Ikt.sz. : DT.58.068/21 /05
Szakreferens : dr. Szabó Krisztina

Hivatalos bírálói nyilatkozat

LAZÁRY JUDIT
Az endokannabinoid rendszer szerepe a pszichés zavarokban:
molekuláris biológiai és klinikai vizsgálatok

című doktori munkájáról.

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

igen nem

Dátum: 2022.05.20.

.....
TÉNYI TAMÁS

Opponensi vélemény Dr.Lazáry Judit „Az endokannabinoid rendszer szerepe a pszichés zavarokban: molekuláris biológiai és klinikai vizsgálatok" című MTA Doktori Értekezéséről.

A szorongásos, depresszív kórképek és a szkizofrénia spektrumzavar kialakulásának hátterében gén – környezet interakciók játszanak szerepet a jelenleg leginkább elfogadott álláspontok szerint. 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. A pszichiátriai kutatások egyik legjelentősebb iránya jelenleg olyan genetikai – neurobiológiai markerek, gén-környezet interakciók azonosítására irányul, amely révén a különböző, gyakran igen heterogén betegpopulációkon belül homogén alcsoportok körülhatárolására nyílik lehetőség, megnyitva az utat egy-egy alcsoport esetében a specifikus, személyre szabott terápiás válaszok feltárására. Napjainkban az endokannabinoid rendszer genetikai, molekuláris biológiai és klinikai vizsgálata a pszichiátriai kutatások egy jelentős területét képezi. Különösen izgalmas területet képez az endokannabinoid rendszernek más neurotranszmitter rendszerekkel való kapcsolata.

Lazáry Judit vizsgálatai a pszichiátriai kutatások ezen irányához kapcsolódnak. A 2000-es évek második felében – hazai és nemzetközi kooperációban – indított kutatómunkája keretében több szinten vizsgálta az endokannabinoid rendszer szerepét a pszichiátriai kórképek kialakulásában és annak jelentőségét a terápiás válasz szempontjából. Vizsgálatai során tanulmányozta, hogy a genetikai és környezeti hatások különbségei milyen összefüggést mutatnak az endokannabinoid rendszer affektív regulációban betöltött szerepe során. Tanulmányozta a gyermekkori trauma hatását az endokannabinoid rendszer kandidáns génjeivel történő interakciója során. Klinikai kutatásaiban összehasonlításokat tett a kannabiszt használó és nem használó szkizofrénia spektrumzavarban szenvedő betegek esetében. Terápiarezisztens depresszióan szenvedő betegek tüneti javulását és a szérum endokannabinoid szint változását vizsgálta repetitív transzkraniális mágneses stimuláció hatása kapcsán.

Az értekezés jól dokumentált, eredményeit 87 oldalon ismerteti. 24 ábra egészíti ki a szöveget. A kutatómunka hátterét, eredményeit 5 fejezetben mutatja be, amelyet rövid összefoglalás és az új megállapítások tételes leírása követ. Kutatási eredményei részben magas tudományos presztízsű nemzetközi folyóiratokban kerültek közlésre, az MTA Doktori Értekezést megalapozó dolgozatainak listája jól strukturált kutatói építkezést dokumentál.

Az MTA Doktori Értekezés leadásakor (2021.08.06.) Hirsch indexe: 18, független hivatkozásainak száma: 856. Az értekezés alapjául 13 publikáció szerepel, amelyekben Lazáry Judit kivétel nélkül első vagy utolsó szerző.

Az endokannabinoid rendszer pszichés zavarokban játszott szerepével foglalkozó vizsgálataiból <u>új</u> <u>tudományos eredményként</u> az alábbiakat fogadom el.

1. Kimutatta a CB1R gén és az 5-HTT gén promóter variánsainak szorongásra való hajlamot befolyásoló interakciós hatását. Igazolta a FAAH gén és a gyermekkori trauma gén-interakciós hatását a szorongásos fenotípusos varianciával összefüggésben.
2. Mind a szorongásos, mind a depressziós fenotípusra gyakorolt jelentős gén-gén-környezet interakciós hatását igazolta a CB2R gén, a FAAH gén és gyerekkori trauma tekintetében. A KCNJ3 és a CACNA1C gének variánsainak hatását egyedi és gyermekkori traumával való interakcióban szignifikánsnak találta a szorongásos és depressziós fenotípusra nézve.
3. Igazolta a KCNJ6 és a CREB1 gének interakciós hatása és a ruminációs válaszadási stílus közötti összefüggést.
4. A szérum 2-AG (2-arachidonoil-glicerol) koncentráció változásának mértéke az általános depressziós, a szorongásos, az anhedónia és neurokognitív tünetek változásának mértékével korrelált az rTMS kezelés hatásának következtében.

Kérdéseim, megjegyzéseim az alábbiak.

I., 6.oldal:A kannabidiol említése kapcsán hiányolható, hogy a dolgozat nem tesz említést az utóbbi időszakban igen elterjedtté vált szintetikus kannabinoidok által kialakult problémára. Kérem röviden térjen ki erre válaszában. Milyen klinikai különbségek azonosíthatóak ezen utóbbi szereket használók esetében, összehasonlítva a természetes kannabisz fogyasztókkal?

II., 9.oldal: Említi az endokannabinoid rendszer és a szerotonerg, a dopaminerg és a noradrenerg rendszer összefüggéseit néhány vizsgálat alapján. Nem tér ki a glutamáterg rendszer és az endokannabinoid rendszer esetleges összefüggéseire (Rodríguez-Munoz és munkatársai, 2016, Hoffman és munkatársai 2010). Mi indokolta ennek elmaradását?

III., 17.oldal: Ismerteti a tachyphylaxis jelenségét, de annak okát nem elemzi. Milyen okok azonosíthatóak emögött, és van-e ennek jelentősége kutatásai fényében?

IV., A 21-22. oldalon a kannabisz indukálta szkizofrénia spektrumzavar fejezetben hiányolom a genetikai vulnerabilitás részletesebb kifejtését, így nem kerül tárgyalásra többek között a COMT enzim polimorfizmusának szerepe sem. Kérem válaszában fejtse ezt ki röviden.

V., 35.oldal, 55-56.oldal: A szkizofrénia spektrumzavarral foglalkozó kutatásban a klinikai állapot súlyosságát a Globális Klinikai Skálával és az Általános Klinikai Javulás Skálával értékelte. Hiányolható, hogy a PANSS skála nem került felvételre a pozitív, a negatív és az általános pszichopathológiai tünetek mérésére. Különösen hiányolom ezt az alkalmazott gyógyszeres terápia ismertetése kapcsán is, mivel a különböző tüneti kép fényében a farmakoterápiás különbségek eredményesebben lehettek volna értelmezhetőek. Mi indokolta ennek elmaradását?

VI., 55.oldal, 80.oldal: A szakirodalmi adatokkal szemben a nem kannabisz használó szkizofrénia spektrumzavar betegek körében az öngyilkossági kísérlet ötször nagyobb eséllyel fordult elő. Ennek magyarázatára sem az eredmények, sem az interpretáció során nem tér ki. Mi lehet ennek az érdekes jelenségnek a hátterében?

VII., Még 2011-ben felvetette a jelölt egy dolgozatában a genetikai tesztelés szükségességét a pszichés mellékhatásokat okozó gyógyszerek biztonságosabb alkalmazása céljából, illeszkedve a személyre szabott gyógyítás kurrens trendjéhez. Mennyiben látja ezt az azóta eltelt 11 év tudományos fejlődésének fényében relevánsnak, illetve megvalósultnak?

VIII., 75.oldal: Kiemelném, hogy jól foglalja össze eredményeit a 20. ábrán, ahol a gyermekkori trauma, a CB1R, a CB2R és a FAAH enzimet kódoló gének affektív vulnerabilitásra gyakorolt hatását mutatja be.

IX., Az aripriprazol gyakoribb alkalmazását bemutatva a kannabiszt használó szkizofrénia spektrumzavarban, nem említi a parciális dopamin agonisták jótékony hatását a kettős diagnózisú betegek esetében. Kérem válaszában röviden térjen ki erre.

X., A repetitív transzkraniális mágneses stimulációs vizsgálat esetében mennyiben tekinthető limitációnak a klinikai tünetek javulása és a neurokognitív tesztekkel mért változások vonatkozásában, hogy a kutatásban nem volt kontrollcsoport. Mi indokolta ennek elmaradását?

XI., A 84. oldalon a „pszichogenetikai eredmény" megfogalmazás értelemzavaró, mivel a szerző szándékaitól eltérő asszociációkat is kelt.

XII., Formai szempontból sajnos ki kell emelni, hogy az értekezés zavaróan sok elírást, elütést, következetlen orvosi helyesírásbeli megfogalmazást tartalmaz, lényegesen gondosabb átnézés, szerkesztés lett volna indokolt a jelölt részéről.

Végezetül; Dr.Lazáry Judit MTA doktori értekezése új eredményekkel gazdagítja az endokannabinoid rendszer pszichés zavarokban játszott szerepére irányuló kutatásokat. 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 doktori cím megszerzéséhez. Az értekezés nyilvános vitára bocsátását és Dr.Lazáry Judit számára az MTA Doktora fokozat odaítélését javasolom.

Pécs, 2022. május 20.

Prof.Dr.Tényi Tamás
az MTA Doktora