

## **A pszichiátriai betegségekre jellemző kognitív zavarok genetikai hátterének vizsgálata**

### **Projekt záró beszámoló**

**Réthelyi János egyetemi docens**

**Semmelweis Egyetem, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika**

**2013. január 31.**

#### **Összefoglalás:**

Kutatási projektünkben két irányból közelítettük meg a gyakori pszichiátriai betegségeket. Célunk a gyakran előforduló pszichiátriai betegségek, a szkizofrénia, bipoláris affektív zavar és figyelemhiányos-hiperaktivitási zavar genetikai hátterének kutatása volt, másrészt a betegségekben már korábban is ismert, és a páciensek életminőségére, a betegségek prognózisára nagy hatással lévő kognitív funkciózavar pontosabb feltérképezése. Ezen túlmenően célja a kutatásnak a genetikai háttér és a kognitív diszfunkció összefüggésének vizsgálata.

Vizsgálataink betegség-specifikus kognitív elváltozásokat határoztak meg szkizofréniában és bipoláris zavarban számítógépes neuropszichológiai tesztcsomag segítségével. A vizsgálatok során a CANTAB neuropszichológiai szoftvert használtuk, melynek altesztjei különböző kognitív részfunkciók mérésére alkalmasak. Bipoláris betegekben a figyelmi funkciók zavara volt észlelhető, deficit-szkizofréniában pedig az általános kognitív diszfunkció mellett a téri munkamemória specifikus károsodását észleltük. Ezek az eredmények megfelelnek korábbi, hagyományos neuropszichológiai módszerekkel végzett kutatásainknak.

A projekt izgalmas leágazása volt a kognitív funkciók genetikájának vizsgálatában Williams szindrómás egyének genetikai elváltozásainak pontosabb feltérképezése. Egy másik kutatási együttműködésben a glikogén-szintáz kináz 3 béta gén másolatszám variációinak előfordulást vizsgáltuk bipoláris zavarban. Szkizofréniában leírásra került a DTNBP1 gén hatása a betegségkezdetre, tüneti súlyosságra és a kognitív funkciókra. Nemzetközi adatbázisok segítségével elemeztük a szuicidalitás összefüggését teljes-genom szintű markerekkel, ezeknek az elemzéseknek a segítségével került meghatározásra a DICER1 gén potenciális asszociációja az öngyilkossági gondolatokkal bipoláris zavarban. Kutatómunkánk eredményeként gyűjtött DNS-minták több nemzetközi konzorciális vizsgálatban kerültek felhasználásra, melyek újabb kandidáns géneket határoztak meg szkizofréniában és bipoláris zavarban. Jelenleg is zajlik még további genetikai polimorfizmusok vizsgálata, melyeknek a betegségekkel és a kognitív zavarokkal való összefüggéseinek elemzése és publikálása a jövőben várható.

## **Summary:**

Our research project is characterized by a twofold approach to psychiatric disorders. Firstly we aimed to investigate the genetic architecture of common psychiatric disorders, such as schizophrenia, bipolar affective disorder, and attention-deficit hyperactivity disorder, and secondly, to investigate the neurocognitive dysfunction greatly affecting the quality of life and everyday functioning of these patients. Moreover we sought to analyze the association of these two intrinsic features of the psychiatric disorders, genetic liability and neurocognitive dysfunction.

Our results have identified disorder-specific neurocognitive alterations in schizophrenia and bipolar disorder that can be assessed with computerized neuropsychological tests. In our study we used the CANTAB neuropsychological test battery that consists of different modules measuring performance in diverse cognitive domains. Bipolar patients are characterized by deficits in attentive functions. Deficit-schizophrenia is characterized by general neurocognitive deficit and selective impairment of spatial working memory. This corresponds to our results that we carried out earlier in bipolar disorder and deficit and non-deficits schizophrenia with traditional neuropsychological measures.

As an interesting "natural experiment" to investigate genetic contributions to cognitive alterations we have joined the research efforts of collaborators studying individuals with Williams-syndrome. In an other collaboration we investigated the prevalence of copy number variants of the glucocorticoid synthase kinase 3 beta gene in bipolar disorder. In schizophrenia the effect of the DTNBP1 gene on the age of onset, symptom severity and neurocognitive dysfunction were described. Using international open-access databases we have investigated the association of genetic markers from GWAS data with suicidality. DICER1 gene has been identified as a possible candidate gene for suicidal ideation in bipolar disorder. Our samples were included in several multicentric consortia studies that have identified new risk polymorphisms for schizophrenia and bipolar disorder. Other genetic polymorphisms are being currently researched, and we hope to add these future results to the general knowledge about the genetic architecture of psychiatric disorders.

**A projekt időtartama:** 2010. október 1-2012. december 31.

**Kutatásban részt vevő személyek:** Dr. Réthelyi János, Dr. Szócs Katalin, Dr. Pulay Attila, Dr. Benkovits Judit PhD-hallgató, Dr. Fábíán Ágnes PhD-hallgató

## **A kutatási projekt megvalósulásának gyakorlati szempontjai**

### **Betegbevonás**

A tervezett projekt lényegét tekintve klinikai vizsgálatnak tekinthető, melynek lényege gyakori pszichiátriai betegségek miatt kezelt páciensek bevonása, klinikai, neuropszichológiai adatok gyűjtése és genetikai mintavétel. A projekt idején folyamatosan nagy figyelmet fordítottunk betegek bevonására, az adatok minőségi feldolgozására és a DNA-minták reverzibilisen anonimizált bankolására. A projekt befejezésének idején az alábbi beteg- és kontrollcsoportok esetében történt

meg az adatfeldolgozás és a bankolás: szkizofrénia, 480 páciens, bipoláris affektív zavar, 180 páciens, felnőttkori figyelemhiányos és hiperaktivitási zavar, 130 páciens, Williams szindróma, 22 gyerek és felnőtt, 300 egészséges kontroll személy.

### **Eszközök beszerzése, genotípzálási szolgáltatások**

A pályázati támogatásnak köszönhetően az alábbi beszerzések történtek a tervnek megfelelően. CANTAB-neuropszichológiai szoftver, egy éves licensz. Számítógép-alkatrész, irodaszerek, laboratóriumi fogyóeszközök. Genotípzálási szolgáltatásokat, reagenseket a Life Technologies, a Semmelweis Egyetem Molekuláris Neurológiai Klinikai és Kutatóközpontjától és az UD-Genomed Medical Genomic Technologies Kft-től rendeltünk.

### **Tudományos kommunikáció**

A projekt idején 2010-2013 között a kutatási projekt vezetője, Dr. Réthelyi János vagy valamelyik közreműködő munkatárs számos alkalommal részt vett a hazai tudományos közélet programjain és ismertette a projekt eredményeit. Egyebek mellett előadással vagy poszterrel vettünk részt a Magyar Pszichiátriai Társaság vándorgyűlésein, a Magyar Pszichofarmakológusok Társaságának Kongresszusain, 2011-ben a Magyar Klinikai Neurogenetikai Társaság Konferenciáján és a Magyar Személyre Szabott Medicina Kongresszusán. Nemzetközi tudományos fórumok közül az alábbiakon ismertettük eredményeinket: Európai Pszichiátriai Társaság Kongresszusa Bécs, 2011, Discovery research in neuropsychiatry: depression, anxiety and schizophrenia in focus című konferencia Magyarország EU-elnökségének részeként, Budapest, 2011, 3rd Biennial Schizophrenia International Research Conference, Firenze, Italy, 2012. Az OTKA projekt anyagi támogatásával Dr. Pulay Attila vett részt a World Congress of Psychiatric Genetics XX. kongresszusán 2012.október 10-14. között Hamburg, Németországban, ahol poszter formájában mutatta be „Genome-wide gene-based associations in suicidal behavior: a cross-disorder analysis” című munkáját. Önálló eredményinket a European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience-ben közzeltük, 4 közleményünk áll elbírálás alatt, számos közlemény van beküldéshez közeli állapotban.

### **A kutatás során felmerült problémák, eltérések a kutatási tervtől**

A páciensek bevonása csak részben történt a kutatási tervben tervezett esetszámoknak megfelelően. Bipoláris affektív zavar és ADHD esetén nem sikerült elérni a tervezett esetszámot. A neuropszichológiai vizsgálatok közül a CANTAB vizsgálat a páciensek és a vizsgáló személyzet részéről is lényeges nagyobb idő- és energiaráfordítást igényelt ahhoz képest, ahogy ezt elterveztük. A CANTAB vizsgálat esetén szintén bevonási problémát jelentett a feladatok relatív nehéz volta és a számítógépes alapismeretek szükségessége. Ez is hozzájárult az elvégzett vizsgálatok a tervezetthez képest kisebb számához. A genetikai vizsgálatok tervezése során a másolatszám változatosság (CNV)-analízis során szintén szűkíteniünk kellett az elemezni kívánt polimorfizmusok számát. Az anyagi realitásoknak és a tudományos érdeklődésünknek megfelelően a 22q11 deléció vizsgálata mellett döntöttünk, melynek vizsgálata még nem történt meg hazai szkizofrén páciensek csoportjában. A

genetikai vizsgálatok megszervezése, előkészítése és lebonyolítása az időközi beszámoló megírása idején tervezetthez képest is tovább tartott, az eredmények csak részlegesen állnak rendelkezésre. Emiatt ezen eredmények feldolgozása és publikálását követően a pályázat utólagos minősítését is kérjük.

## **Eredmények részletes bemutatása**

### **Neurokognitív károsodás vizsgálata deficit-szkizofréniában CANTAB neuropszichológiai szoftverrel**

Vizsgálatunk során deficit-szkizofréniában tapasztalható neurokognitív károsodás felmérésével foglalkoztunk, amihez a CANTAB neuropszichológiai szoftvert használtuk. A deficit-szindróma a szkizofrénián belül olyan alcsoportot képez, amelyet a tartósan fennálló primer negatív tünetek jellemeznek, rosszabb prognózissal és nagyobb mértékű funkciózavarral. Számos tanulmány foglalkozik a szkizofréniában tapasztalható neurokognitív deficittel, viszont ennek egészen pontos természete még nem teljesen ismert. Deficit-szindrómában a globális kognitív károsodás mértéke súlyosabb a nem-deficit csoporthoz viszonyítva. Mindezek alapján vizsgálatunk célja a deficit és nem-deficit csoportba tartozó szkizofrén betegek globális kognitív károsodásának összehasonlítása, különös tekintettel az egyes részfunkciók közötti különbségek leírására, ugyanakkor a szkizofrén betegek és egészséges kontrollszemélyek kognitív funkciói közötti különbségek vizsgálata.

Módszer: Vizsgálatunkban 17 deficit, 32 nem-deficit szkizofrén beteg és 17 egészséges kontrollszemély vett részt. A betegek két csoportot alkottak: deficit-szkizofrénia, illetve nem-deficit szkizofrénia. A deficit-szindróma elkülönítése az SDS (Schedule for Deficit Syndrome) mérőskála segítségével történt. A kognitív funkciók mérésére a CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery) neuropszichológiai tesztcsomagot alkalmaztuk. A CANTAB egy számítógépes neurokognitív programcsomag, mely neurokognitív részfunkciókat mér fel. Az általunk alkalmazott tesztek főként a vizuális memória, végrehajtó funkciók, munkamemória és figyelmi részfeladatok területét fedték le, a következőképpen: Előtér-/Háttérváltás (IED), Párosított Asszociációs Tanulás (PAL), Reakcióidő (RTI), Térbeli elhelyezkedés (SSP), Térbeli munkamemória (SWM), „Stockings of Cambridge” (SOC). A statisztikai elemzésben az adatokat az általános lineáris modell (GLM) segítségével elemeztük, a modellekben az életkor potenciális zavaró hatását kontrolláltuk.

Eredmények: A deficit és nem-deficit csoportokat összehasonlítva egyetlen változó tekintetében találtunk szignifikáns különbséget (SOC: a minimálisan szükséges lépésből megoldott feladatok száma,  $p=0.0123$ ), míg a többi változó mentén a csoportok közötti különbség nem volt szignifikáns ( $p=0.06-0.92$ ). A deficit szkizofrénia csoportot egészséges kontrollszemélyekkel összehasonlítva, két kivétellel (SOC: átlagos kezdeti gondolkodási idő, RTI) minden változó esetében a csoportok közötti különbség szignifikáns volt ( $p=0.0003-0.005$ ), hasonlóan a nem-deficit szkizofrénia és kontrollszemélyek összehasonlítása során is ( $p=0.0001-0.03$ ).

Következtetések: Eredményeink alátámasztják a szkizofrén betegek és egészséges kontrollszemélyek neurokognitív funkciói közötti különbséget, valamint eltérést igazolnak a deficit-szindróma és a nem-deficit szkizofrénia kognitív károsodásában a végrehajtó funkciók területén. Az egy változó esetében talált különbség a frontális lebenyhez kapcsolódó téri tervezés és téri

munkamemória funkciók tekintetében magyarázhat súlyosabb deficitet. A kis esetszám miatt további vizsgálatok szükségesek a CANTAB tesztcsomag használhatóságát illetően a deficit és nem deficit csoport közötti neurokognitív elkülönítésben.

### **Bipoláris és szkizoaffektív betegek kognitív funkcióinak vizsgálata hagyományos neuropszichológiai módszerekkel és a CANTAB számítógépes tesztcsomaggal**

Az utóbbi 20 évben a tudományos érdeklődés nőtt a bipoláris zavarban előforduló kognitív zavarok iránt. A neuropszichológiai funkciók természetének tisztázásával, ezeknek a beteg aktuális állapotával való összefüggésével, és a háttérben rejlő okok feltárásával foglalkozó cikketek találunk. Célkitűzésünk bipoláris és szkizoaffektív zavarral kezelt betegek csoportjának kognitív vizsgálata, az irodalomban publikált adatok magyar mintán történő felmérése. Célunk továbbá a hagyományos neuropszichológiai tesztek és a CANTAB számítógépes tesztcsomag eredményeinek összehasonlítása. Vizsgálatunkba a Semmelweis Egyetem Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinikán bipoláris affektív zavar, valamint szkizoaffektív zavar diagnózissal kezelt betegeket vontunk be (n: 69 bipoláris, 33 szkizoaffektív), kognitív funkcióikat hagyományos (Rey szótanulási lista, MAWI részfeladatok, betű- és kategória fluencia, Trail Making A és B, Wisconsin Card Sorting Test, Stroop Test), valamint a CANTAB, számítógépen elvégezhető kognitív tesztcsomag bizonyos feladataival (MOT, SWM, SOC, BLC, IED, RTI, RVP, PAL, SSP, DMS, CGT) mértük fel. Hagományos neuropszichológiai tesztekkel kapott eredményeink alapján mindkét betegcsoport szignifikánsan alacsonyabb eredményeket ért el a MAWI számtérjedelmi altesztjének kivételével az összes neuropszichológia tesztben. A két betegcsoport között szignifikáns különbség egy mutatóban sem volt kimutatható. A CANTAB számítógépes tesztcsomaggal felvett adataink előzetes eredményei alapján a vizsgált betegcsoportban figyelmi funkciók károsodását találtuk. Mind a hagyományos, mind a CANTAB számítógépes kognitív tesztek eredményei megerősítik az irodalomban talált eredményeket.

### **Szkizofrénia kandidáns gének összefüggése a tüneti súlyossággal, betegségkezdettel és a kognitív funkciókkal**

Korábbi vizsgálatok eredményei szerint a szkizofrénia kandidáns gének polimorfizmusai és a pszichoaktív szerek interakciója szerepet játszik a pszichotikus tünetek előfordulási gyakoriságában és súlyosságában. Caspi és mtsai (2005) a katekol-O-metiltraszferáz (COMT) gén Val158Met polimorfizmusa és az adolszecenskori cannabis-használat interakciójával kapcsolatban írták le a fenti összefüggést prospektív epidemiológiai vizsgálatukban.

Vizsgálatunkban 280 szkizofrén beteg klinikai adatait elemeztük és vetettük egybe a neuregulin (NRG1), dysbindin (DTNBP1), D-aminosav-oxidáz aktivátor (G72/G30, DAOA), G-protein szignál regulátor 4 (RGS4), foszfatidylinositol-4-phosphate 5-kinase, type II, alfa (PIP5K2A) és a katekol-O-metiltraszferáz (COMT) gének polimorfizmusaira vonatkozó eredményekkel. A vizsgálat részeként regisztráltuk a korábbi kábítószer-abúzust, ezeket az adatokat a klinikai dokumentáció elemzésével egészítettük ki. A tüneti súlyosságot a Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) alkalmazásával állapítottuk meg. A statisztikai elemzést többváltozós Általános Lineáris Modellel (GLM) végeztük, melyben teszteltük a szerabúzus és a genetikai polimorfizmusok interakcióját.

A bevont betegek közül 259-nél állt rendelkezésre adat a kábítószer-használattal kapcsolatban. 15,8%-uknál volt kideríthető korábbi vagy a bevonás idejében történő szerabúzus, ez az esetek 92%-ában cannabis-abúzust, vagy ennek más pszichoaktív szerrel történő kombinációját jelentette. A kábítószer-abúzus kortól, nemtől és a genetikai eredményektől függetlenül mutatott összefüggést a PANSS hosztilitás/izgatottság faktorával ( $F=4,02$ ;  $p=0,04$ ). A droghasználó páciensek csoportjában szignifikánsan alacsonyabb volt az átlagéletkor (15,8%) és magasabb a férfiak aránya, ill. szignifikánsan fiatalabb életkorban kezdődtek a pszichotikus tünetek (átlag életkor: 22,5 és 27 év). Szignifikáns interakciót találtunk a kábítószer használat és DTNBP gén polimorfizmusai között különböző PANSS faktorokban: a PANSS kognitív faktorban az rs3213207 ( $p=0,006$ ); a PANSS depresszió faktorban az rs2619528 ( $p=0,021$ ) és rs909706 ( $p=0,021$ ); a PANSS negatív faktorban az rs2619528 ( $p=0,031$ ) és rs909706 ( $p=0,016$ ); valamint a PANSS hosztilitás/izgatottság faktorban az rs2619539 ( $p=0,025$ ) polimorfizmus és a droghasználat között. A COMT Val158Met polimorfizmusra nézve Val heterozigóták szerabúzusa esetén szignifikánsan magasabb volt a PANSS depresszió faktor értéke ( $F=5.53$ ;  $p=0,02$ ). Szignifikáns asszociációt találtunk a betegségkezdés és a DTNBP1 rs2619528 polimorfizmus között ( $p=0,01$ ). Következtetések: Eredményeink alapján genetikai és környezeti tényezők is befolyásolják a klinikai jellemzőket szkizofréniában.

### **Kiegészítő kutatások**

A pályázat beadása és a projekt megkezdése után alakult ki két hazai kutatócsoporttal együttműködés. A Semmelweis Egyetem Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Patobiokémiai Intézetének munkatársaival, Prof. Dr. Sasvári-Székely Mária vezetésével működő kutatócsoporttal együttműködve vizsgáltuk a glikogén-szintáz kináz 3 béta gén másolatszám variációinak előfordulást bipoláris affektív zavar miatt kezelt pácienseinkben. Bipoláris és major depressziós minták együttes elemzése alapján a bipoláris páciensek esetében volt szignifikáns eltérés a GSK3B gén másolatszám-előfordulásában egészséges kontrollszemélyekhez képest ( $OR=8.1$ ;  $p=0.00001$ ). A fenti másolatszám-változatosságot hordozó páciensek azonosítása révén lehetséges lesz utánkötésük, klinikai, farmakológiai, kognitív és molekuláris fenotípusainak pontosabb vizsgálata. A BME Kognitív Tudományi Tanszékén Prof. Dr. Kovács Ilona és Dr. Bódizs Róbert kutatócsoportjával együttműködve a Williams szindrómában megfigyelhető speciális kognitív és alvási fenotípusok genetikai hátterének kutatásába kapcsolódhattunk bele. A Williams szindróma a többi vizsgálat betegségekhez képest nem pszichiátriai betegség, hanem ritka előfordulású genetikai szindróma. Genetikai alapja ismert, a 7q11.23 régió hemideléciója. Ugyanakkor nem ismert, hogy a mikrodéléció által érintett 25-28 gén közül melyek felelősek a Williams szindrómára jellemző kognitív és viselkedési fenotípusért (középsúlyos értelmi fogyatékoság, téri-vizuális funkciók zavara, hiperszociabilitás). Ritkán előforduló atípusos mikrodéléciók azonosítása elősegítheti a genotípus-fenotípus korrelációk felderítését. Laboratóriumunkban beállított multiplex ligáció függő próba amplifikációs (MLPA) eljárással vizsgáltuk 25 Williams szindrómás gyerek és felnőtt DNS-mintájában a 7q11.23 kromoszómaregióit. Az eddigi vizsgálatok alapján ezeknek az alanyoknak mindegyikében a típusos deléció fordul elő. A BME Kognitív Tudományi Tanszékén végzett egy a Williams szindrómára diszkordáns ikerpár kognitív, alvási és genetikai vizsgálatának eredményeit közlésre benyújtott publikációban foglaltuk össze.

## **Nemzetközi és hazai konzorciumokban való részvétel**

A Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinikán működő Molekuláris Pszichiátriai Kutatócsoport 2008 óta tagja az SGENE nemzetközi konzorciumnak, melynek célja a szkizofrénia genetikai vizsgálata teljes-genom léptékű vizsgálómódszerekkel. A Klinikán bevont betegek DNS-mintái a konzorcium első GWAS (genome-wide association study) replikációs fázisában kerültek felhasználásra. Az ilyen típusú vizsgálatokhoz szükséges sokezres mintanagyság és a költségek nagyságából kifolyólag a megvalósítás csak konzorciális formában reális. A konzorcium eredményei 2009-ben, majd a Psychiatric GWAS Consortium metaanalíziseként 2011-ben kerültek publikálásra. 2012-ben további két vizsgálat és elemzés (Steinberg et al., 2012; Vassos et al., 2012) jelent meg, melyben kutatócsoportunk is érdekelt volt. Ezek az eredmények nem képezik közvetlenül ennek a projektnek a részét, de indirekt módon összefüggnek. Általános kutatási stratégiánknak megfelelően a kutatócsoport genetikai vizsgálataiba bevont páciensek genetikai, klinikai és neuropszichológiai adatait egyszerre próbáljuk elemezni kisebb léptékű saját vizsgálatainkban és nemzetközi szinten nagy mintaszámú konzorciális kutatásokban. A Klinika egy hazai kutatói hálózatnak a SCHIZOBANK konzorciumnak is tagja.

## **Nemzetközi genetikai adatbázisok felhasználásával történő in silico elemzések**

Kutatásunk célja a major depresszió, a bipoláris zavarok illetve a szkizofrénia lehetséges közös genetikai rizikófaktorainak felderítése közös, diagnózisok között átívelő fenotípusok azonosításával és elemzésével. Kutatásunkhoz a National Center for Biotechnology Information (NCBI) Database of Genotype and Phenotype (dbGaP) oldaláról elérhető Genetics Association Information Network (GAIN) Whole Genome Association Study of Bipolar Disorder (elérési kód phs000017.v3.p1), Major Depression: Stage 1 Genomewide Association in Population-Based Samples (elérési kód: phs000020.v2.p1), Genome-Wide Association Study of Schizophrenia (elérési kód: phs000021.v3.p2) és a Molecular Genetics of Schizophrenia (elérési kód: phs000167.v1.p1) adatbázisait használtuk fel.

Vizsgálatunk során az irodalomban viszonylag kevésbé publikált multimarker asszociációs vizsgálatokra (haplotípus, gén és génút alapú tesztek) fókuszáltunk. Az adatbázisok között eltérő genotípuszó platformokból eredő különbségeket haplotípus alapú imputációval egyenlítettük ki. Mivel a különböző adatbázisokban a mintavétel diverz földrajzi régiókban történt, az ebből eredő esetleges populáció stratifikáció hatását a genomikus infláció kontrolljával korrigáltuk, amelyet a populációs szubstruktúra elemzésével validáltunk.

Eredményeink az öngyilkos magatartás a major depressziós és bipoláris adatbázisban való elemzéséből származnak. Gén-alapú vizsgálatunk teljes genom teszt során szuggesztív (false discovery rate < 0.1), míg a végrehajtó funkciók tekintetében releváns mikroRNS hálózat vizsgálata során statisztikailag szignifikáns asszociációt mutatott ki az öngyilkos magatartás és a mikroRNS bioszintézisben meghatározó DICER1 gén között. Jelenleg eredményeinket validáljuk és kiegészítjük további elemzési irányokkal, mint például lehetséges kovariánsokkal (pl. epizódok száma), bipoláris I és II zavar összehasonlítása, öngyilkossági magatartás fenotípusának további pontosítása. Továbbiakban tervezzük a fokozott szorongásra való hajlam, lefolyási jellegzetességek, valamint pszichotikus tünetek elemzését is a szkizofrén adatbázisok bevonásával.

## **További várható eredmények, elemzések**

A projekthez kapcsolódó kutatásoktól az alábbi eredményeket várjuk még, a beszámolóban leírt részletes eredményekhez kapcsolódóan, azok folytatásaként. Szkizofrén mintáinkat genotípezük a 22q11 deléción tekintetében, a delécióval jellemezhető alcsoport kognitív fenotípusát elemezzük. A szkizofrén és bipoláris betegcsoportokban valamint az egészséges kontrollokban az alábbi gének irodalom által meghatározott polimorfizmusait elemezzük genotípus és haplotípus szerint a betegség rizikó és a kognitív fenotípus szempontjából: MIR137, ZNF804A, CSMD1, TCF4, MMP16, VRRK2, kiterjesztett MHC régió polimorfizmusai, Neurogranin, MAD1L1, ANK3, ITIH3-ITIH4, PCGEM1, AKT1, BDNF, KCNH2, GRIN1, GRIK4, NRG1, DTNBP1, DISC1, ERBB4, CACNA1, KIBRA, RGS4, SNAP25, Dlg2. (A génlista kiválasztása korábbi eredményeink és irodalmi adatok elemzése alapján történt.) Folytatódik a kutatócsoport nemzetközi konzorciális kutatásokban való részvétele és a nyilvánosan elérhető adatbázisok in silico elemzése.

## **Hivatkozások**

Lásd az OTKA adatbázisba feltöltött publikációs listát.

## **Köszönetnyilvánítás**

Alábbi munkatársainknak és külföldi partnereinknek szeretnénk megköszönni a projekthez nyújtott direkt vagy indirekt segítséget: Prof. Dr. Bitter István, Dr. Czobor Pál, Dr. Csukly Gábor, Dr. Polgár Patrícia, Bálint Sára, Komlósi Sarolta, Mészáros Ágnes, Dr. Magyar Krisztina, Dr. Mersich Beatrix, Dr. Jekkel Éva, Dr. Bolyós Csilla, Dr. Kurimay Tamás, Dr. Pásztor Péter, Dr. Gazdag Gábor, Prof. Dr. Kéri Szabolcs, Prof. Dr. René Kahn, Prof. Dr. Roel Ophoff, Dr. Steven Bakker, Eric Strengman