Bírálat

Lazáry Judit: „Az endokannabinoid rendszer szerepe a pszichés zavarokban: molekuláris biológiai és klinikai vizsgálatok” című MTA doktori értekezéséről

A témaválasztás aktuális, hiszen az endokannabinoid rendszer mentális funkciókat érintő hatása az orvos- és pszichológiai tudomány, valamint a társadalom érdeklődésnek előterében áll. A bíráló, érdeklődéséből adódóan, a jelölt (és munkatársai) kutatásainak egy részét – elsősorban a pszichés zavarok genetikai vonatkozásai terén – a nemzetközi szakirodalomból ismerte. A nemzetközi lényeges, mert jelzi, hogy az akadémiai doktori értekezés tudományos eredményei szakmai bírálatok után angol nyelvű közleményekben rendre megjelentek. A disszertáció a tekintetben is értékes, hogy a jelölt hazai populációk vizsgálata mellett közös pályázatokkal Manchester és Würzburg egyetemi székhelyű korzorciális kollaborációkban vett részt, ezáltal ottani betegcsoportokkal is gazdagítva a kutatási adatokat.

A munka összesen 116 oldal terjedelmű, amelyből a 2-2 oldal tartalomjegyzék, rövidítések és előszó után 15 oldal jut a szakirodalmi bevezetésre, 3 a célkitűzésekre, 13 a módszerekre, 28 az eredményekre, 20 a megbeszélésre, 1 oldal az új megállapításokra, 2 a köszönetnyilvánításra, 2 az értekezés alapjául szolgáló publikációk felsorolására, 1 a tudománymetriai táblázatra és 24 oldal az irodalomjegyzékre. A fejezetek arányai tehát megfelelőek.
Az értekezés címe az „a pszichés zavarokban” kifejezés helyett csak egyszerűen „pszichés zavarokban” megoldással pontosabb lett volna, mert a határozott névelő a mentális zavarok szinte teljes spektrumát sejteti, holott az értekezésben nem erről van szó.

A Tartalomjegyzék 1.8.1. pontja (2.old.) betűhibás, a ’4.2. Klinikai vizsgálatok’ fejezet a ’4.Eredmények’ része, tehát nem a vastagított betűtípus a logikus. A Rövidítések jegyzékében a nagy vagy kis kezdőbetűk használatában van következetlenség (pl. brain-Derived Neurotropic factor), ill. „Asberg” nevében a „A” helyett a svéd abc speciális, O-hangként ejtendő „Å” betűjének használata jobb lett volna (igaz, az angol nyelv szeret egyszerűsíteni), tehát „Åsberg” (a 3. oldalra is érvényes). Az MAPK esetében a magyarázat hibás („akitvált”, ugyanilyen hibásan szerepel a 9. oldalon is, 3.bek.7.sor). Egyebek mellett (részletesebben később) a TEMPS-A kérdőív nem szerepel a listában.
Az Előszó felvezeti és indokolja a témaválasztást. 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).

[További ortográfia a jelölt számára esetleges korrekciókra, természetesen nem felolvasandó; ez a további dőltbetűs és zárójeles hibajegyzékre is érvényes: az „ anxiolítikum” és az „anxiolítikus” szavakban a hosszú „í” helyett rövid a „i” talán a helyes. Az értekezésben következetesen végig hosszú „í”-vel szerepel (pl. 6.o.15.sor, 11.o. 2. és 13.sor, 13.o.6.sor, 19.o.11.sor, 19.o. alulról 3.sor, 20.o.23.sor, 70.o. 3. és 7.sor, 72.o. 8., 12. és 16.sor, 79.o.12.sor). Ezen témakört folytatva, az „emocionális” kifejezés (rövid első „o”-val) csak egy helyen szerepel helyesen, 11.o. alulról 2.sor.]

A Bevezető fejezet első nagyobb témaköre az endokannabinoid rendszer felépítését és működését írja le tömören, majd annak jelátviteli mechanizmusát, szerepét a stresszválasz szabályozásában, az endokannabinoid rendszerrel kapcsolatos genetikai asszociációs vizsgálatokat és a pszichofarmakológiai vonatkozásokat. A második nagyobb tömbben a depresszió előfordulására, népegészségügyi jelentőségére, biológiai hátterére, valamint

klasszikus és új kezelési lehetőségeire (benne a repetitív transzkraniális mágneses stimuláció módszerére) tér ki. A harmadik témakörben a kannabiszt mint az öngyógyítás egyik eszközét mutatja be, benne a kannabisz indukálta szkizofréniaspektrumzavart. Megállapítható hogy a bevezető fejezet tartalmilag szakszerű, elegendően tömör és jól megteremti a saját vizsgálatok bemutatásához szükséges hátteret. A 17. oldalon idézett Barker és munkatársai (1985) irodalom nem található a jegyzékben. Megjegyzendő, hogy a bevezetőben tárgyalt klinikai témakörök sorrendje nem azonos az eredmények fejezetben lévő sorrenddel (azaz itt a terápia-rezisztens depresszió repetitív transzkraniális mágneses kezelése és az endokannabinoid rendszer paramétereinek mérése került a végére. Mi indokolta ezt?
A fejezetben szereplő 1. ábrának címe van. Közleményekben inkább elfogadott, hogy az ábráknak 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).

[A Bevezetés fejezetben formai v. ortográfiai következetlenségek (pl. 8.o.: anandamide - anandamid írásmód, 8.o. és 14.o. 2. és 3. bek., 15.o.: pathomechanizmus – patomechanizmus, 14.o.: promoter /4.bek./ – promóter /5.bek./, valamint nyilvánvaló betűhibák, elütések (9.o.: lignadjai, koretx, akitvált, kereztül, 11.o: inaktívál, Aktvál /táblázat/, 11.o.: bizonytíották, hippokampsz, stersz, 12.o.: genotíous, 1.5. bek. 1.sor: endokannabnoid, 13.o.: világ szerte, 14.o.: Németh-Németh et al. helyett, környzetei, hyperaktivált, 15.o.: depesszió, mellet, 16.o.: neurotrófikus, szerotnin, triciklikis, 17.: szuicidum, 20.o.: epileszia, 2.bek.5.sor: cannabbis, 21.o.: Boydell és mtsai…számolt be, 2.bek.16.sor: kannbinoidokat, 2.bek.22.sor: endokannbinoid, 22.o.: preciptálja, Soyka és mtsai …írt le) fordulnak elő. A fejezetben meglepőnek tűnt Uruguay és Thaiföld fonetikus magyar írásmódja: „Urugváj", „Tájföld" (19. oldal).]

A Célkitűzések 37 (!) pontban történő felsorolása kissé szokatlan, témakörök szerint szerencsésebb lett volna csoportosítani, ezáltal nagyon repetitív és redundáns lett a fogalmazás, különösen a klinikai vizsgálatok második csoportjában, annak is főleg a 24–37. célkitűzések szakaszában. Mindazonáltal a jelölt erőfeszítését dicséret illeti, mert rájött erre, és a Tézisek füzetben (nyilván később készült) a témacsoportosítások által már csökkenés következebb be (a 37 célkitűzés pont helyett „csak" 27). A 24.o. ezen mondata nem volt teljesen érthető: „A klinikai vizsgálatok másik csoportjában a major depresszív zavarban szenvedő pácienseknél mértük a klinikai változását részletes fenotípus mérő eszközökkel és a szérum endokannabinoidok (AEA és 2-AG) koncentrációinak rTMS kezelése előtt (vizit$_1$) és közvetlenül utána (vizit$_2$), valamint a kezelést követő 2 hét után (vizit$_3$)."

[Célkitűzések fejezet betűhibái, ortográfiai következetlenségei: 23.o.2.bek.: vizgsálatok, 7.pont: gyremekkori, 10.pont: pontszém, 23.pont: mérőskálák (itt nem egybeírandó)]

A Módszerek fejezet leírja, hogy a genetikai asszociációs vizsgálatok átlagos populációs mintával a NewMood (New Molecules in Mood Disorders) nemzetközi konzorcium európai projekt keretében valósultak meg és a magyar mintákon túl az együttműködő európai partnerek (Manchester, Würzburg) mintái is feldolgozásra kerültek. A szervezés példa- és iránymutató jövőbeni hazai kutatások számára is; a disszertáció nagy értékét képezi. 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.
Ehhez tartozik hogy a 26. oldalon a 18 bevont beteg száma mögött a nemi megoszlás 5 férfi és 23 nő. Ez ugye elírás? Illetve mindez kiderülhet a 17/a és a 17/b ábrákból, ahol 17 és 18 darab egyedi vizsgálati érték szerepel a fenotípus skála pontszámok és az endokannabinoid rendszer szérum paraméterei korrelációinak bemutatásánál. A 3. táblázat megosztásra került a

32. és 33. oldalak között; értelmezés szempontjából szerencsésebb lett volna ha az FAAH rövidítés átkerül a következő oldalra, mivel a zsírsavamid hidroláz enzim genetikai polimorfizmusa ott szerepel (C385A).
A jelölt nyilván úgy gondolta hogy az AS rövidítést a táblázatban nem kell magyarázni, annyira nyilvánvaló hogy aminosavat jelöl; lehet hogy igaza van. A 35. oldalon a CGI-S és CGI-I klinikai becslőskálák rövidítése következetlen, részint szóhasználat (Globális, Általános) miatt, részint pedig azért hogy a CGI-S kapcsán a Súlyosság nem szerepel a skála nevében. Megjegyzendő hogy a rövidítések jegyzékében csak az angol verzió található, magyar fordítás nem. A fejezetben kétszer szerepel az obszesszív-kompulzív zavar említése (egyszer a táblázatban); az a gond, hogy mindkétszer egy plusz C betűvel (hanggal): obszCesszív-kompulzív, így nem helyes. Amennyiben a jelölt a kényszerbetegségben esetenként valóban fellépő „obszcén" gondolatbetörésekre utalt, rendben, de ez nem annyira általános, ill a hivatalos angol neve is „obsessive-compulsive disorder".

[Betűhibák, ortográfiai következetlenségek a Módszerek fejezetben: 27.o.3.sor: antidperesszívumot, obszcesszív-kompulzív (Rövid Tünetleltár), 28.o. Sclae (ZSDS), kép (képe helyett), temperamentumok …mutatott (TEMPS-A), hypertím (táblázatban hipertím), trauma (Trauma helyett, CHA; ugyanitt: „szerint CHA1", közöttük a kettőspont hiánya), 2.táblázat: obszcesszív-kompulzív, a Ruminatív nem nagybetű, az RRS rövidítés sora felcsúszott, 30.o.: Asberg – vide supra, „Anyxiety Inventori", 31.o.1.bek.: vizgsálatára, „tesztek elvégeztek", 2.bek.: genotípizálás, szerepelő, 33.o.: genotípizált, 35o.2.bek.10.sor: alkalamztunk, 36.o.3.6. fejezetcím: endokannabnioidok, alatta: endokkannabinoid, „Analítikai..Tnaszékének", 37.o.4.sor: Tukey'spost, 37-38.o.: p-érték és p-érték (italic) ortográfia vegyesen]

Az Eredmények fejezetben a kutatási adatok bemutatása tömör, ábrákkal és táblázatokkal alátámasztott. 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). A bíráló számára nyilvánvaló az „SS" jelentése a szerotonin transzporter esetében, de mindenki számára talán nem annyira az hogy ez hosszúság polimorfizmusra utal és az SS (lehetett volna kisbetűvel és „s/s" módon) a rövid homozigóta változatot jelzi. A nagybetűs rövidítések inkább a bázis (A,G,T,C) vagy aminosav (pl. R=arginin, Q=glutamin) jelöléseknél használatosak, mint ahogyan mindkettőre van példa a disszertációban.
Érdekes adat, hogy amennyiben a kannabinoid 1-es receptor promoter polimorfizmus GG homozigóta jelleg a szerotonin transzporter rövid homozigóta („s/s") változattal társult adott személy esetében, a pszichometriailag detektálható szorongás szint magasabb volt, ugyanakkor amennyiben a hosszú transzporter alléllal (L), akkor protektív jellege volt az anxietast illetően. A GTGC haplotípusok esetében is megvolt ez a kettősség (azaz „s/s" jelleg magas szorongással, míg az „l" allél hordozás – s/l heterozigóta vagy l/l homozigóta – alacsonnyal járt együtt, legalábbis a STAI-T (vonás-szorongás) és TEMPS-Anx skálák pontszámai szerint.
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 9. ábra szerint a 0 gyermekkori pszichotraumához képest az 1-3 trauma csoportja alig különbözik a szorongás és depresszió skálák tekintetében a zsírsavamid hidroláz enzim C385A polimorfizmus „A" allél hordozás esetében is (kivéve talán a ZSDS skálát), a valóban nagyobb változás (emelkedés) gyermekkori trauma több mint 3 csoportban látható.
Az 5. táblázatban a ZSDS (Zung Önkitöltő Depresszió Skála) rövidítést inkább a következő oldalra kellett volna vinni, tekintve hogy a hozzá tartozó adatok ott szerepelnek.

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”.
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 11. és 12. ábrák aláírásában a szignifikancia szó többször is betűhibásan szerepel („szinifikancia”). Az 51. oldal utolsó mondata magyartalan: „Emellett jelentős hatásúnak bizonyult az ADCY2 és a CACNA1B génekhez tartozó SNP-k a szorongásra nézve.”
Bár a feszültségfüggő kalcium csatorna rövidítése szerepel a rövidítések jegyzékében (LTCC, igaz helytelenül: „kálcium”), a csatorna alegységeit kódoló gének (*CACNA1B, CACNA1C, CACNA1D*) miért nem? Hiszen az eredmények tekintetében fontosnak tűnnek. Ez a *GNB, GNG, PLB, GABRB3, PRKCB, ITPR2* esetében is érvényes. A *HTR2A*, a *GRIA2* és az *ADCY1* gének talán közismertebbek (a szerotonin 2A receptor, a glutamát ionotróp AMPA receptor 2-es alegység és az adenilát cikláz 1 génjei), bár talán ezeket is érdemes lett volna bevenni a jegyzékbe.
Az 55. oldalon a ’4.2. Klinikai vizsgálatok’ főcím és a ’4.2.1. A kannabisz indukálta szkizofréniaspektrumzavar klinikai vizsgálata’ alcím esetében nem vastagbetűs írásmód a logikus, mivel máshol sem így van, ez is a 4. Eredmények alfejezete. Más kérdés, hogy a Tartalomjegyzékben sem logikus, a 4.2. cím ott is ’bold’.
A 21. táblázat Iskolázottság sorcímet a következő oldalra kellett volna vinni (mivel a hozzá tartozó alcsoportok ott szerepelnek: általános iskola, szakközépiskola, főiskola), ill. a pozitív pszichiátriai familiáris anamnézis sorcímet a táblázat logikájának megfelelően nagybetűvel kezdeni. Az 56. oldalon a szöveges rész 2. mondata nehezen érthető: „Annak az esélye, hogy olanzapint, vagy aripiprazolt kaptak fenntartó terápiaként a $Cnbs_1$ csoportba tartozó betegeknek több, mint 2,5-szerese volt a kannabiszt nem használókhoz képest.”
A 23. táblázatban a klonazepam csoportban dőlt betűvel szerepel a *férfiakban* kifejezés a hozzá tartozó értékekkel együtt, míg lejjebb a riszperidon csoportban a nőkre is történik utalás, csakhogy angolul: *in women*.

[Ortográfia, betűhibák az Eredmények fejezetben: 39.o.1.bek.: éltekor, 3.bek.: genereálását, 8.ábra: haloptípust, 9.ábra: emelekdésével, 45.o.: pontszámok…volt látható, 52.o.: elemztük, 13.ábra: elsozlása, 54.o.1.bek.: ellél, 2.bek.: potentciális, alléhoz, 67.o.1.sor: értékei…nem különbözött, 59.o.4.2.2. fejezet 1.sor: pontszámai…csökkent, 7-8.sor: pontszámai…csökkenést mutatott, 16.ábra aláírás: „szingifikáns”, „vitizit$_1$”, 62.o. az ISI sorcím miért kihúzva?, 26.táblázat cím: „vontakozóan”, 17/a és 17/b ábrák aláírásai: „feltünetetésével”]

A Megbeszélés fejezetet szakmai szempontból úgy lehetne leírni, hogy intellektuális utazás, különleges kognitív kaland. Érdekfeszítő és a jelölt tudományos felkészültségét jelzi, ahogyan saját kutatási eredményeit megpróbálja minden vizsgálatsorozatban a szakirodalomból ismert és szerteágazó (sokszor ellentmondásos) neurobiológiai, genetikai és pszichopatológiai folyamatokba beilleszteni, logikusan elhelyezni. Ennek kapcsán lehetséges magyarázó modelleket alkot, amelyek szemléltető ábrákon is megjelennek (összesen 6 db, 18–24. ábra, megjegyzés, hogy 22. ábra nincs, a szöveg értelmezése szerint a 23. felel meg annak).
Míg a kannabinoid 1-es receptor (CB1R) gén promoter változatainak önálló hatása és a szorongásos fenotípus varianciája között nem találtak szignifikáns összefüggést, addig a szerotonin (5HT) transzporter gén promoter hosszúság polimorfizmusával interakcióban igen. A magyarázó modell az extrém molekuláris biológiai helyzetek szorongásos fenotípussal való lehetséges kapcsolatát emeli ki, tehát a szerotonerg szinaptikus résben sem a túl sok, sem a túl kevés szerotonin koncentráció nem optimális, mert mindkét állapot magasabb szorongás szinttel járhat. Amennyiben a CB1R gén promoter GTGC haplotípusa a szerotonin transzporter rövid homozigóta („s/s”) változatával társul, a szinaptikus résben (és

környezetében) magas szerotonin koncentráció alakul ki, amely magas szorongás szinttel jár együtt. Ennek összetevői: az adott CB1R haplotípus kisebb szerotonin felszabadulás gátlást, míg a rövid 5HT traszporter gyengébb szerotonin visszavételt eredményez. Amennyiben a CB1R GTGC haplotípus a rövid-hosszú heterozigóta vagy a hosszú-hosszú homozigóta 5HT transzporter genotípussal találkozik, a szinaptikus 5HT koncentráció alacsonyabb ill. a szorongás is. A CB1R gén promoter másik haplotípusa (AATT) viszont ellentétes fiziológiai hatású: a szerotonin felszabadulás gátlására erős hatással bír, ezáltal a 5HT transzporter gén promoter hosszúság polimorfizmusával interakcióban a rövid-rövid homozigóta kevés szinaptikus szerotoninnal és alacsony szorongással jár együtt; a hosszú allél hordozás pedig még kevesebb szerotoninnal (tehát hatékony felszabadulás gátlás mellett erős visszavétel) ill. magasabb anxietassal. Így szavakba öntve talán bonyolult, de az ábra jól szemlélteti mindezt.
Éppen ezért a zsírsavamid hidroláz (FAAH) enzim aktivitáscsökkenésével járó missense funkcionális polimorfizmus (C385A) hypothalamus-hypophysis-mellékvese tengelyt érintő befolyása és a szorongás/depresszió összefüggései (19. ábra), a kannabinoid 1-es receptor promoter, a kannabinoid 2-es receptor arginin–glutamin aminosavcserét eredményező génpolimorfizmusa, a zsírsavamid hidroláz fenti változata és a szerotonin transzporter variáns rizikó alléljainak hordozása ill. a gyermekkori trauma interakciós hatásai (20. ábra), valamint a további lehetséges magyarázó modellek (21., 23., 24. ábrák) részletezéseitől eltekinthetünk.
Az 5. fejezetben mindazonáltal újabb rövidítés tűnik fel, a molekuláris biológiában járatosaknak ismert, az SLC6A4, ez a szerotonin transzporter (SLC=solute carrier), ennek ellenére érdemes lett volna a rövidítések jegyzékébe bevenni.
A 20. ábra címében (amelynek inkább aláírásban kellene lennie) a mondat szórendje hibás, ezenkívül megjelenik egy „gyremekkori” kifejezés. 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.

[Ortográfia, betűhibák a Megbeszélés fejezetben: 67.o. 1.bek.18.sor: irodalomi, 21.sor: potenciáis, 22.sor: transzkripicós, 2.bek.5.sor: kérekben, 8.sor: 5-TT (az 5-HTT helyett), 68.o.5.bek.5.sor: vezethez, 69.o.5.2.fejezet 1.sor: csökkensésével, 15.sor: meta-analízésbe, 70.o.: anandamide, 8.,22.,26.sorok: stress, 13.sor: agonsitával, 17.sor: strukturális, 71.o.: neurogenézis, 72.o.3.sor: szerpe, 3.bek.5.sor: jellemzhető, 13.sor: elvetől, 16.sor: gyóygszer, 73.o.1.bek.13.sor: átleg, 2.bek.17.sor: akitvációját, leukocyta – leukociták írásmód /4. és 7.sorok/, 74.o.: aminsoavcserével, neurogenézis /korábban genezis/, 7.sor: zavarba szenvedő. 15.sor: sejtetekben, 75.o. az ábrán „emócionális”, aláírásban: „ineterakciós”, 76.o.3.bek.8.sor: kálcium, 10.sor: neurogenézis, 16.sor: dependnes, 77.o.2.sor: kulcsszzsereplője, 78.o. ábraaláírás: memóra, stíílus, 79.o.7.sor: csak úgy, 80.o.7.sor: megjegyezendő, 4.bek.3.sor:: prodrómális, 6.sor: kilakulásában, utolsó bek.: „patkányok agyában a nőstény állatok agyában”, 81.o.2.sor: aripipazol, 5.sor: kananbisz, 7.sor: tönetek, 9.sor: vizgsálati, 2.bek.: Cnbs1 /az 1 nem alsó indexben/, 3.bek.: hospitalizáció /hospitalizációja helyett/, 82.o.2.sor: csökkense, 2.bek.: depersszió /2x is!/, 83.o. a szöveg első mondatának szórendje, 84.o.12.sor: jelentőségú, 2.bek.7.sor: kutatásbna, 3.bek.: egydileg, 7.sor: megerőstítettünk, 85.o.2.bek.6.sor: alapveően; az egészre árvényes a glutamaterg – glutamáterg kettős írásmódja]

[Összefoglalás, konklúzió, új megállapítások, köszönetnyilvánítás fejezetek ortográfiája: 86.o.3.sor: stress, 4.sor: neuorgenézis, 14.sor: targeteket, 2.bek.: endokannabioid, 87.o. IV.pont: endokannbinoid, V.pont: összefügést, 88.o.1.bek.: hallagtóimtól, 2.bek,a támogatást /A hiánya/, 4. és 5.bek.: bíztatását, 89.o.3.bek.: „Program Program”, „Sememlweis”]

[Az irodalomjegyzék ortográfiájában általános formai következetlenségek vagy hibák: számos helyen a szakfolyóiratok nevének kisbetűvel írása, a folyóiratnevek rövidített változatának ill. teljes kiírásának keveredése, a folyóiratoknál néhány helyen a kiadó szakmai társaság nevének feltüntetése etc.]

Az értekezés új megállapításainak az alábbiak fogadhatók el:

1. A kannabinoid 1-es receptor gén és a szerotonin transzporter gén promoter változatainak szorongásos hajlamra kifejtett kölcsönhatás jellegű befolyását találták. Gén–környezet és gén–gén–környezet interakciók hatását mutatták ki szorongásos és depressziós fenotípusokra kannabinoid receptor (1-es, 2-es) ill. zsírsavamid hidroláz gének polimorfizmusai, valamint gyermekkori trauma mint környezeti tényező vonatkozásában.

2. Két független európai mintában szorongásos és depressziós fenotípusban az ’inward rectifying’ kálium csatorna és a feszültségfüggő kalcium csatorna bizonyos alegység-gének (*KCNJ3, CACNA1C*) variánsainak befolyása egyedi és gyermekkori traumával kölcsönhatásban szignifikánsnak bizonyult, míg a ruminációs válaszadási stílusban a *KCNJ6* és a cAMP kapcsolt régióhoz kötött fehérje gének (*CREB*) interakciója volt kimutatható három európai mintában.

3. Kannabisz-kiváltotta szkizofréniaspektrumzavart mutató betegeknél a kannabiszt nem használókhoz képest koraibb kórházi felvétel, rövidebb hospitalizációs idő, férfiakban nagyobb érintettség, a felvételt megelőzően ritkább öngyilkossági kísérlet, valamint az antipszichotikumok kisebb dózisú adagolásának szükségessége volt jellemző.

4. Terápia-rezisztens major depresszióban a repetitív transzkraniális mágneses ingerlés (rTMS) az általános depressziós, a szorongásos, az anhedónia, alvászavar és bizonyos neurokognitív tünetek terén klinikai javulást eredményezett, amely hatás korrelációt mutatott a 2-arachidonoil-glicerin (2-AG) endokannabinoid szérum koncentrációjának változásával.

Összefoglalva, a doktori disszertáció magas színvonalú kutatás-sorozatokat mutat be, amelyek egy részét nemzetközi kollaborációban, több európai mintán végeztek. Az eredmények angol nyelvű publikációkban megjelentek, amelyek citátumokban is kifejeződő érdeklődést váltottak ki. Az endokannabinoid rendszer néhány tagja (kannabinoid 1-es és 2-es receptor, zsírsavamid hidroláz), valamint a szerotonin transzporter promoter genetikai variánsait egymással ill. a környezettel (főként gyermekkori trauma) interakciókban vizsgálva azok pszichopatológiai tünetekben (anxietas, depresszió) betöltött szignifikáns szerepe volt kimutatható. Bizonyos típusú kálium és kalcium csatornák specifikus alegységeinek génváltozatait is összefüggésbe hozták a fenti pszichopatológiai tünetekkel, sőt, a kálium csatorna esetében (a *CREB1* génnel interakcióban) a ruminációs válaszadási stílussal és a C-típusú személyiségklaszterrel.
A molekuláris biológiai kutatásokon túl a dolgozat a kannabisz fogyasztás szkizofrénia-spektrumzavar klinikai jellegzetességeit befolyásoló hatásaira, valamint a terápia-rezisztens depresszió repetitív mágneses stimulációval elért javulása és a 2-arachidonoil-glicerin szérum koncentrációja közötti lehetséges összefüggésre is adatokat szolgáltat. A disszertáció tartalmi meritumai mellett kifogásként a formai és ortográfiai hibák nagy száma említendő, utóbbiak – lévén részint genetikai munkáról szó – besorolhatók a genetikában ismert deléció (itt: betűkihagyás), duplikáció (itt: betűkettőzés) és rekombináció (itt: betűcsere) kategóriákba. A téma az endokannabinoid rendszer: a legtöbb betűhiba az ’endokannabinoid’ szó leírásában szerepel és igen változatos formában (*vide supra*, dőlt betűs részek).
A tartalmi vonatkozásokat mindez nem érinti; a munka tudományos eredményeit elegendőnek tartom az MTA doktora cím megszerzéséhez, tehát a nyilvános vita kitűzését javaslom.

2022. május 10. /Janka Zoltán/