

# Multilokusz asszociációs elemzések a szuicid magatartás és szkizofrénia genetikai vizsgálatában

Doktori tézisek

**Dr. Pulay Attila József**

Semmelweis Egyetem

Mentális Egészségtudományok Doktori Iskola



- Témavezető:** Dr. Réthelyi János, Ph.D., egyetemi docens
- Hivatalos bírálók:** Dr. Antal Péter, Ph.D., egyetemi docens,  
Dr. Juhász Gabriella, Ph.D., egyetemi docens
- Szigorlati bizottság elnöke:**  
Dr. Bereczki Dániel, Ph.D., egyetemi tanár
- Szigorlati bizottság tagjai:**  
Dr. Barta Csaba, Ph.D., egyetemi adjunktus  
Dr. Szekeres György, Ph.D.

Budapest

2016

## Bevezetés

Régi megfigyelés, hogy egyes személyiségvonások, pszichés zavarokra való hajlamok gyakrabban fordulnak elő vérrokonok között. A család- és ikervizsgálatok a pszichiátriai zavarok mennyiségi-poligénes öröklődését, és több esetben (pl. szkizofrénia, bipoláris zavar, autizmus) magas örökölhetőségét (heritabilitás,  $H^2$ ) igazolták. A magas örökölhetőség miatt a genom variációinak feltérképezése került a pszichiátriai genetikai vizsgálatok fókuszába.

A pszichiátriai zavarok komplex fenotípusok, diagnózisuk viselkedési tünetcsoportok fennállásán alapszik. A viselkedési tünetek mögött kvantitatív vonások tárhatók fel, amelyeket konvencionális küszöbök szerint választunk szét egészségesre vagy rendellenesre. Az elemi tünetek neurobiológiai háttere is nagyon összetett, a számos közbeeső lépés és bonyolult kölcsönhatás miatt nehéz a gének viselkedésre gyakorolt hatását pontosan megállapítani. A fenotípus és genotípus távolsága mellett, a poligénes öröklődésből eredően, az egyedi nukleotid polimorfizmusok (SNP) és variánsok (SNV) alacsony hatásereősége ( $OR < 1,2$ ), illetve nagyfokú genetikai heterogenitása és pleiotrópiája is nehezíti a genetikai faktorok azonosítását. Jelen értekezés téziseiben két, nagy népegészségügyi jelentőséggel bíró pszichiátriai fenotípus, az öngyilkos viselkedés és a szkizofrénia genetikai asszociációit vizsgáltuk, a poligénes öröklődési modellnek jobban megfelelő, multilokuszt statisztikai módszerekkel. Az alábbiakban röviden ismertetjük a két vizsgált pszichiátriai zavar genomikai hátterét.

## **A szkizofrénia genomikai háttere**

A szkizofrénia egy komplex neuropszichiátriai zavar, amelyet fiatal felnőttkorban induló, és többnyire visszatérő, jelentős diszfunkciót okozó pszichotikus epizódok jellemeznek. Prevalenciája kultúrától függetlenül, világszerte 0,5-1,2%, amely döntően biológiai eredetre utal, heritabilitása pedig magas. ( $H^2=0,7-0,8$ ).

A szkizofrénia modern, nagy elemszámú, teljes-genom vizsgálatai számos asszociálódó variánst azonosítottak, amelyek a marker típusa szerint különböző géneket és rendszereket annotáltak. A szkizofrénia gyakori SNP markerei a terápiás jelentőséggel bíró, továbbá a szinaptikus plaszticitásban és idegfejlődésben szerepet játszó gének nem-exonikus szakaszain találhatóak. A ritka SNV és inzerációs-deléciós (indel) variánsok a szinaptikus plaszticitásban, és kognitív funkciókban szerepet játszó génekben felülreprezentáltak. A multilokus asszociációs elemzések a szinaptikus plaszticitás és idegfejlődés mellett az axonnövekedéshez, neuronális migrációhoz és immunfunkciókhoz kapcsolható gének és útvonalak asszociációját igazolták. A poligén rizikópont (PRS) predikciós vizsgálatai pedig a gyakori SNP-k jelentős átfedését jelezték a bipoláris zavar és szkizofrénia között.

## **A szuicid magatartás genomikai háttere**

Az öngyilkosság WHO 2000-2012-es Globális Egészségügy Becslések jelentésében a második vezető halálok a 15-29 éves korosztályban, és az első 20 halálok között szerepel világszerte. Szoros kapcsolatban áll a pszichiátriai zavarokkal, különösen a hangulatzavarokkal, amelyek mind a szuicid ideáció, mind az öngyilkossági kísérlet független, erős prediktorai. További szoros kapcsolat mutatható ki a végrehajtó funkciók zavaaraival, amelyek ezért a szuicid magatartás kandidáns endofenotípusának számítanak.

Az öngyilkossági gondolatok és tervek gyakoribbak, mint a kísérletek (ideáció élettartam prevalencia: 9,2%, kísérletek: 2,7%), heritabilitásuk a genetikai epidemiológiai vizsgálatokban alacsony-közepes övezetbe tartozott ( $H^2 = 17-48\%$ ). A szuicid magatartás teljes-genom asszociációs vizsgálatai nem írtak le replikálható, statisztikailag szignifikáns SNP asszociációt. A szuggesztív SNP-k a BDNF-CREB-MAPK rendszert, ehhez kapcsolható mikroRNS gének és a szinaptikus plaszticitásban szerepet játszó gének területén helyezkedtek el.

## Célkitűzések

Vizsgálataink közös célkitűzése volt, hogy az általánosan használt statisztikai módszerek helyett, a vizsgált markerek együttes hatását elemző, multilókusz asszociációs modellekkel térképezzük fel a pszichiátriai zavarok genetikai szerkezetét. Célunk volt tehát:

- A bipoláris zavarhoz illetve major depresszióhoz társuló öngyilkossági viselkedés lehetséges közös génjeinek régió-alapú asszociációs, transzdiagnosztikai elemzése.
- A végrehajtott funkciókban meghatározó, prefrontális neuronális körök területén kifejeződő miRNS gének poligénes additív hatásának transzdiagnosztikus, PRS predikációs vizsgálata hangulatzavarokhoz társuló szuicid magatartásban.
- A DSM-IV szkizofrénia genetikájának hipotézismentes feltárása multilókusz asszociációs tesztekkel.
- A multilókusz tesztek replikációs valószínűsége gyakorolt hatásának felmérése eltérő szerkezetű szkizofrénia mintákon.

## **Módszerek**

### **Minta, fenotípus**

Az első vizsgálatunk mintái a National Center for Biotechnology Information (NCBI) és a Genetic Association and Information Network (GAIN) által fenntartott, database of Genotypes and Phenotypes (dbGaP) adatbázisából származtak. A GAIN Whole Genome Association Study of Bipolar Disorder version 3 (azonosító: phs000017.v3.p1), és a GAIN Major Depression: Stage 1 Genomewide Association in Population-Based Samples (azonosító: phs000020.v2.p1) európai származású bipoláris, és észak-európai származású MDD GWAS mintáit elemeztük. Az elemzéseket az esetcsoportokra korlátoztuk, a mintákból kizárásra kerültek a hiányzó fenotípusú, szkizoaffektív, magas rejtett rokonságban álló vagy az európai populációtól jelentősen eltérő allélok al bító, valamint az egészséges kontroll személyek. A szuicid magatartást a rendelkezésre álló fenotípus adatok alapján határoztuk meg. A szuicid magatartást az MDD mintán hetente többször, vagy gyakrabban előforduló szuicid ideációval, vagy aktuálisan is fennálló szándékkal, illetve konkrét tervvel, vagy kísérlettel definiáltuk ( $N_{MDD}=1753$ ,  $N_{szuic}=245$ ), míg a bipoláris mintán egy vagy több, legalább ambivalens öngyilkossági szándékkal elkövetett kísérlet előfordulásával határoztuk meg ( $N_{BIP}=999$ ,  $N_{szuic}=358$ ).

Második vizsgálatunk explorációs mintáját a SCHIZOBANK projekt eset-triói ( $n = 16$ ) alkották, döntő többsége ( $n=12$ ) azonban a SE Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika szkizofrénia miatt gondozott

páciensei és szülei közül került ki. Replikációs mintánkat pedig az NCBI dbGaP két szkizofrénia eset-kontroll GWAS mintájából, a GAIN Genome-Wide Association Study of Schizophrenia (GAIN SCZ, azonosító: phs000021.v3.p2, N=2787), és a Molecular Genetics of Schizophrenia (MGS SCZ, azonosító: phs000167.v1.p1, N=2935) európai származású alanyaiból vontuk össze (N=5337). A mintákból kizárásra kerültek hiányzó fenotípusú, a minőségellenőrzésen kiszűrt, rejtett rokonságban álló, vagy populációtól eltérő személyek. A szkizofréniát mindkét mintában a DSM-IV kritériumok szerint diagnosztizálták, a SCHIZOBANK mintában klinikai vizsgálat és strukturált diagnosztikus interjú (SCID-I) alapján, a GAIN SCZ és MGS SCZ minták esetében pedig legalább két tapasztalt pszichiáter egybehangzó diagnózisa alapján.

### **Genotípezálás, exom szekvenálás, imputáció**

Téziseinkben vizsgált, GWAS adatbázisok vérből izolált DNS minták genotípezálásával, az MDD minta esetén Perlegen 600K, míg a bipolaris, a GAIN és MGS SCZ minták esetében Affymetrix Genome-Wide Human SNP Array 6.0 DNS chip segítségével történt. A genotípezálást minden mintában a sztenderd GWAS minőségellenőrzés követte: a résztvevők közül kiszűrésre kerültek a túl alacsony SNP mérési rátával rendelkezők (MDD<85%, BIP<98,5%, SCZ<98%), a rejtett rokonságban álló vagy duplikált minták (IBD mátrix alapján), a heterozigóta lókusok szélsőséges arányával bírók, az adatbázisban rögzített nemtől eltérő genetikai nemű minták. A markerek közül

kiszűrésre kerültek az alacsony mérési rátájúak ( $<95\%$ ), a monomorfikus vagy ritka markerek ( $MAF < 0,01$ ), a Hardy-Weinberg egyensúlytól jelentősen deviálók ( $p < 10E-06$ ) és a szignifikáns lemezhatású markerek. A minőségi kritériumoknak a bipoláris mintában 729.087 SNP, az MDD mintában 437.114 SNP, az összevont MGS+GAIN SCZ mintákban pedig 716.923 SNP felelt meg.

A SCHIZOBANK triók DNS izolátumain teljes-exom szekvenálást hajtottunk végre Illumina HiScanSQ új generációs szekvenátorral, NimbleGen SeqCap EZ Human Exome Library v3.0 könyvtárakat és 100 bp hosszú, párosított adaptereket használva. Az olvasási szakaszokat hg19 referenciagenomhoz annotáltuk, az összeépítést Burrows-Wheeler algoritmus szerint végeztük. A minőség-ellenőrzés során kiszűrtük a mendeli hibákat, az alacsony lefedettségű vagy minőségpontú genotípusokat ( $depth < 4$ ,  $GQ < 20$ ), a nem biállélikus, singleton, alacsony minőségpontú ( $SQ < 20$ ,  $MQ < 40$ ), vagy az átlagnál jelentősen több ( $+2$  SD) hiányzó genotípusú variánsokat. A kritériumoknak 120.719 variáns felelt meg, amelyből 66.737 esetben volt legalább 1 informatív családban additív transzmisszió.

A minták érvényes elemzése érdekében mindkét vizsgálatunkban fáziselemzett genotípus imputációval növeltük meg a közös genotípusozott markerek alacsony számát (175.373 és 9366). A fáziselemzést a SHAPEIT, az imputációt az IMPUTE szoftver segítségével végeztük, referenciagenom/ként a 1000 Genomes Phase1v3 teljes mintáját használva. Az imputáció minőségellenőrzési kritériumainak az első



vizsgálatban 6.706.910, a másodikban pedig 22.279 közös marker felelt meg

### **Génszelekció, statisztikai elemzés**

A szuicid magatartás kandidáns gén vizsgálatához a génlistákat publikált szuggesztív asszociációjú SNP-eket tartalmazó génekből (Génlista1, n=35), neuroanatómiai régiókon expresszálódó miRNS génekből (Génlista2, n=68) és utóbbiak célgénjeiből (Génlista3, n=11259) állítottuk össze. A génexpresszió kiértékelését az European Bioinformatics Institute Gene Expression Atlas segítségével végeztük, a miRNS célgének predikcióját a miRanda és mirSVR adatbázisaiból állapítottuk meg. A korrelációs génlista és a szuicid magatartás asszociációját régió-alapú asszociációs teszttel elemeztük az MDD és bipoláris mintán, valamint egy módosított random-hatás meta-analízissel kombinált mintán is. Régió-alapú tesztként a KGG szoftver hybrid set-based test (HYST) nevű SNP kombináló tesztjét használtuk, amely a gén nem-kapcsolt SNP asszociációinak khi-négyszet statisztikáját kombinálja egy közös régiós khi-négyszetösszeggé. A teszthez szükséges SNP asszociációkat a PLINK szoftver segítségével, additív modellben számítottuk, kapcsoltági referenciaként a 1000 Genomes Phase1v3 európai mintáit használtuk. A génhatárokat a refSeq koordináták mindkét irányban 5 kb kiterjesztésével definiáltuk. A p-értékeket a független hipotéziseket gyűjtő két hipotéziscsoport (1: MDD+bipoláris, 2: kombinált elemzés)  $\alpha=0,05$  hibahatár szerint korrigáltuk. A GCTA

szoftver segítségével meghatároztuk a génekre particionált heritabilitást ( $h^2$ ), amely hatáserősségnek megfelelő mutatóként értelmezhető.

Emellett mindhárom kandidáns génlista poligénes rizikópont predikcióját is teszteltük. A poligénes rizikópont predikciókat a sztenderd „pruning and thresholding” PRSice, és a kalibráció és pontosság optimalizálását biztosító, bayesi megközelítésű LDpred szoftverekkel, az ajánlott beállítások szerint végeztük. Fejlesztőmintaként az MDD, célmintaként pedig a bipoláris mintát választottuk.

Második vizsgálatunkban a szkizofrénia kétlépcsős szerkezetű elemzését végeztük, ahol a hipotézisgeneráló lépésben a SCHIZOBANK mintán a teljes-exom asszociációkat teszteltük, majd a  $p < 0,1$  szuggesztív hipotéziseket replikátuk a validáló lépcsőben, a szkizofrénia GWAS mintán. A multilókusz tesztekhez a SCHIZOBANK trió mintán a Family-Based Association Test (FBAT) additív modell, minimálisan 4 informatív család és adaptív permutációval számított eredményét, míg a GWAS mintán a PLINK additív, nemre, életkorra és populációs struktúrára kontrollált logisztikus regresszióval számított SNP-asszociációs eredményeket használtuk bemeneti adatként. A tesztek során a KGG régió-alapú gén- (GATES) és génszett asszociációs (HYST) és feldúsulási (Wilcoxon előjeles rangszámösszeg próba) tesztjeit használtuk, a génhatárokat a GENCODE v19 koordinátáit mindkét irányban 5 kilobázissal kiterjesztve. A funkcionális annotációs klaszterek feldúsulását a DAVID webserverevel vizsgáltuk a bemeneti génlistákat az allélok jószolt funkcionális impaktja szerint állítottuk össze.

A markerek prioritizációját a KGGseq exom (Mendeli) és regulátoros (komplex) patogenitás predikciós algoritmus, valamint az EIGEN kódoló és nem-kódoló pontjai szerint végeztük. A vizsgálat során az explorációs minta teljes-exom  $p < 0,1$  asszociációit teszteltük a replikációs mintán, a replikációs  $p$ -értéket hipotéziscsoport alapú, többszörös összehasonlításra korrigáltuk az elvégzett explorációs és replikációs tesztek száma szerint

## Eredmények

### Szucid magatartás régió-alapú asszociációs elemzése

Első vizsgálatunkban számos, nominálisan szignifikáns gén-alapú asszociációt észleltünk, de csak a DICER1 gén asszociálódott a szucid magatartással legalább nominális szignifikanciával mindkét mintában. A GAIN bipoláris mintában nominálisan szignifikáns asszociációkat észleltünk a hsa-miR-195 ( $p=0,017$ ,  $h^2=0,003$ ), a CD44 ( $p=0,019$ ,  $h^2=0,009$ ) és a DICER1 ( $p=0,034$ ,  $h^2=0,004$ ) gének esetében, de korrekció után egyik  $p$ -érték sem maradt szignifikáns. Az MDD mintán az NTRK2 gén asszociációja volt a legerősebb ( $p=0,0002$ ,  $h^2=0,01$ ), ezt követték az NXPH1 ( $p=0,012$ ,  $h^2=0,014$ ), a GRIA3 ( $p=0,017$ ,  $h^2=0,016$ ), a DICER1 ( $p=0,032$ ,  $h^2=0,006$ ) és az SPTLC1 ( $p=0,041$ ,  $h^2=0,006$ ) gének asszociációi. A többszörös összehasonlítás  $p$ -érték korrekciója után, egyedül az NTRK2 gén maradt szignifikáns az MDD mintában ( $p_{\text{corr}}=0,014$ ).

### **Poligénis rizikópont predikció a szuicid magatartásban**

Az MDD mintán fejlesztett poligénis rizikópontok közül az miRNS expressziós génlista (Génlista2) PRS pontjai szignifikáns, de negatív korrelációs együtthatóval jósolták be a szuicid magatartást, legnagyobb varianciát a PRSice  $p_i < 0,03$  (Nagelkerke  $R^2 = 0,01$ ,  $p < 0,007$ ) elemzésénél észleltük. Az LDpred elemzésben is Génlista2  $p < 0,01$  kauzális frakció szerint megállapított poszterior PRS pontjai biztosították a legjobb kalibrációt és pontosságot, amellyel a bipoláris mintában  $p = 0,019$  szignifikanciával, de negatív korrelációs együtthatóval jósolták be az öngyilkossági viselkedést (Nagelkerke  $R^2 = 0,0076$  and  $\beta = -1,52$ ).

### **Szkizofrénia gén- és génszett asszociációs elemzése**

A szkizofrénia kétlépcsős elemzésében sem a gén-alapú tesztek, sem a kanonikus útvonaltesztek közül nem találtunk  $p$ -érték korrekció után is szignifikáns asszociációt. A pozicionális génszettek közül ugyanakkor a 14q31, 5q31 és Xq13 kromoszómaszegmensek esetén korrekció után is szignifikáns asszociációt, illetve feldúsulást észleltünk ( $p_{\text{con}}$ : 0,002, 0,006 és 0,048).

### **Szkizofrénia funkcionális annotációs klaszterelemzése**

A funkcionális annotációs klaszterelemzésben mindkét mintán számos nominális feldúsulású ( $ES > 1,3$ ) klasztert észleltünk a splicing/alternatív splicing ( $ES_{\text{exp}}$ : 2,85,  $ES_{\text{rep}}$ : 23,93), agyfejlődés ( $ES_{\text{exp}}$ : 1,23,  $ES_{\text{rep}}$ : 4,55) és embrionális fejlődés ( $ES_{\text{exp}}$ : 1,34,  $ES_{\text{rep}}$ : 4,77) klaszterei maradtak

korrekció után is szignifikánsnak. A szignifikáns replikációk rátája a statisztikai módszer összetettségével nőtt ( $P_{rep}$ : 0, 0,015, 0,21)

## **Következtetések**

- A szuicid magatartás transzdiagnosztikus, régió-alapú elemzése megerősítette a BDNF-NTRK2-CREB útvonal jelentőségét a szuicid ideációk etiológiájában.
- A DICER1 gén nominális asszociációja, és a miRNS génszett nominális PRS predikciója utalhat a miRNS rendszer mediáló szerepére, de felveti a két szuicid fenotípus etiológiai különbözőségét, és a véletlen asszociáció lehetősége sem zárható ki.
- A nominálisan szignifikáns SNP-k jelentős hányada ENCODE szabályozó lókuszként annotálható, amely megerősíti a genomikai, epigenomikai, expressziós és más funkcionális annotációk integrációjának fontosságát az eredmények értelmezésében.
- Második vizsgálatunk megerősítette az idegfejlődés, szinaptikus plaszticitás és az immunrendszer érintettségét a szkizofréniában, aláhúzva a funkcionális annotációt is integráló elemzések hasznosságát.
- Vizsgálataink alátámasztották a multilókuszos módszerek magasabb replikációs rátáját akár nagyfokú genetikai heterogenitás esetén is, ugyanakkor a fenotípusos heterogenitás esetében már nem volt észlelhető.

## Saját közlemények

Az értekezés témájában megjelent közlemények:

1. **Pulay AJ**, Rethelyi JM. (2016) Multimarker analysis suggests the involvement of BDNF signaling and microRNA biosynthesis in suicidal behavior. *AMERICAN JOURNAL OF MEDICAL GENETICS PART B-NEUROPSYCHIATRIC GENETICS* 171:(6) pp. 763-776.

2. **Pulay AJ**, Koller J, Nagy L, Molnár MJ, Réthelyi J, Magyar SCHIZOBANK Konzorcium munkatársai. (2017) A szkizofrénia multilókusz genetikai vizsgálata az idegfejlődés és az immunrendszer zavarának oki szerepére utal(hat). *IDEGGYOGYASZATI SZEMLE-CLINICAL NEUROSCIENCE* 70:(3-4) pp. 115-126.

Egyéb közlemények:

1. Benkovits J, Magyarosi S, **Pulay AJ**, Makkos Z, Egerhazi A, Balogh N, Almos P, Liko I, Schizobank Consortium H, Nemeth G, Molnar JM, Nagy L, Rethelyi JM- (2016) CNTF, COMT, DDR1, DISC1, DRD2, DRD3 es DTNBP1 kandidáns gének vizsgálata szkizofréniában: eredmények a Magyar SCHIZOBANK Konzorcium vizsgálatából. *NEUROPSYCHOPHARMACOLOGIA HUNGARICA* 18:(4) pp. 181-187.

2. **Pulay AJ**, Bitter I, Papp S, Gulácsi L, Péntek M, Brodszky V, Hevér NV, Rencz F, Baji P. (2016) Exploring the Relationship between Quality of Life (EQ-5D) and Clinical Measures in Adult Attention Deficit

Hyperactivity Disorder (ADHD) *APPLIED RESEARCH IN QUALITY OF LIFE* First online: 20 April 2016: pp. 1-16.

3. Szkulciecka-Debek M, Walczak J, Augustynska J, Miernik K, Stelmachowski J, Pieniazek I, Obrzut G, Pogroszewska A, Paulic G, Damir M, Antolic S, Tavcar R, Indrikson A, Aadamsoo K, Jankovic S, **Pulay AJ**, Rimay J, Varga M, Sulkova I, Verzun P. (2015) Epidemiology and Treatment Guidelines of Negative Symptoms in Schizo-phrenia in Central and Eastern Europe: A Literature Review. *CLINICAL PRACTICE AND EPIDEMIOLOGY IN MENTAL HEALTH* 11: pp. 158-165.

4. Kerridge BT, Saha TD, Smith S, Chou PS, Pickering RP, Huang B, Ruan JW, **Pulay AJ**. (2011) Dimensionality of hallucinogen and inhalant/solvent abuse and dependence criteria: implications for the diagnostic and statistical manual of mental disorders-Fifth edition. *ADDICTIVE BEHAVIORS* 36:(9) pp. 912-918.

5. Pickering RP, Goldstein RB, Hasin DS, Blanco C, Smith SM, Huang B, **Pulay AJ**, Ruan WJ, Saha TD, Stinson FS, Dawson DA, Chou SP, Grant BF. (2011) Temporal relationships between overweight and obesity and DSM-IV substance use, mood, and anxiety disorders: results from a prospective study, the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *JOURNAL OF CLINICAL PSYCHIATRY* 72:(11) pp. 1492-1502.

6. Dawson DA, **Pulay AJ**, Grant BF. (2010) A comparison of two single-item screeners for hazardous drinking and alcohol use disorder. *ALCOHOLISM-CLINICAL AND EXPERIMENTAL RESEARCH* 34:(2) pp. 364-374.
  
7. **Pulay AJ**, Stinson FS, Ruan WJ, Smith SM, Pickering RP, Dawson DA, Grant BF. (2010) The relationship of DSM-IV personality disorders to nicotine dependence-results from a national survey. *DRUG AND ALCOHOL DEPENDENCE* 108:(1-2) pp. 141-145.
  
8. Saha TD, Compton WM, **Pulay AJ**, Stinson FS, Ruan WJ, Smith SM, Grant BF. (2010) Dimensionality of DSM-IV nicotine dependence in a national sample: an item response theory application. *DRUG AND ALCOHOL DEPENDENCE* 108:(1-2) pp. 21-28.
  
9. Srivastava V, Buzas B, Momenan R, Oroszi G, **Pulay AJ**, Enoch MA, Hommer DW, Goldman D. (2010) Association of SOD2, a mitochondrial antioxidant enzyme, with gray matter volume shrinkage in alcoholics. *NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY* 35:(5) pp. 1120-1128.
  
10. Grant BF, Goldstein RB, Chou SP, Huang B, Stinson FS, Dawson DA, Saha TD, Smith SM, **Pulay AJ**, Pickering RP, Ruan WJ, Compton WM. (2009) Sociodemographic and psychopathologic predictors of first incidence of DSM-IV substance use, mood and anxiety disorders: results from the Wave 2 National Epidemiologic Survey on Alcohol



and Related Conditions. *MOLECULAR PSYCHIATRY* 14:(11) pp. 1051-1066.

11. **Pulay AJ**, Stinson FS, Dawson DA, Goldstein RB, Chou SP, Huang B, Saha TD, Smith SM, Pickering RP, Ruan WJ, Hasin DS, Grant BF. (2009) Prevalence, Correlates, Disability, and Comorbidity of DSM-IV Schizotypal Personality Disorder: Results From the Wave 2 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *PRIMARY CARE COMPANION TO THE JOURNAL OF CLINICAL PSYCHIATRY* 11:(2) pp. 53-67.

12. Grant BF, Chou SP, Goldstein RB, Huang B, Stinson FS, Saha TD, Smith SM, Dawson DA, **Pulay AJ**, Pickering RP, Ruan WJ. (2008) Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV borderline personality disorder: results from the Wave 2 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *JOURNAL OF CLINICAL PSYCHIATRY* 69:(4) pp. 533-545.

13. Gundy S, Szekely G, Farkas G, **Pulay A**, Remenar E. (2008) Biomarkerek alkalmazása során felmerülő problémák malignus és nem malignus betegségben szenvedő alkoholisták esetében: Problems occurring in the application of cytogenetic biomarkers for alcoholics with and without malignant diseases. *MAGYAR ONKOLÓGIA* 52:(2) pp. 153-161.

14. **Pulay AJ**, Dawson DA, Ruan WJ, Pickering RP, Huang B, Chou SP, Grant BF. (2008) The relationship of impairment to personality disorder severity among individuals with specific axis I disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *JOURNAL OF PERSONALITY DISORDERS* 22:(4) pp. 405-417.

15. **Pulay AJ**, Dawson DA, Hasin DS, Goldstein RB, Ruan WJ, Pickering RP, Huang B, Chou SP, Grant BF. (2008) Violent behavior and DSM-IV psychiatric disorders: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *JOURNAL OF CLINICAL PSYCHIATRY* 69:(1) pp. 12-22.

16. Stinson FS, Dawson DA, Goldstein RB, Chou SP, Huang B, Smith SM, Ruan WJ, **Pulay AJ**, Saha TD, Pickering RP, Grant BF. (2008) Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV narcissistic personality disorder: results from the wave 2 national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *JOURNAL OF CLINICAL PSYCHIATRY* 69:(7) pp. 1033-1045.

17. Goldstein RB, Compton WM, **Pulay AJ**, Ruan WJ, Pickering RP, Stinson FS, Grant BF. (2007) Antisocial behavioral syndromes and DSM-IV drug use disorders in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *DRUG AND ALCOHOL DEPENDENCE* 90:(2-3) pp. 145-158.