

# **Egy túlélő génvariáns szerepe a testtömegindex, a végrehajtó funkciók és a versengés egyéni különbségeiben**

**Bircher Julianna Eszter**

**Doktori értekezés tézisei**

ELTE-PPK Pszichológia Doktori Iskola  
Magatartáspszichológiai Program

Témavezető: Prof. Dr. Veres-Székely Anna

Az ELTE-PPK Pszichológia Doktori Iskola vezetője:

Prof. Dr. Demetrovics Zsolt

A Magatartáspszichológiai Program vezetője:

Prof. Dr. Veres-Székely Anna

Budapest, 2019

## 1. Bevezetés

---

Doktori értekezésem témája a pszichogenetika tudományterületéhez tartozik. Ez egy interdiszciplináris terület, amely ötvözi a pszichológia és a molekuláris genetika sajátosságait. Fókuszában a pszichológiai jellemzők egyéni különbségei mögött rejlő öröklött tényezők feltárása áll. Kutatásaim során egy dopaminerg génvariáns és bizonyos pszichológiai jellemzők összefüggéseit vizsgáltam.

Szakirodalmi eredmények alapján a dopamin D4-es receptor gén 7-szeres ismétlődésű változata (DRD4 7-es) mellett valószínűbb a kockázatvállaló magatartás és különféle addikciók. Érdekes módon ez a génváltozat fontos lehet a megnövekedett élettartam öröklött hátterében is, a szakirodalomban „longevity enabling faktor”-ként tartják számon. Ráadásul ez a génváltozat nem olyan “ősi”, mint a 4-es változat. Csupán 30.000 éve létezik, de pozitív szelekciós mechanizmusnak köszönhetően azóta széleskörűen elterjedt a populációkban, tehát méltó lehet a “túlélő” jelzőre.

Kutatásaim során olyan változókat vizsgáltam, amelyek jó eséllyel közvetítenek a DRD4 7-es allél és a megnövekedett élettartam asszociációjában. Így elsősorban az életmódhoz kapcsolódó (pl. fizikai aktivitás, testtömegindex) és pszichológiai (pl. személyiségvonások, versengés, végrehajtó funkciók) változókat.

A rendelkezésemre álló adatok és a kapott eredmények alapján a jelen disszertációban két fő témakörben mutatok be pszichogenetikai elemzéseket: **A élettartam alakulásában kulcsfontosságú elhízás témakörében a DRD4 7-es alléllal kapcsolatban a testtömegindex és a végrehajtó funkciók összefüggését elemeztem. A kockázatkereső magatartáshoz kapcsolódóan a versengés és DRD4 7-es allél pszichogenetikai asszociációját mutatom be,**

**melyben különös hangsúlyt kapnak a nemi különbségek okozta környezeti hatások is.**

## **2. Célkitűzések**

---

Egyes életmódhoz kapcsolódó és pszichológiai változók korábbi szakirodalmi eredmények alapján „esélyesek” lehetnek arra, hogy közvetítő szerepet töltsenek be a DRD4 7-es allél és a megnövekedett élettartam asszociációjában. Doktori munkám során olyan változókra összpontosítottam, amelyet korábban egyáltalán nem vizsgáltak a DRD4 7-es allél vonatkozásában, vagy csak speciális populációkban vizsgálták ezeket. Disszertációm keretében ezen változók és a DRD4 7-es allél pszichogenetikai összefüggéseit elemeztem, esetleges mediátorszerepük tisztázása jövőbeli célom.

### **1.) A DRD4 7-es allél és a testtömegindex:**

A testtömeg index összefügghet többek között a táplálkozással – és ilyen módon az „étel-addikcióval” is. Az elhízás és az addikciók mechanizmusai több szempontból is hasonlóak. A korábbi szakirodalmi eredmények inkonzisztensek a DRD4 7-es allél és a testtömeg index összefüggéseit illetően, általában kis létszámú, speciális mintát (pl. hangulatzavarban szenvedő személyek) vizsgáltak. **Így vizsgálatom egyik célkitűzése a DRD4 7-es allél és a testtömegindex asszociációjának elemzése volt egészséges, széles korosztályt felölelő, magyar mintán.**

### **2.) A DRD4 7-es allél, a testtömegindex és a végrehajtó funkciók:**

Mind a táplálkozáshoz, mind pedig a dopamin rendszerhez szorosan kapcsolódnak a végrehajtó funkciók, azokon belül is kiemelt szereppel bír a választátlás. Mindezek alapján a teljes minta részét képező kisebb mintán **pszichogenetikai asszociációelemzéseket végeztem a DRD4 génváltozatai, a testtömeg index és a végrehajtó funkciókhoz tartozó választátlás mérőszámait felhasználva.**

### **3.) A DRD4 7-es allél és a versengés asszociációvizsgálata:**

A kockázatkereső magatartáshoz kapcsolható versengést érdekes módon korábban még egyáltalán nem vizsgálták a DRD4 7-es allél vonatkozásában. Ebből kiindulva, **kutatásom harmadik része a DRD4 7-es allél és a versengés asszociációvizsgálatára összpontosít, továbbá, hogy miként árnyalják a képet a nemi különbségek, valamint a szorongás és a depresszió.**

### **3. Módszerek**

---

A kutatás a Pszichogenetikai Kutatócsoportban, az ETT-TUKEB jóváhagyásával zajlott, többféle kutatási pályázat keretében. A résztvevőket kényelmi mintavételezéssel az ELTE Pedagógiai és Pszichológiai Karának kuzusain, különféle rendezvényeken (pl. Kutatók Éjszakája), valamint idősotthonokban toboroztuk. Az eljárás során a résztvevőktől fájdalommentes módon DNS-mintát vettünk, majd megoldották a Stroop feladatot, és kitöltöttek egy, az egészségi állapotukra vonatkozó kérdőívet (mely a nemre, életkorra, testsúlyra, testmagasságra, cukorbetegsége, illetve depresszióra és egyéb pszichiátriai zavarra vonatkozó kérdéseket is tartalmazott). Szintén felvettünk tőlük önjellemző kérdőíveket (ilyen például a disszertációban fontos Hiperversengés Attitűd – HCA, az Önfejlesztő Versengés Attitűd – PDCA és a Klinikai Szorongás és Depresszió Skála – HADS).

Doktori munkámban összesen 1307 személy genetikai, valamint testsúly és testmagasság adatait dolgoztam fel, melynek nagyjából felét én magam gyűjtöttem. A DRD4 gén allél-változatait a Semmelweis Egyetem Molekuláris Genetikai Laborjában dolgozó, e projekteken kollaboráló munkatársaink határozták meg az általunk non-invazív módon összegyűjtött DNS-mintákból. A testtömegindex (vagy BMI) a testsúly és testmagasság adatokból került kiszámításra.

A végrehajtó funkciókhoz tartozó válaszgátlást mérő Stroop feladat számítógépes változatát a teljes minta egy részén vettem fel (az adatok szűrése után 152 fiatal személy adatain tudtam elemzéseket végezni). Ugyancsak az 1307 fős minta részét képezi az a 395 fős, 18-35 éves személyekből álló minta, akik érvényes versengés, szorongás és depresszió adatokkal rendelkeztek.

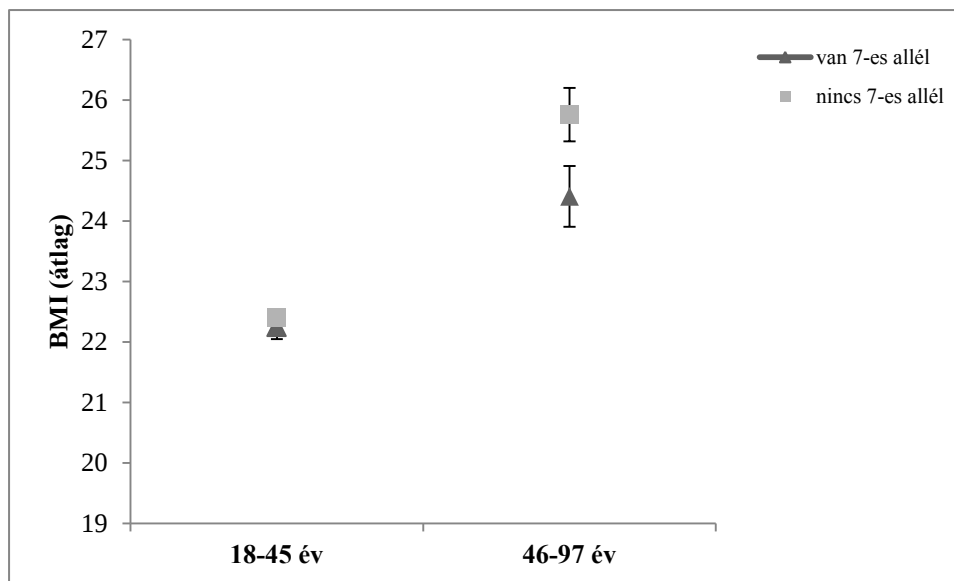
## 4. Eredmények

---

### 1. A DRD4 7-es allél és a testtömegindex asszociációvizsgálata

A dopaminrendszer kulcsfontosságú szerepet tölt be a jutalmazó rendszerben, így a táplálkozás-szabályozásban is. A DRD4 7-es allél és a testtömegindex asszociációját egy **1307 főből álló, nemi és életkori szempontból heterogén, genetikailag független, cukorbetegség és pszichiátriai szempontból egészséges magyar minta testsúly és testmagasság adatai és DRD4 génváltozatai alapján vizsgáltam:**

ANOVA elemzés alapján a DRD4 7-es allél ( $p = 0,016$ ) és a korcsoport ( $p < 0,001$ ) főhatása, illetve e két faktor interakciója ( $p = 0,04$ ) is érvényesült a testtömegindexre, a nem kovariáns hatása ( $p < 0,001$ ) mellett. Az idősebb személyek testtömeg-indexe magasabb volt, mint a fiatalabb személyeké, és a DRD4 7-es allélt hordozó résztvevők testtömegindexe alacsonyabb volt, mint a 7-es allélt nem-hordozóké. A férfiak testtömeg indexe magasabb volt, mint a nőké. Az idősebb korcsoportban kifejezettebb volt a 7-es allélt hordozók alacsonyabb BMI értéke, mint a nem-hordozók csoportjában.



**Tehát a DRD4 7-es allél és az életkor interakciós hatása jellemző a testtömegindexre.**

## 2. A DRD4 7-es allél, a végrehajtó funkciók és a testtömegindex összefüggéseinek vizsgálata

A táplálékszabályozáshoz szorosan kapcsolódó válaszgátlás végrehajtó funkció. A testtömegindex így összefügghet a Stroop feladatban nyújtott teljesítménnyel.

**152 fős, nemi és életkori szempontból heterogén, genetikailag független, cukorbetegség és pszichiátriai szempontból egészséges magyar minta testsúly és testmagasság adata, DRD4 polimorfizmusa, valamint a Stroop feladatból nyert hibaszáma és reakcióidő mutatóinak asszociációvizsgálata (ANOVA) alapján:**

A Stroop feladatban elkövetett **hibaszámra** mind a próba típusa: kongruens/inkongruens ( $p < 0,001$ ), mind pedig a testtömegindex kategória ( $p = 0,033$ ) szignifikáns főhatást gyakorolt, de a kettő interakciója ( $p = 0,022$ ) is érvényesült. Az inkongruens próbákban több hibát követtek el a résztvevők, mint a kongruens próbákban. A túlsúlyos/elhízott és az alultáplált/kórosan sovány személyek többet hibáztak, mint a normál BMI kategóriába tartozók. A túlsúlyos/elhízott és alultáplált/kórosan sovány személyek azonban csak az inkongruens próbákban vétettek több hibát a normál súlyú személyekhez képest. Mindezek alapján **azokban a próbákban, ahol válaszgátlásra volt szükség a helyes megoldáshoz, a szélsőséges súlykategóriákba tartozó személyek többet hibáztak, azaz gyengébben teljesítettek a végrehajtó funkciókat mérő feladatban.**

A Stroop feladat **reakcióidő** mutatóját tekintve csak a próba típusának főhatása ( $p < 0,001$ ) érvényesült, a BMI kategóriák főhatása nem bizonyult szignifikánsnak. A két változó szignifikáns interakciót gyakorolt a reakcióidőre. Az inkongruens próbákban több időre volt szükségük a résztvevőknek a válaszadáshoz, mint a kongruens próbákban. Az alultáplált/kórosan sovány kategóriában ez a különbség erősebb volt, mint a másik két súlycsoportban. **Az eredmények arra**

**utalnak, hogy az alultáplált kategóriában erősebb a Stroop-hatás a másik két kategóriához viszonyítva.**

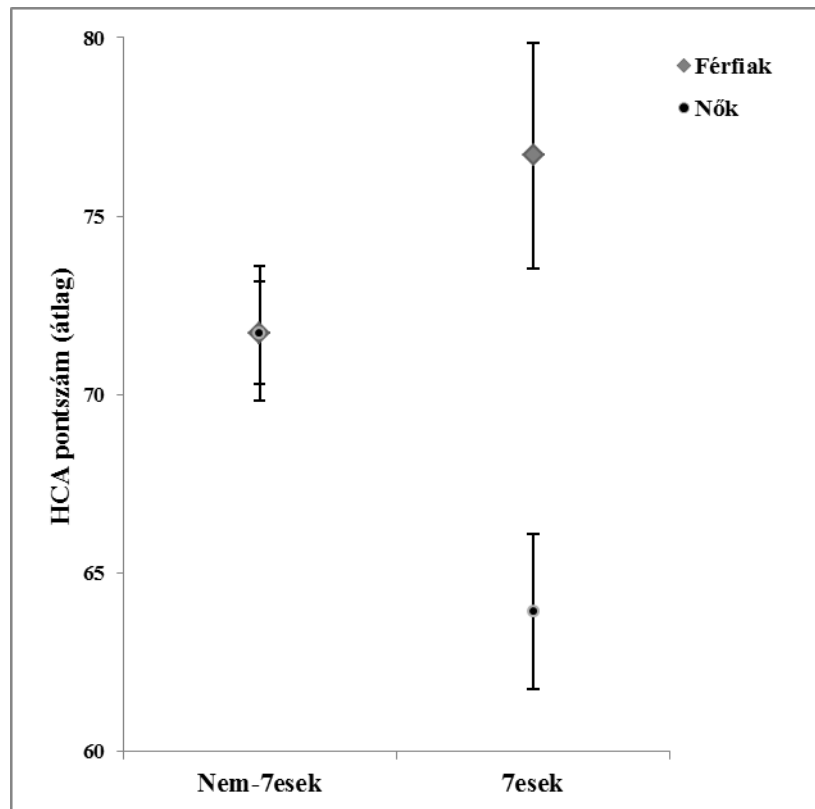
A DRD4 7-es allél tendenciaszinten befolyásolta a kongruens és inkongruens hibaszámot: általában a 7-es allélt hordozók hibáztak többet. A DRD4 7-es allél és a testtömegindex kategóriák interakciója nem érvényesült a hibaszámra, mindössze a testtömegindex kategóriák főhatása az inkongruens hibaszámra ( $p = 0,018$ ). A DRD4 7-es allél és a BMI kategória főhatása és interakciója sem bizonyult szignifikánsnak a reakcióidőt tekintve, azonban a Stroop-hatásra a BMI-kategóriák tendenciaszintű főhatása érvényesült. **Mindezek alapján nem állíthatjuk, hogy a DRD4 7-es allél pszichogenetikai összefüggést mutat a Stroop feladat alapján mért végrehajtott funkciók és a BMI vonatkozásában.**

### **3. A DRD4 7-es allél és a versengés asszociációvizsgálata**

Korábban a DRD4 7-es allél és a versengés asszociációját egyáltalán nem vizsgálták. A versengéshez kapcsolódó fenotípusok (pl. kockázatkereső magatartás, tanulmányi teljesítmény) azonban összefüggést mutattak e génváltozattal.

**399 főből álló, nemi szempontból heterogén, fiatal, genetikailag független, cukorbetegség és pszichiátriai szempontból egészséges magyar mintán gyűjtött önbeszámolón alapuló hiperversengés és önfejlesztő versengés pontszám, valamint DRD4 polimorfizmus asszociációvizsgálata (ANOVA) alapján:**

A férfiak hiperversengőbbeknek ( $p = 0,006$ ) bizonyultak, mint a nők. A DRD4 7-es allél nem mutatott szignifikáns asszociációt a hiperversengéssel a teljes mintán. A nem és a DRD4 polimorfizmus azonban interakciós hatást ( $p = 0,006$ ) gyakorolt a hiperversengésre: a 7-es allélt hordozók között markánsan magasabb hiperversengés pontszámot értek el a férfiak, mint a nők, míg a nem-hordozók között nem volt ilyen különbség.



Az önfejlesztő versengést tekintve mindössze a nem főhatása érvényesült ( $p = 0,001$ ), a férfiak magasabb pontszámával. Mindezek alapján **a 7-es allélt hordozók csoportjában a hiperversengésben tapasztalható nemi különbség sokkal kifejezettebb volt, mint a nem-hordozók között, mely gén-környezet interakcióra utalhat.**

A fenti eredmények alapján megvizsgáltam a hiperversengés és a szorongás, továbbá a depresszió kapcsolatát nemekre lebontva. Nők esetében szignifikáns pozitív kapcsolat mutatkozott a hiperversengés és a szorongás ( $r = 0,34$ ), valamint a hiperversengés és a depresszió között ( $r = 0,28$ ). Férfiaknál nem volt hasonló együttjárás. Mindezek alapján **azok a nők, akik hiperversengők, erőteljesebb szorongás és depresszió szintről számoltak be, mint kevésbé versengő társaik.**

Ebből a tézisből kiindulva összehasonlítottam a DRD4 7-es allélt hordozó és nem-hordozó nőket a hiperversengés és szorongás/depresszió korrelációja mentén. A 7-es allélt hordozó

nőknél sokkal kifejezettebb volt a hiperversengés és a szorongás ( $r = 0,45$ ), valamint a hiperversengés és a depresszió ( $r = 0,53$ ), mint a nem-hordozó nők között (hiperversengés-szorongás csak tendenciaszinten járt együtt, hiperversengés és depresszió:  $r = 0,17$ ). Mindezek alapján **a hiperversengő nők magasabb szorongás és depresszió pontszáma a 7-es allélt hordozó nők között erőteljesebben érvényesült, mint a nem-hordozó nőknél.**

## 5. Következtetések

---

A DRD4 7-es változata a korábbi szakirodalmi eredmények alapján olyan fenotípusokkal mutatott asszociációt, mint például a kockázatkereső magatartás, különféle addikciók, és megnövekedett élettartam. Ezekből kiindulva doktori kutatásaim során a DRD4 7-es allél és a testtömegindex, a végrehajtó funkciók, valamint a versengés asszociációvizsgálatát végeztem el egészséges, magyar mintán.

Az eredmények alapján a DRD4 7-es allélt hordozók alacsonyabb testtömegindexe a teljes mintára jellemző volt, azonban az idősebb korcsoportban sokkal kifejezettebb volt, mint a fiatalabbaknál. **Elképzelhető, hogy a DRD4 7-es allél protektív szerepe az idősebb korosztályban érvényesül igazán az elhízással szemben.**

A szélsőséges mennyiségű táplálékbevitel összefüggésbe hozható a válaszgátlás gyengébb működésével. Mindezt a túlsúlyos/elhízott és az alultáplált/kórosan sovány személyek Stroop-feladatban nyújtott gyengébb teljesítménye is alátámasztotta. A DRD4 7-es allél szerepe ebben a kapcsolatban azonban csak részben volt kimutatható – ennek igazolására a jövőben nagyobb elemszámú mintára van szükség.

Az eredmények szerint a DRD4 7-es allélt hordozók almintáján a férfiak magasabb, míg a nők alacsonyabb hiperversengés pontszámot értek el, mint a nem-hordozók (itt közel azonos volt a férfiak és a nők pontszáma). **Feltételezhető, hogy a DRD4 7-es allél a társadalmi elvárásoknak megfelelően alakítja a versengést:** a nők esetében kevésbé elfogadott a versengő – különösen a hiperversengő attitűd. Mindezt a szorongással és depresszióval kapcsolatos eredmények is alátámasztják: azok a nők, akik hiperversengők, jobban szoronganak és magasabb depresszió szintet mutatnak, mint kevésbé versengő társaik. Ez az összefüggés a 7-es allélt hordozók között még kifejezettebb volt.

**Mind a testtömegindex, mind a versengés vonatkozásában kapott eredmények rávilágítanak a DRD4 7-es allél potenciális adaptív szerepére:** az egyén számára optimális módon alakítja a környezet jelzéseire adott válaszokat. Mindez összhangban van azzal a korábbi szakirodalmi feltételezéssel, hogy **a 7-es allél széleskörű elterjedése pozitív szelekció eredménye.** Tágabb értelemben pedig **akár a megnövekedett élettartamot is befolyásolhatja** – ehhez a jövőben érdemes útvonalelemzést végezni. Mindez pedig az endofenotípusokra (vagy köztes fenotípusokra) deríthet fényt, amelyen keresztül egy adott genotípus befolyásolja a fenotípust vagy betegséget. Ez közelebb vihet a pszichogenetikai asszociációvizsgálatok során tapasztalt inkonzisztens eredmények tisztázásához.

A kapott összefüggések rávilágítanak arra is, hogy a pszichogenetikai kutatások során fontos figyelembe venni olyan tényezőket, mint például az életkor, a nem, a kultúra vagy a társadalom, mert ezek is jelentősen befolyásolhatják az eredmények alakulását. Ugyancsak hangsúlyos a környezet szerepe, a pszichogenetikai kutatások esetében ugyanis szinte sosem önmagukban a gének tehetők felelőssé egy adott fenotípus megjelenéséért, hangsúlyos a **gén-környezet interakciók szerepe, melyet a pszichogenetikai asszociáció-elemzésekben csak ritkán vesznek figyelembe.** A jelen disszertációban a hiperversengés nemi különbségeivel kapcsolatban egy egyértelmű interakciós hatást sikerült tetten-értnem. Komplex öröklődésű jellegeknél az is lényeges szempont, hogy kialakulásukban több gén együttes hatása érvényesül, melynek vizsgálata az itt bemutatott eredményekkel kapcsolatban a jövő feladata.

### Saját publikációk jegyzéke

#### **A dolgozat alapját képező közlemények:**

**Bircher, J.,** Kotyuk, E., Fülöp, M., Vereczkei, A., Ronai, Z., Varga, K., & Szekely, A. (IN PRESS): Gene-sex interaction in Hypercompetitive Attitude suggests beneficial effect of the DRD4 7-repeat allele in adaptation (*Neuropsychopharmacologia Hungarica*)

**Bircher, J.,** Kotyuk, E. Cserjesi, R., Vereczkei, A., Szekely, A., & Nagy, G.: A végrehajtó funkciók kapcsolata a testtömeg-indexszel és a DRD4 VNTR 7-es alléllal (*Orvosi Hetilap, publikálásra elfogadva*)

**Bircher, J.,** Szekely, A., Kotyuk, E., Ronai, Zs., & Cserjesi, R. (manuscript under submission): The aging effect on R7 genotype in the frame of BMI and cognitive control (Tervezett folyóirat: *European Health Psychology Society*)

#### **A doktoranduszi munka során közölt elsőszerzős irodalmi összefoglaló, melyre az értekezésben is hivatkozom:**

**Bircher, J.,** Griffiths, M. D., Kasos, K., Demetrovics, Z., & Szabo, A. (2017). Exercise addiction and personality: a two-decade systematic review of the empirical literature (1995-2015). *Baltic Journal of Sports and Health Sciences*, 3(106), 19-33. ISSN 2351-6496

#### **További, az értekezésben is említésre kerülő társszerzős közlemények:**

Szekely, A., Kotyuk, E., **Bircher, J.,** Vereczkei, A., Balota, D. A., Sasvari-Szekely, M. és Ronai, Z. (2016). Association between Age and the 7 Repeat Allele of the Dopamine D4 Receptor Gene. *PLoS ONE*, 11, e0167753.

Kotyuk, E., Biro, V., **Bircher, J.,** Elek, Z., Sasvari, M., és Szekely, A. (2017). ABCA1 polymorphism, a genetic risk factor of harm avoidance. *Journal of Individual Differences*, 38, 189-195.

## 6. Köszönetnyilvánítás

---

Köszönöm témavezetőmnek, Prof. Dr. Veres-Székely Annának, hogy a pszichogenetika témája iránt felkeltette az érdeklődésemet, hogy elindított és kísért az úton, és hogy az elmúlt közel egy évtizedben odaadóan támogatta és segítette munkámat.

Köszönettel tartozom Prof. Dr. Sasvári Máriának interdiszciplináris munkám gentikai és módszertani oldalához kapott szerteágazó szakmai segítségért és útmutatásért, amely nélkül a doktori értekezés nem készülhetett volna el. Köszönöm a Semmelweis Egyetem Orvosi Vegytani, Biokémiai, Molekuláris és Pathobiokémiai Intézet munkatársainak munkáját és együttműködését.

Köszönettel tartozom továbbá Prof. Dr. Fülöp Mártának, Prof. Dr. Szabó Attilának, Dr. Cserjési Renátának, valamint Dr. Nagy Gézának a közös kutatómunkáért és útmutatásokért, mely nélkülözhetetlen volt egy-egy cikk elkészüléséhez.

Köszönöm az ELTE Pszichológiai Doktori Iskola vezetőjének, Prof. Dr. Demetrovics Zsoltnak a támogatását, mely doktori munkám minden stádiumát végig-kísérte.

Köszönettel tartozom a Magatartáspszichológia Program egykori vezetőjének, Prof. Dr. Bányai Évának a kedves és odaadó támogatását, biztatását, amely nagyon sok lendületet adott doktori tanulmányaim során. Köszönöm Prof. Dr. Varga Katalin, tanszékvezetőnek támogatását, az érdekes és gyakorlatias órákat a doktori képzésen.

Köszönöm Dr. Kótyuk Eszternek az évek során nyújtott segítségét, szakmai ötleteit, valamint a Pszichogenetikai Kutatócsoport munkatársainak, köztük elsősorban Gönye Biankának, Kasos Krisztiánnak, Zimonyi Szabolcsnak, Bácsfalvi Sárának és Katonai E. Rózsának a közös munkát és biztatást.

Köszönöm Dr. Józsa Emesének az egykori Affektív pszichológia gyakorlati órákat, amelyeknek köszönhetően a doktori képzés során én magam is szívesen oktattam ezt a tárgyat.

Köszönöm az Affektív Pszichológiai Tanszék valamennyi munkatársának a támogatását. Köszönettel tartozom Prof. Bárdos Györgynek és Prof. Köteles Ferencnek a Sport- és egészségpszichofiziológiai modul keretében tartott érdekes és jó hangulatú órákért, valamint a kutatásban nyújtott együttműködésért.

Köszönöm Dr. Urbán Róbertnek, hogy a segítségével elsajátíthattam új és érdekes statisztikai programok használatát.

Köszönettel tartozom a kutatásokban résztvevő fiataloknak és időseknek, mindazoknak, akik segítettek a vizsgálati személyek toborzásában, valamint az idős otthonok vezetőinek, akik engedélyezték az adatgyűjtést.

Köszönöm a doktori munkám anyagi háttérét biztosító pályázati támogatásokat.

Végül, de nem utolsó sorban pedig köszönöm családomnak és barátaimnak a türelmet és a támogatást.