

Cechy osobowości w skalach TEMPS-A i O-LIFE a polimorfizm genów *BDNF*, *COMT* i transportera serotoniny w chorobie afektywnej dwubiegunowej

Personality traits measured with TEMPS-A and O-LIFE and polymorphism of *BDNF*, *COMT* and serotonin transporter genes in bipolar affective illness

Janusz Rybakowski¹, Monika Dmitrzak-Węglarz², Daria Dembińska-Krajewska¹, Joanna Hauser²

¹Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

²Zakład Genetyki w Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2013; 8, 3–4: 94–100

Adres do korespondencji:

prof. Janusz Rybakowski
Klinika Psychiatrii Dorosłych
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań
tel. +48 61 847 50 87, faks +48 61 848 03 92
e-mail: janusz.rybakowski@gmail.com

Streszczenie

Cel pracy: Ocena asocjacji między funkcjonalnymi polimorfizmami genu czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego (*brain-derived neurotrophic factor* – *BDNF*), genu katecholo-O-metylotransferazy (*catechol-O-methyltransferase* – *COMT*) i genu transportera serotoniny a wymiarami osobowości mierzonymi za pomocą skal *Temperament Scale of Memphis, Pisa, Paris and San Diego – Autoquestionnaire* (TEMPS-A) i *Oxford-Liverpool Inventory of Feelings and Experiences* (O-LIFE) u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową.

Materiał i metody: W badaniu wzięło udział 70 pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową (21 mężczyzn i 49 kobiet) w wieku 59 ± 12 lat, z Poradni Przyklinicznej Kliniki Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu. U wszystkich przeprowadzono badania z użyciem kwestionariusza TEMPS-A mierzącego temperamenty: depresyjny, hipertymiczny, cyklotymiczny, drażliwy i lękowy, oraz kwestionariusza O-LIFE, mierzącego takie wymiary schizotypii, jak niezwykle doznania, dezorganizacja poznawcza, introwersja i anhedonia oraz zachowania impulsywne i niezgodne z regułami. U pacjentów wykonano genotypowanie polimorfizmu Val66Met genu *BDNF*, polimorfizmu Val108Met genu *COMT* oraz polimorfizmu 5-HTTLPR s/l genu transportera serotoniny.

Wyniki: Pacjenci mający allel Met polimorfizmu Val66Met genu *BDNF* wykazywali istotnie większe nasilenie wymiaru drażliwości w skali TEMPS-A. U pacjentów z allelem Met polimorfizmu Val108Met genu *COMT* stwierdzono istotnie większe nasilenie wymiaru dezorganizacji poznawczej oraz introwersji i anhedonii w skali O-LIFE. Z kolei pacjenci posiadający genotyp s/s polimorfizmu 5-HTTLPR przejawiali większe nasilenie temperamentu cyklotymicznego na poziomie trendu statystycznego ($p = 0,06$).

Wnioski: Związek między polimorfizmem genu *BDNF* a cechą drażliwości w skali TEMPS-A nie był dotych-

Abstract

Aim of the study: This study assesses an association between functional polymorphisms of the brain-derived neurotrophic factor (*BDNF*) gene, catechol-O-methyltransferase (*COMT*) gene and serotonin transporter gene and personality dimensions measured by the Temperament Scale of Memphis, Pisa, Paris and San Diego – Autoquestionnaire (TEMPS-A) and the Oxford-Liverpool Inventory of Feelings and Experiences (O-LIFE) in patients with bipolar affective illness.

Material and methods: The study was performed on 70 patients with bipolar affective illness (21 men, 49 women) aged 59 ± 12 years, from the outpatient clinic, Department of Adult Psychiatry, Poznan University of Medical Sciences. The TEMPS-A was applied, measuring depressive, hyperthymic, cyclothymic, irritable and anxious temperament as well as the O-LIFE, measuring schizotypy dimensions: unusual experiences, cognitive disorganization, introversion and anhedonia and impulsive nonconformity. Genotyping of Val66Met polymorphism of the *BDNF* gene, Val108Met polymorphism of the *COMT* gene and 5-HTTLPR s/l polymorphism of the serotonin transporter gene was performed.

Results: Carriers of the Met allele of Val66Met *BDNF* gene polymorphism showed significantly higher irritability dimension on TEMPS-A. Among carriers of the Met allele of Val108Met *COMT* gene polymorphism, significantly higher cognitive disorganization and introvertive anhedonia on O-LIFE were observed. Finally, patients with s/s genotype of 5-HTTLPR polymorphism had a higher cyclothymia dimension at the level of a statistical trend ($p = 0.06$).

Conclusions: The association between *BDNF* gene polymorphism and irritability in the TEMPS-A has not been previously reported. A connection between the *COMT* gene and features of schizotypy as well as

czas opisywany. Wyniki dotyczące związku genu *COMT* z cechami schizotypii i genu transportera serotoniny z cyklotymią omawiane są w kontekście rezultatów uzyskanych przez innych badaczy.

Słowa kluczowe: choroba dwubiegunowa, TEMPS-A, O-LIFE, *BDNF*, *COMT*, 5-HTT.

Wstęp

Uwarunkowania genetyczno-molekularne cech osobowości stanowią przedmiot licznych badań przeprowadzonych w ostatnich latach. W badaniach tych zwykle ocenia się związek między polimorfizmem określonych genów a wymiarami osobowości mierzonymi za pomocą określonych skal psychometrycznych. Często badanymi genami są gen czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego (*brain-derived neurotrophic factor* – *BDNF*), gen katecholo-O-metylotransferazy (*catechol-O-methyltransferase* – *COMT*) oraz gen transportera serotoniny.

Skala TEMPS-A (*Temperament Scale of Memphis, Pisa, Paris and San Diego – Autoquestionnaire*), wprowadzona przez Akiskala i wsp. (2005), ocenia wymiary pięciu temperamentów afektywnych, takich jak temperament depresyjny, hipertymiczny, cyklotymiczny, drażliwy i lękowy. Skala została przetłumaczona na 32 języki i jest szeroko stosowana w badaniach epidemiologicznych i klinicznych obejmujących zarówno pacjentów psychiatrycznych, jak i populację osób zdrowych. W Polsce skala TEMPS-A została zweryfikowana w grupie 521 zdrowych osób – studentów uczelni poznańskich i bydgoskich. Wartości współczynnika rzetelności (α Cronbacha) w odniesieniu do poszczególnych rodzajów temperamentu były wysokie i wynosiły 0,69–0,83 (Borkowska i wsp. 2010). Badania z zastosowaniem tej skali przeprowadzone w ośrodku poznańskim wykazały, że skuteczność profilaktyczna litu koreluje pozytywnie z nasileniem cech temperamentu hipertymicznego, a negatywnie z nasileniem temperamentu cyklotymicznego, depresyjnego i lękowego (Rybakowski i wsp. 2013).

Schizotypia jest zaburzeniem z kręgu spektrum schizofrenii charakteryzującym się m.in. tendencją do ekscentrycznych zachowań, myśleniem magicznym i niezwykłymi doznaniem. Pacjenci z chorobą afektywną dwubiegunową (ChAD) uzyskują na skalach mierzących wymiary schizotypii wyniki istotnie wyższe w porównaniu z osobami zdrowymi, choć niższe od chorych na schizofrenię (Heron i wsp. 2003). Wśród skal do pomiaru schizotypii znaczną

popularność zyskała sobie ostatnio skala *Oxford-Liverpool Inventory of Feelings and Experiences* (O-LIFE), która mierzy takie wymiary, jak niezwykle doznania, dezorganizacja poznawcza, introwersja i anhedonia oraz zachowania impulsywne i niezgodne z regułami (Mason i wsp. 2005). Badania przeprowadzone w ośrodku poznańskim z wykorzystaniem tej skali u osób z ChAD wykazały istotnie wyższe wartości schizotypii u tych pacjentów w porównaniu ze zdrowymi osobami z grupy kontrolnej oraz związek cech schizotypii z kreatywnością (Rybakowski i Klonowska 2011). Badania u pacjentów z ChAD przyjmujących lit w celach profilaktycznych wykazały, że wymiar dezorganizacji poznawczej w skali LIFE-O jest czynnikiem negatywnym związanym ze skutecznością długotrwałego stosowania litu (Demińska-Krajewska i wsp. 2012).

Key words: bipolar disorder, TEMPS-A, O-LIFE, *BDNF*, *COMT*, 5-HTT.

Celem niniejszej pracy była ocena asocjacji między funkcjonalnymi polimorfizmami genów *BDNF*, *COMT* oraz transportera serotoniny a wymiarami osobowości mierzonymi w skalach TEMPS-A i O-LIFE u osób z ChAD.

Materiał i metody

Badane osoby

W badaniu wzięło udział 70 pacjentów z ChAD (21 mężczyzn i 49 kobiet) w wieku 59 ± 12 lat, rekrutujących się spośród pacjentów Poradni Przyklinicznej Kliniki Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu. U wszystkich osób badanie kwestionariuszowe za pomocą skal TEMPS-A i O-LIFE wykonano w okresie remisji objawów chorobowych.

Badanie uzyskało akceptację Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.

Ocena psychometryczna

Skala TEMPS-A

W badaniu zastosowano wersję kwestionariusza TEMPS-A zawierającą 110 pytań, z odpowiedziami „tak” lub „nie”. Ocenia ona następujące wymiary temperamentalne: depresyjny (pytania 1–21), cyklotymiczny (pytania

22–42), hipertymiczny (pytania 43–63), drażliwy (pytania 64–84) i lękowy (pytania 85–110). Wartość każdego wymiaru obliczano, dzieląc uzyskany wynik dla wszystkich pytań danego wymiaru przez liczbę pytań.

Kwestionariusz O-LIFE

Stosowana w niniejszej pracy wersja kwestionariusza O-LIFE składa się z 43 pytań dotyczących wymiarów schizotypii występujących w czterech kategoriach, takich jak: niezwykle doznania (12 pozycji), dezorganizacja poznawcza (11 pozycji), introwersja i anhedonia (10 pozycji), zachowania impulsywne i niezgodne z regułami (10 pozycji). Kategoria „niezwykle doznania” zawiera pytania dotyczące aberracji percepcyjnych, myślenia magicznego, omamów, objawów fenomenologicznie powiązanych z objawami wytwórczymi występującymi w schizofrenii, które w tym wypadku stanowią pozytywny wymiar schizotypii. „Dezorganizacja poznawcza” wskazuje na upośledzenie koncentracji i uwagi, procesu podejmowania decyzji i lęku występującego w sytuacjach społecznych. Skala „introwersja i anhedonia” związana jest z brakiem możliwości osiągania przyjemności w sytuacjach społecznych oraz czerpania jej ze źródeł fizycznych, co jest powiązane z negatywnymi objawami schizofrenii i stanowi negatywny wymiar schizotypii. Część „zachowania impulsywne i niezgodne z regułami” opisuje impulsywne, antysocjalne i ekscentryczne formy zachowania.

Genotypowanie

Gen BDNF, polimorfizm Val66Met (198G/A)

Badany polimorfizm genu *BDNF* znajduje się w pozycji 198 sekwencji kodującej. Jest to polimorfizm typu SNP polegający na substytucji adeniny guaniną (A/G), co na poziomie białka powoduje zamianę aminokwasu waliny (Val) na metioninę (Met).

Genotypowanie wykonano metodą opisaną w pracy Neves-Pereiry i wsp. (2002). Uzyskany produkt PCR o wielkości 197 pz poddano analizie restrykcyjnej enzymem Eco72I. Produkty rozdzielano w 2,5-procentowym żelu agarozowym. Na podstawie wielkości fragmentów DNA po rozdziale elektroforetycznym określono genotypy. Allel Val (G) identyfikowano na podstawie obecności prążków DNA o wielkości 124 i 73 pz; allel Met (A) charakteryzował się obecnością produktu PCR nieulegającemu trawieniu restrykcyjnemu.

Gen COMT, polimorfizm Val108Met

Badany polimorfizm pojedynczego nukleotydu w eksonie 4 genu *COMT* to transycja G/A w kodonie 108 (158) S-COMT (MB-COMT). W efekcie substytucji G322(472)A w tym kodonie zanika miejsce restrykcyjne dla enzymu Hsp92II. Polimorfizm Val108(158)Met genu *COMT* analizowano metodą PCR-RFLP. Amplifikację polimorficznego fragmentu eksonu 4 genu *COMT* wykonano przy użyciu starterów opisanych przez Li i wsp. (1997). Reakcję PCR przeprowadzono w mieszaninie reakcyjnej o objętości 25 μ l, która zawierała: 250 ng genomowego DNA, 0,5 μ M starterów, 200 μ M dNTP, 1,5 mM MgCl₂, 10 mM Tris-HCl, 50 mM KCl, 0,08% NP40, 0,5 U polimerazy Taq. Zastosowano następujący profil termiczny reakcji PCR: wstępna denaturacja – 3 min w 95°C; kolejnych 35 cykli obejmowało: denaturację – 30 s w 94 °C; hybrydyzację starterów: 30 s w 55 °C; elongacja: 30 s w 72 °C; końcową elongację: 5 min w 72°C. Uzyskany produkt PCR o długości 217 pz poddano przez noc analizie restrykcyjnej w temp. 37°C, użyto 8 μ l produktu PCR, w całkowitej objętości mieszaniny restrykcyjnej wynoszącej 12 μ l, przy użyciu 1,75 U enzymu Hsp92II. Produkt PCR poddany analizie restrykcyjnej rozdzielono w 3,25-procentowym żelu agarozowym z bromkiem etydy w stężeniu docelowym 0,25 μ g/ml żelu. Na podstawie wyników rozdziału elektroforetycznego określono genotypy. W przypadku allele Met stwierdzano fragmenty DNA o wielkości 96 i 40 pz, a dla allele Val fragment DNA o wielkości 136 pz; dodatkowo obecny był fragment o wielkości 81 pz – pochodzący z niepolimorficznego miejsca restrykcyjnego w badanym odcinku DNA.

Gen transportera serotoniny: polimorfizm 5-HTTLPR s/l

Badany polimorfizm 5-HTTLPR charakteryzuje się insercją/delecją 44 par zasad w promotorowym regionie genu, zawierającym powtórzone motywy o wielkości 6–8 par zasad. Analizy dokonano metodą PCR-VNTR. Amplifikacji metodą PCR poddano 5'UTR genu przy użyciu starterów opisanych przez Stoltenberga i wsp. (2002). Reakcję PCR przeprowadzono w mieszaninie reakcyjnej o objętości 25 μ l, która zawierała: 250 ng genomowego DNA, 0,5 μ M starterów, 150 μ M dATP, 150 μ M dCTP, 150 μ M dTTP, 75 μ M dGTP, 75 μ M 7'-deaza-dGTP, 1,5 mM MgCl₂, 75 mM Tris-HCl, 20 mM (NH₄)₂SO₄, 0,01 Tween 20,

7,5% DMSO, 0,5 U polimerazy Taq. Zastosowano następujący profil termiczny reakcji PCR: wstępna denaturacja – 2,5 min w 95°C; pierwszych 8 cykli obejmowało: denaturację – 30 s w 94°C, hybrydyzację starterów – 30 s w 65°C, elongację – 45 s w 72°C; kolejnych 31 cykli obejmowało: denaturację – 30 s w 94°C, hybrydyzację starterów – 30 s w 61°C, elongację – 45 s w 72°C, końcową elongację – 7 min w 72°C. Produkt reakcji PCR w ilości 5 µl rozdzielono w 2,5-procentowym żelu agarozowym z bromkiem etydyny w stężeniu docelowym 0,25 µg/ml żelu. Na podstawie wyników rozdziału elektroforetycznego w obecności markerów mas DNA określono genotypy. Uzyskano produkty PCR o wielkości 406 par zasad (allel *short*) lub 450 par zasad (allel *long*).

Wyniki

Rozkład genotypów polimorfizmu Val66Met genu *BDNF* nie wykazywał odchylenia od równowagi Hardy'ego-Weinberga ($p = 0,628$). Związek między wymiarami temperamentów w skali TEMPS-A i wymiarami schizotypii w skali O-LIFE a genotypami polimorfizmu Val66Met genu *BDNF* przedstawiono w tabeli 1.

Osoby z allelem Met (genotypy Val/Met i Met/Met) badanego polimorfizmu miały istotnie wyższe nasilenie wymiaru drażliwości w porównaniu z homozygotami Val/Val.

Rozkład genotypów polimorfizmu Val108Met genu *COMT* nie był zgodny z równowagą Hardy'ego-Weinberga ($p = 0,030$). Związek między wymiarami temperamentów w skali TEMPS-A i wymiarami schizotypii w skali O-LIFE a genotypami polimorfizmu Val108Met genu *COMT* przedstawiono w tabeli 2.

Osoby z allelem Met (genotypy Val/Met i Met/Met) tego polimorfizmu miały istotnie większe nasilenie wymiaru dezorganizacji poznawczej oraz introwersji i anhedonii w skali O-LIFE.

Związek między wymiarami temperamentów w skali TEMPS-A i wymiarami schizotypii w skali O-LIFE a genotypami polimorfizmu 5-HTTLPR s/l genu transportera serotoniny przedstawiono w tabeli 3.

Osoby z genotypem s/s tego polimorfizmu miały większe nasilenie wymiaru cyklotymii w skali TEMPS-A, różnica względem osób z pozostałymi genotypami (s/l i l/l) osiągnęła poziom trendu statystycznego ($p = 0,06$).

Omówienie

Uzyskane w niniejszej pracy wyniki wskazujące na możliwość asocjacji polimorfizmów badanych genów z cechami osobowości u osób z ChAD mierzonymi w skalach TEMPS-A i O-LIFE zostaną omówione w kontekście dotychczasowych badań w tym zakresie.

Polimorfizm Val66Met genu *BDNF* należy do najczęściej badanych w chorobie afektywnej dwubiegunowej zarówno w kontekście patogenetycznym, jak i terapeutycznym. W wielu pracach stwierdzono, że homozygotyczność w odniesieniu do allela Val wiąże się z predyspozycją do wystąpienia ChAD (Sears i wsp. 2011). W badaniach autorów wykazano, że pacjenci z ChAD posiadający genotyp Val/Val wykazują większą sprawność funkcji poznawczych w porównaniu z pozostałymi (Rybakowski i wsp. 2006), a w ostatniej pracy Soeiro-de-Souzy i wsp. (2012) stwierdzili u takich pacjentów skłonność do większej kreatywności. W ośrodku poznańskim po raz pierwszy wykazano związek polimorfizmu

Tabela 1. Wymiary temperamentów w skali TEMPS-A i wymiary schizotypii w skali O-LIFE a genotypy polimorfizmu Val66Met genu *BDNF* (wartości podano jako średnie ± SD)

	Genotyp		Istotność różnicy (test t)
	Val/Val, N = 39	Val/Met + Met/Met, N = 31	
TEMPS-A: t. depresyjny	0,46 ± 0,22	0,52 ± 0,22	NS
TEMPS-A: t. hipertymiczny	0,42 ± 0,25	0,50 ± 0,31	NS
TEMPS-A: t. cyklotymiczny	0,37 ± 0,27	0,41 ± 0,23	NS
TEMPS-A: t. drażliwy	0,21 ± 0,18	0,31 ± 0,22	$p = 0,040$
TEMPS-A: t. lękowy	0,44 ± 0,28	0,50 ± 0,29	NS
O-LIFE: niezwykle doznania	0,17 ± 0,19	0,24 ± 0,23	NS
O-LIFE: dezorganizacja poznawcza	0,40 ± 0,23	0,42 ± 0,31	NS
O-LIFE: introwersja i anhedonia	0,37 ± 0,20	0,41 ± 0,19	NS
O-LIFE: zachowania impulsywne i niezgodne z regułami	0,20 ± 0,11	0,23 ± 0,24	NS

NS – różnica nieistotna statystycznie

Tabela 2. Wymiary temperamentów w skali TEMPS-A i wymiary schizotypii w skali O-LIFE a genotypy polimorfizmu Val108Met genu *COMT* (wartości podano jako średnie \pm SD)

	Genotyp		Istotność różnicy (test <i>t</i>)
	Val/Val, N = 26	Val/Met + Met/Met, N = 44	
TEMPS-A: t. depresyjny	0,47 \pm 0,18	0,51 \pm 0,23	NS
TEMPS-A: t. hipertymiczny	0,42 \pm 0,22	0,47 \pm 0,27	NS
TEMPS-A: t. cyklotymiczny	0,37 \pm 0,22	0,40 \pm 0,27	NS
TEMPS-A: t. drażliwy	0,21 \pm 0,18	0,27 \pm 0,20	NS
TEMPS-A: t. lękowy	0,40 \pm 0,21	0,50 \pm 0,29	NS
O-LIFE: niezwykle doznania	0,13 \pm 0,14	0,21 \pm 0,22	NS
O-LIFE: dezorganizacja poznawcza	0,27 \pm 0,21	0,43 \pm 0,26	<i>p</i> = 0,010
O-LIFE: introwersja i anhedonia	0,31 \pm 0,17	0,42 \pm 0,17	<i>p</i> = 0,016
O-LIFE: zachowania impulsywne i niezgodne z regułami	0,17 \pm 0,10	0,21 \pm 0,17	NS

NS – różnica nieistotna statystycznie

Tabela 3. Wymiary temperamentów w skali TEMPS-A i wymiary schizotypii w skali O-LIFE a genotypy polimorfizmu 5-HTTLPR s/l genu transportera serotoniny (wartości podano jako średnie \pm SD)

	Genotyp		Istotność różnicy (test <i>t</i>)
	s/s, N = 10	s/l + l/l, N = 60	
TEMPS-A: t. depresyjny	0,50 \pm 0,25	0,49 \pm 0,21	NS
TEMPS-A: t. hipertymiczny	0,48 \pm 0,29	0,47 \pm 0,27	NS
TEMPS-A: t. cyklotymiczny	0,54 \pm 0,28	0,38 \pm 0,21	<i>p</i> = 0,06
TEMPS-A: t. drażliwy	0,23 \pm 0,14	0,28 \pm 0,23	NS
TEMPS-A: t. lękowy	0,37 \pm 0,32	0,49 \pm 0,26	NS
O-LIFE: niezwykle doznania	0,19 \pm 0,24	0,19 \pm 0,20	NS
O-LIFE: dezorganizacja poznawcza	0,39 \pm 0,26	0,43 \pm 0,27	NS
O-LIFE: introwersja i anhedonia	0,40 \pm 0,19	0,38 \pm 0,18	NS
O-LIFE: zachowania impulsywne i niezgodne z regułami	0,22 \pm 0,17	0,22 \pm 0,18	NS

NS – różnica nieistotna statystycznie

Val66Met genu *BDNF* ze skutecznością profilaktycznego stosowania litu, przy czym skuteczność ta była większa u osób z allelem Met (Rybakowski i wsp. 2005; Dmitrzak-Węglarz i wsp. 2008). Savitz i wsp. (2008), stosując skalę TEMPS-A w dużej grupie (*n* = 241) osób z ChAD, wykazali związek między allelem Met tego polimorfizmu a temperamentem hipertymicznym. Jednak badacze japońscy (Tsutsumi i wsp. 2011) na podstawie badań w 44-osobowej grupie osób zdrowych nie stwierdzili związku temperamentów TEMPS-A z polimorfizmem genu *BDNF*. W niniejszym badaniu po raz pierwszy wskazano na możliwość związku między allelem Met tego polimorfizmu a wymiarem temperamentu drażliwego. W badaniu tym osoby z allelem Met osiągały również wyższe wskaźniki w zakresie temperamentu hipertymicznego, ale różnica w porównaniu z pozostałymi nie osiągnęła istotności statystycznej.

W licznych badaniach polimorfizmu 5-HTTLPR s/l genu transportera serotoniny prowadzonych od niemal 20 lat stwierdza się związek allele s i genotypu s/s z cechami zwiększonej reaktywności emocjonalnej (Benjamin i wsp. 1998; Samochowiec i wsp. 2001; Kuepper i wsp. 2012; Gyurak i wsp. 2013). Kilka lat temu badacze węgierscy (Gonda i wsp. 2006), badając ten polimorfizm w kontekście wymiarów temperamentalnych w skali TEMPS-A u 139 kobiet, wykazali związek allele s z temperamentem cyklotymicznym, a także, w mniejszym stopniu, z temperamentem depresyjnym, drażliwym i lękowym. Zaproponowali oni następnie fenotyp osobowościowy oparty na polimorfizmie 5-HTTLPR charakteryzujący się pesymizmem, nadwrażliwością, zmiennością nastroju oraz skłonnością do niepokoju i lęku (Gonda i wsp. 2009). Zależności między tym polimorfizmem a wymiarami skali TEMPS-A

nie potwierdzili jednak ostatnio badacze norwescy (Landaas i wsp. 2011) w dużej grupie 691 zdrowych osób (404 kobiety, 287 mężczyzn). Wyniki obecnego badania po raz pierwszy wskazują na możliwy związek między genotypem s/s tego polimorfizmu z temperamentem cyklotymicznym w pacjentów z ChAD.

Badania nad związkiem cech schizotypii (w tym również mierzonej za pomocą skali O-LIFE) z polimorfizmem Val108Met genu *COMT* mają kilkunastoletnią historię, a wyniki tych badań są zróżnicowane. Avramopoulos i wsp. (2002) w grupie 379 osób zdrowych wykazali związek cech schizotypii z allelem Val o wyższej aktywności metabolicznej. Podobne wyniki uzyskali Schürhoff i wsp. (2007) w grupie osób zdrowych oraz krewnych chorych na schizofrenię i ChAD, a ostatnio Grant i wsp. (2013) w dużej grupie osób zdrowych ($n = 1228$), przy zastosowaniu skali O-LIFE. Z kolei Ma i wsp. (2007) w populacji chińskiej odnotowali związek cech schizotypii z allelem Met.

Ponieważ *COMT* jest enzymem związanym z rozkładem dopaminy, osoby posiadające allel Met o mniejszej aktywności metabolicznej winny się cechować większą aktywnością układu dopaminergicznego. Potwierdzać by to mogły ostatnie wyniki badań osób z ChAD, w których wykazano, że pacjenci z allelem Met wykazują wyższe wartości cechy poszukiwania nowości, uważanej za związaną z układem dopaminergicznym (Dávila i wsp. 2013). Wyniki niniejszej pracy również mogą wskazywać, że cechy schizotypii u pacjentów z ChAD mogą się wiązać z większą aktywnością układu dopaminergicznego.

Ograniczeniem interpretacji wyników opisanego badania jest stosunkowo niewielka liczba badanych pacjentów, dlatego należy je traktować jako pilotażowe. Drugim ograniczeniem może być fakt, że rozkład genotypów polimorfizmu Val108Met genu *COMT* nie był zgodny z równowagą Hardy'ego-Weinberga. Wielu badaczy zwraca jednak uwagę, że wartość tej równowagi nie powinna być decydująca w analizie wyników pochodzących z bardzo wyselekcjonowanej populacji, za jaką można uważać pacjentów poradni przyklinicznej (Zou i Donner 2006). Dyskusyjne jest również, czy w przedstawianej analizie obejmującej 9 cech osobowości należało zastosować tzw. korektę Bonferroniego, po której niektóre istotności statystyczne mogły się nie utrzymać.

Uwzględniając powyższe ograniczenia, wyniki obecnej pracy mogą stanowić istotny przyczynek do określenia genetycznej determinacji

cech osobowościowych mierzonych skalami TEMPS-A i O-LIFE u pacjentów z ChAD.

Piśmiennictwo

1. Akiskal HS, Akiskal KK, Haykal RF, et al. TEMPS-A: progress towards validation of a self-rated clinical version of the Temperament Evaluation of the Memphis, Pisa, Paris, and San Diego Autoquestionnaire. *J Affect Disord* 2005; 85: 3-16.
2. Avramopoulos D, Stefanis NC, Hantoumi I, et al. Higher scores of self reported schizotypy in healthy young males carrying the *COMT* high activity allele. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 706-711.
3. Benjamin J, Ebstein RP, Lesch KP. Genes for personality traits: implications for psychopathology. *Int J Neuropsychopharmacol* 1998; 1: 153-168.
4. Borkowska A, Rybakowski JK, Drozd W, et al. Polish validation of the TEMPS-A: the profile of affective temperaments in a college student population. *J Affect Disord* 2010; 123: 36-41.
5. Dávila W, Basterreche N, Arrue A, et al. The influence of the Val158Met catechol-O-methyltransferase polymorphism on the personality traits of bipolar patients. *PLoS One* 2013; 8: e62900.
6. Dembińska-Krajewska D, Kliwicki S, Chtopocka-Woźniak M, Rybakowski J. Skuteczność profilaktycznego stosowania litu w chorobie afektywnej dwubiegunowej a cechy schizotypii. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2012; 28: 153-158.
7. Dmitrzak-Weglarz M, Rybakowski JK, Suwalska A, et al. Association studies of the *BDNF* and the *NTRK2* gene polymorphisms with prophylactic lithium response in bipolar patients. *Pharmacogenomics* 2008; 9: 1595-1603.
8. Gonda X, Rihmer Z, Zsombok T, et al. The 5-HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter gene is associated with affective temperaments as measured by TEMPS-A. *J Affect Disord* 2006; 91: 125-131.
9. Gonda X, Fountoulakis KN, Rihmer Z, et al. Towards a genetically validated new affective temperament scale: a delineation of the temperament phenotype of 5-HTTLPR using the TEMPS-A. *J Affect Disord* 2009; 112: 19-29.
10. Grant P, Kuepper Y, Mueller EA, et al. Dopaminergic foundations of schizotypy as measured by the German version of the Oxford-Liverpool Inventory of Feelings and Experiences (O-LIFE)-a suitable endophenotype of schizophrenia. *Front Hum Neurosci* 2013; 7: 1.
11. Gyurak A, Haase CM, Sze J, et al. The effect of the serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) on empathic and self-conscious emotional reactivity. *Emotion* 2013; 13: 25-36.
12. Heron J, Jones I, Williams J, et al. Self-reported schizotypy and bipolar disorder: demonstration of a lack of specificity of the Kings Schizotypy Questionnaire. *Schizophr Res* 2003; 65: 153-158.
13. Kuepper Y, Wielpuetz C, Alexander N, et al. 5-HTTLPR S-allele: a genetic plasticity factor regarding the effects of life events on personality? *Genes Brain Behav* 2012; 11: 643-650.
14. Landaas ET, Johansson S, Halmøy A, et al. No association between the serotonin transporter gene polymorphism 5-HTTLPR and cyclothymic temperament as measured by TEMPS-A. *J Affect Disord* 2011; 129: 308-312.
15. Li T, Vallada H, Curtis D, et al. Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism: frequency analysis in Han Chinese subjects and allelic association of the low activity allele-

- le with bipolar affective disorder. *Pharmacogenetics* 1997; 7: 349-353.
16. Ma X, Sun J, Yao J, et al. A quantitative association study between schizotypal traits and COMT, PRODH and BDNF genes in a healthy Chinese population. *Psychiatr Res* 2007; 153: 7-15.
 17. Mason O, Claridge G. The Oxford-Liverpool Inventory of Feelings and Experiences (O-LIFE): Further description and extended norms. *Schizophr Res* 2006; 82: 203-211.
 18. Neves-Pereira M, Mundo E, Muglia P i wsp. The brain-derived neurotrophic factor gene confers susceptibility to bipolar disorder: evidence from a family-based association study. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 651-655.
 19. Rybakowski JK, Suwalska A, Skibinska M, et al. Prophylactic lithium response and polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene. *Pharmacopsychiatry* 2005; 38: 166-170.
 20. Rybakowski JK, Borkowska A, Skibinska M, Hauser J. Illness-specific association of val66met BDNF polymorphism with performance on Wisconsin Card Sorting Test in bipolar mood disorder. *Mol Psychiatry* 2006; 11: 122-124.
 21. Rybakowski JK, Klonowska P. Bipolar mood disorder, creativity and schizotypy: an experimental study. *Psychopathology* 2011; 44: 296-302.
 22. Rybakowski JK, Dembinska D, Kliwicki S, et al. TEMPS-A and long-term lithium response: positive correlation with hyperthymic temperament. *J Affect Disord* 2013; 145: 187-189.
 23. Samochowiec J, Rybakowski F, Czerski P, et al. Polymorphisms in the dopamine, serotonin, and norepinephrine transporter genes and their relationship to temperamental dimensions measured by the Temperament and Character Inventory in healthy volunteers. *Neuropsychobiology* 2001; 43: 248-253.
 24. Savitz J, van der Merwe L, Ramesar R. Personality endophenotypes for bipolar affective disorder: a family-based genetic association analysis. *Genes Brain Behav* 2008; 7: 869-876.
 25. Schürhoff F, Szöke A, Chevalier F, et al. Schizotypal dimensions: an intermediate phenotype associated with the COMT high activity allele. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007; 144B: 64-68.
 26. Sears C, Markie D, Olds R, Fitches A. Evidence of associations between bipolar disorder and the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene. *Bipolar Disord* 2011; 13: 630-637.
 27. Soeiro-de-Souza MG, Post RM, de Sousa ML, et al. Does BDNF genotype influence creative output in bipolar I manic patients? *J Affect Disord* 2012; 139: 181-186.
 28. Stoltenberg SF, Twitchell GR, Hanna GL, et al. Serotonin transporter promoter polymorphism, peripheral indexes of serotonin function, and personality measures in families with alcoholism. *Am J Med Genet* 2002; 114: 230-234.
 29. Tsutsumi T, Terao T, Hatanaka K, et al. Association between affective temperaments and brain-derived neurotrophic factor, glycogen synthase kinase 3 β and Wnt signaling pathway gene polymorphisms in healthy subjects. *J Affect Disord* 2011; 131: 353-357.
 30. Zou GY, Donner A. The merits of testing Hardy-Weinberg equilibrium in the analysis of unmatched case-control data: a cautionary note. *Ann Hum Genet* 2006; 70: 923-933.