

OPPONENSI VÉLEMÉNY

Dr. Rónai Zsolt „Genetikai polimorfizmusok vizsgálata: A génvariációk molekuláris hatásától a komplex jellegek örökletes hátteréig” című az MTA disszertációjáról

Opponens: Dr. Molnár Mária Judit

Dr. Rónai Zsolt „Genetikai polimorfizmusok vizsgálata: A génvariációk molekuláris hatásától a komplex jellegek örökletes hátteréig” című az MTA doktora címre pályázó disszertációja olyan új molekuláris genetikai vizsgálómódszerek fejlesztését tűzte ki, melyek alkalmasak olyan genetikai variánsok azonosítására, melyek szerepet játszhatnak bizonyos személyiségvonások és klinikai tünetek kialakításában. A genotipizáló módszerek fejlesztése mellett a dopaminerg rendszer néhány szelektált génjében, valamint néhány további olyan génben keresett összefüggést a genetikai variánsok és a fenotípus között, melyekben korábbi irodalmi adatok sejtették ezeket az összefüggéseket.

Az SNP-k azonosítására irányuló kutatások a Humán Genom Program befejezését követően váltak igazán elterjedtté, annak ellenére, hogy az azok azonosítására alkalmas alap molekuláris genetikai technikák fejlesztése a 90-es években történt. A 2000-es évek közepe óta tudjuk, hogy az SNP-k, azaz a genomban található leggyakoribb variációk jelentős hatással vannak az egyes emberek genetikai különbségeire és a betegségekre való hajlamra. Az utóbbi években a genotipizálási technológiák és a bioinformatikai eszközök fejlődése megkönnyítette a nagy populációkban is az SNP-k azonosítását és elemzését. Az SNP-k hatásának értelmezése azonban annak ellenére, hogy egy csaknem 20 éve kutatott terület még az utóbbi években is változatlanul fontos maradt a genetikai kutatásokban, különösen a complex betegségek és az egyes emberi tulajdonságok vonatkozásában. Az egyes SNP-k hatásának értelmezése még ma is nagyon bonyolult feladat, hiszen a genetikai tényezők mellett számos egyéb tényezőt kell figyelembe venni az eredmények helyes értelmezéséhez. Az egyes SNP-k hatása a betegségkockázatra általában kicsi, a complex betegségek kialakulásával kapcsolatos összes genetikai tényező és az ezekkel interakcióban levő exposomalis hatások együttes értelmezése a precíziós medicina nagy kihívása, a „big data analytics”-től várjuk ennek megoldását. Az utóbbi időben az SNP-k azonosítása és elemzése mellett egyre nagyobb hangsúlyt kapnak a funkcionális genetikai vizsgálatok is, amelyek célja, hogy megértsük az egyes SNP-k hatását a gének expressziójára és azok biológiai funkcióira. Továbbá a különböző populációk közötti genetikai változatosságok és az SNP-k összefüggései is kihívásokat jelentenek az SNP-analízis terén. Nem véletlen, hogy az SNP

elemzés a populációgenetikai vizsgálatok fő eszköze is, hiszen jól tudjuk, hogy SNP-k jól használhatók a populációk közötti genetikai kapcsolatok tanulmányozására

Az értekezés alapjául 12 közlemény szolgál és további 12 közleményt jelöl meg a szerző kapcsolódó közleménynek. Ezek a közlemények 2000 és 2016 között jelentek meg.

Az értekezés Bevezetése 50 oldal, a Metodika bemutatása mindössze 7 oldal, az Eredmények és azok diszkussziója pedig együttesen mindössze 47 oldal.

A disszertáció a genetika történetének bemutatásával kezdődik, de sajnos nem tér ki honfitársunkra, Festetics Imre grófra, aki elsőként használta a genetika szót 1819-es „Die genetischen Gesetzen der Natur” című publikációjában. Hiányoltam ennek a fontos momentumnak bemutatását, mert nekünk magyar genetikusunknak büszkének kell lenni erre és meg kell ragadnunk minden alkalmat, hogy erre megemlékezzünk, ha a genetika történetét mutatjuk be. Hasonlóan hiányoltam Victor McKusick nevének az említését, akit a klinikai genetika atyjának tartunk, mivel ő alapította meg az örökletes betegségek katalógusát az OMIM-ot (Online Mendelian Inheritance in Man), mely a mai napig is a human gének és betegségek nemzetközileg elfogadott, mindenki által használt publikus adatbázisa. Minden genetikai leletben kötelező megadni az adott betegség OMIM kódját.

A történeti áttekintés után a különböző típusú genetikai variánsok bemutatása következik. Érdeemes lett volna ebben a fejezetben a molekuláris genetikai nevezéktan fejlődését is bemutatni, hiszen a disszertációban használt pontmutáció és polymorfizmus és kifejezések ma már egyre ritkábban használatosak. Helyettük sokkal inkább a károsító ritka variáns, illetve gyakori variáns elnevezést használjuk manapság. A polymorfizmusok között említett SNP-k és VNTR-ek és STR-ek is gyakori variánsoknak tekinthetők a minor allél frekvenciájuk alapján.

A genetikai variánsok hatásának elemzése után a munka fókuszába kerülő gének bemutatása következik. Ebben az alfejezetben említésre kerülnek a dopaminerg rendszerek is, azonban ezek bemutatása hiányos, mert kimaradtak az A11 és 13 -as rendszerek, melyek a thalamus ventrális területén találhatóak, és szerepet játszanak az érzelmi szabályozásban, a fájdalom érzékelésében és az opiát függőség kialakulásában. Ezenkívül az agyban számos más dopaminerg rendszer is létezik, amelyek közül néhány fontosabb például a hypothalamikus rendszer, amely szerepet játszik a táplálkozás szabályozásában és az ösztrogén termelésében, vagy a periaqueductalis szürkeállomány rendszer, amely fontos szerepet játszik a fájdalomcsillapításban és a stresszválaszban.

A Módszertan bemutatásában hiányoltam az egyes kohortok részletesebb bemutatását. Az egyes kohortokban hány beteg/állat szerepelt, mi volt a férfi és női nem megoszlása, mi volt a betegek életkora, milyen külső környezeti tényezők, korábbi vagy aktuális stresszorok, környezeti hatások érték az egyéneket/egyedeket. A diabeteses csoportban mi volt a beteg

beválasztási kritériuma, figyelembe vették-e a pozitív családi anamnézist. Hasonlóan hiányzik a kutya kohortok bemutatása is. Az egyes kohortokról érdekes módon az Eredmények és Megbeszélés fejezetben elszórtan találunk részleges információkat, de azok szisztematikusan sehol nem jelennek meg. Ezeknek az adatoknak az ismertetése a Módszertan fejezetben lett volna szükséges és azt Módszertan helyett érdemes lett volna Vizsgálati alanyok és Módszertan címmel ellátni.

Egy Kitekintés című fejezettel zárja a jelölt a disszertációt, mely tematikájában nem illik a disszertáció témájához, mert nem az SNP kutatásokhoz kapcsolódó komplex betegségek, neuropsychiatriai tünetegyüttesek, személyiségvonások genetikai hátterének kutatási trendjeibe, a többes génvariánsok és az exposoma interakciójának elemzésébe kapunk betekintést, hanem a disszertációban addig nem említett monogénes betegségek újszülöttkori szűrőprogramjairól, kromoszóma rendellenességek nem invazív szűréséről valamint pre-implantációs genetikai diagnosztikáról olvashatunk. Érdekes módon ebben a fejezetben jelenik meg a már korábban a diszkusszióban is nagyon várt polygénés rizikófaktor kalkuláció fogalma. Hasznos lett volna, ha az ezzel kapcsolatos gondolatokat a jelölt a diszkusszióban bővebben kifejtette volna az egyes molekuláris genetikai variánsok elemzése kapcsán. A Kitekintés című fejezet helyett érdemes lett volna egy olyan összefoglaló fejezetet írni, amelyben a jelölt összefoglalja tételesen, hogy tudományos tevékenységeinek mely eredményei kiemelkedőek a területen. Az új eredmények összefoglalása ugyan a Tézis füzetben fellelhető, de érdemes lett volna a disszertációban is feltüntetni azokat.

A disszertáció tudományos eredményeivel kapcsolatos kérdések:

1. Az ultravékony gél elektroforézis alkalmazásának vannak-e hátrányai? Ha vannak kérem sorolja fel azokat.
2. A T1DM genetikai predictiós faktorok közül melyek a legerősebbek? Mi most, 2023-ban az aktuális álláspont a T1DM-t meghatározó genetikai és környezeti faktorokról?
3. Az agresszivitás hátterében milyen epigenetikai hatások ismertek, melyek akár instabil családi háttérből, kisgyermekkorai neurotizáló eseményekből, vagy egyéb környezeti hatásokból származnak.
4. Milyen stádiumban vannak jelenleg a polygénés rizikó faktor kutatások a jelölt által vizsgálat személyiségvonások, betegségek területén?
5. A WFS1 rs1046320 polimorfizmus kapcsolatban áll a diabetes mellitus 2 típus kockázatának növekedésével, a depresszióval és az Alzheimer-kórral. Az rs1046322 polimorfizmus kapcsolatban lehet a schizophreniával, a bipoláris

zavarral, a depresszióval és a gyermekkori agresszióval. Az rs9457 polimorfizmus kapcsolatba hozható a szkizofréniával és a depresszióval. Hogyan értelmezhető az sejtbioológiai szinten, hogy nagyon különböző neurodegeneratív, neurodevelopmentalis és endocrinológiai kórképek ugyanazon gén gyakori variánsaival hozhatóak összefüggésbe?

6. Van-e különbség az egyes országokban készült SNAP-25 gén variációk és egyes betegségek közötti asszociációk vizsgálatának eredményei között? Azaz, vannak-e olyan variánsok, melyek csak bizonyos népcsoportokban mutattak asszociációt egyes betegségekkel?
7. Egyes tanulmányok a jelölt megfigyeléshez hasonlóan arra utalnak, hogy a WFS1 gén szerepet játszhat az agresszív viselkedés kialakulásában, azonban más tanulmányok nem találtak összefüggést a WFS1 gén és az agresszió között. Hasonló a helyzet a HTRA2A gének variáció és az agresszív viselkedés összefüggéseit taglaló irodalmi adatokat illetően is. Ezek az ellentmondások miből eredhetnek? Melyik gén, a WFS1 vagy a HTR2A asszociációja az erősebb az agresszióval?

Összefoglaló értékelés:

Dr. Rónai Zsolt „Genetikai polimorfizmusok vizsgálata: A génvariációk molekuláris hatásától a komplex jellegek örökletes hátteréig” című az MTA disszertációjának új megállapításai közül az alábbiakat javaslom elfogadásra:

- Hatékony genotipizáló eljárásokat dolgozott ki aDRD4, a WFS1, DBH, TH génekben lévő hosszúság polimorfizmusok és SNP-k elemzésére. Olyan elektroforetikus rendszereket optimalizált, melyekkel a fragment analízis hatékonysága és felbontóképessége növelhető. A genotipizáló rendszereket oly módon fejlesztette tovább, hogy azok alkalmassá váljanak közeli polimorfizmusok haplotípusának direkt, molekuláris meghatározására.
- Asszociációt mutatott ki a WFS1 rs1046322 és HTR2A rs7322347 SNP-k és az agresszió, valamint a SNAP-25 3' UTR-ben lévő rs3746544 és rs1051312 SNP-k és az impulzivitás között.
- A WFS1 gén 3' UTR-ében lévő rs1046320, rs1046322 és rs9457 SNP-eket az 1-es, illetve a 2-es típusú cukorbetegség genetikai rizikófaktoraként azonosította.

- In vitro luciferáz rendszerben a WFS1 promoterében és 3' UTR-ben lévő SNP-k. valamint a SNAP-25 gén UTR-ben levő egyes SNP-k szerepét figyelte meg a génkifejeződés szabályozásában. Ez utóbbi SNP-k a miR-641 bekötődésének befolyásolása révén fejtették ki hatásukat.

A fenti új eredmények alapján Dr. Rónai Zsolt számára javaslom az MTA Doktora cím megítélését.

Budapest, 2023 május 18.



Prof. Dr. Molnár Mária Judit
egyetemi tanár