

# Biológiai mechanizmusok a ruminatív választílus háttérében

Doktori tézisek

**Eszlári Nóra**

Semmelweis Egyetem

Mentális Egészségtudományok Doktori Iskola



- Témavezető: Dr. Juhász Gabriella, Ph.D., egyetemi docens
- Hivatalos bírálók: Dr. Gervai Judit, C.Sc., tudományos főmunkatárs  
Dr. Urbán Róbert, D.Sc., egyetemi tanár
- Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Faludi Gábor, D.Sc., egyetemi tanár
- Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Buzás Edit, D.Sc., egyetemi tanár  
Demetrovics Zsolt, D.Sc., habil. egyetemi tanár  
Pigniczkiné Rigó Adrien, Ph.D., adjunktus

Budapest

2018

## 1. Bevezetés

A rumináció, más néven depresszív rumináció vagy ruminatív válaszstílus egy passzív, repetitív rágódás, mely a distresszre és depresszív hangulatra adott vonásszerű reakció. A számos, egymástól részben független negatív kognitív stílusok egyikeként, a major depresszió rizikófaktora. Emellett a depresszív zavar egyik jelentős kognitív endofenotípusa is, melyet alátámaszt az a megfigyelés is, mely szerint a rumináció és a depresszió fenotípusos korrelációjának 45-68%-áért közös genetikai tényezők tehetők felelőssé. Kandidáns gén vizsgálatok megismételhető módon az *FKBP5*, *5-HTTLPR*, *CREB1* és a *BDNF* génvariánsainak szerepét azonosították a ruminációban.

Bár a folátmetabolizmus egyes markereit, nevezetesen a magas homocisztein- és alacsony folátszinteket, már kapcsolatba hozták a depresszióval és a rugalmatlan kognícióval egyaránt, kandidáns gén vizsgálatok még sosem tanulmányozták a folátútvonaltól gátló géneket a rumináció kutatása során.

Ruminációval kapcsolatos jelenlegi tudásunk egy másik hiányosságát megcélozva, fontos lenne a szerotonerg rendszer további kandidáns géneinek vizsgálata, elsősorban a kognícióval korábban kapcsolatba hozott 5-HT<sub>2A</sub> receptort kódoló *HTR2A* gén hatásának elemzése. Figyelembe véve a szerotonerg rendszer idegrendszeri fejlődésben betöltött

szerepét, fontos lenne továbbá a gyermekkori rossz bánásmód moderáló hatását vizsgálni ezekben a genetikai asszociációkban, nem csak a ruminációval, hanem két altípusával (alskálájával) is, a maladaptívabb brooding-gal és a kevésbé maladaptív reflexióval. A brooding vagy önemésztés mélabús, kritikus tépelődést jelent, önmagunk passzív összehasonlítását egy el nem ért standarddal. A reflexió ezzel szemben semleges és céltudatos önelemzést jelent, a probléma megoldásának céljából. E két altípus közül a gyermekkori rossz bánásmód depresszogén hatásának közvetítésében korábbi vizsgálatok alapján a brooding játszik szerepet, míg a reflexió szerepét nem igazolták ebben a folyamatban.

## **2. Célkitűzések**

PhD munkám célja olyan genetikai rizikófaktorok azonosítása volt, amelyek fokozott ruminációval, és, feltételezhetően ezen az endofenotípuson keresztül, a depresszió kialakulásának megnövekedett rizikójával függnék össze. Az alábbi kérdéseink megválaszolásához genetikai asszociációs vizsgálatokat végeztünk két független populációs kohorsz (Budapest és Manchester) adatait használva. Első vizsgálatunkban a rumináció és a folátmetabolizmus két génjének asszociációit vizsgáltuk, második vizsgálatunkban

pedig a *HTR2A* gén és a gyermekkori rossz bánásmód szerepét teszteltük a ruminációra és alsókálaira.

A következő kérdésekre kerestük a választ:

A) A folátmetabolizmus genetikája a rumináció hátterében

2.A.1. Az *MTHFR* gén rs1801133 polimorfizmusa összefügg-e a ruminációval?

2.A.2. Az *MTHFD1L* gén rs11754661 polimorfizmusa összefügg-e a ruminációval?

2.A.3. Ha szignifikáns polimorfizmus-rumináció összefüggést találunk, ezt a depresszió mediálja-e?

2.A.4. Ha szignifikáns polimorfizmus-rumináció összefüggést találunk, ez mediálja-e a polimorfizmus-depresszió összefüggést?

2.A.5. Ha szignifikáns polimorfizmus-rumináció összefüggést találunk, ez replikálható-e külön-külön a budapesti és a manchesteri almintánkban?

2.A.6. A polimorfizmus hatását mediáló modellek replikálhatók-e külön-külön a budapesti és a manchesteri almintánkban?

B) A *HTR2A* szerotoninreceptor-gén és a gyermekkori rossz bánásmód a rumináció hátterében

2.B.1. A *HTR2A* gén rs3125 polimorfizmusa (egy mikroRNS-kötőhely) összefügg-e a ruminációval?

2.B.2. A *HTR2A* gén rs6311 polimorfizmusa (egy metilációs hely) összefügg-e a ruminációval?

2.B.3. Ha szignifikáns polimorfizmus-rumináció összefüggést találunk, ez függ-e a rumináció alskálájától, és / vagy a gyermekkori rossz bánásmód szintjétől?

2.B.4. Ha szignifikáns polimorfizmus-rumináció összefüggést találunk, ezt a depresszió mediálja-e?

2.B.5. Ha szignifikáns polimorfizmus-rumináció összefüggést találunk, ez mediálja-e a polimorfizmus-depresszió összefüggést?

2.B.6. Ha szignifikáns polimorfizmus-rumináció összefüggést találunk, ez replikálható-e külön-külön a budapesti és a manchesteri almintánkban?

2.B.7. A polimorfizmus hatását mediáló modellek replikálhatók-e külön-külön a budapesti és a manchesteri almintákban?

2.B.8. Ha nem találunk semmilyen szignifikáns összefüggést az rs6311 és a depresszió között, megtaláljuk-e ezt egy olyan komplex modellben, ami a közelmúltbeli stresszt és hat másik depresszióhoz kapcsolható polimorfizmust is számításba vesz?

### 3. Módszerek

Budapest (Magyarország) és Manchester (Egyesült Királyság) általános populációjának körében toborzott, 18-60 éves, európai fehérbőrű felnőttek töltötték ki NewMood kérdőívcsomagunkat, és adtak nyálmintát DNS vizsgálatra. A folátútvonál génjeinek vizsgálatát 2204 résztvevő *MTHFR* rs1801133 polimorfizmus adata, és 2120 résztvevő *MTHFD1L* rs11754661 polimorfizmus adata alapján végeztük el. A *HTR2A* gén polimorfizmusainak összefüggéseit 1501 résztvevő adatain elemeztük. 1682 résztvevő adatain teszteltük komplex modellben a *HTR2A* gén rs6311 polimorfizmusának depresszióban betöltött szerepét.

A ruminációt a 10 tételes Ruminative Responses Scale kérdőívvel mértük, melynek két alszála a brooding és a reflexió. A depressziót kétféleképpen mértük: egyrészt önbevalláson alapuló élettartam depresszióval, másrészt a Brief Symptom Inventory (BSI, Rövid Tünetleltár) által mért jelenlegi depresszió-pontszámmal. A jelenlegi szorongás-pontszám mérésére szintén a BSI kérdőívet használtuk. A gyermekkori rossz bánásmód pontszámot a Childhood Trauma Questionnaire-ből származtattuk. A közelmúltbeli stresszt a List of Threatening Experiences kérdőívvel mértük.

A Plink program 1.07-es verzióját használtam lineáris regressziós modellek építésére, additív, domináns és recesszív genetikai asszociációkat tesztelve. Kimeneti változóként a rumináció, illetve valamelyik alskálája szerepelt. Prediktor változóként a vizsgált polimorfizmus, a populáció (Budapest vagy Manchester), a nem és az életkor került a modellekbe. A *HTR2A* rs3125 vagy rs6311 és a gyermekkori rossz bánásmód gén-környezet interakciós (GxE) hatását tesztelő modellekben e két változó főhatása szintén prediktor változóként szerepelt. Amennyiben az egyik alskála volt a kimeneti változó, a másik alskála egy további prediktor változó volt. A szignifikancia-küszöbök Bonferroni-korrekciónak, illetve a fals találati ráta  $q$ -értékeivel korrigáltam az eredményeket a többszörös tesztelés miatt, és a Quanto program 1.2-es verzióját használtam az elemzések statisztikai erejének kiszámításához.

A szignifikánsnak bizonyuló polimorfizmus-rumináció asszociációk esetében a következő módon teszteltem a depresszió mediáló hatását a ruminációra, illetve a rumináció mediáló hatását a depresszióra. A fent részletezett regressziós modellt lefuttattam a ruminációra, a két depresszió-változót további prediktorokként beemelve. Valamint, ugyanezt a modellt lefuttattam az élettartam depresszióra, illetve a jelenlegi depresszióra, mint kimeneti változóra, a ruminációval mint

további prediktorral. A találatok replikálhatóságának tesztelése céljából, a modelleket lefuttattam külön-külön a budapesti és manchesteri almintákban, a populációt kihagyva a kovariánsok közül.

További elemzésekhez az SPSS és az R programokat használtuk.

Bayes-i relevanciaelemzés segítségével elemeztük komplex modellben a *HTR2A* rs6311 depresszióban betöltött szerepét.

#### **4. Eredmények**

##### A) A folátmetabolizmus genetikája a rumináció hátterében

Bár az *MTHFR* gén rs1801133 polimorfizmusa nem függött össze a ruminációval, az *MTHFDIL* gén rs11754661 polimorfizmusának A allélja magasabb ruminációval mutatott asszociációt.

Míg a szignifikáns *MTHFDIL*-rumináció asszociáció alig gyengült a depresszióra történt korrekció során, addig az *MTHFDIL*-depresszió asszociáció szignifikanciája megszűnt a ruminációra történt korrekció után, jelezve, hogy a rumináció teljes mértékben mediálta a depresszióra való hatást.

Az *MTHFDIL*-rumináció asszociációt replikálni tudtuk külön-külön a budapesti és manchesteri almintában. Ezzel szemben, ugyanezt a genetikai hatást a depresszió-fenotípusokra



nem tudtuk replikálni, mert a manchesteri almintában az *MTHFDIL* egyik depresszió-fenotípussal sem függött össze. A budapesti almintában mindazonáltal, akár a kombinált mintában, az *MTHFDIL*-rumináció asszociáció nem kizárólag a depresszióknak volt köszönhető, de teljes mértékben magyarázta az *MTHFDIL*-depresszió asszociációt.

#### B) A *HTR2A* szerotoninreceptor-gén és a gyermekkori rossz bánásmód a rumináció hátterében

A *HTR2A* gén rs3125 polimorfizmusa csak a brooding alskálával függött össze, és csak a gyermekkori rossz bánásmóddal való interakcióban.

Az *MTHFDIL* eredményekhez hasonlóan, a *HTR2A* rs3125 x gyermekkori rossz bánásmód interakciós hatás a broodingra nem kizárólag a depresszióknak volt köszönhető, azonban a brooding teljes mértékben mediálta ugyanezt a gén-környezet interakciós hatást a depresszió-fenotípusokra.

A *HTR2A* rs3125 x gyermekkori rossz bánásmód broodingra való interakciós hatását replikálni tudtuk külön-külön a budapesti és manchesteri almintában. Ezzel szemben, ugyanez a gén-környezet interakciós hatás egyik depresszió-fenotípusra se volt szignifikáns, az alminták egyikében sem.

A *HTR2A* gén rs6311 polimorfizmusa csak a ruminációval függött össze, és, az rs3125-tel kapott eredményhez hasonlóan, csak a gyermekkori rossz bánásmóddal való interakcióban. Az rs3125 eredményeivel ellentétben azonban az rs6311 x gyermekkori rossz bánásmód ruminációra való interakciós hatása egyrészt Budapesten nem replikálható, kizárólag Manchesterben, másrészt ez a gén-környezet interakció egyik depresszió-fenotípussal összefüggésben sem szignifikáns. Sőt, az rs6311 még egy olyan modellben sem releváns egy komplex depresszió-szorongás fenotípusra, ami a közelmúltbeli stresszt és hat egyéb, depresszióhoz kapcsolható polimorfizmust is számításba vesz.

## **5. Következtetések**

1.) Vizsgálatunk rámutatott, hogy az *MTHFR* gén széles körben, de ellentmondásos eredményekkel vizsgált rs1801133 polimorfizmusa nem függ össze a ruminációval általános felnőtt populációs mintán.

2.) Vizsgálatunk tárta fel elsőként, hogy az *MTHFD1L* gén rs11754661 polimorfizmusának A allélja, ami korábbi genomszintű asszociációs vizsgálatok szerint az Alzheimer-kór rizikófaktora, magasabb rumináció pontszámmal függ össze általános felnőtt populációs mintán.

3.) Az a tény, hogy az *MTHFD1L* gén rs11754661 polimorfizmusának ruminációval való összefüggése replikálható volt a budapesti és a manchesteri almintánkban egyaránt, arra utal, hogy az *MTHFD1L* a rumináció endofenotípus európai populációk között általánosítható részéhez járul hozzá.

4.) Az *MTHFD1L* gén rs11754661 polimorfizmusának ruminációval való összefüggése nem kizárólag a depresszióknak volt köszönhető, de teljes mértékben mediálta ugyanezt a genetikai asszociációt a depresszióval, ami arra enged következtetni, hogy e génvariáns ruminációval való összefüggése túlmutat ezen az egy betegségen, és az *MTHFD1L* a rumináció endofenotípus transzdiagnosztikus jelentőségéhez járulhat hozzá.

5.) A ruminációval való genetikai asszociáció replikálhatóságával ellentétben, az *MTHFD1L* gén rs11754661 polimorfizmusa a depresszióval csak Budapesten függött össze, Manchesterben nem, amely diszkrépancia a replikálhatóságban annak indirekt bizonyítéka lehet, hogy egy endofenotípusnak homogénebb és a társadalmi-kulturális hatásokra kevésbé érzékeny biológiai háttere van, mint magának a betegségnek.

6.) Vizsgálataink mutatták ki elsőként, hogy a *HTR2A* gén rs3125 polimorfizmusa csak a rumináció maladaptív altípusára,

a broodingra gyakorol hatást, és hogy ez a hatás a gyermekkori rossz bánásmódnak való kitettség függvénye. Mindez annak sürgető fontosságára hívja fel a figyelmet, hogy az endofenotípus-koncepcióba gén-környezet interakciós modelleket is be kell emelnünk, különösképpen az epigenetikai, például mikroRNS-kötődésbeli hatásokat közvetítő polimorfizmusok esetében.

7.) A *HTR2A* gén metilálható rs6311 polimorfizmusa csak a ruminációval mutatott összefüggést, és, a mikroRNS-t kötő rs3125 hatásához hasonlóan, ez az összefüggés is a gyermekkori rossz bánásmódnak való kitettség függvénye volt, de az rs3125 hatásával ellentétben, csak Manchesterben volt replikálható, Budapesten nem. Ez annak lehetőségét veti fel, hogy magának az epigenetikai mechanizmusnak is szerepe van a *HTR2A* x gyermekkori rossz bánásmód interakciós eredmények robusztusságában.

8.) Az *MTHFD1L* eredményekhez hasonlóan, a *HTR2A* rs3125 x gyermekkori rossz bánásmód interakciós hatás is európai populációk között általánosítható módon járult hozzá a rumináció endofenotípushoz.

9.) Az *MTHFD1L*-rumináció összefüggéshez hasonlóan, a *HTR2A* rs3125 x gyermekkori rossz bánásmód broodingra való interakciós hatása sem kizárólag a depressziónak volt

köszönhető, de teljes mértékben felelős volt a depresszióra való ugyanezen interakciós hatásokért, ami arra utal, hogy ez a gén-környezet interakciós hatás szintén túlmutat ezen az egyetlen betegségen, a rumináció endofenotípus transzdiagnosztikus jelentőségéhez hozzájárulva.

10.) Az *MTHFD1L* eredményekhez hasonlóan, a *HTR2A* rs3125 x gyermekkori rossz bánásmód interakciós hatások is a rumináció biológiailag homogénebb endofenotípus-természetét támasztják alá, hiszen ez a gén-környezet interakciós hatás a broodingra replikálható, de a depresszióra nem.

## 6. Saját publikációk

### 6.1. Az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények

- **Eszlari N**, Kovacs D, Petschner P, Pap D, Gonda X, Elliott R, Anderson IM, Deakin JF, Bagdy G, Juhasz G. (2016) Distinct effects of folate pathway genes MTHFR and MTHFD1L on ruminative response style: a potential risk mechanism for depression. *Transl Psychiatry*. 1:19. **IF: 4,730**
- Gonda X, Hullam G, Antal P, **Eszlari N**, Petschner P, Hökfelt TG, Anderson IM, Deakin JFW, Juhasz G, Bagdy G. (2018) Significance of risk polymorphisms for depression depends on stress exposure. *Sci Rep*. 8:018-22221. **IF: 4,259**

## 6.2. Egyéb – nem az értekezés témájában megjelent – eredeti közlemények

- Juhasz G, **Eszlari N**, Pap D, Gonda X (2012) Cultural differences in the development and characteristics of depression. *Neuropsychopharmacol Hung.* 14:259-265.
- Juhasz G, Hullam G, **Eszlari N**, Gonda X, Antal P, Anderson IM, Hokfelt TG, Deakin JF, Bagdy G. (2014) Brain galanin system genes interact with life stresses in depression-related phenotypes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 111:24. **IF: 9,674**
- Kovacs D, Gonda X, Petschner P, Edes A, **Eszlari N**, Bagdy G, Juhasz G. (2014) Antidepressant treatment response is modulated by genetic and environmental factors and their interactions. *Ann Gen Psychiatry.* 13:13-17.
- Juhasz G, Gonda X, Hullam G, **Eszlari N**, Kovacs D, Lazary J, Pap D, Petschner P, Elliott R, Deakin JF, Anderson IM, Antal P, Lesch KP, Bagdy G. (2015) Variability in the effect of 5-HTTLPR on depression in a large european population: The role of age, symptom profile, type and intensity of life stressors. *PLoS ONE.* 10. **IF: 3,057**
- Gonda X, **Eszlari N**, Anderson IM, Deakin JF, Bagdy G, Juhasz G (2016) Association of ATP6V1B2 rs1106634 with lifetime risk of depression and hippocampal neurocognitive deficits: possible novel mechanisms in the etiopathology of depression. *Transl Psychiatry.* 6:221. **IF: 4,730**

- Gonda X, **Eszlari N**, Kovacs D, Anderson IM, Deakin JF, Juhasz G, Bagdy G. (2016) Financial difficulties but not other types of recent negative life events show strong interactions with 5-HTTLPR genotype in the development of depressive symptoms. *Transl Psychiatry*. 3:57. **IF: 4,730**
- Lazary J, **Eszlari N**, Juhasz G, Bagdy G (2016) Genetically reduced FAAH activity may be a risk for the development of anxiety and depression in persons with repetitive childhood trauma. *Eur Neuropsychopharmacol*. 26:1020-1028. **IF: 4,239**
- Kokonyei G, Szabo E, Kocsel N, Edes A, **Eszlari N**, Pap D, Magyar M, Kovacs D, Zsombok T, Elliott R, Anderson IM, Deakin JFW, Bagdy G, Juhasz G. (2016) Rumination in migraine: Mediating effects of brooding and reflection between migraine and psychological distress. *Psychol Health*. 31:1481-1497. **IF: 2,225**
- Kovacs D, **Eszlari N**, Petschner P, Pap D, Vas S, Kovacs P, Gonda X, Bagdy G, Juhasz G. (2016) Interleukin-6 promoter polymorphism interacts with pain and life stress influencing depression phenotypes. *J Neural Transm*. 123:541-548. **IF: 2,392**
- Kovacs D, **Eszlari N**, Petschner P, Pap D, Vas S, Kovacs P, Gonda X, Bagdy G, Juhasz G. (2016) Effects of IL1B single nucleotide polymorphisms on depressive and anxiety

symptoms are determined by severity and type of life stress.

*Brain Behav Immun.* 56:96-104. **IF: 5,964**

- Kovacs D, Kovacs P, **Eszlari N**, Gonda X, Juhasz G (2016) Psychological side effects of immune therapies: symptoms and pathomechanism. *Curr Opin Pharmacol.* 29:97-103.
- Gonda X, Sarginson J, **Eszlari N**, Petschner P, Toth ZG, Baksa D, Hullam G, Anderson IM, Deakin JFW, Juhasz G, Bagdy G. (2017) A new stress sensor and risk factor for suicide: the T allele of the functional genetic variant in the GABRA6 gene. *Sci Rep.* 7:017-12776. **IF: 4,259**
- Juhasz G, Csepany E, Magyar M, Edes AE, **Eszlari N**, Hullam G, Antal P, Kokonyei G, Anderson IM, Deakin JF, Bagdy G. (2017) Variants in the CNR1 gene predispose to headache with nausea in the presence of life stress. *Genes Brain Behav.* 16:384-393. **IF: 3,743**
- Lazary J, **Eszlari N**, Juhasz G, Bagdy G (2017) Az endokannabinoid rendszer genetikai asszociációs vizsgálatai szorongással összefüggésben [Genetic association analyses of the endocannabinoid system on anxious phenotype]. *Neuropsychopharmacol Hung.* 19:177-182.
- Petschner P, Gonda X, Baksa D, **Eszlari N**, Trivaks M, Juhasz G, Bagdy G. (2018) Genes Linking Mitochondrial Function, Cognitive Impairment and Depression are Associated with Endophenotypes Serving Precision Medicine. *Neuroscience.* 370:207-217.