkent kognitív flexibilitással, valamint aktuálisan depressziós állapotban szenvedő csoport több traumatikus életeseményről számol be, mint akik kognitív flexibilitása jobb és nem szenvednek depressziós tünetektől (Kunzi et al. 2022). Mindez arra utal, hogy a retrospektív módon feltárt gyerekkori trauma értékes adat a depresszió

patomechanizmusát feltáró vizsgálatokban, azonban további kutatások szükségesek az így nyert adatok szerepének, jelentőségének pontosításához a folyamaton belül.

4. o.:A 10. ábra aláírása magyartalan, nehezen érthető: „A „risk" allél a FAAH esetén az A allélja a C385A SNP-nek és az R allél a CB2R gén R63Q SNP-nek".

Ebben az ábraaláírásban egyszerűsíteni próbáltam a magyarázatot, ami így lehet, hogy félreérthetővé vált. A „risk allél" alatt azt az allélt értettem, ami korábbi szakirodalmi adatok alapján a szorongásra való hajlammal függött össze mindkét polimorfizmus esetén. Ennek alapján a FAAH C385A polimorfizmus esetén az A allél, a CB2R R63Q polimorfizmus esetén az R allél tekinthető rizikóallélnak.

4.o.: Az 51. oldal utolsó mondata magyartalan: „Emellett jelentős hatásúnak bizonyult az ADCY2 és a CACNA1B génekhez tartozó SNP-k a szorongásra nézve.

Köszönöm a bírálatot, valóban jobb lett volna így fogalmaznom: „Emellett az ADCY2 és a CACNA1B génekhez tartozó SNP-k hatása bizonyult jelentősnek a szorongás kialakulásában."

5.o.: Az endokannabinoid jelátviteli útvonal genetikai markerei fejezet első sorában a budapesti mintaszámra 837 fő szerepel, majd utána a nemi megoszlás: 278 férfi és 569 nő, ez összeadva 10-zel több, 847. Hol van az eltérés?

A magyarázat az összelemszám és a nemi eloszlás adatai közötti különbségre szintén az hogy 10 vizsgálati alany nem nyilatkozott a nemi hovatartozásról.

5.o.: Bár a feszültségfüggő kalcium csatorna rövidítése szerepel a rövidítések jegyzékében (LTCC, igaz helytelenül: „kálcium"), a csatorna alegységeit kódoló gének (*CACNA1B, CACNA1C, CACNA1D*) miért nem?

Ezeknek a bizonyos alegységeknek a megnevezése és rövidítése már a dolgozat írásakor is fejtörést okozott, mivel a fehérjék azonosítása és a funkció tisztázása egyaránt különböző nevezéktani változtatásokat generált. Ráadásul az egyes fehérjék azonosítását később a genetikai variánsok egyre nagyobb számú szekvenálása is tovább bonyolította. Amikor a csatorna nevét bevezettem a dolgozatban, úgy véltem, hogy az alegységeket kódoló gének rövidítéseivel a szöveget nem terhelem, de elfogadom, hogy a rövidítések jegyzékében így is fel kellett volna őket tüntetni.

Maga a csatorna neve és kategorizálása is változott az idők folyamán, áttekintését Kaneez Fatima Shad által szerkesztett 'Ion channels in health and sickness' című könyvében megtalálható Feng és mtsai által írt 'L-type calcium channels: structure and functions' fejezet alapján végeztem (2017). A feszültségfüggő kalcium csatornák (voltage-gated calcium channels (VGCC/CaV) közé L-típusú, P/Q típusú, N-típusú és R-típusú csatornák tartoznak. Az L-típusú csatornák (LTCC) 5 alegységből állnak, melyek közül az ún. fő,- vagy pórus-formáló alegység az α_1, további alegységek az α_2, a β, a δ és a γ. A pórus-formáló α_1 alegységet összesen 10 gén kódolja, ezek a CACNA1S (CaV1.1.1α1), a CACNA1C (CaV1.2α1), a CACNA1D (CaV2.3α1), a CACNA1F (CaV1.4α1), a CACNA1A (CaV2.1α1), a CACNA1B (CaV2.2α1), a

CACNA1E(CaV2.3α1) , a CACNA1G (CaV3.1α1), a CACNA1H (CaV3.2α1) és a CACNA1I (CaV3.3α1) gének. A felsorolás azért nem az ABC sorrendjét követi, mert a családhoz való tartozás a meghatározóbb (V1, V2 és V3). A 3 családba tartozó gének egyébként 80%-ban átfednek egymással, a legnagyobb átfedés a V1 és a V2 között van.

5.o.:Az 56. oldalon a szöveges rész 2. mondata nehezen érthető: „Annak az esélye, hogy olanzapint, vagy aripiprazolt kaptak fenntartó terápiaként a Cnbs1 csoportba tartozó betegeknek több, mint 2,5-szerese volt a kannabiszt nem használókhoz képest."

Köszönöm a megjegyzést, valóban szerencsésebb lett volna így fogalmaznom: „A kannabiszt használó csoportban 2,5 szerese volt az esélye az olanzapin vagy az aripiprazol alkalmazásának a kannabiszt nem használók csoportjához képest."

5. o.: A 21. ábra címében is hiba látható („dimenzói"), 22. ábra nincs (csak a szöveg utal rá), a 23-iknak felel meg, amelynek aláírása szintén szó- és betűhibás (a „képes" szó kétszer egymás után, „neurodgnerációhoz"). A 25. ábra címe is az (antidepRResszívumok), míg az 5.7 fejezet első mondata nem érthető.

A 21. ábra címe helyesen: „A ruminációra való hajlam genetikai,- sejt-, szinaptikus,- és kognitív patológiai dimenziói."

A 22. ábra végül kikerült a dolgozatból, az ábrára való utalás véletlenül maradt benn.

A 23. ábra magyarázó szövege helyesen: „A 2-AG hatásának csökkenése esetén kiesik a negatív visszacsatolás hatása mind a hippokampusz, mind a HPA rendszerre nézve, ami hiperkortizolémiához és neurodegenerációhoz vezet. rTMS kezelés hatására ez a folyamat megszakad és az eCB rendszer újra képes kifejteni gátló hatását."

Az 5.7. fejezet első mondata helyesen: „Az első jelentős pszichogenomikai eredménytől (a szertotonin transzportert kódoló génben található 5-HTTLPR-rel kapcsolatos összefüggés) hosszú út vezetett napjaink GWAS vizsgálatainak eredményeihez."

Remélem, hogy válaszaim megfelelőek és professzor úr elfogadásra érdemesnek tartja azokat.

Tisztelettel:

Dr. Lazáry Judit

Budapest, 2022.10.21.

Irodalomjegyzék

Bokor, J. (1995), 'Szótan', *A magyar nyelv könyve,* A. Jászó Anna (szerk) (Trezor kiadó), 177.

Carlson, J.S., Yohannan, J., Darr, C.L., Turley, M.R., Larez, N.A., Perfect, M.M. (2020), 'Prevalence of adverse childhood experiences in school-aged youth: A systematic review (1990-2015)', *Int J Sch Educ Psychol,* 8 (Suppl.S1), 2-23.

Elemery, M., et al. (2022), 'Change of Circulating Vascular Endothelial Growth Factor Level and Reduction of Anhedonia Are Associated in Patients With Major Depressive Disorder Treated With Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation', *Front Psychiatry,* 13, 806731.

Kunzi, M., et al. (2022), 'Cumulative life course adversity, mental health, and cognition in the UK biobank', *Sci Rep,* 12 (1), 14700.

Lazary, J., et al. (2019), 'A functional variant of CB2 receptor gene interacts with childhood trauma and FAAH gene on anxious and depressive phenotypes', *J Affect Disord,* 257, 716-22.

Merrick, M. T., et al. (2018), 'Prevalence of Adverse Childhood Experiences From the 2011-2014 Behavioral Risk Factor Surveillance System in 23 States', *JAMA Pediatr,* 172 (11), 1038-44.

Soares, S., et al. (2022), 'Prevalence of Adverse Childhood Experiences in the First Decade of Life: A Study in the Portuguese Cohort, Generation XXI', *Int J Environ Res Public Health,* 19 (14).