



ELHIGGYÜK, VAGY KÉTKEDVE FOGADJUK A TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEKET?

Egy vita a depresszió kutatás történetéből

Vitákkal és konfliktusokkal az élet szinte minden területén találkozni, legyen az egy családon belüli civakodás, egy focimeccsen a bíró döntésének eltérő megítélése, vagy két politikai párt közötti csatározás. Nincs ez másként a tudománnyal sem, a kísérletek során felállított elképzelésekről, hipotézisekről olykor a tudósok sem feltétlenül értenek egyet.

Vannak olyan felfedezések, amelyek alapvetően változtatják meg egy-egy tudományterület nézeteit (például Newton gravitációs teóriájáról az einsteini relativitáselméletre való átállás), illetve olyanok, amelyek egy-egy szűkebb területre vonatkoznak.

Ez utóbbira példa, a DNS ma ismert úgynevezett kettős-hélix szerkezete. Mára ez a tény beépült nem csak a köztudatba – itt elsősorban a DNS klasszikus, többé-kevésbé egységes kettős-hélix ábrázolására kell gondolni – hanem a középiskolai tankönyvekbe is. De hogyan válik egy teória bizonyossággá? Hogyan segíthet egy tudományos vita a hipotézis elfogadásában? És hogyan születnek és alakulnak ezek a tudományon belüli viták?

A tudományos vitákban három, egymással átfedő szakaszt lehet megkülönböztetni. Az első és egyben legrövidebb szakasz, a *konfliktus* kialakulása, amikor két, egymásnak ellentmondó vélemény kerül publikálásra és ezek hatására megindul a vita. A konfliktus megszületése után a vita kibővül, egyre több és több cikk születik az adott témában, amelyek hol megerősítik, hol cáfolják (vagy legalábbis nem igazolják) a

kezdeti hipotézist. Ez az időszak az *ismétlés és variáció* szakasza, aminek elnevezése kettős. Egyrészt arra utal, hogy a tudósok megpróbálják megismételni az eredeti kutatás eredményét, másrészt viszont arra, hogy mindezt apró változtatásokkal teszik, módosítva a kísérleti körülményeket, így tesztelve, hogy a kezdeti eredmény milyen esetekben tekinthető igaznak és milyen feltételek mellett válik már hamissá. Az utolsó szakasz a *feloldás*, amikor a résztvevők végül megegyezésre jutnak, az egymásnak olykor ellentétes eredmények végül magyarázatot nyernek és eldől, hogy az eredeti elképzelés mikor fogadható el. Nem szabad elfelejteni, hogy emiatt egy tudományos eredményt csak akkor érdemes elhinnünk, ha azt több független, azaz mások által végzett vizsgálat is megerősíti. Érdemes megjegyezni, hogy ezek a szakaszok ugyan tisztán elkülöníthetőnek tűnnek, valójában sokszor átfednek egymással, illetve egy-egy ilyen periódus akár több évig-évtizedig is eltarthat. Cikkünkben a depresszió kutatás történetéből mutatunk be egy konfliktust, ami mélyebb bepillantást enged a tudomány világába.

A depresszióról

Sokan a mai napig úgy gondolják, hogy a depresszió nem több egyszerű rosszkedvnél, egy balul sikerült reggeli munkába menetel vagy egy esti veszekedés miatt. Azonban ez a pszichiátriai kórkép a hangulatnak nem csak egy rövid ideig tartó fennállásával egyenlő, és nem egyszerű szomorúság. A depresszió során a beteg hangulata tartósan, negatív irányba megváltozik, elveszti a boldogság érzését és érdeklődését olyan tevékenységek iránt, amelyek korábban örömet okoztak a számára. Mintha a depressziós személy ilyenkor már nem látná a pozitív dolgokat az életében, csak a negatívumokat. Ez a jelenség leginkább a hangulat egy spektrumán képzelhető el, amelyen a rövid ideig tartó szomorúság érzése természetes, míg a depresszió már egy hetekig-hónapokig fennálló szélsőséget képvisel.

Ez a betegség már ma is komoly problémát okoz, leggyakoribb típusa összesen 300 millió embert érint a világon, és az Egészségügyi Világszervezet (WHO) előrejelzései szerint a helyzet csak rosszabbodni fog. A depresszió 2030-ra a legsúlyosabb népegészségügyi problémává fog válni, hatalmas anyagi terheket róva az államok gazdaságára, mind a kieső munkaidő, mind a (kezeletlen) betegség óriási költségei miatt. Ráadásul a terápia hatékonysága az intenzív kutatások ellenére is legfeljebb elfogadhatónak mondható, az első kezelések után a betegek felében nem figyelhető meg érdemi javulás, ami különösen fontossá teszi új gyógyszer-célpontok azonosítását. Ezek megtalálásához azonban ismerni kell a kórkép hátterét is.

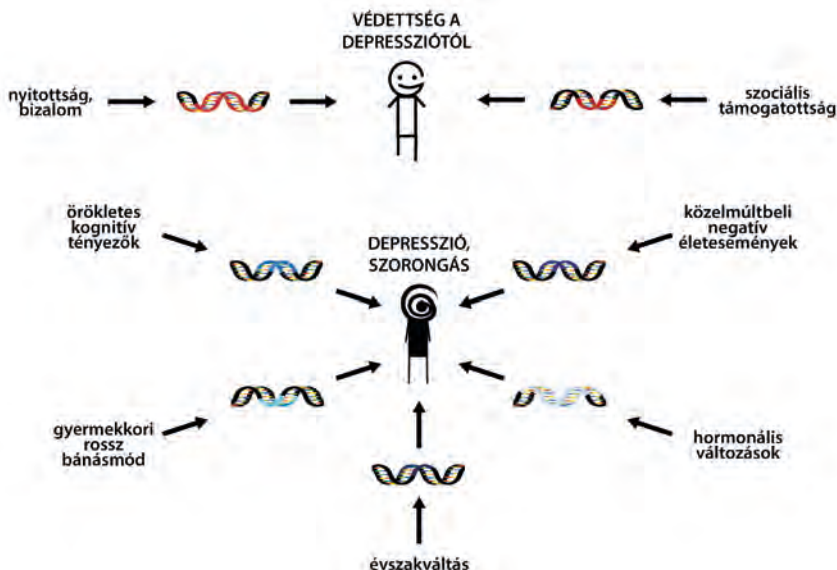
A depresszió kialakulását két összetevő is befolyásolja: a genetika és a környezet. Ám sem az örökletes tényezők (például egy adott gén megléte), sem a minket ért környezeti hatások (például gyerekkori bántalmazás, egy családtag elvesztése) önmagukban még nem feltétlenül elegendők a betegség kifejlődéséhez. Ehhez hajlamosító géntváltozatok és bizonyos környezeti tényezők megléte, mások hiánya, általában egyaránt szükséges. Ugyanígy a depressziótól való "védelem" is többféle (örökletes és környezeti) tényező együttes eredménye.

Egy rég várt felfedezés

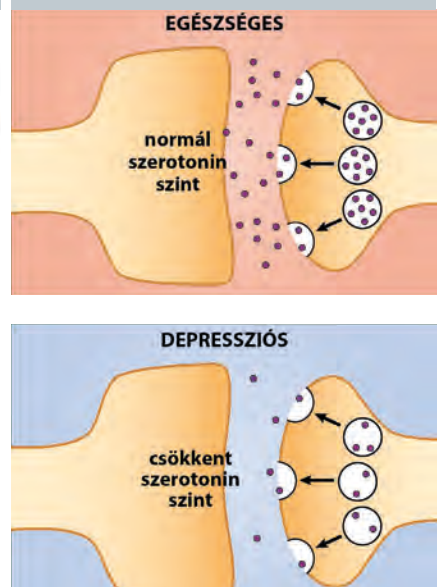
A depresszió hátterének kutatásában hatalmas áttörést jelentett egy 2003-ban, a *Science* című folyóiratban publikált cikk. Avshalom Caspi-nak és munkatársainak eredménye szerint az 5-HTTLPR SS genetikai változatának nagy jelentősége van a betegség kialakításában stressz hatására. De mi is ez az 5-HTTLPR SS génvariáns?

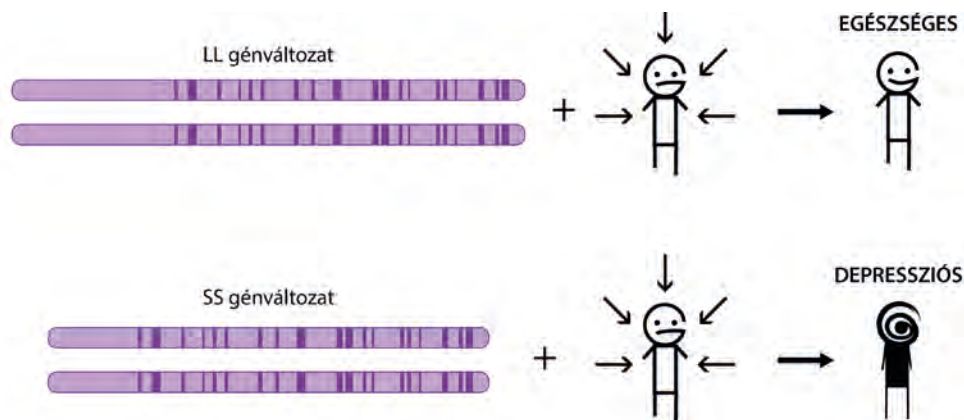
Amikor az agyban található egyik idegsejt valamilyen „üzenetet” küld egy másik sejtnek, azt ingerületátvivő anyagok segítségével éri el, amelyek közé az ún. szerotonin is tartozik. Ennek mennyiségbeli csökkenését az agyban (több más ingerületátvivő anyaggal együtt) úgy azonosították, mint a depresszió egyik lehetséges kiváltó okát. Ahhoz, hogy a szerotonin normál szinten maradjon különböző fehérjék segítségével van szükség, amelyek vagy megemelik, vagy csökkentik a mennyiségét. Ezek közé tartozik a szerotonin transzporter fehérje. E fehérje génjének

1. ábra. A depresszió kialakulásához vezető lehetséges környezeti és genetikai tényezők, valamint ezek kapcsolatai (a kék szín a kockázatokat jelenti, a piros a védelemet adó genetikai változatokat jelenti)



2. ábra. A szerotonin szint egészséges és depressziós betegben a legegyszerűbb elmélet szerint





3. ábra. A szerotonin transzporter SS és LL változatainak feltételezett hatása stressz esetén

egyik szakasza az úgynevezett 5-HTTLPR, aminek három változata létezik, az LL, az LS és az SS. Az utóbbi Caspi-ék tanulmánya szerint, stressz hatására fokozza egy adott személy depresszióra való hajlamát, míg az LL géntípus inkább védelmet nyújt a betegséggel szemben. Bár a cikknek voltak előzményei (rhesusmajmokban, egerknél már megtalálták az összefüggést) emberekben ekkor írták le először ezt a kapcsolatot. Ez az eredmény azért is volt különösen fontos, mert az SS géntípus a társadalom kb. 15-20%-ban, tehát minden 10 emberből

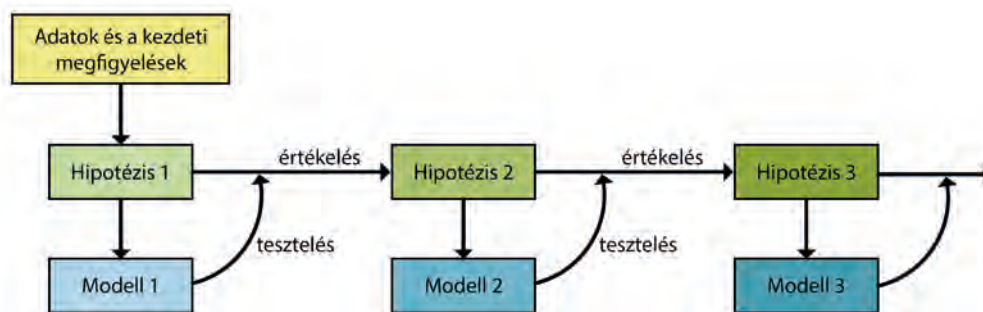
egy-két emberben megvan. Mivel úgy tűnt Caspi-ék egy általános összefüggést találtak, a cikket hatalmas lelkesedés fogadta a depresszió kutatók körében.

A konfliktus

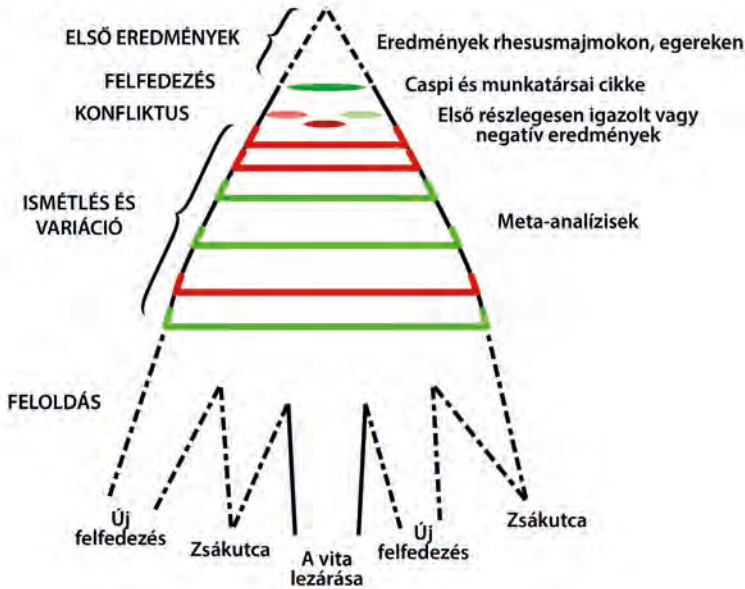
Azonban már alig egy évvel a cikk megjelenése után publikálásra kerültek olyan eredmények, amelyek csak részben tudták igazolni az eredeti közleményt. Néhányan az új írások közül csak nők

AZ ELMÉLETTŐL A BIZONYÍTÁSIG

A tudományban egy hipotézis megszületését először megelőzik a korai megfigyelések egy-egy kutatás során. Ekkor fektetik le az alapvető kutatási kérdéseket, amelyek a kezdeti adatokkal együttesen segítik a kutatókat az első elmélet felállításáig. A munka azonban itt közel sem ér véget, a megalkotott hipotézis ellenőrzésére felállítanak egy modellt, amely lehetővé teszi az elmélet igazolását vagy cáfolását. A modell tesztelése során kapott adatokat aztán újabb vizsgálatoknak vetik alá, majd a kapott eredményeket összevetik a kiinduláskor létrehozott hipotézissel. Amennyiben a kettőben eltérés mutatkozik, úgy újabb, az elsőhöz képest valamelyest módosított elmélet kerül felállításra, amelyre aztán újabb modelleket építenek, majd azok eredményeit ismét összevetik a kezdeti hipotézissel, és így tovább. A folyamat addig ismétlődik, amíg pl. a felállított hipotézist a modellek túlnyomó többsége (kb. 90-95%-a) igazolja, ekkor az elmélet elfogadásra kerül, bővítve a tudományos tudásunkat. Ez a folyamat figyelhető meg az ismétlés és variáció szakaszában is, bár a lépték ez utóbbi esetben nagyobb és az elméletek nem csak egyirányú sorrendje figyelhető meg, hanem azok szerteágazása, bővülése is.



4. ábra Egyetlen kísérlet folyamata



5. ábra. Egy tudományos vita szerkezete a felfedezéstől a feloldásig, amelyben már egymástól elkülöníthető új utak is megjelennek (néhányik sikeressé válik, némelyik zsákutca lesz)

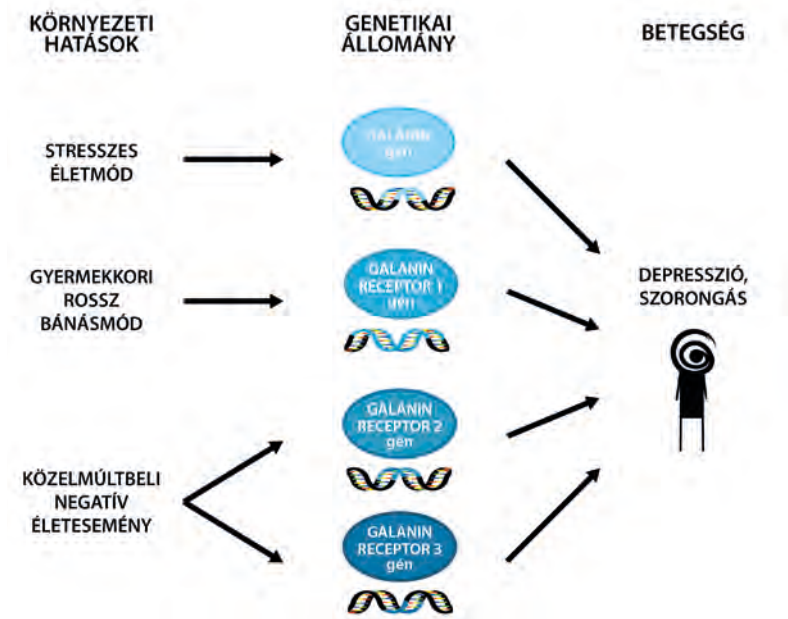
esetén találták meg a kapcsolatot az SS változat és a stressz depressziót fokozó hatása között, cáfolva egy általános összefüggés létét. Ehhez hasonlóan 2006-ban napvilágot látott egy tanulmány, amely lányokban ismét ki tudta mutatni a kapcsolatot, ám fiúk esetén pont az ellenkezőjét találta, vagyis azt, hogy a szerotonin transzporter SS genetikai változata inkább védő szerepet biztosít stressz esetén a depresszióval szemben. Ezt az eredményt

követe még ugyanebben az évben egy másik publikáció, ami viszont egyáltalán nem tudta igazolni az összefüggést az SS génvariáns és a stressz, valamint a depresszió között. A negatív eredmények hatására kialakult a konfliktus a szerotonin transzporter SS genetikai változatának szerepét illetően.

Ismétlés és variáció

A kialakult konfliktus után sorra jelentek meg az újabb és újabb publikációk, amelyek között voltak támogató és cáfoló közlemények is. A vita hatalmas méreteket öltött, a kérdésre választ kereső kutatások száma megugrott, az elmúlt 15 évben Caspi-ék cikke több mint 4000 hivatkozást kapott. Ezek között is nagy szerephez jutottak az ún. meta-analízisek. Ezeket kicsit leegyszerűsítve az elemzések elemzéseinek is hívhatjuk. Céljuk az, hogy összegyűjtsék és egy hatalmas adatbázisba építsék a korábban született tanulmányok adatait, hogy azokat egy sokkal átfogóbb és szisztematikusabb vizsgálatnak vethessék alá. 2008 és 2018 között összesen hat különböző meta-analízis jelent meg, amelyek közül három alátámasztotta a kezdeti eredményeket, míg három nem talált kapcsolatot. Ám nem csak Caspi-ék cikkét próbálták meg igazolni ebben az időszakban, ugyanis a negatív eredmények elősegítették új elméletek megszületését is. A tudományos kutatások skálája kibővült, az SS genetikai változat mellett korábban nem ismert gének és környezeti hatások közötti összefüggéseket sikerült feltárniuk a kutatóknak, új utakat nyitva a tudományos vizsgálódások számára (a szaggatott vonallal határolt útvonalak az 5. ábrán).

6. ábra. A galanin és receptorainak kapcsolata a depresszióval



A feloldás

Egy idén megjelent NAP-2-SE Új Antidepresszív Gyógyszercélpont Kutatócsoport által írt tanulmányban arra a következtetésre jutottak a kutatók, hogy az SS génvariáns szerepe csak bizonyos csoportok esetén jelentős. Például egy körülbelül 2500 főt számláló nagy adatbázison nem lehetett általános kapcsolatot találni a szerotonin

transzporter változatai, a stressz valamint a depresszió között. Ugyanakkor egy részletes elemzés szerint, a 30 év alatti, gyerekkorban rossz bánásmódot és emellett felnőttkorban egy éven belüli komoly élet-stresszt (például közeli hozzátartozó elvesztését) megélt nők esetén a kapcsolat már jelentős, éppúgy, mint az anyagi nehézségekkel küzdő férfiaknál.

A szerzők másik megfigyelése, hogy bár a szerotonin transzporter bizonyos feltételek mellett előidézhethet depressziót, de vannak más fehérjék, melyek genetikai változatai stressz esetén sokkal erősebb hatást fejtenek ki, mint az SS génvariáns. Ilyen például a galanin (az idegrendszerben termelődő kicsi, fehérje típusú molekula) és annak három receptora (amik galaninnal kapcsolódva változásokat indíthatnak be egy sejtben). Eredményeik szerint a galanin-1 receptor inkább gyerekkori bántalmazás, míg a galanin-2 és -3 receptorok adott géntípusai az elmúlt évben tapasztalt súlyos negatív életeménnyel együtt emelték a depresszió kialakulásának valószínűségét. Különösen jelentősnek látszott pl. a galanin-2 receptor szerepe azoknál, akik közepes mértékű stressznek voltak kitéve. Ezek alapján a galanin-rendszer tagjaira és a többi erősebb kapcsolatot mutató génvariánsra érdemes lenne a jövőben nagyobb hangsúlyt fektetnie a kutatásoknak. És természetesen ezeknek az új géntípusoknak a vizsgálata szintén újabb konfliktusokhoz, ismétlés és variáció szakaszokhoz, majd feloldásokhoz vezethetnek.

Bár a szerotonin transzporter SS génvariánsa körüli vitában a konfliktus feloldása már megkezdődött és megszűntek az első magyarázatok, érdemes szem előtt tartani, hogy ilyen viták a tudomány minden területén folyamatosan születnek és szűnnek meg. Ezek a konfliktusok – az elméletek igazolásának vagy éppen cáfolatának köszönhetően – biztosítják számunka az új ismereteket, sőt e bizonyítékokon és logikán alapuló pro- és kontra érveléseknek köszönhetjük folyamatosan mélyülő tudásunkat a körülöttünk lévő világról.

PETSCHNER PÉTER – PETSCHNER ANNA –
BAGDY GYÖRGY

i Egy hipotézis felállítás, majd a modell gyakorlati igazolása és ellenőrzése. Vajon a cikk írása során mi is támaszkodtunk erre a mintára? A kérdés megválaszolását az Olvasóra bízunk.

Az Emberi Erőforrások Minisztériuma ÚNKP-17-4-I-SE-8 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának támogatásával készült.

- Klempe, S. H. (2011) "Mythical Thinking, Scientific Discourses and Research Dissemination." *Integrative Psychological and Behavioral Science* 45(2): 216–222.
- Caspi, A. et al. (2003) "Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene." *Science* 301(5631): 386-9.
- Eley, T. C. et al. (2004) "Gene-environment interaction analysis of serotonin system markers with adolescent depression." *Molecular Psychiatry* 9(10): 908-15.
- Sjöberg, R. L. et al. (2006) "Development of depression: sex and the interaction between environment and a promoter polymorphism of the serotonin transporter gene." *International Journal of Neuropsychopharmacology* 9(4): 443-9.
- Surtees, P. G. et al. (2006) "Social adversity, the serotonin transporter (5-HTTLPR) polymorphism and major depressive disorder." *Biological Psychiatry* 59(3): 224-9.
- Munafò M. R. et al. (2009) "Gene × environment interactions at the serotonin transporter locus." *Biological Psychiatry* 65(3): 211–219.
- Risch N. et al. (2009) "Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis." *JAMA* 301(23): 2462–2471.
- Karg, 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.
- Sharpley, C. F. et al. (2014) "An update on the interaction between the serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress and depression, plus an exploration of non-confirming findings." *Behavioural Brain Research* 273:89–105.
- Culverhouse, R. C. et al. (2018) "Collaborative meta-analysis finds no evidence of a strong interaction between stress and 5-HTTLPR genotype contributing to the development of depression." *Molecular Psychiatry* 23(1): 133-142.
- Bleys, D. et al. (2018) "Gene-environment interactions between stress and 5-HTTLPR in depression: A meta-analytic update." *Journal of Affective Disorders* 226: 339-345.
- Juhász, G. et al. (2014) "Brain galanin system genes interact with life stresses in depression-related phenotypes." *PNAS* 111(16): E1666-E1673.
- Gonda, X. et al. (2018) "Significance of risk polymorphisms for depression depends on stress exposure." *Scientific Reports* 8, Article number: 3946.

JÚNIUSI SZÁMUNKBÓL

Interjú **VIZI E. SZILVESZTERREL**,
a Corvin-lánc testület elnökével (**GÓZON ÁKOS**)

KORDOS LÁSZLÓ: Misztikus ősszállatnyomok a Balaton körül

CSABA GYÖRGY: Meddig élhetünk?

KAMONDI ANITA-HORVÁTH ANDRÁS:
Epilepsziás rohamok és az Alzheimer-kór kapcsolata

WESZELY TIBOR: Bolyai János és a relativitáselmélet