



Związek polimorfizmów genów transportera dopaminy i katechol-O-metylotransferazy z cechami osobowości mierzonymi „Inwentarzem Temperamentu i Charakteru” (TCI) oraz pięciowymiarowym inwentarzem NEO-FFI u zdrowych ochotników*

*The association between the dopamine transporter and COMT gene polymorphisms
and the personality traits measured by the Temperamental
and Character Inventory (TCI) and NEO-FFI in healthy volunteers*

JOLANTA KUCHARSKA-MAZUR¹, MICHAŁ PARUS¹, SZYMON SYREK¹,
ANETA RYŻEWSKA¹, JUSTYNA PEŁKA-WYSIECKA¹,
AGNIESZKA SAMOCHOWIEC², JERZY SAMOCHOWIEC¹

Z: 1. Katedry i Kliniki Psychiatrii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
2. Międzywydziałowego Studium Kształcenia Pedagogicznego Uniwersytetu Szczecińskiego

STRESZCZENIE. *Cel.* Badano związek pomiędzy polimorfizmami genów: transportera dopaminy (DAT) i COMT oraz cechami osobowości mierzonymi inwentarzami Temperamentu i Charakteru (TCI) oraz Inwentarzem NEO-FFI. *Metoda.* Przebadano 181 zdrowych ochotników (bez zaburzeń psychicznych osi I wg ICD-10), będących grupą reprezentatywną populacji miasta Szczecina pod względem płci, wykształcenia i wieku, rasy kaukaskiej, narodowości polskiej, w tym 114 kobiet (w wieku lat $34,0 \pm 12,4$) i 67 mężczyzn (w wieku $35,1 \pm 16,8$ lat). *Wyniki.* Uzyskano statystycznie znamienne różnice w wymiarach NEO-FFI: Ugodowość i Sumienność w zależności od genotypu DAT oraz w wymiarach Neurotyczność, Ekstrawersja i Ugodowość w zależności od genotypu COMT. Osoby z allelem A9 genu DAT (mężczyźni i wszyscy badani) mieli znamienne niższe wartości Ugodowości (odpowiednio $p < 0,05$ i $p \leq 0,015$), a mężczyźni z allelem A9 także znamienne niższe wartości Sumienności ($p < 0,05$). Osoby z allelem G – kodującym aktywniejszą formę enzymu (mężczyźni i wszyscy badani) mieli statystycznie wyższe wartości Neurotyczności (odpowiednio $p = 0,001$, $p < 0,05$), a niższe Ekstrawersji (w obu grupach $p \leq 0,015$). Ponadto mężczyźni z allelem G wykazali się znamienne niższą Ugodowością ($p < 0,05$). W TCI osoby z allelem A9 DAT wykazywały statystycznie znamienne wyższy wynik w skali NS (Poszukiwanie nowości: $p < 0,05$) oraz podskali NS4 (Nieuporządkowanie: $p < 0,05$). Osoby z allelem G polimorfizmu genu COMT wykazywały wyższe wartości w podskali NS2 (Impulsywność: $p < 0,05$). *Wnioski.* Powyższe rezultaty nie potwierdzają hipotezy, że istnieje prosta zależność między pojedynczym polimorfizmem genu a cechami osobowości mierzonymi inwentarzami TCI i NEO-FFI.

SUMMARY. *Aim.* The association between the DAT1 and COMT gene polymorphisms and the temperament dimensions evaluated by the TCI and NEO-FFI inventories was studied. *Method.* 181 healthy volunteers (without psychiatric disorders according to axis I of ICD-10), including 114 females (age $34,0 \pm 12,4$) and 67 males (age $35,1 \pm 16,8$), were recruited to represent a cross-section of the Szczecin's population in terms of sex, age, education, Caucasian race and Polish nationality. *Results.* Statistically significant

* Badanie współfinansowane z grantu: KBN, 3PO5D14622.

differences were obtained using the NEO-FFI inventory, i.e. the DAT1 genotype dependent Agreeableness and Conscientiousness and the COMT genotype dependent Neuroticism, Extraversion and Agreeableness. Probandts carrying A9 allele of DAT1 gene polymorphism (males and the whole group) scored significantly lower in the Agreeableness scale ($p < 0,05$ and $p \leq 0,015$ respectively) while males carrying A9 allele of DAT1 gene polymorphism scored significantly lower in the Conscientiousness scale ($p < 0,05$). Probandts with G allele encoding the more active form of COMT, scored significantly higher in Neuroticism (males: $p = 0,001$; the whole group: $p < 0,05$) and lower in Extraversion ($p \leq 0,015$). Males carrying G allele scored significantly lower in Agreeableness ($p < 0,05$). Probandts carrying A9 allele of DAT1 gene polymorphism scored significantly higher in the TCI's Novelty seeking scale ($p < 0,05$) and the NS4 subscale ($p < 0,05$). Probandts carrying G allele of COMT gene polymorphism scored significantly higher in the NS2 subscale ($p < 0,05$). **Conclusions.** Our results do not support the hypothesis that there is a simple correlation between a single gene polymorphism and a personality trait measured by the TCI and NEO-FFI scales.

Słowa kluczowe: Inwentarz Temperamentu i Charakteru (TCI) / NEO-FFI / gen transportera dopaminy (DAT) / gen COMT / cechy osobowości

Key words: Temperamental and Character Inventory (TCI) / NEO-FFI / dopamine transporter gene (DAT1), COMT gene / personality traits

Osobowość jest wielowymiarową strukturą, powstającą pod wpływem interakcji genów i środowiska. Zgodnie z psychobiologicznym modelem rozwoju osobowości, cechy charakteru kształtują się w trakcie dojrzewania człowieka i podlegają modyfikacji pod wpływem otoczenia, cechy temperamentu natomiast są głównie determinowane czynnikami dziedzicznymi.

Osobowość próbuje się opisać przy pomocy różnych modeli, mających potencjalny związek z neuroprzebieżnością w ośrodkowym układzie nerwowym (o.u.n.). Zgodnie z teorią Cloningera na temperament składają się 4 wymiary. Poszukiwanie nowości (*Novelty Seeking*, NS) definiowane jako tendencja do poszukiwania nowych bodźców i wrażeń, związane jest z przebieżnością dopaminergiczną. Unikanie szkody (*Harm Avoidance*, HA) jest tendencją do wycofywania się w odpowiedzi na bodźce awersyjne i zachowaniem unikowym, związaną z przebieżnością serotonergiczną. Uzależnienie od nagrody (*Reward Dependence*, RD) opisywane jako tendencja do pozytywnej odpowiedzi na bodźce nagrodotwórcze, jest hipotetycznie związane z aktywnością noradrenergiczną [1]. Teoretyczne biologiczne podłoże Wytrwałości (*Persistence*, P) nie jest w pełni zdefiniowane, istnieją wszelako przesłanki

do wiązania tej cechy z aktywnością serotonergiczną [2]. Zgodnie z koncepcją Costy i McCrae osobowość obejmuje pięć wymiarów (cech): Neurotyczność, Ekstrawersja, Otwartość na doświadczenia, Ugodowość i Sumienność, a wykładniki anatomicofizjologiczne tych cech lokalizowane są m.in. w układzie limbicznym [3, 4].

Na podstawie badań genetyki populacyjnej wiemy, że cechy osobowości są w 30–60% determinowane przez czynniki genetyczne [5, 6, 7]. W badaniach asocjacyjnych nad osobowością rozważa się liczne geny kandydujące, w tym geny odpowiadające za neuroprzebieżność w ośrodkowym układzie nerwowym i metabolizm katecholamin, a zwłaszcza te, których polimorfizmy są funkcjonalne.

Katechol-O-metylotransferaza metabolizuje aminy biogenne (głównie noradrenalinę, adrenalinę i dopaminę). Gen kodujący COMT znajduje się na chromosomie 22q11.1-q11.2 [8]. Opiswane są różnice aktywności enzymu, wynikające z polimorfizmu genu kodującego COMT. Polega on na tranzykcji G→A w egzonie 4 genu COMT, której rezultatem jest substytucja waliny metioniną w pozycji 158 i 3–4 krotny spadek aktywności enzymu [9].

Warianty polimorfizmu genu COMT wpływają na cechy osobowości. Tsai i wsp. opisali

w populacji chińskiej asocjacje między polimorfizmem genu a wymiarami: poszukiwanie nowości i uzależnienie od nagrody, badanymi kwestionariuszem TPQ [10]. Zależność pomiędzy skłonnością do zachowań samobójczych i agresywnych a polimorfizmem COMT wykazali Rujescu i wsp. [11]. Związek tego polimorfizmu z neurotycznymi cechami osobowości zaobserwowali Eley i wsp. [12].

Enoch i wsp. stwierdzili u kobiet w populacji kaukaskiej i Indian amerykańskich związki między genotypem Met/Met i wyższymi wynikami w podskalach unikania przykrości: HA1 i HA2 [13]. Benjamin i wsp. opisali interakcję polimorfizmów genów: COMT, 5-HTT-LPR i DRD4 i ich wpływ na wyniki w skali poszukiwania nowości [14].

Transporter dopaminy odgrywa kluczową rolę w regulacji homeostazy tej aminy w o.u.n. Polimorfizm genu transportera dopaminy DAT1 (SLC6A3) polega na 3–13 powtórzeniach (najczęściej występują allele zawierające 9 lub 10 powtórzeń) 40 par zasad w regionie 3'-UTR chromosomu 5p15.3 [15]. Wyniki dotyczące wpływu tego polimorfizmu na ekspresję genu są niejednoznaczne: w badaniu Millera i wsp. [16] wykazano większą ekspresję allelu A9 niż A10, podczas gdy Heinz i wsp. stwierdzili większą dostępność białka DAT u osób z genotypem A10/A10 [17].

Związek między cechami osobowości (w szczególności: poszukiwaniem nowości) a układem dopaminergicznym opisywali Comings i wsp. oraz Ebstein i wsp. [18]. Zdaniem Laine'a i wsp. gęstość DAT w o.u.n. pozytywnie koreluje z wartościami poszukiwania nowości u osób uzależnionych od alkoholu [19]. Poszukiwania związku cech osobowości badanych kwestionariuszem NEO-FFI i przekąźnictwa dopaminergicznego dały niejednoznaczne wyniki [20, 21].

CEL

Celem niniejszej pracy było badanie związku cech osobowości ocenianych kwe-

stionariuszem NEO-FFI i TCI z polimorficznymi wariantami genów COMT i DAT1.

METODY BADANIA

Grupa badana

Przebadano 181 zdrowych ochotników, będących grupą reprezentatywną populacji miasta Szczecina pod względem płci, wykształcenia i wieku, wg Rocznika Statystycznego GUS z 2001 r. Grupa składała się z osób rasy kaukaskiej, narodowości polskiej, w tym 114 kobiet (w wieku lat $34,0 \pm 12,4$) i 67 mężczyzn (w wieku $35,1 \pm 16,8$ lat). Wykluczono z badania osoby z zaburzeniami psychicznymi z osi I wg ICD-10, używając do tego celu CIDI (*Composite International Diagnostic Interview*) [22]. Badania zostały przeprowadzone za zgodą Komisji Etyki Lekarskiej przy Pomorskiej Akademii Medycznej. Wszyscy uczestnicy otrzymali informację o celu i przebiegu badania oraz wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu.

Analiza DNA

Genomowy DNA uzyskiwano z krwi żyłnej pobranej na EDTA, przy użyciu metody wysalania [23]. Badano polimorfizmy: genu transportera dopaminy (DAT) 40 pz VNTR w 3'UTR oraz genu COMT (tranzykcja G→A) RFLP w egzonie 4, przy użyciu techniki PCR, w warunkach analogicznych do opisanych przez Sandera i wsp. oraz Danielsa i wsp. [24, 25].

Badania psychometryczne

Cechy osobowości badano przy użyciu inwentarzy: TCI i NEO-FFI.

NEO-FFI jest krótką wersją mierzącą podstawowe cechy osobowości wynikające z pięcioczynnikowego modelu zaproponowanego przez Costa i McCrae [26]. Test ten był walidowany w różnych populacjach. Osoba badana tym testem wyraża swoją opinię na temat podanych w nim stwierdzeń w zakresie od pełnej akceptacji do całkowitej negacji. Opis osobowości podawany jest

w 5 wymiarach: neurotyczność, ekstrawersja, ugodowość, otwartość, sumienność.

Inwentarz TCI w polskiej wersji złożony jest z 240 stwierdzeń [27], na które można odpowiedzieć tak lub nie. Opisuje osobowość w 7 wymiarach: poszukiwanie nowości, unikanie szkody, uzależnienie od nagrody, wytrwałość, samokierowanie, skłonność do współpracy, zdolność do autotranscendencji. Z wymienionych pierwsze cztery czynniki opisują temperament i pozostają w związku z neuroprzeżywalnością w o.u.n., pozostałe trzy opisują charakter [28].

Analiza statystyczna

Związek obu polimorfizmów z wymiarami osobowości obliczono przy użyciu analizy wariancji (ANOVA) wg programu SPSS [29]. Za znamienne uznano poziom istotności 5% dla testu dwustronnego. Autorzy obliczyli poprawkę Bonferroniego, która wynosiła 0,001. Jednakże, z uwagi na istnienie poważnych przesłanek teoretycznych do liczenia opisanych w niniejszej pracy asocjacji, zrezygnowano ze stosowania tej poprawki. Rozkład badanych genotypów pozostawał w zgodzie z prawem Hardy-Weinberga.

WYNIKI

Rozkład genotypów i alleli przedstawiono w tabl. 1. W tabl. 2 przedstawiono wartości średnie wymiarów osobowości (w stenach) testu NEO-FFI w zależności od genotypu. W tabl. 3 przedstawiono średnie wartości głównych skal temperamentu mierzonych TCI, a w tabl. 4 – średnie wyniki podskal temperamentu w zależności od genotypu. Obliczenia wykonano dla całej grupy i uwzględniając podział wg płci.

Uzyskano statystycznie znamienne różnice w wymiarach NEO-FFI: ugodowość i sumienność w zależności od genotypu DAT oraz w wymiarach: neurotyczność, ekstrawersja i ugodowość w zależności od genotypu COMT. Osoby z allelem A9 genu DAT (mężczyźni i wszyscy badani) mieli znamienne niższe wartości ugodowości, a mężczyźni z allelem A9 także znamienne niższe wartości sumienności. Osoby z allelem G (mężczyźni i wszyscy badani) mieli statystycznie wyższe wartości neurotyczności a niższe ekstrawersji, ponadto mężczyźni z allelem G wykazali się znamienne niższą ugodowością.

Tablica 1. Częstości genotypów i alleli polimorfizmu w badanej populacji

Gen DAT															
Cała grupa (n=181)*					Kobiety (n=114)					Mężczyźni (n=67)					
Genotyp			Allele		Genotyp			Allele		Genotyp			Allele		
10/10	10/9	9/9	10	9	10/10	10/9	9/9	10	9	10/10	10/9	9/9	10	9	
111	57	13	279	83	71	37	6	179	49	40	20	7	100	34	
0,61	0,32	0,07	0,77	0,23	0,62	0,33	0,05	0,79	0,21	0,6	0,3	0,1	0,75	0,25	
Gen COMT															
Cała grupa (n=181)*					Kobiety (n=114)					Mężczyźni (n=67)					
Genotyp			Allele		Genotyp			Allele		Genotyp			Allele		
Val/Val	Val/Met	Met/Met	Val	Met	Val/Val	Val/Met	Met/Met	Val	Met	Val/Val	Val/Met	Met/Met	Val	Met	
43	87	51	173	189	28	53	33	109	119	15	34	18	64	70	
0,24	0,48	0,28	0,48	0,52	0,25	0,46	0,29	0,48	0,52	0,22	0,51	0,27	0,48	0,52	

*HWE – prawo Hardy-Weinberga, $p=0,14$;

**HWE – prawo Hardy-Weinberga, $p=0,62$

Podano bezwzględną liczbę danych genotypów i alleli oraz ich częstość w badanej populacji

Tablica 2. Średnie wartości (+SD) wymiarów osobowości mierzonych skalą NEO-FFI u osób z różnymi genotypami DAT i COMT

Gen	Badani	Genotyp	n	Neurotyczność	Ekstrawersja	Otwartość	Ugodowość	Sumienność
DAT	Cała grupa	bez allelela A9	44	5,0±2,2	5,7±2,0	5,7±2,0	5,6±1,5	6,1±1,5
		z allelelem A9	25	5,7±2,4	5,5±2,0	5,4±2,1	4,7±1,5**	5,4±2,1
	Mężczyźni	bez allelela A9	28	5,1±2,3	5,8±1,9	5,4±1,5	5,6±1,4	6,2±1,5
		z allelelem A9	19	5,5±2,3	5,8±1,9	5,4±1,9	4,7±1,4*	5,2±2,0*
	Kobiety	bez allelela A9	16	4,8±2,0	5,6±2,2	6,2±2,6	5,6±1,7	5,9±1,6
		z allelelem A9	6	6,3±2,7	4,5±1,6	5,2±2,7	4,5±2,1	6,0±2,6
COMT	Cała grupa	bez allelela G	18	4,3±2,2	6,6±1,9	5,6±0,9	5,7±1,5	6,0±1,3
		nośnik G	51	5,6±2,2*	5,3±1,8**	5,6±2,3	5,2±1,6	5,8±1,9
	Mężczyźni	bez allelela G	13	3,5±1,8	7,0±2,0	5,3±0,8	6,1±1,3	6,0±1,2
		nośnik G	34	5,9±2,1***	5,3±1,6**	5,4±1,9	5,0±1,4*	5,7±1,9
	Kobiety	bez allelela G	5	6,4±1,8	5,6±1,7	6,2±0,8	4,6±1,5	6,0±1,6
		nośnik G	17	4,8±2,4	5,2±2,2	5,8±2,9	5,5±1,9	5,9±2,0

DAT – SCL6A3 transporter dopaminy 40 pz VNTR: bez allelela A9: 10/10, 10/11, 11/11; z allelelem A9: 9/9, 10/9, 11/9

COMT – katechol-O-metylotransferaza: RFLP: tranzycja G→A (Val→Met)

* p<0,05; ** p≤0,015; *** p=0,001

Tablica 3. Średnie wartości (+SD) czterech głównych skal temperamentu TCI u osób z różnymi genotypami DAT i COMT

Gen	Badani	Genotyp	n	NS	RD	P	HA
DAT	Cała grupa	bez allelela A9	111	19,2±4,7	14,8±3,5	4,3±1,8	14,9±6,2
		z allelelem A9	70	20,7±4,9*	14,6±3,5	3,9±1,7	14,8±6,5
	Mężczyźni	bez allelela A9	40	19,3±5,2	13,2±3,2	4,1±1,8	12,8±6,0
		z allelelem A9	27	21,2±5,2	14,0±3,8	3,9±1,7	13,2±6,7
	Kobiety	bez allelela A9	71	19,2±4,5	15,8±3,2	4,4±1,7	16,2±6,0
		z allelelem A9	43	20,4±4,8	15,1±3,4	3,9±1,7	15,9±6,2
COMT	Cała grupa	bez allelela G	51	18,8±4,5	15,0±3,2	4,2±1,7	14,5±6,1
		nośnik G	130	20,2±4,9	14,7±3,6	4,1±1,8	15,1±6,4
	Mężczyźni	bez allelela G	18	18,7±4,8	13,9±3,6	4,5±1,6	13,0±6,9
		nośnik G	49	20,6±5,3	13,3±3,4	3,9±1,8	12,9±6,1
	Kobiety	bez allelela G	33	18,9±4,4	15,6±2,9	4,1±1,7	15,3±5,6
		nośnik G	81	19,9±4,7	15,5±3,5	4,2±1,8	16,4±6,3

DAT – SCL6A3 transporter dopaminy 40 pz VNTR: bez allelela A9: 10/10, 10/11, 11/11; z allelelem A9: 9/9, 10/9, 11/9

COMT – katechol-O-metylotransferaza: RFLP: tranzycja G→A (Val→Met); NS – Novelty Seeking,

RD – Reward Dependence, P – Persistence, HA – Harm Avoidance

* p≤0,05

W TCI osoby z allelelem A9 DAT wykazywały statystycznie znamienne wyższe wartości w podskali NS (poszukiwanie nowości) oraz pod-

skali NS4 (nieuporządkowanie). Osoby z allelelem G wykazywały wyższe wartości w podskali NS2 (impulsywność).

Tablica 4. Średnie wartości (+SD) podskal temperamentu TCI u osób z różnymi genotypami DAT i COMT

Podskale TCI	Gen DAT					
	Mężczyźni		Kobiety		Cała grupa	
	genotyp bez A9 (n=40)	genotyp z A9 (n=27)	genotyp bez A9 (n=71)	genotyp z A9 (n=43)	genotyp bez A9 (n=111)	genotyp z A9 (n=70)
NS1	5,4±1,9	6,2±2,0	6,3±2,3	6,6±2,2	6,0±2,2	6,4±2,1
NS2	4,9±1,9	5,2±1,7	4,4±2,0	4,3±2,0	4,6±2,0	4,6±1,9
NS3	4,9±2,0	4,8±1,8	5,1±2,0	5,8±2,1	5,0±2,0	5,4±2,1
NS4	4,2±2,0	5,0±1,7	3,4±1,6	3,8±2,0	3,7±1,8	4,3±2,0*
RD1	6,2±2,3	6,2±2,4	7,4±2,0	7,1±1,9	6,9±2,2	6,8±2,2
RD3	4,3±1,5	4,7±1,5	4,9±1,7	4,7±1,8	4,7±1,6	4,7±1,7
RD4	2,7±1,0	3,0±1,5	3,5±1,4	3,3±1,4	3,2±1,3	3,2±1,4
HA1	3,8±2,4	3,8±2,6	4,6±2,1	4,3±2,2	4,3±2,2	4,1±2,4
HA2	3,2±2,0	2,8±1,7	4,3±2,0	4,1±1,8	3,9±2,1	3,6±1,9
HA3	2,8±1,9	3,2±1,8	3,9±1,9	4,1±1,8	3,5±2,0	3,7±1,9
HA4	3,0±1,9	3,4±2,1	3,4±2,1	3,6±2,2	3,3±2,0	3,5±2,2
Podskale TCI	Gen COMT					
	Mężczyźni		Kobiety		Cała grupa	
	genotyp bez allele G (n=18)	genotyp z allele G (n=49)	genotyp bez allele G (n=33)	genotyp z allele G (n=81)	genotyp bez allele G (n=51)	genotyp z allele G (n=130)
NS1	5,3±1,8	5,8±2,0	6,2±1,9	6,4±2,4	5,9±1,9	6,2±2,3
NS2	4,4±2,2	5,2±1,6	3,9±1,9	4,5±2,0	4,1±2,0	4,8±1,9*
NS3	5,0±1,6	4,8±2,0	5,4±1,6	5,4±2,2	5,2±1,6	5,2±2,2
NS4	3,9±1,4	4,7±2,0	3,5±1,9	3,6±1,7	3,7±1,7	4,0±1,9
RD1	6,7±2,5	6,0±2,3	7,1±1,9	7,3±2,0	7,0±2,1	6,8±2,2
RD3	4,4±1,7	4,5±1,4	5,0±1,8	4,7±1,7	4,8±1,8	4,6±1,6
RD4	2,9±1,1	2,8±1,3	3,5±1,5	3,4±1,4	3,3±1,4	3,2±1,4
HA1	3,8±2,7	3,8±2,4	3,9±2,0	4,7±2,2	3,9±2,3	4,3±2,3
HA2	3,1±1,6	3,0±2,0	4,2±1,9	4,2±2,0	3,8±1,9	3,7±2,0
HA3	2,9±1,8	2,9±1,9	3,8±1,7	4,0±2,0	3,5±1,8	3,6±2,0
HA4	3,2±2,4	3,2±1,8	3,3±2,1	3,5±2,2	3,2±2,2	3,4±2,0

NS – Novelty Seeking, RD – Reward Dependence, P – Persistence, HA – Harm Avoidance

* p ≤ 0,05

DYSKUSJA

Obserwowane częstości genotypów i alleli badanych polimorfizmów genów w polskiej populacji nie różniły się od opisywanych w piśmiennictwie dla rasy kaukaskiej [11, 24].

Uzyskane przez nas wyniki zdają się potwierdzać prawdopodobny udział czynników genetycznych wpływających na neurotransmisję w o.u.n. na kształtowanie się cech osobowości. Wg teorii Cloningera, na poszukiwanie nowości wpływają indywidualne

różnice w przeobrażeniu dopaminergicznym [1]. Wpływ czynników genetycznych na to przeobrażenie opisano na przykładzie polimorfizmu w egzonie III DRD4 (48 par zasad VNTR). Stwierdzono, że osoby z 2–5 VNTR posiadają receptory skuteczniej wiążące dopaminę niż receptory kodowane przez allele posiadające ponad 5 VNTR. Zakłada się, że osoby z allelami o większej ilości powtórzeń mają deficyt dopaminy i poszukują nowości, aby zwiększyć jej wydzielanie [30].

Uzyskane przez nas rezultaty także potwierdzają związek przeobrażenia dopaminergicznego z cechami osobowości. Potencjalnie funkcjonalny polimorfizm DAT, może zmieniać szybkość wychwytu zwrotnego dopaminy ze szczeliny synaptycznej modulując stężenie tego neuroprzeobraźnika, a badane przez nas osoby różniły się w wymiarach poszukiwania nowości (NS) i podskali NS4 (nieuporządkowanie) w zależności od genotypu DAT.

Funkcjonalny polimorfizm genu COMT powoduje powstawanie mniej aktywnej formy enzymu metabolizującego katecholaminy (a zwłaszcza dopaminę), zawierającej metioninę zamiast waliny (allel A zamiast allelu G). Szybkość rozkładu dopaminy wpływa na jej dostępność w o.u.n. W odróżnieniu od wyników Tsai i wsp. dotyczących populacji 120 młodych chińskich kobiet nie stwierdziliśmy asocjacji między polimorfizmem genu COMT a wymiarem poszukiwania nowości [10]. Uzyskaliśmy jedynie asocjację pomiędzy tym polimorfizmem a podskalą NS2 (impulsywność). Osoby o najniższej aktywności COMT (homozygoty met/met), czyli o najniższej szybkości metabolizmu dopaminy przez ten enzym, mają istotnie niższą wartość w podskali impulsywności. Oznacza to, zgodnie z teorią Cloningera, iż są refleksyjne, racjonalne, kontrolujące się, skoncentrowane. Przy rozważaniu wpływu dopaminy na cechy osobowości pamiętać należy, że rola metabolitów tej aminy w o.u.n. pozostaje niejasna.

Wśród nielicznych doniesień o biologicznym podłożu cech osobowości badanych inwentarzem NEO-FFI przeważają, często

sprzeczne, informacje o roli układu dopaminergicznego. Podobnie do uzyskanych przez nas wyników, Elay i wsp. stwierdzili, że mężczyźni z najniższą aktywnością COMT (homozygoty met/met) uzyskują niższe wyniki w wymiarze neurotyczności [12]. W odróżnieniu od naszych wyników nie zaobserwowano takiej prawidłowości w całej grupie 119 osób o skrajnie wysokiej lub niskiej wartości neurotyczności wyselekcjonowanej z grupy 2085 zdrowych ochotników.

Bookman i wsp. stwierdzili wpływ potencjalnie funkcjonalnego polimorfizmu –521 C/T w promotorze genu DRD4 na poziom ekstrawersji u kobiet i w całej badanej grupie 71 Afro-Amerykanów [20]. Z kolei Strobel i wsp. badając ww. polimorfizm u 115 zdrowych niemieckich ochotników nie stwierdzili asocjacji tego polimorfizmu z cechami mierzonymi NEO-FFI [21].

Ze względu na fakt, że Bookman i wsp. badali inne polimorfizmy układu dopaminergicznego, trudno nam wprost odnieść się do ich wyników [20]. Warto jednak zwrócić uwagę, że autorzy ci podobnie do nas zaobserwowali różnicę wpływu podłoża genetycznego na kształtowanie się cech osobowości w zależności od płci.

COMT metabolizuje również noradrenalinę i adrenalinę – w dostępnym piśmiennictwie nie znajdujemy doniesień o wpływie tych katecholamin na cechy osobowości mierzone NEO-FFI. Wiadomo natomiast, że uzależnienie od nagrody mierzone TCI ma potencjalny związek z przeobrażeniem noradrenergicznym [1], co wcześniej wykazaliśmy dla populacji osób uzależnionych od alkoholu [31]. W niniejszym badaniu takich zależności nie stwierdziliśmy.

Powyższe wyniki zdają się świadczyć o prawdziwości tezy, że cechy osobowości uwarunkowane są wielogenowo, a wpływ pojedynczego wariantu polimorficznego genu odpowiada za 1,5% zmienności danej cechy [2].

Najistotniejszym ograniczeniem powyższego badania jest liczebność badanej populacji. Kolejnym etapem badań, oprócz zwiększenia

liczebności grupy badanej, będzie także oceną interakcji genów z uwzględnieniem innych polimorfizmów [32].

PIŚMIENNICTWO

1. Cloniger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 975–90.
2. Comings DE, Gade-Andavolu R, Gonzalez N, Wu S, Muhleman D, Blake H, Mann MB, Dietz G, Saucier G, MacMurray JP. Multivariate analysis of 59 candidate genes in personality traits: the temperament and character inventory. *Clin Genet* 2000; 58: 375–85.
3. Hornowska E, Hauser J, Rybakowski F, Samochowiec J, Zakrzewska M, Czerski P. *Temperamentalne uwarunkowania zachowania*. Poznań: Wyd Nauk Bogucki; 2003.
4. Eysenck HJ. *Teoria osobowości w ujęciu cech*. W: Hampson SE, Colman AM, red. *Psychologia różnic indywidualnych*. Poznań: Wyd Zysk i S-ka; 2000: 63–86.
5. Bouchard T, Lykken D, McGue M, Segal N, Tellegen A. Sources of human psychological differences. The Minnesota study of twins reared apart. *Science* 1990; 250: 223–38.
6. Lander ES, Schork RJ. Genetic dissection of complex traits. *Science* 1994; 265: 2037–48.
7. Bouchard T Jr. Genes environment and personality. *Science* 1994; 264: 1700–1.
8. Bertocci B, Miggiano V, Da Prada M, Dembic Z, Lahm HW, Malherbe P. Human catechol-O-methyltransferase: Cloning an expression of membrane-associated form. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 1416–20.
9. Lachman HM, Papolos DF, Saito T, Yu YM, Szumlanski CL, Weinshilboum R. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics* 1996; 6: 243–50.
10. Tsai SJ, Hong CJ, Yu YW, Chen TJ. Association study of catechol-O-methyltransferase gene and dopamine D4 receptor gene polymorphisms and personality traits in healthy young Chinese females. *Neuropsychobiology* 2004; 50 (2): 153–6.
11. Rujescu D, Giegling I, Gietl A, Hartmann AM, Moller HJ. A functional single nucleotide polymorphism (V158M) in the COMT gene is associated with aggressive personality traits. *Biol Psychiatry* 2003; 54 (1): 34–9.
12. Eley TC, Tahir E, Angleitner A, Harriss K, McClay J, Plomin R, Riemann R, Spinath F, Craig I. Association analysis of MAOA and COMT with neuroticism assessed by peers. *Am J Med Genet* 2003; 120B (1): 90–6.
13. Enoch MA, Xu K, Ferro E, Harris CR, Goldman D. Genetic origins of anxiety in women: a role for a functional catechol-O-methyltransferase polymorphism. *Psychiatr Genet* 2003; 13 (1): 33–41.
14. Benjamin J, Osher Y, Kotler M, Gritsenko I, Nemanov L, Belmaker RH, Ebstein RP. Association between tridimensional personality questionnaire (TPQ) traits and three functional polymorphisms: dopamine receptor D4 (DRD4), serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) and catechol-O-methyltransferase (COMT). *Mol Psychiatry* 2000; 5 (1): 96–100.
15. Sano A, Kondoh K, Kakimoto Y, Kondo I. A 40-nucleotide repeat polymorphism in the human dopamine transporter gene. *Hum Genet* 1993; 91 (4): 405–6.
16. Miller GM, Madras BK. Polymorphisms in the 3'-untranslated region of human and monkey dopamine transporter genes affect reporter gene expression. *Mol Psychiatry* 2002; 7 (1): 44–55.
17. Heinz A, Goldman D, Jones DW, Palmour R, Hommer D, Gorey JG, Lee KS, Linnoila M, Weinberger DR. Genotype influences in vivo dopamine transporter availability in human striatum. *Neuropsychopharmacology* 2000; 22 (2): 133–9.
18. Ebstein RP, Zohar AH, Benjamin J, Belmaker RH. An update on molecular genetic studies of human personality traits. *Appl Bioinformatics* 2002; 1 (2): 57–68.
19. Laine TP, Ahonen A, Rasanen P, Tiihonen J. Dopamine transporter density and novelty seeking among alcoholics. *J Addict Dis* 2001; 20 (4): 91–6.
20. Bookman EB, Taylor RE, Adams-Campbell L, Kittles RA. DRD4 promoter SNPs and gender effects on Extraversion in African Americans. *Mol Psychiatry* 2002; 7 (7): 786–9.
21. Strobel A, Spinath FM, Angleitner A, Riemann R, Lesch KP. Lack of association between polymorphisms of the dopamine D4 receptor gene and personality. *Neuropsychobiology* 2003; 47 (1): 52–6.
22. World Health Organization. *International Classification of Diseases*. W: Clinical Descriptions

- and Diagnostic Guidelines. 10th rev. Geneva: WHO; 1992.
23. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucl Acids Res* 1988; 16: 1215.
 24. Sander T, Harms H, Podschus J, Finckh U, Nickel B, Rolfs A, Rommelspacher H, Schmidt LG. Allelic association of a dopamine transporter gene polymorphism in alcohol dependence with withdrawal seizures or delirium. *Biol Psychiatry* 1997; 41: 299–304.
 25. Daniels J, Williams N, Williams J, Jones L, Cardno A, Murphy K, Spurlock G, Riley B. Scambler a polymorphism determining high or low catechol-O-methyltransferase activity. *Am J Psychiatry* 1996; 153 (2): 268–70.
 26. McCrae RR, Costa PT. Personality in adulthood. New York: Guilford; 1990.
 27. Zakrzewska M, Samochowiec J, Rybakowski F, Pełka-Wysiecka J, Hauser J. Analiza rzetelności skali TCI (Validity of TCI Scale, first polish version). *Psychiatr Pol* 2001; 35: 455–65.
 28. Svrakic DM, Whitehead C, Przybeck TR, Cloninger CR. Differential diagnosis of personality disorders by the seven-factor model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 991–9.
 29. Statistical Package for Social Sciences version 9,0 SPSS for Windows. Asbach: RZK GMBH; 2001.
 30. Plomin R, DeFries JC, McClearn GE, McGuffin P. Genetyka zachowania. Warszawa: Wyd Nauk PWN; 2001: 278.
 31. Samochowiec J, Kucharska-Mazur J, Rybakowski F, Ostapowicz A, Horodnicki J, Rozpara M, Kamiński R, Skrzypińska A, Arentowicz G, Rommelspacher H, Schmidt LG. Norepinephrine transporter polymorphism and personality trait of reward dependence in male alcoholics. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35 (5): 195–6.
 32. Samochowiec J, Syrek S, Parus M, Ryzewska-Wodecka A, Samochowiec A, Horodnicki J, Zakrzewska M, Kucharska-Mazur J. Polymorphisms in the serotonin transporter and monoamine oxidase A genes and their relationship to personality traits measured by the Temperament and Character Inventory and NEO Five-Factor Inventory in healthy volunteers. *Neuropsychobiology* 2004; 50 (2): 174–81.

Adres: Dr Jolanta Kucharska-Mazur, Katedra i Klinika Psychiatrii Pomorskiej Akademii Medycznej, ul. Broniewskiego 26, 71-460 Szczecin