

# Új eredmények az IQ örökletességéről

UJMA PRZEMYSŁAW PÉTER

Semmelweis Egyetem, Magatartástudományi Intézet, Budapest  
Országos Klinikai Idegtudományi Intézet, Budapest

Az IQ az egyik legjobb pszichometriai tulajdonságokkal rendelkező és legnagyobb prediktív erővel bíró pszichológiai mutató. Viselkedésgenetikai eredmények régóta arra utaltak, hogy az IQ erősen örökletes, azaz egyéni különbségeit nagyrészt genetikai különbségek okozzák, és az egy családban felnövő testvérek által közösen tapasztalt környezet, például a lakóhely vagy a szocioökonómiai státusz hatása a felnőttkori IQ-ra minimális. A közelmúltban ezt a korábbinál jóval nagyobb kvantitatív genetikai vizsgálatok, a kvantitatív és molekuláris genetikai megközelítéseket ötvöző SNP-örökletességi vizsgálatok, valamint az IQ háttérében álló konkrét genetikai variánsokat felfedő teljesgenom-asszociációs vizsgálatok egészítették ki. A teljesgenom-asszociációs vizsgálatok eredményei alapján poligénes pontszámok alkothatók, amelyek korrelációja a valós kognitív teljesítménnyel 0.3 körüli. Az IQ genetikai háttérének pontosabb megismerése, különösképpen a poligénes pontszámok alkalmazása igazolja a korábbi kvantitatív genetikai paradigmákat és számos alkalmazott pszichológiai felhasználásnak nyit utat, ugyanakkor bioetikai problémákat is felvet.

(*Neuropsychopharmacol Hung 2019; 21(2): 69–84*)

**Kulcsszavak:** IQ, intelligencia, örökletesség, genetika, GWAS, GCTA, teljesgenom-asszociációs vizsgálat, teljesgenom-alapú komplexjelleg-vizsgálat, poligénes pontszám

## BEVEZETÉS

Valamennyi pszichológiai teljesítményteszt eredménye pozitívan korrelált: aki jobb matematikai képességekkel rendelkezik, annak átlagosan jobbak a verbális képességei, jobb a memóriája és gyorsabb a reakcióideje is (Jensen, 1998). A teljesítménytesztek (például egy IQ-teszt részpróbái) eredményeinek közös varianciáját nevezzük g-faktornak, ami egy területáltalános kognitív képesség („intelligencia”) közelítésének tekinthető és az IQ-összpontszámmal közelíthető. A g-faktor egy tipikus IQ-tesztben a résztesztek varianciájának csak 40-60%-át magyarázza: természetesen elég nagy szórás van például a matematikai, verbális vagy emlékezeti képességekben azonos IQ-jú személyek között is. Egészséges személyeknél az IQ-tesztek külső validitása azonban elsősorban, bár nem kizárólag a g-faktornak köszönhető (Schult és Sparfeldt, 2016; Coyle, 2018; Kell és Lang, 2018). A betegségek, különösen a traumatikus agysérülések viszont sokszor a részképességeket, például a verbális vagy téri képességeket érintik (Gläscher et al., 2009; Gläscher et al., 2010). Emiatt a szociológusok, pedagógusok, szervezetszociológusok számára az IQ-össz-

pontszámmal közelíthető g-faktor talán a legfontosabb, a klinikai pszichológusok, neuropszichológusok, neurológusok számára viszont nagyon fontosak lehetnek a részképességek is. Ez a tanulmány elsősorban az IQ-összpontszámmal foglalkozik, a részképességek csak a „Konkrét genetikai variánsok” című rész legvégén kerülnek elő röviden.

A standardizált intelligenciatesztekkel mérhető IQ számos figyelemreméltó tulajdonsággal rendelkezik, amelyek fontosságát igazolják. Az IQ-tesztek konvergens validitása és teszt-reteszt korrelációja magas, még hosszabb időt követő újratestelésnél is tipikusan 0.8-0.9 körüli (Schuerger and Witt, 1989). Az IQ az életkor változásával is stabil: a Scottish Mental Health Survey utánkövetéses adatai alapján a 11 éves korban felvett IQ korrelációja az ugyanazon teszttel mért és 79, 87 és 90 éves korban felvett IQ-val rendre 0.66, 0.51 és 0.55 (Deary et al., 2007; Deary et al., 2013; Gow et al., 2011). A gyermek- és serdülőkorban felvett IQ korrelál az iskolai jegyekkel (Roth et al., 2015), és a későbbi jövedelemmel ( $r \sim 0.2$ ), iskolai végzettséggel ( $r \sim 0.5$ ) és a végzett szakma presztízsével ( $r \sim 0.4$ ) (Strenze, 2007). Az IQ a munkahelyi teljesítmény legfontosabb bejósolója (Schmidt és Hunter, 1998), és alacsonyabb

teljes (Calvin et al., 2011) és kórokspecifikus (Calvin et al., 2017; Čukić et al., 2017) mortalitást predikál. Jó mérhetősége és a pszichológiában egyedülálló gyakorlati jelentősége miatt fontos megérteni, miért magasabb egyes személyek IQ-ja mások személyeknél. Viselkedésgenetikai vizsgálatok segítenek tisztázni ezt. A kvantitatív viselkedésgenetikai vizsgálatok feltárják a genetikai és környezeti hatások relatív fontosságát az egyéni különbségek létrejöttében, felbontásuk viszont viszonylag alacsony abban az értelemben, hogy nem mutatják meg, pontosan mely genetikai és környezeti különbségek vezetnek a fenotípus különbségeihez. A kognitív képességek örökletességével kapcsolatban régóta végeznek kvantitatív genetikai vizsgálatokat (Merriman, 1924), azonban nemrégiben ezeket a korábbinál jóval nagyobb mintákon is replikálták, illetve a molekuláris genetika fejlődése – különösen a genotipizálás költségének drasztikus zuhanása (Bibault és Tinhofér, 2017) – miatt új módszerek és eredmények állnak rendelkezésre, amelyekről magyar nyelven még nem készült áttekintés.

Az örökletességgel kapcsolatban gyakori félreértés, hogy az a „genetikai determináció” mértékének mutatója. A valóságban az örökletesség a fenotipikus varianciának az a része, amelyet a vizsgált mintában meglévő genetikai variancia magyaráz. Ehhez hasonlóan a környezeti meghatározottság aránya is azt fejezi ki, a mintában meglévő varianciát mennyire magyarázza a környezet varianciája. Más szóval: az örökletesség és környezeti meghatározottság azt jelenti, hogy a mintában meglévő különbségeket mennyire okozzák genetikai különbségek, illetve a környezet különbségei. Ennek a jelentőségét jól illusztrálja a lábak számának alacsony örökletessége. Bár a lábaink száma természetesen genetikailag meghatározott, és léteznek genetikai betegségek is, amelyek egy vagy mindkét láb elvesztését okozzák, a gyakorlatban, akinek kettőnél kevesebb lába van, az jellemzően környezeti okok miatt, például balesetben vesztette el. Emiatt a lábak száma genetikailag determinált, de nem különösebben örökletes. Ez a példa azt is érzékelteti, hogy a viselkedésgenetikai vizsgálatok azt mérik, ami van, nem azt, ami lehetne (Plomin, 2018): bár ismert számos genetikai ok is, ami a lábak számát befolyásolja, a gyakorlatban a lábak számának egyéni különbségeit elsősorban nem ezek, hanem balesetek okozzák. Ha egy genetikai (vagy környezeti) befolyásoló erős, de ritka, akkor a mért hatása alacsony lesz. A fentieknek megfelelően az örökletességi mutatók mintáról mintára változhatnak, például csökkenhetnek, ha genetikailag homogénebb populációt vizsgálunk, vagy ha olyat,

ahol a résztvevők által megtapasztalt környezetek változatosabbak.

A viselkedésgenetikai vizsgálatokban az örökletesség mellett a környezeti meghatározottságot hagyományosan két részre bonthatjuk: a közös és nem közös környezetére. A közös környezet az, amit az együtt felnövő testvérek közösen tapasztalnak meg, például a lakóhely, a szocioökonómiai státusz, vagy az iskola és a szülők nevelési stratégiája (ha ez utóbbiak azonosak a két testvérnél). A nem közös környezet hatása az a variancia, amit sem az örökletesség, sem a közös környezeti meghatározottság nem magyaráz. Ide tartoznak az akár egypetéjű ikreket is érő különböző életesemények (például az eltérő munkahely, vagy csak egyiküket érintő betegség), de a mérésünk hibája is. Ha például egy 100%-ban örökletes tulajdonságot egy olyan pszichológiai teszttel mérünk, aminek amúgy tökéletes pszichometriai tulajdonságai mellett a teszt-reteszt korrelációja csak 0.6, ez a mérési hiba miatt 60%-os örökletességet és 40% nem közös környezeti meghatározottságot fogunk mérni.

Az együtt nevelt egypetéjű ikrek genetikailag és közös környezetükben 100%-ban azonosak, nem közös környezetükben viszont definíció szerint 0%-ban. A kétpetéjű ikrek genetikailag 50%-ban, közös környezetükben 100%-ban, nem közös környezetükben pedig 0%-ban azonosak. Az adoptált gyermekeknek kizárólag a közös környezete egyezik meg, ez viszont természetesen 100%-ban. Valamennyi kvantitatív genetikai vizsgálat közös eleme, hogy egy fenotípust (pl. az IQ-t) olyan mintákban mérnek meg, ahol a résztvevők genetikai rokonsága és környezetük hasonlósága ismert, és ezeket a hasonlóságokat hasonlítják a fenotipikus hasonlósághoz. A vizsgálatok végső kérdése: minden egyéb tényezőt statisztikailag kontrollálva hasonlóbbak-e egymáshoz azok az emberek, akik genetikailag hasonlóbbak?

## ÖRÖKBEOFODÁSOS VIZSGÁLATOK

Az örökbefogadós vizsgálatok az IQ és más tulajdonságok talán legintuitívabb viselkedésgenetikai vizsgálatai. Az örökbefogadós vizsgálatoknak hagyományosan két típusa létezik: 1) egy családban élő, de genetikailag nem rokon gyermekek hasonlóságának vizsgálata; 2) különböző családok által örökbefogadott és külön felnevelt egypetéjű ikrek hasonlóságának vizsgálata. Az egy családba örökbefogadott gyerekeknek csak a közös környezete, a külön nevelt egypetéjű ikreknek pedig csak a genetikai állománya azonos. Ezért az együtt felnőtt, örökbefogadott gyerekek IQ-jának korrelációja a közös környezet hatása, a külön

felőtt egypetűjű ikrek IQ-jának korrelációja pedig az örökletesség közvetlen becslésének tekinthető.

Thomas Bouchard a mai napig reprezentatív metaanalízise szerint az örökbefogadott gyermekek és mostohatestvéreik IQ-jának korrelációja 0.28 gyermekkorban, viszont mindössze 0.04 felnőttkorban (Bouchard, 1998). A Minnesota Study of Twins Reared Apart eredményei alapján a külön nevelt egypetűjű ikrek IQ-jának korrelációja felnőttkorban 0.72, míg az együtt nevelteké 0.86 (Bouchard et al., 1990). Mindkét eredmény egybehangzóan alátámasztja a genetikai tényezők szerepét az IQ egyéni különbségeinek létrejöttében. Az örökletesség számos kvantitatív genetikai modell alapján 50-80%-ra tehető (Plomin és Deary, 2015). Még meglepőbb, hogy a közös környezet – például a lakóhely, a szocioökonómiai státusz vagy részben a közösen látogatott iskola és a nevelési stratégiák – szerepe a gyermekkorban IQ kialakításában jelentős, de ez a hatás felnőttkorra jórészt elmúlik (Bouchard, 2013; Davis et al., 2009).

Az örökbefogadásos vizsgálatok viszonylag könnyen kivitelezhetők és elterjedtek voltak abban az időben, amikor a fogamzásgátlás, az abortusz és az egyedülálló anyaság nem volt elfogadott a nyugati társadalmakban. Napjainkban új vizsgálatok nem vagy csak nagyon ritkán, esetleg régi minták utánkövetésével készülnek.

## KLASSZIKUS IKERVIZSGÁLATOK

Az örökbefogadások – különösen egypetűjű ikrek különböző családba való örökbefogadása – ma már viszonylag ritkák, de ikrek mindig és mindenhol születnek. A klasszikus ikervizsgálatokban egypetűjű és kétpetűjű ikrek hasonlóságát vizsgálják, és alapkérdésük az, hogy az egy családban felőtt egypetűjű ikrek

hasonlóbbak-e mint a kétpetűjűek. Ha ez így van, az genetikai tényezők szerepére utal, és a hasonlóságok pontos mértékéből kvantifikálható. Az ikervizsgálatok hagyományos egyenlete az úgynevezett Falconer-formula:  $h^2=2(r_{MZ}-r_{DZ})$  – ahol  $h^2$  a fenotipikus variancia genetikai hatások által magyarázott része,  $r_{MZ}$  az egypetűjű,  $r_{DZ}$  pedig a kétpetűjű ikrek fenotípusának korrelációja. A kétpetűjű ikrek genomja 50%-ban, az egypetűjűeké pedig 100%-ban egyezik meg, azaz a korrelációik különbsége megmutatja a genom 50%-ának hatását – ezért ennek kétszerese az örökletesség becslése. A modern kvantitatív genetikai vizsgálatokban a Falconer-formulával azonos filozófiájú, de matematikailag precízebb, strukturális modellek illesztésén alapuló iteratív módszerekkel becsülik az örökletesség illetve a környezeti meghatározottság mértékét (Knopik et al., 2016).

Az IQ örökletességét családi vizsgálatok alapján becsülő tanulmányok első metaanalízise ma már több mint 50 éves (Erlenmeyer-Kimling és Jarvik, 1963), és ikeradatok alapján az IQ 60% körüli örökletességét találta. Ehhez hasonló eredményre jutottak későbbi metaanalízisek is (Bouchard és McGue, 1981; Devlin et al., 1997). Ma már ezeknél a metaanalíziseknél jóval nagyobb tanulmányok is rendelkezésre állnak, amelyek közül kiemelendő a brit Twins Early Development Study (TEDS), és a svéd sorkatonai regiszterek alapján készültek. A TEDS több ezer 1994-96-ban született brit ikerpár rendszeres utánkövetésén alapul, a svéd sorkatonai regiszterek pedig azt használják ki, hogy a közelmúltig minden 18 éves svéd férfi sorkatonai szolgálata elején kitöltött egy IQ-tesztet. Ezek a személyek közül a testvéreket – köztük az egy- és kétpetűjű ikertestvéreket – populáció-regiszterek alapján azonosítani lehet. Ezek a vizsgálatok több tízezer fős elemszámmal (1. táblázat) igazolják, hogy az IQ örök-

1. táblázat

Vizsgálat	Minta	Életkor	A	C	E
Davis és mtsai (2009)	2548 brit ikerpár	2-4 év	0.26	0.68	0.06
Davis és mtsai (2009)	1699 brit ikerpár	7-10 év	0.54	0.28	0.18
Haworth és mtsai (2009)	2680 brit, holland, amerikai és ausztrál ikerpár	4-10 év	0.41	0.33	0.26
Haworth és mtsai (2009)	4943 brit, holland, amerikai és ausztrál ikerpár	11-13 év	0.55	0.18	0.27
Haworth és mtsai (2009)	3075 brit, holland, amerikai és ausztrál ikerpár	14-34 év	0.66	0.16	0.19
Krapohl és mtsai (2014)	6653 brit ikerpár	16 év	0.58	0.04	0.39
Shakeshaft és mtsai (2015)	6235, svéd fiú ikerpár (sorkatonák)	18 év	0.58	0.22	0.20

Az IQ néhány jelentős viselkedésgenetikai vizsgálata, összesen több mint 30000 ikerpár bevonásával (Davis et al., 2009; Haworth et al., 2009; Krapohl et al., 2014; Shakeshaft et al., 2015). A: additív genetikai hatások. C: közös környezeti hatások. E: nem közös környezeti hatások. A számok a fenotipikus variancia magyarázott arányát jelentik.

letessége 50-60% körüli, és az életkorral nő. Az IQ örökletességének növekedése az életkorral Wilson-hatás néven is ismert (Bouchard, 2013). Ezzel párhuzamosan – az örökbefogadásos vizsgálatokban látotthoz hasonlóan – a közös környezet hatása csökken.

A klasszikus ikervizsgálatban számos tényezőt kontrollálunk ahhoz képest, mint ha egyszerű testvéreket hasonlítanánk egypetűjű ikrekhez, például a gyermekek életkorából és prenatális eseményekből származó hatásokat. A kétpetűjű ikrek ugyanannyi időségek és ugyanabban az anyaméhben fejlődtek, mint az egypetűjűek. Hátrányuk azonban, hogy a genetikai hasonlóságnak csak kétféle szintje (~50% és 100%) alapján modelleznek, illetve feltételezik, hogy az egypetűjű és kétpetűjű ikrek által tapasztalt környezet hasonló, ami nem feltétlenül van így (Felson, 2014; Fosse et al., 2015). Ezért fontosak olyan kiegészítő vizsgálatok, amelyek ettől eltérő modellekkel is dolgoznak, többféle rokonsági viszonyt is figyelembe véve. Ennek egy impresszív megvalósításában (Schwabe et al., 2017) közel 900000 12 éves holland diáknak az „Eindoets Basisonderwijs” standardizált iskolai teszten elért eredményét gyűjtötték össze, és a diákok egyedi azonosítója alapján populáció-regiszterek segítségével párosítani tudták a testvérek, féltestvérek, illetve első- és másodunokatestvérek tesztpontszámait. A kutatók nem rendelkeztek információval arról, mely rokonok élnek együtt, ezért a közös környezet hatását nem tudták modellezni, de információjuk volt a közös környezet számos fontos eleméről, például a migrációs háttérrel, a látogatott iskola típusáról és a szocioökonómiai státuszról, amelyeket kovariánsként kezeltek. A kovariánsok kontrolljával, additív genetikai és nem közös környezeti hatásokat modellezve a teszteredmények örökletessége 76%-nak adódott.

## SNP-ÖRÖKLETESSÉG

A kvantitatív genetikai módszerek alapja, hogy megnezzük, a genetikailag hasonlóbb emberek fenotipikusan is hasonlóbbak-e: ha ez így van, az a genetikai tényezők szerepére utal, és minél jobban aránylik a fenotipikus hasonlóság a genetikai hasonlósághoz, annál magasabb az örökletesség mértéke. Az örökbefogadásos vizsgálatokban 0%-os és 100%-os genetikai hasonlóság hatását vizsgáljuk a közös környezet 100%-os vagy 0%-os egyezése mellett. Az ikervizsgálatokban 50%-os és 100%-os genetikai hasonlóság hatását hasonlítjuk össze a közös környezet (feltételezetten) 100%-os egyezése mellett. Egyes vizsgálatok unokatestvéreket, vagy akár másoduno-

katestvéreket is bevonnak: de kevesen vagyunk, akik a harmadunokatestvéreinkkel is tartanánk a kapcsolatot, ezért sok rokonunkat nem is ismerjük. A valószínűségben valamennyire minden ember a rokonunk, és mindkettőnk DNS-e ismeretében számszerűleg is meg lehet mondani, mennyire.

A molekuláris genetika forradalma a kvantitatív genetikába először úgy jutott el, hogy viszonylag olcsón és egyszerűen lehetővé vált a vizsgálatokban résztvevők genomjának megismerése (pontosabban néhány tíz- vagy később százezer egypontos nukleotid-polimorfizmus [SNP] genotipizálása), és ennek alapján meg lehetett vizsgálni, az egymásnak teljesen ismeretlen kísérleti személyek közül hasonlóbbak-e egymáshoz azok, akik a genomjuk alapján közeli rokonok. A családi pedigré (a rokonsági fokok ismerete) helyett a valódi genom hasonlósága alapján becsült örökletességnek SNP-örökletességnek nevezzük. Az SNP-örökletességet a leggyakrabban a GREML-GCTA (genome-based restricted maximum likelihood-genome-wide complex trait analysis, teljes genom-alapú komplexjelleg-vizsgálat) segítségével vizsgálják (Lee et al., 2016; Yang et al., 2011), de számos hasonló filozófiájú módszer (Bulik-Sullivan et al., 2015; Speed et al., 2017; Young és Frigge, 2018) létezik. A legtöbb módszer közös eleme, hogy a vizsgálatban résztvevő ismeretlen személyek genomja alapján egy rokonsági mátrixot hoznak létre, amely valamennyi lehetséges párosításuk adatait tartalmazza. Ezt a mátrixot egy másik, a fenotipikus hasonlóságot tartalmazó mátrixhoz hasonlítják (1. ábra).

Az SNP-örökletesség számos előnnyel és hátránnyal rendelkezik a pedigré-alapú örökletességi mutatókhoz képest. Legfontosabb előnye, hogy csak egymásnak ismeretlen embereket vizsgál, azaz mentes attól a valószínűleg hamis (Felson, 2014; Fosse et al., 2015) feltételezéstől, hogy az egypetűjű és kétpetűjű ikrek csak a genetikai hasonlóságukban különböznek, környezetük hasonlóságában nem. Egy hátránya, hogy az SNP-örökletességet vizsgáló módszerek csak a genotipizált, gyakori (tipikusan a populációban 5% fölötti gyakoriságú) genetikai variánsokat „látják”, ezek alapján alkotják meg a rokonsági mátrixot, ezért az ennél ritkább genetikai variánsok szerepét nem mutatják, emiatt alulbecslésnek tekinthetők. Egy másik hátránya, hogy mivel a túl közeli rokonokat a genetikai adatbázisok elemzéséből jellemzően kizárják, az SNP-örökletesség a lehetséges rokonsági fokok egy viszonylag szűk és alacsony tartománya alapján számolódik. Az SNP-örökletesség jellemzően alacsonyabb, mint a pedigré-alapú örökletesség, annak mintegy harmada-fele. Ez nem csak a kognitív ké-



1. ábra

IQ-pontszámok különbségei					Relatív rokonsági fok				
	András	Bea	Cecília	Dávid		András	Bea	Cecília	Dávid
András		5	10	20	András		0.08	0.04	0.02
Bea			10	20	Bea			0.04	0.02
Cecília				10	Cecília				0.04
Dávid					Dávid				

A teljesgenom-alapú komplexjellel-vizsgálat (GREML-GCTA) sematikus illusztrációja (Knopik et al., 2016 nyomán). A bal oldali táblázat 4 hipotetikus, egymásnak ismeretlen személy IQ-jának pontokban kifejezett különbségét mutatja be, a jobb oldali táblázat pedig ugyanezeknek a személyeknek az egymáshoz képesti, a DNS alapján megállapított rokonsági fokát. Látható, hogy a rokonsági fokok és az IQ-különbségek tökéletes fordított arányban vannak egymással: kétszer akkora rokonsági fok mindig feleakkora IQ-különbséggel jár együtt. Emiatt ebben a hipotetikus példában az IQ SNP-örökletessége 1. A példában az egyszerűség kedvéért az IQ-különbségek IQ-pontban megadva szerepelnek.

2. táblázat

	N	$h^2_{\text{SNP}}$	SE	Átlagos életkor
Davies és mtsai 2011	3181	0.52	0.11	70.82
Plomin és mtsai 2013	3154	0.35	0.22	12
Rietveld és mtsai 2013	7959	0.224	0.042	57.47
Benyamin és mtsai 2014	3376	0.4	0.21	14
Benyamin és mtsai 2014	5516	0.46	0.06	9
Kirkpatrick és mtsai 2014	3322	0.35	0.11	14.63
Krapohl és Plomin 2015	3152	0.31	0.12	16
Davies és mtsai 2015	6617	0.29	0.05	57.2
Davies és mtsai 2015	5976	0.28	0.07	70
Marioni és mtsai 2014	6609	0.29	0.05	57
Toro és mtsai 2015	1765	0.54	0.25	14.5
Robinson és mtsai 2015	3689	0.36	0.108	13.7
Davies és mtsai 2016	30801	0.31	0.018	56.91
Hill és mtsai, 2018	20032	0.23	0.02	47.4
	<b>140447</b>	<b>0.28</b>		<b>46.13</b>

Az intelligencia SNP örökletességét ( $h^2_{\text{SNP}}$ ) GREML-GCTA módszerrel becsülő vizsgálatok. Az utolsó sor a teljes elemszámot, a metaanalitikus átlagos hatásméret és az életkor súlyozott átlagát mutatja.

pességeknél, hanem például pszichiátriai betegségek vagy tisztán élettani mutatók esetén is így van (Nolte és van der Most, 2017).

Az SNP-örökletességet mérő módszerekre is igaz azonban, hogy a kognitív képességek így is kiugróan magas örökletességet mutatnak. Számos empirikus vizsgálat foglalkozott az IQ vagy más, standardizált teszttel mért kognitív képességek SNP-örökletességének mérésével (2. táblázat). A GCTA-módszerrel becsült SNP-örökletesség a következő módon meta-analizálható:  $h^2_{\text{meta}} = \Sigma(h^2_i / SE^2_i) / \Sigma(1 / SE^2_i)$ . Ennek

alapján a 2. táblázatban ismertetett vizsgálatokban a kognitív képességek SNP-örökletessége 28%-ra tehető. Ez hasonló, egy 86010 fő bevonásával készült önálló vizsgálat eredményéhez ( $h^2_{\text{SNP}}=0.25$ ) (Davies et al., 2018). Összehasonlításként: ugyanezt a módszert használva például a testmagasság 49%-os, a testtömegindex 25%-os, a vérnyomás pedig 17%-os örökletességet mutat (Nolte és van der Most, 2017).

A kognitív képességek SNP-örökletessége tehát jellemzően 25-30% közé tehető.

## KONKRÉT GENETIKAI VARIÁNSOK

Kvantitatív genetikai módszerek – beleértve az SNP-örökletességet is – eredményei alapján régóta sejthető, hogy az IQ és más fenotípusok egyéni különbségeit jelentős részben genetikai különbségek okozzák. Ez a tudás megelőzte a DNS ismeretét és az emberi genom szerkezetét és működését feltáró Humán Genom Projektet is. Mégis, csalódást keltő módon nagyon sokáig teljesen ismeretlenek maradtak a konkrét genetikai variánsok, amelyek az egyes fenotípusok varianciájának kialakításában szerepet játszanak. Az utóbbi évek azonban ebben komoly változást hoztak.

A molekuláris genetika legerősebb eszközét a komplex fenotípusok genetikai hátterének feltárására jelenleg a teljesgenom-asszociációs vizsgálatok (genome-wide association study, GWAS) képviselik. A GWA vizsgálatok módszertana egyszerű: egy ilyen vizsgálatban számos (jellemzően több százezer) egy-pontos nukleotid-polimorfizmust genotipizálnak valamennyi résztvevőnél, akiknél valamilyen fenotípust is felmérnek. A GWAS lényege egy egyszerű lineáris regressziós modell, amely – a genetikai adatok előfeldolgozását követően – megállapítja, mely genetikai variánsok korrelálnak a fenotípussal. Természetesen – mivel több százezer független változónk van – a legtöbb ilyen korreláció fals pozitív, és az eredmények igen szigorú statisztikai korrekciója szükséges, ami óriási, minimálisan több tízezer, de optimálisan több millió résztvevő adatait tartalmazó mintákat tesz szükségessé. Ezért a legtöbb GWAS óriási nemzetközi konzorciumok együttműködésekként valósul meg, amelyek számos ország számos kutatóközpontjában rögzített genetikai adatokat kombinál (vagy az egyes központokban külön-külön elvégzett GWAS-ok eredményét metaanalizálja). Ilyen együttműködésre példa a GIANT (antropometriai jelegek) vagy az SSGAC (társadalomtudományi és pszichológiai fenotípusok).

A GWA vizsgálatok eredménye lényegében egy lista, amelyben az összes vizsgált SNP-hez hozzárendelnek egy, a célfenotípussal való összefüggés erejét mutató hatásméret-mutatót (az IQ-hoz hasonló folytonos fenotípusoknál egy regressziós együtthatót, a szkizofréria-diagnózishoz hasonló bináris fenotípusoknál pedig egy esélyhányadost) és egy p-értéket. A modern GWA-vizsgálatok alapján a legtöbb SNP hatása egyenként rendkívül kicsi, jellemzően legfeljebb a variancia egytized százalékára tehető (Chabris et al., 2013; Plomin és von Stumm, 2018; Trampush et al., 2017): egy adott genetikai variáns például legfeljebb 0.5 ponttal magasabb IQ-t eredményez. Ezért van, hogy csak ezek az óriási vizsgálatok képesek

megtalálni az IQ-ra és sok más komplex fenotípusra hatással lévő genetikai variánsokat: csak ekkora vizsgálatokban genomszinten szignifikáns ( $p < 10^{-8}$ ) egy ennyire kicsi hatás. Fontos módszertani apróság, hogy a GWAS-ban a kutatók jellemzően nem a teljes genomot, csak annak néhány százezer polimorf helyét (SNP-ket) ismerik. Ezek „jelzőkaróként” működnek a genomban, mivel a kromoszómán a közelükben lévő más SNP-kkel magasan korreláltak (linkage disequilibrium-ban, LD-ben vannak), ezért ha utóbbiakat nem is genotipizálják, a közelben lévő genotipizált SNP alapján következtetni lehet az itteni allélekre is. Ugyanezért viszont, ha egy GWAS alapján egy SNP korrelál egy fenotípussal, nem tudjuk, ez-e a valódi okozó SNP, vagy valamelyik szomszédja a kromoszómán.

Mivel az egyes genetikai variánsok hatása nagyon kicsi, ezek közül egy-egy meglete egy személyben nem sokat fog változtatni a tulajdonságain. Ennél többet érünk el azzal, ha egy személynél összeadjuk számos vagy akár az összes genetikai variánsához egy GWA vizsgálat alapján tartozó hatásméreteket, és ennek alapján próbáljuk bejósolni a várható fenotípusát. Ezt a számos genetikai variáns alapján számolt értéket poligénes pontszámoknak (polygenic score) nevezzük (Dudbridge, 2013). A poligénes pontszámok megalkotásának logikája hasonlít a számos kérdést tartalmazó pszichológiai tesztekéhez (Plomin, 2018): például a STAI kérdőív számos tételből áll, amelyek mindegyike valamennyire összefügg a szorongással, ám a szorongást az összes tételre adott válaszok összege alapján becsüljük, ami az egyes tételeknél jobb mutató. A 3. táblázat illusztrálja egy poligénes pontszám megalkotásának módját.

A poligénes pontszámokat jellemzően nem csak a genomszinten szignifikáns SNP-kből alkotják meg, mivel a szigorú korrigált p-érték következtében a GWA vizsgálatok számos fals negatív eredményt is eredményeznek. A poligénes pontszámok prediktív ereje jellemzően javul vagy legalábbis nem romlik, ha minél több SNP alapján alkotják meg őket (Krapohl et al., 2017). Fontos, hogy a hatalmas mintákra csak ahhoz van szükség, hogy a fenotípus hátterében álló genetikai variánsokat felfedezzük: utána a felfedezett genetikai variánsok alapján akár egy-egy személynél is megalkothatók a poligénes pontszámok, és néhány száz vagy akár néhány tucatnyi résztvevőt tartalmazó statisztikai mintákban is használhatóak kutatásra a genetikai hajlamok vagy kockázatok indexeként (Plomin és von Stumm, 2018).

Az utóbbi öt évben számos, korábban elképzelhetetlenül nagy GWA vizsgálatot publikáltak konkrétan

3. táblázat

	Fenotípust növelő allél	Hatásméret-mutató ( $\beta$ )	A résztvevő 1. allélje	A résztvevő 2. allélje	A résztvevő pontszáma
SNP1	A	0.05	A	A	0.1
SNP2	G	0.01	C	C	0
SNP3	C	0.02	C	G	0.02
<b>Poligénes pontszám</b>					<b>0.12</b>

Egy poligénes pontszám megalkotása Plomin (Plomin, 2018) nyomán. GWA vizsgálatok megmondják, mely SNP-k milyen összefüggést mutatnak a fenotípussal, és a két lehetséges allél közül melyik és mennyivel növeli azt (a „növelés” és „csökkentés” természetesen relatívan definiált és bármikor megfordítható). Egy új vizsgálatban minden genotipizált személynél összeadjuk a hatásméret-mutatóval súlyozott „növelő” allélek számát. Az összes SNP összes „növelő” allélje alapján keletkezik a végleges poligénes pontszám.

4. táblázat

Fenotípus	Vizsgálat	Résztvevők száma	Genomszinten szignifikáns SNP-k	Magyarázott variancia
Oktatásban töltött évek száma	Rietveld és mtsai 2013	126,559	3	2%
	Okbay és mtsai 2016	293,723	74	3.2%
	Lee és mtsai 2018	1,131,881	1271	12%
Intelligencia	Trampush és mtsai 2017	35,298	2	Nem ismert
	Sniekers és mtsai 2017	78,308	18	4.8%
	Lam és mtsai 2017	107,207	70	2-4%
	Davies és mtsai 2018	300,486	148	2.06-4.31%

Kognitív fenotípusokra vonatkozó GWA vizsgálatok. A magyarázott variancia a GWA vizsgálat célfenotípusának (oktatásban töltött évek száma vagy intelligencia) a megtalált genetikai variánsok által független mintában magyarázott varianciájára utal.

az intelligenciával (Davies et al., 2018; Lam et al., 2017; Sniekers et al., 2017; Trampush et al., 2017), vagy proxí-fenotípusával, az oktatásban töltött évek számával (Lee et al., 2018; Okbay et al., 2016b; Rietveld et al., 2013) kapcsolatban (4. táblázat). Bár elsősorban szokatlan lehet, hogy az oktatásban töltött évek számát az IQ-val azonosítjuk, a két mutató fenotipikus korrelációja ~0.5 (Strenze, 2007), genetikai hátterük átfedése (genetikai korrelációjuk) még ennél is magasabb, 0.7 körüli (Savage et al., 2018), és az oktatásban töltött évek számával kapcsolatos GWAS-ok alapján alkotott poligénes pontszámok jobban jósolják be az intelligenciát, mint a magával az intelligenciával kapcsolatos vizsgálatok alapján készültek (Plomin, 2018). Ennek az az elsődleges oka, hogy ezt a fenotípust több személynél mérik fel és ez nagyobb vizsgálatokat tesz lehetővé.

A GWA vizsgálatok alapján készült poligénes pontszámok független mintákban mutatott korrelációja a kognitív tesztek eredményével az örökletesség elképzelhető legközvetlenebb mérése, hiszen ebben az esetben konkrét genetikai variánsok összefüggését

vizsgáljuk a fenotípussal. Számos vizsgálat bizonyítja, hogy az intelligenciára vagy az oktatásban töltött évek számára vonatkozó GWA vizsgálatok alapján megalkotott poligénes pontszámok tényleg bejósolják a kognitív teljesítményt és a társadalmi sikert. Jellemző módon például az oktatásban töltött évek számára vonatkozó legújabb poligénes pontszám (Lee et al., 2018) prediktív ereje a valós iskolai végzettségre vonatkozóan a független Health and Retirement Study és ADD Health mintákban nagyobb, mint a háztartás jövedelméé, és közel akkora, mint a verbális képességeké.

Krapohl és munkatársai (Krapohl és Plomin, 2016) a brit TEDS mintában a Rietveld-féle poligénes pontszám és a 16 évesen kitöltött GCSE standardizált iskolai teszten nyújtott teljesítmény között 0.17-re tehető korrelációt talált. Selzam és munkatársai (Selzam et al., 2016) ugyanebben a mintában vizsgálta az Okbay-féle poligénes pontszám és az iskolai standardizált teszteken elért eredmény közötti összefüggést. A genetikai variánsok prediktív ereje az életkorral nőtt, 16 évesen már 0.3 volt az korreláció a poligénes pontszám és

a GCSE standardizált teszteredmények között. Ez az összefüggés alacsony és magas szocioökonómiai státuszú személyek diákoknál is fennállt. Krapohl és munkatársai (Krapohl et al., 2017) ugyanebben a mintában egy több poligénes pontszámot kombináló megközelítést alkalmazva a genetikai prediktor és a GCSE jegyek között 0.33-as, a genetikai prediktor és az IQ között pedig 0.22-es korrelációt talált. A hasonló elven megalkotott genetikai prediktor korrelációja a célfenotípussal újabb poligénes pontszámok alkalmazásával tovább nőtt: az IQ-val 0.33-ra, a GCSE jegyekkel pedig 0.4-re (Allegrini et al., 2018).

Ayorech és mtsai (Ayorech et al., 2017) a brit TEDS mintában vizsgálták az iskolai végzettségben mutatott társadalmi mobilitás genetikai és családi determinánsait. Az ikermintá kuantitatív genetikai vizsgálata alapján a mobilitás (a szülőknél alacsonyabb vagy magasabb iskolai végzettség megszerzése) mintegy 50%-ban genetikai és 40%-ban közös környezeti tényezőkön múlt. A legmagasabb Okbay-féle poligénes pontszáma azoknak a résztvevőknek volt, akik egyetemet végzett szüleikhez hasonlóan továbbtanultak, a legalacsonyabb pedig azoknak, akiknek sem a szülei, sem ők maguk nem tanultak tovább. A kettő között rendre a felfelé mobilis (felsőfokú végzettség nélküli szülők gyermekeként továbbtanuló) és a lefelé mobilis (felsőfokú végzettségű szülők gyermekeként nem továbbtanuló) gyermekek álltak. Nemzetközi adatok meggyőzően igazolják, hogy az iskolai végzettség – az IQ-tól eltérően – örökletessége mellett jelentős részben közös környezeti tényezőkön is múlik: ha a felnőttkori intelligencia nem is, az iskolai végzettség függ a családi környezettől (Branigan et al., 2013).

Belsky és mtsai (Belsky et al., 2016) az új-zélandi Dunedin utánkövetéses mintában a Rietveld-féle poligénes pontszámok összefüggését találta felnőttkori szocioökonómiai státusszal ( $r=0.15$ ). A magasabb poligénes pontszámmal rendelkezők ezen kívül korábban kezdtek beszélni, jobban tanultak, magasabb társadalmi mobilitással rendelkeztek és jobban tervezték pénzügyeiket is. A poligénes pontszám hatása hasonló volt az alacsony, átlagos és magas szocioökonómiai státuszú családokban is. Ezeket az eredményeket három amerikai és egy brit utánkövetéses mintában is megismételték a megbízhatóbb Lee-féle poligénes pontszám használatával (Belsky et al., 2018), amely megerősítette a poligénes pontszám és az iskolai végzettség, a foglalkozás presztízse és a vagyoni helyzet közötti összefüggést, tipikusan 0.2-0.3 közötti korrelációs együtthatókkal. Ez az összefüggés a testvérek között is fennállt: korábbi eredményekhez hasonlóan

(Domingue et al., 2015) azonos családból indulva is a magasabb poligénes pontszámú testvérek felnőttkori szocioökonómiai státusza volt magasabb.

Smith-Woolley és mtsai (Smith-Woolley et al., 2018) a brit TEDS minta különféle iskolákba járó diákjainak a 16 évesen megírt GCSE standardizált iskolai teszten nyújtott teljesítményét vizsgálta. A szelektív iskolákban (elit gimnáziumok és magániskolák) tanuló diákok teljesítménye lényegesen jobb volt az állami iskolákban tanulóknál, ám ezeknek a diákoknak az Okbay-féle poligénes pontszáma is magasabb volt. A diákok kiválasztásában szerepet játszó tényezőket (például a korábbi iskolai jegyeket és IQ-t) kontrollálva az iskolatípus a GCSE eredmények varianciájának kevesebb mint 1%-át magyarázta. Az eredmények arra utalnak, hogy a jobb iskolákba járó diákok jobb teljesítménye elsősorban a már meglévő, részben örökletes, részben a családból hozott tulajdonságaiknak, nem pedig az iskola hatásának tudható be, és ezeket a tulajdonságokat részben ismert genetikai variánsok közvetítik.

A Lee-féle poligénes pontszám magyarországi validitásával kapcsolatos vizsgálat jelenleg is folyik, ennek előrehaladása a következő linken nyomon követhető: <https://osf.io/s7t8j/>.

Mi a funkciója azoknak a genetikai variánsoknak, amelyek magasabb iskolai végzettséget, magasabb intelligenciát vagy magasabb szocioökonómiai státuszt jeleznek előre? A GWA vizsgálatok egyik, már említett eredménye, hogy számtalan – minimálisan több ezer – egyenként igen kicsi hatású genetikai variáns van hatással ezekre a fenotípusokra, ezért nem lehet ezek alapján az IQ háttérben álló, jól körülhatárolt biológiai mechanizmusokat megragadni. Az IQ élettanát nem sokkal tették világosabbá a GWAS-eredmények (Plomin, 2018). A GWA vizsgálatokban talált genetikai variánsok funkciójáról nagy vonalakban csak annyit tudunk, hogy preferenciálisan a központi idegrendszerben (Okbay et al., 2016b; Savage et al., 2018), azon belül pedig a neuronokban, különösen az úgynevezett közepes tüskés neuronokban (medium spiny neuron), illetve a hippokampusz CA1 és a szomatoszenzoros kéreg piramisisejtjeiben expresszálódnak (Savage et al., 2018). Biológiai funkciójuk szempontjából az azonosított genetikai variánsok szerepe kiemelt a neurogenesisben, a szinapszisok fejlődésében és a mielinizációban (Hill et al., 2017; Lam et al., 2017).

Egy másik fontos dolgot is tudunk a kognitív képességek háttérben lévő genetikai variánsokról: ezek úgynevezett generalista gének (Kovas és Plomin, 2006), azaz nem csak egy, hanem több kognitív és egyéb



pszichoszociális fenotípusra is hatással vannak. Jelen-tős részben ugyanazok a genetikai variánsok vannak hatással a matematikai, téri, emlékezeti és nyelvi képes-ségekre, az iskolai jegyekre, az iskolai végzettségre, a szocioökonómiai státuszra és például a háztartás jövedelmére, míg az ezeket meghatározó nem közös környezeti tényezők jórészt egyediek (Hagenaars et al., 2016; Hill et al., 2016; Krapohl et al., 2014; Rimfeld et al., 2015; Trzaskowski et al., 2014a). Másképpen fogalmazva: a genetikai hatások hasonlóbba teszik például IQ-nkat, iskolai jegyeinket és háztartásunk jövedelmét, a környezeti hatások viszont inkább távo-lítják ezeket egymástól.

### MIÉRT NEM MŰKÖDIK JOBBAN AZ IQ GENOMIKAI PREDIKCIÓJA?

Az IQ kvantitatív genetikai vizsgálatok alapján 50-80%-ban örökletes. Ennek ellenére a genom alapján számolt, de a kvantitatív genetikai vizsgálatokhoz hasonló logikájú SNP-örökletessége legfeljebb 25-30%-ra tehető, és ismert genetikai variánsok mind-össze a varianciája 10%-át magyarázzák. Mi lehet ennek az oka?

Az egyik lehetséges ok, hogy az IQ-t annyira sok és egyenként annyira kicsi hatású genetikai variáns befolyásolja, hogy azok egészét még több mint 1 mil-lió személy vizsgálata után sem ismerjük, és még na-gyobb vizsgálatokra van szükség. Ezt támasztja alá a 4. táblázatban is látható eredmény, miszerint a GWAS-ok méretével az azokból alkotott poligénes pontszám prediktív ereje is nő. A közeljövőben bizonyára még nagyobb vizsgálatok fognak megvalósulni.

Egy másik lehetséges ok, hogy a komplex fenotípu-sok genetikai hátteréről való feltételezéseink túlegy-szerűsítőek. Jellemzően additív hatásokat tételezünk fel és modellezünk, azaz feltételezzük, hogy a meg-örökölt genetikai variánsaink hatása egyszerűen összeadódik. Bár ennek a modellnek meggyőző, az evolúciós elméletben gyökerező alapja van (Chabris et al., 2013), egyes alternatív modellek szerint (Zuk et al., 2012) sokkal nagyobb szerep jut episztatikus ha-tásoknak (gén-gén interakcióknak, amelyekben egyes gének hatása más gének jelenlététől függ). Közvetett, de meggyőző bizonyítékunk van rá, hogy másfajta nonadditív hatások (domináns-recesszív gének) az IQ-ra is jelentős hatással vannak. A domináns-recesz-zív öröklésmenetnél a domináns allélekre homozi-góta és a heterozigóta egyedek fenotípusa megegye-zik. Tudjuk, hogy közeli rokon szülők gyermekeinek IQ-ja alacsonyabb a szülők IQ-ja alapján várható-nál (Badaruddoza és Afzal, 1993; Fareed és Afzal, 2014;

Woodley, 2009). Ennek értelmezéséhez fontos tudni, hogy belterjesség esetén a homozigóták aránya megnő, azaz több lesz a negatív hatású recesszív allélekre ho-mozigóta, ezért az azokkal összefüggő problémáktól szenvedő utód is. Ha az IQ teljes egészében additív öröklésmenetű lenne, nem lehetne hatással rá a bel-terjesség, ezért ennek jelenléte önmagában bizonyíték rá, hogy az IQ örökletességében nem csak additív, hanem dominancia-hatások is szerepet kapnak (Jen-sen, 1998).

Egy harmadik (az előzőtől nem teljesen függet-len) lehetséges ok, hogy az IQ-t számos olyan ritka genetikai variáns is befolyásolja, amelyet az GWAS és GREML-GCTA vizsgálatokban használt úgynevezett SNP-csipek nem genotipizálnak, azaz a kutatók „va-kok” ezekre. Az evolúció működési elve miatt erős üzenete van annak, ha egy genetikai variáns ritka: ezek többnyire véletlenül létrejött és csak egy kiterjedt csa-ládban jelen lévő mutációk, amelyek legjobb esetben is semleges, de sokkal gyakrabban káros hatásúak, ezért a természetes szelekció ellenük dolgozik, és végül nem terjednek el szélesebb körben. Erős bizonyítékok vannak rá, hogy ritka genetikai variánsok jelentős, a vártak megfelelően elsősorban negatív hatással vannak az kognitív képességekre. Ganna és munkatársai (Ganna et al., 2016; Ganna et al., 2017) összesen több mint 11000 személy vizsgálatában a ritka ge-netikai variánsok előfordulásának szignifikáns össze-függését találták az oktatásban töltött évek számával. A legerősebben érintettek az agyban expresszáldó, nem-szinonim (azaz a gének funkcióját érdemben befolyásoló) mutációk voltak. A proteinrövidítő ritka mutációk (minorallél-frekvencia<0.1%) átlagos hatása 0.045 szórásnnyira, az ultraritka mutációk (minorallél-frekvencia<0.00000497%) hatása pedig 0.07 szórásnnyira volt tehető: azaz egyetlen személynél mindössze 20 ritka mutáció is a kognitív képességek proxijának 1 szórásnny csökkenését eredményezheti. A ritka génvariánsok hatása mindkét vizsgálatban erősen pleiotróp volt, azaz a kognitív képességen kí-vül más fenotípusokkal, elsősorban az alacsonyabb testmagasság és a szellemi fogyatékoság, az autiz-mus, az ADHD és a szkizofrénia előfordulásával is összefüggtek, ám a kapcsolat az oktatásban töltött évek számával volt a legerősebb. Hill és munkatársai (Hill et al., 2018) elsőként kombinálták az intelli-gencia GCTA- és ritkavariáns-alapú genetikai vizs-gálatát több mint 20000 személynél. Eredményeik az intelligencia tipikusnak tekinthető 23%-os SNP-örökletességét találták, ezen kívül azonban a ritka variánsok előfordulása a variancia további 31%-át magyarázta, összesen 54%-os örökletesség-értéket

produkálva, ami egy nagyságrendben van a pedigré-vizsgálatokból becsült örökletességgel. A teljesgenomszekvenálás módszere – szemben a sokkal olcsóbb és szélesebb körben használt, néhány százezer SNP genotipizálásával – a teljes, több milliárd bázispárt tartalmazó genom megismerését teszi lehetővé. Ez a módszer, ha az SNP-csipekhez hasonlóan olcsó és elterjedt lesz, lehetővé teszi majd ennek a ritka variánsok hatásának kimerítő vizsgálatát.

### GÉN-KÖRNYEZET INTERAKCIÓ, GÉN-KÖRNYEZET KORRELÁCIÓ

Egy tulajdonság örökletessége részben környezeti hatásokon keresztül működhet: például a genetikai hajlam bizonyos környezetekben jobban megmutatkozhat (gén-környezet interakció), vagy a genetikai hajlam valójában bizonyos környezetek megkeresésére lehet, és ezek a környezetek azok, amelyek a fenotípust közvetlenül befolyásolják (gén-környezet korreláció). Mindkét esetben arról van szó, hogy a környezet szerepe nagyobb, mint az örökletességi mutató alapján gondolnánk.

Gén-környezet interakciónak azt nevezzük, ha egy genetikai variáns hatása a környezet függvényében módosul. Ennek egy speciális és könnyen vizsgálható esete, amikor az egész genom hat másképpen a környezet függvényében: azaz az örökletességi mutatók különböző környezetekben mások. Az örökletesség nem állandó, hanem mintáról-mintára változhat: például nagyobb szélsőségeket megengedő környezetekben vagy genetikailag homogénebb mintákban a környezeti tényezők nagyobb és a genetikai tényezők relatíve kisebb szerepét várjuk. Az iskolai végzettség örökletessége például magasabb Észtszországban azoknál, akik a rendszerváltás után tanultak, mint azoknál, akik korábban: a szovjet rendszerben részben politikai okok, később azonban valós képességek és motivációk döntötték el, ki tanult tovább (Rimfeld et al., 2018). Ennek megfelelően azt várjuk, hogy a gének hatása nem azonos valamennyi környezetben: gén-környezet interakciók lépnek fel, amelyeknek legnyilvánvalóbb megmutatkozása az örökletesség eltérő mértéke. Különösen erős hipotézisek fűződnek az úgynevezett Scarr-Rowe hipotézishez, amely szerint az IQ örökletességét a szocioökonómiai státusz módosíthatja (de Zeeuw és Boomsma, 2017; Figlio et al., 2017). Kétféle elképzelés létezik ennek feltételezett irányával kapcsolatban. A diatézis-stressz-modell szerint az örökletesség nehéz életkörülmények között lesz magasabb, mivel az öröklött hajlamokat (diatézis) a környezet által okozott problémák (stressz) hozzák

elő. Ezzel szemben a bioökológiai modell szerint az örökletesség inkább jó életkörülmények között lesz magasabb, mert egyrészt a nehéz élethelyzetekből adódó problémák hatása elnyomja az öröklött egyéni különbségeket, másrészt a genetikai hajlamok csak kellően kedvező körülmények között mutatkozhatnak meg, ahol rendelkezésre állnak a szükséges környezeti fejlesztő tényezők, például könyvek és iskolák (de Zeeuw és Boomsma, 2017).

Egy korai, mára több mint 1300 alkalommal idézett vizsgálat (Turkheimer et al., 2003) alacsony szocioökonómiai státuszú amerikai gyermekeknél a bioökológiai modellnek megfelelően a kognitív képességek sokkal alacsonyabb örökletességét találta, mint a magasabb státuszúaknál. Egy metaanalízis (Tucker-Drob et al., 2013) azonban csak az Egyesült Államokban talált ilyen hatást, más nyugati országokban nem. Egy még újabb és a korábbiaknál nagyobb vizsgálat (Figlio et al., 2017) floridai születési regiszterek alapján azonosított több tízezer ikerpárnál nem talált ilyen hatást az IQ proxijaként használt iskolai teljesítményben az Egyesült Államokban sem. Konkrét genetikai variánsok (poligénes pontszámok) sem mutatnak más erejű összefüggést a kognitív képességekkel és a társadalmi sikerrel a szocioökonómiai státusz függvényében (Belsky et al., 2016; Selzam et al., 2016).

Valamennyi, a Scarr-Rowe interakciót tesztelő vizsgálat nyugati, gazdag, iparosodott országokban készült, de vannak adataink az IQ örökletességéről ettől eltérő, változó mértékben gazdag országokból is (5. táblázat). Ezek az eredmények összességében alátámasztják, hogy az IQ örökletessége nem ugyanannyi valamennyi környezetben (ezt a poligénes pontszámok országok és minták között heterogén hatása is alátámasztja (Lee et al., 2018)), de nincs erős bizonyíték rá, hogy pont a háztartások vagy országok vagyona volna az, ami ezt az összefüggést moderálja.

Gén-környezet korrelációnak azt nevezzük, ha a genetikai variánsok és a megtapasztalt környezetek nem függetlenek egymástól. A gén-környezet korrelációnak passzív, reaktív és aktív típusát ismerjük (Sesardic, 2005), és ezeket az különbözteti meg, hogy egy adott genotípussal rendelkező személy mennyire személyes indíttatásából találkozik bizonyos környezetekkel. A passzív korrelációra példa, ha az öröklöten jobb képességű gyermekek jobb családi környezetben nőnek fel, ami tovább javítja teljesítményüket. A reaktív korrelációra példa, ha a jobb képességű gyermekeket – korábbi jó teljesítményük miatt – jobb iskolákba veszik fel, ahol intenzívebb oktatást kapnak, hasonló eredménnyel. Az aktív kor-

5. táblázat

Ország	h <sup>2</sup>	GDP (2018) USD PPP/c	Szerzők	Ikerpárok száma	Megjegyzés
Japán	0.58	42,659	Lynn & Hattori 1990	543 MZ, 134 DZ	
Japán	0.65	42,659	Ando és mtsai 2001	143 MZ, 93 DZ	
Japán	0.83	42,659	Shikishima és mtsai 2008	167 MZ, 53 DZ	A g-faktor, nem a teljes IQ örökletessége
Dél-Korea	0.74	39,387	Choi és mtsai 2015	24 MZ, 20 DZ	
Oroszország	0.89	27,890	Davydova és mtsai 2013	34 MZ, 33 DZ	
Oroszország	0-0.62	27,890	Voronin és mtsai 2016	113 MZ, 88 DZ	A szerzők csak egyes feladatok, nem a teljes IQ örökletességét közlik
Oroszország	0-0.52	27,890	Voronin és mtsai 2016	78 MZ, 70 DZ	A szerzők csak egyes feladatok, nem a teljes IQ örökletességét közlik
Oroszország	0.89	27,890	Malykh és mtsai 2005	40 MZ, 40 DZ	
India (vidék)	0.81	7,174	Pal és mtsai (1997)	30 MZ, 30 DZ	
India (város)	0.8	7,174	Nathawat & Puri (1995)	15 MZ, 15 DZ	Az eredeti tanulmány beszerezhetlensége miatt az adat forrása: Earl Hunt (2010): Human Intelligence, 226. oldal
Horvátország	0.48-0.73	24,095	Bratko és mtsai (2010)	71 MZ, 78 DZ	Széleskörű képességek, nem a teljes IQ örökletessége

Az IQ örökletessége (h<sup>2</sup>) különböző országokban (Ando et al., 2001; Bratko et al., 2010; Choi et al., 2015; Davydova et al., 2013; Lynn and Hattori, 1990; Malykh et al., 2005; Pal et al., 1997; Shikishima et al., 2009; Voronin et al., 2015). Az orosz minták áttekintése nem teljes körű, azok részletes leírása Malykh és mtsai (2005) tanulmányának bevezetőjében megtalálható. MZ: egyetűjű ikerpárok száma, DZ: kétetűjű ikerpárok száma. A GDP adatok az IMF 2018-as adatsorából származnak.

relációra példa, ha a jó képességű gyermekek maguk keresik meg a képességeiket továbbfejlesztő környezeteket (Plomin, 2018). A gén-környezet korrelációk jelentősége, hogy ezeken keresztül a környezeti hatások megtévesztően örökletes hatásoknak tűnhetnek: például ha az IQ-t valójában az olvasás növeli, de az olvasás szeretete örökletes, úgy az IQ is örökletesnek fog tűnni, pedig közvetlenül egy tisztán környezeti hatás eredménye. A passzív gén-környezet korrelációk viselkedésgenetikai vizsgálatokban közös környezeti hatásokként jelennek meg, ezért – utóbbiak kicsi, a felnőtt IQ-ra gyakorolt hatása miatt – valószínűleg nem jelentősek. A reaktív és aktív gén-környezet korrelációk vizsgálata azonban nem ilyen egyszerű. Az IQ örökletessége kvantitatív (Haworth et al., 2009) és molekuláris (Selzam et al., 2016) genetikai vizsgálatok alapján is nő az életkorral, viszont szintén kvantitatív (Briley és Tucker-Drob, 2013) és molekuláris (Trzaskowski et al., 2014b) genetikai adatok szerint a gyermek- és serdülő- vagy felnőttkori intelligenciát hasonló genetikai variánsok határozzák meg. Más-képpen fogalmazva: ugyanazok a genetikai variánsok jobban befolyásolják az IQ-t serdülő, mint gyermekkorban. Ez pontosan az, amit akkor várnánk, ha az IQ-ra gyermekkorban hatással lévő genetikai variánsok hatása reaktív és aktív gén-környezet korrelációk

révén felnagyítódna – de ugyanezt látnánk akkor is, ha ezek a genetikai variánsok például az idegrendszer olyan fejlődési mintázatait kódolnák, amelyek már gyermekkorban elkezdődnek, de csak a felnőttkor elejére fejeződnek be. Egyelőre nyitott kérdés, az IQ felnőttkori örökletessége milyen arányban köszönhető valós biológiai hatásoknak, és mennyire genetikai variánsokkal korreláló környezeti hatásoknak. Sajnos az IQ növelésére leginkább ígéretes környezeti beavatkozások, például a veszélyeztetett gyermekek korai fejlesztése (Duncan és Magnuson, 2013), az iskolázás (Ritchie és Tucker-Drob, 2018) vagy a kognitív tréning (Au et al., 2015; Soveri et al., 2017) viszonylag szerény eredményeket produkálnak, a legígéretesebbnek ezek közül a korai iskolaelhagyás megakadályozása tűnik. Az IQ változatos országokban (5. táblázat) és társadalmi osztályokban egyaránt megmérhető magas örökletessége tovább szűkíti azoknak a környezeti hatásoknak a körét, amelyek gén-környezet korrelációkon keresztül hozzájárulhatnak az IQ növeléséhez: ha az örökletesen magas IQ-ra hajlamos személyeknek valójában a genotípussal korrelált környezeti hatások kölcsönzik intelligenciájukat, akkor ezek csak olyan környezeti hatások lehetnek, amelyek a vidéki Indiában, Oroszországban, szegény amerikaiaknál és gazdag brit családoknál is elérhetőek.



## EPIGENETIKA

A DNS által kódolt genetikai információ nem automatikusan válik mérhető fenotípussá, hanem gének expresszióján keresztül. A gének expresszióját epigenetikai hatások szabályozzák, amelyek részben maguk is genetikailag szabályozottak, részben viszont környezeti behatások következtében jönnek létre. Az epigenetikai hatások létezése azonban nem mossa el a környezeti és genetikai hatások közötti határvonalat. A kvantitatív genetikai modellek logikája alapján nem lehetséges, hogy az örökletesnek látott hatásokat valójában a környezetből eredő epigenetikai hatások, nem pedig a DNS különbségei közvetítsék: ha például valójában az édesanya transzgenerációs epigenetikai hatások révén továbbörökített tapasztalatai (Varga, 2011), vagy a prenatális és a kora gyermekkori környezetből eredő epigenetikai hatások határoznának meg egy fenotípust, akkor ez a hatás nem volna erősebb az egyetétjű, mint a kétvetétjű ikreknél. Az összes ikerpár zigotizációjától függetlenül egy édesanyától születik, egy anyaméhben fejlődik és közösen éli át gyermekkorának számos tapasztalatát: ha ezek volnának a meghatározóak, akkor közös környezeti, nem pedig örökletes hatásokként jelennének meg egy kvantitatív genetikai modellben.

Vannak viszont bizonyítékok arra, hogy a kognitív képességek környezeti determinánsai részben valóban epigenetikailag közvetítettek. Az úgynevezett EWA (epigenome-wide association study, teljesepigenom-asszociációs vizsgálat) vizsgálatok a GWA vizsgálatokhoz hasonlóan az epigenetikai hatások (jellemzően a DNS-metiláció) és egy fenotípus közötti összefüggést vizsgálják. A GWA és EWA vizsgálatok értelmezésében van egy fontos különbség: környezeti hatások a DNS-szekvenciát nem módosítják, a DNS-metilációt viszont igen. Ezért a GWAS esetében egyértelmű, hogy a genetikai különbségek okozzák a fenotipikus különbségeket, az EWAS esetében viszont kérdéses, az DNS-metiláció különbségei okai vagy következményei-e a környezeti hatásoknak.

EWA vizsgálatok a kognitív képességek egy proxijával, az oktatásban töltött évek számával kapcsolatban már rendelkezésre állnak. Egy vizsgálat (Karlsson Linner et al., 2017) több mint 10000 személy epigenomjának vizsgálatával 9 jellemző DNS-metilációs mintázatot talált, amely az oktatásban töltött évek számával összefüggött, ezek azokban ismert módon a dohányzással is mind összefüggtek, ezért a szerzők feltételezték, hogy inkább következményei, mint okai voltak a gyakoribb dohányzással összefüggő alacsonyabb iskolai végzettségnek. Egy másik vizs-

gálat (van Dongen et al., 2018) azonban azt találta, hogy a dohányzókra jellemző metilációs mintázatok gyakoribbak alacsonyabb végzettségű nemdohányzóknál is, ezért oki tényezők is lehetnek. Egy jelenleg előkészület alatt álló vizsgálat (McCartney et al., 2018) az iskolai végzettség varianciájának 3%-át tudta DNS-metilációs mintázatok alapján magyarázni. A viselkedés-epigenetika tudománya még sokkal kezdetlegesebb a viselkedésgenetikáénál, de nagyon valószínű, hogy a kognitív képességekre hatással lévő genetikai és környezeti hatások egy része is a génexpresszió módosításán, nem másfajta fehérjék kódolásán keresztül működik.

## KONKLÚZIÓ

Az utóbbi néhány év tudományos áttörései érdemben növelték tudásunkat az IQ-hoz és a hozzá kapcsolódó kognitív fenotípusokhoz örökletességéről. Ennek a legjelentősebb része, hogy ezeket a fenotípusokat konkrét genetikai variánsokhoz köthetjük. Ezek a genetikai variánsok nem korrelálnak tökéletesen az IQ-val vagy az oktatásban töltött évek számával, de jelenleg a teljes variancia 10-15%-át, az örökletes varianciának pedig 10-20%-át magyarázzák, ami az egyén szintjén távolról sem tökéletes, de a véletlen találgatásnál szignifikánsan pontosabb predikciót tesz lehetővé.

A poligénes pontszámok széles körben alkalmazhatók pszichológiai és szociológiai vizsgálatokban, ahol a kutatók a mintájukban meglévő örökletes különbségeket tudják statisztikailag kontrollálni, vagy azok más változókkal való interakcióját vizsgálni (Plomin, 2018; Plomin és von Stumm, 2018). Például egy újfajta oktatási módszert tesztelve a kutatók demonstrálhatják, hogy vizsgálati- és kontrollcsoportjuk résztvevőinek oktatásban töltött évek számára vonatkozó poligénes pontszáma nem különbözött, azaz az ismert genetikai variánsok alapján a két csoport örökletes képességeiben nem volt különbség. Egy másfajta megközelítésben bemutatathatják például azt is, hogy a beavatkozásuk elsősorban a magasabb poligénes pontszámú vizsgálati személyeknél működött, azaz az oktatási beavatkozás elsősorban azoknál hatékony, akiknek jó örökletes képességei vannak.

A poligénes pontszámok egy másik alkalmazása az oktatásban lehetséges (Asbury és Plomin, 2013; Plomin, 2018). Az IQ-ra vagy iskolai végzettségre vonatkozó poligénes pontszám ismeretében azonosíthatóak azok a gyermekek, akik genetikai potenciáljukhoz képest jelentősen alul- vagy felülfejlesztettek, és ennek alapján célzott felzárkóztató vagy tehetséggondozó oktatásban részesülhetnek.



Egy jóval polemikusabb alkalmazási terület az IQ predikciója az élet korai szakaszában. A teljesítményteszteken mutatott eredmények csak óvodás kortól korrelálnak érdemben a későbbi IQ-val (Bishop et al., 2003; Kavšek, 2004), ezért ezt megelőzően a felnőttkori IQ legerősebb egyéni prediktora a poligénes pontszám. A poligénes pontszám azonban elvileg akár a fogantatás pillanatától kezdve kiszámítható. Az embriók és magzatok genotipizálása a jelenlegi orvosi gyakorlatban is gyakori például a terhesség során végzett genetikai vizsgálatok, illetve in vitro megtermékenyítés esetén a még be nem ültetett embriók genetikai vizsgálata során. Ezeknél a vizsgálatoknál jellemzően ismert genetikai háttérű örökletes betegségek, például a Down-szindróma, a cisztás fibrózis, a Huntington-chorea vagy a fragilis X szindróma genetikai markereit keresik, de poligénes pontszámok is kiszámíthatóak az embrió genomjából, amelyek alapján – az előbb felsorolt betegségekhez jóval kisebb bizonyossággal, de a véletlen találgatásnál szignifikánsan pontosabban – előre lehet jelezni az embrió várható felnőttkori hajlamát például hangulatzavarokra (Okbay et al., 2016a), szkizofréniára (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics, 2014) vagy antiszociális viselkedésre (Tielbeek et al., 2017). Az Egyesült Államokban már létezik olyan vállalkozás, amely ilyen módon vállalja embriók preimplantációs szűrését poligénes betegségekre (<https://genomicprediction.com/>), és természetesen a korábban ismertetett, IQ-ra vagy oktatásban töltött évek számára vonatkozó poligénes pontszámok is kiszámíthatóak ilyen módon. A súlyos, örökletes betegségek vizsgálata és szociálisan kívánatosnak tartott fenotípusok genetikai szűrése közötti különbség technikailag nem nagy, de etikai szempontból természetesen óriási. A Magyarországon hatályos jogi szabályozás ([Eütv. 182. § (3) bek.] alapján az embriók preimplantációs genetikai vizsgálata kizárólag egyes jól ismert genetikai háttérű betegségekre vonatkozóan, fokozott kockázat esetén lehetséges. Ezért a fent említett poligénespontszám-alapú genetikai szűrés nem csak antropometriai és pszichológiai fenotípusokra, hanem még poligénes kockázatú betegségekre vonatkozóan sem megengedett.

**KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS:** A szerző köszönetét fejezi ki Ádám Szilviának, Dósa Ágnesnek és Kovács Józsefnek a cikkhez fűzött hasznos kommentárjaikért és javaslataikért.

**LEVELEZŐ SZERZŐ:** Ujma Przemyslaw Péter  
Simmelweis Egyetem, Magatartástudományi Intézet

1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.  
E-mail: peteru88@gmail.com

## IRODALOM

1. Allegrini, A., Selzam, S., Rimfeld, K., von Stumm, S., Pingault, J.-B., Plomin, R., 2018. Genomic prediction of cognitive traits in childhood and adolescence. *bioRxiv*, 418210.
2. Ando, J., Ono, Y., Wright, M.J., 2001. Genetic structure of spatial and verbal working memory. *Behav Genet* 31, 615-624.
3. Asbury, K., Plomin, R., 2013. *G is for Genes: The Impact of Genetics on Education and Achievement*. Wiley.
4. Au, J., Sheehan, E., Tsai, N., Duncan, G.J., Buschkuhl, M., Jaeggi, S.M., 2015. Improving fluid intelligence with training on working memory: a meta-analysis. *Psychon Bull Rev* 22, 366-377.
5. Ayorech, Z., Krapohl, E., Plomin, R., von Stumm, S., 2017. Genetic Influence on Intergenerational Educational Attainment. *Psychol Sci* 28, 1302-1310.
6. Badaruddoza, Afzal, M., 1993. Inbreeding depression and intelligence quotient among north Indian children. *Behav Genet* 23, 343-347.
7. Belsky, D.W., Domingue, B.W., Wedow, R., Arseneault, L., Boardman, et al., 2018. Genetic analysis of social-class mobility in five longitudinal studies. *Proc Nat Acad Sci USA* 115, E7275-E7284.
8. Belsky, D.W., Moffitt, T.E., Corcoran, D.L., Domingue, B., Harrington, H., et al., 2016. The Genetics of Success: How Single-Nucleotide Polymorphisms Associated With Educational Attainment Relate to Life-Course Development. *Psychol Sci* 27, 957-972.
9. Bibault, J.-E., Tinhofer, I., 2017. The role of Next-Generation Sequencing in tumoral radiosensitivity prediction. *ClinTransl Radiation Oncology* 3, 16-20.
10. Bishop, E.G., Cherny, S.S., Corley, R., Plomin, R., DeFries, J.C., Hewitt, J.K., 2003. Development genetic analysis of general cognitive ability from 1 to 12 years in a sample of adoptees, biological siblings, and twins. *Intelligence* 31, 31-49.
11. Bouchard, T., McGue, M., 1981. Familial studies of intelligence: a review. *Science* 212, 1055-1059.
12. Bouchard, T.J., 1998. Genetic and Environmental Influences on Adult Intelligence and Special Mental Abilities. *Hum Biol* 70, 257-279.
13. Bouchard, T.J., 2013. The Wilson Effect: the increase in heritability of IQ with age. *Twin Res Hum Genet* 16, 923-930.
14. Bouchard, T.J., Jr., Lykken, D.T., McGue, M., Segal, N.L., Tellegen, A., 1990. Sources of human psychological differences: the Minnesota Study of Twins Reared Apart. *Science* 250, 223-228.
15. Branigan, A.R., McCallum, K.J., Freese, J., 2013. Variation in the heritability of educational attainment: An international meta-analysis. *Soc Forces* 92, 109-140.
16. Bratko, D., Butkovic, A., Chamorro-Premuzic, T., 2010. The genetics of general knowledge: A twin study from Croatia. *Pers Indiv Diff* 48, 403-407.
17. Briley, D.A., Tucker-Drob, E.M., 2013. Explaining the Increasing Heritability of Cognitive Ability Across Development: A Meta-Analysis of Longitudinal Twin and Adoption Studies. *Psychol Sci* 24, 1704-1713.
18. Bulik-Sullivan, B.K., Loh, P.-R., Finucane, H.K., Ripke, S., Yang, J., et al., 2015. LD Score regression distinguishes confounding from polygenicity in genome-wide association studies. *Nature Genet* 47, 291.

19. Calvin, C.M., Batty, G.D., Der, G., Brett, C.E., Taylor, A., et al., 2017. Childhood intelligence in relation to major causes of death in 68 year follow-up: prospective population study. *BMJ* 357.
20. Calvin, C.M., Deary, I.J., Fenton, C., Roberts, B.A., Der, G., Leckey, N., Batty, G.D., 2011. Intelligence in youth and all-cause-mortality: systematic review with meta-analysis. *Int J Epidemiol* 40, 626-644.
21. Chabris, C.F., Lee, J.J., Benjamin, D.J., Beauchamp, J.P., Glaeser, E.L., et al., 2013. Why It Is Hard to Find Genes Associated With Social Science Traits: Theoretical and Empirical Considerations. *Am J Public Health* 103, S152-S166.
22. Choi, Y.Y., Cho, S.H., Lee, K.H., 2015. No Clear Link between G Loadings and Heritability: A Twin Study from Korea. *Psychol Rep* 117, 291-297.
23. Coyle T.R., 2018. Non-g Factors Predict Educational and Occupational Criteria: More than g. *Journal of Intelligence* 6:43.
24. Čukić, I., Brett, C.E., Calvin, C.M., Batty, G.D., Deary, I.J., 2017. Childhood IQ and survival to 79: Follow-up of 94% of the Scottish Mental Survey 1947. *Intelligence* 63, 45-50.
25. Davies, G., Lam, M., Harris, S.E., Trampush, J.W., Luciano, M., Hill, W.D., et al., 2018. Study of 300,486 individuals identifies 148 independent genetic loci influencing general cognitive function. *Nature Communications* 9, 2098.
26. Davis, O.S.P., Haworth, C.M.A., Plomin, R., 2009. Dramatic increase in heritability of cognitive development from early to middle childhood: An 8-year longitudinal study of 8700 pairs of twins. *Psychol Sci* 20, 1301-1308.
27. Davydova, Y., Ismatullina, V., Voronin, I., Ovcharova, O.g., Sabirova, E., Malykh, S., 2013. Genetic and Environmental Factors in Individual Differences of Cognitive Abilities in Primary School Children. *Procedia - Soc Behav Sci* 86, 419-422.
28. de Zeeuw, E.L., Boomsma, D.I., 2017. Country-by-genotype-by-environment interaction in childhood academic achievement. *Proc Natl Acad Sci U S A* 114, 13318-13320.
29. Deary, I.J., Gow, A.J., Taylor, M.D., Corley, J., Brett, C., et al., 2007. The Lothian Birth Cohort 1936: a study to examine influences on cognitive ageing from age 11 to age 70 and beyond. *BMC Geriatr* 7, 28.
30. Deary, I.J., Pattie, A., Starr, J.M., 2013. The stability of intelligence from age 11 to age 90 years: the Lothian birth cohort of 1921. *Psychol Sci* 24, 2361-2368.
31. Devlin, B., Daniels, M., Roeder, K., 1997. The heritability of IQ. *Nature* 388, 468.
32. Domingue, B.W., Belsky, D., Conley, D., Harris, K.M., Boardman, J.D., 2015. Polygenic Influence on Educational Attainment: New evidence from The National Longitudinal Study of Adolescent to Adult Health. *AERA Open* 1, 1-13.
33. Dudbridge, F., 2013. Power and Predictive Accuracy of Polygenic Risk Scores. *PLOS Genetics* 9, e1003348.
34. Duncan, G.J., Magnuson, K., 2013. Investing in Preschool Programs. *J Econ Perspectives* 27, 109-132.
35. Erlenmeyer-Kimling, L., Jarvik, L.F., 1963. Genetics and intelligence: A review. *Science* 142, 1477-1479.
36. Fareed, M., Afzal, M., 2014. Estimating the Inbreeding Depression on Cognitive Behavior: A Population Based Study of Child Cohort. *PLoS ONE* 9, e109585.
37. Felson, J., 2014. What can we learn from twin studies? A comprehensive evaluation of the equal environments assumption. *Soc Sci Res* 43, 184-199.
38. Figlio, D.N., Freese, J., Karbownik, K., Roth, J., 2017. Socioeconomic status and genetic influences on cognitive development. *Proc Nat Acad Sci USA* 114, 13441-13446.
39. Fosse, R., Joseph, J., Richardson, K., 2015. A critical assessment of the equal-environment assumption of the twin method for schizophrenia. *Front Psychiatry* 6, 62-62.
40. Ganna, A., Genovese, G., Howrigan, D.P., Byrnes, A., Kurki, M.I., et al., 2016. Ultra-rare disruptive and damaging mutations influence educational attainment in the general population. *Nature Neurosci* 19, 1563.
41. Ganna, A., Satterstrom, K., Zekavat, S., Das, I., Kurki, M., et al., 2017. Quantifying the impact of rare and ultra-rare coding variation across the phenotypic spectrum. *bioRxiv*.
42. Gläscher J., Rudrauf D., Colom R., Paul L.K., Tranel D., Damasio H., Adolphs R., 2010. Distributed neural system for general intelligence revealed by lesion mapping. *Proc Natl Acad Sci USA* 107:4705-4709.
43. Gläscher J., Tranel D., Paul L.K., Rudrauf D., Rorden C., Hornaday A., Grabowski T., Damasio H., Adolphs R., 2009. Lesion Mapping of Cognitive Abilities Linked to Intelligence. *Neuron* 61:681-691.
44. Gow, A.J., Johnson, W., Pattie, A., Brett, C.E., Roberts, B., et al., 2011. Stability and change in intelligence from age 11 to ages 70, 79, and 87: The Lothian Birth Cohorts of 1921 and 1936. *Psychol Aging* 26, 232-240.
45. Hagenaars, S.P., Harris, S.E., Davies, G., Hill, W.D., Liewald, D.C., et al., 2016. Shared genetic aetiology between cognitive functions and physical and mental health in UK Biobank (N=112 151) and 24 GWAS consortia. *Mol Psychiatry* 21, 1624-1632.
46. Haworth, C.M., Wright, M.J., Martin, N.W., Martin, N.G., Boomsma, D.I., et al., 2009. A twin study of the genetics of high cognitive ability selected from 11,000 twin pairs in six studies from four countries. *Behav Genet* 39, 359-370.
47. Hill, W.D., Arslan, R.C., Xia, C., Luciano, M., 2018. Genomic analysis of family data reveals additional genetic effects on intelligence and personality. *Mol Psychiatry* 23, 2347-2362.
48. Hill, W.D., Hagenaars, Saskia P., Marioni, Riccardo E., et al., 2016. Molecular Genetic Contributions to Social Deprivation and Household Income in UK Biobank. *Curr Biology* 26, 3083-3089.
49. Hill, W.D., Marioni, R., Maghzian, O., Ritchie, S.J., Hagenaars, S.P., et al., 2017. A combined analysis of genetically correlated traits identifies 187 loci and a role for neurogenesis and myelination in intelligence. *Mol Psychiatry* 24, 169-181
50. Jensen, A.R., 1998. *The G Factor: The Science of Mental Ability*. Praeger.
51. Karlsson Linner, R., Marioni, R.E., Rietveld, C.A., Simpkin, A.J., Davies, N.M., Watanabe, K., et al., 2017. An epigenome-wide association study meta-analysis of educational attainment. *Mol Psychiatry* 22, 1680-1690.
52. Kavšek, M., 2004. Predicting later IQ from infant visual habituation and dishabituation: A meta-analysis. *J Applied Dev Psychol* 25, 369-393.
53. Kell H.J., Lang J.W.B., 2018. The Great Debate: General Ability and Specific Abilities in the Prediction of Important Outcomes. *Journal of Intelligence* 6:39.
54. Knopik, V.S., Neiderhiser, J.M., DeFries, J.C., Plomin, R., 2016. Behavioral genetics. *Macmillan Higher Education*.
55. Kovas, Y., Plomin, R., 2006. Generalist genes: implications for the cognitive sciences. *Trends Cog Sci* 10, 198-203.
56. Krapohl, E., Patel, H., Newhouse, S., Curtis, C.J., von Stumm, S., et al., 2017. Multi-polygenic score approach to trait prediction. *Mol Psychiatry* 23, 1368-1374.
57. Krapohl, E., Plomin, R., 2016. Genetic link between family socioeconomic status and children's educational achievement estimated from genome-wide SNPs. *Mol Psychiatry* 21, 437-443.
58. Krapohl, E., Rimfeld, K., Shakeshaft, N.G., Trzaskowski, M., McMillan, A., et al., 2014. The high heritability of educational achievement reflects many genetically influenced traits, not just intelligence. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111, 15273-15278.

59. Lam, M., Trampush, J.W., Yu, J., Knowles, E., Davies, G., et al., 2017. Large-Scale Cognitive GWAS Meta-Analysis Reveals Tissue-Specific Neural Expression and Potential Nootropic Drug Targets. *Cell Reports* 21, 2597-2613.
60. Lee, J.J., Vattikuti, S., Chow, C.C., 2016. Uncovering the Genetic Architectures of Quantitative Traits. *Computational Structural Biotechnology J* 14, 28-34.
61. Lee, J.J., Wedow, R., Okbay, A., Kong, E., Maghzian, O., Zacher, M., Nguyen-Viet, T.A., Bowers, P., Sidorenko, J., Linnér, R.K., 2018. Gene discovery and polygenic prediction from a genome-wide association study of educational attainment in 1.1 million individuals. *Nature Genet* 50, 1112-1121.
62. Lynn, R., Hattori, K., 1990. The heritability of intelligence in Japan. *Behav Genet* 20, 545-546.
63. Malykh, S.B., Iskoldsky, N.V., Gindina, E.D., 2005. Genetic analysis of IQ in young adulthood: a Russian twin study. *Pers Indiv Diff* 38, 1475-1485.
64. McCartney, D.L., Stevenson, A.J., Ritchie, S.J., Walker, R.M., Zhang, Q., et al., 2018. Epigenetic prediction of complex traits and death. *bioRxiv*, 294116.
65. Merriman, C., 1924. The intellectual resemblance of twins. *Psychol Monographs* 33, i-57.
66. Nolte, I.M., van der Most, P.J., 2017. Missing heritability: is the gap closing? An analysis of 32 complex traits in the Lifelines Cohort Study. *Eur J Hum Genet* 25, 877-885.
67. Okbay, A., Baselmans, B.M.L., De Neve, J.-E., Turley, P., Nivard, M.G., et al., 2016a. Genetic variants associated with subjective well-being, depressive symptoms, and neuroticism identified through genome-wide analyses. *Nat Genet* 48, 624-633.
68. Okbay, A., Beauchamp, J.P., Fontana, M.A., Lee, J.J., Pers, T.H., et al., 2016b. Genome-wide association study identifies 74 loci associated with educational attainment. *Nature* 533, 539.
69. Pal, S., Shyam, R., Singh, R., 1997. Genetic analysis of general intelligence 'g': A twin study. *Pers Indiv Diff* 22, 779-780.
70. Plomin, R., 2018. *Blueprint: How DNA Makes Us Who We Are*. MIT Press.
71. Plomin, R., Deary, I.J., 2015. Genetics and intelligence differences: five special findings. *Mol Psychiatry* 20, 98-108.
72. Plomin, R., von Stumm, S., 2018. The new genetics of intelligence. *Nature Rev Genet* 19, 148.
73. Rietveld, C.A., Medland, S.E., Derringer, J., Yang, J., Esko, T., et al., 2013. GWAS of 126,559 Individuals Identifies Genetic Variants Associated with Educational Attainment. *Science* 340, 1467-1471.
74. Rimfeld, K., Kovas, Y., Dale, P.S., Plomin, R., 2015. Pleiotropy across academic subjects at the end of compulsory education. *Sci Rep* 5, 11713.
75. Rimfeld, K., Krapohl, E., Trzaskowski, M., Coleman, J.R.I., Selzam, S., Dale, P.S., Esko, T., Metspalu, A., Plomin, R., 2018. Genetic influence on social outcomes during and after the Soviet era in Estonia. *Nat Hum Behav* 2, 269-275.
76. Ritchie, S.J., Tucker-Drob, E.M., 2018. How Much Does Education Improve Intelligence? A Meta-Analysis. *Psychol Sci* 29, 1358-1369.
77. Roth, B., Becker, N., Romeyke, S., Schäfer, S., Domnick, F., Spinath, F.M., 2015. Intelligence and school grades: A meta-analysis. *Intelligence* 53, 118-137.
78. Savage, J.E., Jansen, P.R., Stringer, S., 2018. Genome-wide association meta-analysis in 269,867 individuals identifies new genetic and functional links to intelligence. *Nat Genet* 50, 912-919.
79. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics, C., 2014. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 511, 421.
80. Schmidt, F.L., Hunter, J.E., 1998. The validity and utility of selection methods in personnel psychology: Practical and theoretical implications of 85 years of research findings, 2 ed. American Psychological Association, US, pp. 262-274.
81. Schuerger, J.M., Witt, A.C., 1989. The temporal stability of individually tested intelligence. *J Clin Psychol* 45, 294-302.
82. Schult, J., Sparfeldt J.R., 2016. Do non-g factors of cognitive ability tests align with specific academic achievements? A combined bifactor modeling approach. *Intelligence* 59:96-102.
83. Schwabe, I., Janss, L., van den Berg, S.M., 2017. Can We Validate the Results of Twin Studies? A Census-Based Study on the Heritability of Educational Achievement. *Front Genet* 8.
84. Selzam, S., Krapohl, E., von Stumm, S., O'Reilly, P.F., Rimfeld, K., et al., 2016. Predicting educational achievement from DNA. *Mol Psychiatry* 22, 267.
85. Sesardic, N., 2005. *Making Sense of Heritability*. Cambridge University Press.
86. Shakeshaft, N.G., Trzaskowski, M., McMillan, A., Krapohl, E., Simpson, M.A., et al., 2015. Thinking positively: The genetics of high intelligence. *Intelligence* 48, 123-132.
87. Shikishima, C., Hiraishi, K., Yamagata, S., Sugimoto, Y., Take-mura, R., et al., 2009. Is g an entity? A Japanese twin study using syllogisms and intelligence tests. *Intelligence* 37, 256-267.
88. Smith-Woolley, E., Pingault, J.-B., Selzam, S., Rimfeld, K., Krapohl, E., et al., 2018. Differences in exam performance between pupils attending selective and non-selective schools mirror the genetic differences between them. *NPJ Science Learn* 3, 3.
89. Sniekers, S., Stringer, S., Watanabe, K., Jansen, P.R., Coleman, J.R.I., et al., 2017. Genome-wide association meta-analysis of 78,308 individuals identifies new loci and genes influencing human intelligence. *Nat Genet* 22.
90. Soveri, A., Antfolk, J., Karlsson, L., Salo, B., Laine, M., 2017. Working memory training revisited: A multi-level meta-analysis of n-back training studies. *Psychon Bull Rev* 24, 1077-1096.
91. Speed D., Cai N., Consortium U., Johnson M.R., Nejentsev S., Balding D.J., 2017. Reevaluation of SNP heritability in complex human traits. *Nature genetics* 49:986-992.
92. Strenze, T., 2007. Intelligence and socioeconomic success: A meta-analytic review of longitudinal research. *Intelligence* 35, 401-426.
93. Tielbeek, J.J., Johansson, A., Polderman, T.J.C., Rautiainen, M.R., Jansen, P., et al., 2017. Genome-Wide Association Studies of a Broad Spectrum of Antisocial Behavior. *JAMA Psychiatry* 74, 1242-1250.
94. Trampush, J.W., Yang, M.L.Z., Yu, J., Knowles, E., Davies, G., et al., 2017. GWAS meta-analysis reveals novel loci and genetic correlates for general cognitive function: a report from the COGENT consortium. *Mol Psychiatry* 22, 336.
95. Trzaskowski, M., Harlaar, N., Arden, R., Krapohl, E., Rimfeld, K., et al., 2014a. Genetic influence on family socioeconomic status and children's intelligence. *Intelligence* 42, 83-88.
96. Trzaskowski, M., Yang, J., Visscher, P.M., Plomin, R., 2014b. DNA evidence for strong genetic stability and increasing heritability of intelligence from age 7 to 12. *Mol Psychiatry* 19, 380-384.
97. Tucker-Drob, E.M., Briley, D.A., Harden, K.P., 2013. Genetic and Environmental Influences on Cognition Across Development and Context. *Curr Dir Psychol Sci* 22, 349-355.
98. Turkheimer, E., Haley, A., Waldron, M., D'Onofrio, B., Gottesman, II, 2003. Socioeconomic status modifies heritability of IQ in young children. *Psychol Sci* 14, 623-628.
99. van Dongen, J., Bonder, M.J., Dekkers, K.F., Nivard, M.G., van Iterson, M., Willemsen, G., Beekman, M., van der Spek, A., van Meurs, J.B., Franke, L., 2018. DNA methylation signatures of educational attainment. *NPJ Sci Learn* 3, 7.
100. Varga, K., 2011. A transzgenerációs hatások az epigenetikai kutatások tükrében.
101. Voronin, I., Te Nijenhuis, J., Malykh, S.B., 2015. The correlation

- between g loadings and heritability in Russia. *J Biosoc Sci* 48, 833-843.
102. Woodley, M.A., 2009. Inbreeding depression and IQ in a study of 72 countries. *Intelligence* 37, 268-276.
103. Yang, J., Lee, S.H., Goddard, M.E., Visscher, P.M., 2011. GCTA: A Tool for Genome-wide Complex Trait Analysis. *Am J Hum Genetics* 88, 76-82.
104. Young, A.I., Frigge, M.L., 2018. Relatedness disequilibrium regression estimates heritability without environmental bias. *Nat Genet* 50, 1304-1310.

## Novel findings concerning the heritability of IQ

IQ is a psychological indicator with exceptional psychometric properties and substantial real-life predictive power. Behavior genetic results have long suggested that IQ is strongly heritable, that is, inter-individual IQ differences are mostly due to genetic differences, and that the effects of the environment shared by siblings, such as the family's place of residence or socioeconomic status, is minimal. Recently these observations were confirmed by quantitative genetic studies of unprecedented sample sizes, SNP heritability studies combining quantitative and molecular genetic approaches, and genome-wide association studies identifying specific genetic variants underlying IQ. Genome-wide association studies enable the creation of polygenic scores which correlate with actual cognitive ability at approximately  $r=0.3$ . The increasing understanding of the genetic basis of IQ, especially the use of polygenic scores validates previous quantitative genetic paradigms and clears the path for several applications in psychology, but it may also be the source of bioethical dilemmas.

**Keywords:** IQ, intelligence, heritability, genetics, GWAS, GCTA, genome-wide association study, genome-wide complex trait study, polygenic score