

Válaszok Dr. Széll Márta opponensi véleményére

Mindenekelőtt szeretném megköszönni Dr. Széll Márta Professzorasszonynak, hogy vállalta dolgozatom bírálatát, köszönöm dicsérő szavait, kritikai megjegyzéseit.

Az OpenArray lemezzel kapcsolatosan a Jelöltnek volt-e saját fejlesztési tevékenysége?

Kutatócsoportunk Budapesten elsőként, Magyarországon az első három között kezdte alkalmazni az OpenArray eljárást, emiatt a ThermoFisher munkatársai több alkalommal használták a laboratóriumunkban lévő berendezést tesztekre, illetve bemutatókra, de a technológia tényleges fejlesztésében nem vettünk részt. Maga az OpenArray név onnan származik, hogy a lemezekben lévő primereket és próbákat minden esetben a felhasználó tervezi meg (vagy választja ki a cég kínálatából), és helyezi el virtuálisan a lemezen, majd a cég ennek megfelelően gyártja le az egyedi lemezeket, de ez természetesen nem a technológia fejlesztését, hanem a rendszer működéséből adódó alkalmazását jelenti.

A Jelölt által fejlesztett új módszerek más kutató laboratóriumokban (akár hazai, akár külföldi) bevezetésre, alkalmazásra kerültek-e?

Igen. Pereira munkacsoportja az általunk kidolgozott, real-time PCR alapú eljárással vizsgálta a C4A és C4B génszámot SLE-ben szenvedő betegekben, illetve egészséges kontroll csoportban. Megállapították, hogy a 4-nél alacsonyabb C4 génszám (OR = 2,62), illetve különösen a 2-nél alacsonyabb C4A génszám (OR = 3,59) a betegség rizikófaktora [Pereira 2019], és megfigyelték, hogy az alacsony génszám a fiatalkori SLE kialakulására magasabb kockázatot jelent [Pereira 2016]. A kutatócsoporttal közvetlen kapcsolatban is álltunk, és munkájukat segítő különböző, ismert C4A és C4B génszámú mintákat küldtünk számukra, melyeket a méréseik során belső kontrollként használtak.

Dai kutatócsoportja enuresis nocturnával diagnosztizált gyerekek körében az általunk kidolgozott módszerrel vizsgálta a *DRD4* génben lévő 120 bp-os duplikációt, az rs747302 „-616 C/G”, valamint az rs1800955 „-521 C/T” SNP-t, és összefüggést írt le a rendellenesség és a 2x-C-T haplotípus között. A kutatócsoporttal munkájuk kezdetén szintén személyes kapcsolatban álltunk.

Hee-Eun Lee és munkatársai az általunk beállított genotipizáló technikával vizsgálta kutyákban a tirozin hidroxiláz gén ismétlődési polimorfizmusát az állatok figyelmével és impulzivitásával összefüggésben [Lee 2015]. Ugyanezzel a módszerrel elemezte Lungwoo Eo kutatócsoportja a hosszúságváriációt katonai kutyákban [Eo 2013].

*Kérem a Jelöltet, hogy egészítse ki a dolgozatban olvashatókat azzal kapcsolatban, hogy a vizsgált 4 kutyafajta és a farkas temperamentumának meghatározásában a *DRD4* variánsok részt vesznek-e.*

Egy átfogó tanulmány a *DRD4* gén 3. exonjában lévő ismétlődési variációt 23 különböző kutyafajtában (többek között németjuhászokban, szibériai husky-kban, labradorokban és beaglekben), összesen 1535 kutyában elemezte oly módon, hogy a kutyafajtákat két csoportba sorolták. Az „A” csoportba kerültek azok a kutyafajták, melyekben a „2” és a „3a” allél fordult elő nagyobb gyakorisággal, a „B” csoportban lévő állatokban pedig a „3b”, „5” és „6” allélok frekvenciája volt magasabb. A fenotípust a kutyák gazdái által kitöltött kérdőív alapján állapították meg. Az eredmények azt mutatták, hogy a „B” csoportba sorolt kutyák magasabb pontértékeket értek el az „agresszivitás” jellemzésében, és alacsonyabb pontot kaptak a „reaktivitásra” szemben az „A” csoportba tartozó egyedekkel, és ennek alapján felvetették, hogy a polimorfizmus szerepet játszhat a kutyák viselkedésének genetikai meghatározásában [Ito 2004]. A *DRDR4* 3. exonjában lévő VNTR (valamint a tirozin-hidroxiláz gén 4. intronjában lévő ismétlődési variáció) és az impulzivitás, illetve a figyelem kapcsolatát munkacsoportunk szibériai

husky-kban vizsgálta. A tanulmány egyik érdekes megfigyelése volt, hogy belga és németjuhászokban csak a „2” és „3a” allél fordult elő, husky-kban és európai farkasokban viszont két hosszabb változat, az „5” és a „8” allél volt a gyakoribb variáns. Az állatok fenotípusát etológus munkatársunk által végzett elemzés alapján határoztuk meg. Az állatok viselkedéséről a teszt során videófelvétel készült, és ezek részletes elemzése alapján történt az impulzivitás meghatározása. Eredményeink alapján azok a kutyák, akik legalább 1 rövid *DRD4* alléllal rendelkeztek, a viselkedésten szignifikánsan magasabb aktivitás pontszámot kaptak [Wan 2013]. A *DRD4* 3. exonjában és 2. intronjában lévő hosszúságváriáció és a kutyák szociális impulzivitásának összefüggését németjuhász kutyákban is vizsgáltuk. A fenotípus meghatározása ebben az esetben is pontosan definiált kísérleti körülmények között etológus munkatársunk által történt. Az ún. „üdvözlés” teszt lényege röviden, hogy a kísérletvezető megközelíti a gazda által pórázon tartott kutyát, majd ellép tőle, és ennek során a kutya 0 (nem viselkedik barátságosan), 1 (barátságos, de nem követi a kísérletvezetőt) vagy 2 pontot (követi a kísérletvezetőt, amikor eltávolodik) kap. Mind a 3. exon VNTR, mind a 2. intronban lévő hosszúságváriáció szignifikáns asszociációt mutatott a szociális impulzivitással. A 3. exon VNTR „3/3” és 2. intron variáns „hosszú/hosszú” genotípusú kutyák átlagos szociális impulzivitás értéke 1,6 volt. Azok a kutyák, melyek csak a 2. intronban rendelkeztek rövid változattal, a viselkedésten átlagosan 1,25, míg azok, melyek csak a 3. intronban hordoztak rövid allélt, átlagosan 1,0 pontot kaptak. Legalacsonyabb átlagpontszámmal (0,87) a mindkét lókuszon legalább egy rövid allélt hordozó kutyák voltak jellemezhetőek [Hejjas 2009].

Kérem a Jelöltet, hogy – saját eredményeiből vagy a szakirodalomból – ismertesse a GSK3B CNV genotípus–fenotípus összefüggését!

Lachman kutatócsoportja a *GSK3B* CNV szerepét az Egyesült Államokban, illetve Csehországban bipoláris hangulatzavarral kezelt betegek bevonásával vizsgálta eset–kontroll elemzésben. A csehországi populációban megemelkedett génszámot nem találtak, 1 kontroll személyben, valamint 2 betegben deléció azonosítottak. Az USA-beli elemzés során a kontroll csoportban sem deléció, sem 2-nél magasabb génszámot nem mutattak ki, a betegek között viszont 6 esetben duplikáció és 2 esetben deléció volt megfigyelhető, ami összességében azt jelentette, hogy a *GSK3B* CNV szignifikánsan gyakrabban fordul elő a hangulatzavarral kezelt betegek körében [Lachman 2007].

Saját elemzésünk a gént érintő CNV-t 241 bipoláris hangulatzavarban, 169 major depresszióban szenvedő betegben, valamint 410 főből álló kontroll csoportban vizsgálta. A kettőnél magasabb génszám mindkét betegcsoportban szignifikánsan gyakoribbnak mutatkozott (kontroll csoport: 1,0%, major depresszió: 1,7%, bipoláris hangulatzavar: 7,3%). A *GSK3B* több szakaszára, valamint a szomszédos *NR112* génre tervezett primerpárok, illetve próbák segítségével megfigyeltük, hogy mind a génszámban, mind az amplifikáció kiterjedésében jelentős variabilitás mutatkozik. A CNV legtöbb esetben a *GSK3B* 3', illetve az *NR112* 3' végét foglalta magában, s csupán egy major depresszióban, és egy bipoláris hangulatzavarban szenvedő betegben találtunk a teljes *GSK3B* génre kiterjedő amplifikációt.

Egy 2022-ben megjelent átfogó tanulmány 13 851 személy exom szekvenálás adatit elemezte, és vizsgálta különböző központi idegrendszeri fejlődési zavarok, valamint a *de novo* SNV-k és CNV-k összefüggését. A statisztikai elemzés alapján 11 kandidáns gén játszik legvalószínűbb szerepet a központi idegrendszeri zavarok kialakulásában, melyek között a *GSK3B* gén is szerepelt [Hamanaka 2022].

Egy nemrég publikált GWAS elemzés a gesztációs diabetes kialakulásában szerepet játszó gének felkutatását tűzte ki célul SNV-k és CNV-k vizsgálata alapján. Az azonosított 14 CNV-régió és 2 SNP alapján 19 kandidáns gént találtak, melyek közül több lipidanyagcserével összefüggő enzimek génjei (lipoprotein-lipáz, triglicerid-lipáz), a szerotonin szintézisében szerepet játszó triptofán-hidroxiláz gén mellett a *GSK3B* is szerepel [Zhang 2023].

A 9 WFS1 rs1046322AA genotípusú egyén mutatta-e a Wolfram-szindróma egyéb tüneteit is az agresszív személyiségjegyek mellett?

Nem, a vizsgálatban nem vettek részt olyan személyek, akik korábban neurológiai vagy pszichiátriai kezelésben részesültek, illetve akik kórelőzményében bármilyen típusú cukorbetegség szerepelt.

A két kiválasztott SNAP-25 promotor polimorfizmussal kapcsolatban nem említ olyan háttér-adatot a Jelölt, amely a kiválasztás hipotézisét alátámasztaná. Kérem, hogy az ezzel kapcsolatos információt ossza meg velünk a Jelölt!

A SNAP-25 5' régiójában lévő két polimorfizmust részben irodalmi adatok, részben *in silico* elemzés alapján választottuk ki. Korábbi tanulmányok asszociációt mutattak ki az rs6039769 variáns és a korai bipoláris hangulatzavar között [Etain 2010], míg az rs6077690 SNP-t az ADHD rizikófaktoraként azonosították [Mill 2004]. Megfigyeltük emellett, hogy az rs6039769 A/C SNP a transzkripció startponttól 523 bázispárnnyira 5' irányban egy GC-sziget közvetlen közelében helyezkedik el, míg az rs6077690 A/T a TransFac alkalmazás alapján transzkripció faktorok bekötődésének hatékonyságát változtathatja meg, ezek miatt felmerült, hogy a két variáns szerepet játszhat a SNAP-25 expresszió szabályozásában.

Rendőr-kutyák esetében szignifikáns összefüggést azonosítottak a 2/2 genotípus és az alacsonyabb impulzivitás között. Kérem, hogy a vonatkozó adatokat mutassa be!

A vizsgálatban 102 családi kutya és 87 rendőr-kutya vett részt. Az állatok viselkedését a kutyák gazdája által kitöltött kérdőív alapján értékeltük. A teszt 13 állításból állt, melyek közül 7 a kutyák aktivitását, impulzivitását, 6 pedig a figyelmet értékelte (pl. „Elhagyja a helyét, amikor maradnia kellene.”, „Nehezen tud koncentrálni egy feladatra vagy játékra.”), ezekre 0–3 pont adható attól függően, hogy az adott állítás a kutyára mennyire jellemző. A németjuhász kutyákban a DRD4 VNTR „2” és „3a” alléllal volt csak kimutatható, ennek megfelelően két genotípus kategóriát definiáltunk: az egyik csoportba a „2/2” homozigóta, míg a másikba a „3a” alléllal rendelkező kutyák („2/3a” vagy „3a/3a”) tartoztak. Az eredményeket (átlag ± standard hiba) az alábbi táblázat foglalja össze (zárójelben az adott csoportba tartozó kutyák száma látható):

	aktivitás–impulzivitás pontszám		figyelemhiány pontszám	
	2/2	2/3a vagy 3a/3a	2/2	2/3a vagy 3a/3a
Családi kutya	8,0 ± 0,7 (49)	7,9 ± 0,5 (53)	4,6 ± 0,4 (49)	4,7 ± 0,4 (53)
Rendőr-kutya	6,1 ± 0,5 (34)	8,0 ± 0,5 (53)	5,0 ± 0,6 (34)	4,7 ± 0,4 (53)

Statisztikailag szignifikáns különbséget a „3a” alléllal rendelkező, illetve nem rendelkező rendőr-kutyák aktivitás–impulzivitás pontszáma között figyeltünk meg. Ezt az eredményt a gén-környezet összefüggés következményének tulajdonítottuk: míg a rendőr-kutyák hasonló környezetben (azonos kiképzés, hasonló környezeti feltételek, stressz szint) élnek, addig a családi kutyák esetében a változó környezeti hatások – a gazda viselkedése, a kiképzés minősége stb. – erős befolyásoló tényező lehet, ami elfedheti a DRD4 VNTR gyenge hatását.

Saját eredményük megszületését követően történtek-e további vizsgálatok akár a Jelölt által, akár más kutatólaboratóriumban, amelynek során Alzheimer-betegségben, Parkinson-kórban vagy szkizofréniában szenvedő elhunyt betegek agyszövetében tanulmányozták a SNAP-25 két izoformájának expresszióját akár mRNS szinten in situ hibridizációval, akár fehérje szinten immunhisztokémiai vizsgálatokkal?

A SNAP-25 gén a központi idegrendszerben fejeződik ki legnagyobb aktivitással, a fehérje a SNARE-komplex részeként fontos szerepet játszik a neurotranszmisszióban. Ennek megfelelően mennyiségének, illetve működésének megváltozása számos neuropszichiátriai rendellenesség hátterében felmerült.

Alzheimer-betegségben szenvedő betegektől *post mortem* vett agyszövet minták vizsgálata rávilágított arra, hogy bizonyos régiókban, az enterorhinális, az auditorikus kortexben, valamint a hippocampusban a SNAP-25 mennyisége szignifikánsan csökkent. Nem találtak változást ugyanakkor a gén promoterének metilációjában, így azt a következtetést vonták le, hogy tapasztalható mennyiségi változás hátterében más, poszttranszkripciós mechanizmusok állnak [Furuya 2012]. Ez a feltételezés összecseng saját eredményeinkkel, miszerint az impulzivitás az 5' régió polimorfizmusaival nem, csak a 3' szakaszban lévő variánsokkal mutatott asszociációt. A kórkép és a SNAP-25 kapcsolatát az is alátámasztja, hogy már az Alzheimer-betegség korai stádiumában a fehérje szintje jelentősen megemelkedik a liquorban [McGrowder 2021, Halbgebauer 2022].

Néhány tanulmány eredménye szerint a SNAP-25 koncentrációja Parkinson-kórban szenvedő betegek liquorában is magasabb [Agliardi 2019]. Lényeges emellett a betegség patogenezisében az α -synuclein szerepe, mely fiziológias körülmények között a SNARE-komplex kialakulásában, illetve a vezikuláris transzportban is részt vesz, így összefügg a SNAP-25 működésével [Margiotta 2021]. Létezik egy olyan egérmodell, mely működésképtelen α -synucleint termel, az állatokon a Parkinson-betegség több tünete megfigyelhető, és jellemző a SNARE fehérjék, köztük a SNAP-25 kóros eloszlása a dopaminerg sejtekben [Garcia-Reitböck 2010].

A SNAP-25 kapcsolatba hozható szkizofréniával is. Több asszociáció elemzés eredménye szerint a génben található SNV-k a betegség genetikai rizikófaktorai [Wang 2015, Houenou 2017]. *Post mortem* vizsgálatok számos agyterületen, a prefrontális kortexben, a temporális kéregben, a hippocampus-ban a SNAP-25 mRNS, illetve fehérje mennyiségének csökkenését figyelték meg [Thompson 2003], és egy tanulmány szerint ez a változás a SNAP-25a izoforma csökkenésének következménye [Barakauskas 2016]. A szkizofrénia állatmodelljében a patkányok prefrontális és temporális kortexében a SNAP-25-szint emelkedése mutatható ki [Sommer 2010], hasonló változást korábban *post mortem* humán mintákban is megfigyeltek [Thompson 1998].

Végezetül még egyszer szeretném megköszönni Dr. Széll Mártának, hogy a bemutatott eredményeket elegendőnek tartotta az MTA doktori cím megszerzéséhez.

Budapest, 2023. július 9.


Dr. Rónai Zsolt

Irodalom

- Agliardi C, Guerini FR, Zanzottera M, Bianchi A, Nemni R, Clerici M. SNAP-25 in Serum Is Carried by Exosomes of Neuronal Origin and Is a Potential Biomarker of Alzheimer's Disease. *Mol Neurobiol*. 2019 Aug;56(8):5792-5798.
- Barakauskas VE, Moradian A, Barr AM, Beasley CL, Rosoklija G, Mann JJ, Ilievski B, Stankov A, Dwork AJ, Falkai P, Morin GB, Honer WG. Quantitative mass spectrometry reveals changes in SNAP-25 isoforms in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2016 Nov;177(1-3):44-51.
- Dai XM, Ma HW, Lu Y, Pan XX. [Relationship between dopamine D4 receptor gene polymorphisms and primary nocturnal enuresis]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2008 Oct;10(5):607-10.
- Eo J, Choi BH, Kwon YJ, Kim TH, Seong HH, Kim HS. Polymorphism analysis of tyrosine hydroxylase (TH) in military working dogs. *Genes & Genomics*. 2013;35: 817-21.
- Etain B, Dumaine A, Mathieu F, Chevalier F, Henry C, Kahn JP, Deshommes J, Bellivier F, Leboyer M, Jamain S. A SNAP25 promoter variant is associated with early-onset bipolar disorder and a high expression level in brain. *Mol Psychiatry*. 2010 Jul;15(7):748-55.
- Furuya TK, Silva PN, Payão SL, Bertolucci PH, Rasmussen LT, De Labio RW, Braga IL, Chen ES, Turecki G, Mechawar N, Mill J, Smith MA. N. Analysis of SNAP25 mRNA expression and promoter DNA methylation in brain areas of Alzheimer's Disease patients. *Neuroscience*. 2012 Sep 18;220:41-6.
- Garcia-Reitböck P, Anichtchik O, Bellucci A, Iovino M, Ballini C, Fineberg E, Ghetti B, Della Corte L, Spano P, Tofaris GK, Goedert M, Spillantini MG. SNARE protein redistribution and synaptic failure in a transgenic mouse model of Parkinson's disease. *Brain*. 2010 Jul;133(Pt 7):2032-44.
- Halbgebauer S, Steinacker P, Hengge S, Oeckl P, Abu Rumeileh S, Anderl-Straub S, Lombardi J, Von Arnim CAF, Giese A, Ludolph AC, Otto M. CSF levels of SNAP-25 are increased early in Creutzfeldt-Jakob and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022 Aug 22;jnnp-2021-328646.
- Hamanaka K, Miyake N, Mizuguchi T, Miyatake S, Uchiyama Y, Tsuchida N, Sekiguchi F, Mitsuhashi S, Tsurusaki Y, Nakashima M, Saito H, Yamada K, Sakamoto M, Fukuda H, Ohori S, Saida K, Itai T, Azuma Y, Koshimizu E, Fujita A, Erturk B, Hiraki Y, Ch'ng GS, Kato M, Okamoto N, Takata A, Matsumoto N. Large-scale discovery of novel neurodevelopmental disorder-related genes through a unified analysis of single-nucleotide and copy number variants. *Genome Med*. 2022 Apr 26;14(1):40.
- Hejjas K, Kubinyi E, Ronai Z, Szekely A, Vas J, Miklósi A, Sasvari-Szekely M, Kereszturi E. Molecular and behavioral analysis of the intron 2 repeat polymorphism in the canine dopamine D4 receptor gene. *Genes Brain Behav*. 2009 Apr;8(3):330-6.
- Houenou J, Boisgontier J, Henrion A, d'Albis MA, Dumaine A, Linke J, Wessa M, Daban C, Hamdani N, Delavest M, Llorca PM, Lançon C, Schürhoff F, Szöke A, Le Corvoisier P, Barau C, Poupon C, Etain B, Leboyer M, Jamain S. A Multilevel Functional Study of a SNAP25 At-Risk Variant for Bipolar Disorder and Schizophrenia. *J Neurosci*. 2017 Oct 25;37(43):10389-10397.
- Ito H, Nara H, Inoue-Murayama M, Shimada MK, Koshimura A, Ueda Y, Kitagawa H, Takeuchi Y, Mori Y, Murayama Y, Morita M, Iwasaki T, Ota K, Tanabe Y, Ito S. Allele frequency distribution of the canine dopamine receptor D4 gene exon III and I in 23 breeds. *J Vet Med Sci*. 2004 Jul;66(7):815-20.

- Lachman HM, Pedrosa E, Petruolo OA, Cockerham M, Papolos A, Novak T, Papolos DF, Stopkova P. Increase in GSK3beta gene copy number variation in bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2007 Apr 5;144B(3):259-65.
- Lee HE, Choi BH, Lee DH, Kwon YJ, Eo J, Choi Y, Jeong H, Gim JA, Kim TH, Ha JH, Han KI, Kim HS. Polymorphism analysis of tyrosine hydroxylase gene variable number of tandem repeats in various Korean dogs. *Genes & Genomics.* 2015;37: 257-61.
- Margiotta A. Role of SNAREs in Neurodegenerative Diseases. *Cells.* 2021 Apr 23;10(5):991.
- McGrowder DA, Miller F, Vaz K, Nwokocha C, Wilson-Clarke C, Anderson-Cross M, Brown J, Anderson-Jackson L, Williams L, Latore L, Thompson R, Alexander-Lindo R. Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Alzheimer's Disease: Current Evidence and Future Perspectives. *Brain Sci.* 2021 Feb 10;11(2):215.
- Mill J, Richards S, Knight J, Curran S, Taylor E, Asherson P. Haplotype analysis of SNAP-25 suggests a role in the aetiology of ADHD. *Mol Psychiatry.* 2004 Aug;9(8):801-10.
- Pereira KM, Faria AG, Liphhaus BL, Jesus AA, Silva CA, Carneiro-Sampaio M, Andrade LE. Low C4, C4A and C4B gene copy numbers are stronger risk factors for juvenile-onset than for adult-onset systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2016 May;55(5):869-73.
- Pereira KMC, Perazzio S, Faria AGA, Moreira ES, Santos VC, Grecco M, da Silva NP, Andrade LEC. Impact of C4, C4A and C4B gene copy number variation in the susceptibility, phenotype and progression of systemic lupus erythematosus. *Adv Rheumatol.* 2019 Aug 6;59(1):36.
- Sommer JU, Schmitt A, Heck M, Schaeffer EL, Fendt M, Zink M, Nieselt K, Symons S, Petroianu G, Lex A, Herrera-Marschitz M, Spanagel R, Falkai P, Gebicke-Haerter PJ. Differential expression of presynaptic genes in a rat model of postnatal hypoxia: relevance to schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2010 Nov;260 Suppl 2(Suppl 2):S81-9.
- Thompson PM, Sower AC, Perrone-Bizzozero NI. Altered levels of the synaptosomal associated protein SNAP-25 in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1998 Feb 15;43(4):239-43.
- Thompson PM, Egbufoama S, Vawter MP. SNAP-25 reduction in the hippocampus of patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2003 May;27(3):411-7.
- Wan M, Hejjas K, Ronai Z, Elek Z, Sasvari-Szekely M, Champagne FA, Miklósi A, Kubinyi E. DRD4 and TH gene polymorphisms are associated with activity, impulsivity and inattention in Siberian Husky dogs. *Anim Genet.* 2013 Dec;44(6):717-27.
- Wang Q, Wang Y, Ji W, Zhou G, He K, Li Z, Chen J, Li W, Wen Z, Shen J, Qiang Y, Ji J, Wang Y, Shi Y, Yi Q, Wang Y. SNAP25 is associated with schizophrenia and major depressive disorder in the Han Chinese population. *Clin Psychiatry.* 2015 Jan;76(1):e76-82.
- Zhang M, Li Q, Wang KL, Dong Y, Mu YT, Cao YM, Liu J, Li ZH, Cui HL, Liu HY, Hu AQ, Zheng YJ. Lipolysis and gestational diabetes mellitus onset: a case-cohort genome-wide association study in Chinese. *J Transl Med.* 2023 Jan 25;21(1):47.