

CNTF, COMT, DDR1, DISC1, DRD2, DRD3 és DTNBP1 kandidáns gének vizsgálata szkizofréniában: eredmények a Magyar SCHIZOBANK Konzorcium vizsgálatából

BENKOVITS JUDIT¹, MAGYARÓSI SZILVIA², PULAY ATTILA¹, MAKKOS ZOLTÁN³, ÉGERHÁZI ANIKÓ⁴, BALOGH NÓRA⁴, ÁLMOS PÉTER⁵, LIKÓ ISTVÁN⁶, MAGYAR SCHIZOBANK KONZORCIUM, NÉMETH GYÖRGY⁷, MOLNÁR MÁRIA JUDIT², NAGY LÁSZLÓ⁸ ÉS RÉTHELYI JÁNOS^{1,6}

¹ Semmelweis Egyetem, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Budapest

² Semmelweis Egyetem, Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézete, Budapest

³ Nyírő Gyula Kórház, Országos Pszichiátriai és Addiktológiai Intézet, Budapest

⁴ Debreceni Egyetem, Pszichiátriai Klinika, Debrecen

⁵ Szegedi Tudományegyetem, Pszichiátriai Klinika, Szeged

⁶ MTA-SE NAP-B, Molekuláris Pszichiátriai Kutatócsoport, Budapest

⁷ Richter Gedeon NyRt, Budapest

⁸ Debreceni Egyetem, Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet, Debrecen

A szkizofrénia krónikus, heterogén klinikai tünetekkel járó, változó prognózisú pszichiátriai betegség, amelynek etiológiájában meghatározónak gondoljuk a genetikai hatásokat. Ezen belül egyaránt szerepet játszanak a gyakori és ritka genetikai polimorfizmusok. A gyakori polimorfizmusok vizsgálatának módszere a kandidáns gének egynukleotidos polimorfizmusainak asszociációs vizsgálata vagy a teljes-genom asszociációs vizsgálat. A ritka genetikai polimorfizmusok felderítésére kandidáns gének szekvenálásával, valamint teljes-exom vagy teljes-genom szekvenálás révén van lehetőség. Jelen vizsgálatunkban 7 kandidáns gén gyakori polimorfizmusainak a betegséggel való asszociációját vizsgáltuk magyar szkizofrén páciensek körében. A kandidáns gének kiválasztására korábbi eredmények és biológiai plauzibilitás alapján került sor. 390 szkizofrén páciens bevonására öt magyarországi centrumban került sor a SCHIZOBANK Konzorcium vizsgálatában, ezt a kohorszt 1069 egészséges kontroll személyhez hasonlítottuk a genetikai polimorfizmusok tekintetében. Mintánkban a DDR1 és DRD2 gének polimorfizmusai szignifikáns asszociációt mutattak szkizofréniával. A DDR1 gén genomi lokalizációja, míg a DRD2 gén biológiai funkciója okán állhatnak kapcsolatban a szkizofrénia etiológiájával és érdemelnek további vizsgálatokat.

(Neuropsychopharmacol Hung 2016; 18(4): 181–187)

Kulcsszavak: szkizofrénia, genetikai polimorfizmus, asszociációs vizsgálat, kandidáns gén, DDR1, DRD2

A szkizofrénia magas heritabilitású (75-80%), komplex neurobiológiai rendellenesség, amely a populáció 1%-át érinti (Sullivan, 2005; van Os és Kapur, 2009). A betegség genetikai megalapozottsága régóta bizonyított, és az elmúlt években is sokat bővült a tudásunk a szkizofrénia genetikai hátteréről, de az intenzív kutatások ellenére az etiológiában szerepet játszó genetikai mechanizmusok átfogó elmélete még várat magára. A jelenleg általános elfogadott modell szerint a szkizofrénia összetett, multifaktoriális etiológiájú szindróma, ami genetikailag is heterogén,

mivel számos gyakori és ritka genetikai variáns játszhat szerepet kialakulásában, továbbá a genetikai faktorok mellett a környezeti tényezők is hangsúlyosak. Ezt a jelenséget írják le a gén-környezeti interakciók. A szkizofrénia patomechanizmusában szerepet játszó tényezők pontos feltérképezése a pszichiátriai genetikai kutatások között kiemelt helyen szerepel. A genetikai kutatások a kórkép teljesebb megértése mellett a jelenleginél hatékonyabb, személyre szabott gyógyszeres terápiát, és a jövőbeli gyógyszeres kezelések fejlesztését is szolgálják (Rethelyi et al., 2013).

A genetikai vizsgálatok egyik irányát a kandidáns gén asszociációs vizsgálatok képviselik. A pozicionális kandidáns gének olyan genomi régiókon helyezkednek el, amelyek összefüggést mutattak a kapcsoltsági (linkage) vizsgálatokban a betegséggel. A funkcionális vagy biológiai kandidáns gének funkciójukat tekintve olyan biológiai folyamatokkal állnak kapcsolatban, melyekről feltételezzük, hogy szerepet játszanak a kórképben, például a neurogenesis, neuronális migráció, dopaminerg és glutamáterg neurotransmisszió.

A teljes-genom asszociációs vizsgálatok (genome-wide association study, GWAS) új lehetőségeket nyitottak meg a pszichiátriai genetikai kutatások vonalában. A technológiai újításoknak köszönhetően ez a módszer költséghatékony módon képes hatalmas számú (1 millió feletti) genetikai marker elemzésére, így azonosítottak a betegség közvetítésében szerepet játszó nagy számú gyakori genetikai variánst, egynukleotidos polimorfizmust (single nucleotide polymorphism, SNP). Ahogy a többi komplex betegség esetében, itt is az azonosított rizikóallélok gyakoriak, és kis hatással bírnak. Ezekben a vizsgálatokban új lókuszeket is leírtak, valamint bizonyos, tradicionálisan sokat vizsgált kandidáns gének szerepét is megerősítették. (Mowry és Gratten, 2013; Allen et al., 2008; Schizophrenia Working Group, 2014; Ripke et al., 2011). A szkizofrénia hátterének megismerésére irányuló kutatások során számos gént, illetve a géneknek egy vagy több variánsát is összefüggésbe hozták már a betegséggel, és nem csak a kórkép etiológiájával, hanem a tüneti képpel is (Rethelyi et al., 2010). A kandidáns génekkel kapcsolatos vizsgálatok kezdetben ígéretesnek tűntek, de az egyre sokasodó adatok, metaanalízisek eredményei ellentmondásosak (Farrell et al., 2015).

Az általunk vizsgált funkcionális és pozicionális kandidáns gének és variánsaik (CNTF, COMT, DDR1, DISC1, DRD2, DRD3, DTNBP1) jól illeszkednek a szkizofrénia neurobiológiájához. A CNTF (Ciliary Neurotrophic Factor) gén által kódolt fehérje olyan neurotrofikus faktor, melynek a neurodevelopmentális folyamatokban, differenciációban és a szinaptikus regulációban van szerepe, neuronok és oligodendrociták túlélési faktora. Lin 2004-es metaanalízise nem erősítette meg szkizofréniaival való asszociációját (Lin és Tsai, 2004). A COMT (catekol-o-metiltranszferáz) génnek kulcsszerepe van a catekolaminok (elsősorban dopamin) lebontásban, a prefrontális kéregben egyedüli enzimként szabályozza a dopamin rendelkezésre állását. Számos vizsgálatban elemezték a Val158Met polimorfizmus szkizofréniaival való összefüggését, ennek ellenére a metaanalitikus adatok nem támasztják alá a betegséggel való asszociációt (Barnett et al.,

2008). Ugyanakkor a polimorfizmus hatása észlelhető a prefrontális exekutív funkciókra, és fontos szerepe lehet a gén-környezeti interakciókban (Caspi et al., 2005).

A DDR1 (Discoidin Domain Receptor Tyrosine Kinase 1) gén az oligodendrocitákban expresszálódik, továbbá a mielinizációs folyamatokban vesz részt (Roig et al., 2007). Egy korábbi vizsgálat regisztrálta szkizofréniaival való kapcsolatát. A DRD2 és DRD3 gének (dopaminreceptor D2 és D3 gén) a D2, illetve D3 dopamin receptort kódolják, adenil-cikláz gátláson keresztül fejtik ki hatásukat. Szerepet játszanak a szkizofrénia rizikójának növekedésében (Kordi-Tamandani et al., 2013; 2014), valamint befolyásolják a negatív tüneteket és a kognitív teljesítményt is betegeknél (Chien et al., 2013).

A DISC1 (Disrupted In Schizophrenia 1) gén feladata a citoskeleton funkciójának szabályozása, illetve a mikrotubulus hálózat kialakítása. A neurit növekedésben, a kortikális fejlődésben, az embrionális és felnőttkori neurogenesisben van szerepe. Részt vesz a neuronok pozicionálásában, a dendritfejlődésben, és a szinapszisok kialakításában. A DTNBP1 (Dystrobrevin Binding Protein 1, Dysbindin-1) gén a dopaminerg és glutamáterg neurotransmissziót befolyásolja azáltal, hogy kétféle sejt felszíni receptor (N-metil-D-aszpartát receptor; dopamin D2 receptor) expresszióját is modulálja. Szerepe van a citoskeleton reorganizációjában, a neuritnövekedésben. Szkizofréniaival való kapcsolatát 2002-ben írták le Straub és munkatársai (Straub et al., 2002). A dysbindin fehérje befolyásolja a glutamát aktivitását a hippocampusz neuronjaiban, így meghatározó szerepe van a sejtműködésben és a szinaptogenesisben. Magyar páciensek körében végzett asszociációs vizsgálat is kapcsolatot mutatott a DTNBP1 polimorfizmusok esetében a pozitív tünetek által jellemzett szkizofrén betegek csoportjában, és befolyásolta a tüneti súlyosságot (Rethelyi et al., 2010). A vizsgálatba beválasztott kandidáns gének ismérveit az **1. táblázatban** foglaltuk össze.

A pszichiátriai genetikai vizsgálatok eredményességét nagyban meghatározza a vizsgált minta nagysága, a megfelelő statisztikai erőhöz elengedhetetlen a nagy számú beteg bevonása. A Magyar SCHIZOBANK Konzorcium célja egy nagy elemszámú, kutatók számára is hozzáférhető magyar szkizofrénia biobank (SCHIZOBANK) létrehozása volt (Incedy-Farkas et al., 2010). Vizsgálatunkban e multicentrikus hazai együttműködés nyomán létrejött SCHIZOBANK adatbázis eredményeit dolgoztuk fel. Arra kerestük a választ, hogy irodalmi adatok alapján

1. táblázat A vizsgált kandidáns gének biológiai funkciója és korábbi eredményei genetikai asszociációs vizsgálatokban

Génnév és rövidítés	Pozíció	Biológiai funkció	Szkizofréniával való asszociáció	GWAS vizsgálatok
Ciliary Neurotrophic Factor (CNTF)	11q11.2	Neuronális sejtek túlélését segítő neurotróf faktor	-	-
COMT (Katekol-O-Metiltransferáz)	22q11.2	Prefrontális kortexben dopamin lebontás metiltransferáció révén	-	-
Discoidin Domain Receptor Tyrosine Kinase 1 (DDR1, NTRK4)	6p21.3	Sejt-extracelluláris mátrix kapcsolódás, extracelluláris mátrix kialakulás, sejt migráció, belső fül fejlődése	+	+
Disrupted In Schizophrenia 1 (DISC1)	1q42.2	Neuronális proliferáció, neurogenesis, migráció a citoskeleton stabilizálása révén	+	-
Dopamin-receptor D2 gén (DRD2)	11q23.3	GPCR szignalizáció, adenil-cikláz gátlás a striátumban	+	++
Dopamin-receptor D3 gén (DRD3)	3q13.3	GPCR szignalizáció, Dopaminerg neurotranszmisszió a nucleus accumbensben, kognitív funkciókat szabályozza	-	-
Dystrobrevin Binding Protein 1, Dysbindin-1 (DTNBP1)	6p22.3	Glutamaterg neurotranszmisszió szabályozása NMDA-receptorok révén, BDNF-fel interakcióban működik	+	-

kiválasztott, korábban a szkizofréniával asszociációt mutató kandidáns gének polimorfizmusai esetében (CNTF, COMT, DDR1, DRD2, DRD3, DISC1, DTNBP1) nagy elemszámú hazai mintán találunk-e asszociációt a betegséggel.

MÓDSZEREK, VIZSGÁLATI CSOPORT

A SCHIZOBANK adatbázis olyan biobank, amely a szkizofrén betegek biológiai mintái (genomi DNS, vérből izolált RNS és plazma) mellett részletes fenotípusos adatokat is tartalmaz. A biobankban lévő mintákból genotipizálás után pozicionális és funkcionális kandidáns gének SNP-inek szkizofréniával való asszociációjának vizsgálata történt kontroll személyek mintáival összehasonlítva. Ettől független vizsgálatban, de szintén a projekt keretében teljes exom szekvenálás történt 16 eset-trió DNS mintán (szkizofrén páciensek és szüleik DNS mintáiból). A vizsgálatban a SCHIZOBANK adatbázisból 390 szkizofrén beteg adatait elemeztük, melyet 1069 kontroll személy adataival vetettünk össze.

A vizsgálatba 18 és 65 év közötti szkizofrén páciensek kerültek bevonásra öt centrumból (Debreceni Egyetem Pszichiátriai Klinika, Szegedi Tudományegyetem Pszichiátria Klinika, a Semmelweis Egyetem

Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, a budapesti Nyíró Gyula Kórház I. Pszichiátriai Osztálya, és a miskolci Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház és egyetemi Oktató Kórház Pszichiátriai Osztálya). A bevont betegek diagnózisát a DSM-IV (Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders) kritériumai alapján a DSM-IV Strukturált Klinikai Interjú (SCID-I, klinikai verzió) rövidített verziójával (Pincus et al., 1996) erősítettük meg. Az általános kizárási kritériumokat a súlyosan dezorganizált viselkedés, mentális retardáció, koponyatrauma, súlyos komorbid neurológiai és belgyógyászati betegség és drog indukálta pszichózis képezték. A vizsgálati személyek teljes körű tájékoztatás után, írásos beleegyezést követően vettek részt a vizsgálatokban. A vizsgálatok az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatás-Értékelési Bizottság (ETT TUKEB) és a Semmelweis Egyetem Etikai Bizottságának jóváhagyásával történtek. Az egészséges kontroll személyek szintén tájékozott beleegyezés után kerültek bevonásra, a SCHIZOBANK vizsgálatban vagy más céllal történt genetikai vizsgálatokban. Egészséges kontrollok esetében neurológiai és pszichiátriai betegség kizárása után történt a vizsgálatba való bevonás. A beteg- és a kontrollcsoportban az átlagos életkor 41.0 év (SD=11.9) és 43.3 év (SD=13.6), a férfiak aránya 45.7% és 26.3% volt.

MARKER KIVÁLASZTÁS ÉS GENOTIPIZÁLÁS

A vizsgált polimorfizmusok – COMT (rs6267); CNTF (rs1800169); DDR1 (rs2239518; rs1049623); DISC1 (rs3738401); DRD2 (rs6275; rs6277); DRD3 (rs6280); DTNBP1 (rs909706; rs2619522) – szkizofréniával való asszociációját korábbi irodalmi adatok megerősítették. Genomi DNS-t perifériás vérből izoláltuk. A genotipizálás TaqMan 5'-exonukleáz allél diszkriminációs vizsgálattal történt ABI Prism 7900 HT Sequence Detection System (Applied Biosystems, Foster City, CA) segítségével.

ADATELEMZÉS

Az adatok statisztikai elemzését Excel és SAS programcsomaggal végeztük. A Hardy-Weinberg egyensúly genotípusok arányában való fennállását a betegség kontrollcsoportban khi-négyzet próba segítségével ellenőriztük. A Hardy-Weinberg eloszlás tekintetében nem észleltünk szignifikáns eltérést a kontroll csoportokban, ezért egyetlen markert sem kellett kizárnunk a további elemzésekből. A polimorfizmusok allél- és genotípusfrekvenciáját khi-négyzet próbával hasonlítottuk össze. A szignifikáns eredményeket $p < 0.05$ szint alatt fogadtuk el.

EREDMÉNYEK

A genotipizálás minden marker esetében 97% felett volt sikeres. A CNTF, COMT, DISC1, DRD3 és DTNBP1 kandidáns gének polimorfizmusainak tekintetében nem voltak szignifikáns különbségek a két csoport között sem a genotípusok, sem az allélok frekvenciái tekintetében. A DDR1 gén rs1049623 polimorfizmusának allélfrekvenciái szignifikáns módon eltértek az eset- és kontrollcsoportokban (MAF=20.8% vs. 17.7%; $p=0.019$), ugyanennek a génnek az rs2239518 polimorfizmusában tendencijellegű különbséget tapasztaltunk. A DRD2 gén rs6277 polimorfizmusának allélfrekvenciái szignifikáns módon eltértek az eset- és kontrollcsoportokban (MAF=48,1 vs. 52.7%; $p=0.028$), az rs6275 esetében nem észleltünk szignifikáns eltérést. A vizsgált markerekre vonatkozó részletes eredmények a 2. táblázatban olvashatók.

DISZKUSSZIÓ ÉS ÖSSZEFOGLALÁS

Vizsgálatunkban 7 kandidáns gén 11 polimorfizmusának szkizofréniával való lehetséges asszociációját elemeztük 390 magyar szkizofrén beteg és 1069 kontroll személy genotípus- és allélfrekvenciáit összevetve.

5 kandidáns gén esetében nem detektáltunk szignifikáns asszociációt, a DDR1 és DRD2 gének esetében nominálisan szignifikáns asszociáció volt észlelhető. A többszörös tesztelésre való korrekció után az asszociációk nem őrizték meg szignifikanciájukat.

A DRD2 gén által kódolt receptor farmakológiai jelentősége révén már a pszichiátriai genetikai vizsgálatok korai szakaszában a figyelem középpontjába került. Polimorfizmusait összefüggésbe hozták szkizofréniával, bipoláris zavarral, addiktológiai kórképekkel, és figyelemhiányos-hiperaktivitási zavarral. Ugyanakkor ezek az asszociációk nem voltak konzisztensek. Farmakogenetikai vizsgálatokban a DRD2-141 inzerációs-deléciós polimorfizmusa az antipszichotikumokra adott terápiás válasz egyik prediktorának bizonyult (Zhang et al., 2010). A kezdeti GWAS vizsgálatok nem erősítették meg a DRD2 gén összefüggését szkizofréniával, ám a 2014-ben megjelent, legnagyobb, majdnem 37000 szkizofrén páciens mintáit feldolgozó teljes-genom asszociációs vizsgálat 108 lókuszt között újra megerősítette a DRD2 gén több polimorfizmusának összefüggését a szkizofréniával (2014).

Másik pozitív találatunk a DDR1 gén rs1049623 polimorfizmusa esetén érte el az összefüggés a nominális szignifikancia szintjét, míg az rs2239518 polimorfizmus esetén tendencia szintű asszociáció volt megfigyelhető. Figyelemre méltó, hogy a gén fehérjeterméke a sejt-extracelluláris mátrix kapcsolásban játszik szerepet, szubsztrátjai a mátrix-metallopeptidáz fehérjék, melyeket szintén összefüggésbe hoztak a szkizofrénia celluláris etiológiájával (2011). Roig és munkatársainak munkája mutatott rá a gén szkizofréniával való kapcsolatára, későbbi munkájukban kimutatták, hogy a DDR1 gén mRNS szinten expresszálódik az embrionális agy proliferatív zónáiban, felnőtt korban pedig gliasejtekben. Expressziója fokozódik mielinizációs szempontból aktív területeken (Roig et al., 2007; Roig et al., 2010). A szkizofréniával való asszociáció másik érdekessége, hogy a gén a 6p21-22 kromoszómasávrá esik, amely a major hisztokompatibilitási régió. Ennek a lókusznak számos polimorfizmusát hozták összefüggésbe szkizofréniával, már a legelső szkizofrénia GWAS vizsgálatok is szignifikáns asszociációt jeleztek a régióban.

A kandidáns génekre irányuló asszociációs vizsgálatok eredményei ellentmondásosak szkizofréniában. A genetikai vizsgálatok adatai azt támasztják alá, hogy egy olyan poligénes modellben érdemes gondolkodni, melyben egyaránt szerepe van a nagy hatással bíró ritka variánsoknak és a kis hatást közvetítő gyakori variánsoknak. Ezt az összetettséget

2. táblázat A vizsgált kandidáns gének polimorfizmusainak genotípus- és allélmegoszlása, valamint az asszociációt jelölő p-értékek (SNP: single nucleotide polymorphism, N: esetszám, HWE: Hardy-Weinberg Equilibrium)

Gén	Pozíció	SNP (rs szám)	N	Genotípus (%)			HWE (P)	P-érték	Allél		P-érték
CNTF	chr.11 58391501	rs1800169		AA	AG	GG			A	G	
		Eset	388	2.3	23.7	74.0	0.61	0.92	14.2	85.8	0.71
		Kontroll	1046	2.4	24.7	72.9	0.57		14.7	85.3	
COMT	chr.22 19950263	rs6267		GG	GT	TT			G	T	
		Eset	388	98.7	1.3	0	0.89	0.35	99.4	0.6	0.36
		Kontroll	1044	99.2	0.8	0	0.90		99.6	0.4	
DDR1	chr. 6 30865725	rs2239518		CC	CT	TT			C	T	
		Eset	384	62.1	34.4	36.5	0.40	0.06	79.2	20.8	0.06
		Kontroll	1051	68.3	27.9	3.8	0.14		82.3	17.7	
	chr. 6 30864829	rs1049623		CC	CT	TT			C	T	
		Eset	386	20.7	48.5	30.8	0.67	0.07	44.9	40.1	0.019
		Kontroll	1053	16.7	46.8	36.5	0.40		55.1	59.9	
DISC1	chr. 1 231830295	rs3738401		AA	AG	GG			A	G	
		Eset	387	9.0	37.7	53.2	0.21	0.26	27.9	72.1	0.22
		Kontroll	1047	9.3	42.1	48.5	0.87		30.4	69.6	
DRD2	chr. 11 113283459	rs6277		AA	AG	GG			A	G	
		Eset	388	20.9	54.4	27.7	0.07	0.05	48.1	51.9	0.028
		Kontroll	1051	27.0	51.3	21.7	0.35		52.7	47.3	
	chr. 11 113283477	rs6275		AA	AG	GG			A	G	
		Eset	384	9,9	42,7	47,4	0,90	0,66	31,2	68,8	0,40
		Kontroll	1045	8,5	42,2	49,3	0,69		29,6	70,4	
DRD3	chr. 3 113890815	rs6280		CC	CT	TT			C	T	
		Eset	382	8.6	44.0	47.4	0.49	0.92	30.6	30.0	0.72
		Kontroll	1055	8.0	43.8	48.2	0.16		69.4	70.0	
DTNBP1	chr. 6 15653649	rs2619522		AA	AC	CC			A	C	
		Eset		67.2	29.2	3.6	0.69	0.63	81.8	18.2	0.82
		Kontroll		65.8	31.3	2.9	0.27		81.4	18.6	
	chr. 6 15660871	rs909706		CC	CT	TT			C	T	
		Eset	383	41.8	45.2	13.0	0.76	0.53	64.4	35.6	0.85
		Kontroll	1044	40.8	47.9	11.3	0.11		64.8	35.2	

szükséges figyelembe venni a vizsgálatok tervezésekor is. Az inkonzisztens eredmények, valamint az „eltűnt heritabilitás” (missing heritability) magyarázatául a lókuszt és fenotipikus heterogenitást, a nem megfelelő méretű minták, valamint a gén-környezeti hatások figyelmen kívül hagyása szolgálhatnak. Fontos még evidenciában tartani, hogy a GWAS vizsgálatokban asszociálódó variánsok nagyobb része nem proteint kódoló DNS szakaszon található. Így ezek a variánsok nem egy fehérje szerkezetét befolyásolják, hanem a gén expresszióra vannak hatással (Mowry és Gratten, 2013) (Maurano et al., 2012).

Vizsgálatunkban a géneknek csak a felsorolt variánsait elemeztük, amely korlátot szab az eredmények értelmezésének. Az esetszám a betegcsoport esetén szintén nem éri el a nemzetközi vizsgálatok során megkívánt nagyságot. Ugyanakkor fontosnak tartjuk megjegyezni, hogy az eredmények egyedülálló módon, öt Magyarországon működő pszichiátriai osztály munkatársainak erőfeszítéseit, az osztályok pácienseinek bevonását tükrözik. Továbbá a klinikai központok kiváló hazai elméleti intézetektől kaptak támogatást a konzorciumi együttműködés keretében. A SCHIZOBANK Konzorcium működése mintaként szolgálhatna további multicentrikus pszichiátriai kutatásokhoz.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS. Köszönetet mondunk a Magyar SCHIZOBANK Konzorcium tagjainak és a betegbevonásban, valamint a korábbi elemzésekben részt vett munkatársaknak. Köszönet illeti továbbá a kutatásban részt vevő pácienseket és családtagjaikat, valamint a mintagyűjtésben részt vevő szakdolgozókat is. Kutatásunkat az Országos Tudományos Kutatási Alap és a Nemzeti Agykutatási Program támogatták (OTKA-PD 83876 és NAP-B KTIA_NAP_13-2014-0011 Dr. Réthelyi János számára).

LEVELEZŐ SZERZŐ: Dr. Réthelyi János, Semmelweis Egyetem, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, 1083 Budapest, Balassa utca 6.
E-mail: rethelyi.janos@med.semmelweis-univ.hu

IRODALOM

- Ripke, S., Sanders A. R., Kendler, K. S., Levinson, D. F., Sklar, P., et al. (2011) Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. *Nat Genet*, 43:969-76.
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium (2014) Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511:421-7.
- Allen, N. C., Bagade, S., McQueen, M. B., Ioannidis, J. P., Kavvoura, F. K., Khoury, M. J., Tanzi, R. E., Bertram, L. (2008) Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database. *Nat Genet*, 40:827-34.
- Barnett, J. H., Scoriels, L., Munafo, M. R. (2008) Meta-analysis of the cognitive effects of the catechol-O-methyltransferase gene Val158/108Met polymorphism. *Biol Psychiatry*, 64:137-44.
- Caspi, A., Moffitt, T. E., Cannon, M., McClay, J., Murray, R., Harrington, H., et al. (2005) Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiatry*, 57:1117-27.
- Chien, Y. L., Hwu, H. G., Fann, C. S., Chang, C. C., Tsuang, M. T., Liu, C. M. (2013) DRD2 haplotype associated with negative symptoms and sustained attention deficits in Han Chinese with schizophrenia in Taiwan. *J Hum Genet*, 58:229-32.
- Farrell, M. S., Werge, T., Sklar, P., Owen, M. J., Ophoff, R. A., O'Donovan, M. C., Corvin, A., Cichon, S., Sullivan, P. F. (2015) Evaluating historical candidate genes for schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 20:555-62.
- Inczedy-Farkas, G., Benkovits, J., Balogh, N., Almos, P., Scholtz, B., Zahuczky, G., et al. (2010) [SCHIZOBANK – The Hungarian national schizophrenia biobank and its role in schizophrenia research and in personalized medicine]. *Orv Hetil*, 151:1403-8.
- Kordi-Tamandani, D. M., Sahranavard, R., Torkamanzahi, A. (2013) Analysis of association between dopamine receptor genes' methylation and their expression profile with the risk of schizophrenia. *Psychiatr Genet*, 23:183-7.
- Lin, P. Y., Tsai, G. (2004) Meta-analyses of the association between genetic polymorphisms of neurotrophic factors and schizophrenia. *Schizophr Res*, 71:353-60.
- Maurano, M. T., Humbert, R., Rynes, E., Thurman, R. E., Haugen, E., Wang, H., et al. (2012) Systematic localization of common disease-associated variation in regulatory DNA. *Science*, 337:1190-5.
- Mowry, B. J., Gratten, J. (2013) The emerging spectrum of allelic variation in schizophrenia: current evidence and strategies for the identification and functional characterization of common and rare variants. *Mol Psychiatry*, 18:38-52.
- Pincus, H. A., First, M., Frances, A., McQueen, L. (1996) Reviewing DSM-IV. *Am J Psychiatry*, 153:850.
- Rethelyi, J. M., Bakker, S. C., Polgar, P., Czobor, P., Strengman, E., Pasztor, P. I., et al. (2010) Association study of NRG1, DTNBP1, RGS4, G72/G30, and PIP5K2A with schizophrenia and symptom severity in a Hungarian sample. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 153B:792-801.
- Rethelyi, J. M., Benkovits, J., Bitter, I. (2013) Genes and environments in schizophrenia: The different pieces of a manifold puzzle. *Neurosci Biobehav Rev*, 37:2424-37.
- Roig, B., Franco-Pons, N., Martorell, L., Tomas, J., Vogel, W. F., Vilella, E. (2010) Expression of the tyrosine kinase discoidin domain receptor 1 (DDR1) in human central nervous system myelin. *Brain Res*, 1336:22-9.
- Roig, B., Virgos, C., Franco, N., Martorell, L., Valero, J., Costas, J., et al. (2007) The discoidin domain receptor 1 as a novel susceptibility gene for schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 12:833-41.
- Straub, R. E., Jiang, Y., MacLean, C. J., Ma, Y., Webb, B. T., Myakishev, M. V., et al. (2002) Genetic variation in the 6p22.3 gene DTNBP1, the human ortholog of the mouse dysbindin gene, is associated with schizophrenia. *Am J Hum Genet*, 71:337-48.
- Sullivan, P. F. (2005) The genetics of schizophrenia. *PLoS Med*, 2:e212.
- van Os, J., Kapur, S. (2009) Schizophrenia. *Lancet*, 374:635-45.
- Zhang, J. P., Lencz, T., Malhotra, A. K. (2010) D2 receptor genetic variation and clinical response to antipsychotic drug treatment: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 167:763-72.

Investigation of *CNTF*, *COMT*, *DDR1*, *DISC1*, *DRD2*, *DRD3*, and *DTNBP1* candidate genes in schizophrenia: Results from the Hungarian SCHIZOBANK Consortium

Schizophrenia is a chronic, debilitating psychiatric disorder characterized by heterogeneous clinical symptoms. Although the pathogenesis of this disorder is poorly understood, several lines of evidence support the role of both common and rare genetic variants in the etiology of schizophrenia. Common variants, single nucleotide polymorphisms can be investigated by candidate gene association studies or genome-wide association studies, while rare variants, single nucleotide variants are assessable by means of candidate gene resequencing or whole-exome and genome sequencing using next generation sequencing. In this study we investigated polymorphisms of 7 candidate genes in a Hungarian schizophrenia cohort. Candidate genes were chosen on the basis of previous results and biological plausibility. 390 patients were recruited in 5 centers in the framework of the Hungarian SCHIZOBANK Consortium, the schizophrenia sample was contrasted to 1069 healthy control individuals. In this sample SNPs of *DDR1* and *DRD2* genes demonstrated significant association with schizophrenia. The role of *DDR1* and *DRD2* genes in the etiology of schizophrenia warrant further investigation, based on their genomic localization and biological functions.

Keywords: schizophrenia, single nucleotide polymorphism, association study, candidate gene, *DDR1*, *DRD2*