A kőbe vésett génektől Michelangelóig: a gén-környezet interakciós modell jelentősége, különböző aspektusai

Lazáry Judit

Klinikai és Kutatási Mentálhigiénés Osztály, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest

Annak ellenére, hogy a pszichés zavarok genetikai kutatása jelentős fejlődésen ment keresztül az elmúlt évtizedben, klinikai alkalmazhatóság hiányában jelentőségét időnként kritikusan szemlélik. Azonban a pszichogenomika fejlődési állomásait áttekintve érthetővé válik, hogy az áttörés csak idő kérdése. A fenotípus közvetlen alakításáért felelős genetikai variánsok vizsgálatai komoly eredményt nem hoztak, az igazi előrelépést egy olyan modell kidolgozása jelentette, amelyben a genetikai és környezeti hatásokat együtt lehetett vizsgálni (gén-környezet interakció). Ezzel a modellel árnyaltabbá vált a genetikailag kódolt kóros állapot („kőbe vésett" patológia) elve és a genetikai vulnerábilitás fogalma került előtérbe. A továbbiakban a génfunkció vizsgálatával a környezeti hatások kutatása az epigenomika tudománya lett. Ebben a modellben a génexpressziót befolyásoló környezeti hatások már nem csak a patológiai folyamatokra, hanem a terápiás beavatkozásra is kiterjednek. A legújabb módszerek pedig már a génátíródás terápiás manipulációját célozzák (pl.: kemogenetika). A „kőbe vésett", életre szóló DNS kód helyett tehát a környezettel dinamikus kölcsönhatásban álló génfunkció lett a pszichogenomika kiinduló modellje, melyben a kóros génműködés korrekciója is felmerül lehetőségként mint terápiás eszköz. Az eredmények és folyamatban lévő fejlesztések egyértelműen arra utalnak, hogy a rutin klinikai munka részévé válik a genetika a jövőben a diagnosztika és a terápia szintjén egyaránt.
(Neuropsychopharmacol Hung 2017; 19(4): 207–211)

Kulcsszavak: pszichogenomika, epigenomika, gén terápia, programozott egyedfejlődés, egyénre szabott terápia

A PSZICHOGENOMIKA SZÜLETÉSE

A pszichés zavarok kutatásának történetében a pszichogenomika megjelenésével kétségtelenül új korszak köszöntött be az agykutatás területén. A genetikai markerek mérésének lehetőségét minden addigi vizsgálati módszert felülmúló várakozás övezte, a tudományos fórumokon a pszichiátria ígéretes megváltójaként aposztrofálták. Az első pozitív összefüggések megjelenésénél a lelkesedés tovább fokozódott, sajnos azonban viszonylag gyorsan kiderült, hogy az eredmények reprodukálhatósága kétséges, sőt a legtöbb vizsgálatban kimutatott összefüggés jelentőségét vesztette. A kezdeti, kandidáns génpolimorfizmusok egyedi hatásait elemző eredmények kudarcát feltáró metaanalízisek sorra jelentek meg, és következményes kiábrándultságot, csalódottságot vontak maguk után. A genetika robbanásszerű áttörésével kapcsolatos véleményeket kritikus hangvételű, mértéktartóbb diskurzus váltotta fel a vizsgálatok eredménytelenségének lehetséges okait elemezve. Mivel a kiinduló hipotézis (mely szerint a gének által kódolt fehérjék meghatározó szerepet játszanak a pszichés folyamatok molekuláris mechanizmusaiban) evidenciákon alapul, a genetika mint kutatási terület továbbra is ígéretes lehetőség maradt, az addig alkalmazott vizsgálati modellek azonban egyértelműen felülvizsgálatra szorultak. A kezdeti bizonytalan eredmények valamint a mérési technikák fejlődése segítségével felismerésre került, hogy a genetikai hatások azonosítása céljából sokkal komplexebb modellre van szükség, melynek értékelése szigorúbb, összetettebb statisztikai környezetet követel meg, nagyságrendekkel nagyobb elemszámú vizsgálati populáció bevonásával. Dinamikus fejlődés indult a vizsgált markerek számát, a kiértékelés metódusát illetően. Emellett létrejöttek és elérhetővé váltak in silico adatbázisok, amelyek az adott markerekhez tartozó allél eloszlásokat, expressziós és transzkripciós faktor kötődési mintázatot stb. tartalmaznak, és amelyek a különböző kutatásokat összehasonlíthatóvá, ellenőrizhetőbbé teszik.

A GÉN-KÖRNYEZET INTERAKCIÓS MODELL SZÜLETÉSE

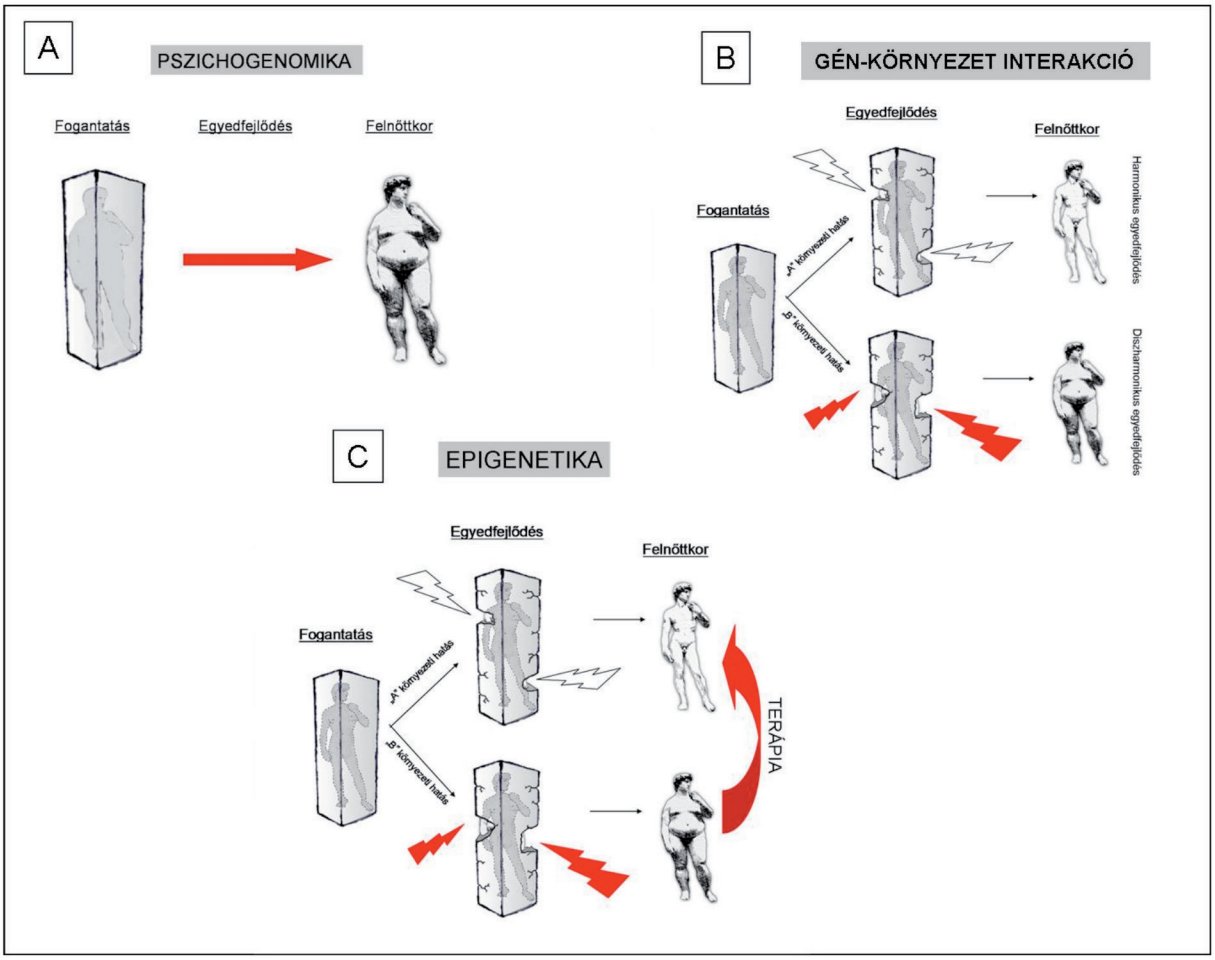
A vizsgálati modellek újragondolásának egyik legfontosabb eredménye a gén-környezet interakciós modell megalkotása lett, amelyet Caspi közölt először a Science folyóiratban 2003-ban (Caspi et al., 2003). A vizsgálati személyek szerotonintranszporter-gén polimorfizmusát, valamint a stresszkeltő életesemények számát vizsgálták a depresszió kialakulásával összefüggésben. A szenzációt keltő eredmények arra utaltak, hogy az 5-HTTLPR rövid alléljét hordozó egyének érzékenyebben reagálnak a stresszkeltő életeseményekre és azok számának emelkedése korrelál a depresszió súlyosságával. Az összefüggést később számos kutatócsoport próbálta reprodukálni és megerősíteni, ezek között szerepel saját vizsgálatunk is (Lazary, 2010; Lazary et al., 2008). Az összefüggést a legfrissebb metaanalízisben, amelynek során kb. 40 000 (köztük saját mintánk) vizsgálati személy adatait elemezték újra, nem sikerült igazolni (Culverhouse et al., 2018). Ha a konkrét összefüggés nem is állta ki az idők (reprodukálhatóság) próbáját, a gén-környezet interakció mint értelmezési keret kétségtelenül szemléletváltást hozott a pszichogenomikai vizsgálatok területén (Belsky et al., 2009; Caspi and Moffitt, 2006; Lesch, 2004; Nnadi et al., 2005). A közlemény irányváltást provokált a genetikai kutatások módszertanát illetően világszerte és a szerotonintranszporter-gén mellett vizsgálni kezdték a legkülönbözőbb gének hatását számos, egyéb jellegű környezeti hatással kölcsönhatásban (saját kutatásaink között is szerepel (Csala et al., 2015; Juhasz et al., 2015; Lazary et al., 2016)). Ez az új típusú megközelítés tudományos jelentősége mellett azonban fontos társadalmi üzenetet is hordozott. A betegségek (különösen a pszichés zavarok) genetikai meghatározottsága az érintettek és a veszélyeztettek számára fenyegetőleg hatott, a betegséggel szemben érzett kiszolgáltatottságot, tehetetlenségérzést fokozta sokszor nagyon komoly szorongást és elutasítást eredményezve. Ha a DNS-ről mint kőbe vésett kódrendszerről gondolkozunk, óhatatlanul fenyegetőnek tűnik genetikailag meghatározott pszichiátriáról beszélni. A gén-környezet interakció modellje azonban éppen egy olyan értelmezési keretet kínált fel (módszertanilag is elfogadható módon), melyben a gének nem direkt határozzák meg a fenotípust, hanem indirekt módon, azaz más hatások együttállásával válik csak patológiássá. Az irányváltás mérföldkő jellegéhez tehát az is hozzájárult, hogy megfosztotta a genetikát a rettegett, irreverzibilis jellegétől és felkeltette a reményt, hogy az ember (és pszichéje) nincs tökéletesen kiszolgáltatva saját DNS-nek. További fejlődési lépést jelentett a gén-környezet interakció kutatásában, amikor a struktúra helyett a gén funkciója került előtérbe, azaz a bázissorrend helyett a génexpresszió szabályozását meghatározó faktorok vizsgálatára helyeződött a hangsúly (epigenetika). Az eddigi epigenomikai vizsgálatok tovább árnyalták a képet és az eredmények egyre inkább arra utalnak, hogy a különböző környezeti hatások széles skálán képesek módosítani a génfunkciót. A legújabb trendek pedig már arra hívják fel a figyelmet, hogy maga a gyógyító beavatkozás is gén-környezet interakció hatásán alapul, tehát a terápiás tevékenység mint környezeti hatás szerepel a GxE modellben és hatékony beavatkozás esetén a génfunkció visszaállítására is lehetőség van (Kular and Kular, 2018; Lockwood and Youssef, 2017; Peedicayil, 2017). Sőt, a génexpresszió direkt be- és kikapcsolását (optogenetika és kemogenetika) célozzák a legújabb kutatásokban, és az epilepszia kezelésére már kísérleti fázisban vannak az ezzel kapcsolatos vizsgálatok (Forcelli, 2017).

A kőbe vésett gének direkt meghatározó hatása helyett egy rendkívül komplex, de rugalmas, funkció-elvű modell rajzolódott ki, amelyben a patomechanizmust kialakító és a gyógyító beavatkozást közvetítő hatások „egyenrangú felekké" váltak.

„DÁVID" SZÜLETÉSE

A gén-környezet interakció fent részletezett komplexitásának érzékletes szemléltetésére Michelangelo „Dávid" szobrának alkotói folyamata szimbolikus módon nyújt lehetőséget. Amikor megkérdezték Michelangelót, hogy mi a titka remekműveinek, mint például a világhírű „Dávid" szobrának megalkotását illetően, azt válaszolta a legenda szerint, hogy „a kőben ott van a szobor, én csak levésem a felesleget". A frappáns válasz hasonló jelenségre utal, mint ahogy a gének jelölik ki az anyagban a fenotípus láthatatlan körvonalát a fogantatáskor. Ez a fenotípus azonban soha nem valósul meg egy az egyben, hiszen a fogantatás pillanatától kezdve, ahogy a szobrászmester vési le a követ, környezetei hatások milliói alakítják a fenotípust azáltal, hogy a különböző gének hatása felszínre kerül, vagy elfedve marad. Attól függően, hogy milyen jellegűek ezek a hatások (pozitív vagy negatív, erős vagy gyenge stb.), eltérő módon befolyásolják a különböző gének manifesztációját. Mivel az egyes gének felelősek lehetnek pozitív és negatív tulajdonságokat meghatározó fenotípuselemek kialakításáért egyaránt, ezek a hatások igen komplex és dinamikus kölcsönhatás rendszerben erőstik és gyengítik

1. ábra A gén-környezet interakció hatás modellje Michelangelo Dávid szobrának illusztrációjával



A) A pszichogenomika elve szerint a genetika direkt meghatározza a fenotípust.
B) A GxE interakció modellje szerint „A" környezeti hatás esetén a kóros hatásokért felelős gének rejtve maradnak harmonikus egyedfejlődést biztosítva; míg a „B" környezeti hatások esetén a kóros gének hatása manifesztálódik diszharmónikus egyedfejlődést eredményezve.
C) Az epigenomika a génfunkción keresztül közelíti meg a pathomechanizmust és a funkció visszaállítására lehetőség van (hatékony terápia esetén helyre áll a génexpresszió).

egymást, szinte megjósolhatatlan fenotípusalakulást eredményezve. A különböző hatások arányaitól függően harmonikus és diszharmonikus fejlődés valósul meg egészséges és patológiás fenotípust eredményezve. A modell jól szemlélteti, hogy a negatív hatások mellett hasonlóan fontos szerepe lehet a pozitív vagy protektív hatásoknak is (1. ábra). Az epigenomika vizsgálatával érthetővé vált, hogy a gyógyító tevékenységet szintén mint génfunkcióra ható környezeti hatást kell értelmezni. Egyúttal új értelmezési keretet jelent a genetikailag meghatározott tulajdonságokkal kapcsolatban és felveti a visszafordíthatóság lehetőségét. Emellett megragadható a pszichiáteri hivatásnak a szinte művészeti tevékenységgel egyenértékű tartománya. Mivel a klinikusnak nincs objektív eszköze arra, hogy azonosítsa a „kőbe vésett" genetikailag meghatározott tulajdonságokat, intuitív módon kell azt pótolnia, azaz lelki szemével „felmérni", hogy a kóros állapot hátterében melyek azok a faktorok, amelyek változtathatók, és melyek a biológiailag meghatározottak. Ez egyaránt vonatkozik a kóros és védő faktorokra, ezért a gyógyító tevékenység alapvető eleme.

A gén-környezet interakció valósághű modellezése tehát rendkívül komplex feladat még deskripció szintjén is, a vizsgálhatóságának pedig még nagyon komoly módszertani korlátai vannak. Az elmélet kidolgozása és több szinten (biológiailag, klinikailag) való értelmezése a modern pszichogenomika mérföldkőjévé vált. Ennek jelentősége a klinikumot is érinti e pillanatban még csak a szemléletváltás szintjén,

a közeljövőben azonban alkalmazható eszközt jelent majd a prevenciós, diagnosztikai, terápiatervezés, sőt kezelési lehetőség területén is.

Köszönetnyilvánítás: Lazáry Judit a közlemény írása idején MTA Bolyai János kutatói ösztöndíjban részesült.

Levelező szerző: Lazáry Judit
Klinikai és Kutatási Mentálhigiénés Osztály, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest
1125 Budapest, Kútvölgyi út 4.
E-mail: lazaryjudit@gmail.com

IRODALOM

1. Belsky, J., Jonassaint, C., Pluess, M., Stanton, M., Brummett, B., Williams, R., 2009. Vulnerability genes or plasticity genes? Mol Psychiatry 14, 746-754.
2. Caspi, A., Moffitt, T.E., 2006. Gene-environment interactions in psychiatry: joining forces with neuroscience. Nat Rev Neurosci 7, 583-590.
3. Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T.E., Taylor, A., Craig, I.W., Harrington, H., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braithwaite, A., Poulton, R., 2003. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. Science 301, 386-389.
4. Culverhouse, R.C., Saccone, N.L., Horton, A.C., Ma, Y., Anstey, K.J., Banaschewski, T., Burmeister, M., Cohen-Woods, S., Etain, B., Fisher, H.L., Goldman, N., Guillaume, S., Horwood, J., Juhasz, G., Lester, K.J., Mandelli, L., Middeldorp, C.M., Olie, E., Villafuerte, S., Air, T.M., Araya, R., Bowes, L., Burns, R., Byrne, E.M., Coffey, C., Coventry, W.L., Gawronski, K.A.B., Glei, D., Hatzimanolis, A., Hottenga, J.J., Jaussent, I., Jawahar, C., Jennen-Steinmetz, C., Kramer, J.R., Lajnef, M., Little, K., Zu Schwabedissen, H.M., Nauck, M., Nederhof, E., Petschner, P., Peyrot, W.J., Schwahn, C., Sinnamon, G., Stacey, D., Tian, Y., Toben, C., Van der Auwera, S., Wainwright, N., Wang, J.C., Willemsen, G., Anderson, I.M., Arolt, V., Aslund, C., Bagdy, G., Baune, B.T., Bellivier, F., Boomsma, D.I., Courtet, P., Dannlowski, U., de Geus, E.J.C., Deakin, J.F.W., Easteal, S., Eley, T., Fergusson, D.M., Goate, A.M., Gonda, X., Grabe, H.J., Holzman, C., Johnson, E.O., Kennedy, M., Laucht, M., Martin, N.G., Munafo, M.R., Nilsson, K.W., Oldehinkel, A.J., Olsson, C.A., Ormel, J., Otte, C., Patton, G.C., Penninx, B., Ritchie, K., Sarchiapone, M., Scheid, J.M., Serretti, A., Smit, J.H., Stefanis, N.C., Surtees, P.G., Volzke, H., Weinstein, M., Whooley, M., Nurnberger, J.I., Jr., Breslau, N., Bierut, L.J., 2018. Collaborative meta-analysis finds no evidence of a strong interaction between stress and 5-HTTLPR genotype contributing to the development of depression. Mol Psychiatry 23, 133-142.
5. Csala, I., Egervari, L., Dome, P., Faludi, G., Dome, B., Lazary, J., 2015. The possible role of maternal bonding style and CHRNB2 gene polymorphisms in nicotine dependence and related depressive phenotype. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 59, 84-90.
6. Forcelli, P.A., 2017. Applications of optogenetic and chemogenetic methods to seizure circuits: Where to go next? J Neurosci Res 95, 2345-2356.
7. Juhasz, G., Gonda, X., Hullam, G., Eszlari, N., Kovacs, D., Lazary, J., Pap, D., Petschner, P., Elliott, R., Deakin, J.F., Anderson, I.M., Antal, P., Lesch, K.P., Bagdy, G., 2015. Variability in the effect of 5-HTTLPR on depression in a large European population: the role of age, symptom profile, type and intensity of life stressors. PLoS One 10, e0116316.
8. Kular, L., Kular, S., 2018. Epigenetics applied to psychiatry: clinical opportunities and future challenges. Psychiatry Clin Neurosci.
9. Lazary, J., 2010. Serotonin transporter gene and negative life change events are associated with depressive phenotype. Neuropsychopharmacol Hung 12, 347-354.
10. Lazary, J., Eszlari, N., Juhasz, G., Bagdy, G., 2016. Genetically reduced FAAH activity may be a risk for the development of anxiety and depression in persons with repetitive childhood trauma. Eur Neuropsychopharmacol 26, 1020-1028.
11. Lazary, J., Lazary, A., Gonda, X., Benko, A., Molnar, E., Juhasz, G., Bagdy, G., 2008. New evidence for the association of the serotonin transporter gene (SLC6A4) haplotypes, threatening life events, and depressive phenotype. Biol Psychiatry 64, 498-504.
12. Lesch, K.P., 2004. Gene-environment interaction and the genetics of depression. J Psychiatry Neurosci 29, 174-184.
13. Lockwood, L.E., Youssef, N.A., 2017. Systematic Review of Epigenetic Effects of Pharmacological Agents for Bipolar Disorders. Brain Sci 7.
14. Nnadi, C.U., Goldberg, J.F., Malhotra, A.K., 2005. Genetics and psychopharmacology: prospects for individualized treatment. Essent Psychopharmacol 6, 193-208.
15. Peedicayil, J., 2017. The role of epigenetics in social psychiatry. Int J Soc Psychiatry 63, 14-20.

From stone-craved genes to Michelangelo: significance and different aspects of gene-environment interaction

Although genetic studies have improved a lot in recent years, without clinical relevance sometimes their significance is devalued. Reviewing the major milestones of psychogenomics it can be seen that break-through success is just a question of time. Investigations of direct effect of genetic variants on phenotypes have not yielded positive findings. However, an important step was taken by adapting the gene-environment interaction model. In this model genetic vulnerability stepped into the place of "stone craved" pathology. Further progress happened when studies of environmental factors were combined with genetic function (epigenetics). This model provided the possibility for investigation of therapeutic interventions as environmental factors and it was proven that effective treatments exert a modifying effect on gene expression. Moreover, recent developments focus on therapeutic manipulation of gene function (e.g. chemogenetics). Instead of "stone craved" genes up-to-date dynamically interacting gene function became the basis of psychogenomics in which correction of the expression is a potential therapeutic tool. Keeping in mind these trends and developments, there is no doubt that genetics will be a fundamental part of daily clinical routine in the future.

Keywords: psychogenomics, epigenomics, gene therapy, programmed development, personalized therapy