

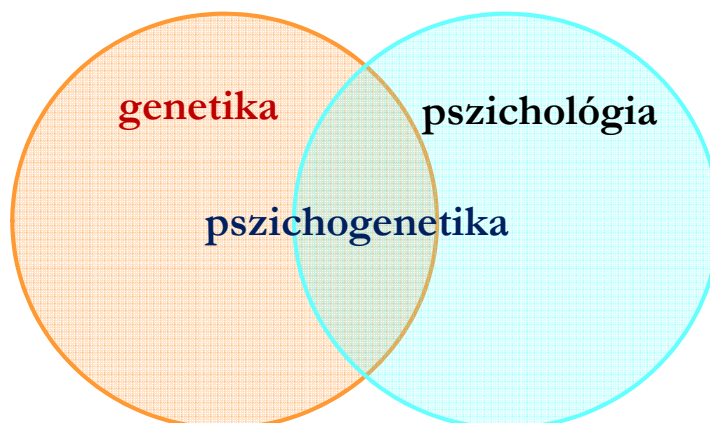
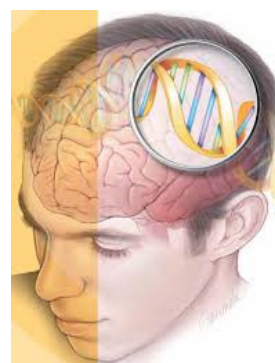
A SZEMÉLYISÉG GENETIKAI HÁTTERE

GENOMIKAI VIZSGÁLÓMÓDSZEREK

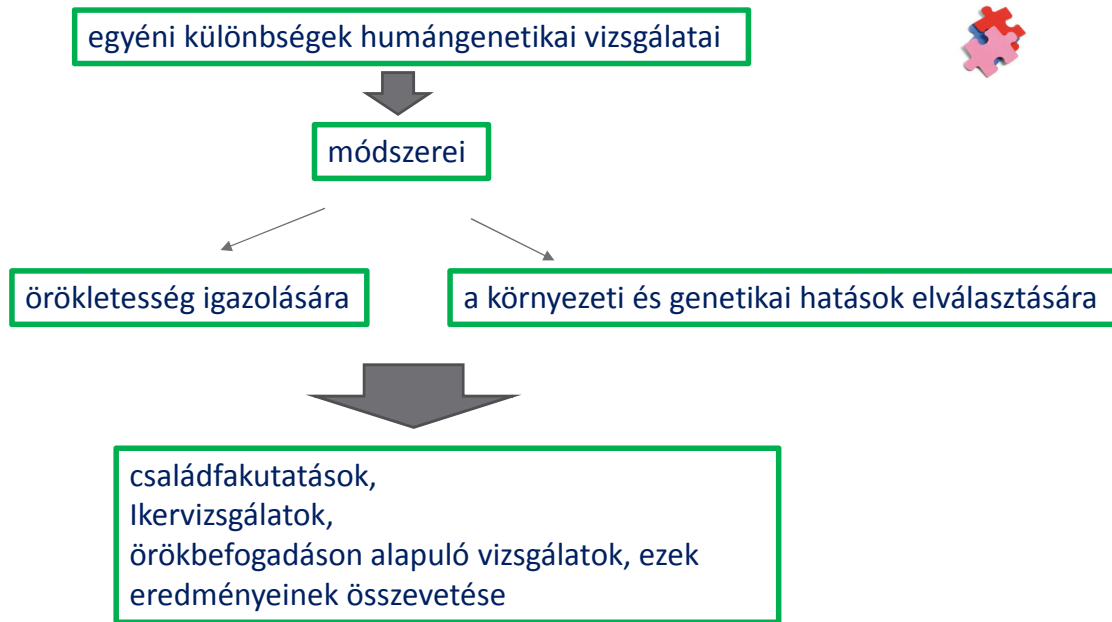
2020

SZEMÉLYISÉG ÉS GENETIKA

- A személyiség örökletessége mára általánosan elfogadott.
- 0,5 körüli heritabilitási értéket mutatnak
- Milyen pszichológiai jellemzők, milyen személyiségvonások alkalmasak a genetikai vizsgálatok számára? → Humán Genom Projekt



MIT VIZSGÁLJUNK?



ENDOFENOTÍPUS

Endofenotípus: olyan humán jellemző, ami standardizált, objektív módszerekkel jól mérhető és genetikai meghatározottságot mutat.

pl: stressztűrés, reakcióidő, impulzivitás, kitartás, stb.



In psychiatry research, the accepted criteria which a biomarker must fulfill to be called an endophenotype include

1. An endophenotype must segregate with illness in the population.
2. An endophenotype must be heritable.
3. An endophenotype must not be state-dependent (i.e., manifests whether illness is active or in remission).
4. An endophenotype must co-segregate with illness within families.
5. An endophenotype must be present at a higher rate within affected families than in the population.
6. An endophenotype must be amenable to reliable measurement, and be specific to the illness of interest.

KANDIDÁNS GÉNEK



A genetikai asszociációvizsgálatokban elméleti megfontolások alapján kiválasztott gének, melyek befolyásolhatják a fenotípus kialakulását.

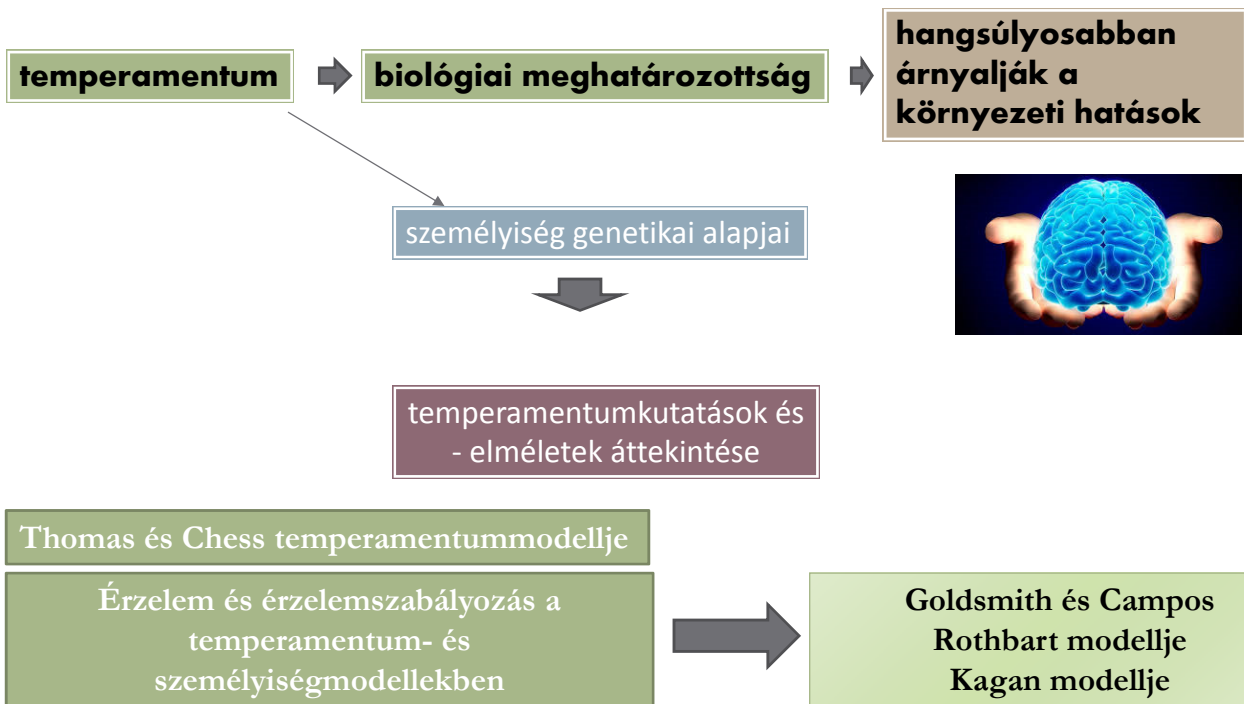
FONTOS: POLIMORF GÉN LEGYEN!!!

- **Hogyan válasszunk kandidáns gént?**

Funkcionális alapon olyan kandidáns géneket választunk az asszociációelemzéshez, melyről tudjuk, hogy az általuk kódolt fehérjék a vizsgált folyamatokban kulcsfontosságúak.

pl.: neurotranszmisszióban szerepet játszó fehérjék génjei

A személyiség pszichológiai modelljei



HOGYAN VIZSGÁLJUK?



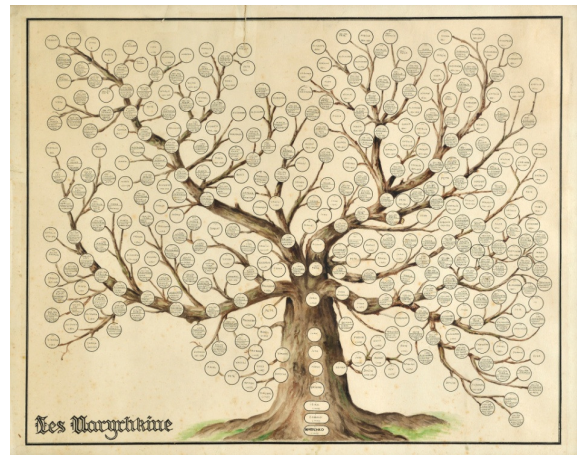
A SZEMÉLYISÉG KLASSZIKUS GENETIKAI VIZSGÁLATAI

Az egyéni különbségek genetikai vizsgálatai olyan módszereket igényelnek, melyek lehetőséget adnak:

- az örökletesség igazolására,
- a környezeti és genetikai hatások elválasztására.

Vizsgálati módszerek:

- Családfakutatások
- Ikervizsgálatok
- Örökbefogadáson alapuló (adoptációs) vizsgálatok



A MINNESOTA-VIZSGÁLAT

- 1970-ben indult longitudinális vizsgálat
- Nagyon korai időszakban elválasztott és külön nevelt ikrek tanulmányozása (ma kb. 9000 résztvevő)

Born Together – Reared Apart



The Landmark Minnesota Twin Study

A személyiségtényezők mindegyike legalább részben örökletes, sok közülük nagyobb mértékben áll genetikai, mint környezeti meghatározottság alatt.

Genetikailag meghatározott dimenziók:

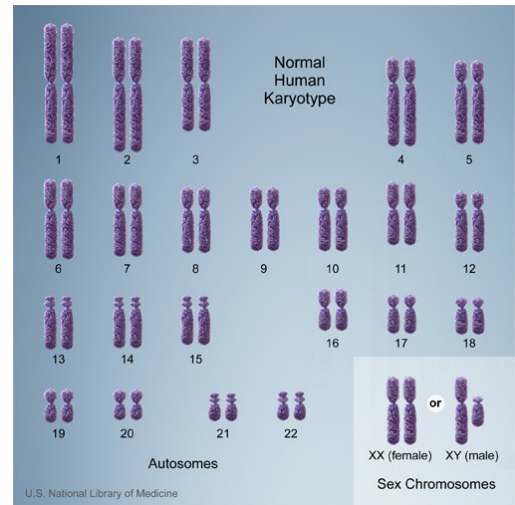
- szociális hatóképesség
- tradíciókövetés
- stressz érzékenység
- ártalomkerülés
- jóllét
- elmélyülés

MOLEKULÁRIS GENETIKAI VIZSGÁLATOK

Poligénes öröklődés:

Személyiségvonás háttérében több gén együttes hatása (több száz, esetleg több ezer), és ezen hatások interakciója érvényesül, továbbá a személyiség fenotípusos megjelenését környezeti tényezők is módosítják.

2003: Humán Genom Projekt;
humán gének nagy részének lokalizációja.



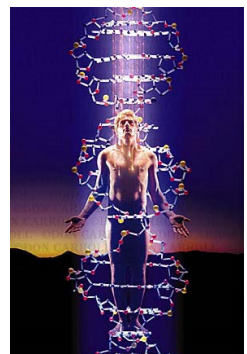
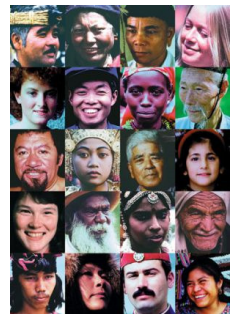
A HGP legfontosabb eredményei

- A humán genom majdnem teljesen azonos (99.9%) az emberekben
- A humán genom ~1-1,5%-a génként funkcionál, melyek a fehérjék elsődleges szerkezetének információ hordozói.
- ~25 000 -20 000 humán gének száma, DE >50%-nak nem ismert a funkciója!

Legnagyobb gén: disztrofin (~2.4 Mb, izom disztrófia)

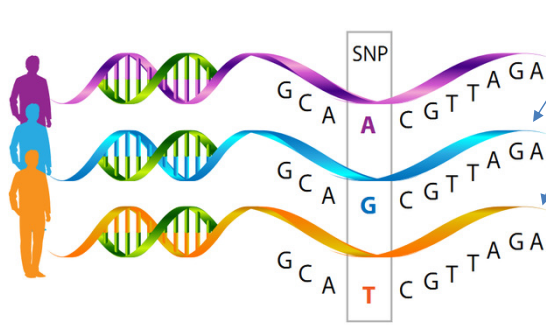
Az 1-es kromoszóma a legnagyobb (~3000 gén) & az Y kromoszóma a legkisebb (~250 gén)

- A humán fehérjék ~50%-a mutat hasonlóságot más fajokéval, kihangsúlyozva az élet egységét.



SNP: a variáció populációs gyakorisága meghaladja az 1%-ot.

Mutáció : a DNS-szekvenciában bekövetkezett olyan változás, melynek populációs gyakorisága kisebb, mint 1%



SNP három különböző egyén esetén:
Mindhárom egyének

ugyanabban a pozícióban más-más nukleotid van

Miért fontosak?

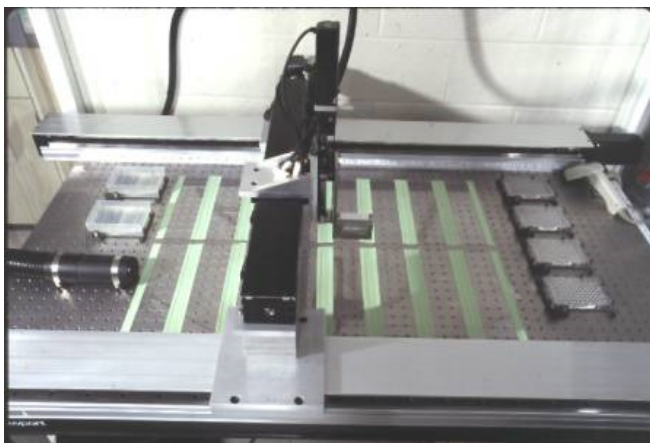


A variációk hatással vannak

- **betegségek kialakulására**
- **patogének hatására adott válaszra**
- **vegyszerek, gyógyszerek, vakcinák esetén adott válaszok eltérőek**
- **kritikusak a személy szabott kezelése során.**

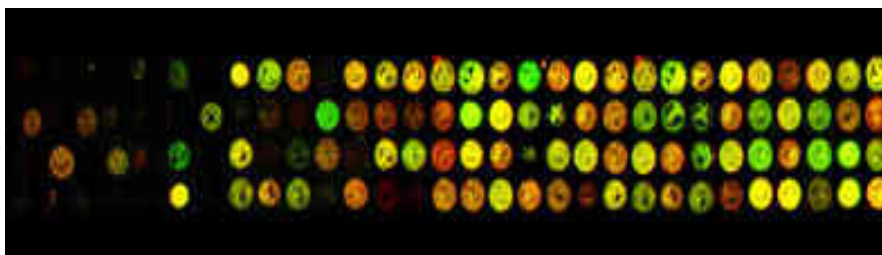
Amennyiben az SNP kódoló szekvenciában van, a kódolt fehérje funkciója megváltozhat
Ha betegséggel áll kapcsolatban az SNP betegség markerként is alkalmazható

Hogyan lehet több mint 100 ezer SNP-t kimutatni



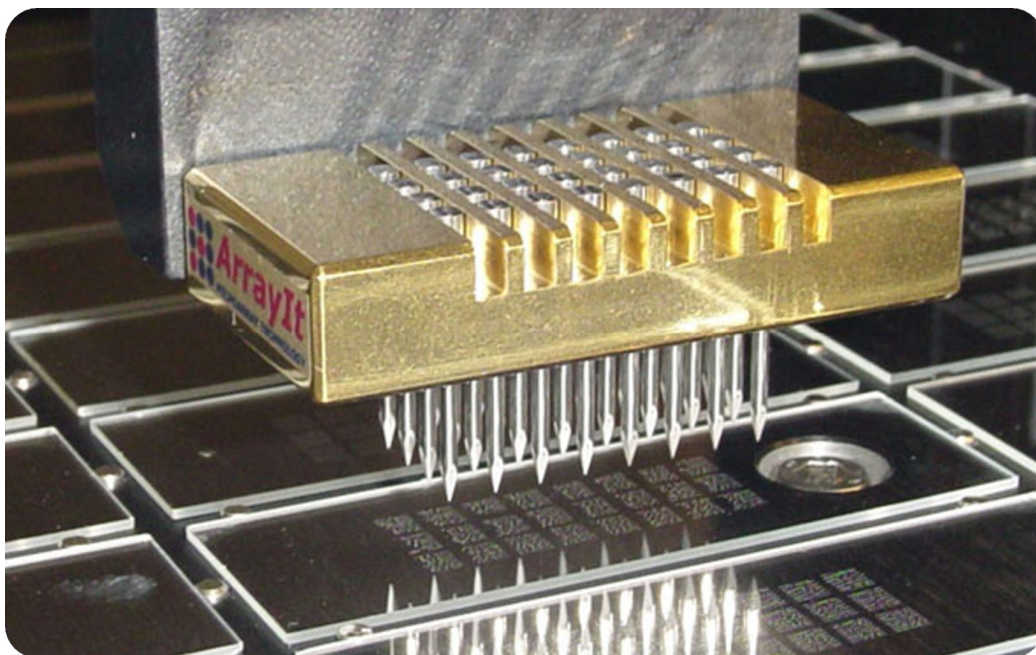
**cDNS microchip
robot**

**gének ezreit printeli
egyetlen lemezre**

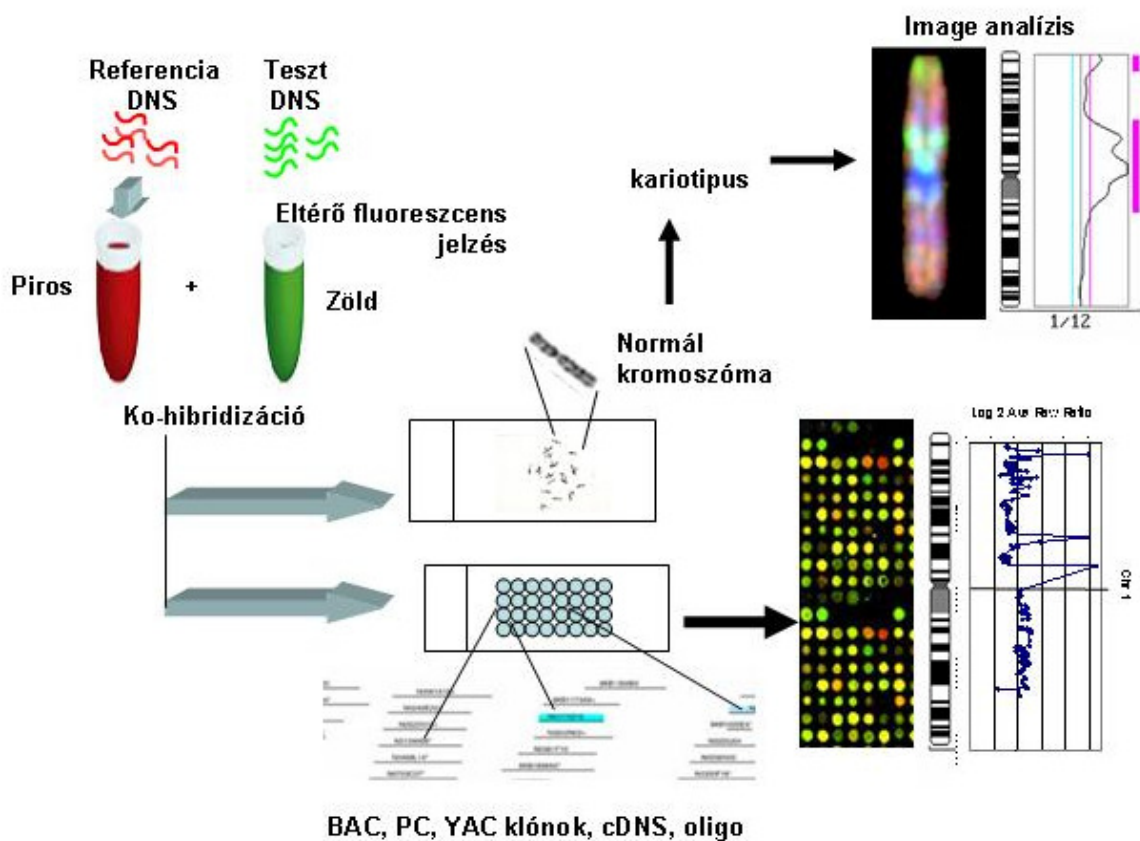


***Gének
funkcionális
analízise***

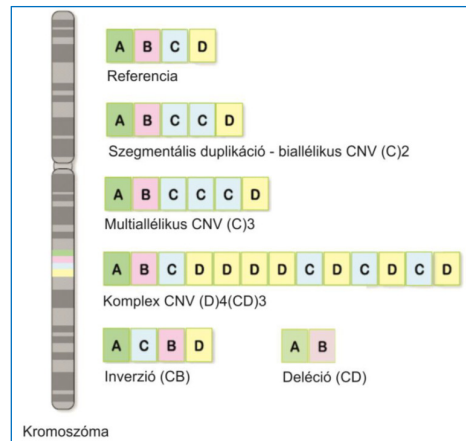
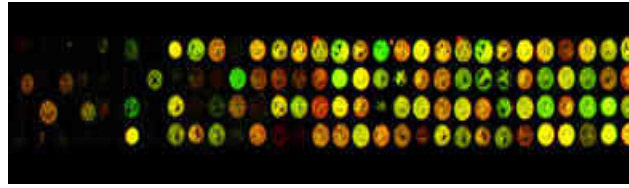
Az array elemeinek printelése üveghordozókra



Array komparatív genom hibridizáció



MILYEN EREDMÉNYEK SZÜLETTEK ARRAY COMPARATÍV GENOM HIBRIDIZÁCIÓVAL PSZICHIÁTRIAI BETEGSÉGEKBEN (PÉLDA)



Az autizmus genetikai alapjai

Autizmus Genom Projekt-ből (AGP): 19 ország 120 tudósa működik közre 2002 óta.

- **az autizmusnál bizonyos ritka kromoszóma-változások figyelhetők meg, ezek az egészséges embereknél nem találhatók meg,**
 - nem egyetlen bázispáron vagy DNS-szekvencián található meg a betegség kulcsa.
- **Ikerkísérletek és családkutatás:**
 - az autizmus a neuropszichiátriai rendellenességek közül a leginkább örökletes betegség.
- **semaphorin 5A gén variáns, idegsejtek kapcsolatának kontrolálása, csökkent működés (1,031 család vizsgálata)**
- **legközelebbi céljuk a betegség szempontjából leginkább veszélyeztetett gyerekek kiszűrése a mielőbbi beavatkozás érdekében.**

- 6-os és 20-as kromoszóma eltérések kapcsolata az autizmussal
- Variáns az 5-ös kromoszómán, mely védő hatású a betegségre és közel van a SEMA5a génhez , jelenléte csökkenti a betegség kialakulásának valószínűségét
- Annak ellenére, hogy ismert, mint genetikai betegség, kevés eltérést írtak le.
- Gyakori variánsok, melyek a populáció kb 5%-ban megvannak és ritka variánsok is hozzájárulhatnak a betegség kialakulásához.

Association between Microdeletion and Microduplication at 16p11.2 and Autism

New England Journal of Medicine 358:667-675 [2008](#) Number 7

- **Iker és családtanulmányok: 90% örökletes**
 - 10% szindróma 15q11–13 örökletes duplikáció
 - 16p11.2 CNV befolyásolja a betegségre való fogékonyságot, gyakoribb, mint a 15q11-13 (1,5%)

Table 1. Detection of 16p11.2 Copy-Number Variants, According to Sample.*

Sample	Case Subjects	Control Subjects	Experiment	Analysis	Case		Control		P Value†
					Deletion	Duplication	Deletion	Duplication	
AGRE	751 Families, with 1441 case subjects‡	1420 AGRE parents and 2814 samples with bipolar disorder or NIMH controls	Affymetrix 5.0 for AGRE families, Affymetrix 500K for controls	COPPER and Birdseye for AGRE families, COPPER for controls	5	7	3	2	1.1×10 ⁻⁴
Children's Hospital Boston§	512 Children	434 Children	Agilent comparative genomic hybridization	ADM-2	5¶	4	0	0	7.1×10 ⁻³
deCODE	299 Subjects with autism spectrum disorder	18,834 Subjects not screened for a psychiatric or language disorder	Illumina Human-Hap300 BeadChip	HMM	3	0	2	5	4.2×10 ⁻⁴

* ADM denotes aberration detection method, AGRE Autism Genetic Resource Exchange, COPPER copy-number polymorphism evaluation routine, HMM hidden Markov model, and NIMH National Institute of Mental Health.

† P values for deletions plus duplications are for the comparison between case subjects and control subjects, as calculated by Fisher's exact test.

‡ Subjects were assessed according to the Autism Diagnostic Interview — Revised (for details, see the Supplementary Appendix).

§ Case subjects had received the diagnosis of developmental delay, mental retardation, or autism spectrum disorder after clinical evaluation. Control subjects had been referred for congenital anomalies not including developmental delay, mental retardation, or autism spectrum disorder.

¶ The number includes a monozygotic twin pair.

| The diagnosis of autism spectrum disorder was made according to the definition in the *International Classification of Diseases*, 10th revision.

Novel Submicroscopic chromosomal abnormalities detected in Autism Spectrum Disorder *Biol Psychiatry*. 2008 June 15; 63(12): 1111–1117.

- **Mikrodeléciók**
- **Mikroduplicációk** nem mutathatók ki a tradicionális citogenetikai módszerekkel
- **Array technikát: szubmikroszkópos eltérések**
- **19K whole genome BAC array**
 - 397 minta, 372 kontrol
- **46-nál találtak a betegséggel összefüggésben CNV-t (11.6%)**
- **Korábban ezt klasszikus citogenetika módszerrel 5% volt Az array eredmények ellenőrzése FISH-el**

Array CGH eredmény

- 51 CNV –t találtak
 - Genomban szétszórva, a gének integrálhatók ua-ba az idegfejlődési útvonalba
 - *axon guidance, nervous system development and synaptic transmission*

GENOTIPUS FENOTIPUS korreláció

- *42 CNV egyedi előfordulás*
- *dup 15q11-q13 több mintában néhány mintában*
- *dup 22q11 neuropszichológiai problémák, beszéd*
- *del 16p11.2 viselkedési problémák, agresszivitás, túlreagálás*

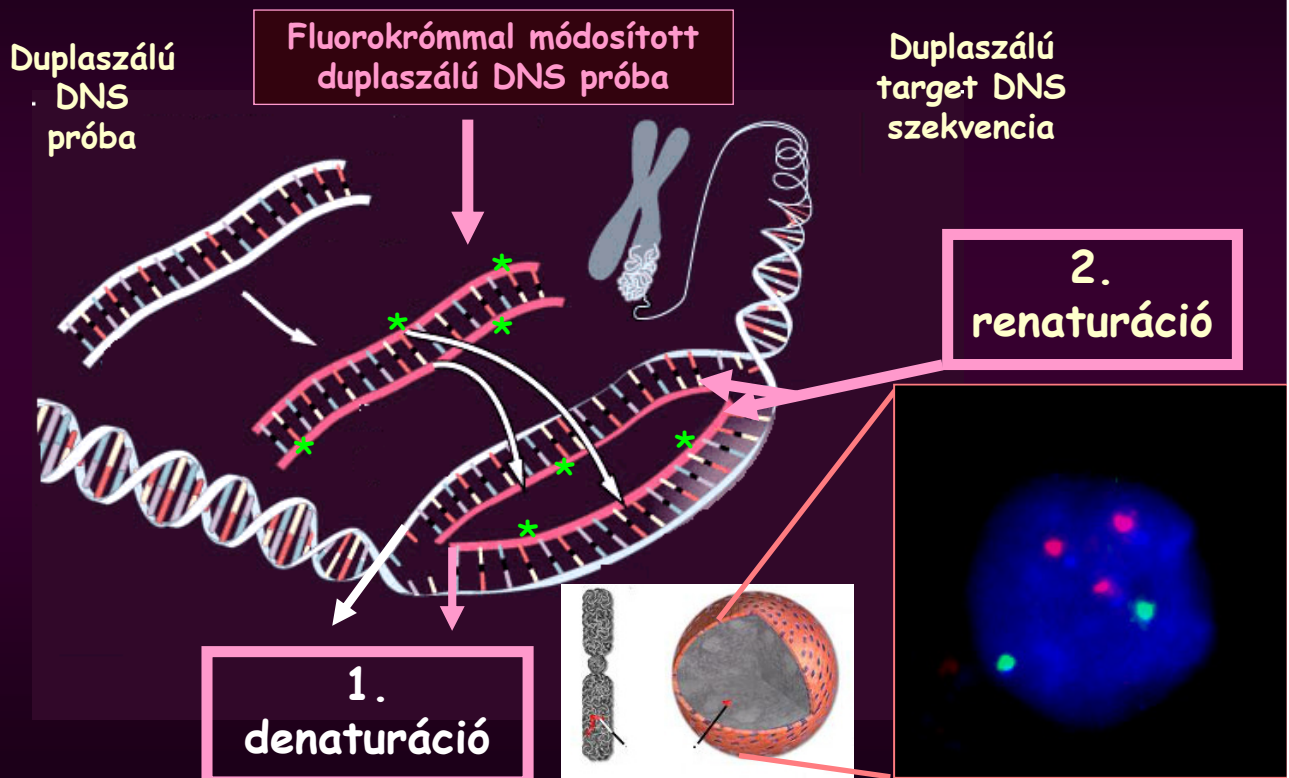
GÉNEK

269 gén (autizmus kandidáns gének)

Skizofrénia és autizmus

- 4 régiót határoztak meg az ember genetikai állományában, amelyek **drámai mértékben növelik vagy a skizofrénia vagy az autizmus** kialakulásának esélyét.
- Ezek a **"kópiaszám variánsok"** látszólag véletlenül ismétlődő DNS-szakaszok.
- Az egyik variáns jelenléte gyakran fordul elő **autistáknál**, míg ennek ellentéte - a **kérdéses génszakaszok hiánya** - a **skizofrénekre jellemző**.

Fluoreszcencia in situ hibridizáció (FISH)

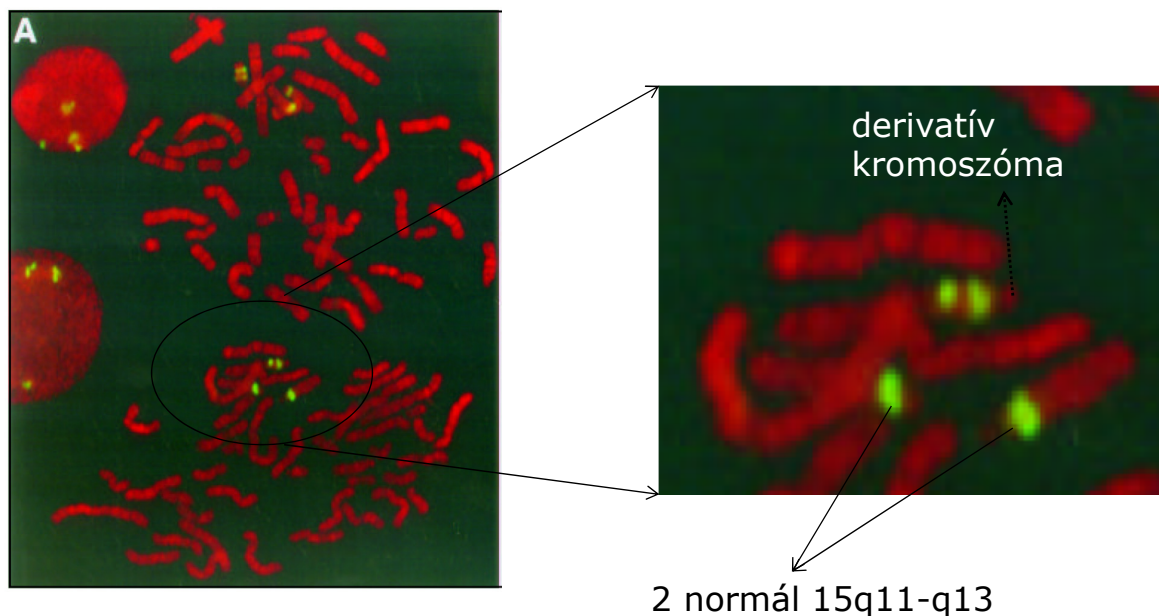


TETRASOMY 15Q11-Q13 IDENTIFIED BY FLUORESCENCE *IN SITU* HYBRIDIZATION IN A PATIENT WITH AUTISTIC DISORDER

Az egyik leggyakoribb eltérés

specifikus DNS próba
15Q11-Q13-RÉGIÓRA
Fluoreszcensen jelzett

Oka: töréspont az
extra kromoszómán



Betegségek asszociációs analízise

Asszociációs analízis alapkérdése:

genom több milliónyi SNP-je közül melyek azok, amelyek asszociációt mutatnak a betegséggel.

Asszociáció: egy SNP egyik variánsa nagyobb gyakorisággal fordul elő betegekben, mint egészségesekben.

Az SNP-ek azonosítása: első lépés össze kell állítani egy betegekből és egy egészségesekből álló csoportot.

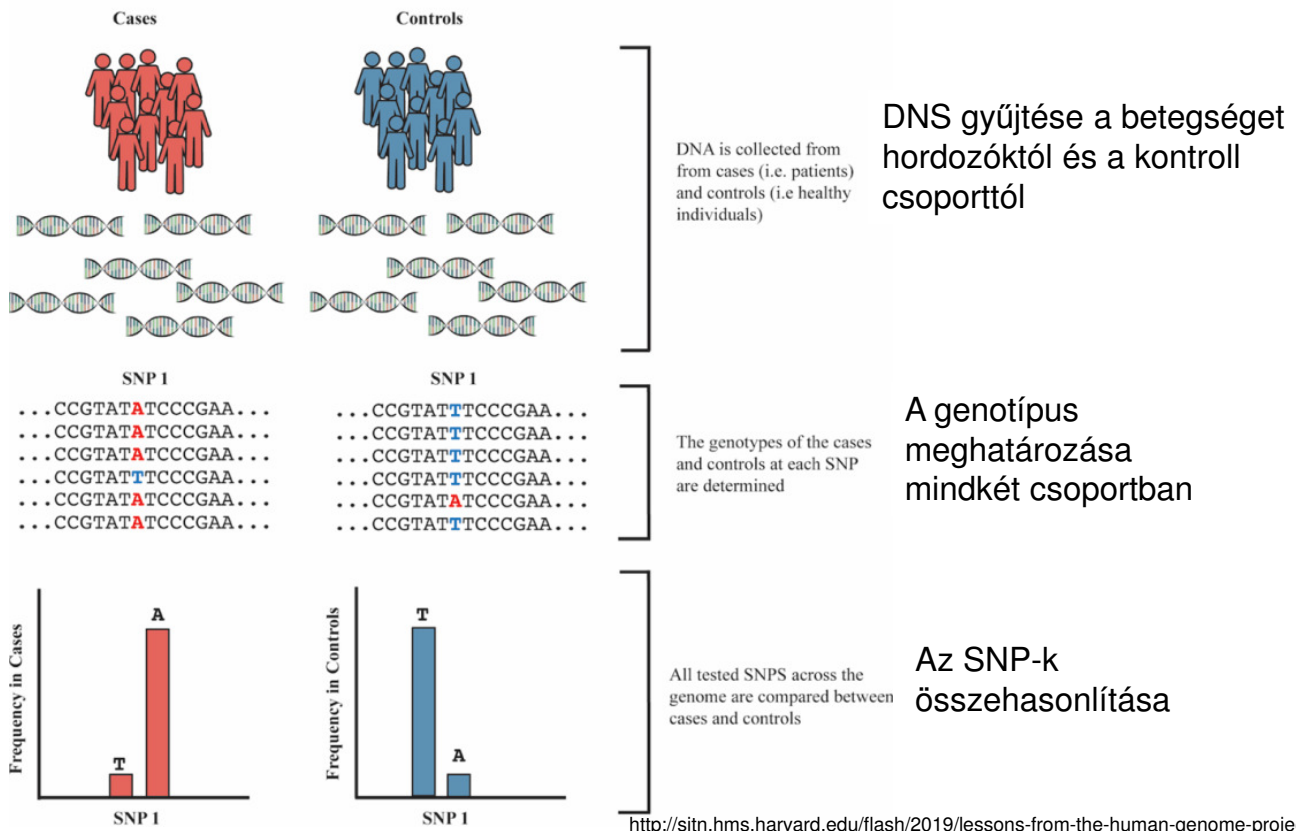
meg kell határozni a két csoport minden tagjában, a genomon előforduló SNP-ek mely variánsai vannak jelen

összehasonlítható a variánsok előfordulási gyakorisága a két csoportban.

Azok a variánsok, amelyek hasonló mértékben fordulnak elő a két populációban, valószínűleg nem játszanak szerepet a betegség kialakulásában.

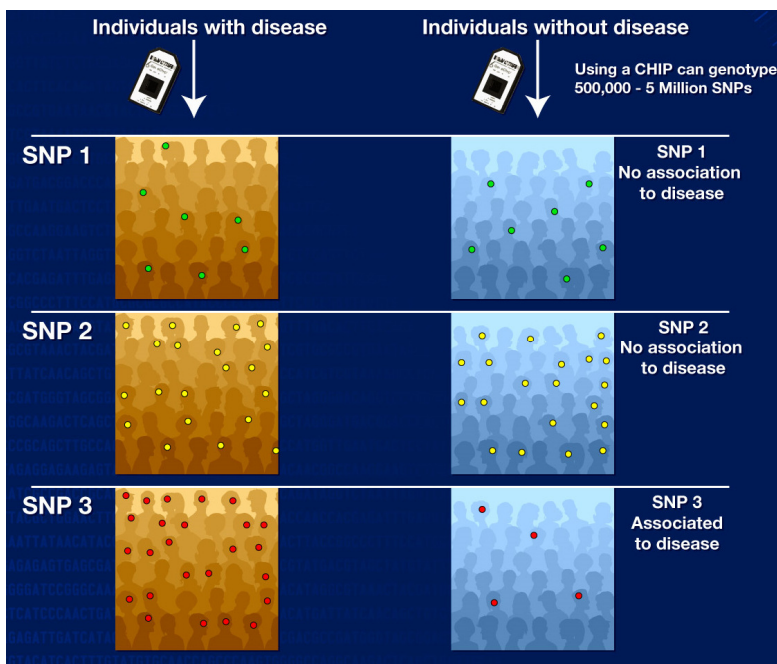
Genomot lefedő asszociációs tanulmányok: Genom wide association studies: GWAs

Figure 3: Genome-Wide Association Study (GWAS)

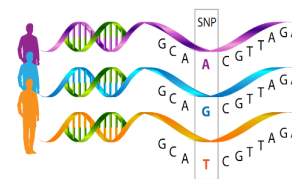


GENOM WIDE ASSOCIATION STUDY: TELJES GENOMOT LEFEDŐ ASSZOCIÁCIÓS VISZGÁLATOK

GWAS – Genome-wide Association



SZEMÉLYISÉGJEGYEKET BEFOLYÁSOLÓ GENETIKAI POLIMORFIZMUSOK



1. A dopaminrendszer komponensei:

Dopaminreceptorokat kódoló gének (DRD1-DRD5) polimorfizmusai:

DRD2 Taq1A/ANKK1 → *magasabb extraverzió pontszámok*

DRD3 rs6280 → *neuroticizmus*

DRD4 -521 C/T SNP → *kora gyermekkorban kialakuló kötődés, újdonságkeresés, impulzivitás*

DRD4 VNTR → *újdonságkeresés*

Dopamintranszportert kódoló gén (DAT1) polimorfizmusa:

DAT1 VNTR → *jutalomfüggés, újdonságkeresés*

Dopamin lebontásáért felelős enzimet kódoló gén (COMT) polimorfizmusai:

COMT 158 A/G SNP → *agresszió, impulzivitás, újdonságkeresés, szorongás*

SZEMÉLYISÉGJEGYEKET BEFOLYÁSOLÓ GENETIKAI POLIMORFIZMUSOK

hét receptorfajta:

Altípusok

legalább tizennégy különböző szerotonin receptor



2. A szerotonin rendszer komponensei:

Szerotoninreceptorokat kódoló gének polimorfizmusai:

HTR1A -1019 C/G SNP → *neuroticizmus, NEO-P- NEO-P-RI kérdőíven magasabb ártalomkerülési pontszámok*
TPQ kérdőíven **G allélt hordozóknál**

HTR1B -1997 A/G SNP → *impulzivitás*

Szerotonin transzportert kódoló gének polimorfizmusai:

(SLC6A4 gén promóter)

5HTTLPR VNTR → *ártalomkerülés, neuroticizmus, impulzivitás*

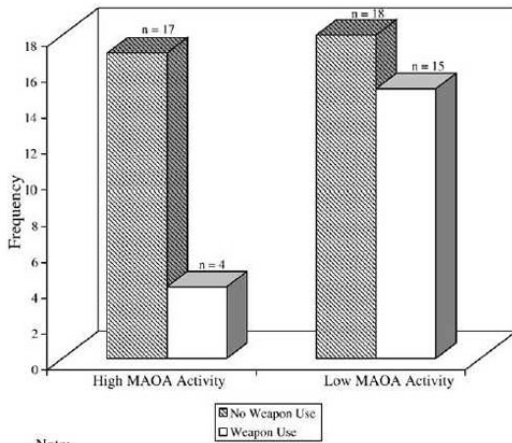
SZEMÉLYISÉGJEGYEKET BEFOLYÁSOLÓ GENETIKAI POLIMORFIZMUSOK



3. Monoamin-oxidáz (MAO) polimorfizmusai (X kromoszóma)

A dopamin- és szerotoninrendszerekben is lényeges bontóenzim,

30 bázispárnnyi változó számú ismétlődés okoz eltérést a transzkripció aktivitásba



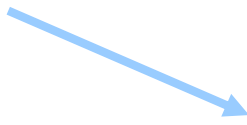
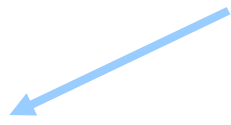
R *agresszív, impulzív, antiszociális személyiségvonások*

Férfiak estében hangsúlyosabb



A KÖRNYEZET SZEREPE

Genetikai szempontból minden, örökléstől független jelenség környezetinek tekintendő (táplálkozás, betegségek, a személyt körülvevő emberek viselkedése).



Közös környezet

Egy családon belül mindenkire egyformán hatnak, pl. jövedelem, táplálkozás.



Nem közös környezet

Minden egyéb olyan környezeti tényező, mely eltér a családtagok esetében.



A KÖRNYEZET SZEREPE A GÉNEK ÉS A KÖRNYEZET SZEREPE A FENOTÍPUSOS ÉRTÉK KIALAKÍTÁSÁBAN

Az emberek tulajdonságaira molekuláris és fiziológiai egyedfejlődési mechanizmusok hatnak.

környezetek közti különbségek kiküszöbölése nem lehet teljes



az egyetűjű ikrek sem teljesen egyformák



genotípushoz tipikusan sokféle fenotípusos érték tartozik

- az egyedfejlődési zaj,
- a méhen belüli vagy azt követő anyai hatások (pl. terhesség alatti anyai étrend)
- a külső abiotikus, illetve biotikus feltételek (pl. táplálkozás, interperszonális hatások)
- egyaránt befolyásolhatják egy ember tulajdonságait

A genetikai összetételtől függetlenül növelheti, illetve csökkentheti a környezet is az egyed fenotípusos értékét

VALÓBAN KÖRNYEZETI-E A KÖRNYEZETI HATÁS? A KÖRNYEZET GENETIKAI MEGHATÁROZOTTSÁGA: GÉN-KÖRNYEZET KORRELÁCIÓ

A gének környezetet befolyásoló szerepére utal.

Gén-környezet korreláció típusai:

1. **Passzív:** a gyerek passzívan magában hordoz valamit a családi környezetből, ami összefügg a genetikai hajlammal (pl. örökletes művészi érzék).
2. **Evokatív:** a személy a genetikai tulajdonságai révén kivált valamilyen reakciót a környezetből (pl. felismerni a tehetséges gyereket)
3. **Aktív:** a személy genetikai tulajdonságai miatt szándékosan választja, módosítja a környezeti lehetőségeket (pl. tehetséges gyerek önmagától is vonzódik a művészi érdeklődésű személyekhez).

A GÉN-KÖRNYEZET INTERAKCIÓ

A gén-környezet interakció a környezetre való genetikai érzékenységet jelenti.

- A genetikai hatás nagyobb mértékben jelentkezik bizonyos környezeti feltételek mellett.

Kimutatása:

1. Örökbefogadási vizsgálatok
2. Ikervizsgálatok
3. Molekuláris genetikai vizsgálatok



A GÉN-KÖRNYEZET INTERAKCIÓ

1. Örökbefogadási vizsgálatok

Egy személy valamilyen genetikai sérülékenységet hordoz, akkor a kedvezőtlen környezeti feltételek tovább súlyosbítják a helyzetet.

pl: antiszociális viselkedés,
bűnelkövető magatartás



		Biológiai szülő bűnözői hajlammal			
		nem	nem	igen	igen
Örökbefogadó szülő bűnözői hajlammal	nem	3%			
	igen		7%		
	nem			12%	
	igen				40%

A GÉN-KÖRNYEZET INTERAKCIÓ

2. Ikervizsgálatok

- genetikai hajlam és fizikai bántalmazás összefüggése antiszociális személyiségzavar esetében

3. Molekuláris genetikai vizsgálatok

- antiszociális viselkedés, *gyermekkor*i bántalmazás és a monoamin-oxidáz-A (*MAOA*) gén közötti kapcsolat



Az antiszociális viselkedés és a bűnelkövető magatartás számos olyan személyiségjegyet (pl. impulzivitás, újdonságkeresés) és attitűdöt (pl. agresszivitás) foglal magába, amelyek mindegyike erős genetikai befolyásoltsággal rendelkezik, és együttesen felelősen az antiszociális viselkedés kialakulásáért.

KÖSZÖNÖM A
FIGYELMET!