

# Szakmai záró beszámoló (2012.02.01 – 2017.01.31)

---

NKFIH (OTKA) K-100845 Zsúri: PSP

## Öröklött és helyzeti tényezők hatása a kognitív teljesítményre

### **Kutatásban résztvevők azonosak-e a szerződésben szereplő kutatókkal?**

NEM

Eltérések megadása és indoklása (max 250 karakter): az OTKA Bizottság engedélyével

- 2012-ben Gósiné dr. Greguss A. (nem szenior) kutató Katonai Enikő Rózsa doktoranduszhallgató vette át
- 2013/08-től 2014/01ig a témavezetést Varga Katalin vette át Székely Anna szülési szabadsága miatt, az ő munkáját ebben az időszakban Varga Dorottya Zsófia végezte
- 2015-02-01-től három hallgató csatlakozott a kutatáshoz: Gönye Bianka, Gyurkovics Máté és Maruzsa Szabolcs.

### **Az elvégzett kutatás megfelel-e a munkatervben tervezettnek?**

IGEN

### **A kutatáshoz tartozó legfontosabb közlemények:**

Lásd a záróbeszámoló segédanyagai között, itt (ha a kattintás nem működik, érdemes bemásolni a címet): [https://drive.google.com/drive/folders/1FIN0A2KteGIGB6h\\_gkSSQKvCrmM4cq4Q?usp=sharing](https://drive.google.com/drive/folders/1FIN0A2KteGIGB6h_gkSSQKvCrmM4cq4Q?usp=sharing)

### **A projektben kidolgozott motivációs Stroop feladattal és a kognitív teljesítmény pszichogenetikai asszociációvizsgálatával kapcsolatos eredmények:**

- Nanasi T, Katonai RE, Sasvari-Szekely M, Szekely A.: *A Stroop teszt genetikai vonatkozásai*, Neuropsychopharmacologia Hungarica, 14(4), 252-258., 2012.
- Szekely A, Katonai ER, Horvath ZE, Sasvari-Szekely M.: *Association of DRD4\_VNTR and performance in speeded tasks*, XXth World Congress of Psychiatric Genetics, Hamburg, Germany, October 14-18th, 2012.
- Kotyuk, E., Sasvari-Szekely, M. és Szekely, A.: *Neurokognitív endofenotípusok a pszichiatriai genetikában*, Neuropsychopharmacologia Hungarica. 2014 16(2):85-90., 2014.
- Bircher J, Gönye B, Kotyuk E, Katonai ER, Szekely A: *Behavioral consequences of trait impulsiveness in the Stroop task*, XIXth Conference of the European Society for Cognitive Psychology (p. 25.), Phaphos. 2015. szeptember 17. - 20. Ciprus (poszter), 2015.
- Gönye B, Bircher J, Kotyuk E, Szekely A: *Motivational factors of electrodermal activity during Stroop-performance*, XIXth Conference of the European Society for Cognitive Psychology (p. 524.), Phaphos. 2015. szeptember 17. - 20. Ciprus (poszter), 2015.

- Kotyuk E, Székely A, Goate MA, Balota DA: *A kognitív teljesítmény genetikai háttér vizsgálata egy kiterjedt idős, egészséges amerikai mintán*, A Magyar Pszichológiai Társaság XXIV. Országos Tudományos Nagygyűlése (p. 227.), Eger. 2015. május 28. - 30. Magyarország (előadás), 2015.
- Szekely A, Vereczkei A, Gönye B, Bircher J, Kotyuk E, Katonai ER, Gyurkovics M, Maruzsa S, Varga K, Duchek JM, Balota DA, Sasvari-Szekely M: *Interaction between inherited and situational factors of cognitive performance in the Stroop Color-naming task*, XIXth Conference of the European Society for Cognitive Psychology (p. 143.), Phaphos. 2015. szeptember 17. - 20. Ciprus (előadás), 2015.

**A kognitív feladatokhoz kapcsolódó további endofenotípusok pszichogenetikai eredményei**

- Kotyuk E, Keszler G, Nemeth N, Ronai Z, Sasvari-Szekely M, Szekely A: *Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor (GDNF) as a Novel Candidate Gene of Anxiety.*, PLOS ONE 8: (12) e80613, 2013.
- Kovacs-Nagy R, Elek Z, Szekely A, Nanasi T, Sasvari-Szekely M, Ronai Z.: *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., 2013.
- Varga, K., Józsa, E., Kekecs, Z.: *Comparative Analysis of Phenomenological Patterns of Hypnotists and Subjects: An Interactional Perspective*, Psychology of Consciousness: Theory, Research, and Practice, 1(3), 308-319, 2014.
- Varga K, Kekecs Z: *Oxytocin and cortisol in the hypnotic interaction*, International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis 62(1):111-128, 2014.
- Banlaki Z, Elek Z, Nanasi T, Szekely A, Nemoda Z, Sasvari-Szekely M, Ronai Z: *Polymorphism in the serotonin receptor 2a (HTR2A) gene as possible predisposal factor for aggressive traits*, PLOS ONE, 10(2), Paper e0117792. 18 p., 2015.
- Kotyuk E, Duchek J, Head D, Szekely A, Goate AM, Balota DA: *A genetic variant (COMT) coding dopaminergic activity predicts personality traits in healthy elderly*, PERSONALITY AND INDIVIDUAL DIFFERENCES, 82, pp. 61-65., 2015.
- Varga K, Kekecs Z, Szekely A: *Modulation of the level of attention to irrelevant external stimuli in hypnosis using suggestions*, 20th Congress of the International Society of Hypnosis (Paper: 000436), Paris. 2015. augusztus 26. - 29. Franciaország (előadás), 2015.
- Gyurkovics M, Kotyuk E, Katonai ER, Horvath EZ, Vereczkei A, Szekely A: *Individual differences in flow proneness are linked to a dopamine D2 receptor gene variant.*, Consciousness and Cognition, 42, pp. 1-8., 2016.
- Kekecs Z, Szekely A, Varga K.: *Alterations in electrodermal activity and cardiac parasympathetic tone during hypnosis.*, Psychophysiology, 53, pp. 268–277. doi/10.1111/psyp.12570/pdf, 2016.
- Kotyuk E, Nemeth N, Ronai Z, Demetrovics Z, Sasvari-Szekely M, Szekely A.: *Association between smoking behaviour and genetic variants of glial cell line-derived neurotrophic factor.*, Journal Of Genetics 95:(4) pp. 811-818., 2016.
- Katonai ER, Szekely A, Vereczkei A Sasvari-Szekely M, Banyai E, Varga K.: *Dopaminergic and serotonergic genotypes and the subjective experiences of hypnosis*, International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis 65(4):379-397, 2017.

## **A projekt legfontosabb tudományos eredményeit és módszertani újítását bemutató publikáció és elbírálás alatt álló kéziratok**

Szekely A, Kotyuk E, Bircher J, Vereczkei A, Balota DA, Sasvari-Szekely M, Ronai Z.: *Association between age and the 7 repeat allele of the dopamine D4 receptor gene.*, PLOS ONE, 11(12), Paper e0167753. 10 p., 2016.

Bircher J, Kotyuk E, Fülöp M, Vereczkei A, Ronai Z, Varga K, Szekely A. (kézirat elbírálás alatt a Behavior Research Methods c. újságban) Gene-sex interaction in Hypercompetitive Attitude suggests beneficial effect of the DRD4 7-repeat allele in adaptation. [Teljes dokumentum itt: https://drive.google.com/file/d/1lrXDJn2mZ-VilFVMBdzNXs9aj6ErsyHk/view?usp=sharing](https://drive.google.com/file/d/1lrXDJn2mZ-VilFVMBdzNXs9aj6ErsyHk/view?usp=sharing)

Kasos K, Zimonyi S, Gonye B, Köteles F, Kasos E, Kotyuk E, Varga K, Veres A, Szekely A. (kézirat elbírálás alatt a Behavior Research Methods c. újságban) Obimon: an open-source device enabling group measurement of electrodermal activity. [Teljes dokumentum elérhető itt: https://drive.google.com/file/d/1138y2FnD\\_DA7XfyOqQdlFvy2CAkI-HfM/view](https://drive.google.com/file/d/1138y2FnD_DA7XfyOqQdlFvy2CAkI-HfM/view)

## **A vizsgálat célja, és az elért eredmények rövid összefoglalása**

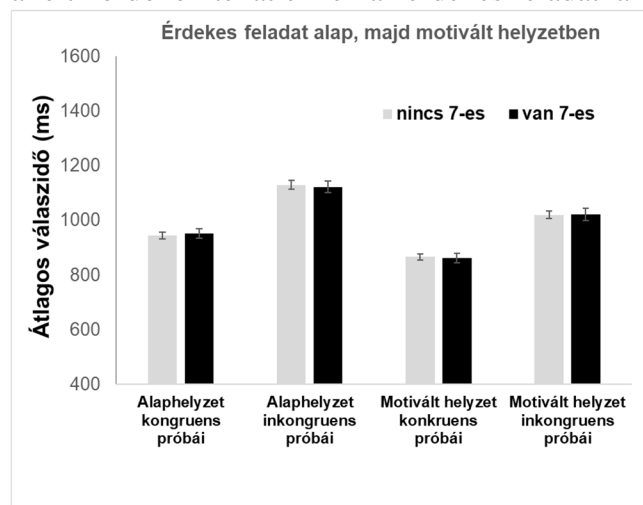
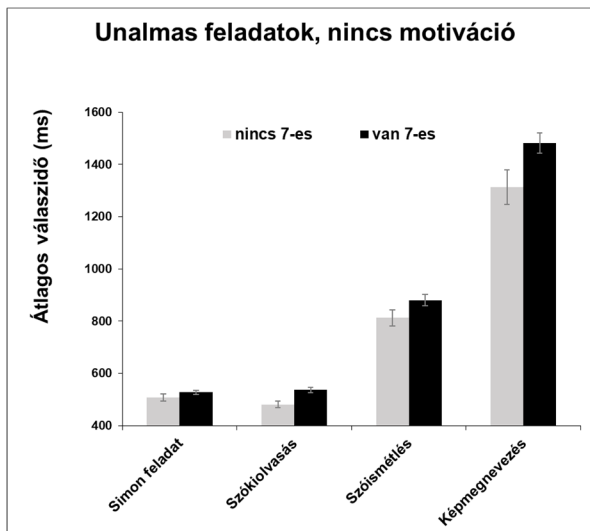
A projekt célja a kognitív teljesítmény motivációs és genetikai összetevőinek interakciós szemléletű vizsgálata volt. Ezt a célt a megvalósult kutatás elérte. A projektben többféle génvariáns összefüggését elemeztük a kognitív teljesítménnyel és az ehhez kapcsolódó további endofenotípusokkal kapcsolatban (pl. impulzivitás, hipnabilitás, agresszió, versengés, flow-élmények, élettartam), melyek mérésére új viselkedéses és kérdőíves mérőmódszereket fejlesztettünk ki. A motiváció hatásának felméréséhez a Stroop feladatot egy alaphelyzetet követően és motivált helyzetben is felvettünk. Felhasználtunk és validáltunk egy új pszichofiziológiai eszközt (lásd obimon.com), mely a bőrellenállás mérése alapján a motivált helyzetekre jellemző arousal szint változást követi. A résztvevőktől nem invazív módon DNS mintát vettünk, melynek alapján kollaboráló partnerünkkel együttműködve a kognitív feladatok genetikai hátterének vizsgálatához kiválasztott kandidáns génvariánsokat határoztuk meg.

A projekt eredményei alapján egyes kandidáns gének szerepe jól detektálható az egyéni különbségek kialakításában, ráadásul a különböző endofenotípusok elemzése alapján kapott eredmények konzisztensnek tűnnek. A legértékesebb pszichogenetikai eredményeket a DRD4-VNTR-el kapcsolatban kaptuk, mely a D4-es dopamin receptor génjében található, és a fehérje méretét befolyásoló hosszúság polimorfizmus. A leggyakoribb hosszú változat a 7-szeres ismétlődés, melyet a szakirodalom számos humán jellemzővel hozott összefüggésbe (pl. gyermekkori figyelemhiány és hiperaktivitás, újdonságkeresés), azonban kurrens metaanalízisek eredményei alapján ezek az összefüggések nem igazolhatók.

A DRD4-VNTR 7-es allél nemrég megjelent asszociáció vizsgálatának eredményei alapján a 7-es allél hordozók aránya 66%-al több az idősebb populációban, mint fiataloknál (Grady és mtsai., 2013). A szerzők eset-kontroll elemzésen alapuló eredményeit jól kiegészítik azok az önbeszámolón alapuló dimenzionális eredmények is, melyek szerint az idősek közül a 7-es allél hordozókat erőteljesebb fizikai aktivitás jellemzi. Grady munkacsoportja génkiütött egerek vizsgálatával is megerősítette ezeket az eredményeket, és a különböző környezetben nevelt egerek adatait elemezve úgy tűnik, hogy a 7-es allél a hatékony adaptáció egyik kulcsfontosságú eleme. A jelen projekt viselkedéses és önbeszámoló adatainak pszichogenetikai elemzéseiben éppen ezért a DRD4-VNTR polimorfizmusra koncentráltunk.

Korábban kimutattuk (lásd Szekely és mtsai., 2012), hogy a genom ezen lókuszán a hosszú, 7-es allélváltozatot hordozó fiatal felnőttek kevésbé „sietnek”, ha arra kérjük őket, hogy minél gyorsabban oldjanak meg relatíve könnyű és unalmas feladatokat (lásd a jobb oldali ábra fekete oszlopaikat).

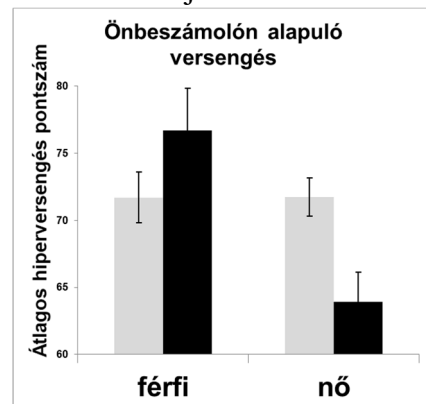
Ugyanakkor a jelen projekt eredményei alapján azt tapasztaltuk, hogy ez a genetikai különbség okozta információ feldolgozási sebesség deficit nyomtalanul eltűnik, ha a személyek a sikeres megoldásért jutalomra számíthatnak (Szekely és mtsai., 2015, lásd az alábbi ábra fekete oszlopaikat). Érdekes módon a 7-es allélt hordozók nem teljesítettek rosszabbul, mint a variánst nem hordozók. Ez jellemző volt végig a jelen projekt kognitív feladatai során (mind az alaphelyzetben, mind pedig a motivációs helyzetben – itt a 7-es allélt hordozók valamivel többet hibáztak). A 7-es allélt hordozók tehát ennek az érdekes feladatnak minden részében hasonlóan teljesítettek, mint a



7-es allélt nem hordozók, és ez mindkét nemre egyaránt jellemző volt. Eredményeink alapján elmondhatjuk, hogy nem sikerült kimutatnunk a genetikai és motivációs faktorok interakciós hatását a kognitív teljesítményre (annak ellenére, hogy az alkalmazott Stroop feladatban létrehozott motivált állapotot az elektrodermlis aktivitás egyértelműen jelezte (Gönye és mtsai., 2015), és a korábbi eredményeinkben a DRD4-VNTR egyértelmű genetikai hatását tapasztaltuk a kognitív teljesítményre). Ennek legvalószínűbb oka, hogy a jelen feladatot, melyben a személyek tudták, hogy ajándékot nyerhetnek majd

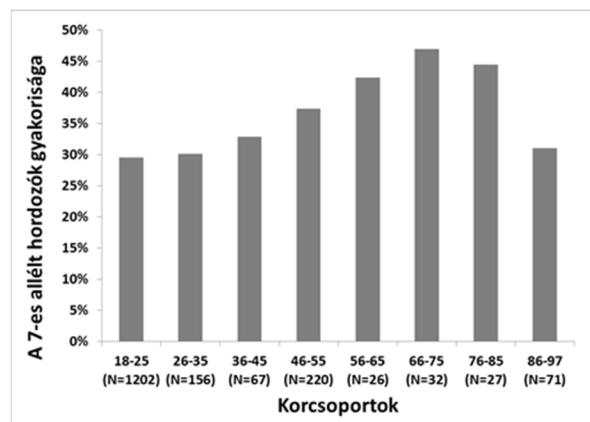
valamikor a feladat során, egészében érdekesnek és motiválónak tartották, és nem tettek különbséget annak alap és motivált része között.

A teljesítmény mutatókkal jó összecseng a versengés, különösen a hiperversengés önbeszámolón alapuló endofenotípusa, melyet a projekt záró évében szintén teszteltünk. A teljes mintát elemezve nem kaptunk szignifikáns különbséget a hiperversengés átlagpontszámában a DRD4-VNTR polimorfizmus csoportokban. Azonban a nemet, mint csoportosító változót beemelve a versengés pontszámok pszichogenetikai elemzésébe, egy érdekes interakciót tapasztaltunk a nem és a genotípus faktorok között (Bircher és mtsai., kézirat elbírálás alatt). A 7-es allélt nem hordozó férfiak és nők hasonló mértékű hiperversengés átlagpontszámokat mutattak. Azonban a 7-es allélt hordozónál ez nem így volt. A 7-es allélt hordozó férfiak markánsan magasabb, míg a 7-es allélt hordozó nők markánsan alacsonyabb hiperversengésről számoltak be.



Ezek az eredmények jól értelmezhetők, ha arra gondolunk, hogy a versengés, de főként a hiperversengés olyan tulajdonság, melyre egyértelmű hatással vannak a szociális elvárások, melyek nem részesítik előnyben a hiperversengő nőket. Ha a korábbi szakirodalmi adatok alapján azt feltételezzük, hogy a 7-es allélt hordozók adaptívabbak, akkor érthető, hogy a szociális nyomás hatására a férfiak erőteljesebben, míg a nők kevésbé versengenek.

Grady és munkatársainak az adaptivitás és ezzel összefüggésben a hosszú élettartam endofenotípusának DRD4-VNTR-el való összefüggését leíró tanulmány a projekt végén, 2013-ban jelent meg. Mivel az elmúlt két évtizedben munkacsoportunk biobankjában közel kétezer egészséges személy DRD4 VNTR adata gyűlt össze, logikusnak tűnt az életkor rendkívül egyszerű, ám de igen érdekes endofenotípusát is megvizsgálni. 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 korelosztásban még egyetlen tanulmányban sem publikálták, mely lehetővé tenné az adatok közvetlen összehasonlítását, és Gradyék tanulmányában sem vizsgálták 45 és 90 éves életkor közötti személyeket.



Lehetséges, hogy ez sajátos mintázat a gének és a magyar mintára jellemző történelmi – politikai események interakciójára utal. Elképzelhető, hogy a 7-es allél elsősorban „békeidőben” jelent szelekciós előnyt, így a ma 75 év feletti magyarok számára, akik átéltek át a második világháborút, inkább hátrányt jelentett ez a génvariáns. A genetikai faktorok és a környezeti tényezők kölcsönhatásának kiemelt fontosságára utalnak Grady és munkatársai génkiütött egereken végzett vizsgálataira is, ahol azt találták, hogy DRD4 gén élethosszabbító 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 illesztik 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 allélt 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 valószínűsítenek (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.

## Várható eredmények (ellenőrizhető kimenetek):

A projekt során minden évben teljesítettük, vagy túlteljesítettük a vállalt feladatokat.

A kutatás eredményeként, összefoglalva az alábbi eredményeket produkáltuk:

- Validált kérdőíves és viselkedés teszt-batteríát hoztunk létre a Stroop feladat közben mért kognitív teljesítmény és az arausal szint valós idejű mérésére (Gönye és mtsai., 2012; Kasos és mtsai., kézirat), melyek alapján kidolgozott viselkedése mutatók endofenotípusként használhatók a pszichogenetikai elemzésekben (Nanasi és mtsai., 2012; Szekely és mtsai., 2012; Kotyuk és mtsai., 2014).

*Ezeket az eredményeket legértékesebb formájukban bemutató publikációk: 2 poszter nemzetközi konferencián, 2 hazai folyóirat cikk, 1 nemzetközi folyóirat cikk benyújtott kézírata.*

- A projekt során bevont 1417 személy fenotípus és genotípus adatai alapján létrehoztuk a genetikai és motivációs faktorok többszemponos asszociáció-elemzésre alkalmas genotípus-fenotípusos profilokat tartalmazó adatbázisát (N=362). Létrehoztunk továbbá a projekthez kapcsolódó további endofenotípusok elemzésére alkalmas adatbázisokat is, melyeket esetenként korábbi adatbázisokkal összevonva elemeztünk (pl. az életkor és a DRD4-VNTR összefüggését 1801 személy adatai alapján).

*Ezeket az eredményeket lásd részletesen a FelvettAdatokOsszesitese2012-2016.xls file-ban összesítve a záróbeszámoló segédanyagai között, itt (ha a kattintás nem működik, érdemes bemásolni a címet):[https://drive.google.com/drive/folders/1FIN0A2KteGIGB6h\\_gkSSQKvCrwM4cq4Q?usp=sharing](https://drive.google.com/drive/folders/1FIN0A2KteGIGB6h_gkSSQKvCrwM4cq4Q?usp=sharing)*

- Az alap és motivációs helyzetben mért kognitív teljesítmény és arausal szint genetikai és motivációs faktorainak interakció-elemzése alapján kimutatott eredményeket nemzetközi konferencián mutattuk be (Szekely és mtsai., 2015; Bircher és mtsai., 2015). A projekthez szorosan kapcsolódó nemzetközi kollaborációban végzett munkánk eredményét egy hazai konferencia előadás foglalja össze (Kotyuk és mtsai., 2015). A legérdekesebb eredmények alapján a projekt futamidejének meghosszabbításával további adatgyűjtést és elemzéseket terveztünk, elsősorban a DRD4-VNTR génvariánsra koncentrálva. A kiterjedt genetikai és fenotípusos adatbázis többszintű elemzése alapján két további értékes gén-környezet interakció eredményt mutattunk ki az élettartammal, mint endofenotípussal kapcsolatban (Szekely és mtsai., 2016) és a versengés nemi különbségeivel kapcsolatban (Bircher és mtsai., kézirat).

*Ezeket az eredményeket legértékesebb formájukban bemutató publikációk: 2 poszter nemzetközi konferencián, 1 előadás hazai konferencián, 1 nemzetközi folyóirat cikk, és 1 nemzetközi folyóirat cikk benyújtott kézírata.*

- A projekt során vizsgált kognitív teljesítményhez kapcsolódó további viselkedéses, biometriai és önbeszámolón alapuló adatok elemzése azt mutatta, hogy a szorongás (Kotyuk és mtsai., 2013) az agresszió (Kovács-Nagy és mtsai., 2013; Banlaki és mtsai., 2015), egyes személyiségdimenziók (Kotyuk és mtsai., 2015), a flow-fogékonyság (Gyurkovics és mtsai., 2016), a hipnózis interakció helyzetében mért egyes változók (Varga, Józsa, és Kekecs, 2014; Varga, és Kekecs, 2014; Varga és mtsai., 2015; Kekecs és mtsai., 2016; Katonai és mtsai., 2016), valamint a dohányzás bizonyos jellemzői (Kotyuk és mtsai., 2016) pszichogenetikai vizsgálatokra alkalmas potenciális endofenotípusok, melyek további érdekes gén-környezet interakciót vizsgáló témák alapjai lehetnek a kognitív teljesítmény, illetve motivációs tényezők függvényében.

*Ezeket az eredményeket legértékesebb formájukban bemutató publikációk: 1 előadás nemzetközi konferencián, és 10 nemzetközi folyóirat cikk (melyből 1 a pályázat futamideje alatt még nem jelent meg).*