

GÉNJEINK ÉS A LELKI EGÉSZSÉG A STRESSZ HATÁSÁNAK ÉS A DEPRESSZIÓ GENOMIKÁJÁNAK ÖSSZEFÜGGÉSEI ÉS TANULSÁGAI

Bagdy György

egyetemi tanár, az MTA doktora, intézetigazgató,
Semmelweis Egyetem Gyógyszerhatástani Intézet
bagr13638@iif.hu

Összefoglalás

A depresszió, sőt az egész pszichiátria, pszichológia és idegtudomány talán legizgalmasabb eredménye, hogy egy konkrét génszakaszunk szerepet játszik abban, hogy a minket érő stressz, megrázkódtatás hatására tartósan és jelentősen romlik-e kedélyállapotunk, azaz depressziósak leszünk-e, vagy viszonylag könnyen átvészeljük a kritikus hónapokat. Ennek a génszakasznak két változata fordul elő a népesség körében, nevezetesen a rövid vagy a hosszú forma, és ha egy, még inkább, ha két rövidet örököltünk szüleinktől, hajlamosabbak vagyunk arra, hogy jobban megviseljen minket az átélt stressz, nehéz élethelyzet, vagy azok a gyógyszerek, melyek mellékhatásai között szorongás, depresszió létrejötte szerepel. Ez a gén felelős annak a fehérjének kódolásáért, amelyiken a depresszió és szorongásos zavarok kezelésében leggyakrabban használt gyógyszerek kifejtek hatásukat, és ha a gén rövid változatát örököltük, agyunkban kevesebb termelődik ebből a fehérjéből. A közleményben a különböző környezeti tényezők, például a stressz szerepéről, a védő és

hajlamosító faktorokról, az érzékeny és rezisztens személyiség típusokról és a depresszió genomikájáról és neurobiológiájáról – ezen belül többek között a szervezetünkben termelődő, a kannabisz hatásaival rokon ún. endogén kannabinoidok szerepéről – kaphat képet az olvasó a hazai és külföldi humán-, valamint állatkísérletes vizsgálatok alapján. Az eredmények egy új, a gének és a környezet kölcsönhatásain alapuló depressziómodell felállítását és a genetika személyre szabott orvoslásában való alkalmazását indokolják.

A szerotonin transzporter gén befolyásolja a minket érő stressz, negatív életesemények hangulatra gyakorolt hatását

Életünk során szinte biztos, hogy kedélyállapotunk több alkalommal is hosszabb-rövidebb időre jelentősen romlik, és legalább 15% az esélyünk arra, hogy ez a klinikai depresszió kritériumait is kimeríti. A depresszió kialakulásában az ikervizsgálatok tanúsága szerint 30–40% a genetika szerepe. A szakirodalomban ezerszámra találunk olyan vizsgálatokat, melyek a depresszió és a vele sok hasonlóságot mutató vonásjellegű – tehát nem a pillanatnyi

állapotot, hanem a tartósan jellemző értéket mutató – szorongás biokémiai-genetikai hátterét próbálják feltárni. A legígéretesebb célpont a központi idegrendszer ingerületátvivő anyagai közül a *szero-tonin* (5-hidroxitriptamin – 5-HT), azon belül a *szero-tonin transzporter* fehérje (5-HTT), és annak kódoló génje, az *SLC6A4*. Ez a fehérje az, amelyik a felszabadult szerotonin visszavételét (reuptake) végzi az idegsejtekbe, és amelyikhez a depresszió és szorongás kezelésében használt legtöbb gyógyszer kötődik, és ezt gátolva kifejti hatását. Napjainkig ennek a génnek a vizsgálata hozta a depresszió, sőt az egész pszichiátria genetika legátütőbb eredményét, sikerét. Egy 2003-ban, a *Science*-ben megjelent cikk először mutatta ki, hogy a szerotonin transzporter gén egyik funkcionális polimorfizmusát – azaz a gén működését jelentősen befolyásoló változatát, variánsát – hordozó személyek a környezeti tényezők (például negatív életesemények, stressz) hatására lényegesen gyakrabban válaszolnak depresszió kialakulásával (Caspi et al., 2003). Ezt az eredményt egy friss, 2011-ben megjelent *metaanalízis* (az eredeti megállapítás óta a témában megjelent cikkek eredményeit egységes statisztikai módszerrel újraértékelő munka) – összesen 41 ezer személy bevonásával történt ötvennégy vizsgálat alapján – meggyőzően bizonyítva látja (Karg et al., 2011). A metaanalízis során a környezeti hatások, *negatív életesemények* jellege alapján külön-külön is elemzésre került a fenti összefüggés. Eszerint a depresszió kialakulása akár gyermek-, illetve kamaszkori rossz bánásmód (tíz vizsgálat, kb. hétezer személyt bevonásával), akár a súlyos egészségi állapot vagy betegség (például combnyaktörés, szívinfarktus, agyvérzés, Parkinson-kór, mellrák, α -interferon-kezelés; összesen tizennégy vizsgálat, kb. 6500 fő

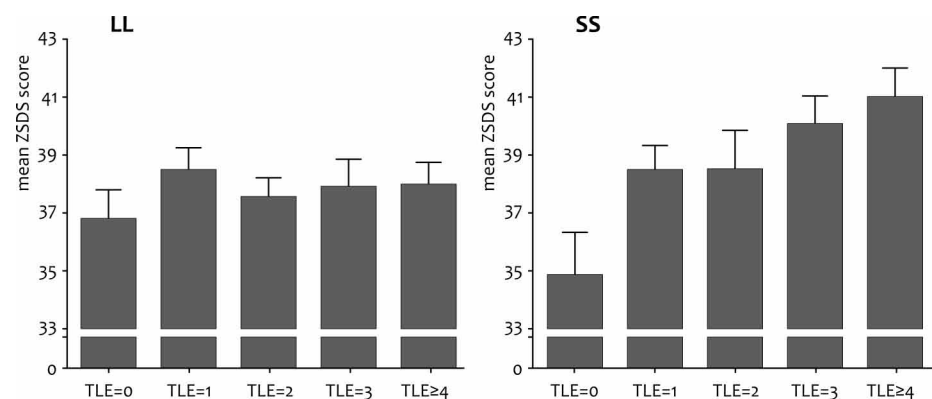
bevonásával), vagy a hangulatváltozást nem sokkal megelőző negatív életesemények (például hozzátartozó halála, munka elvesztése; huszonnyolc vizsgálat, közel 27 ezer személy bevonásával) bekövetkezése után egyaránt gyakoribb a szerotonin transzporter gén egy bizonyos variánsának, polimorfizmusának hordozói körében. A kritikus polimorfizmus a gén fehérjeszintézist szabályozó (promoter) régiójában lévő úgynevezett *5-HTTLPR* (*serotonin transporter linked polymorphic region*) variáns. Két változata létezik, a hosszút (long) L-el, a rövidet (short) S-el jelöljük. Egy adott személy két rövid (SS), egy hosszú és egy rövid (SL) vagy két hosszú (LL) allélt hordozhat, ha ezek egyformák, az illető e tekintetben homozigóta (SS vagy LL), ha különbözőek (SL) heterozigóta. A stressz következtében kialakuló depresszió a legalább egy, de még inkább a két S-allélt örökölt személyek esetén gyakoribb, mint a két hosszú (LL) allélt hordozók esetén. Ennek hátterében az áll, hogy a rövid változat – azaz S-allél – a szerotonin transzporter gén kisebb mértékű (kb. fele, harmada) kifejeződésével, expressziójával jár együtt, aminek következtében alacsonyabb a szerotonin transzporter fehérje termelődése és koncentrációja az idegvégződésekben. Ez biokémiai módszerekkel, például a szerotonin sejtekbe történő felvételének mérésével vagy orvosi képpalkotó vizsgálatokkal akár élő személyekben is kimutatható.

A magyar populáció adatai

Az összefüggéseket, és az abból levonható következtetéseket saját, hazai vizsgálataink is részben alátámasztják (*t. ábra*, Lazáry et al., 2008). Ezek, akárcsak az ebben a cikkben szereplő egyéb eredményeink többsége az Európai Unió támogatásával, a depresszió genomikájának és neurobiológiájának kuta-

tására alakult – *New molecules in mood disorders: a genomic, neurobiological and systems approach in animal models and human disorder* elnevezésű – konzorcium keretében születtek, és ezeket a fenti metaanalízis, valamint a kérdéskörben megjelent egyéb összefoglaló munkák egyaránt idézik, fontos referenciaként értékelik. Hazai vizsgálatunk során több mint ezer személy esetén felvettük és értékeltük az utóbbi évre vonatkozó súlyos életeseményeket (*Threatening Life Events*), a hangulatot mérő Zung-féle depresszióskálát, a depresszióval összefüggő személyiségvonásokat és egyéb kérdőíveket, számos háttér adatot, valamint elemeztük a szerotonin transzporter gén variációit (polimorfizmusait) öt különböző ponton, ezek között természetesen a fent említett *5-HTTLPR*-t. A genetikai adatok elemzését később számos más génre is kiter-

jesztettük. Eredményeink szerint a két rövid (SS) allélt hordozó személyekben egyértelmű összefüggés van a súlyos életesemények száma és a hangulat között, azaz minél nagyobb az előbbieik száma, annál rosszabb a hangulat (*1. ábra*). Az egy hosszú és egy rövid (SL) változatot hordozó heterozigóta csoportban ez az összefüggés, még ha gyengébben is, de valamelyest fennáll, a két hosszú (LL) változatot hordozók esetén viszont a kettő között semmilyen összefüggés nem mutatkozik. Eredményeink szerint a megelőző év súlyos életeseményei önmagukban 2,4%-ban magyarázzák meg a hangulatot. Ha az *5-HTTLPR*-polimorfizmus adatait is bevisszük a modellbe, a megmagyarázott hányad 4,2%, sőt, ha a gén egyéb szakaszaira vonatkozó adatainkat is figyelembe vesszük, a megmagyarázott hányad 5,9%-ra nő. Ez azt jelenti, hogy az élet-



1. ábra • Az utolsó évben megtörtént súlyos, fenyegető életesemények (TLE) számának összefüggése a Zung-féle depresszióskálán mért hangulattal (ZSDS score) a szerotonin transzporter (*5HTT*) gén változatainak (*5-HTTLPR* polimorfizmus) függvényében, magyar populációban. Jól látható a gén–környezet-összefüggés: a két rövid (SS) allélt hordozó személyekben a súlyos életesemények számának növekedésével a ZSDS-pontszám emelkedik, azaz a hangulat romlik, míg a két hosszú (LL) változatot hordozó személyekben a két mutató független egymástól. Érdeemes megfigyelni, hogy azokban a személyekben, akik nem éltek át súlyos életeseményeket a megelőző évben (TLE=0), a két rövid allélt (SS) hordozó személyek hangulata nemhogy rosszabb, inkább jobb, mint a két hosszú allélt hordozó (LL) személyeké (Lazáry et al., 2008).

események és a genetikai variációk (polimorfizmusok) egymással kölcsönhatásban sokkal nagyobb arányban felelősek a hangulat szabályozásáért, mint az életesemények a genetikai háttér ismerete nélkül (Lazáry et al., 2008).

A genetikai vizsgálatok módszertani buktatói

A depresszió, akárcsak a magas vérnyomás vagy az elhízás, ún. *komplex betegség*, azaz genetikai és környezeti faktorok szerepét egyaránt kitapinthatjuk a betegség kialakulása során. Ezek általában nem egymástól függetlenül, hanem egymásra építve, egymással interakcióban játszanak szerepet, amit *gén–környezet-interakciónak*, kölcsönhatásnak hívunk. Ez azt jelenti, hogy egy adott gén szerepe csak akkor realizálódik, ha bekövetkezik az a környezeti hatás, amelynek érvényre jutásában egy (vagy több) adott fehérje konkrét szerepet játszik, és így a fehérjét kódoló, illetve szintéziséért felelős gén is szerephez jut. Ha a gének és az adott betegség kapcsolatát vizsgáló statisztikai elemzés során alkalmazott modell a gén–környezet-kölcsönhatást nem veszi figyelembe, könnyen téves következtetésre jutunk. Tipikus példa erre az ún. *eset-kontroll* vizsgálatok alkalmazása. Ennek során nagyszámú beteg és egészséges személy genetikai eltérései (polimorfizmusai) kerülnek összehasonlításra, leggyakrabban a környezeti faktorok részletes ismerete, elemzése nélkül. Ez a modell sem a *rendszeres biológiai vizsgálatok* során (mint például a teljes genomra kiterjedő *genome-wide association* vizsgálatokban, melyek nem igényelnek előzetes hipotézist), sem az állatkísérletekre és egyéb, például farmakológiai, biokémiai adatokra épülő ún. *kandidáns génmegközelítésben* nem nyújt biztos, megkérdőjelezhetetlen eredményt. Az egyik célra vezető

megközelítési mód, mint ahogy azt a mi vizsgálatunk is mutatja (Lazáry et al., 2008, *1. ábra*), hogy a kvalitatív jellegű beteg- és kontrollbesorolás, kategória helyett egy *kvantitatív, mérőszámmal jellemezhető vonást vagy mutatót* alkalmazunk (Plomin et al., 2009). A mi vizsgálatunkban, ha a depresszió meglétét vagy hiányát tekintettük függő változónak, vagyis az eset-kontroll modellt alkalmaztuk, az *5-HTTLPR* szerepét nem találtuk szignifikánsnak a negatív életesemények hatásának közvetítésében. Ha viszont a depresszió kategória helyett az annak néhány jellemző tünetét kvantitatív módon követő Zung-skálát alkalmaztuk, igen markáns, szignifikáns összefüggéshez jutottunk, nevezetesen, a fent leírtak szerint az SS-allélt hordozókban a súlyos életesemények számának növekedése a Zung-pontszám emelkedéséhez, azaz a hangulat romlásához vezetett (*1. ábra*).

A stresszérzékenység és a szerotonin transzporter gén összefüggése a rácsalóktól az emberig

A szerotonin transzporter gén csökkent működése jellegzetes stresszérzékenység-fokozó-dással jár együtt emberben és az összes vizsgált emlősben. Humán vizsgálatok a legkülönbözőbb stresszhelyzetekben akár kérdőíves módszerrel, akár orvosi képpalkotó eljárásokkal, akár stresszhormonok aktivációjával, sőt halottak agymintáin végzett vizsgálatokkal egyaránt megerősítették ezt az összefüggést (Caspi et al., 2010). Például a *funkcionális mágneses rezonancia (fMR)* vizsgálatok alapján a rövid (S) allélt hordozó egészséges személyek és pszichiátriai betegek egyaránt gyorsabban kialakuló és fokozott idegi aktivációt mutatnak az *amygdalában*. Ez az az agyterület, amelyik a környezeti hatásokra, félelmet keltő helyzetre adott vegetatív és magatartás-

válaszok közvetítésében alapvető szerepet játszik. A rövid (S) allélt hordozó személyek emellett az amygdala és annak aktivitását ellensúlyozó medialis prefrontális kéreg funkcionális és mikrostrukturális kapcsolatában is eltérést mutatnak. A vizuális ingereket a kéreg és kéreg alatti központok felé közvetítő, a talamuszhoz kapcsolódó struktúra, a pulvinar mérete is nagyobbak bizonyult ezekben a személyekben. Ezeket a vizsgálatokat makákó majmokon is megismételték, és megerősítették, sőt kiegészítették egyéb stresszorhatásokkal – például a kölykök anya nélküli felnevelése – valamint a stresszhormonok mérésével. A szerotonintranszporter-génhiányos rágszálómodellek szintén fokozott szorongást mutatnak (Caspi et al., 2010). A személyiségvonások vizsgálata során a *neuroticizmus* mutatta a legkövetkezetesebb összefüggést a rövid (S) allél jelenlétével (Gonda et al., 2009). A neuroticizmust a kellemetlen eseményekre való kielezett figyelem, fokozott érzékenység, sőt a mások által semlegesnek ítélt ingerek negatívként való megélése jellemzi, ami nem betegség, de hajlamosít depresszió kialakulására.

A szerotonin transzporter

csak a negatív életesemények

vagy a pozitív környezeti hatások, változások
nánk gyakorolt hatását is befolyásolja?

A rossz hangulat, depresszió veszélyei (például öngyilkosság, munkahely elvesztése, házasság felbomlása stb.) nyilvánvalóak. Ugyanakkor a két rövid (SS) allélt hordozó személyek aránya viszonylag magas, az európai népességben például 16%. Felmerül a kérdés: mivel magyarázható, hogy az S-allél az evolúció során mégis ilyen gyakorisággal fennmaradt? Az egyik lehetséges magyarázat, hogy az S-allél nemcsak a negatív életeseményekre,

hanem általában a környezeti hatásokra, a külső körülmények változására (például éghajlatváltozás), sőt, akár a minket érő pozitív ingerekre (például szociális támogatás) is nagyobb fogékonyságot biztosít. Ha például megnézzük a hazai populációra vonatkozó adatainkat (1. ábra), azt látjuk, hogy azon személyek között, akik az utóbbi évben nem éltek át súlyos, fenyegető életeseményt, a két rövid (SS) allélt hordozókat általában jobb hangulat, alacsonyabb Zung-pontszám jellemzi, mint a két hosszú (LL) allélt hordozókat. Ez az eredmény sem magyar sajátosság, a legtöbb vizsgálat hasonló eredményre jutott. Tehát a pozitív környezetben ez a genetikai háttér még előnyös is. Így feltehető, hogy ez a gén nemcsak sérülékenységre, szorongásra, depresszióra hajlamosít, hanem általában egy fokozott válaszkészséget segít érvényre juttatni, erősíti az alkalmazkodási készséget, más néven *plaszticitást*, ami evolúciós szempontból kifejezetten értékes lehet. Érdekes megfigyelni, hogy a főemlősök közül leginkább az ember és a makákó tudott megfelelni a legkülönbözőbb ökológiai környezet kihívásainak, és csak ők hordozzák ezt a polimorfizmust (Belsky et al., 2009).

Mit kezdjünk azzal,

ha valakiről kiderül, hogy rövid (S),
sőt két rövid (SS) allél hordozó?

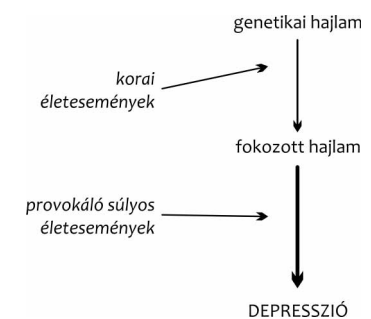
A fenti gondolatsort folytatva, ha szerencsésen alakulnak a dolgok, és az illetőt nem érik halmazottan súlyos megrázkódások, tartós stressz, legalább olyan jó lesz a közérzete, teljesítménye, mint az egyéb genotípusúaké. Ha viszont a negatív élethelyzetek bekövetkeznek, akkor van esély arra, hogy romlik a közérzete – sőt, a magyar adatok alapján, ha ezt több alkalommal megéli, rosszabb lesz a hangulata, mint az LL-hordozóké –, így enerválttá,

rosszkedvűvé, sőt akár depresszióssá is válhat. Ugyanakkor arra is megvan az esélye, hogy a leggyakrabban alkalmazott *antidepresszáns* gyógyszerekre, az ún. szelektív szerotoninviszszavétel-gátlókra (SSRI-kre) rosszabbul reagál. Ez utóbbi háttérben a rosszabb tolerálhatóság áll, azaz az SSRI-típusú antidepresszánsok a rövid (S) allélt hordozó személyekben gyakoribb, súlyosabb mellékhatásokat okoznak (Laje et al., 2009). Ugyanakkor más hatás módú antidepresszánsok (például a noradrenalin-szelektív szerek) kedvezőbben hatnak rájuk, sőt az alternatív terápiák, mint a *pszichoterápia* hatékonysága is nagyobb az ő esetükben (Rundell et al., 2011). Ráadásul az S-allél hordozása kifejezett előnyökkel is járhat. Meg kell említeni, hogy éppen a két hosszú (LL) allélt hordozó személyek azok, akik a szívinfarktusra vagy a bypass műtét után jelentkező súlyos problémákra valamivel hajlamosabbak. Ezek a hatások a két hosszú (LL) allélt hordozók vérlemezkéjében (trombocitájában) található magasabb szerotonin-koncentrációval, az intenzívebb véralvadással és simaizom-szaporulattal vannak összefüggésben. Fontos megemlíteni, hogy a genetikai hajlam nem eleve elrendeltséget, megváltoztathatatlan sorsot jelent. Sőt, segíthet a megelőzésben, például bizonyos speciális pszichoterápiával a stresszhelyzet kezelése megtanulható és gyakorolható, ami a lelki egyensúly, az egészség megőrzéséhez járulhat hozzá.

A hangulat kialakulásában részt vevő környezeti és genetikai faktorok: a depresszió új modellje

A depresszió kialakulásának korábbi modellje abból indult ki, hogy az örökölt *genetikai hajlam* megléte esetén a *korai* (gyermek vagy serdülőkorban átért) *életesemények* fokozott érzékenységhez vezetnek, és ezek a személyek,

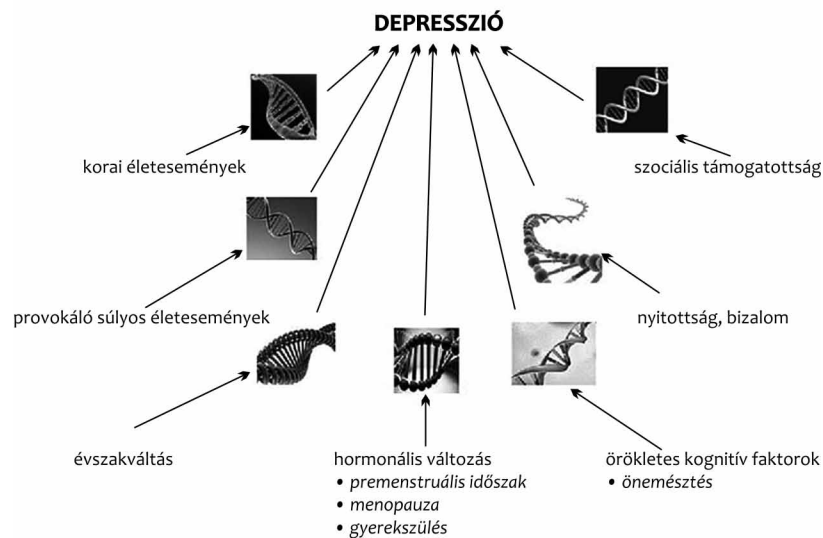
ha felnőttkorban erős stresszhatásnak, megrázkódásnak, ún. *provokáló életeseményeknek* vannak kitéve, súlyos, hosszan tartó, esetleg a klinikai depresszió kritériumait is kimerítő hangulatromlással reagálnak (2. ábra). A modell jól alkalmazható a szerotonin transzporter gén *5-HTTLPR* polimorfizmusával kapott eredmények esetén, hiszen a rövid (S) allél jelenlétében akár a korai életesemények, akár a provokáló súlyos életesemények egészségi állapotunkat és hangulatunkat befolyásoló hatása fokozott. Saját genetikai vizsgálataink ugyanakkor a modell hiányosságára is rávilágítanak. Eredményeink szerint pl. a depresszió egyik speciális formája, a *szezonális depresszió* semmilyen összefüggést nem mutat a szerotonin transzporter gén *5-HTTLPR* rövid (S) alléljával, ami meglepő, hiszen az évszakváltás is egy minket érő stresszfaktorként fogható fel. Ráadásul a *szezonális* – azaz az évszakváltás iránt megnyilvánuló érzékenységünk, ami egy-egy személyben viszonylag stabil, vonás jellegű tulajdonságként mutatkozik, és hajlamosít a szezonális depresszióra – összefügg a szerotonin egyik receptorának (5-HT_{2A}) génjével, pontosabban annak egyik változatával (Molnár et al., 2010), de semmilyen összefüggést sem mutat az *5-HTTLPR* rövid (S) alléljával.



2. ábra • A depresszió kialakulásának korábbi gén–környezet–kölcsonhatás modellje

Egy másik példa az önértékelés, *múlton való rágódás* genetikája. Ez a kognitív – és egyébként szintén vonás jellegű, vagyis az egyén gondolkodására egész életében jellemző – tulajdonság, ha az átlagpopulációhoz képest erősebb, kifejezetten hajlamosít a depresszióra. Eredményeink alapján ez a vonás összefüggést mutat két, a gondolkodás idegi szabályozásában igen fontos szerepet játszó fehérje genetikai kölcsönhatásával (1. táblázat, Lazáry et al., 2011b). Ugyanakkor a szerotonin transzporter gén *5-HTTLPR* rövid (S) alléljával ez sem mutat semmiféle összefüggést. Ezekből az eredményekből jól látható, hogy a fenti modellt túlságosan is egyszerűsít. A valóságban a stresszorok nagyon sokfélék, és különböző személyek teljesen eltérő érzékenységet mutatnak irántuk. A stresszor tipikus korai életesemények, gyerek- és fiatal korban

elszenvedett rossz bánásmód vagy a klasszikus kiváltó, provokáló faktorok (például súlyos betegség, munkahely elvesztése, közeli hozzátartozó halála stb.) mellett egészen más jellegű is lehet, például *hormonális változás* (a nemi ciklus premenstruális időszaka, gyermekszülés, menopauza stb.), vagy a fent említett évszakváltás is. Ráadásul nagyon sok olyan *környezeti hatás* (szociális támogatás, elfogadás a családban, környezet részéről) és *személyiségvonás* (nyitottság, bizalom, mások elfogadása) van, ami véd a depresszió kialakulásával szemben. Ezek jelenlétében, az ezekre való fogékonyságunkban is vannak örökletes faktorok, mi több, valószínű, hogy külön-külön génvariációk kombinációi határozzák meg az ezekre mutatott érzékenységet, és így egy új *gén-környezet-kölcsönhatás depressziómodell* alkalmazását javasolhatjuk (3. ábra).



3. ábra • A depresszió kialakulásának új gén-környezet-kölcsönhatásmodellje. A nagyszámú védő (szociális támogatottság, nyitottság, bizalom, elfogadás) és kiváltó (a többi itt felsorolt) környezeti faktor hatását többnyire különböző, ma már részben ismert génvariáns befolyásolja. Az egyes gének szerepét csak a génvariánsok meglétének és hangulatra gyakorolt hatásának a lakosság széles rétegében elvégzett vizsgálatával és elemzésével tudjuk biztonsággal kimutatni.

a hangulat, kedélyállapot és ezekkel kapcsolatos örökletes vonásaink illetve ezekre ható gyógyszereink hatásainak összefüggése a különböző gének bennünk található változataival		
a hangulattal, kedélyállapottal és ezekre ható gyógyszereink hatásával összefüggő paraméterek	Fehérje neve	A kódoló gén neve
gyógyszerek depressziót, szorongást kiváltó hatásai	SERT, CB1	SLC6A4, CNR1
neuroticizmus, vonás-jellegű szorongás	SERT, CB1	SLC6A4, CNR1
stressz, negatív életesemények rossz hangulatot, depressziót kiváltó hatása	SERT, CB1	SLC6A4, CNR1
stressz feldolgozása	5-HT _{1A} , 5-HT _{1B}	HTR _{1A} , HTR _{1B}
az évszakok változására mutatott fogékonyság, szezonális depresszió	5-HT _{2A}	HTR _{2A}
reménytelenség	TPH2	TPH2
önértékelés	CREB1, GIRK	CREB1, KCNJ6
impulzivitás	5-HT _{1A} , COMT	HTR _{1A} , COMT

1. táblázat • A hangulattal, kedélyállapottal és a depresszió kialakulásával kapcsolatos személyiségvonások, temperamentumok létrejöttében szerepet játszó gének hazai, a lakosság széles rétegét magában foglaló vizsgálatok alapján

A fentiekkel összhangban a szerotonin transzporter génen kívül számos más gén is szerepet játszik a depresszió kialakulásában. Az adatok óvatos értelmezésére int azonban, hogy az egyéb génekre vonatkozó vizsgálatok száma jóval alacsonyabb, mint a szerotonin transzporter génnel kapcsolatosaké. Ráadásul hazai vizsgálatunk alapján a szerotonin transzporter *5-HTTLPR* polimorfizmusa is csak gyenge – statisztikailag nem szignifikáns – hatást mutat a klinikai depresszió kialakulásában, annak ellenére, hogy a hangulattal és a szorongással mint vonással való összefüggése, illetve a stressz hatásának befolyásolásában való szerepe tisztán nyomon követhető (lásd korábban). A depresszióval és az azzal gyakran együtt jelentkező szorongásos zavarok esetén az ún. kandidáns – vagyis más, nem genetikai jellegű korábbi vizsgálatok alapján feltételezett szereppel bíró – gének közül a szerotonerg

ingerületátvitel (például *HTR1A*, *HTR1B*, *HTR2A*, *TPH1*, *TPH2*), a dopaminerg ingerületátvitel (*DRD2*, *DRD4*), a monoaminok lebontásában, metabolizmusában részt vevő enzimek (*MAOA*, *COMT*), különböző neuropeptidek, trofikus faktorok és receptoraik (*CRH/CRHR*, *BDNF*), egyéb transzport és jelátviteli folyamatokban részt vevő fehérjék (*SLC1A1*, *SLC6A2*, *P2RX7*, *CREB1/CREM*, *KCNJ6*, *CACNA1*, *GLUR7*) génpolimorfizmusának vizsgálata tűnik ígéretesnek az eddigi humán eredmények alapján (Lazáry et al., 2011a). Emellett egyre több következetesen egybecsengő adat mutat a kannabisz hatásaival rokon, a szervezetünkben természetesen is termelődő anyagok, az úgynevezett *endokannabinoidok* szerepére a szorongás és depresszió szabályozásában. Ezeknek az anyagoknak (anandamid, valamint 2-AG vagyis 2-arachydonoil-glycerol) a központi ideg

rendszeri hatásait a *cannabis-1-es* (CB_1) receptor közvetíti. A receptor génjének ($CNR1$) változatai (polimorfizmusai) összefüggést mutatnak az egyénre jellemző vonásszorongással, az ezzel részben átfedő neuroticizmussal, valamint a depresszióval is. A vonásszorongással való összefüggés még kifejezettebb, ha a szerotonin transzporter génjének bizonyos variációit is ezekkel együtt hordozzák a személyek (Lazáry et al., 2009). Így például ha a szerotonin transzporter rövid, különösen két rövid változata (SS) és a $CNR1$ -gén CB_1 -receptorfehérje-szintézist szabályozó régiójában lévő (rs2180619 GG) változata együtt van jelen, a magas vonásszorongás valószínűsége közel ötszörös az egyéb genetikai változatokat, variációkat örökölt személyekhez képest (Lazáry et al. 2009). Az eredmények magyarázata, hogy ebben az esetben az ingerületátvivő anyag szerotinkoncentrációja a szerotonerg idegek aktivációját, például stresszt követően extrém magasra emelkedik, és sokáig magas marad. Ez egyrészt a szerotinfelszabadulást gátló CB_1 receptorok alacsony termelődésére, vagyis a fehérje csökkent mennyiségére és így a gyengébb felszabadulást gátló hatására, másrészt a sejtek közötti térből a szerotint eltávolító szerotonin transzporter fehérje szintén alacsony koncentrációjára, vagyis csökkent szerotint eltávolító képességére vezethető vissza (4. ábra). Ugyanezt láttuk a neuroticizmus esetén a funkcionális mágneses rezonancia (MR) vizsgálatokban is, nevezetesen a két rövid (SS) allélt hordozó személyekben fokozott amygdala-aktiváció jön létre, és magas neuroticizmus-pontszám jellemzi őket (lásd korábban). Ugyanakkor a $CNR1$ -gén polimorfizmusai az életeseményekkel kölcsönhatásban a depresszió kialakulását is befolyásolják (Juhász et al., 2010), hasonlóan ahhoz, ahogy a szerotonin transzporter gén

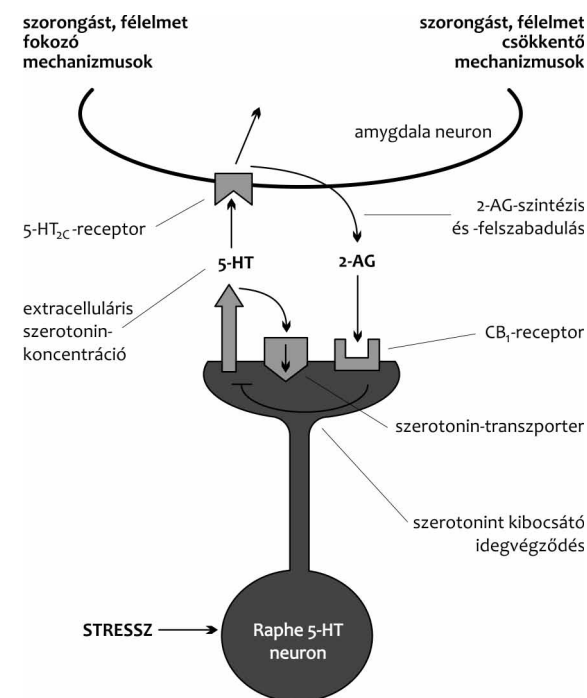
esetén a gén–környezet-kölcsönhatást sikerült igazolni (lásd korábban). Így, mai tudásunk szerint, a szorongással és depresszióval a legszorosabb kapcsolatban a szerotonin transzporter gén ($SLC6A4$) és a CB_1 receptor gén ($CNR1$) áll (Lazáry et al., 2011a). Hazai, a lakosság széles rétegét magában foglaló genetikai vizsgálataink alapján az 1. táblázatban felsorolt gének szerepe igazolható a depresszió és az azzal kapcsolatos személyiségvonások, temperamentumok létrejöttében.

A pszichofarmakogenetika alkalmazása a személyre szabott orvoslásban

A fenti eredmények a személyre szabott orvoslásban is alkalmazhatóak, hiszen genotípizálással kiválaszthatóak azok a személyek, akik szorongásra, depresszióra hajlamosak, és bizonyos gyógyszerek *szorongáskeltő és depresszió előidéző hatása* sokkal nagyobb valószínűséggel következik be az esetükben. A jelenleg forgalomban levő gyógyszerek közül többnek a mellékhatásai között is szerepel a depresszió és a szorongás. Ilyenek például az α -interferon, az interleukin-2, a gonadotropin-releasing hormon agonisták, a mefloquin, bizonyos hormonális fogamzásgátlók, a propanolol, az isotretionin, a montelukast, a vareniclin vagy az ismert vírusellenes szer, az oseltamivir (Lazáry et al., 2011a). Ezek közül az α -interferon kezelés esetén a szerotonin transzporter gén $5-HTTLPR$ SS genotípusa és a fenti pszichiátriai mellékhatások létrejöttének összefüggését két vizsgálat is igazolta. A legizgalmasabb azonban a CB_1 receptor antagonisták esete. Ezeket a molekulákat nemrég még az egyik legígéretesebb gyógyszercsoportként tartottuk számon. A család első tagja a rimonabant, amely az elhízás és az azzal kapcsolatos metabolikus és kardiovaszkuláris problémák – mint például az inzulinreziszen-

cia, a diabetes mellitus, és a lipidanyagcsere zavarai – kezelésében egyaránt igen hatékonynak bizonyult, de ígéretes vizsgálatok folytak a nikotin-, alkohol- és egyéb drogfüggőség

kezelésére is. A 2006-ban európai forgalmazásra került gyógyszer széles körű klinikai alkalmazása során azonban a betegek egy részében (kb. 20%) nem kívánt hatásként szoron-



4. ábra • A humán genetikai eredményeket megmagyarázó, a szorongást fokozó és gátló faktorok a félelem kialakulásában alapvető szerepet játszó agyterületen, az amygdalában. A stressz hatására fokozódik a szerotinfelszabadulása, ami a szerotonin egyik receptorának ($5-HT_{2C}$) közvetítésével fokozza a szorongást. Ugyanakkor az amygdala neuronokban ennek a receptornak az aktiválódásával együtt megemelkedik az egyik lokálisan termelődő, ún. endogén kannabinoid, a 2-AG termelődése. Ez visszajutva az előző neuronra gátolja a további szerotinfelszabadulást. Ez a mechanizmus nemcsak a szerotinfelszabadulást, hanem más, az amygdala aktivációját fokozó ingerületátvivő anyag (például glutamát) esetében is érvényes. Az endogén kannabinoidok hatását meggátló ún. CB_1 receptor antagonisták (például a rimonabant) az endogén, helyben termelődő kannabinoid, a 2-AG gátló hatásának felfüggesztésével fokozzák a szorongást. A szerotonin transzporter és a CB_1 receptor génjének variánsai ezt a hazai lakosság körében igazolt, korábban leírt modell alapján befolyásolják, nevezetesen a csökkent szerotinfelszabadulást és CB_1 receptor termelődést eredményező génvariánsokat hordozó személyeket fokozott, hosszan tartó szorongásosság – szaknyelven temperamentum- vagy vonásszorongás – jellemzi (lásd még Lazáry et al., 2009, 2011a).

gás és depresszió jelentkezett, sőt az öngyilkossági hajlam fokozódása is felmerült. Ennek hatására, valamint az európai és amerikai engedélyező hatóság lépésére a gyártó – a sok ezer személyen igazolt igen kedvező terápiás hatás ellenére – 2008-ban visszavonta a gyógyszer a piacról. Emellett a többi, már klinikai fázisban lévő CB₁ receptor antagonistá gyógyszerjelölt további fejlesztését is felfüggesztették, ami az egész világ gyógyszeriparára kiható. Mivel az egyéb hatásmechanizmussal működő étvágycsökkentők amúgy sem népes táborra az utóbbi években a súlyos mellékhatások miatt megfoghatkozott (például a dexfenfluramin és a sibutramin is visszavonásra került), jelentős űr keletkezett ezen a piacon, és ez a CB₁ receptor antagonistákkal kapcsolatban kialakult elutasító álláspont újraértékeléséhez vezetett. Egyrészt, az agyba csak kis mértékben bejutó és így pszichiátriai mellékhatásokat kevésbé okozó gyógyszereket fejlesztenek, de valószínűsíthető, hogy ezek csak a betegek egy részében fejtenek majd ki megfelelő fogyasztó hatást. Másrészt, itt nyílik lehetőség a genetikai ismereteink felhasználására a személyre szabott orvoslásban. A legújabb, fent már részben leírt (lásd még 4. ábra) eredmények alapján ugyanis a CB₁ receptor génjének (*CNR1*) és a szerotonin transzporter génjének (*SLC6A4*) változatai, azok kombinációi alapján kiválasztható az a populáció, amelyikben a CB₁ receptor antagonistá vegyületek valószínűleg biztonságosan, pszichiátriai mellékhatásoktól mentesen alkalmazhatóak a terápiában (Lazáry et al., 2011a). Ennek alapját a CB₁ receptor és a szerotonerg rendszer amygdalában fennálló speciális interakciója képezi, mely a hazai lakosság széles rétegére kiterjedő vizsgálataink alapján szerepet játszik a szorongás és depresszió szabályozásában (4. ábra). Nevezetesen, stressz

hatására aktiválódnak az agytörzsi rafe magokban elhelyezkedő szerotonerg neuronok, melynek következtében az amygdalában megnövekszik a szerotonin felszabadulása. A szerotonin aktiválja a posztzinaptikusan elhelyezkedő 5-HT_{2C} receptort, amely fokozza a szorongást (Bagdy et al., 2001), és amely a Gq fehérje aktivációjához, azon keresztül az endokannabinoid 2-AG szintézisének növekedéséhez vezet. A 2-AG felszabadulását egyébként minden olyan folyamat kiváltja, mely az intracelluláris kalciumion-koncentrációt megemeli, például a Gq fehérje aktivációjához vezet (Turu et al., 2009). Az idegsejtben szintetizálódó endokannabinoid 2-AG vizsgálható ingerületátvivő anyagként (retrográd neurotransmitterként) működik, azaz az ideg ingerület-átvitel, vagyis szinapszis utáni sejtben termelődik, és visszajut az idegvégződésre, ahonnan az aktivációt kiváltó ingerület-átvivő anyag felszabadult, majd kötődik az ott elhelyezkedő CB₁ receptorokhoz. Ez a gátló receptor azután megátolja a szerotonin vagy más aktiváló ingerületátvivő anyag további felszabadulását (Lazáry et al., 2011a).

Ez a visszacsatoló gátló kör annál nagyobb mértékben aktív, minél magasabb az extracelluláris térben a szerotoninkoncentráció, ez pedig az 5-HTTLPR két rövid (SS) allélt hordozókban a legkifejezettebb, hiszen kevés szerotonin transzporter fehérjét expresszálnak. Ennek a visszacsatoló gátló körnek a megszakítását jelenti a CB₁ receptor antagonistá gyógyszerek, mint például a rimonabant alkalmazása. Érthető tehát, hogy a szerotonin transzporter gén (*SLC6A4*) és a CB₁ receptor gén (*CNR1*) kifejeződését, a fehérjék termelődését befolyásoló, ún. promotor polimorfizmusok jelentősen befolyásolják a CB₁ receptor antagonisták szorongást, depressziót kiváltó hatását (Lazáry et al., 2011a). Érdekes

megfigyelni ugyanakkor, hogy míg emberben a CB₁ receptor antagonisták alkalmazását a szorongás- és depressziófokozó hatás jellemzi, addig a különböző egértörzsekben a külső körülmények változásának függvényében hol a szorongás fokozódását, hol a csökkenését írták le. Ebből is látható, hogy a komplex magatartás szabályozásában a rágcsálókön kapott eredmények csak korlátozottan vonatkoztathatók emberre.

Következtetések

Az örökletes tényezők szerepét a legtöbb gyakori betegségben 30%-nál nagyobbban tartjuk. Ugyanakkor ma még a legmodernebb genetikai alkalmazásával is ennek csak töredékét tudjuk konkrét génvariánsokhoz, bázissorrend-eltérésekhez kötni. Ez a hagyományos, DNS-bázissorrenddel foglalkozó genetikai helyett egyre inkább a bázissorrendet nem érintő, ún. epigenetikai hatásokra tereli a figyelmet (Falus – Molnár, 2010). Ezek szerepet játszanak a fehérjék szintézisének szabályozásában, de csak részben örökletesek, és környezeti hatásokra módosulhatnak. Mivel azonban élő emberi agyban direkt módon ezeket nem tudjuk mérni, a központi idegrendszeri folyamatok megismerésében, a kóros funkciók vagy gyógyszerhatások előrejelzésében a bázissorrend és az adott egyént ért környezeti hatások minél részletesebb megismerése továbbra is a kutatás célkereszt-

jében áll, mert ennek meghatározásához nem kell az agyból biológiai mintát venni.

Az itt bemutatott eredmények jelentős része a szerző, illetve az általa vezetett laboratóriumban korábban és jelenleg dolgozó PhD-hallgatók közös munkájának gyümölcse. Közülük dr. Juhász Gabriella, dr. Gonda Xénia, dr. Lazáry Judit és Molnár Eszter munkái külön kiemelésre érdemesek. A kutatások támogatása az EU (LSHM-CT-2004- 503474), az OTKA (T032398), az Egészségügyi Minisztérium (ETT 023/2000 és ETT 318/ 041/2009), valamint a TÁMOP-4.2.1.B-09/1/KMR-2010-0001 keretében történt. Külön köszönet illeti Sótonyi Péter professzor urat, akinek laboratóriumában dr. Lászik András segítségével a szerző és munkatársai 11 évvel ezelőtt hazánkban elsőként állíthatták be a közleményben gyakran szereplő szerotonin transzporter gén 5-HTTLPR polimorfizmusának meghatározását. A Gq fehérje által közvetített jelátviteli utak endokannabinoid-szintézist és CB₁ receptor aktivációt igazoló molekuláris vizsgálatok a Hunyady László professzor úr által vezetett laboratóriumban készültek.

Kulcsszavak: *depresszió, genomika, gén- környezet-kölcsönhatás, központi idegrendszer, neurobiológia, neuropszichofarmakológia, stressz, személyiségvonások, személyre szabott orvoslás; szorongás*

IRODALOM

Bagdy György – Graf M. – Anheuer Zs. E. et al. (2001): Anxiety-like Effects Induced by Acute Fluoxetine, Sertraline or m-CPP Treatment Are Reversed by Pretreatment with the 5-HT_{2C} Receptor Antagonist SB-242084 But Not the 5-HT_{1A} Receptor Antagonist WAY-100635. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 4, 4, 399–408. • <http://dx.doi.org/10.1017/S1461145701002632>

Belsky, Jay – Jonassaint, C. – Pluess, M. et al. (2009): Vulnerability Genes or Plasticity Genes? *Molecular Psychiatry*, 14, 8, 746–754. • <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2834322/>

Caspi, Avshalom – Hariri, A. R. – Holmes, A. et al. (2010): Genetic Sensitivity to the Environment: The Case of the Serotonin Transporter Gene and Its Implications for Studying Complex Diseases and Traits. *The American Journal of Psychiatry*, 167, 5,

- 509–527. • <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2943341/pdf/nihms233508.pdf>
- Caspi, Avshalom – Sugden, K. – Moffitt, T. E. et al. (2003): Influence of Life Stress on Depression: Moderation by a Polymorphism in the 5-HTT Gene. *Science*. 301, 5631, 386–389. • <http://www.sciencemag.org/content/301/5631/386.full>
- Falus András – Molnár Viktor (2010): A génszabályozás és a génhálózatok evolúciója. *Magyar Tudomány*. 4, 407–12. • <http://www.matud.iif.hu/2010/04/04.htm>
- Gonda Xénia – Fountoulakis, K. N. – Juhász G. et al. (2009): Association of the s Allele of the 5-HTTLPR with Neuroticism-related Traits and Temperaments in a Psychiatrically Healthy Population. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 259, 2, 106–113. • <http://dx.doi.org/10.1007/s00406-008-0842-7>
- Juhász Gabriella – Chase, D. – Pegg, E. et al. (2009): CNR1 Gene Is Associated with High Neuroticism and Low Agreeableness and Interacts with Recent Negative Life Events to Predict Current Depressive Symptoms. *Neuropsychopharmacology*. 34, 8, 2019–2027. DOI:10.1038/npp.2009.19 • <http://www.nature.com/npp/journal/v34/n8/pdf/npp200919a.pdf>
- Karg, Katja – Burmeister, M. – Shedden, K. et al. (2011): The Serotonin Transporter Promoter Variant (5-HTTLPR), Stress, and Depression Meta-analysis Revisited: Evidence of Genetic Moderation. *Archives of General Psychiatry*. 68, 5, 444–454. DOI:10.1001/archgenpsychiatry.2010.189
- Laje, Gonzalo – Perlis, R. H. – Rush, A. J. et al. (2009): Pharmacogenetics Studies in STAR*D: Strengths, Limitations, and Results. *Psychiatric Services*. 60, 11, 1446–1457. • <http://ps.psychiatryonline.org/data/Journals/PSS/3894/09ps1446.pdf>
- Lazáry Judit – Juhász G. – Hunyady L. et al. (2011a): Personalized Medicine Can Pave the Way for the Safe Use of CB Receptor Antagonists. *Trends in Pharmacological Sciences*. 32, 5, 270–280. doi:10.1016/j.tips.2011.02.013
- Lazáry Judit – Juhász G. – Anderson, I. M. et al. (2011b): Epistatic Interaction of CREB1 and KCNJ6 on Rumination and Negative Emotionality. *European Neuropsychopharmacology*. 21, 1, 63–70. • <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2010.09.009>
- Lazáry Judit – Lazáry A. – Gonda X. et al. (2009): Promoter Variants of the Cannabinoid Receptor 1 Gene (CNR1) in Interaction with 5-HTTLPR Affect the Anxious Phenotype. *American Journal of Medical Genetics Part B Neuropsychiatric Genetics*. 150B, 8, 1118–1127. DOI: 10.1002/ajmg.b.31024
- Lazáry Judit – Lazáry A. – Gonda X. et al. (2008): New Evidence for the Association of the Serotonin Transporter Gene (SLC6A4) Haplotypes, Threatening life Events, and Depressive Phenotype. *Biological Psychiatry*. 64, 6, 498–504.
- Molnár Eszter – Lazáry J. – Benkő A. et al. (2010): Seasonality and Winter-type Seasonal Depression Are Associated with the rs731779 Polymorphism of the Serotonin-2A Receptor Gene. *European Neuropsychopharmacology*. 20, 9, 655–662. • <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2010.04.009>
- Plomin, Robert – Haworth, C. M. – Davis, O. S. (2009): Common Disorders are Quantitative Traits. *Nature Reviews Genetics*. 10, 12, 872–878. doi:10.1038/nrg2670
- Rundell, James R. – Staab, J. P. – Shinozaki, G. et al. (2011): Serotonin Transporter Gene Promotor Polymorphism (5-HTTLPR) Associations with Number of Psychotropic Medication Trials in a Tertiary Care Outpatient Psychiatric Consultation Practice. *Psychosomatics*. 52, 2, 147–153. • <http://dx.doi.org/10.1016/j.psych.2010.12.013>
- Turu Gábor – Vármai P. – Gyombolai P. et al. (2009): Paracrine Transactivation of the CB1 Cannabinoid Receptor by AT1 Angiotensin and Other Gq/11 Protein-coupled Receptors. *Journal of Biological Chemistry*. 284, 25, 16914–16921. doi:10.1074/jbc.M109.003681 • <http://hwmain.jbc.org/cgi/content/full/284/25/16914>

JANUS-ARCÚ-E A FOLÁT?

Biró György

Barna Mária

az orvostudomány doktora
h7639bir@ella.hu

az orvostudomány kandidátusa

Semmelweis Egyetem Egészségtudományi Kar Alkalmazott Egészségtudományi Intézet
Dietetikai és Táplálkozástudományi Tanszék

Janust, a két irányba néző ősi római istent emlegetjük, ha egyszerre kedvező és kedvezőtlen, pozitív és negatív tényekkel, jelenségekkel találkozunk. A kapuzatok egykori védőszelleme így jelenik meg a ma emberének szemléletében, és az ő kétarcú ábrázolása merül fel a foláthoz kapcsolódóan is. A vitaminokkal kapcsolatban egyébként is jogosult kettősséget emlegetni, hiszen számos vitaminnál egyre több bizonyíték mutatkozik a vitamin közvetlen hiányának tüneteivel jellemezhető következményeken túl a sokkal szélesebb körű, számos kórképpel összefüggő hatásokra. Áttekintésünkkel épp ezekre kívánjuk felhívni az olvasó figyelmét, de csak a folátra szorítkozva.

Nomenklatúra

A kettősség már az elnevezésnél kezdődik. A *folsav* egy pteridin és egy para-aminobenzoészav gyűrűből áll, amelynek karboxil végéhez egy glutaminsav molekula kötődik. Dúsítási eljárásoknál, étrend-kiegészítőkben és gyógyszerekben kizárólag szintetikus formáját használják. Megközelítően kvantitatívan, 90%-ot meghaladóan felszívódik. A *folát* fogalma átfogja a szokásos táplálék kémiaiilag hasonló struktúrájú, összes foláthatású vegyületét. A folátoknál az alpmolekulához akár hat további glutamátmaradék kapcsolódhat. A

jelenlegi tápanyagbeviteli referenciaértékek-nél alkalmazott értékelési számítás: 1 µg folátekvivalens = 1 µg táplálékfolát = 0,5 µg szintetikus folsav. A táplálék foláttartalma mint pteroil-monoglutamát és pteroil-poliglutamát jelenik meg. A jelenlegi fogyasztási szokásokból adódó közepes mono-/poliglutamát viszony 50%–50%. A poliglutamát mintegy 50%-ban hasznosul. Másrésztől azonban a folát összefoglaló megnevezésként szolgál a folsav monoglutamát és a családba tartozó valamennyi poliglutamát jelölésére. (A következőkben ez utóbbi értelmezésben használjuk a folát fogalmát.) Azonban ugyanaz *vice versa* is érvényesül: a folsav szinonimája a táplálkozástudományban és az orvosi gyakorlatban szokásos elnevezésű *folacinnak*, amely azonban valamennyi folátot is magában foglalhatja. Általában ilyen értelmezésű a *folicin*, a B₉, illetve B_{9c}-vitamin fogalma is. Szükséges megemlíteni még a gyógykezelésre alkalmazott *folinsavat*, amely a folát biológailag aktív formája, tetrahidrofolsav, formilhoz kötve, pontosabban ennek kalciumsója (kalcium-folinát) (Cammack et al., 2006).

A folát humán élettani funkciói

A tetrahidrofolsav és származékai enzimek alkotórészeként részt vesznek a (hidroxi)me-