

## Tünetmentes hozzátartozók vizsgálata szkizofréniában – endofenotipikus markerek azonosítása felé

Ahogy jól ismert, a szkizofréria klinikailag heterogén és komplex kórereditű betegség, mely kialakulásának háttérében a genetikai faktorok jelentős szerepet játszanak (a heritabilitás 0,41-0,87% között mozog). A betegség kutatásának egyik legjelentősebb nehézsége, hogy jelentős ismeretlen terület húzódik a kórkép kialakulásáért felelős gének és a gyakorlatban látott klinikai tünetek között. Ennek oka, hogy a szkizofréria patogenezeise igen összetett és bonyolult, amely gyenge prediktív kapcsolatot eredményez a klinikai diagnózis és a háttérben meghúzódó genetikai okok között. Az endofenotípusok (intermedier fenotípusok) kutatása jelentős szerepet játszhat a fenti nehézségek megoldásában és tisztázásában. Az endofenotípusok kvantitatív neurobiológiai sajátságok, amelyek azonban a mindennapi klinikai gyakorlatot művelő „puszta szem” számára csak ritkán vagy nem láthatók, amelyek kutatása azonban közelebb vihet a kórkép etiológiájának feltárásához (Braff, 2015). Gottesman és Gould (2003) definíciója szerint az endofenotípus (1) egy adott betegséghez kapcsolódik, (2) öröklődik, (3) állapot-független, a betegség bármely szakaszában – így a premorbid időszakban és remisszióban is – észlelhető, (4) tünetmentes hozzátartozókban magasabb gyakoriságú, mint az átlag populációban és (5) családi halmozódást mutat.

Az endofenotípuskutatás jelentőségét támasztja alá, hogy a Consortium on the Genetics of Schizophrenia (COGS-1) 2003 óta 300 olyan szkizofréniával élő személy családját azonosította vizsgálatok céljából, amely családok esetében legalább egy tünetmentes testvér, valamint mindkét szülő elérhető. A kutatás follow-up fázisában (COGS-2) közel 2500 eset-kontroll résztvevőt vontak be a vizsgálatokba, amely során gondosan kiválasztott neurokognitív és neuropszichológiai endofenotipikus markerek esetében folytatnak kutatásokat. A nagyszabású vizsgálat sorozat következő szakaszában genomikai analízisek egészítik ki a kutatást (Braff, 2015). Jelzi a terület jelentőségét az is, hogy míg a 2002 és 2006 közötti periódusban az „endofenotípus” kereső szóra kb. 200 citáció volt található, addig a 2007 és 2013 közötti periódusban az idézettség megközelítette a 900-at. Különösen izgalmas terület – a premorbid időszakra vagy a remissziós periódusra irányuló tanulmányok mellett – a tünetmentes hozzátartozók vizsgálata a betegség patogenezeisének perspektívájából. Számos vizsgálat igazolta, hogy szomatikus markerek (strukturális képalkotókkal talált eltérések, minor fizikális anomáliák), neurokognitív jellegzetességek (figyelmi funkciók, munkamemória, végrehajtott működések, tudatelméleti készségek) és neuropszichológiai markerek (prepulse inhibition, kiváltott válasz eltérések) esetében a tünetmentes rokonok eltéréseket mutatnak az átlag populáció köréből választott egészséges kontrollcsoportokkal összehasonlítva. Feltehető azonban a kérdés, hogy az endofenotípust (vagyis a feltehetően kóros génavariációt) hordozó rokon miért nem mutatja a szkizofréria klinikai fenotípusát. Az egyik lehetséges magyarázat szerint a tünetmentes hozzátartozók esetében a genetikai és nem-genetikai rizikófaktorok egyfajta küszöbalatti értéket érnek csak el, amely így nem vezet a kórkép tünettanának a megjelenéséhez. Egy alternatív hipotézis szerint a rizikófaktorok protektív génekkel és/vagy védő környezeti faktorokkal való interakciója védi meg az endofenotípushordozót a betegség manifesztációjától (Glahn és mtsai, 2014; Braff, 2015). Legújabbban törekvések látszanak abban az irányban, hogy a kognitív endofenotípusokat terápiás célpontként azonosítsák, s megfogalmazódott a cél, hogy innovatív pszichofarmakológiai (prokognícióra irányuló gyógyszervizsgálatok), kognitív és szenzoros tréning intervenciók révén a genetikailag determinált „neurális kör diszfunkciók” legalábbis részleges „normalizálása”, vagy kollaterális neurális körök aktiválása lehessen megvalósítható (Braff, 2015).

Munkacsoportunk a Nemzeti Agykutatási Program támogatásával az elmúlt két és fél évben szkizofréria betegek tünetmentes hozzátartozói körében folytat potenciális endofenotipikus markerekkel kapcsolatos kutatásokat. Vizsgálataink során – korábbi kutatásaink módszertanát használva – egyrészt a minor fizikális anomáliák prevalenciáját tanulmányozzuk a rokonok körében, másrészt az iróniaértés/

mentalizáció esetleges eltéréseit igyekszünk tisztázni pszichológiai teszt-battéria és fMRI vizsgálatok segítségével. A kutatási projekt egyes eredményei közlésre kerültek (Tényi és mtsai, 2015; Hajnal és mtsai, 2016), míg a vizsgálatsorozat további részleteinek bemutatása az elkövetkező időszak feladata lesz.

TÉNYI TAMÁS ÉS CSÁBI GYÖRGYI

---

**NYILATKOZAT.** A szerzők a Nemzeti Agykutatási Program- KTIA-13-NAP-A-II/12 támogatásával dolgoznak.

---

### IRODALOM

1. Braff D.L. (2015) The importance of endophenotypes in schizophrenia research. *Schizophrenia Research*, 163, 1–8.
2. Glahn D.C., Knowles E.E.M., McKay D.R., Sprooten E., Raventos H., Blangero J., Gottesman I.I., Almasy L. (2014): Arguments for the sake of endophenotypes: examining common misconceptions about the use of endophenotypes in psychiatric genetics. *American Journal of Medical Genetics, B*, (9999), 1–9.
3. Gottesman I.I., Gould T.D. (2003): The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *American Journal of Psychiatry*, 160, 636–645.
4. Hajnal A., Csábi Gy., Herold R., Jeges S., Halmi T., Trixler D., Simon M., Tóth Á.L., Tényi T. (2016): Minor physical anomalies are more common among the first-degree unaffected relatives of schizophrenia patients – Results with the Méhes Scale. *Psychiatry Research*, 237, 224–228.
5. Tényi T., Hajnal A., Halmi T., Simon M., Varga E., Herold R., Csábi Gy. (2015): Endophenotypic markers in the relatives of schizophrenia patients: systematic reviews of theory of mind and informative morphogenetic variant studies. *European Psychiatry*, 30, Suppl. 1., 909.