

Válasz az opponensi véleményekre

Nagyon köszönöm mindhárom opponensemnek: Bárdos György, Raskó István és Vellai Tibor professzoroknak, hogy vállalták disszertációm bírálatát. Nagy öröömre szolgál, hogy dolgozatomat alapvetően értékes tudományos munkának tartják, és kérdéseikkel, kritikai megjegyzéseikkel, hozzásegítettek ahhoz, hogy munkámat új szempontok szerint gondoljam tovább. A Doktori Tanács ajánlását követve kérdéseikre (az ismétléseket kerülendő) összevontan válaszolok.

Elsőként az értekezésben bemutatott kutatással kapcsolatos általános megjegyzéseket veszem sorra:

Mindhárom bírálóm megjegyzi, hogy a disszertációban szereplő **új endofenotípusok kidolgozása e munka legfőbb értéke** és elismeréssel szól a disszertációban bemutatott interdiszciplináris munkáról. Köszönöm Raskó István méltatását a tudományos teljesítményemmel kapcsolatban. Hozzáteszem, hogy bírálatában szereplő scientiometriai mutatóim némi pontosítást igényelnek: 63 tudományos közleményemből 59 tudományos folyóirat-cikk, 3 könyvrészlet. Közleményeim független idézőinek száma: 1633. Hirsch-indexem 26.

Bárdos György elismerő szavaira reflektálva a "sokféle és jó közegben megjelentetett publikációkkal kapcsolatban" ezúton is szeretném megköszönni interdiszciplináris kutatócsoportunk minden tagjának a sok-sok évnyi közös és eredményes munkát.

Ahogy bírálóim is megjegyezték, az elmúlt 15 év „tudományos terméséből” csupán tíz publikációt szemezgetve írtam meg doktori disszertációm, mivel ezek azok a publikációk, melyeket interdiszciplináris és meglehetősen népes kutatócsoportunkban én vezettem. Vellai Tibor kifejezetten hiányolja az egyik első, magas impakt faktorú publikációnk bevonását (Ronai és mtsai., 2001). Megjegyzem, hogy ez a részét a dolgozatnak lázas munkával megírtam, azonban végül is fájó szívvel kihagytam, mivel kiderült, hogy a korai publikációk munkacsoportunk egy korábbi nagydoktorijában - (ugyan csupán a munka módszertani aspektusát kiemelve), de szerepelt.

Egyetértek Bárdos György (1. számú) megjegyzésével, miszerint a pszichogenetikai endofenotípusokat bemutató irodalom **fogalom-használata rendkívül eklektikus**. Egyetértek bírálóm azon megjegyzésével is, mely szerint a még bizonytalan endofenotípusok legmarkánsabb példái a kognitív képességek területén találhatók, melyet disszertációm "Minek nevezzek" című fejezetében részletesen tárgyalok. Itt jelenik meg az "általános gének elmélete", melyet bírálóm e fogalmi bizonytalanság jellemző példaként említ.

Raskó István általános jellegű megjegyzéseiből idéznék: **e disszertáció kutatási területe**, „a pszichológiai jellegzetességekhez köthető genotípusok meghatározása viszonylag **új keletű** próbálkozás, az ilyen típusú vizsgálatok mintegy tíz-tizenöt éve kezdődtek, ezért a vizsgálati eredmények nemzetközi összehasonlításokban gyakran **ellentmondásosak**”. Disszertációm tudományterülete tehát (fiatal révén) számos módszertani és szakmai nehézséggel küzd. A pszichogenetikai asszociáció eredmények replikálhatóságát leginkább az a tény befolyásolja, hogy rendkívül kis génhatásokat igyekszünk azonosítani. Továbbá jelenleg még nem tudjuk felmérni egy adott vizsgálatban az összes lehetséges (genetikai és környezeti) faktor önálló és egymással összefüggő szerepét. Raskó István megjegyzéséhez kapcsolódva ide kívánczik, hogy az asszociációk prediktív értékét a statisztikailag megmagyarázott variancia-hányad adja meg. Sajnos, a legtöbb elemzésnél ez a szám többnyire csupán 2-3 százalék.

A pszichogenetikai asszociáció vizsgálatokat ahhoz tudnám hasonlítani, hogy valaki egy tűt keres a szénakazalban emlékezve arra, hogy hol elejtette el. Az is igaz, hogy ezzel a módszerrel problémás új genetikai variánsokat feltárni, ahogy ezt Raskó István is megjegyezte bírálatában. A teljes genom

analízis inkább alkalmas egy adott fenotípussal asszociáló, új génvariánsok azonosítására. Azonban ez a módszer semmilyen apriori hipotézist nem alkalmaz a vizsgálandó polimorfizmusok funkcionális szerepére vonatkozóan, és a többszörös tesztelésre való korrekció miatt rendkívül alacsony az elfogadható szignifikancia szintje. Véleményem szerint, ez egy kicsit olyan, mintha a tűt a szénakazalban bekötött szemmel keresnénk, és csak az számítana találatnak, ha véletlenül jól megszúrjuk az ujjunkat. Véleményem szerint egyik módszer sem ideális ahhoz, hogy feltárjuk az emberi jellegzetességek bonyolult összefüggérendszerének genetikai hátterét. E tudományterületen nyilvánvaló a paradigmaváltás szükségessége.

Ehhez kapcsolódva szeretném megköszönni Raskó István felvetését a „**deep phenotyping**” témakörben, mely eljárásban „a klinikai, neurofizikai, neuroanatómiai fenotípusokat magában foglaló meghatározásokat végeznek nagyszámú egyén bevonásával”. Bírálom azt kérdezi, hogy „**van-e lehetőség a pszichológiában is hasonló módszer alkalmazására**”.

Disszertációmban a temperamentum és hangulati jellemzők nagy mintaelemszámú kérdőíves vizsgálatának integrált pszichogenetikai elemzésével már ebbe az irányba tapogatóztam. Ezt az utat folytatva, az elmúlt években **a kérdőíves mutatóktól az objektív mérések felé haladtam**. A közelmúltban több mint 500 egészséges személynél vettünk fel az arousal működést jellemző, pszichofiziológiai paramétereket az önbeszámolók mellett. Ezen elővizsgálatok alapján úgy gondolom, hogy például az elektrodermális aktivitás objektív mutatója lehet annak az új endofenotípusnak, amit a disszertációmban „reaktivitás”-nak kereszteltem. Azt gondolom tehát, hogy ez a fajta multi-dimenzionális fenotípusos megközelítés kifejezetten gyümölcsöző lehet a pszichológiai és pszichogenetikai kutatásokban.

Raskó István a **hálózati medicina fogalom** mentén azt is megkérdezi, hogy „**lenne-e lehetőség arra, hogy az endofenotípusokat és a hozzájuk köthető genotípusokat egy funkcionálisan interakciós hálózatban ábrázolja, melyek szélső végpontjain a pszichiátriai rendellenességek szerepelnének**”.

A magyar hálózatkutatók „nagyjai”: Barabási Albert-László és Lovász László vezetésével végzett legújabb interdiszciplináris kutatások egyértelműen paradigma-váltást ígérnek. Ez a fajta megközelítés rendkívül fontos minden olyan területen, ahol kellően nagy mintaszámú adatból lehet összefüggéseket keresni, és a pszichológia egyértelműen ilyen. Azonban ilyen kiértékelő rendszereket használva, véleményem szerint végleg szakítanunk kell a kérdőíves módszerekkel. Előtérbe fognak kerülni az objektív, viselkedési mérések, mint amilyen például a disszertációmban vizsgált válaszütem. De ennél bonyolultabb, és tudatosan még kevésbé befolyásolható változók is fontosak lehetnek, mint amilyenek például egy viselkedési választ kísérő pszichofiziológiai történések. Mindenképpen fontos lesz ezen adatok valós időben történő felmérése, hiszen a változás (például egy stressz válasz „lecsengése”) hasznosabb adathalmaz lehet, mint az egyént egyetlen átlagos számértékkel jellemzett skálaérték.

Bírálom javaslatát az endofenotípusok és a hozzájuk kapcsolható genotípusok interakciós hálójáról alapvetően lehetségesnek tartom, azonban az elképzelést úgy módosítanám, hogy szélső végpontokként ne a hagyományos értelemben vett pszichiátriai rendellenesség-kategóriákat várjuk el, melyek mentén klaszterekbe rendeződnek a megfigyelt elemzési egységek (pl. bírálom javaslata alapján az endo és genotípusok). Már igen korai szerzők (talán legkorábban Gottesman és Gould, 2003) felvetik, hogy a pszichiátriai rendellenességek kategória-alapú diagnózisa nem egyértelmű, és a genetikai tényezők jellemzően nem ezekhez a betegség-kategóriákhoz kapcsolódnak. Sokkal inkább el tudom képzelni a hálózat végpontjain a manapság igen divatos „működésmódokat”, mint amilyen például a Munafo és munkatársai (2008) által javasolt „*megközelítő viselkedés*”, vagy az jelen disszertáció eredményei alapján endofenotípusként definiált „reaktivitás” vagy „visszahúzóadás”. Bírálom egy másik kérdéséhez kapcsolódva, ebben a modellben az egészséges/beteg klaszterek a (függetlenül definiált) endofenotípus küszöbértékek mentén formálódhatnak.

Fontos, és általános jellegű problémát feszeget *Vellai Tibor* három kérdésben is megfogalmazott (1., 2., és 7. sz.) feltevése, mely szerint, **ha az egyik dopaminerg illetve szerotonerg polimorfizmussal kapunk asszociációt egy adott endofenotípusra, akkor a többi dopaminerg vagy szerotonerg polimorfizmusnak miért nincs hasonló hatása?**

Válaszomhoz először összefoglalnám jelenlegi, meglehetősen hiányos ismereteinket a dolgozatban tárgyalt polimorfizmusok molekuláris hatásairól:

A DRD4 VNTR esetében egy exon polimorfizmusról van szó, mely megnyilvánul a fehérje megváltozott szerkezetében is, ezért valószínűsíthető, hogy az egyes fehérjeváltozatok működése eltérő. Ennek kísérleti bizonyítékai azonban nem egyértelműek (Asghari és mtsai., 1995).

Ugyan a vizsgált COMT is exon polimorfizmus, de itt a funkcionális hatás már összetettebbnek tűnik ahogy erre Raskó István bírálóm is felhívta a figyelmet. Lehetséges ugyanis, hogy ez a polimorfizmus valójában a gén metilációját befolyásolja (van der Knaap és mtsai., 2014).

A DRD2 957 CT szintén exon polimorfizmus, de nem okoz aminosavcserét (Pro319Pro), molekuláris hatásmechanizmusa jelenleg nem ismert.

A sokat vizsgált DRD2 Taq A polimorfizmusról kiderült, hogy valójában nem is a DRD2 gén, hanem az ANKK gén része, bár ez még nem zárja ki a DRD2 funkcióra való hatást (Gluskin és mtsai., 2016).

A szerotonerg kandidáns génpolimorfizmusok közül a dolgozatban szerepel a HTR1A –1019 CG SNP-je, mely a promoter régióban található, és feltehetően befolyásolja a génexpresszió mértékét (Donaldson, 2016). A HTR1B 1997 AG variánsait csupán újabban vizsgálják, mivel kimutatták, hogy ez az SNP feltehetően egy mikroRNS kötőhely polimorfizmus, mely a transzlációt szabályozhatja (Jensen, és mtsai., 2009). A legtöbbet vizsgált szerotonerg polimorfizmus az 5-HTTLPR, mely a szerotonin promoterben található, és feltehetően szabályozza a gén expresszióját (Heils és mtsai., 1996).

Ezek a polimorfizmusok a dopaminerg és a szerotonerg rendszer leggyakrabban vizsgált polimorfizmusai közé tartoznak. Meg kell jegyezni azonban, hogy ezekben a kandidáns génekben sokkal több SNP található, köztük lehetnek olyan, funkcionálisan szignifikáns variációk is, melyeket ezidáig nem vizsgáltak. Az ismeretek ilyen jellegű kiterjesztését mi is dolgozunk. Példaként felsorolnék néhány olyan vizsgálatunkat, ami nem szerepel a dolgozatban: A DRD4 génben számos SNP-t tanulmányoztuk alacsony denzitású SNP-chippel, de egyik esetben sem találtunk asszociációt a vizsgált fenotípusokkal (nem közölt adatok). Ugyanakkor új polimorfizmust írtunk le a DRD4 promoter régiójában (Ronai és mtsai., 2004), új mikroRNS kötőhely polimorfizmusokat azonosítottunk egyes kandidáns génekben (Kovacs-Nagy és mtsai., 2013), és valószínűsítettük, hogy ezek a polimorfizmusok inkább felelősek azokért az asszociációkért, melyeket a szakirodalomban az adott kandidáns génekről leírtak (Németh és mtsai., 2013).

A fenti adatokból jól látható, hogy a dopaminerg és a szerotonerg rendszer vizsgált polimorfizmusai egyrészt nem teljesen ismertek, másrészt igen változatos molekuláris szinteken hathatnak. Ezen felül az egyes dopaminerg illetve szerotonerg receptorok, transzporterek és bontó enzimek (COMT) agyi eloszlása korántsem egyenletes, így a pszichológiai fenotípusokra vonatkozó hatásuk lényegesen eltérő lehet. Épp ezért nem ismert olyan szakirodalmi adat, mely egy adott endofenotípus vonatkozásában valamennyi dopaminerg vagy szerotonerg kandidáns génre pozitív asszociációt mutatna ki. A pszichogenetikai kutatások hagyományos módszereivel általában maximum 2-3 kandidáns gén interaktív hatásának kimutatására van lehetőség. Elméletileg sem várható el, hogy valamennyi vizsgált dopaminerg polimorfizmus asszociációt mutasson egy fenotípussal, mivel ezek a polimorfizmusok különböző molekuláris szinteken hatnak és fehérje termékeik agyi lokalizációja is igen változatos.

A kép ezen komplexitása talán magyarázatul szolgál arra is, hogy miért nem kíséreltem meg a dolgozatban „**a genetikai asszociációk és az endofenotípusok lehetséges funkcionális összefüggéseit analizálni**”, amit *Raskó István* bírálóm hiányolt. Meg kell jegyeznem, hogy a személyiség

pszichogenetikai szakirodalmában sztár-allélnak mondható DRD VNTR 7-es: „the magnificent seven” megannyi endofenotípus asszociációját igen, de molekuláris funkcióit egyáltalán nem ismerjük (Pappa és mtsai, 2015).

Alább az értekezéssel kapcsolatos **formai észrevételekre** térek ki:

Bárdos György hiányolja, hogy a dolgozat kísérleti részének elején (vagy a diszkusszióban) nincs egy **áttekintés a kutatásaimban vizsgált génvariációkról** (csupán a DRD4 génnel kapcsolatban talált ilyet). Bírálónak igaza van, valóban hasznos lett volna az adott kutatásban szereplő génekről egy rövid táblázatot bemutatni a vizsgálatok bemutatásánál. Én ezt a disszertáció írásánál fölöslegesnek tartottam, mivel a bevezető 2.3.3 fejezetében (28-37. oldal) részletesen ismertettem a disszertációban szereplő génváltozatokat. Az ezt követő fejezetben (2.4.3: 46-55. oldal) e disszertációban releváns pszichogenetikai asszociációkat ismertettem e génvariánsokkal kapcsolatban. A dolgozatot záró 5. fejezetben (Következtetések és Kitekintés című) fejezetben azért szerepel csupán a DRD4 VNTR-el kapcsolatos összefoglaló, de más géneké nem, mert a többi génnel végzett munkám (ahogy a bíráló is kiemelte) kevésbé részletes, mint a „csudálatos 7-es allél” kapcsolatos kutatásaim. Ez utóbbiban saját eredményekre épülve, újabb hipotéziseket megfogalmazva jutok el e gén adaptációs mechanizmusokkal kapcsolatos konklúziójához.

Ide kívánczik Raskó István és Vellai Tibor egybehangzó véleménye arról, hogy az eredmények 5 nagyobb részletét közvetlenül követő **diszkusszió helye egy különálló fejezetben** lett volna. A disszertáció írásakor úgy gondoltam, hogy ezek után a majdnem tíz oldalas eredmény részek után kívánczik az általános értelmezés. A bírálatokban felvetett javaslatok nyomán megfontolandó, hogy például az új endofenotípusként meghatározott „reaktivitással” kapcsolatban szülessen egy átfogó szakirodalmi összegzés és az ezt alátámasztó empirikus elemzést bemutató közlemény (részben a meglévő kiterjedt adatokra támaszkodva, részben pedig új, objektív adatokat feldolgozva).

A **disszertációban szereplő táblázatokkal** kapcsolatban Raskó István megjegyzi, hogy a „vizsgálat polimorfizmusok alléljainak populáció-specifikus előfordulási gyakoriságát” elég lett volna egyetlen táblázatban megadni. Köszönöm ezt a rövidítést célzó javaslatot. Sajnos azonban a résztvevő személyek köre az egyes vizsgálatokban eltérő volt (pl. pszichológus hallgatók / rendőrtisztai főiskolások), ill. kor alapján sem voltak azonosak (fiatalok / idősök), az eredmények megbízhatósága szempontjából fontosnak tartottam minden esetben az adott eredményekhez tartozó allélgyakoriság értékeket bemutatni. A bírálónak abban igaza van, hogy ezek az értékek a vizsgálatok zömében nem térnek el egymástól, de ez a "nem" eredmény szerintem fontos. Dolgozatom egyik legérdekesebb eredménye, a 7-es allél gyakoriságában bekövetkező változás a korrall, éppen ezekből a részeredményekből született.

Bárdos György (3. sz. megjegyzése) szerint az olvasó feje belesajdul a sok fenotípusos változóba, sok a rövidítés, de ugyanakkor a genetikai variációk végig ugyanazok. Ezért bírálóm úgy érzi, "**sok a dolgozatban a redundancia**". Valóban, a disszertációmban bemutatott önbeszámolókon alapuló endofenotípusok részben átfedő konstruktumokat mérnek, ezzel teljes mértékben egyetértek. Ezek bemutatása ugyanakkor fontos, hiszen megalapozza azokat az új, összevont endofenotípusokat (pl. reaktivitás), melyeket e kérdőíves adatok integrált elemzésével létrehoztam.

Köszönöm Bárdos György javaslatát (5. sz. megjegyzés) arra vonatkozóan, hogy az egészséges és a depressziós betegek "depresszió" változóját a "**depresszió**" és a "**depresszív állapot**" fogalmak mentén különböztessük meg. A disszertációban hangsúlyoztam, hogy "A szorongás és a depresszió hangulati dimenziók szakirodalma esősorban klinikai jellegű, melynek részletes bemutatása túlmutat e

disszertáció keretein." A disszertációban munkacsoportunk azon eredményeire szorítkoztam, melyek egészséges személyekre vonatkoznak, és a dopaminerg neuronok fejlődését szabályozó GDNF és a "szorongás" hangulati dimenzió, vagyis "szorongásos állapot" összefüggésére mutattak rá egy 708 fős, egészséges, magyar, fiatal felnőtt minta alapján. Ezt az összefüggést a szakirodalomban elsőként publikáltunk 2013-ban (Kotyuk, Keszler, és mtsai., 2013). Ráadásul ezeket az eredményeket egy független, bipoláris depresszióval diagnosztizált mintán is sikerült replikálnunk (Kotyuk, Németh, és mtsai., 2013). Az, hogy a dopaminerg neuronok fejlődéséért felelős trofikus faktor, a GDNF génjének polimorfizmusai összefüggést a "szorongás", illetve "szorongásos állapot" dimenziókkal, arra utal, hogy a szerotonerg rendszer mellett (mely a vonatkozó szakirodalom alapján a hangulati dimenziók genetikai faktorainak elsőleges kandidánsa), a dopaminerg rendszer is szerepet játszik a szorongás kialakulásában.

Mélyen egyetértek Bárdos György felvetésével (6. sz. megjegyzés), mely szerint a "**viselkedés**" és "**magatartás**" fontos nyelvi megkülönböztető erővel bír. Én is azt gondolom, hogy a "viselkedés" kifejezés takarja e disszertációban tárgyalt, alapvetően genetikailag meghatározott fenotípusos jellemzőket (a dolgozatban ez a kifejezés 85-ször szerepel). A dolgozatban csupán 3 helyen jelenik meg a "magatartás" szó (Karlen Lyen Ruth amerikai kutatóval közösen végzett ön és másokat veszélyeztető magatartásformák genetikai háttértényezőivel kapcsolatos kutatásaink kapcsán). A magatartás kifejezés valóban összetettebb fogalmat takar, mely inkább "enged" a környezet számlájára írható egyéni különbségeknek. Ezeknek az interakcióknak a feltárása e témakör legizgalmasabb feladata (a gén-környezet interakciók csodálatos világa).

Bírálóim néhány konkrét **formai hibát** is említene:

- Bárdos Györgynek teljesen igaza van abban (7. sz. megjegyzés), hogy az 5-HT az „5-hidroxi triptamin” és nem az „5-hidroxi-triptofán rövidítése, illetve abban, hogy a 2. táblázat magyarázó szövegébe hibásan került be az 5HTR2B gén.
- Bárdos György a rövidítésekkel kapcsolatos (9. sz.) megjegyzése helyénvaló: kifejezetten zavaró, hogy a dolgozatban a „BIS” rövidítést (helytelenül) két dologra használtam egyszerre. Egyrészt a 48. oldal 2. bekezdésében a „Behavior Inhibition System” rövidítéseként, majd a teljes műben összesen 38-szor a „Barratt Impulzivitás Skála” rövidítéseként is. Mentségemre szolgáljon, hogy ezt a hibát a vonatkozó szakirodalomban is rendre megteszik (pl. Aluja és Blanch, 2011), és senkinek "fel sem tűnik", pedig valóban teljesen inkonzisztens. És még szerencse, hogy nincs BIS nevű gén is a disszertációmban. Amúgy létezik ilyen gén (másnéven BAG3), sőt BIS-génkiütött egér is, (Youn és mtsai., 2011). A BIS gén terméke kölcsönhatásban van a molekuláris dajkafehérjével, így fontos szerepe van a sejt szintű stressz válaszban és az adaptációs folyamatokban. Ennek alapján a BIS gén polimorfizmusait is érdemes lenne nagyító alá venni.
- Raskó István jelzi, hogy az 50. oldalon kimaradt a manchesteri és magyar személyek impulzivitási vizsgálatait összegző tanulmány hivatkozása. Sajnálom, hogy pont e kiváló magyar szerzők által publikált tanulmány referenciáját mulasztottam el megadni, mely: Pap és mtsai. (2012).
- Köszönöm Bárdos György helyreigazítását (2. sz. megjegyzés): valóban "elírtam" a 94.-oldalon található szövegben a kisebb/nagyobb relációt. A vonatkozó cikk nyers adatai (a cikk szövegével és táblázatával egyezően) azt mutatják, hogy a megfigyelői hipnázabilitás pontszámok átlagosan magasabbak, mint a szubjektív, a személy által "megélt" élményen alapuló átlagos hipnázabilitás pontszám. Szintén köszönöm a helyreigazítást a (helyesen) szkizofrénia vs. skizofrénia szavak vonatkozásában (8. sz. megjegyzés).

- *Raskó István* bírálómna igaza van: a 116 oldalon szereplő mondatban valóban logikai hiba van, hiszen nem azért találjuk meg az asszociációt, mert keressük, hanem mert "van". Ebben a részben (helytelen szóhasználattal ugyan), de azt szerettem volna hangsúlyozni, hogy az nem meglepő, hogy a DRD4-VNTR asszociál az impulzivitás vonással, mivel ezt korábban mások is leírták (Ebstein és mtsai., 1996). Ugyanakkor újabban cáfolták (lásd Munafo és mtsai., 2008). Ami itt meglepő, az az összefüggés iránya, mely ellentétes a korábbi asszociáció eredményekkel.

Alább azokra a **konkrét kérdésekre** válaszolok, melyek nem szerepeltek az elsőként megválaszolt általános részben, elsőként az **IRODALMI BEVEZETŐT** érintő kérdésekre koncentrálv

Köszönöm *Raskó Istvánnak*, hogy felhívta a figyelmemet arra, hogy az irodalmi bevezetőben, a „Kandidáns gén és teljes genomi asszociáció vizsgálata” c. fejezetben nem említettem meg a **kópiaszám variációk meghatározására használatos arrayCGH**t. Mentségemre szolgáljon, hogy disszertációmra nem voltam bele olyan vizsgálatokat, melyek kópiaszám variációval foglalkoznak. Interdiszciplináris kutatócsoportunk érintőlegesen foglalkozott kópiaszám variációkkal pszichiátriai betegek mintájában, igaz nem arrayCGH-t használva (Ronai és mtsai, 2014). Vizsgálatainkban a GSK3B gén 9. exonjának szignifikáns amplifikációját mutattuk ki bipoláris depresszióban szenvedő betegeknél eset-kontroll vizsgálatban ($p=0.00001$, esélyhányados: 8.1), ami még kifejezettebb volt nők esetében (esélyhányados: 9.7). Amint a fenti eredményekből is látható, a kópiaszám variációkat elsősorban pszichiátriai és neurológiai rendellenességeknél vizsgálják, bár szép számmal fordul elő ez a polimorfizmus az egészséges populációban is (Check, 2005). Épp ezért érdekes és új eredményeket adhatna a kópiaszám variabilitás és a pszichológiai endofenotípusok összefüggésének vizsgálata, köszönöm az ötletet!

Raskó István hiányolja az **epigenetikai történések** megemlítését is. Ez teljesen jogos, mert az epigenetikai hatások vizsgálata az utóbbi években robbanásszerűen tört be a pszichogenetikai szakirodalomba, beleértve a DRD4 gén promoterének variábilis metilációjának vizsgálatát. Genetikai partnerlaboratóriumunk már el is kezdte bizonyos promóterek metilációs variabilitásának és a környezeti tényezőkkel való összefüggésének analízisét állatmodelleken (Cimarelli és mtsai., 2017). A humán pszichogenetika területén történő epigenetikai vizsgálatoknak azonban van egy súlyos problémája: az epigenetikai történések, mint például a metilációs mintázat, szövetspecifikus, így ezt a humán agy egyes területein kellene mérni. Természetesen adhat némi információt a szájnyalakártya sejtek vagy a vér limfociták DNS-ének metilációs vizsgálata is, amit a szakirodalomban széles körben felhasználnak ezen a területen. Ezek az eredmények azonban inkább marker vizsgálatok, a szájnyalakártya vagy a vérminta epigenetikai vizsgálataiból az agyműködésre levonható következtetések legalábbis kétségesek.

Most rátérek a **MÓDSZEREKHEZ** kapcsolódó kérdésekre, felvetésekre:

Vellai Tibor a kutatómunka érdekes aspektusaként említi, hogy **a genetikai vizsgálatokat viszont teljes egészében genetikusok végezték el, mely véleménye szerint nagy bizonytalanságot eredményezhet a főbb konklúziók megállapítása során** egy ilyen alapvetően pszichogenetikai jellegű munka esetében.

Ez bizonyára így van. Ugyanakkor úgy érzem, hogy az interdiszciplináris munka egyértelműen pozitív hozománya az, hogy az ember a "másik" tudományterülethez is szükségszerű, hogy ért. Ha bizonytalan, szerencsére van kitől kérdezni, és a közös munka egyik legfontosabb eleme, hogy megértünk és "bensővé teszünk" számunka alapvetően idegen, de a téma megértéséhez elengedhetetlen fogalmakat a "másik" tudományterületről. Közben folyamatosan formálódik egy közös nyelv, és persze a közös vélemény is. Mivel

az eredményeket több szemüvegen át nézzük, és közösen értelmezzük, csökken az esélye annak, hogy alapvetően hibás következtetéseket vonnánk le.

Vellai Tibor (2. sz. kritikai megjegyzés) jogosan hiányolja disszertációból **a molekuláris vizsgálatokkal kapcsolatos részletek** bemutatását, mivel a módszerek részben erről csupán az alábbi szövegrész szerepel: „A genotipizálásból eredő hibák elkerüléséhez a Semmelweis Egyetemen dolgozó kollégáink is hozzájárultak megfelelő genotipizálási eljárások kidolgozásával (Ronai és mtsai., 2000, 2004). Szokás továbbá két, alternatív módszerrel meghatározni a genotípust, melyet a Molekuláris Genetikai Laboratórium rutinszerűen alkalmaz, különösen az új módszerek bevezetésénél.”

Sajnálom, hogy nem írtam részletesen a módszerek fejezetben magukról a molekuláris genetikai eljárásokról, melyet most röviden pótolnék: A hosszúságpolimorfizmusok meghatározása (DRD4 VNTR, 5-HTTLPR) optimalizált PCR amplifikáció után a termékek relatív méret meghatározásával történt agaróz vagy kapilláris gélelektroforézis segítségével. Az SNP-k meghatározása vagy PCR-RFLP-vel, vagy valós idejű (real time) PCR-el, TaqMan próbák felhasználásával történt. A PCR-RFLP minden esetben egy kontrol restikciós fragmentet is magába foglalt az allél specifikus vágási hely mellett, amellyel ellenőrizni lehetett a restrikciós hasítás t eredményességét. Ha molekuláris genetikai munkatársaink nem találtak megfelelő restrikciós enzimet az SNP kimutatására, akkor allél specifikus amplifikációt alkalmaztak. Az újonnan bevezetett TaqMan méréseket a genetikai laboratórium az első 96 minta kettős genotipizálásával ellenőrizte, ahol a kontroll mérés általában PCR-RFLP volt. Az alacsony denzitású mikroarray, vagy „nyitott chip” szintén a TaqMan próbák használatán alapul, itt a nagymennyiségű adat (960 DNS minta 32 vagy 64 SNP-jének) kiértékeléséhez genetikus és informatikus kollégáink segítségével együtt fejlesztettünk ki egy olyan módszert, mely a kiértékelésnél optimalizál a Hardy-Weinberg egyensúly feltételezhető meglétére, illetve jelzi annak hiányát. Ezenél az „SNP-chip”-eknél is részletes minőség-ellenőrzés történt: egyrészt a minták 2 %-át duplikálva vitték fel, illetve 1 vagy 2 SNP eredményeit PCR-RFLP-vel ellenőrizték.

Mentségemre szolgáljon, hogy a dolgozatomban minden vizsgálatnál szerepelnek a genotipizálás megbízhatóságának statisztikai mutatói (pl. a Hardy-Weinberg egyensúly megléte). Disszertációmban szintén bemutattam az SNP szelekció kritériumait, továbbá az azonos génben mért SNP-k kapcsoltsági csoportjainak vizsgálatát és haplotípus analízisét.

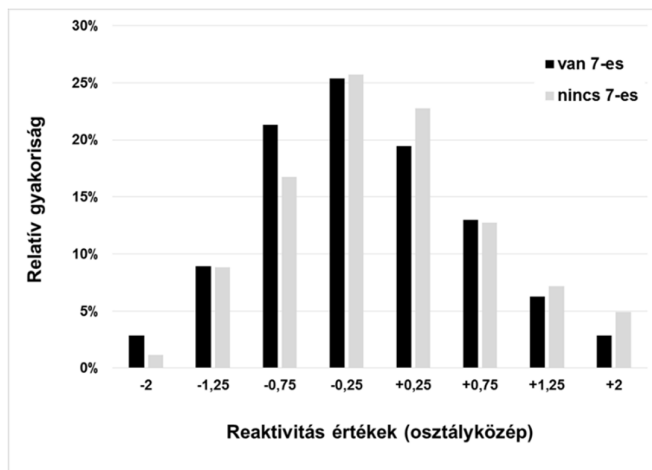
A Semmelweis Egyetem Molekuláris Genetikai Laboratóriumával közel 20 éve folyó kollaborációnk rendkívül szoros kapcsolaton alapul, beleértve a rendszeres munkamegbeszéléseket, vitákat és cikkvitákat. Szoros együttműködésünket igazolják a közösen elnyert hazai és külföldi pályázati támogatások is.

Az **EREDMÉNYEK** kapcsolatban bírálóim észrevételei nagyon sokat segítettek egyes témakörök újra-gondolásában és számos további elemzési és kutatási ötletet ihlettek. Az alábbiakban ezekre reflektálok.

Vellai Tibor megjegyzi, hogy az eredmények fejezet táblázatait átnézve **furcsa, hogy a heterozigóta genotípusok szinte minden esetben átmenetet képeznek a vad és homozigóta polimorf allélek között** (számos esetben recesszív – tehát a vad genotípussal megegyező – hatást várhatnánk)”. A pszichogenetikai asszociáció vizsgálatokban a szakirodalomban egyaránt megtalálható a domináns és a recesszív modell a genotípus alapú elemzéseknél. A kurrens szakirodalomban azonban egyre jobban terjed az allél alapú elemzés, ahol a minor allél hatását vizsgálják a másik allélhez képest. Ez a modell nem igényli annak eldöntését, hogy a vizsgált tulajdonság domináns vagy recesszív jellegű, és lehetőséget ad a kapcsoltsági csoportok és a haplotípusok vizsgálatára is. Ezért újabb tanulmányainkban ezt a modellt használtuk (például a GDNF és szorongás vonatkozásában).

Alább azokat a megjegyzéseket veszem sorra, melyek a **IV. vizsgálatban kidolgozott új endofenotípusok azonosításával** kapcsolatosak.

Vellai Tibor megemlíti, hogy a disszertáció, "**szokatlan**" megfogalmazásokat tartalmaz (pl. "**Khi négyzet**" a 143. oldalon"). Itt egy 2x8-as Khi-négyzet próbával teszteltem a 7-es allélt hordozók és azt ezt a génvariánst nem hordozók megoszlását. Az eredmény szignifikáns ($\chi^2 = 13,947$ szabadságfok = 6,1622 ($p = 0,03$)). A reaktivitás értékek eloszlását a két csoportban a disszertáció 12. ábrája szemlélteti (lásd alább), melyből egyértelműen látszik, hogy minden érték-kategóriában találunk 7-es allélt hordozókat és nem hordozókat is. Ugyanakkor az arányok egyértelmű (szinte „szabályos”) eltolódása egy kicsiny, de határozott genetikai hatást szemléltet: több a 7-es hordozó a reaktivitás skála alacsonyabb értékeinél és kevesebb a magasabb értékeknél. Megjegyzem, hogy e szakmai kérdés



statisztikai vizsgálatára sokkal alkalmasabb (csak kevésbé ismert) a disszertációmban szintén szereplő sorba-rendezhető alternatívák Jonckheere–Terpstra tesztje (Everitt, 1992). Ez a teszt is egyértelműen azt mutatja, hogy a növekvő reaktivitás értékekkel jellemezhető csoportokban szignifikánsan csökken a 7-es allélt hordozók aránya ($p < 0,007$). Ez a hatás tehát korántsem fekete-fehér, bőven van „tere” a többi gén és a környezet hatásainak, és legfőképpen e két hatás interakciós hatásainak, mely véleményem szerint a legmarkánsabb motorja magatartásunknak.

Vellai Tibor megjegyzi, hogy a GDNF és az új enofenotípus skálák (reaktivitás és visszahúzóadás) **nemi bontásban kapott eredményeinek biológiai relevanciája nehézkes**, mivel a gén rs3096140C allélja nőkben, a gén A allélja pedig férfiakban mutatott szignifikáns hatást. Ez az észrevétel fontos, hiszen a pszichogenetikai asszociáció-eredmények koherenciája alapvető ahhoz, hogy kiderítsük, vajon valós genetikai hatásokról beszélhetünk, vagy a tapasztalt eredmény csupán varianciából eredő véletlen különbség.

Egyrészt szeretném azt kiemelni, hogy a bírálatban említett C és A allél a GDNF gén két különböző polimorfizmusa: Az rs3096140 génvariáns C, illetve az rs3812047 A alléljai mellett jellemezte magasabb visszahúzóadás a személyeket. Azonban (ahogy bírálom írta) a nemekre bontott, kisebb elemszámú mintákban ez a hatás többnyire nem szignifikáns. Az eredmények koherenciája szempontjából viszony fontos azt megemlíteni, hogy mindkét nemből azonos volt az említett asszociációk iránya (lásd a disszertáció 16. és 17. ábráit).

A szorongás endofenotípussal kapcsolatban:

Vellai Tibor (5. sz.) kérdése: „Bizonyos GDNF allélek (a dopaminerg neuronok fejlődését szabályozzák) és a szorongás mértéke között összefüggést sikerült kimutatni. **Miért csak bizonyos SNP-k (egyedi nukleotid polimorfizmus) mutattak ilyen hatást, míg mások nem?**”

A Bíráló által felvetett kérdés igen fontos, ugyanis, ha egy adott endofenotípus asszociáció vizsgálatánál a gén azon SNP-it vizsgáljuk, melyeknek nincs hatásuk a fenotípusra, negatív eredményeket kapunk, míg, ha jól választottunk polimorfizmust, akkor az asszociáció nagyobb eséllyel ad pozitív eredményt. Ezért a II. vizsgálatban szereplő GDNF SNP-k kiválasztásának fő kritériumai és módszertana szerepel a disszertációmban (lásd a 83.-oldalon kezdődő részt).

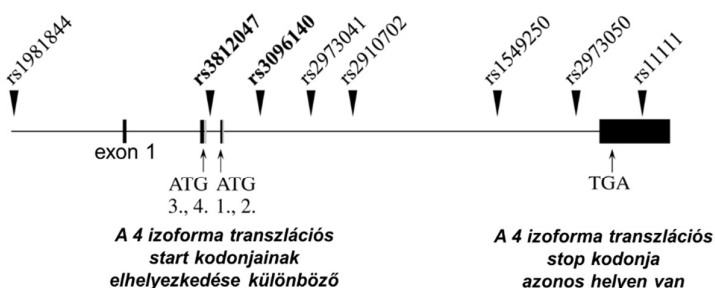
Felmerülhet a kérdés, hogy miért nem azokat az SNP-ket vizsgáljuk, melyeknek tudjuk, hogy van biológiai hatása. A válasz egyszerű: a legtöbb SNP-nek nem ismert a molekuláris hatása.

Ha exon polimorfizmusról van szó, és az adott SNP megváltoztatja a kódolt aminosavat, valószínűsíthető a fenotípusos hatás. Ezek az SNP-k azonban legtöbbször mutációknak felelnek meg, azaz gyakoriságuk igen alacsony, és legtöbbször valamilyen súlyos betegséget okoznak. Az általunk hozzáférhető, 1000 alatti mintaszám olyan polimorfizmusok vizsgálatát teszi lehetővé, melyek nem túl ritkák. A GDNF gén vizsgálata során az SNP szelekció kritériumai közt szerepelt az, hogy a minor allél frekvencia legalább 5% legyen. A másik szempont a gén „teljes lefedése” volt, azaz igyekeztünk a gén valamennyi kapcsoltsági csoportjából bevonni legalább 1 SNP-t. Ez a HapMap adatbázis és a „Haploview” program alapján történt (küszöbértékként 0.8-as r^2 értéket használtunk). Az egyes kapcsoltsági csoporton belül előnyben részesítettük a szakirodalomban már vizsgált SNP-ket.

A kiválasztott SNP-k génen belüli lokalizációját az alábbi ábra mutatja, mely a disszertációm ezen részéhez kapcsolódó cikkben szerepel (Kotyuk és mtsai, 2013). A GDNF 4 exonból áll, és 4 féle fehérje képződhet a génről.

A vizsgált GDNF SNP-k elhelyezkedése a génen

Kotyuk E, (2013) Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor (GDNF) as a Novel Candidate Gene of Anxiety. PLOS ONE 8(12): e80613.



A két asszociáló SNP-k az alternatív splicing tájékán helyezkednek el. Ez funkcionális jelentőségű lehet.

Az 1. exon egyik izoformában sincs jelen, a 2. exon csak a 3. és 4. izoformákban marad benne. A kiválasztott SNP-k közül egy sem található exonban. Azonban 2 SNP (ezek rs számait az ábrán félkövérrel jelöltem) az alternatív splicing kulcsfontosságú helyein lehetnek.

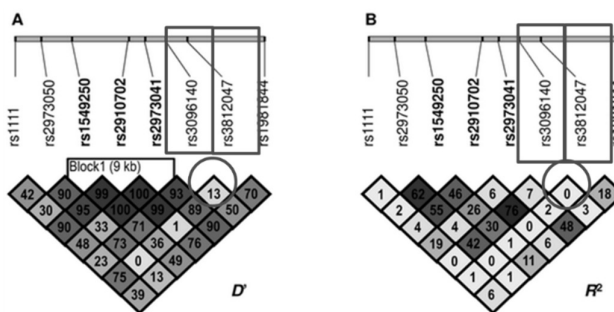
Az asszociáció vizsgálat során éppen ennek a 2 SNP-nek a hatását sikerült

kimutatnunk a többszörös tesztelésre való korrekció után (lásd a disszertáció 27. táblázatát).

A disszertáció 4.1.2.3 fejezetében írok a GDNF gén általunk vizsgált 8 polimorfizmusa és a szorongás dimenzió haplotípus elemzéséről. Ehhez a szelektált SNP-k kapcsoltságát két, némileg eltérő modell alapján számoltuk ki (Kotyuk és mtsai, 2013). Az alábbi ábrán jól látható, hogy a szorongás dimenzióval szignifikánsan asszociáló SNP-k nem kapcsoltsak.

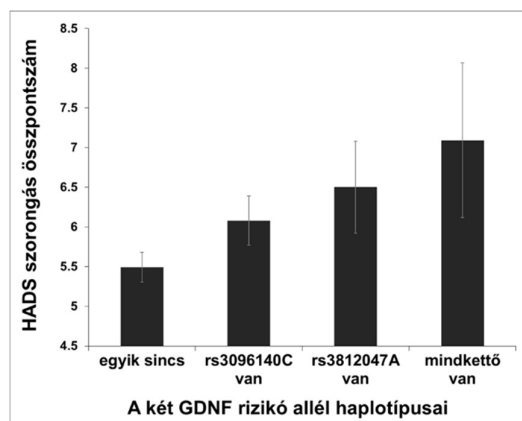
A vizsgált GDNF SNP-k kapcsoltsági analízise

Kotyuk E, (2013) Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor (GDNF) as a Novel Candidate Gene of Anxiety. PLOS ONE 8(12): e80613.



A szignifikánsan asszociáló SNP-ekből négy haplotípust készítettünk, és vizsgáltuk ezek asszociációját a szorongással (lásd alább disszertáció 9. ábráját). Eredményeink alapján a haplotípusok és a szorongás endofenotípus szignifikáns összefüggést mutat: $F(3,1411) = 6,323$ ($p = 0,0003$), $\eta^2 = 0,01$, $erő = 0,967$. A legmagasabb szorongás értékeket az rs3096140 C és rs3812047 A rizikó SNP-t tartalmazó haplotípus mellett figyelhetjük meg.

Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a 2 SNP által kijelölt régióban található az a polimorfizmus (vagy polimorfizmusok), amely(ek) molekuláris szinten szerepet játszanak a GDNF allélok és a szorongás asszociációjában. Ezek pontos meghatározása és funkcionális szerepe azonban további vizsgálatokat igényel.



Az áramlat-élmény endofenotípusához kapcsolódó kérdésekre válaszolva:

Vellai Tibor az **“áramlat élménnyel”** kapcsolatos eredményekkel kapcsolatban megjegyzi, hogy a "28. táblázat adatai alapján **csak gyenge összefüggés figyelhető meg, ebből mélyreható következtetéseket levonni helytelen.**" Valóban, egyetértek bírálóm megjegyzésével, és ezért ezekből az elemzésekből kiindulva az eredmények és a megbeszélés részben is csupán tendencia-szintű összefüggést említettem, mely csupán a nők almintáján szignifikáns.

Ezen a fonalon tovább-haladva Raskó Isván felveti a Flow-élményekkel kapcsolatos kérdőívvel kapcsolatban, hogy mennyire meghatározó a válaszadó IQ szintje, illetve, hogy egyáltalán megfelelő-e ez a kérdőív a flow-élmény jellemzésére. Az ehhez kapcsolódó pszichogenetikai kutatásunkban intelligencia szintet sajnos nem mértünk. A kérdőív azonban meglehetősen egyszerű és persze nem is kell pszichológus hallgatónak lenni ahhoz, hogy a válaszadó kitalálja, hogy a kérdőív a flow-fogékonyságot méri. Azonban a kérdőív kérdései nem a flow élmény átélése közben jellemző érzelmi minőségre vonatkoznak, hanem csupán arra, hogy a talán mindenki által jól ismert áramlat-élmény jellegzetes kísérőjelenségeit milyen gyakran tapasztalja az illető. Ez nem egy bonyolult kérdés, tehát azt gondolom, hogy itt az IQ szintnek valószínűleg nincs nagy jelentősége.

Az impulzivitás témakörében feltett kérdésekre koncentrálván:

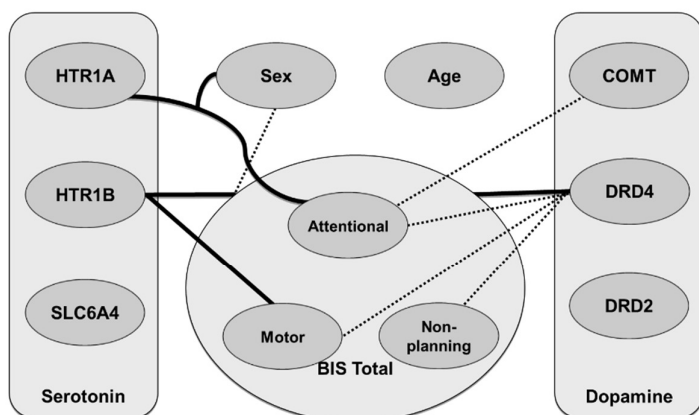
Bárdos György (10. sz. megjegyzése) szerint az impulzivitás és a génkölsönhatások vizsgálata ellentmondásosnak tűnik, az olvasóban felmerül, hogy az **„eredmények egyfajta statisztikai manipuláció eredményei”**, mivel többször is szerepel, hogy szokásos eljárásokkal egy asszociáció nem kimutatható, míg más módszer alkalmazása szignifikáns eredményeket hoz.

Bírálóm érzése jellegzetes. A pszichogenetikai asszociáció-vizsgálatokban hagyományosan hipotézis-vizsgálatokon alapuló statisztikai elemzéseket végzünk, pedig ez a fajta adat-elemzés inkább explorációnak fogható fel, melyben keressük azt a variánst, ami (vagy teoretikus alapon, vagy „csak úgy”) összefügg a vizsgált jellemzővel. Ebben a vizsgálatban kiinduló hipotézisünk az volt, hogy nem csupán a szertonger rendszer polimorfizmusai vesznek részt az impulzivitás egyéni különbségeinek kialakításában, hanem a dopaminerg és szerotonerg neurotranszmisszió kulcsfontosságú molekuláris összetevőit kódoló gének is hatnak, bár lehetséges, hogy egymással interakcióban.

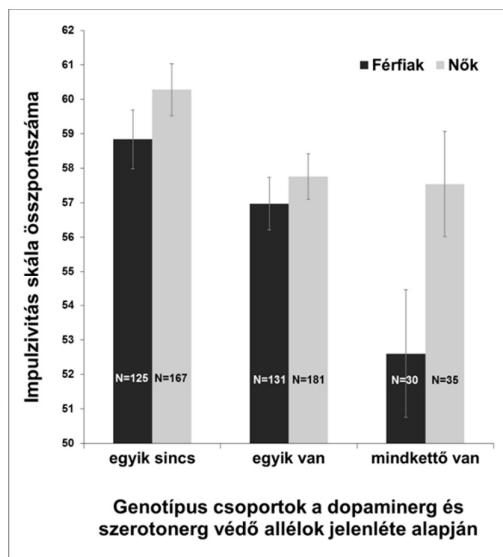
Ezt a hipotézist eredményeink egyértelműen igazolják (a korábbi szakirodalmi eredmények és elméletek alapján kiválasztott dopaminerg polimorfizmusok közül a DRD4 VNTR, a szerotonerg polimorfizmusok közül pedig a HTR1B polimorfizmusai mutattak szignifikáns összefüggést az

impulzivitással). Valószínűnek tartom, hogy amit a bíráló "manipulációnak" érez, az az egyes dopaminerg és szerotonerg polimorfizmusok allélváltozatainak finom elemzésére vonatkozik. Amikor a polimorfizmus asszociációjáról beszélünk, szükségszerű kiemelni azt a génváltozatot, mely "védő" szerepet tölt be pl. az impulzivitás vonatkozásában. Az, hogy az adott gén mely polimorfizmusa védő, és melyik a rizikó faktor, az asszociáció megállapítását követő lépés.

A hagyományos, alapvetően a-priori hipotézisekre épülő statisztikai módszerek mellett (vagy helyett) a pszichogenetikai asszociáció-kutatásokban gyakran használnak alternatív, előzetes feltevést egyáltalán nem igénylő statisztikai módszereket az összefüggések feltérképezésére. Bírálóm által említett eredményeink az impulzivitással kapcsolatban például Bayes-elemzés alapján is igazolást nyertek (ezeket az elemzéseket interdiszciplináris kutatócsoportunk Antal Péter által vezetett informatikus csapata végezte el a BME-ről). A disszertáció alapjául szolgáló közös publikációnkban (Varga és mtsai., 2012) mindkét statisztikai módszer igazolta a DRD4 VNTR 7-es és a HTR1B 1997 G alléljának összefüggését az alacsonyabb impulzivitással. A két módszer ábráit alább mutatom be, melyeken konzekvensen megfigyelhető a két allél asszociációja az impulzivitás skálapontszámokkal. A jobb oldalon szereplő ábrát (mely a disszertáció 5. ábrája) statisztikailag alátámasztó kétszemponthus varianciaanalízis alapján a védő allélok jelenlétének főhatása szignifikáns volt: $F(2,663) = 7,955$, $(p = 0,0004)$, $\eta^2 = 0,02$, erő = 0,955.



Interaction between variables and systems of variables based on Bayesian statistical framework. The visualization of the posterior probabilities for variables of being directly associated (i.e., Markov Blanket related) to the BIS total impulsivity score (BIS Total), and for its subscales Attentional, Motor, and Nonplanning. Edges are either connected to the total node or to the subnodes. The solid edges denote strong (>0.9) posterior probabilities, dotted edges denote weak (0.3-0.9) posterior probabilities. The variables are grouped in the left and right boxes according to their respective neurotransmitter groups.



Vellai Tibor (3. sz.) kérdésében felveti, hogy ha csak fiúkban kimutatható, hogy a DRD4 7-es allél és a HTR1B G allélok együttes jelenléte csökkenti az impulzivitást, ez az **ivar-specifikus jelenség** hogyan magyarázható. Mivel poligénus rendszerről van szó, melyben az egyedi génhatások igen kicsik, az egyéb okokból adódó szóródás elnyomja ezek hatását, ha részmintákban vizsgálódunk. A nemi bontást mégis érdemes alkalmazni, mivel itt is azt tapasztaltam, hogy azonos az allélok hatása mindkét nemben (mely a gén egyik formájának biológiai hatására utal, mely nem ivar-specifikus). Hasonló a helyzet a 4. sz. kérdésben megfogalmazott asszociációk esetében is.

A hipnabilitás endofenotípusával kapcsolatban:

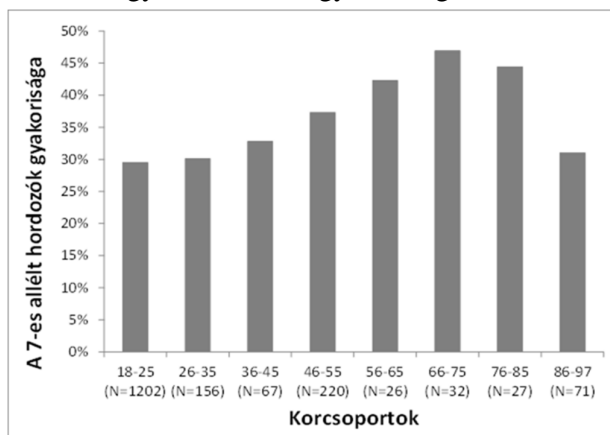
Raskó István a dolgozat ezen részét tartotta a legellentmondásosabbnak, és kérdezi, hogy **az ellentmondás vajon kizárólag a mérés technikai eltéréseinek tulajdonítható-e**. Én itt nem érzek ellentmondást a szakirodalmi eredményekhez képest. Mind a két szakirodalmi, mind pedig a disszertációban bemutatott, saját eredményünk pszichogenetikai asszociációt mutatott ki a hipnabilitás

és a COMT polimorfizmus között. A tapasztalt hatás iránya az, ami eltérő. Ennek oka véleményem szerint egy gén-környezet interakciós hatásra vezethető vissza, melyet a disszertáció 24. ábrája mutat be. A vizsgálatokban alkalmazott mérési technika (csoportos vs. egyéni helyzet) mentén a résztvevők alap-aktivációs szintje eltérő lehet. Egy korábbi összefoglaló a kognitív funkciók és a prefrontális kéreg dopamin szintjével kapcsolatban fordított U-alakú összefüggést feltételezett (Tunbridge, Harrison, és Weinberger, 2006). Kimutatták, hogy a magas aktivitású dopamin bontó fehérjét kódoló Val/Val genotípusú személyek kognitív teljesítménye alaphelyzetben szuboptimális volt a Wisconsin kártyaválogatási feladatban, míg amfetamin adagolása mellett pont ez a genotípus csoport teljesített a legjobban (Mattay, és mtsai., 2003). E gén-környezet interakciós hatások miatt feltételezhető, hogy más-más genotípus optimális egyéni, illetve csoport-helyzetekben a mély hipnózis eléréséhez. Hozzáteszem, Bárdos György 12.-sz. megjegyzése is egy lehetséges magyarázat, melyben azt írja, hogy elképzelhető, hogy **endofenotípus szinten más az egyéni és csoportos módszerrel felmért hipnázibilitás**, így ez lehet az oka annak, hogy a magas-fokú fogékonysághoz asszociálódó genotípus is eltérő. Valóban elképzelhető, hogy a csoportos indukcióval ellentétben egyéni hipnózis során (magából a helyzetből adódóan) a hipnotizőr sokszor öntudatlanul alkalmazkodik a hipnotizált személy viselkedéséhez. Ha a bíráló által javasolt terminológiát itt alkalmazom, akkor azt mondhatjuk, hogy a csoportos hipnózisban mért fogékonyság viselkedéses-szintű, míg az egyéni hipnózisban mért fogékonyság magatartás-szintű endofenotípus.

És végül a „csodálatos 7-es”, mint az életkorral összefüggő génvariánssal kapcsolatos kérdéseket részletezem.

A disszertációban bemutatott eredményeink 1801, változatos életkorú személy életkorának és DRD4 VNTR genotípusának elemzése alapján azt mutattuk ki, hogy a 7-es allél gyakorisága az életkorral folyamatosan nő, majd (elég meglepő módon) 75 év felett csökken (lásd a disszertáció 28. ábráját a jobb oldalon).

Raskó István felveti, hogy ezzel kapcsolatban a 177. oldalon azt állítom, hogy „a 7-es allélt hordozók 1956-os kivándorlási hajlama nagyobb volt”. Pontosítanék: a dolgozatban erről, mint egy lehetséges, „elképzelhető” magyarázatról beszélek. Bírálom azt is kérdezi, hogy „nincs-e ellentmondásban ez azzal a ténnyel, hogy nem találtak összefüggést az újdonságkeresés és a 7-es allél között”.



Hozzáteszem, hogy dolgozatomban az újdonságkereséssel rokon „reaktivitás” dimenzióban a 7-es allélt hordozók nem hogy magasabb, de átlagosan szignifikánsan alacsonyabb értékeket mutattak. Vellai Tibor 6. sz. kérdésében kéri is, hogy a **kapott eredmények és a korábbi irodalmakból származó „kaland gén” elképzelés ellentétét magyarázzam meg.**

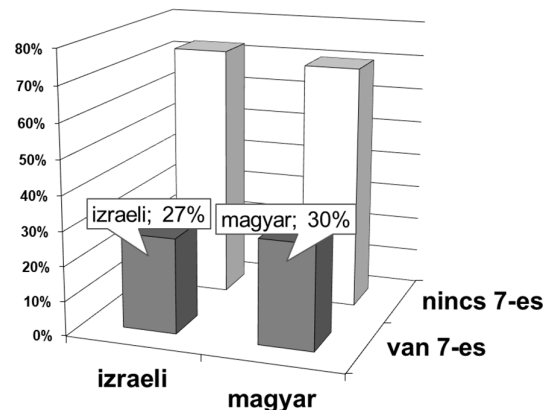
Látszólag ez ellentmondás, de valójában nem az, ha abból indulunk ki, hogy a 7-es allél egy megváltozott környezetben valószínűsít alapvetően jobb adaptációs készséget. Maga a DRD4 gén fontos szerepet játszik az adaptációban, erre utalnak az itt bemutatott eredményeket megalapozó rendkívül érdekes eredmény a DRD4 gén és a környezet interakciójának vonatkozásában. Ebben a vizsgálatban az egerek élettartamának elemzése azt mutatta, hogy a stimulációban gazdag környezet életet hosszabbító hatása a DRD4 génkiütött egereknél nem érvényesült. Visszatérve a kérdésre, ha a 7-es allél jobb adaptációs készséget valószínűsít, az alacsonyabb reaktivitás (vagy nevezhetjük impulzivitásnak,

esetleg újdonságkeresésnek) mellett is elképzelhető hatékony adaptivitás. Azt is feltételezem, hogy 1956-ban nem igazán az újdonság iránti vágy volt az, ami az embereket kivándorlásra készítette.

Ezt a gondolatot tovább fűzve kapcsolnám ide *Bárdos György* 11. sz. megjegyzésében felvetett további lehetséges magyarázatát a nagyon idős korosztályban tapasztalható 7-es allél arány csökkenésére: „Az 1939-1945 közötti időszakban 6 millió körüli zsidó tűnt el haláltáborokban, és több százezer vándorolt ki. **Ha a 7-es allél gyakorisága az egyes etnikai csoportokban eltérő, akkor a kapott eredmény a populáció etnikai összetételének változását is tükrözheti**”. Ez az ötlet zseniális, melyet rögtön empirikus tesztnek vettem alá. Kihívtam négyzet próba alapján teszteltem azt a hipotézist, hogy a 7-es allélt hordozók aránya más-e egy fiatal felnőtteket vizsgáló zsidó populációban (Ebstein, 1996), a disszertációmban szereplő (szintén fiatal felnőtt) mintához képest (N=1672). Ehhez e tématerület Ebstein első, a *Nature Genetics* hasábjain megjelent közleményében vizsgált 124 izraeli fiatal önkéntes (többségében askenázi zsidó) adatait használtam fel. Az eredmények alapján (lásd a jobb oldali ábrán) azonban e két populáció nem mutat szignifikáns különbséget a 7-es allélt hordozók arányában, mely arra utal, hogy nem etnikai különbségeknek tudható be az általunk kapott hatás.

Ide kapcsolható Chen és munkatársainak (1999) közleményéből származó két (egymásnak némileg ellentmondó) eredmény is. Egyrészt egyes népcsoportok vándorló hajlamának genetikai hátterét kutatva 128 tesztelt allél közül kizárólag a DRD4 VNTR 7-es alléljával kapcsolatban mutattak ki igen erős és szignifikáns asszociációt a népvándorlás mértéke és a 7-es allél gyakorisága között. Másrészt viszont a 7-es allél gyakoriságában nem találtak különbséget korunk kivándorolt ill. nem kivándorolt populációit összehasonlítva. Egyetértek a szerzők konklúziójával, mely szerint a népvándorlással kapcsolatos asszociáció okát továbbra sem tudjuk kielégítően megmagyarázni. E szerzők is felvetik, hogy a 7-es hatás kulcsa a környezet által diktált speciális feltételekhez való hatékony alkalmazkodás lehet.

Bárdos György javasolja e vizsgálatok folytatását, melyhez külön köszönöm az ötleteket. Már fel is vettem a kapcsolatot a Semmelweis Egyetemen Molnár Mária Judittal, aki a BME kutatóival közösen egy nagyszabású projektet indított el a magyar referencia genom elkészítésére 100 egészséges idős személy teljes géntérképe alapján. Beszéltünk arról, hogy érdekes lenne megvizsgálni a 7-es allél gyakoriságát ebben a populációban (mivel ez a génvariáns hosszúságpolimorfizmus és nem SNP. így ennek vizsgálata feltehetőleg nem kerül majd bele a készülő adatbázisba).



Végül, de nem utolsósorban szeretném hangsúlyozni, hogy *mindhárom bírálóm* felhívja a figyelmem az önbeszámolón alapuló módszerek problémáira és objektív mutatók használatát javasolják. *Bárdos György* (4. sz. megjegyzéséből) idézve; **minden, az objektivitást növelő változtatás, fejlesztés fontos lehet**. Köszönöm ezeket a felvetéseket, melyekkel mélyen egyetértek. Éppen ezért a disszertáció eredményeire épülő, jövőbeli kutatásaim egyik fontos célja az, hogy az itt bemutatott új endofenotípusok (pl. a reaktivitás) objektíven mérhető változóit azonosítsam. Az MTA-ELTE Lendület Adaptáció Kutatócsoportom legújabb vizsgálataiban a hatékony alkalmazkodás kulcsfontosságú elemeit vizsgáljuk kihívást jelentő környezetben. Itt szinte kizárólag objektív adatokra támaszkodunk az érzelmi vagy éppen szociális történések felmérése során. Célunk, hogy információ-technológiára épülő, új megközelítésekkel kísérjük végig az adaptáció folyamatát olyan személyeknél, akik „újoncként” kerülnek be a bölcsődébe, óvodába, iskolába, illetve az egyetemre. Az, hogy egy egyén mennyire

hatékonyan adaptálódik új környezetéhez, elképzelésünk szerint genetikai faktorokhoz is kapcsolható. Legújabb kutatási eredményeink alátámasztják, hogy a bőrvezetés pszichofiziológiai mutatója alapján mért elektrodermális aktivitás vonás-jellegű, és markáns egyéni különbségeket mutat. Ez a mutató a disszertáció részeként kidolgozott reaktivitás endofenotípus objektív megfelelője lehet majd. Az iskolakezdést kísérő, illetve az egyetemi vizsgák okozta stressz csökkentésére különböző, könnyen alkalmazható intervenciós programokat is kidolgozunk a Lendület program keretében, hogy a megértésen túl segítsük is a kihívásokkal teli környezethez való adaptáció folyamatát.

Hivatkozások:

- Aluja A, Blanch A (2011). Neuropsychological Behavioral Inhibition System (BIS) and Behavioral Approach System (BAS) assessment: a shortened Sensitivity to Punishment and Sensitivity to Reward Questionnaire version (SPSRQ-20). *J Pers Assess.* 93(6): 628-36. <https://www.researchgate.net/publication/51722194>
- Asghari V, Sanyal S, Buchwaldt S, Paterson A, Jovanovic V, Van Tol HH (1995). Modulation of intracellular cyclic AMP levels by different human dopamine D4 receptor variants. *J. Neurochem.* 65:1157–1165. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1995.65031157.x>
- Check E (2005). Human genome: Patchwork people. *Nature* 437:1084–1086. DOI: [10.1038/4371084a](https://doi.org/10.1038/4371084a)
- Chen, G.-B. (2016). On the reconciliation of missing heritability for genome-wide association studies. *European Journal of Human Genetics.* 24: 1810-1816 <https://doi.org/10.1038/ejhg.2016.89>
- Cimarelli G, Virányi Z, Turcsán B, Rónai Z, Sasvári-Székely M, Bánlaki Z (2017). Social Behavior of Pet Dogs Is Associated with Peripheral OXTR Methylation. *Front Psychol* 10;8:549. DOI: [10.3389/fpsyg.2017.00549](https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00549)
- Donaldson ZR, le Francois B, Santos TL, Almli LM, Boldrini M, Champagne FA, Arango V, Mann JJ, Stockmeier CA, Galfalvy H, Albert PR, Ressler KJ, Hen R (2016). The functional serotonin 1a receptor promoter polymorphism, rs6295, is associated with psychiatric illness and differences in transcription. *Translational Psychiatry* volume 6, page e746 DOI: [10.1038/tp.2015.226](https://doi.org/10.1038/tp.2015.226)
- Ebstein, RP, Novick O, Umansky R, Priel B, Osher Y, Blaine D, ... Belmaker RH (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>
- Gluskin, BS, és Mickey BJ (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>
- Gottesman, II, és Gould, TD (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*, 160(4): 636–45. DOI: [10.1176/appi.ajp.160.4.636](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.4.636)
- Heils A, Teufel A, Petri S, Stober G, Riederer P, Bengel D, és Lesch KP (1996). Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem*, 66(6): 2621–4. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1996.66062621.x>
- Jensen KP, Covault J, Conner TS, Tennen H, Kranzler HR, és Furneaux HM (2009). A common polymorphism in serotonin receptor 1B mRNA moderates regulation by miR-96 and associates with aggressive human behaviors. *Molecular Psychiatry*, 14(4): 381–389. <https://doi.org/10.1038/mp.2008.15>
- Kotyuk E, Keszler G, Nemeth N, Ronai Z, Sasvari-Szekely M, és Székely 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. http://www.mppt.hu/folyoirat/53/abstract/10567.html?article_id=10567&vol=15&issue=2&elsooldal=63

- Kovacs-Nagy R, Elek Z, Szekely A, Nanasi T, Sasvari-Szekely M, Ronai Z (2013). Association of aggression with a novel microRNA binding site polymorphism in the wolframin gene. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2013 Jun;162B(4): 404-12. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32157>
- Mattay VS, Goldberg TE, Fera F, Hariri AR, Tessitore A, Egan MF, Kolachana B, Callicott JH, Weinberger DR (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. DOI: [10.1073/pnas.0931309100](https://doi.org/10.1073/pnas.0931309100)
- Munafo, MR, Yalcin, B, Willis-Owen SA, 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>
- Németh N, Kovács-Nagy R, Székely A, Sasvári-Székely M, Rónai Z (2013). Association of impulsivity and polymorphic microRNA-641 target sites in the SNAP-25 gene. *PLoS One.* 8(12):e84207. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084207>
- Pap D, Gonda X, Molnar E, Lazary J, Benko A, Downey D, Thomas E, Chase D, Toth ZG, Mekli K, Platt H, Payton A, Elliott R, Anderson IM, Deakin JF, Bagdy G, Juhasz G (2012). Genetic variants in the catechol-o-methyltransferase gene are associated with impulsivity and executive function: relevance for major depression. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 159B(8): 928-40. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32098>
- Pappa I, Mileva-Seitz VR, Bakermans-Kranenburg MJ, Tiemeier H, és van IJzendoorn MH (2015). The magnificent seven: A quantitative review of dopamine receptor d4 and its association with child behavior. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 57: 175–186. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.08.009>
- Ronai Z, Guttman A, Nemoda Z, Staub M, Kalasz H, és Sasvari-Szekely M (2000). Rapid and sensitive genotyping of dopamine D4 receptor tandem repeats by automated ultrathin-layer gel electrophoresis. *Electrophoresis*, 21(10): 2058–61. [https://doi.org/10.1002/1522-2683\(20000601\)21:10<2058::AID-ELPS2058>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/1522-2683(20000601)21:10<2058::AID-ELPS2058>3.0.CO;2-1)
- Ronai Z, Kovacs-Nagy R, Szantai E, Elek Z, Sasvari-Szekely M, Faludi G, Benkovits J, Rethelyi JM, Szekely A (2014). Glycogen synthase kinase 3 beta gene structural variants as possible risk factors of bipolar depression. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 165B(3): 217-22. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32223>
- Ronai Z, Szantai E, Szmola R, Nemoda Z, Szekely A, Gervai J, Guttman A, Sasvari-Szekely M (2004). A novel A/G SNP in the -615th position of the dopamine D4 receptor promoter region as a source of misgenotyping of the -616 C/G SNP. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2004 Apr 1;126B(1): 74-8. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.31084>
- Ronai Z, Szekely A, Nemoda Z, Lakatos K, Gervai J, Staub M, és Sasvari-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. DOI: [10.1111/j.1365-294X.2009.04518.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-294X.2009.04518.x)
- Tunbridge EM, Harrison P J, és Weinberger DR (2006). Catechol-o-methyltransferase, cognition, and psychosis: Val158Met and beyond. *Biol Psychiatry*. 60(2): 141–51. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.10.024>
- van der Knaap LJ, Schaefer JM, Franken IH, Verhulst FC, van Oort FV, Riese H (2014). Catechol-O-methyltransferase gene methylation and substance use in adolescents: the TRAILS study. *Genes Brain Behav.* 13(7): 618-25. DOI: [10.1111/gbb.12147](https://doi.org/10.1111/gbb.12147)
- 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. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 159B(3): 281–288. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32025>
- Youn DY, Yoon JS, Kim YK, Yeum CE, Lee SB, Youn HJ, Tsujimoto Y, Lee JH (2011). Deletion of the bis gene results in a marked increase in the production of corticosterone that is associated with thymic atrophy in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* Jul;301(1): E223-31. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00604.2010>