

Magyar Tudományos Akadémia
Doktori Tanács

Doktori disszertáció tézisei

Pszichogenetikai endofenotípusok vizsgálata

Székely Anna

ELTE-PPK, Pszichológiai Intézet
Budapest, 2017

Bevezetés

A kutatókat és laikusokat egyaránt érdekli az a kérdés, hogy melyek azok a tulajdonságaink, képességeink, amelyeket részben örököltünk, mit tettünk ehhez hozzá mi magunk, és mennyiben hat ránk a környezetünk. A jelen disszertációban bemutatásra kerülő eredmények ilyen jellegű kérdésekre keresik a választ egyes vonások, hangulati dimenziók és a kognitív teljesítmény vonatkozásában. A munka célja olyan genetikai variánsok (polimorfizmusok) azonosítása, melyek kimutathatóan hozzájárulnak a vizsgált pszichológiai jellemző populációk szintű variabilitásához. Az igazolt genetikai háttérrel rendelkező, dimenzionális jellemzők egy fiatal tudományág, a pszichogenetika endofenotípus tárházát gazdagítják, mely hozzásegít viselkedésünk örökletességének pontosabb megértéséhez.

A pszichogenetika egy interdiszciplináris tudományág. Kialakulását nagyban segítette az, hogy az ezredfordulón megfejtették az emberi genom DNS szekvenciáját, az „Élet Könyvét”. A Humán Genom adattárával felfegyverkezve pszichogenetikai kutatások sora kezdett bele az egyéni különbségek örökletes háttérének feltérképezésébe, például igyekeztek azonosítani a személyiségvonásokkal összefüggést mutató génváltozatokat (lásd részletesen magyar nyelven: Varga és Székely, 2012). A jelen disszertációban bemutatásra kerülő vizsgálatokkal ehhez a törekvéshez kívántam csatlakozni. Az egészséges, fiatal személyek adatain alapuló, kollaborációs vizsgálatainkat magam terveztem, vezettem és értékeltem, de a munka genetikai részét teljes egészében a Semmelweis Egyetem munkatársai végezték. A jelen disszertációban az eredmények bemutatása mellett a szakmai-módszertani szempontokat is részletesen tárgyalom, mivel ezeknek kulcsszerepük van abban, hogy a fiatal tudományterület valóban megbízható eredményekre épülhessen.

Irodalmi áttekintés

Az asszociáció vizsgálatok logikája és módszerei

A disszertációban bemutatásra kerülő kandidáns génvizsgálatok a pszichogenetikai kutatások leggyakrabban használt módszerei. Ezekben az asszociáció vizsgálatokban egymással rokonságban nem álló résztvevők genotípus és fenotípus adatai között keresünk összefüggést, amely nem feltétlenül jelent oksági kapcsolatot (Hattersley és McCarthy, 2005). E vizsgálatok eredményeiből kiindulva további molekuláris kísérletek szükségesek annak megértéséhez, hogy az azonosított kandidáns génvariáns milyen biológiai mechanizmusokon keresztül hat az adott jellegre.

Az asszociáció vizsgálatok fenotípusos változója lehet kategorikus (például beteg/nem beteg), vagy lehet kvantitatív (például egy pszichológiai jellemző skálaértéke). Ennek alapján beszélünk eset-kontroll illetve dimenzionális modellről. A disszertáció eredményeinek túlnyomó többségénél az utóbbi modellt használtam. A statisztikai elemzés során alkalmazott variancia analízis csoportosító változója a genotípus. A kérdés az, hogy a különböző genotípus csoportba sorolt személyek fenotípusának átlagértékei mutatnak-e statisztikailag szignifikáns eltérést egymástól. Ha sikerül kimutatni azt, hogy ez a fenotípus szignifikánsan asszociál egy vagy több genotípussal, akkor egy endofenotípust azonosítottunk.

Az asszociáció vizsgálatok genetikai adatfelvétele alapvetően két módszerrel történhet. Egyrészt kísérletet tehetünk arra, hogy valamennyi résztvevő „teljes genomját” vizsgáljuk (Genome Wide Association Analysis, GWAS). Ennek a megközelítésnek egyik problémája az, hogy a genomban szétszórt száz milliós nagyságrendű egyedi génvariánsokból (polimorfizmusokból) a jelenlegi technikai feltételek mellett csak 0.5 - 1 milliót, vagyis valójában nem a teljes genomot, csupán annak egy részét vizsgálják. Statisztikai szempontból azonban ez a kevés is túl sok. A kromoszómális elhelyezkedés alapján kiválasztott polimorfizmusok asszociáció eredményeinek értékeléséhez szükség van a többszörös tesztelés miatti korrekcióra (McDonald, 2014), ezért általában csak százezres nagyságrendű minta bevonásával kaphatunk értékelhető eredményeket.

A másik, szakirodalomban elfogadott módszer a „kandidáns gének” vizsgálata, amikor az asszociáció vizsgálat során elméleti alapon kiválasztott, egy vagy több génvariánst tesztelünk. A „Humán genom projekt” eredményei alapján tudjuk, hogy mindössze pár tízezer génünk van, ezek kromoszómális elhelyezkedése és pontos DNS szekvenciája ismert. A gének által kódolt fehérjék működésünk biológiai építőkövei, így a gének és szabályozó részeiknek genetikai variánsai általában a fehérjék szerkezetét vagy termelését befolyásolják (lásd például (Sasvári-Székely, Székely, Nemoda, és Rónai, 2003). A jelen disszertációban bemutatásra kerülő vizsgálatok kandidáns génjei az idegrendszer működésében kulcsfontosságú, dopaminerg és szerotonerg neurotranszmitterek szintéziséhez és lebontásához szükséges fehérjéket, illetve az ingerület átvitelt biztosító receptorok fehérjéit kódolják (lásd például Varga, Székely, és Sasvári-Székely, 2011).

A pszichogenetikai asszociáció vizsgálatokban az eredményeket döntően befolyásoló, első lépés a vizsgálni kívánt fenotípus(ok) és genotípus(ok) kiválasztása. Ha a vizsgálódásunk célja olyan egyszerű, jól definiált jellemző, mint például a testmagasság, vagy a jelen disszertációban is tesztelt életkor, akkor a fenotípus pontos mérése nem okoz problémát. Azonban a legtöbb pszichológiai jelleg összetett, így mérésük egy pontos mérőszalagnál bonyolultabb eljárásokat igényel.

Fenotípusos profil: az endofenotípus fogalma

Csupán pár évtizede vezették be az endofenotípus fogalmát a pszichológiai rendellenességek öröklött hátterét kutató pszichiátriai genetikában, majd ez a fogalom a pszichológiai jellegekben fellelhető egyéni különbségeket vizsgáló pszichogenetikai szakirodalomban is elterjedt.

A fenotípus kifejezés magában foglal bármilyen jelleget vagy betegséget, amit genetikai faktorokkal kapcsolatban vizsgálunk. Ezzel szemben az endofenotípus kifejezés a pszichológiai-pszichiátriai genetika fogalomtárában egy olyan jellemző, amely standardizált, objektív módszerekkel jól mérhető kvantitatív jelleg, és genetikai meghatározottságot mutat. (Freimer és Sabatti, 2003; Flint és Munafo, 2007). Későbbi tanulmányok és összefoglalók az endofenotípus fogalmát tovább pontosították (lásd e témában, a közelmúltban írt angol nyelvű (Glahn és mtsai., 2014), illetve munkacsoportunk magyar nyelvű (Kotyuk, Sasvári-Szekely, és Székely, 2014) összefoglalóit. A pszichogenetikai asszociáció vizsgálatok tipikusan nagy elemszámú mintákat igényelnek. Ezért fontos, hogy az endofenotípust mérő eljárás gyors és könnyen alkalmazható legyen, és reprodukálható mérési adatokat biztosítson. Mivel az emberi működés megértésének szempontjából kulcsfontosságú az eredmények különböző populációkban történő megismételhetősége, jellemzően a nemzetközileg standardizált módszerek kerülnek előtérbe.

A pszichogenetikai asszociációvizsgálatokban leggyakrabban önbeszámolón alapuló skálapontszámokat, ritkábban viselkedéses, neurológiai vagy elektrofiziológiai paramétereket mérnek. Azonban a szakma egybehangzó véleménye alapján korunk egyik legfontosabb feladata új, esetenként nem feltétlenül a hagyományos mérőmódszerekre épülő endofenotípusok létrehozása. Ehhez az irányelvhez csatlakozva a jelen disszertáció egyik fő célkitűzése a pszichogenetikai szakirodalomban korábban még nem alkalmazott endofenotípusok kidolgozása.

A disszertációban tárgyalt endofenotípusok

Önbeszámolón alapuló vonások és hangulati dimenziók

Az impulzivitás gondos tervezés nélküli, kockázatos viselkedésre hajlamosít, melynek hátterében a dopaminerg és szerotonerg neurotranszmisszió által vezérelt neurobiológiai rendszerek szerepe elsődleges (Bevilacqua és Goldman, 2013). Az impulzivitás viselkedéses aspektusait a legkülönbözőbb laboratóriumi tesztekkel mérik, hiszen az impulzív viselkedés kihat a döntéshozatalra, agresszív megnyilvánulásokat is okozhat, de alapul szolgálhat különböző addiktív, vagy éppen figyelemhiányos hiperaktív viselkedésformákhoz is (Evenden, 1999). Mint személyiségvonás, ikervizsgálatok alapján 45-50%-ban örökletes

(Bezdjian, Baker, és Tuvblad, 2011; Congdon és Canli, 2008). Az impulzivitást mérő kérdőívek közül legelterjedtebb a Barratt Impulzivitás Skála (Barratt, 1965), melynek magyar nyelvű változatát e kutatás keretei között dolgoztuk ki.

A szorongás és depresszió hangulati dimenziók alapvetően befolyásolják érzéseinket és viselkedésünket, a szélsőséges hangulati állapotokra való hajlam részben öröklött. A disszertációban használt Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) kérdőívet a nem pszichiátriai beteg-populáció hangulatának felmérésére fejlesztették ki (Zigmond és Snaith, 1983), melyet Muszbek Katalin vezetésével fordítottunk le magyar nyelvre (Muszbek és mtsai., 2006).

A szorongás egyfajta ellen-pólusaként is felfogható flow (áramlat) élmény egy olyan, különleges mentális állapot, mely világos célok irányába mutató, erőfeszítést igénylő, de önmagában is jutalom-értékű feladat megoldása közben jelentkezik. Ezt az állapotot intenzív, fókuszált figyelem jellemzi, miközben magas fokú kontroll érzése mellett a személy én-tudatossága elhalványul és elvész az idő-érzék (Csikszentmihályi, 1975). Ezt a kellemes élményt van, aki gyakran, és van, aki ritkábban éli át. A flow-fogékonyság 29-35%-ban örökletes (Mosing és mtsai., 2012) és önbeszámoló alapján jól mérhető (Ullén és mtsai., 2012). Ezt a kérdőívet szintén e kutatás keretei között adaptáltuk magyar nyelvre (Gyurkovics és mtsai., 2016). Érdekes módon áramlat élménnyel kapcsolatos genetikai asszociáció vizsgálatok eddig még nem jelentek meg a szakirodalomban, ezért az itt bemutatásra kerülő vizsgálatok úttörő jellegűek.

Viselkedéses méréseken alapuló hipnábilitás és kognitív teljesítmény

A standard indukciós körülmények között elért hipnózis mélység, a hipnábilitás longitudinális vizsgálatok eredményei alapján stabil és empirikusan tesztelhető jellemző (Bányai, 2008). Ilyen, nemzetközileg standardizált mérőeszköz például a Stanford Hipnotikus Szuszceptibilitási Skála – SHSS:C forma (Weitzenhoffer és Hilgard, 1962), illetve a Waterloo-Stanford Szuszceptibilitási Csoportskála – WSGC (Bowers, 1998). A Stanford Egyetem hipnózis kutató laboratóriumában három évtizede végzett ikerkutatások a hipnózis iránti fogékonyság örökletességét 64%-ra becsülték gyermekeknél (Morgan, 1973). Felnőtt ikerkutatások 34-44%-os örökletességet állapítottak meg (Bányai, 2008; Bauman és Bul', 1981). Mindez arra enged következtetni, hogy a felnőttkori hipnábilitás esetében az öröklött tényezők mellett jelentős szerephez jutnak a környezeti hatások is.

A kognitív képességek ikervizsgálatok (Luciano és mtsai., 2004) és GWAS elemzések (Ibrahim-Verbaas és mtsai., 2016) alapján részben örökletesek. Azonban meglepően keveset tudunk arról, hogy pontosan mely gének vesznek részt e képességek átörökítésében. Mára már elfogadott az az elképzelés, hogy a különböző tesztekkel mért kognitív képességek hátterében valamiféle közös faktor azonosítható, melynek markáns része genetikai meghatározottságú (Plomin

és Deary, 2015). Tehát logikus, hogy egy ilyen fajta endofenotípust érdemes az egyedi génhatások feltérképezése során mérni. Meg kell azonban jegyezni, hogy abban az időben, amikor az alább bemutatásra kerülő vizsgálatokat elvégeztük, a kognitív tesztek háttérében álló közös faktor elképzelése még nem volt annyira népszerű. Inkább a különböző feladatokra jellemző teljesítménymutatók kandidáns génjeit kerestek, és a kognitív rendszert felépítő elemekre specifikus genetikai hatásokat igyekeztek azonosítani (lásd Fossella és Casey, 2006 összefoglalójában).

Az életkor, mint endofenotípus

A testmagassághoz hasonlóan az is öröklődik, hogy valaki hosszú életkort él-e meg, vagy sem. Ikervizsgálatok alapján e jellemző örökletességét csupán 23%-ra becsülik nőkben, illetve 26%-ra férfiakban (Herskind és mtsai., 1996). A hosszú élet titkát kódoló génváltozatok azonosítása a szakirodalom egyik legizgalmasabb kérdése. A teljes genom vizsgálatok közül talán a legérdekesebb az ember és az egér öregedéssel kapcsolatos génjeit összekapcsoló tanulmány (Murabito, Yuan, és Lunetta, 2012).

A disszertációban tárgyalt endofenotípusok legfontosabb kandidáns génjei

A pszichogenetikai asszociáció vizsgálatok kandidáns génjeit legtöbbször funkciójuk alapján választják ki, a jelen disszertációban is nagyjából ilyen vizsgálatokat mutatok be. Így ezekben tipikusan olyan kandidáns gének szerepelnek, melyek az idegi folyamatok kulcsfontosságú fehérjéit kódolják. A kémiai ingerület-átvitel főszereplője maga a neurotranszmitter, mint például a dopamin vagy a szerotonin. Ugyan a dopamin és a szerotonin nem fehérjék, tehát nincs génjük, azonban működésükhöz fehérjékre van szükség. Például a katekol-O-metiltranszferáz (COMT) gén terméke a dopamin lebontásáért felelős COMT enzim. A dopamin és szerotonin neurotranszmittereket megkötő receptorok is fehérjék, melyek génjei gyakran kandidáns örökletes tényezők a pszichogenetikai mérésekben. A jelen műben a dopaminerg receptorok közül a 2-es (DRD2) és a 4-es (DRD4) receptorok génjeivel kapcsolatban mutatok be asszociáció eredményeket, míg a szerotonerg receptorok közül az 1A (HTR1A) és az 1B (HTR1B) receptorok génvariánsait választottuk ki. A transzporter fehérjék szerepe szintén fontos, hiszen azzal, hogy a neurotranszmittert visszaszívják a szinaptikus részből, megszüntetik az ingerületet. A szerotonin transzporter (SLC6A4) például nem csak fontos kandidáns gén a pszichogenetikában, de a fehérje terméke egy fontos farmakológiai célpont például a depresszió kezelésében.

A fentebb felsorolt kandidáns géneket és a disszertációban vizsgált polimorfizmusait az alábbi táblázatban foglaltam össze. A génvariánsok, azaz az allélok

jelei alapvetően kétfélék: SNP-nél általában két betű (a DNS lánc bázisainak megfelelően, melyek az egyponos nukleotid variáció adott helyén lehetségesek), míg a VNTR-nél (azaz a hosszúság-polimorfizmusok esetében) a lehetséges ismétlődések számát adjuk meg.

Gén	Polimorfizmus neve	Allélok
DRD2 (dopamin D2-es receptor gén)	DRD2 957 CT (rs6277)	C, T
ANKK1 (1-es számú ankyrin ismétlődést és kináz domént tartalmazó gén)	DRD2/ANKK1 <i>TaqIA</i> (rs1800497)	C (A2), T (A1)
DRD4 (dopamin D4-es receptor gén)	DRD4 48 bp VNTR	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10
DRD4 (dopamin D4-es receptor gén)	DRD4 -521 CT (rs1800955)	C, T
COMT (katekol-O-metiltransferáz gén)	COMT Val ¹⁵⁸ Met (rs4680)	Met (A), Val (G)
GDNF (glia sejtvonal-eredetű neurotrofikus faktor gén)	GDNF (rs1981844)	A, C
	GDNF (rs3096140)	C, T
	GDNF (rs3812047)	A, G
	GDNF (rs2973041)	A, G
	GDNF (rs2910702)	A, G
	GDNF (rs1549250)	G, T
	GDNF (rs2973050)	C, T
	GDNF (rs111111)	A, G
HTR1A szerotonin receptor 1A gén	HTR1A -1019 CG (rs6295)	C, G
HTR1B szerotonin receptor 1B gén	HTR1B 1997 AG (rs13212041)	A, G
SLC6A4 szerotonin transzporter gén	SLC6A4 5-HTTLPR	14, 16

A dopaminerg rendszer legizgalmasabb, sokat vizsgált polimorfizmusa a DRD4 VNTR, mely a D4-es dopamin receptor génjében található, és a fehérje méretét befolyásoló hosszúság polimorfizmus. A leggyakoribb változat 4 ismétlődést tartalmaz, a második leggyakoribb a 7 ismétlődésű variáns (DRD4 7-es allél). A DRD4-et „kaland gén”-nek is nevezik, története 1996-ban indult el két Nature Genetics közleménnyel (Benjamin és mtsai., 1996; Ebstein és mtsai., 1996), melyben összefüggést találtak a DRD4 VNTR 7-es allél jelenléte és az újdonságkeresés személyiségdimenziója között. Ez a téma mind a mai napig foglalkoztatja a szakma nagyjait (Székely, A., Sasvári-Székely, M., és Pléh, C., 2004). Ebbe a nemzetközi szinten is igen forrongó témakörbe munkacsoportunk igen korán bekapcsolódott (Ronai és mtsai., 2001; Székely és mtsai., 2004), és ez a génvariáns a disszertációban is központi szerepet tölt be.

A DRD4 VNTR polimorfizmusát legtöbbet a figyelem diszfunkciójával jellemezhető gyermekkori zavarral (az ADHD-vel) kapcsolatban vizsgálták. Egy

kurrens metaanalízis eredménye alapján azonban nem igazolható szignifikáns összefüggés az ADHD és a DRD4 7-es alléljának jelenléte között (Bonvicini, Faraone, és Scassellati, 2016). Egészséges személyek kognitív működésének genetikai hátterét is elsősorban a figyelmi rendszerrel kapcsolatban vizsgálták. A figyelmi feladatok teljesítményét az eredmények alapján számos öröklött faktor alakítja (Bellgrove és Mattingley, 2008; Fossella, Sommer, Fan, Pfaff, és Posner, 2003; Posner, Rothbart, és Voelker, 2016). A rendelkezésre álló szakirodalmi adatok azonban csak kevés jól reprodukált bizonyítékkal szolgálnak például a DRD2, a DRD4, és a COMT gén polimorfizmusai és az egészséges figyelmi funkciók asszociációjával kapcsolatban.

DRD4-VNTR 7-es allél nemrég megjelent asszociáció vizsgálatának eredményei alapján a 7-es allélt hordozók aránya 66%-al több az idősebb populációban, mint fiataloknál (Grady és mtsai., 2013). Eset-kontroll elemzésen alapuló eredményeiket jól kiegészítik azok az önbeszámolón alapuló dimenzionális eredmények, melyek szerint az idősek közül a 7-es allélt hordozókat erőteljesebb fizikai aktivitás jellemzi. Génkiütött egerek vizsgálata is megerősítette ezeket az eredményeket, és különböző környezetben nevelt egerek adatait elemezve úgy tűnik, hogy ez az allél a hatékony adaptáció egyik kulcsfontosságú eleme.

Az impulzivitás 45%-ban öröklött, az újdonságkereséssel rokon vonás, mely az új ingerek irányába történő, megközelítő viselkedéshez köthető. A pszicho-biológiai modellek e vonás hátterében a dopaminerg rendszerek szerepét hangsúlyozzák, míg a viselkedést gátló funkciók hiányát a szerotonerg rendszerek működéséhez kötik (Cloninger, 1987; Gray és MacNaughton, 1982; Marvin Zuckerman, 2003), a kétféle rendszer kölcsönhatását azonban impulzivitás vonással kapcsolatos kandidáns génvizsgálatokban még nem tesztelték.

A hipnabilitással kapcsolatban a dopamin rendszer génvariánsai közül a COMT Val/Met génvariánsaival mutattak ki többben is szignifikáns asszociációt, mely kulcsszerepet játszik a prefrontális kéreg dopamin szintjének kialakításában (Lichtenberg, Bachner-Melman, Gritsenko, és Ebstein, 2000; Raz, 2005; Rominger és mtsai., 2014). Mások azonban nem igazolták ezt az összefüggést (Bryant, Hung, Dobson-Stone, és Schofield, 2013; Presciuttini és mtsai., 2014)

A dopaminerg neuronok növekedési faktora, a GDNF (glia-eredetű neurotrofikus faktor). Ezt a fehérjét gyógyszerként próbálják alkalmazni a dopaminerg neuronok degenerációjával járó Parkinson kór terápiájában (d'Anglemont de Tassigny, Pascual, és López-Barneo, 2015). A GDNF gén polimorfizmusait érdekes módon eddig csak kevésbé vizsgálták. Egy-egy genetikai asszociáció vizsgálat ismert például a bipoláris zavarral (Safari és mtsai., 2014), illetve a metamfetamin függőséggel kapcsolatban (Yoshimura és mtsai., 2011).

Háttér és célkitűzések

Az itt bemutatott kutatómunkám célja olyan, öröklött emberi jellemzők populációs szintű variabilitását magyarázó összefüggések feltárása, melyekben a genetikai variánsok azonosításán túl a gének és a környezet interakciója is tetten érhető. Az elmúlt két évtized szakmai és módszertani kihívásaira reflektálva az alábbi, konkrét célkitűzéseket fogalmaztam meg, melyek dopaminerg és szerotonerg kandidáns gének és a szakirodalomban már létező, illetve újonnan létrehozott endofenotípusok asszociáció elemzésére épülnek:

- Elméleti alapon kiválasztott kandidáns dopaminerg és szerotonerg génváltozatok és az impulzivitás vonás összefüggéseinek feltárása.
- A dopaminerg neuronok fejlődését szabályzó GDNF génje mint új kandidáns a hangulati dimenziók öröklött háttérében.
- Dopaminerg génvariánsok és az áramlat élmény összefüggésének vizsgálata.

Egy-egy genetikai tényező sokféle fenotípusos jelleg kialakításában játszhat szerepet. Egy öröklött faktor, mely gyermekkorunktól kezdve befolyásolja temperamentumunkat, egyben a külvilág felől érkező jelzésekre való általános érzékenységünket is befolyásolja. Mindezek hatással vannak arra, hogy hogyan viselkedünk. Munafo és munkatársai az emberi megközelítő viselkedéssel kapcsolatos vonások és a D4-es dopamin receptor két legtöbbet vizsgált polimorfizmusának összefüggéseit elemezték (Munafo, Yalcin, Willis-Owen, és Flint, 2008).

- Ehhez a törekvéshez kapcsolódva célul tűztem ki új, empirikus alapon definiált endofenotípusok azonosítását az elmúlt húsz évben általunk felvett, majdnem kétezer egészséges, fiatal felnőtt személyekből álló minta személyiséggel és hangulattal kapcsolatos önbeszámolóinak integrált elemzésével.

A gyorsan fejlődő pszichogenetika tudományterületén az utóbbi időben egyre nagyobb hangsúllyal szerepelnek az objektív, viselkedéses méréseken alapuló módszerek. Ezért további kutatásainkban igyekeztem kérdőívek helyett viselkedésen alapuló, objektív módszereket alkalmazni.

- Korábbi szakirodalmi eredményekből kiindulva teszteltük a csoporthelyzetben felmért hipnabilitás összefüggését dopaminerg polimorfizmusokkal.
- Célul tűztem ki a különböző kognitív feladatokban egyaránt mérhető információ-feldolgozási sebesség endofenotípusának pszichogenetikai elemzését.

Grady és munkatársainak 2013-ban publikált eredményei nyomán egy fontos kérdést válaszolhattunk meg az elmúlt két évtizedben összegyűjtött, 1801 fős 18-97 éves egészséges személy DRD4 VNTR és életkor adatai alapján.

- Céloom a 7-es allél, mint „túlélő” génváltozat pszichogenetikai elemzése volt, változatos életkori csoportok összehasonlításával.

Módszerek

A disszertációban interdiszciplináris kutatócsoportunk szerteágazó munkájának azon részére koncentráltam, mely egészséges, fiatal személyek kérdőíves és viselkedéses adatain alapszik. Az adatfelvételt 1998-ban kezdtem el, majd több hullámban, különböző célokkal, és folyamatosan gyűjtöttük azt a mára már több, mint 2500 fős mintát, melyek elemzéseiből az itt bemutatott eredmények születtek. A fenotípusos adatfelvétel mellett a résztvevőktől informált beleegyezést követően fájdalommentes módszerrel DNS mintát is gyűjtöttünk. Minden vizsgálat protokollját az Egészségügyi Tudományos Tanács (ETT) Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága (TUKÉB) engedélyezte.¹

Az izolált és egyedi kóddal ellátott DNS mintákat a Semmelweis Egyetem Molekuláris Genetikai Laboratóriumának biobankjában tároljuk, mely jelenleg több mint 10.000 mintát tartalmaz. Egy adott kutatási kérdés megválaszolásához szakmai szempontok alapján választottuk ki a DNS mintákat és a meghatározandó genotípusokat. A Molekuláris Genetikai Laboratórium kollaboráló munkatársai a DNS minták töredékéből határozták meg a kandidáns génvariánsokat a legmegfelelőbb genotipizálási módszereket alkalmazva. A genetikai vizsgálatok eredményeit egy közösen kidolgozott internetes adatbázisban rendszerezük. A statisztikai elemzések során – az egyedi kód alapján – egyesítettük a genotípusokat a részletes fenotípusos jellemzéssel. Az alábbi táblázatban összefoglaltam a jelen munkában felhasznált (részben átfedő) minták számát az eredmények részben bemutatott endofenotípusok szerint.

Endofenotípusok	TT minta (1998-2003)	IZ-NC minta (2004-2010)	RC minta (2009-2010)	SA-SB minta (2011-2016)	Összes adat
I. Impulzivitás		392	295		687
II. Hangulat		413	254	41	708
III. Flow-fogékonyság	2	79		241	321
IV. Új faktorok	154	591	283	834	1862
V. Hipnabilitás		127			127
VI. Válasz-sebesség	120	125			247
VII. Életkor	223	686	283	609	1801
<i>Összes résztvevő: 2563</i>	<i>241</i>	<i>869</i>	<i>326</i>	<i>1127</i>	

¹ Az engedélyek számai: 6008/34/ETT/2002; 323-87/2005-1018EKU; 84-52/2008-1018EKU (95/PI/08.); 4514-0/2010-1018EKU (294/PI/10).

Az első adatfelvételi hullám (TT jelű minták 1998-2003) célja a temperamentum személyiségvonás felmérése volt, melyből két, ebben a disszertációban nem részletezett közlemény született (Ronai és mtsai., 2001; Szekely és mtsai., 2004). Egy nemzetközi kollaboráció keretei között a személyek egy részétől kognitív reakcióidő adatokat is felvettünk, melyeket a második adatfelvételi hullámban gyűjtött viselkedéses adatokkal együtt dolgoztunk fel. A kutatás támogatói: NATO-LST.CLG.977502 (2000-2002); NKFP1A/008/2002 (2002-2005).

A második adatfelvételi hullámban (2004-2010) felvett IZ mintákat két poszt-doktori kutatási ösztöndíj keretei között vettük fel, az NC jelű mintákat pedig klinikai minták egészséges, nemben és korban illesztett kontrolljaként gyűjtöttük. Ebben a kutatásban pszichológus hallgatók és érdeklődő önkéntesek mellett rendészeti és rendőrtisztai főiskolás hallgatókat is teszteltünk (RC jelű minták 2009-2010). E kutatások keretei között születtek meg az impulzivitással (Varga és mtsai., 2012), a hipnabilitással (Szekely és mtsai., 2010) és az információfeldolgozási sebességgel (Szekely és mtsai., 2011) kapcsolatos közleményeink. Támogatások: OTKA-K42730 (2003-2006); GVOP-3.1.1-2004-05-0324/3.0 (2004-2007); OTKA-K48576 (2005-2008); Magyary Zoltán poszt-doktori ösztöndíj (2005-2006); MTA Bolyai János Kutatási Ösztöndíj (2007-2011); NIH-FIRCA-1R03TW007656-01A1 (2007-2010); ETT-254/07 (2009-2011).

A harmadik adatfelvételi hullám jelenleg is zajlik (SA és SB jelű minták 2011-től). Ebben a nem klinikai mintában minél szélesebb életkori csoportban vettünk fel kérdőíveket, kognitív és biometria adatokat. A hangulati dimenziók elemzését (Kotyuk, Keszler, és mtsai., 2013), a reaktivitás és visszahúzódás új endofenotípusait, és az életkor mentén végzett elemzéseinket (Szekely és mtsai., 2016) a korábban gyűjtött adatokkal egyesített adatbázisok alapján végeztük. Támogatások: OTKA-K81466 (2010-2014); OTKA-K83766 (2011-2015); OTKA-K100845 (2012-2016).

Az endofenotípusok pszichogenetikai asszociáció elemzésére önbeszámolón és viselkedésen alapuló pontszámokat használtunk fel és az adott vizsgálat célja, illetve szakirodalmi adatok alapján szelektáltuk azokat a genetikai variánsokat, melyek a variancia analízis csoportosító változójaként szerepeltek az elemzésekben. Legtöbbször genotípus, ritkábban allél vagy haplotípus alapú elemzéseket használtunk. A nemek és a kor hatásait minden esetben teszteltük, és amennyiben szükséges volt, kovariánsként szerepeltek az asszociáció vizsgálatokban vagy a nemeken belül elemeztük a genetikai hatásokat. Minden esetben meggyőződünk mind a fenotípus adatok, mind pedig a genotípus adatok megbízhatóságáról (skálák esetében pl. Chronbach alfa mutatók alapján, míg az allél és genotípus gyakoriságok felhasználásával a Hardy Weinberg egyensúly alapján).

Az impulzivitás és flow-fogékonyság endofenotípusokat felmérő kérdőíveket a jelen kutatás keretei között adaptáltuk magyar nyelvre.

Eredmények és megbeszélés

Az alábbiakban a disszertációban bemutatott eredmények közül azokat mutatom be részletesen, melyek a vizsgált pszichogenetikai endofenotípusok új – a szakirodalomban eddig még nem tárgyalt – aspektusaira mutatnak rá:

- I. Kérdőíves adatok elemzése alapján sikerült kimutatnunk a dopaminerg és szerotonerg rendszer közös genetikai hatását az impulzivitás háttérében.
- II. Egy új, a dopaminerg neuronok fejlődéséért felelős kandidáns gén szerepét igazoltuk a szorongás hangulati dimenzió egészséges spektrumában.
- III. A flow-fogékonyságot, mint vonást, a szakirodalomban elsőként vizsgáltuk endofenotípusként.
- IV. A temperamentum és hangulati jellemzők nagy létszámú kérdőíves adatainak integrált pszichogenetikai elemzése alapján a szakirodalomban új endofenotípusként definiáltuk a reaktivitást és a visszahúzódást.
- V. Viselkedési mérések alapján igazoltuk a hipnabilitás összefüggését egy dopaminerg polimorfizmussal, a korábbi adatokhoz képest új variánsst megjelölve a csoportos helyzetben optimális genotípusként.
- VI. Elsőként írtuk le a kognitív feladatokban mért információ-feldolgozási sebesség és egy kandidáns dopaminerg génvariáns összefüggését.
- VII. A szakirodalomban másodikként igazoltuk egy dopaminerg génváltozat és a hosszú élettartam kapcsolatát, eddig még nem tárgyalt gén-környezet interakciók megjelölésével.

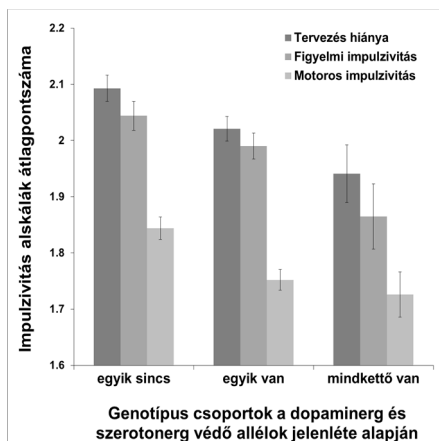
Egy dopaminerg génváltozat több endofenotípussal is mutatott pszichogenetikai asszociációt, melyek együttesen is jól értelmezhetők: a 7-es allélt hordozók impulzivitása és reaktivitása alacsonyabb, gyakrabban élnek át áramlat élményt, tipikusan lassabban válaszolnak hosszú és unalmas kognitív feladatokban, és tovább élnek. Ugyanakkor ez a génvariáns nem mutat összefüggést például a visszahúzódással vagy a hipnabilitással.

I. Szerotonerg és dopaminerg génváltozatok az impulzivitás háttérében

Az újdonságkeresés, kalandkeresés vagy élménykeresés temperamentum dimenziókkal rokon impulzivitás vonás genetikai háttérét korábban csupán kis elemszámú mintákon vizsgálták. Ráadásul, ezekben a vizsgálatokban a kandidáns gének vagy dopaminerg vagy szerotonerg típusúak voltak, de a két rendszer kölcsönhatását nem vizsgálták (lásd Congdon és Canli, 2008 összefoglalóját). Az alábbi eredmények a szakirodalomban elsőként igazolták a dopaminerg és a szerotonerg polimorfizmusok összeadódó hatásait viszonylag nagy (687 fős) mintán (Varga és mtsai., 2012).

Az impulzivitás pszichogenetikai asszociáció vizsgálatához három dopaminerg és három szerotonerg polimorfizmust választottunk ki azok közül, amelyeket a szakirodalomban már korábban is vizsgáltak. Előnyben részesítettük azokat a variánsokat, melyeknek molekuláris-funkcionális hatása ismert volt. Eredményeink szerint a BIS-11 kérdőívvel felmért impulzivitás összpontszáma egyértelműen alacsonyabb volt a dopaminerg génvariánsok közül a DRD4 7-es allél jelenlétében ($p=0,006$). Ez a hatás nemektől független volt. A szerotonin rendszer génváltozatai közül a HTR1B 199T G allél mellett tapasztaltunk alacsonyabb impulzivitást ($p=0,003$).

A jobb oldali ábrán jól látható a dopaminerg és szerotonerg allélok összehadódó hatása, mely azonos mintázatot mutatott az impulzivitás alskálán ($p=0,0004$). Azok a személyek jellemezték önmagukat a legalacsonyabb impulzivitás pontszámokkal, akik hordozták mind a dopaminerg DRD4 7-es, mind pedig a szerotonerg HTR1B G génváltozatokat. Ezeket az eredményeket Bayesianus statisztikai módszerekkel történő elemzés is megerősítette (Sarkozy, P. és mtsai., 2011).



Eredményeink jól egybeesnek egy kurrens fMRI vizsgálatban találtakkal, ahol markáns eltérést mutattak ki a DRD4 7-es allélt hordozók, illetve az ezt a variáns nem hordozók motoros viselkedési gátlást irányító neurális hálózatának működésében (Mulligan, Kristjansson, Reiersen, Parra, és Anokhin, 2014).

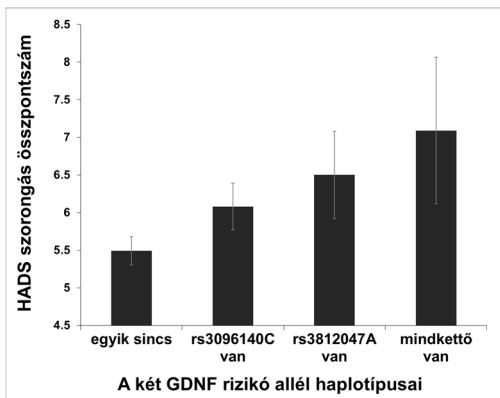
II. A dopaminerg neuronok fejlődését szabályozó GDNF és a szorongás

A szakirodalomban számos tanulmány számolt be a dopamin neuronok differenciációját és túlélését elősegítő GDNF fehérje szérumszint változásairól és lehetséges farmakológiai felhasználásáról. Ugyanakkor igen kevés azoknak a vizsgálatoknak a száma, mely a GDNF polimorfizmusai foglalkozik. A diszsertációban bemutatom a szorongás és egyes GDNF génvariánsok szignifikáns asszociációját (Kotyuk, Keszler, és mtsai., 2013).

A GDNF gén számos SNP-t foglal magában, melyek funkciójáról keveset lehet tudni. A vizsgálatunkban tesztelt SNP-k kiválasztási kritériuma egyrészt az volt, hogy a kisebb gyakoriságú allélfrekvenciája is meghaladja az 5%-t, másrészt olyan SNP-eket választottunk, amelyeket már más vizsgálatok is alkalmaztak a

szakirodalomban. A fő szempont az volt, hogy a kiválasztott SNP-k „teljesen lefedjék” a gént (hasonlóan ahhoz, ahogy a GWAS vizsgálatokban megpróbálják lefedni a teljes genomot). Ezeknek a feltételeknek 8 GDNF SNP felelt meg. Mivel ezek domináns vagy recesszív jellegéről nincs hozzáférhető adat, a kurrens szakirodalmi gyakorlatnak megfelelően allél alapú elemzést végeztünk.

A kiértékelés első fázisában minden GDNF SNP asszociációját külön-külön vizsgáltuk. Két SNP mutatott szignifikáns összefüggést a többszörös tesztesre korrigált határértékhez képest. Az rs3096140 ($p = 0,001$) és az rs3812047 jelű ($p = 0,0007$) SNP-k. Mivel ez a két SNP egyáltalán nem kapcsolt, érdemes volt



elvégezni az azonos kromoszómán lévő allélkombinációk asszociáció elemzését, azaz a haplotípus vizsgálatot. Az eredmények alapján az általunk azonosított két rizikóallél haplotípus kombinációi szignifikáns összefüggésben állnak a szorongás endofenotípusával ($p=0,0003$). A feltételezett genetikai hatás additív, mivel a rizikóallélok számával arányosan nőtt a szorongás skálaértéke.

Összefoglalva, a szakirodalomban elsőként írtunk le a GDNF egyes gén illetve haplotípus variánsai és a HADS kérdőívvel mért szorongás endofenotípus közötti szignifikáns asszociációt. Eredményeink alátámasztják azokat a szakirodalmi adatokat, melyek összefüggést mutattak ki a GDNF fehérjeszint változásai és a hangulati rendellenességek között.

III. A flow-fogékonyság új endofenotípusa

Az áramlat-élmény különleges mentális állapotát vannak, akik igen gyakran élik át, őket „autotelikus személyiségként” jellemezte Csíkszentmihályi Mihály, az áramlat-élmény atyja (1991). A flow átélésének gyakoriságát egy nemrég kifejlesztett kérdőív általunk adaptált magyar változata alapján mértük fel és a szakirodalomban elsőként vizsgáltuk endofenotípusként.

A D2-es dopamin receptor, mint lehetséges kandidáns gén vizsgálatát az indokolta, hogy korábban összefüggést találtak a striátrális D2-es receptor sűrűség és a flow fogékonyság között (de Manzano és mtsai., 2013). A DRD2 génvariánsok közül egyrészt vizsgáltuk a DRD2/ANKK1 *TaqIA* polimorfizmusát, mivel ezt az SNP-t több vizsgálat összefüggésbe hozta a D2-es receptor sűrűséggel,

és ezt az asszociációt egy 2016-os metaanalízis megerősítette (Gluskin és Mickey, 2016). A másik kiválasztott DRD2 polimorfizmus a 957CT (rs6277) volt, mivel korábban egy munkacsoport kimutatta, hogy ez a polimorfizmus még kifejezettebben összefügg a D2-es receptor fehérje mennyiségével (Hirvonen és mtsai., 2004). A DRD4 VNTR vizsgálatát saját, az impulzivitás és a DRD4 VNTR asszociációját igazoló eredményeink és az áramlat élményt megnehezítő impulzivitással kapcsolatos szakirodalmi eredmények indokolták.

A vizsgált D2-es és D4-es polimorfizmusok egyes variánsai összefüggenek a flow-fogékonysággal (Gyurkovics és mtsai., 2016), mely jól illeszkedik a D2-es dopamin receptor kurrens funkcionális eredményeihez. Eredményeink újak a flow élmény kutatási területén, mivel eddig pszichogenetikai asszociáció analízist nem végeztek. Ugyanakkor ezek viszonylag kis mintaszámon végzett, feltáró jellegű munkán alapulnak, így megerősítésük további vizsgálatokat igényel.

IV. Új endofenotípusok azonosítása kérdőíves adatok integrált elemzésével

Az öröklött faktorok születésünktől kezdve befolyásolják temperamentumunkat, hatással lehetnek a külvilág jelzéseire mutatott érzékenységre, és szerepük van viselkedéses válaszaink kialakításában is. A korai pszichogenetikai vizsgálatokban e komplex, a környezettel szorosan összehangolt működésnek csupán egy-egy aspektusát vizsgálták, például az újdonságkeresés vonás és a DRD4 VNTR variánsok asszociációját. A pszichogenetika szakterületének újabb irányzatai szerint azonban érdemesebb nagyobb léptékű, például bizonyos működésmódokat valószínűsítő endofenotípusokat vizsgálni. Egy ilyen vizsgálat a megközelítő viselkedéssel kapcsolatos vonások és a D4-es dopamin receptor két legtöbbet vizsgált polimorfizmusának összefüggéseit elemző tanulmány (Munafó és mtsai., 2008).

Kutatásainkban a cloningeri temperamentum dimenziókat felmérő személyiség kérdőívek mellett az impulzivitás és a hangulati dimenziók egyéni különbségeit is mértük egy 1862 fős, egészséges, fiatal felnőtt személyekből álló mintán. Ezeket az önbeszámolókon alapuló adatokat együtt elemezve, empirikus alapon (faktoranalízis alapján) határoztuk meg azokat az endofenotípusokat, melyek a személyiségvonások és a hangulati dimenziók közös jellemzőit ragadják meg (lásd az alábbi táblázatban). Az első faktoron erőteljesen súlyozódik a három impulzivitás skála, illetve az újdonságkeresés temperamentum dimenzió, így ezt a dimenziót „reaktivitás”-nak kereszteltem. A második faktor a szorongás és a depresszió hangulati dimenziók mellett az ártalomelkerülés temperamentum dimenziót is magában foglalja, így ez a faktor a „visszahúzódság” nevet kapta. A harmadik faktor a jutalom-függőség és kitartás temperamentum dimenziókat egyesíti, melynek neve „motiváció” lett.

A faktorsúlyok a főkomponens analízis varimax rotációja utáni eredményeket mutatják (a 0,1 alatti értékeket nem tüntettem fel). A kommunalitás mérőszáma azt jelzi, hogy a három faktor az adott tétel hány százalékát magyarázza.

Az újonnan kialakított faktorok latens struktúrájából kiindulva minden résztvevőnél kiszámol-

tuk e három dimenzió értékeit úgy, hogy az adott faktoron legmagasabbban súlyozódó skálák rendelkezésre álló adatainak z-transzformált értékeit átlagoltuk.

Ezeket a pontszámokat felhasználva pszichogenetikai asszociáció elemzéseket végeztünk, feltárva e faktorok és a kandidáns genetikai variánsok összefüggéseit. Az eredményeket az alábbi táblázat foglalja össze. Két faktor, a *reaktivitás* és a *visszahúzóadás* háttérében egyértelműen sikerült genetikai tényezőket azonosítani, így ezek új endofenotípusok.

		I. faktor	II. faktor	III. faktor	Kommunalitás
Reaktivitás	Motoros impulzivitás BIS	0,810			0,80
	Tervezés hiánya BIS	0,803		-0,216	0,83
	Újdonságkeresés TCI	0,800	-0,258		0,71
	Figyelmi impulzivitás BIS	0,669	0,358		0,71
Visszahúzóadás	Szorongás HADS	0,120	0,834	0,134	0,70
	Depresszió HADS		0,749	-0,256	0,62
	Ártalomkerülés TCI	-0,198	0,705	-0,156	0,64
Motiváció	Jutalomfüggőség TCI			0,833	0,77
	Kitartás TCI	-0,315	-0,172	0,615	0,70

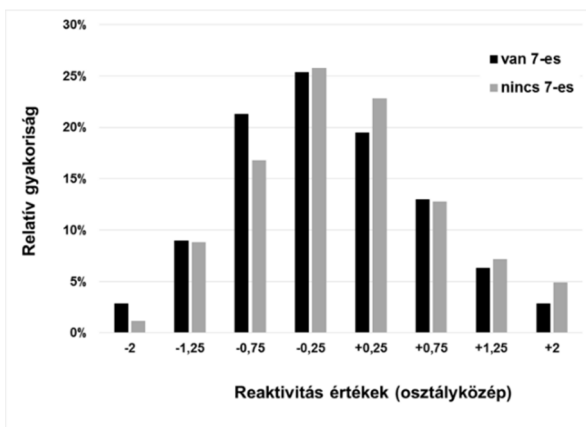
	<i>Dopaminerg polimorfizmusok</i>					<i>Szerotonerg polimorfizmusok</i>		
	DRD4 VNTR (7-es)	DRD2/ ANKK1 (T)	COMT Val/Met (A)	GNDF rs3096140 (C)	GNDF rs3812047 (A)	SLC6A4 5-HTTLPR (16-os)	HTR1A rs6925 (C)	HTR1B rs13212041 (G)
Reaktivitás	↓*** (N=1639)	— (N=645)	— (N=1263)	↑* (N=604)	— (N=651)	— (N=1515)	— (N=702)	↓** (N=702)
Visszahúzóadás	— (N=1659)	— (N=639)	— (N=1264)	↑* (N=604)	↑*** (N=651)	— (N=1536)	↑* (N=705)	— (N=705)
Motiváció	— (N=877)		↓+ (N=696)			— (N=757)		

A kandidáns gének neve alatt zárójelben a szakirodalmi eredmények alapján kiemelt allél szerepel. A szignifikáns pszichogenetikai asszociáció irányát nyílak jelzik: az adott faktoron az adott kandidáns allél jelenlétében az érték magasabb (↑) vagy alacsonyabb (↓) mint a többi allél jelenlétében. A szignifikancia szintjeinek jelzései: +p<0,1; *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,005. Az 500 alatti elemszámú mintákat nem elemeztük.

A DRD4 7-es génváltozat mellett alacsonyabb reaktivitás jellemző

A fenti táblázat egyik legmarkánsabb eredménye az újdonságkeresés és impulzivitás dimenziókat tömörítő reaktivitás endofenotípus és a DRD4 VNTR 7-es alléljának összefüggése ($p=0,004$). 7-es allél jelenlétében általában a reaktivitás alacsonyabb értéke jellemző. Ezek az eredmények tehát ellentmondanak a pszichogenetika korai szakirodalmában „kaland gén”-ként is elhíresült elképzelésnek, mely szerint a 7-es allélt hordozók újdonságkeresése erőteljesebb (Benjamin és mtsai., 1996; Ebstein és mtsai., 1996). Később egy metaanalízisben elemezték az újdonságkeresés, élménykeresés és impulzivitás dimenziókat tömörítő „megközelítő vonások” és a DRD4 7-es allél közötti összefüggését (Munafó és mtsai., 2008). Az összesen 1675 DRD4 7-es allélt hordozó és 3918 hosszú allélt nem hordozó, változatos etnikumú, egyenként gyakran igen kis elemszámú minták eredményeinek összesítése alapján nem találtak összefüggést a 7-es allél jelenléte és a különböző önbeszámolón alapuló módszerekkel felmért megközelítő viselkedés között. Meg kell azonban jegyezni, hogy a metaanalízisben 36 különálló, rendkívül heterogén vizsgálat eredményét dolgozták fel, és rendelkezésre álló adatok hiányában nem elemezték a nemi különbségeket.

Hangsúlyozni szeretném, hogy a jelen disszertációban bemutatott eredmények nem azt jelentik, hogy ez a génváltozat szélsőségesen alacsony reaktivitásra hajlamosít. Az alábbi ábrán a 7-es allélt hordozók és ezt a variánst nem hordozók relatív gyakoriságát mutattam be a reaktivitás értékek mentén. Jól látható, hogy minden érték-kategóriában találunk 7-es allélt hordozókat, de az átlagosnál alacsonyabb reaktivitás értékeket tömörítő csoportokban előfordulásuk jellemzően gyakoribb, mint a többi DRD4 variánst hordozóké ($p=0,03$).



Összefoglalva, a DRD4

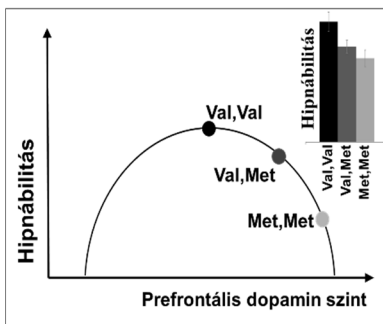
VNTR és a reaktivitással kapcsolatos eredményeink újak a szakirodalomban, és jól illeszkednek a DRD4 VNTR 7-es allél pozitív szelekciós elméletéhez (Ding és mtsai., 2002). Szintén jól értelmezhető a 7-es allélt hordozók alacsonyabb reaktivitása, ha arra gondolunk, hogy ez a génvariáns az idősebb populációkban feldúsul (Grady et al., 2013), melyet saját eredményeink is alátámasztanak (Szekely és mtsai., 2016).

V. A COMT Val/Met szerepe a hipnabilitásban

A dopaminerg neurotranszmitterek lebontását végző COMT enzim Val/Met polimorfizmusát sokan vizsgálták a kognitív funkciókkal kapcsolatban. A Val/Val típusú COMT aktívabban bontja a dopamint, így e változat mellett feltételezhetően alacsonyabb a dopamin szint. A Val/Met változat közepes aktivitású, a Met/Met pedig alacsony, így ez utóbbinál várható a legmagasabb dopamin szint. Egy Wisconsin kártyaválogatási feladatban produkált kognitív teljesítményt tesztelő vizsgálat eredménye azt mutatta, hogy a Val/Val típusú csoport teljesítménye alaphelyzetben alacsonyabb volt, mint a Met/Met csoporté (Mattay és mtsai., 2003). Azonban amfetamin adagolása mellett (mely növeli a szinaptikus résben a dopamin szintet) a Val/Val genotípus csoport teljesített jobban.

Munkacsoportunk a standard indukciós körülmények között, csoporthelyzetben elért hipnózis mélység és dopaminerg kandidáns gének összefüggéseit vizsgálta (Szekely és mtsai., 2010). Szakirodalmi eredményekkel összhangban a vizsgált polimorfizmusok közül kizárólag a COMT Val/Met polimorfizmussal mutatunk ki szignifikáns összefüggést ($p=0,016$), lásd az alábbi ábra oszlopdiagramját. Azonban a magas hipnabilitás optimális COMT genotípusa más volt a szakirodalomban vizsgált egyéni hipnózis helyzetben (Lichtenberg és mtsai., 2000; Raz, 2005), illetve az általunk vizsgált csoporthelyzetben.

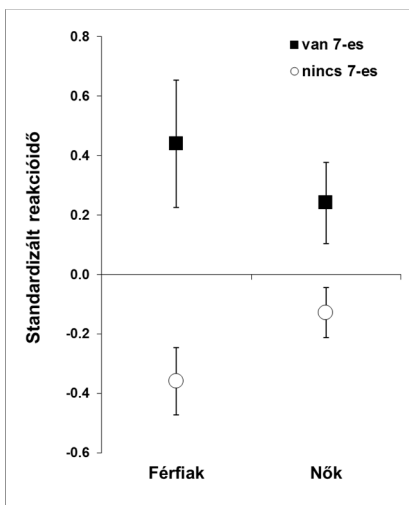
Ezeket a látszólag ellentmondó eredményeket jól magyarázhatjuk egy olyan modell alapján, melyet a fentebb bemutatott kártyaválogatási tesztben kapott eredmény értelmezésében használtak fel (Tunbridge, Harrison, és Weinberger, 2006). Feltételezésünk szerint a kognitív tesztekben produkált teljesítményhez hasonlóan a mély hipnózis eléréséhez is fontos a prefrontális működés optimális szintje. Tunbridge nyomán fordított U-alakú összefüggés van a prefrontális dopamin szint és a teljesítmény, illetve jelen esetben a hipnabilitás között. Egyéni hipnózis helyzetben a magas hipnabilitás optimális szintjét a legtöbb embernél a Val/Met genotípus biztosítja, ezt igazolták Lichtenberg és Raz munkacsoportjainak egyéni hipnózis helyzetben mért eredményei. Az általunk vizsgált csoporthelyzetben viszont a Val/Met heterozigóta genotípus nem optimális a mély hipnózis eléréséhez (valószínűleg azért, mert a környezeti tényezők hatására az egyéni helyzethez képest fokozottabb az arausal szint). Csoporthelyzetben így valószínűleg a fokozottabb dopamin bontással járó Val/Val genotípus biztosítja a mély hipnózishoz optimális dopamin koncentrációt (lásd a jobb oldali ábrán).



VI. A feladat-független kognitív válaszdíó és a DRD4 VNTR

Mára már elfogadott az „általános gén” elmélete (Plomin és Deary, 2015), mely szerint a különböző kognitív rész-képességekre egyaránt hatással vannak bizonyos közös genetikai faktorok. A kognitív teljesítménnyel kapcsolatos vizsgálataink jól illeszkednek ehhez az elképzeléshez. Célunk egy általános információ feldolgozási sebesség endofenotípus kialakítása volt a különböző kognitív feladatokra standardizált válaszdíó változó mentén.

245 résztvevő különböző kognitív feladatokban produkált reakciódíó adatai alapján hoztuk létre a feladat-független információ-feldolgozási sebesség endofenotípusát, és igazoltuk a válaszdíó összefüggését a D4-es dopamin receptor

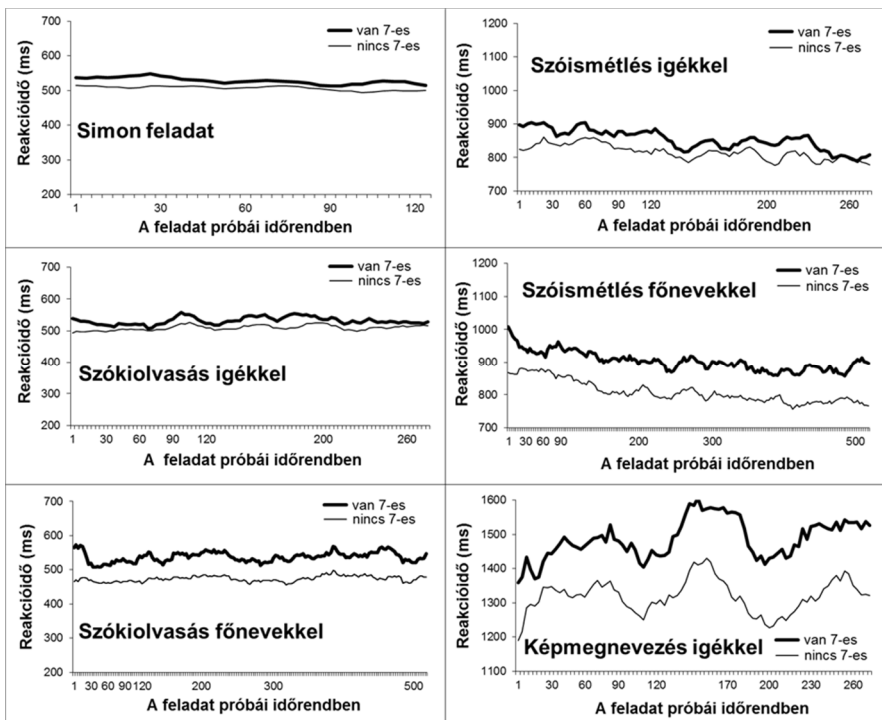


fehérje szerkezetét kódoló polimorfizmussal (Szekely és mtsai., 2011). Ezzel az endofenotípussal azt mértük, hogy a személy általában milyen gyorsan ad helyes válaszokat kognitív feladatokban.

A tesztelt dopaminerg polimorfizmusok közül kizárólag a DRD4 VNTR mutatott szignifikáns asszociációt az információ-feldolgozási sebesség endofenotípusával ($p=0,0001$). Ez az összefüggés mindkét nemben szignifikáns volt, melyet a bal oldali ábra mutat be. A 7-es allélt hordozó férfiak átlagosan majdnem egy szórással lassabban válaszoltak, mint a más DRD4 VNTR variánst hordozó férfiak. A nőknél a genetikai összefüggés

iránya azonos, csak kisebb mértékű volt.

Mivel ezt a genotípust a figyelemhiányos hiperaktivitási zavarral kapcsolatban vizsgálták legtöbbször, teszteltük azt is, hogy vajon a genetikai különbség jellemző-e a feladat teljes ideje alatt, vagy csupán arról van szó, hogy akik ezt a génváltozatot hordozzák, hamarabb elfáradnak, esetleg figyelmük, kitartásuk lankad ezekben a monoton feladatokban. A kérdés megválaszolásához az alábbi ábrákon a 7-es allél jelenléte alapján csoportosított személyek átlagos standardizált reakciódíóját ábrázoltam az idő függvényében a hat feladat teljes időtartama alatt. Az ábrákon jól látható, hogy minden feladat teljes hosszában jellemző az, hogy a vastagabb vonallal jelölt 7-es allélt hordozók átlagosan lassabban adnak helyes válaszokat, mint a vékonyabb vonallal jelölt, 7-es allélt nem hordozó személyek. A DRD4 VNTR és a reakció összefüggése tehát nem fáradási hatás.



Érdekes azonban megjegyezni, hogy a DRD4 7-es allél és a válaszügyességének erőssége jól láthatóan különbözött az egyes feladatokban. A két vonal közötti távolság az egyszerű fókuszált figyelmi feladatban (Simon) a legkisebb, a szókiolvasási és szóismétlési feladatokban nagyobb, a legmarkánsabb különbség pedig a képmegnevezési feladatra jellemző. Az adott feladat próbáinak nehézsége és a DRD4 asszociáció erőssége korrelált: $r = +0,46$ ($p < 0,001$).

Eredményeink jól illeszkednek korábbi munkánk tapasztalataihoz, ahol szignifikáns kapcsolatot mutattunk ki az egészséges felnőttek kitartás temperamentum dimenziója és a DRD4 VNTR között (Szekely és mtsai., 2004). Feltételezhető ugyanis, hogy a kitartás temperamentum jellemző összefügg a (meglehetősen hosszadalmas) kognitív feladatokban mért átlagos válaszügyességgel (Szekely, Ronai, és Sasvari-Szekely, 2005). Így elképzelhető, hogy a háttérben egy közös, egyfajta habitusként is felfogható tényező áll, mely összefüggést mutat a dopaminerg transzmissziót moduláló DRD4 VNTR polimorfizmussal.

Az itt bemutatott eredmények a szakirodalomban esőként igazolták a DRD4 VNTR és a feladat-független válaszügyesség szignifikáns összefüggését egészséges, fiatal felnőtt minta vizsgálata alapján.

További viselkedéses vizsgálatainkban kimutattuk, hogy a 7-es allélt hordozók többet hibáznak a Stroop feladatban, valamint dopaminerg és szerotonerg génvariánsok interakciójáról is beszámoltunk (Katonai, Szekely, és Sasvari-Szekely, 2011). Ezek a kezdeti eredmények fontosak voltak munkacsoportunk további kutatási irányainak kidolgozásához, valamint gazdagítják a Stroop teszt genetikai vonatkozásait tömörítő, rendkívül ellentmondásos szakirodalmát (Nánási, Katonai, Sasvári-Szekely, és Székely, 2012).

VII. A hosszú élettartam és a DRD4 VNTR

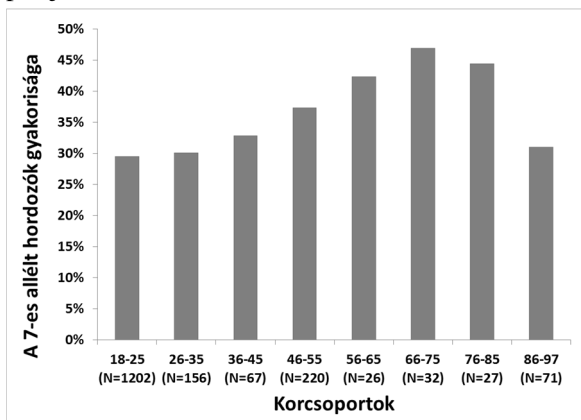
Az elmúlt két évtizedben munkacsoportunk biobankjában közel kétezer, 18-tól 97 éves, egészséges személy DRD4 VNTR adata gyűlt össze. Amikor Grady és munkacsoportja 2013-ban publikálta a 7-es allélról, hogy ez a DRD4 variáns összefüggést mutat a hosszú élettartammal (Grady és mtsai., 2013), hozzáfogtunk ennek teszteléséhez a saját mintánkon.

Grady és munkatársai a fiatal személyek és a 90 év feletti csoportjára jellemző 7-es allél gyakoriságot hasonlították össze eset-kontroll elrendezésben. A saját vizsgálatainkból származó 1801 fős, változatos életkorú minta azonban lehetővé tette az életkor kontinuumának részletesebb elemzését is (Szekely és mtsai., 2016). Az eredményeket az alábbi ábra szemlélteti, mely a 7-es allél folyamatos feldúsulását mutatja az életkor függvényében egészen 75 éves korig, az asszociáció elemzés eredménye szignifikáns ($p=0,007$). Érdekes kérdés, hogy a magyar mintánk legidősebb korcsoportjaiban miért van kevesebb 7-es allélt hordozó?

Sajnos a 7-es allél gyakoriságát ilyen részletes koreloszlásban még egyetlen tanulmányban sem publikálták, mely lehetővé tenné az adatok közvetlen összehasonlítását, és Gradyék tanulmányában sem vizsgáltak 45 és 90 éves életkor közötti személyeket.

Lehetséges, hogy ez sajátos mintázat a gének és a magyar mintára jellemző történelmi – politikai események interakciójára utal.

Elképzeltető, hogy a 7-es allél elsősorban „békeidőben” jelent szelekciós előnyt, így a ma 75 év feletti magyarok számára, akik átérték át a második világháborút, inkább hátrányt jelentett ez a génvariáns. A genetikai faktorok és a környezeti



tényezők kölcsönhatásának kiemelt fontosságára utalnak Grady és munkatársai génkiűtött egereken végzett vizsgálatai is, ahol azt találták, hogy DRD4 gén élet-hosszabbító hatása deprivált környezetben nem volt jellemző. Feltételezésük szerint a 7-es allél egereken és embereken tapasztalt életet hosszabbító hatása abban nyilvánul meg, hogy az allélt hordozók viselkedésüket hatékonyabban illesztki egy adott környezethez (Grady és mtsai., 2013).

Lehetséges egy másik magyarázat is arra, hogy miért alacsonyabb vizsgálatunkban a jelenleg 75 év feletti 7-es allél gyakorisága. Ha az 1956-os kivándorlás jellemzőbb volt a 7-es allélt hordozókra, mint azokra, akik nem hordozták ezt a génvariánst, akkor ez is oka lehet annak, hogy a jelenleg 75 év feletti, „ittthon maradt” korcsoportokban a vártnál kevesebb a 7-es allél hordozó. Ehhez a magyarázathoz jól illeszkedik az a korai tanulmány, mely egyes népcsoportok vándorló hajlamának genetikai hátterét kutatva 128 tesztelt allél közül kizárólag a DRD4 VNTR 7-es alléljával kapcsolatban mutatott ki asszociációt (Chen, Burton, Greenberger, és Dmitrieva, 1999). Az evolúciós szempontból fiatalnak tartott 7-es allél széleskörű elterjedését pozitív szelekciós mechanizmussal magyarázzák (Ding és mtsai., 2002).

A kivételesen hosszú életet tanulmányozó kutatások tanulsága az, hogy vannak olyan örökletes faktorok, melyek hosszabb életet valószínűsítene (Perls és Terry, 2003). A jelen munka és Grady és munkatársainak eredményei arra engednek következtetni, hogy a DRD4 VNTR 7-es allél is egy ilyen tényező, mely bizonyos környezeti feltételek mellett – feltehetően az adaptív viselkedés révén – nyilvánul meg.

Következtetések és kitekintés

Az itt bemutatott eredmények alapján egyes kandidáns gének szerepe jól detektálható az egyéni különbségek kialakításában, ráadásul a különböző endofenotípusok vizsgálatából kapott eredmények konzisztensnek tűnnek. A dopamin D4-es receptor 7-es variánsát hordozó fiatal felnőttekre például alacsonyabb impulzivitás jellemző, melyet más kérdőívvel és egy majdnem háromszoros elemszámú mintán felmérve reaktivitásnak is nevezhetünk. Szintén jellemző a 7-es allélt hordozókra, hogy gyakrabban élnek át áramlat élményt, ugyanakkor talán egy kicsit kevésbé „sietnek”, ha arra kérjük őket, hogy minél gyorsabban oldjanak meg relatíve könnyű és unalmas feladatokat.

Az ehhez kapcsolódó, jelenleg folyamatban lévő motivációs kutatásaink kezdeti eredményei azonban arra utalnak, hogy ez a genetikai különbség okozta információ feldolgozási sebesség deficit nyomtalanul eltűnik, ha a személyek a sikeres megoldásért jutalomra számíthatnak. A motivált helyzetben az

elektrodermális aktivitás biometriai mutatóit használva viszont továbbra is látunk e polimorfizmussal kapcsolatos genetikai asszociációt. Például a 7-est hordozók erőteljesebb érzelmi „kilengést” mutatnak a nagyobb ráfordítást igénylő, nehezebb feladatok megoldása során, különösen akkor, ha a teszt eredményének „tétje” van. Ezek a kidolgozás alatt álló vizsgálati rendszerek alkalmasak lehetnek a teljesítményorientált viselkedés genetikai alapjainak objektív mérésére. Fontos további feladat annak megtalálása, hogy pontosan mi az, ami közös a 7-es alléllal összefüggő vonások és a viselkedéses, valamint az életkoron alapuló endofenotípusokban. Talán azonosítható egy olyan biológiai működésmód, mely jól magyarázza a kevésbé impulzív, flow-élményekre fogékony, alaphelyzetben nem sietős, és hosszú életű egyének viselkedését és jellemvonásait.

Eredményeink alapján a DRD4 VNTR más vonásokkal (például visszahúzóds vagy hipnabilitás) nem mutatott asszociációt, mely arra utal, hogy egyes fenotípusos és genetikai profilok egymásnak jól megfeleltethetők. A visszahúzóds endofenotípusával kapcsolatban a GDNF gén egyes polimorfizmusait mindenképpen érdemes tovább vizsgálni klinikai és nem klinikai minták bevonásával. Munkacsoportunk eddigi eredményei alapján két GDNF polimorfizmus és a szorongás asszociációja az itt bemutatott egészséges populáción túl klinikai mintában is azonosítható (Kotyuk, Németh, és mtsai., 2013).

Mindezekon a konkrét feladatokon túl további vizsgálódásaim tervezett iránya a gén-környezet interakciók empirikus vizsgálata, mely jelenleg a pszichogenetika tudományterületének aktuális fókuszsa. Ez a megközelítés olyan, a szakirodalomban átütő eredményeket hozhat, mely hozzájárulhat a hiányzó örökletesség problémakörének megértéséhez (Maher, 2008).

Hivatkozott szakirodalom

- Bányai, É. I. (2008). A hipnózis szociál-pszichobiológiai modellje [The social-psychobiological model of hypnosis]. In É. I. Bányai és L. Benczúr (Szerk.), *A hipnózis és hipnoterápia alapjai [The basis of hypnosis and hypnotherapy]* (o. 379–445). Budapest: Eötvös Univesity Press.
- Barratt, E. S. (1965). Factor analysis of some psychometric measures of impulsiveness and anxiety. *Psychological Reports*, 16, 547–554.
<https://doi.org/10.2466/pr0.1965.16.2.547>
- Bauman, D. E., és Bul’, P. I. (1981). [Human inheritability of hypnotizability]. *Genetika*, 17(2), 352–356.
- Bellgrove, M. A., és Mattingley, J. B. (2008). Molecular genetics of attention. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1129, 200–212.
<https://doi.org/10.1196/annals.1417.013>

- Benjamin, J., Li, L., Patterson, C., Greenberg, B. D., Murphy, D. L., és Hamer, D. H. (1996). Population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures of Novelty Seeking. *Nat Genet*, 12(1), 81–84.
- Bevilacqua, L., és Goldman, D. (2013). Genetics of impulsive behaviour. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 368(1615), 20120380. <https://doi.org/10.1098/rstb.2012.0380>
- Bezdjian, S., Baker, L. A., és Tuvblad, C. (2011). Genetic and environmental influences on impulsivity: A meta-analysis of twin, family and adoption studies. *Clinical Psychology Review*, 31(7), 1209–1223. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2011.07.005>
- Bonvicini, C., Faraone, S. V., és Scassellati, C. (2016). Attention-deficit hyperactivity disorder in adults: A systematic review and meta-analysis of genetic, pharmacogenetic and biochemical studies. *Molecular Psychiatry*, 21(7), 872–884. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.74>
- Bowers, K. S. (1998). Waterloo-Stanford Group Scale of Hypnotic Susceptibility, Form C: manual and response booklet. *Int J Clin Exp Hypn*, 46(3), 250–68.
- Bryant, R. A., Hung, L., Dobson-Stone, C., és Schofield, P. R. (2013). The association between the oxytocin receptor gene (OXTR) and hypnotizability. *Psychoneuroendocrinology*, 38(10), 1979–1984. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.03.002>
- Chen, C., Burton, M., Greenberger, E., és Dmitrieva, J. (1999). Population Migration and the Variation of Dopamine D4 Receptor (DRD4) Allele Frequencies Around the Globe. *Evolution and Human Behavior*, 20(5), 309–324. [https://doi.org/10.1016/S1090-5138\(99\)00015-X](https://doi.org/10.1016/S1090-5138(99)00015-X)
- Cloninger, C. R. (1987). A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal. *Arch Gen Psychiatry*, 44(6), 573–88.
- Congdon, E., és Canli, T. (2008). A neurogenetic approach to impulsivity. *J Pers*, 76(6), 1447–84.
- Csikszentmihalyi, M. (1975). *Beyond boredom and anxiety*. San Francisco: Jossey-Bass Publishers.
- Csikszentmihalyi, M. (1991). *Flow: The psychology of optimal experience* (Nachdr.). New York: Harper [and] Row.
- d’Anglemont de Tassigny, X., Pascual, A., és López-Barneo, J. (2015). GDNF-based therapies, GDNF-producing interneurons, and trophic support of the dopaminergic nigrostriatal pathway. Implications for Parkinson’s disease. *Frontiers in Neuroanatomy*, 9, 10. <https://doi.org/10.3389/fnana.2015.00010>
- de Manzano, Ö., Cervenka, S., Jucaite, A., Hellenäs, O., Farde, L., és Ullén, F. (2013). Individual differences in the proneness to have flow experiences are linked to dopamine D2-receptor availability in the dorsal striatum. *NeuroImage*, 67, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.10.072>
- Ding, Y. C., Chi, H. C., Grady, D. L., Morishima, A., Kidd, J. R., Kidd, K. K., ... Moyzis, R. K. (2002). Evidence of positive selection acting at the human dopamine receptor D4 gene locus. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99(1), 309–14. <https://doi.org/10.1073/pnas.012464099>

- Ebstein, R. P., Novick, O., Umansky, R., Priel, B., Osher, Y., Blaine, D., ... Belmaker, R. H. (1996). Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of Novelty Seeking. *Nat Genet*, 12(1), 78–80. <https://doi.org/10.1038/ng0196-78>
- Evenden, J. L. (1999). Varieties of impulsivity. *Psychopharmacology*, 146(4), 348–361. <https://doi.org/10.1007/PL00005481>
- Fossella, J., és Casey, B. J. (2006). Genes, brain, and behavior: bridging disciplines. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 6(1), 1–8.
- Fossella, J., Sommer, T., Fan, J., Pfaff, D., és Posner, M. I. (2003). Synaptogenesis and heritable aspects of executive attention. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 9(3), 178–183. <https://doi.org/10.1002/mrdd.10078>
- Glahn, D. C., Knowles, E. E. M., McKay, D. R., Sprooten, E., Raventós, H., Blangero, J., ... 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 Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 165(2), 122–130. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32221>
- Gluskin, B. S., és Mickey, B. J. (2016). Genetic variation and dopamine D2 receptor availability: a systematic review and meta-analysis of human in vivo molecular imaging studies. *Translational Psychiatry*, 6(3), e747. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.22>
- Grady, D. L., Thanos, P. K., Corrada, M. M., Barnett, J. C., Ciobanu, V., Shustarovich, D., ... Moyzis, R. K. (2013). DRD4 genotype predicts longevity in mouse and human. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 33(1), 286–291. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3515-12.2013>
- Gray, J. A., és MacNaughton, N. (1982). *The neuropsychology of anxiety: an enquiry into the functions of the septo-hippocampal system*. Oxford: Oxford University Press.
- Gyurkovics, M., Kotyuk, E., Katonai, E. R., Horvath, E. Z., Vereczkei, A., és Szekely, A. (2016). Individual differences in flow proneness are linked to a dopamine D2 receptor gene variant. *Consciousness and Cognition*, 42, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2016.02.014>
- Hattersley, A. T., és McCarthy, M. I. (2005). What makes a good genetic association study? *The Lancet*, 366(9493), 1315–1323. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67531-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67531-9)
- Herskind, A. M., McGue, M., Holm, N. V., Sørensen, T. I., Harvald, B., és Vaupel, J. W. (1996). The heritability of human longevity: a population-based study of 2872 Danish twin pairs born 1870–1900. *Human Genetics*, 97(3), 319–323.
- Hirvonen, M., Laakso, A., Nägren, K., Rinne, J. O., Pohjalainen, T., és Hietala, J. (2004). C957T polymorphism of the dopamine D2 receptor (DRD2) gene affects striatal DRD2 availability in vivo. *Molecular Psychiatry*, 9(12), 1060–1061. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001561>

- Ibrahim-Verbaas, C. A., Bressler, J., Debette, S., Schuur, M., Smith, A. V., Bis, J. C., ... Mosley, T. H. (2016). GWAS for executive function and processing speed suggests involvement of the CADM2 gene. *Molecular Psychiatry*, 21(2), 189–197. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.37>
- Katonai, R. E., Szekely, A., és Sasvari-Szekely, M. (2011). Dopaminerg és szerotonerg génvariánsok hatása a kognitív teljesítményre. *Neuropsychopharmacologia Hungarica*, 13(2), 81–86.
- Kotyuk, E., Keszler, G., Nemeth, N., Ronai, Z., Sasvari-Szekely, M., és Szekely, A. (2013). Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor (GDNF) as a Novel Candidate Gene of Anxiety. *PLoS ONE*, 8(12), e80613. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080613>
- Kotyuk, E., Németh, N., Halmai, Z., Faludi, G., Sasvári-Székely, M., és Székely, A. (2013). A hangulati dimenziók és a glia-eredetű növekedési faktort kódoló gén polimorfizmusainak összefüggése depresszióval diagnosztizált mintán. *Neuropsychopharmacologia Hungarica*, 15(2), 63–72.
- Kotyuk, E., Sasvári-Szekely, M., és Székely, A. (2014). Neurokognitív endofenotípusok a pszichiátriai genetikában. *Neuropsychopharmacologia Hungarica*, 16(2), 85–90.
- Lichtenberg, P., Bachner-Melman, R., Gritsenko, I., és Ebstein, R. P. (2000). Exploratory association study between catechol-O-methyltransferase (COMT) high/low enzyme activity polymorphism and hypnotizability. *Am J Med Genet*, 96(6), 771–4.
- Luciano, M., Wright, M. J., Geffen, G. M., Geffen, L. B., Smith, G. A., és Martin, N. G. (2004). A genetic investigation of the covariation among inspection time, choice reaction time, and IQ subtest scores. *Behav Genet*, 34(1), 41–50.
- Maher, B. (2008). Personal genomes: The case of the missing heritability. *Nature*, 456(7218), 18–21. <https://doi.org/10.1038/456018a>
- Marvin Zuckerman. (2003). Biological Bases of Personality. In Theodore Millon, Melvin J. Lerner, és Irving B. Weiner (Szerk.), *Personality and Social Psychology*. John Wiley és Sons, Inc.
- Mattay, V. S., Goldberg, T. E., Fera, F., Hariri, A. R., Tessitore, A., Egan, M. F., ... Weinberger, D. R. (2003). Catechol O-methyltransferase val158-met genotype and individual variation in the brain response to amphetamine. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(10), 6186–91.
- McDonald, J. H. (2014). *The Handbook of Biological Statistics* (3rd kiad.). Baltimore, Maryland: Sparky House Publishing. Elérés forrás <http://udel.edu/~mcdonald/HandbookBioStat.pdf>
- Morgan, A. H. (1973). The heritability of hypnotic susceptibility in twins. *Journal of Abnormal Psychology*, 82(1), 55–61.
- Mosing, M. A., Magnusson, P. K. E., Pedersen, N. L., Nakamura, J., Madison, G., és Ullén, F. (2012). Heritability of proneness for psychological flow experiences. *Personality and Individual Differences*, 53(5), 699–704. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2012.05.035>

- Mulligan, R. C., Kristjansson, S. D., Reiersen, A. M., Parra, A. S., és Anokhin, A. P. (2014). Neural correlates of inhibitory control and functional genetic variation in the dopamine D4 receptor gene. *Neuropsychologia*, 62, 306–318. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.07.033>
- Munafo, M. R., Yalcin, B., Willis-Owen, S. A., és Flint, J. (2008). Association of the dopamine D4 receptor (DRD4) gene and approach-related personality traits: meta-analysis and new data. *Biol Psychiatry*, 63(2), 197–206. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.04.006>
- Murabito, J. M., Yuan, R., és Lunetta, K. L. (2012). The search for longevity and healthy aging genes: insights from epidemiological studies and samples of long-lived individuals. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 67(5), 470–479. <https://doi.org/10.1093/gerona/gls089>
- Muszbek, K., Szekely, A., Balogh, E. M., Molnar, M., Rohanszky, M., Ruzsa, A., ... Vadasz, P. (2006). Validation of the Hungarian translation of Hospital Anxiety and Depression Scale. *Qual Life Res*, 15(4), 761–6.
- Nánási, T., Katonai, E. R., Sasvári-Székely, M., és Székely, A. (2012). A Stroop teszt genetikai vonatkozásai. *Neuropsychopharmacologia Hungarica*, 14(4), 252–258.
- Perls, T., és Terry, D. (2003). Genetics of exceptional longevity. *Experimental Gerontology*, 38(7), 725–730.
- Plomin, R., és Deary, I. J. (2015). Genetics and intelligence differences: five special findings. *Molecular Psychiatry*, 20(1), 98–108. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.105>
- Posner, M. I., Rothbart, M. K., és Voelker, P. (2016). Developing brain networks of attention. *Current Opinion in Pediatrics*. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000413>
- Presciuttini, S., Gialluisi, A., Barbuti, S., Curcio, M., Scatena, F., Carli, G., és Santarcangelo, E. L. (2014). Hypnotizability and Catechol-O-Methyltransferase (COMT) polymorphisms in Italians. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 929. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00929>
- Raz, A. (2005). Attention and hypnosis: neural substrates and genetic associations of two converging processes. *Int J Clin Exp Hypn*, 53(3), 237–58.
- Rominger, C., Weiss, E. M., Nagl, S., Niederstätter, H., Parson, W., és Papousek, I. (2014). Carriers of the COMT Met/Met Allele Have Higher Degrees of Hypnotizability, Provided That They Have Good Attentional Control: A Case of Gene–Trait Interaction. *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis*, 62(4), 455–482. <https://doi.org/10.1080/00207144.2014.931177>
- Ronai, Z., Szekely, A., Nemoda, Z., Lakatos, K., Gervai, J., Staub, M., és Sasvári-Szekely, M. (2001). Association between Novelty Seeking and the -521 C/T polymorphism in the promoter region of the DRD4 gene. *Mol Psychiatry*, 6(1), 35–8.
- Safari, R., Tunca, Z., Ozerdem, A., Ceylan, D., Yazicioglu, C. E., és Sakizli, M. (2014). New alterations at potentially regulated regions of the Glial Derived Neurotrophic Factor gene in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 167, 244–250. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.06.002>

- Sarkozy, P., Marx, P., Millinghoffer, A., Varga, G., Szekely, A., Nemoda, Z., ... Antal, P. (2011). Bayesian data analytic knowledge bases for genetic association studies. *Proceedings for the Workshop on Probabilistic Problem Solving in BioMedicine*, 7/2, 55–67.
- Sasvári-Székely, M., Székely, A., Nemoda, Z., és Rónai, Z. (2003). A genetikai polimorfizmusok pszichológiai és pszichiátriai vonatkozásai. In P. C., G. B., és K. G. (Szerk.), *Kognitív Idegtudomány* (o. 669–685). Budapest: Osiris Kiadó.
- Szekely, A., Balota, D. A., Duchek, J. M., Nemoda, Z., Vereczkei, A., és Sasvari-Szekely, M. (2011). Genetic factors of reaction time performance: DRD4 7-repeat allele associated with slower responses. *Genes, Brain and Behavior*, 10(2), 129–136. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2010.00645.x>
- Szekely, A., Kotyuk, E., Bircher, J., Vereczkei, A., Balota, D. A., Sasvari-Szekely, M., és Ronai, Z. (2016). Association between Age and the 7 Repeat Allele of the Dopamine D4 Receptor Gene. *PloS One*, 11(12), e0167753. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167753>
- Szekely, A., Kovacs-Nagy, R., Banyai, E. I., Gosi-Greguss, A. C., Varga, K., Halmi, Z., ... Sasvari-Szekely, M. (2010). Association between hypnotizability and the catechol-O-methyltransferase (COMT) polymorphism. *Int J Clin Exp Hypn*, 58(3), 301–15. <https://doi.org/10.1080/00207141003760827>
- Szekely, A., Ronai, Z., Nemoda, Z., Kolmann, G., Gervai, J., és Sasvari-Szekely, M. (2004). Human personality dimensions of persistence and harm avoidance associated with DRD4 and 5-HTTLPR polymorphisms. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 126B(1), 106–10. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.20134>
- Szekely, A., Ronai, Z., és Sasvari-Szekely, M. (2005). A „kitartás” mint lehetséges endofenotípus a pszichogenetikában. *Neuropsychopharmacologia Hungarica*, 7(2), 55–60.
- Székely, A., Sasvári-Székely, M., és Pléh, C. (2004). A „hosszú allél” története: a dopamin d4-es receptor genetikai polimorfizmusának pszichológiai vonatkozásai. In C., Pléh, G., Kampis, és V., Csányi (Szerk.), *Az észleléstől a nyelvig: a X. MAKOG előadásai* (o. 273–291). Budapest: Gondolat.
- Tunbridge, E. M., Harrison, P. J., és Weinberger, D. R. (2006). Catechol-O-methyltransferase, cognition, and psychosis: Val158Met and beyond. *Biol Psychiatry*, 60(2), 141–51.
- Ullén, F., de Manzano, Ö., Almeida, R., Magnusson, P. K. E., Pedersen, N. L., Nakamura, J., ... Madison, G. (2012). Proneness for psychological flow in everyday life: Associations with personality and intelligence. *Personality and Individual Differences*, 52(2), 167–172. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2011.10.003>
- Varga, G., és Székely, A. (2012). A személyiség genetikai háttere. In T., Bereczkei és G., Hoffmann (Szerk.), *Gének, gondolkodás, személyiség: Bevezetés a humán viselkedésgenetikába* (o. 273–303). Budapest: Akadémiai Kiadó.

- Varga, G., Szekely, A., Antal, P., Sarkozy, P., Nemoda, Z., Demetrovics, Z., és Sasvari-Szekely, M. (2012). Additive effects of serotonergic and dopaminergic polymorphisms on trait impulsivity. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 159B(3), 281–288.
<https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32025>
- Varga, G., Szekely, A., és Sasvari-Szekely, M. (2011). Candidate gene studies of dopaminergic and serotonergic polymorphisms. *Neuropsychopharmacologia Hungarica*, 13(2), 93–101.
- Weitzenhoffer, A. M., és Hilgard, E. R. (1962). *Stanford Hypnotic Susceptibility Scale, Form C*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
- Yoshimura, T., Usui, H., Takahashi, N., Yoshimi, A., Saito, S., Aleksic, B., ... Ozaki, N. (2011). Association analysis of the GDNF gene with methamphetamine use disorder in a Japanese population. *Progress in Neuro-Psychopharmacology és Biological Psychiatry*, 35(5), 1268–1272.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.04.003>
- Zigmond, A. S., és Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*, 67(6), 361–70.

A disszertációban közvetlenül felhasznált saját közlemények

- Gyurkovics M, Kotyuk E, Katonai ER, Horvath EZ, Vereczkei A, Szekely A. (2016) Individual differences in flow proneness are linked to a dopamine D2 receptor gene variant. *Consciousness and Cognition*, 42, pp. 1-8. [IF: 2.182]
Link: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053810016300265>
- Kotyuk E, Keszler G, Nemeth N, Ronai Z, Sasvari-Szekely M, Szekely A. (2013) Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor (GDNF) as a Novel Candidate Gene of Anxiety. *PLoS ONE*, 8(12), Paper e80613. 8 p. [IF: 3.534]
Link: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24324616?dopt=Abstract>
- Kotyuk E, Sasvári-Székely M, Székely A. (2014) Neurokognitív endofenotípusok a pszichiátriai genetikában. *Neuropsychopharmacologia Hungarica*, 16(2), pp. 85-90.
Link: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24978051>
- Sasvári-Székely M, Székely A, Nemoda Z, Rónai Z. (2003) A genetikai polimorfizmusok pszichológiai és pszichiátriai vonatkozásai. In: Pléh C, Kovács G, Gulyás B (szerk.) *Kognitív idegtudomány*. 815 p. Budapest: Osiris Kiadó, 2003. pp. 669-685.
- Szekely A, Balota DA, Duchek JM, Nemoda Z, Vereczkei A, Sasvari-Szekely M. (2011) Genetic factors of reaction time performance: DRD4 7-repeat allele associated with slower responses. *Genes Brain and Behavior*, 10(2), pp. 129-136. [IF: 3.476]
Link: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20807239>
- Szekely A, Kotyuk E, Bircher J, Vereczkei A, Balota DA, Sasvari-Szekely M, Ronai Z. (2016) Association between age and the 7 repeat allele of the dopamine D4 receptor gene. *PLoS ONE*, 11(12), Paper e0167753. 10 p. [IF: 3.534]
Link: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27992450>
- Szekely A, Kovacs-Nagy R, Banyai EI, Gosi-Greguss AC, Varga K, Halmi Z, Ronai Z, Sasvari-Szekely M. (2010) Association Between Hypnotizability and the Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Polymorphism. *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis*, 58(3), pp. 301-315. [IF: 1.842]
Link: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20509070?dopt=Abstract>
- Székely A, Rónai Z, Sasvári-Székely M. (2005) A „kitartás” mint lehetséges endofenotípus a pszichogenetikában. *Neuropsychopharmacologia Hungarica*, 7(2), pp. 55-60.
Link: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16167455>
- Székely A, Sasvári-Székely M, Pléh Cs. (2004) A „hosszú állél” története: a dopamin d4-es receptor genetikai polimorfizmusának pszichológiai vonatkozásai. In Pléh Cs, Kampis Gy, Csányi V (szerk.): *Az észleléstől a nyelvig: a X. Makog előadásai*. Budapest, Gondolat, pp. 273-291.
Link: <http://crl.ucsd.edu/~aszekely/aszekely/publications/Szekely2004MAKOG.pdf>
- Varga G, Szekely A, Antal P, Sarkozy P, Nemoda Z, Demetrovics Z, Sasvari-Szekely M. (2012) Additive effects of serotonergic and dopaminergic polymorphisms on trait impulsivity. *American Journal of Medical Genetics part B - Neuropsychiatric Genetics*, 159 B(3), pp. 281-288. [IF: 3.231]
Link: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22259185?dopt=Abstract>

Köszönetnyilvánítás

Elsőként szeretném megköszönni Sasvári-Székely Mária segítségét, aki az itt bemutatott pszichogenetikai kutatások genetikai oldalát vezette és segítő partnerként kutatói munkám minden vonatkozásban mellettem állt. Köszönöm Bányai Évának, hogy a pszichológia tudományát még angol szakos egyetemista koromban megszerettette velem, majd később az élet számos területén segítségemre volt. Szeretnék köszönetet mondani Varga Katalinnak, aki a kutató-partnerként és tanszékvezetőként is messzemenően támogatta munkámat. Köszönöm Demetrovics Zsoltnak, hogy közös, izgalmas projekteken dolgozhattunk együtt, illetve hogy intézetigazgatóként és dékánként kifejezetten támogatta a Semmelweis Egyetemmel végzett kollaboratív munkámat, és mindenben segítette formálódó kutatócsoportomat. Külön köszönettel tartozom Vargha Andrásnak és néhai Elizabeth Batesnek, akik kutatói pályámon elindítottak.

Szeretném elismerésemet kifejezni lelkes csapatomnak, a „Pszichogenetikai Kutatócsoportnak” a temérdek munkáért és értékes eredményeikért, amikkel gazdagították azt a tudásbázist, melyre mindannyian építhettünk. E csapat tagjai: Halmai Zsuzsa, Varga Gábor és Kótyuk Eszter mára már végzett doktorok; Bircher Julianna, Kasos Krisztián és Katonai Enikő Rózsa doktoranduszok; Gyurkovics Máté, Gönye Bianka, Zimonyi Szabolcs, Bácsfalvi Sára, Marusza Szabolcs, Nagy-Sándor Nikoletta és Baranyay Máté tudományos diákkörösök, valamint további hallgatók.

A bemutatott munka – interdiszciplináris jellegénél fogva – számos kutatócsoport és laboratórium kollaborációjával jött létre. A közös munka csak fokozott odafigyeléssel és hatékony együttműködéssel valósulhatott meg. Mindezt köszönetemet szeretném kifejezni:

- a Semmelweis Egyetem Molekuláris Genetikai Laboratóriumának, elsősorban vezetőjének, Sasvári-Székely Máriának és valamennyi munkatársának, különösen Rónai Zsoltnak, Nemoda Zsófiának, Barta Csabának, Keszler Gergelynek, Vereckei Andreának, Keresztúri Évának, Kovács-Nagy Rékának, Szántai Eszternek, és Nánási Tibornak;
- az MTA Pszichológiai Intézetéből Gervai Juditnak, akinek buzdítására a temperamentum dimenziók genetikai hátterének kutatásába belefogtunk, és Lakatos Krisztínának;
- a St. Louis-i Washington University Cognitive Psychology laboratórium vezetőjének, David Balotának és csoportjának;
- az ELTE Pszichológiai Intézet számos munkatársának, elsősorban a Hipnózis Labor vezetőjének, Bányai Évának, továbbá Gösiné Greguss Anna Csilla és Varga Katalin hipnotizőröknek, valamint a megfigyelőknek; ezen felül Nagy Jánosnak, Rózsa Sándornak, és Urbán Róbertnek;
- a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Villamosmérnöki és Informatikai Karának Méréstechnikai és információs Rendszerek Tanszék munkatársainak, Antal Péternek és Sárközy Péternek a közös statisztikai munkáért;
- valamint a kollaboráló klinikusoknak: Dr. Faludi Gábornak (Semmelweis Egyetem Kútvölgyi Pszichiátriai Csoport) a sokrétű együttműködésért, és a lehetőségért, hogy a Biológiai Pszichiátria Doktori Iskolában témavezetőként és előadóként tevékenykedhetek;
- Dr. Somogyi Anikónak és Dr. Nagy Gézának (Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika) a cukorbetegség hangulati és kognitív vizsgálatában végzett munkáért.

Köszönöm a munkához kapcsolódó informatikai segítséget Kótyuk Gergelynek, aki a Genodata internetes adatbázist létrehozta, Tóth István Ferencnek, aki az első internetes kérdőíves felületünket megalkotta, illetve Veres Andrásnak, aki az új biometria mérés műszeres hátterét biztosította.

Végül, de nem utolsósorban köszönöm családomnak, hogy nem csupán megértő türelemmel támogatták a munkámat, hanem édesanyám kollaboráló munkatársként, informatikai területen kutató férjem és etológus édesapám pedig kritikus vitapartnerként kimondhatatlanul hasznos tanácsokkal láttak el.