

Polimorfizmy w genach systemu dopaminergicznego a cechy temperamentu EAS – rodzinne badanie asocjacyjne

Family-based association study of dopaminergic genes polymorphisms and EAS temperamental traits

Wojciech Ł. Dragan¹, Włodzimierz Oniszczenko¹, Piotr M. Czerski²,
Monika Dmitrzak-Węglarz²

¹ Wydział Psychologii UW
Katedra Psychologii Różnic Indywidualnych
Kierownik: prof. dr hab. W. Oniszczenko

² Zakład Genetyki w Psychiatrii Katedry Psychiatrii UM w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Hauser

Summary

Aim. The aim of the present study was to identify relations between several polymorphisms in dopamine genes (*DRD2*, *DRD3*, *DRD4*, *SNAP-25*, *ANKK1* and *DAT1*) and temperamental traits distinguished in the EAS theory. In this study the family-based method was used.

Method. The study was run on 149 biological families with one or two children aged 3-12. Temperamental data were obtained using Buss and Plomin EAS-C Temperament Questionnaire.

Results. Significant associations between two SNPs in the *SNAP-25* gene (rs363039 and rs363050) and shyness was found. Significant relationships of this trait with haplotypes in *DAT1* and *SNAP-25* genes was also identified.

Conclusion. The data collected suggest that variability in dopamine genes may have impact on the development of temperamental shyness, which is recognized as a fear of strangers.

Słowa kluczowe: nieśmiałość, dopamina, temperament

Key words: shyness, dopamine, temperament

Wstęp

Według Bussa i Plomina [1] temperament definiowany jest jako zespół dziedzicznych cech osobowości ujawniających się na wczesnych etapach życia jednostki. W swojej genetycznej teorii temperamentu wyróżnili oni trzy odrębne wymiary – emocjonalność (emotionality), aktywność (activity) oraz towarzyskość (sociability).

Badania finansowane w ramach grantu MEiN nr 1 H01F 085 30 oraz ze środków przeznaczonych na badania statutowe Wydziału Psychologii UW BST 161538/2011.

Pierwsze litery angielskich nazw tych wymiarów tworzą skrót EAS, pod którym bardzo często identyfikowana jest wspomniana teoria. Genetyczne uwarunkowanie cech EAS weryfikowane było w wielu badaniach prowadzonych w paradygmacie genetyki zachowania [2], w tym również w populacji polskiej [3]. Jak dotąd przeprowadzono niewiele badań obrazujących relacje pomiędzy zmiennością w genach kandydujących a cechami EAS. Opublikowane prace dotyczące tej problematyki są głównie rezultatem projektu pod nazwą Australian Temperament Project, koordynowanego przez Anthony'ego Jorma [4–6]. Co ciekawe, w tym badaniu nie wykazano powiązania cech EAS ze zmiennością w genie transportera dopaminy [7].

Postuluje się, że polimorfizmy w genach układu dopaminergicznego mogą być powiązane z różnymi cechami osobowości mierzonymi u dzieci i osób dorosłych. Polimorfizm VNTR w eksonie III genu *DRD4* powiązано z poszukiwaniem nowości [8], ale też z intensywnością reakcji mierzoną u 3-latków za pomocą Skali Temperamentu Dzieci Żłobkowych [9]. Polimorfizm VNTR w genie *DAT1* w niektórych pracach powiązано z poszukiwaniem nowości [10]. Należy również zauważyć, że niedawno wykazano związek zmienności w tym genie z wrażliwością sensoryczną [11] oraz ze skłonnością do współpracy [12]. Polimorfizm *TaqIA* w genie *ANKK1* powiązано z uzależnieniem od alkoholu [13], a także z neurotycznością i poszukiwaniem nowości u mężczyzn [14]. Niedawno w odniesieniu do tej ostatniej cechy wykazano interakcję polimorfizmu w genie *ANKK1* z polimorfizmem -141C Ins/Del w genie kodującym receptor dopaminy typu 2 [15]. Poszukiwanie nowości powiązано również ze zmiennością w genie *DRD3* [16]. Z kolei polimorfizm w genie kodującym białko SNAP-25 powiązано z poziomem inteligencji u dzieci [17]. Większość z cytowanych badań została wykonana z wykorzystaniem schematu badań asocjacyjnych w populacji. W tego typu analizach istnieje duże ryzyko uzyskania wyników fałszywie pozytywnych będących skutkiem stratyfikacji populacyjnej. Metodami w dużym stopniu odpornymi na czynniki związane ze strukturą badanej populacji są badania asocjacyjne w schemacie rodzinnym [18]. Celem naszego badania była próba określenia potencjalnych zależności pomiędzy polimorfizmami genów należących do układu dopaminergicznego a cechami temperamentu EAS. Wykorzystaliśmy przy tym rodzinną analizę asocjacji.

Metoda

Osoby badane

W badaniach wzięły udział 283 dorosłe osoby (149 kobiet i 134 mężczyzn) w wieku 26–55 lat ($M = 34,92$; $SD = 5,18$) oraz 154 dzieci (76 dziewczynek i 78 chłopców) w wieku od 3 do 12 lat ($M = 6,83$; $SD = 1,9$) stanowiących 149 rodzin z jednym lub dwojgiem dzieci. Osoby badane zamieszkiwały aglomerację warszawską. Udział w badaniu wynagradzany był kwotą 50 zł dla każdej osoby z rodziny. Projekt badania został zaakceptowany przez Komisję Etyczną Wydziału Psychologii Uniwersytetu Warszawskiego. Badanie prowadzone było zgodnie z deklaracją helsińską.

Pomiar psychometryczny

Do pomiaru cech wyróżnionych w genetycznej teorii Bussa i Plomina stosowano polską wersję kwestionariusza EAS dla dzieci (EAS-C) przeznaczoną do wypełniania

przez rodziców. Oprócz trzech wymienionych powyżej wymiarów narzędzie to mierzy również nieśmiałość (shyness), której poziom według Bussa i Plomina [1] jest kombinacją jednej ze składowych emocjonalności – strachu oraz małej towarzyskości. Kwestionariusz EAS-C składa się z 20 pozycji. Na każdą ze skal przypada po 5 stwierdzeń. Narzędzie charakteryzuje się dobrymi właściwościami psychometrycznymi [19].

Genotypowanie

DNA wyizolowano od 431 osób (278 dorosłych i 153 dzieci). Do genotypowania wybrano 7 polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (SNP) uprzednio powiązanych z różnymi aspektami osobowości – były to: rs1799732 (-141C Ins/Del) w genie *DRD2*, rs6280 (Ser9Gly) w genie *DRD3*, rs27072 i rs463379 w genie *DAT1*, rs1800497 w genie *ANKK1* (dawne oznaczenie *TaqIA* w genie *DRD2*) oraz rs363039, rs363043 i rs363050 w genie *SNAP-25*. Genotypowanie polimorfizmów typu SNP przeprowadzono z zastosowaniem technologii MALDI-TOF opartej o wykorzystanie spektroskopii mas (Sequenom's iPLEX technology; Sequenom Inc., San Diego, CA, USA). Wszystkie niezbędne szczegóły techniczne mogą być przez autorów udostępnione na życzenie. Genotypowano ponadto dwa polimorfizmy typu VNTR. Pierwszy z nich zlokalizowany jest w nie ulegającym translacji 3' regionie genu *DAT1*, drugi zaś w eksonie III genu *DRD4*. Szczegóły techniczne genotypowania tych polimorfizmów opisane są w naszej wcześniejszej pracy [20].

Analizy statystyczne

Wstępne analizy przeprowadzono z wykorzystaniem pakietu statystycznego SPSS Statistics 19 oraz internetowego kalkulatora statystycznego zamieszczonego na stronie internetowej www.in-silico.net. W celu uniknięcia wpływu stratyfikacji populacyjnej zastosowano rodzinną analizę asocjacyjną, którą przeprowadzono z wykorzystaniem pakietu statystycznego Family Based Association Test (FBAT) w wersji 2.0.2. Wszystkie analizy dla pojedynczego locus przeprowadzono przy założeniu dominującego, recesywnego i addytywnego modelu genetycznego. W modelu addytywnym posiadanie jednej lub dwóch kopii allelu ryzyka zwiększa prawdopodobieństwo posiadania danej cechy w sposób addytywny. W modelu dominującym posiadanie jednego lub dwóch alleli jest związane z takim samym prawdopodobieństwem posiadania cechy. Z kolei w modelu recesywnym zwiększenie ryzyka posiadania danej cechy związane jest z posiadaniem dwóch kopii danego allelu ryzyka. W przypadku biallelicznego locus wpływającego na cechę modele recesywny i dominujący nie są od siebie nawzajem niezależne – nadmierne przekazywanie danego allelu przy założonym modelu recesywnym jest związane z równoważnym, niedostatecznym przekazywaniem drugiego z alleli przy założonym dominującym modelu genetycznym. Uwzględniając to, poziom istotności poprawiono przy zastosowaniu korekty Bonferroniego na $\alpha = 0,025$ ($0,05/2$). Wszystkie testy przeprowadzono przy założeniu hipotezy zerowej o braku powiązania i braku sprzężenia pomiędzy fenotypem a wariantem genetycznym. Dodatnia wartość wyniku standaryzowanego statystyki S testu FBAT wskazuje na nadmierne przekazywa-

nie danego allelu potomstwu z wysokim nasileniem danej cechy fenotypowej, ujemna wartość świadczy zaś o niedostatecznym przekazywaniu danego allelu. Innymi słowy, dodatnia wartość wyniku dla danego allelu sugeruje, że jest on swoistym wariantem „ryzyka” dla danej cechy. Ponadto przeprowadzono analizy powiązań między haplotypami złożonych z 3 loci a fenotypem, z wykorzystaniem rozszerzenia haplotypowego FBAT 2.0.2. Testy przeprowadzono dla trzech modeli dziedziczenia. Z tego powodu poziom istotności ustalono na $\alpha = 0,017$ ($0,05/3$). Dla analiz haplotypowych kierunek wartości wyniku standaryzowanego statystyki testu jest interpretowany w taki sam sposób, jak dla analiz przeprowadzonych dla pojedynczych alleli. Dla wszystkich testów (haplotypowych i pojedynczego locus) określono minimalną liczbę rodzin informatywnych na 10. Odpowiednie moduły FBAT zostały użyte w celu oszacowania częstości pojedynczych loci i haplotypów. Zgodność rozkładu częstości genotypowych z równowagą Hardy’ego-Weinberga testowano wykorzystując program HWE [21].

Wyniki

W analizach wykorzystano dane fenotypowe pochodzące od 148 rodzin (429 osób). Usunięto dane członków jednej rodziny (jedno dziecko i dwie osoby dorosłe), w której z materiału pobranego od dziecka nie wyizolowano DNA. Ze względu na słabą jakość materiału biologicznego pobranego od badanych nie dokonano oznaczenia polimorfizmów u 27 osób (7 dzieci i 20 dorosłych). Program FBAT pozwala oszacować powiązanie w przypadku braku informacji o genotypie jednego z rodziców. W przypadku braku danych genotypowych od dziecka dana rodzina nie jest uwzględniana w oszacowaniach.

Rozkład częstości genotypowych dla większości z analizowanych polimorfizmów był zgodny z równowagą Hardy’ego-Weinberga. Jedyny wyjątek stanowił polimorfizm VNTR w egzonie III genu *DRD4*. Rozkład częstości genotypowych dla tego polimorfizmu nie był zgodny z równowagą Hardy’ego-Weinberga ($p < 0,001$). Tabela 1 – *na następnej stronie* przedstawia nasilenie cech temperamentu dla całej grupy i obydwu płci oraz rezultaty porównań – między płciami i między badaną grupą a grupą normalizacyjną. Ze względu na wykazane różnice międzypłciowe oraz związek wieku badanych dzieci z towarzyszością ($r = 0,16$; $p < 0,05$) zdecydowano się kontrolować wpływ tych zmiennych na nasilenie wymiarów temperamentu. W tym celu przeprowadzono szereg analiz regresji, gdzie zmiennymi zależnymi były wymiary temperamentu, a zmiennymi niezależnymi wiek i płeć dziecka. Standaryzowane reszty regresji wykorzystywano następnie w analizie asocjacyjnej.

Analizy przeprowadzone za pomocą FBAT wykazały istnienie powiązań na poziomie pojedynczych polimorfizmów dla wymiarów aktywności oraz nieśmiałości. Szczegółowe dane przedstawia tabela 2 – *na następnej stronie*.

Wykazano powiązanie polimorfizmu rs6280 w genie *DRD3* z wymiarem aktywności. Po zastosowaniu poprawki na wielokrotne testowanie powiązanie to nie pozostało istotne statystycznie. Zaobserwowano ponadto powiązania dwóch polimorfizmów w genie *SNAP-25* (rs3603039 i rs363050) z wymiarem nieśmiałości. Dla pierwszego z wymienionych SNP, przy założonym addytywnym modelu dziedziczenia, wariant G

Tabela 1. Nasilenie wymiarów temperamentu w badanej grupie dzieci wraz z porównaniem międzypłciowym i porównaniem z grupą normalizacyjną

Wymiar	Całość grupy	Dziewczęta	Chłopcy	Porównania międzypłciowe	Porównania z grupą normalizacyjną
Emocjonalność	M = 16,06 SD = 3,82	M = 16,12 SD = 3,74	M = 16,01 SD = 3,91	t(150) = 0,17; ns	t(644) = 8,09; p < 0,001
Aktywność	M = 20,85 SD = 3,24	M = 20,31 SD = 3,52	M = 21,38 SD = 2,87	t(150) = -2,04; p < 0,05	t(644) = 3,11; p < 0,01
Towarzystwość	M = 19,85 SD = 3,18	M = 20,39 SD = 2,79	M = 19,34 SD = 3,45	t(150) = 2,06; p < 0,05	t(644) = 1,14; ns
Nieśmiałość	M = 10,64 SD = 4,15	M = 10,51 SD = 4,5	M = 10,76 SD = 3,8	t(150) = -0,37; ns	t(644) = 1,18; ns

Uwaga: Dane grupy normalizacyjnej za T. C. Eley i F. Rijdsdijk

Tabela 2. Wyniki analizy przy wykorzystaniu testu FBAT dla polimorfizmów rs6280 w genie *DRD3* oraz rs363039 i rs363050 w genie *SNAP-25*

Polimorfizm/wymiar temperamentu	Model dziedziczenia	Allel	Liczba rodzin	S-E(S)	Z	p
rs6280/Aktywność	Addytywny	T	50	7,43	1,59	0,11
		C	50	-7,43	-1,59	0,11
	Dominujący	T	21	-0,07	-0,03	0,98
		C	44	-7,5	-2,03	0,04
	Recesywny	T	44	7,5	2,03	0,04
		C	21	0,07	0,03	0,98
rs363039/Nieśmiałość	Addytywny	A	77	-14,33	-3,05	0,002
		G	77	14,33	3,05	0,002
	Dominujący	A	59	-5,43	-1,58	0,11
		G	43	8,9	3,16	0,002
	Recesywny	A	43	-8,9	-3,16	0,002
		G	59	5,43	1,58	0,11
rs363050/Nieśmiałość	Addytywny	G	77	-16,12	-3,22	0,001
		A	77	16,12	3,22	0,001
	Dominujący	G	56	-6,88	-2,06	0,04
		A	52	9,24	2,88	0,004
	Recesywny	G	52	-9,24	-2,88	0,004
		A	56	6,88	2,06	0,04

Uwaga: Pogrubiono wyniki istotne statystycznie (po uwzględnieniu poprawki na wielokrotne testowanie). Liczba rodzin – liczba rodzin informacyjnych dla specyficznego testu (tj. rodzin, w których przynajmniej jeden rodzic jest heterozygotą); S-E(S) – różnica pomiędzy wartością statystyki S testu FBAT dla obserwowanej liczby przekazywanych alleli oraz oczekiwanej wartości S dla hipotezy zerowej (tj. brak sprzężenia lub powiązania); Z – wynik standaryzowany wartości statystyki S; p – poziom istotności statystycznej.

okazał się wariantem „ryzyka”, podczas gdy wariant A był wariantem „ochronnym”. Przy założonym dominującym modelu dziedziczenia wariant G wykazywał zwiększoną transmisję, a przy założonym recesywnym modelu dziedziczenia wykazano zmniejszoną transmisję wariantu A. Dla drugiego polimorfizmu w genie *SNAP-25*, przy założonym addytywnym modelu dziedziczenia, stwierdzono częstsze przekazywanie wariantu A, podczas gdy wariant G był przekazywany rzadziej. Przy założonym dominującym modelu dziedziczenia wariant A również okazał się wariantem „ryzyka”, a przy założonym recesywnym modelu dziedziczenia wariant G – wariantem „ochronnym”. Po zastosowaniu poprawki na wielokrotne testowanie powiązania dla polimorfizmów w genie *SNAP-25* i nieśmiałości pozostały istotne statystycznie. Dla pozostałych polimorfizmów i cech temperamentu nie zaobserwowano istotnych statystycznie powiązań.

Ze względu na fakt wykorzystania w badaniu kilku polimorfizmów w genach *DAT1* i *SNAP-25* zdecydowano się na dokonanie analiz powiązań na poziomie haplotypowym. Wykazano istnienie powiązań w odniesieniu do wymiaru nieśmiałości. Szczegółowe dane prezentuje tabela 3.

Tabela 3. Wyniki analizy przy wykorzystaniu testu FBAT dla haplotypów w genach *DAT1* i *SNAP-25*

Gen	Model dziedziczenia	Haplotyp	Liczba rodzin	S-E(S)	Z	p
<i>DAT1</i>	Addytywny	CG10	61	11,63	2,38	0,01
		TG10	50	-2,21	-0,6	0,55
		CC10	51	-6,24	-1,48	0,13
		CG9	42	-3,26	-1,19	0,24
		CC9	24	1,7	0,8	0,42
		TC10	16	-1,3	-0,87	0,39
	Dominujący	CG10	51	8,15	2,5	0,01
		TG10	49	-0,5	-0,15	0,88
		CC10	49	-4,21	-1,26	0,23
		CG9	41	-3,8	-1,29	0,2
		CC9	24	1,65	0,81	0,42
		TC10	16	-1,23	-0,87	0,39
	Recesywny	CG10	31	3,48	1,21	0,23

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

SNAP-25	Addytywny	ACG	59	-13,04	-2,79	0,005
		GTA	45	4,7	1,27	0,21
		GCA	45	8,56	1,96	0,05
		GCG	33	0,85	0,25	0,8
	Dominujący	ACG	45	-7,33	-2,17	0,03
		GTA	37	4,92	1,59	0,11
		GCA	42	10,47	3,02	0,002
		GCG	33	2,44	0,84	0,4
	Recesywny	ACG	25	-5,71	-2,39	0,01
		GTA	13	-0,23	-0,14	0,89
		GCA	10	-1,91	-1,08	0,28

Uwaga: Oznaczenia jak w tabeli 2. Pogrubiono wyniki istotne statystycznie (po uwzględnieniu poprawki na wielokrotne testowanie).

Analizy prowadzono z wykorzystaniem haplotypu genu *DAT1* zbudowanego z polimorfizmów rs27072 i rs463379 oraz VNTR w 3'UTR, a także haplotypu zbudowanego z polimorfizmów rs363039, rs363043 i rs363050 w genie *SNAP-25*. Haplotyp CG10 w genie *DAT1* został pozytywnie powiązany z nieśmiałością – przy założonym modelu addytywnym i dominującym. Z kolei haplotyp ACG w genie *SNAP-25* przy założonym modelu addytywnym i recesywnym okazał się „protekcynny” w odniesieniu do nieśmiałości. Przy założonym modelu dominującym z „ryzykiem” nieśmiałości okazał się związany haplotyp GCA. Wszystkie wymienione powiązania były istotne statystycznie również po zastosowaniu poprawki na wielokrotne testowanie.

Omówienie wyników

Jak wspomniano powyżej, w teorii EAS nieśmiałość nie jest traktowana jako odrębny wymiar temperamentu, lecz jako kombinacja emocjonalności i towarzyskości [1], przy czym wydaje się bardziej powiązana z pierwszą z wymienionych cech niż z drugą [22]. Niedawno u osób z wysokim poziomem nieśmiałości zademonstrowano zmniejszoną amplitudę komponentu P1 fali mózgowej pojawiającej się w odpowiedzi na ekspozycję na bodźce związane z emocjami negatywnymi [23]. Wynik ten interpretowany jest w świetle propozycji Johnsona [24] sugerującej, że rozwój zdolności przetwarzania twarzy stanowi fundament dla kształtowania się sieci neuronalnych odpowiedzialnych za funkcjonowanie społeczne (tzw. „mózgu społecznego”). Autor ten wskazuje, że w okresach wzmożonego nasilenia procesów plastyczności w obrębie systemu wzrokowego atypowa aktywność bądź deficyty w rejonach zaangażowanych w przetwarzanie wzrokowe (np. ciało migdałowate) prowadzą do zahamowanego bądź wzmożonego funkcjonowania sieci przetwarzania bodźców o charakterze społecznym. Tego typu propozycja zgodna jest z poglądami prezentowanymi przez wielu badaczy temperamentu, w której swoista gra pomiędzy różnymi sieciami neuronalnymi związanymi z lękiem czy wrażliwością na nagrodę kształtuje poziom wrażliwości na bodźce

emocjonalne. W prezentowanym przez nas badaniu wykazaliśmy, że zmienność w genach *SNAP-25* i *DAT1* powiązana jest z nasileniem nieśmiałości. Pierwszy z nich koduje białko będące elementem mechanizmu dokującego i łączącego pęcherzyki synaptyczne. Produktem drugiego genu jest transporter dopaminy uczestniczący w wychwycie zwrótnym tego neuroprzekaźnika. Uzyskane przez nas wyniki można interpretować w ramach wspomnianej propozycji Johnsona. Wydaje się, że haplotypy, które zidentyfikowaliśmy jako powiązane z wysokim poziomem nieśmiałości, mogą mieć związek z atypową aktywnością białek *SNAP-25* i *DAT1*. W wielu analizach wykazano, że wariant z 10 powtórzeniami polimorfizmu VNTR w genie *DAT1* jest związany z niższym poziomem ekspresji [25]. Sugeruje się, że polimorfizmy położone w intronie 1 genu *SNAP-25* znajdują się w nierównowadze sprzężeń z innymi SNP wpływającymi na aktywność genu [26]. Ponadto w pobliżu rs363039 zidentyfikowano potencjalne miejsca wiązania czynników transkrypcyjnych [27]. Uzyskane przez nas rezultaty wydają się również zgodne z wynikami pracy Gosso i wsp. [17]. Poziom nieśmiałości został powiązany z wykonaniem testów inteligencji [28]. Oczywiście prezentowane badanie nie jest pozbawione wad, które mogły wpłynąć na uzyskane wyniki. Podstawową wydaje się wielkość badanej próby. Dyskusyjna jest również jej reprezentatywność – badane przez nas dzieci charakteryzowała mniejsza emocjonalność i mniejsza aktywność niż w grupie normalizacyjnej. Warto również zwrócić uwagę na to, że do oceny cech temperamentu zastosowano narzędzie oparte o szacowania dokonywane przez rodziców. Niektórzy autorzy zwracają uwagę na to, że taki sposób oceny ma wiele wad [29].

Wnioski

Wykazano istotne powiązania między zmiennością w dwóch genach systemu dopaminergicznego – *DAT1* oraz *SNAP-25* – a poziomem nieśmiałości rozumianej jako cecha temperamentu u dzieci. Wydaje się, że uzyskane wyniki mogą wnieść istotny wkład w rozumienie biologicznych podstaw temperamentu.

Полиморфизмы в генах допаминэргической системы ЭАС – ассоциативное семейное исследование

Содержание

Задание. Показание потенциальных возможностей и зависимостей между избранными полиморфизмами генов, принадлежащих к допаминэргической системе (ДРД2, ДРД3, ДРД4, СКП-25, АНКК1, ДАТ1) и чертами темперамента ЭАС. Использован семейный анализ ассоциации.

Метод. В исследовании приняло участие 149 семей с одним или же двумя детьми в возрасте 3–12 лет. Для оценки черт темперамента использован опросник ЭАС-Ц.

Результаты. Получены статистически значимые связи между полиморфизмами rs 363039 и rs 363050 в гене СНАП-25 и чертой несмелости. Кроме того, отмечены зависимости между полиморфизмом rs 363039 и rs 363050 в гене СНАП-25 и чертой несмелости. Показаны также зависимости между гаплотипами в генах ДАТ1 и СНАП-25 и несмелостью.

Выводы. Результаты проведенного исследования указывают на факт, что у основы темпераментной несмелости, понимаемой как страх перед чужими людьми, может быть изменчивость в радиусе генов, связанных с активностью допаминовой системы.

Ключевые слова: несмелость, допамин, темперамент

Genetische Polymorphismen im dopaminergen System und EAS-Temperamenteigenschaften – familienorientierte Assoziationsstudie

Zusammenfassung

Ziel. Das Ziel der vorgelegten Studie war, die potentiellen Abhängigkeiten zwischen den ausgewählten genetischen Polymorphismen zu beweisen, die zum dopaminergen System (DRD2, DRD3, DRD4, SNAP-25, ANKK1 und DAT1) und den EAS – Temperamenteigenschaften gehören. Es wurde eine familienorientierte Assoziationsanalyse durchgeführt.

Methode. An der Studie nahmen 149 Familien teil, die ein Kind oder zwei Kinder im Alter von 3 bis 12 Jahren haben. Zur Messung der Temperamenteigenschaften wurde der EAS-C Fragebogen eingesetzt.

Ergebnisse. Es wurden statistisch signifikante Abhängigkeiten zwischen den Polymorphismen rs363039 und rs363050 des SNAP-25 - Gens und der Dimension „Schüchternheit“ erzielt. Es wurde auch bewiesen, dass es Abhängigkeiten zwischen den Haplotypen der DAT1 und SNAP-25 – Gene und der Schüchternheit gibt.

Schlussfolgerungen. Die Ergebnisse der Studie weisen darauf hin, dass die Grundlage der temperamenteabhängigen Schüchternheit, die man als Angst vor Fremden versteht, die Veränderlichkeit der Gene bilden kann, die mit der Aktivität des dopaminergen Systems verbunden sind.

Schlüsselwörter: Schüchternheit, Dopamin, Temperament

Les polymorphismes des gènes du système dopaminergique et les traits du tempérament EAS – analyse basée sur la famille et les associations génétiques

Résumé

Objectif. Présenter les potentielles associations des polymorphismes des gènes du système dopaminergique (DRD2, DRD3, DRD4, SNAP-25, ANKK1, DAT1) et des traits du tempérament EAS. On use l'analyse basée sur la famille et les associations génétiques.

Méthode. On examine 149 familles avec 1 ou 2 enfants âgés de 3-12 ans avec le questionnaire EAS-C.

Résultats. On note des associations significantes statistiquement des gènes SNAP-25 (rs363039 et rs363050) et la timidité. Il en est de même avec les haplotypes des gènes DAT1 et SNAP-25 et la timidité.

Conclusions. Ces résultats suggèrent que la variabilité des gènes du système dopaminergique peut influencer sur le développement de la timidité considérée comme crainte des étrangers.

Mots clefs. Timidité, dopamine, tempérament

Piśmiennictwo

1. Buss AH, Plomin R. *Temperament: early developing personality traits*. Hillsdale, NJ: Erlbaum; 1984.
2. Hur Y. *Genetic and environmental contributions to childhood temperament in South Korean twins*. Twin Res. Hum. Genet. 2009; 12 (6): 549–551.
3. Oniszczenko W, Zawadzki B, Strelau J, Riemann R, Angleitner A, Spinath FM. *Genetic and environmental determinants of temperament: A comparative study based on Polish and German samples*. Eur. J. Pers. 2003; 17 (3): 207–220.
4. Jorm AF, Prior M, Sanson A, Smart D, Zhang Y, Easteal S. *Association of a functional polymorphism of the serotonin transporter gene with anxiety-related temperament and behavior problems in children: A longitudinal study from infancy to the mid-teens*. Mol. Psychiatry 2000; 5 (5): 542–547.
5. Jorm AF, Prior M, Sanson A, Smart D, Zhang Y, Tan S i in. *Lack of association of a single-nucleotide polymorphism of the μ -opioid receptor gene with anxiety-related traits: Results*

- from a cross-sectional study of adults and a longitudinal study of children.* Am. J. Med. Genet. Neuropsychiatr. Genet. 2002; 114 (6): 659–664.
6. Prichard Z, Jorm AF, Prior M, Sanson A, Smart D, Zhang Y i in. *Association of polymorphisms of the estrogen receptor gene with anxiety-related traits in children and adolescents: A longitudinal study.* Am. J. Med. Genet. Neuropsychiatr. Genet. 2002; 114 (2): 169–176.
 7. Jorm AF, Prior M, Sanson A, Smart D, Zhang Y, Easteal S. *Association of a polymorphism of the dopamine transporter gene with externalizing behavior problems and associated temperament traits: A longitudinal study from infancy to the mid-teens.* Am. J. Med. Genet. Neuropsychiatr. Genet. 2001; 105 (4): 346–350.
 8. Ebstein RP, Novick O, Umansky R, Priel B, Osher Y, Blaine D i in. *Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of Novelty Seeking.* Nat. Genet. 1996; 12 (1): 78–80.
 9. De Luca A, Rizzardi M, Buccino A, Alessandrini R, Salvioli GP, Filograsso N i in. *Association of dopamine D4 receptor (DRD4) exon III repeat polymorphism with temperament in 3-year-old infants.* Neurogenetics 2003; 4 (4): 207–212.
 10. Van Gestel S, Forsgren T, Claes S, Del-Favero J, Van Duijn CM, Sluijs S i in. *Epistatic effect of genes from the dopamine and serotonin systems on the temperament traits of novelty seeking and harm avoidance.* Mol. Psychiatry 2002; 7 (5): 448–450.
 11. Oniszczenko W, Dragan WL. *Association between temperament in terms of the Regulatory Theory of Temperament and DRD4 and DAT1 gene polymorphisms.* Compr. Psychiatry 2012; 53 (6): 789–796.
 12. Pełka-Wysiecka J, Ziętek J, Grzywacz A, Kucharska-Mazur J, Bienkowski P, Samochowiec J. *Association of genetic polymorphisms with personality profile in individuals without psychiatric disorders.* Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry 2012; 39: 40–46.
 13. Grochans E, Grzywacz A, Małecka I, Samochowiec A, Karakiewicz B, Samochowiec J. *Badania asocjacyjne wybranych polimorfizmów genów DRD2, 5HTT, GRIK3, ADH4 u pacjentów z zespołem zależności alkoholowej.* Psychiatr. Pol. 2011; 45: 325–335.
 14. Kazantseva A, Gaysina D, Malykh S, Khusnutdinova E. *The role of dopamine transporter (SLC6A3) and dopamine D2 receptor/ankyrin repeat and kinase domain containing 1 (DRD2/ANKK1) gene polymorphisms in personality traits.* Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry 2011; 35 (4): 1033–1040.
 15. Tsuchimine S, Yasui-Furukori N, Sasaki K, Kaneda A, Sugawara N, Yoshida S i in. *Association between the dopamine D2 receptor (DRD2) polymorphism and the personality traits of healthy Japanese participants.* Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry 2012; 38 (2): 190–193.
 16. Thome J, Weijers H-, Wiesbeck GA, Sian J, Nara K, Böning J i in. *Dopamine D3 receptor gene polymorphism and alcohol dependence: Relation to personality rating.* Psychiatr. Genet. 1999; 9 (1): 17–21.
 17. Gosso MF, De Geus EJC, Polderman TJC, Boomsma DI, Heutink P, Posthuma D. *Common variants underlying cognitive ability: Further evidence for association between the SNAP-25 gene and cognition using a family-based study in two independent Dutch cohorts.* Genes Brain Behav. 2008; 7 (3): 355–364.
 18. Eley TC, Rijdsdijk F. *Introductory guide to the statistics of molecular genetics.* J. Child Psychol. Psychiatry 2005; 46 (10): 1042–1044.
 19. Oniszczenko W. *Kwestionariusz Temperamentu EAS Arnolda H. Bussa i Roberta Plomina. Wersje dla dorosłych i dla dzieci. Adaptacja polska. Podręcznik.* Warszawa: Pracownia Testów Psychologicznych PTP; 1997.
 20. Dragan WL, Oniszczenko W. *An association between dopamine D4 receptor and transporter gene polymorphisms and personality traits, assessed using NEO-FFI in a Polish female population.* Pers. Individ. Differ. 2007; 43 (3): 531–540.

21. Ott J. *Analysis of human genetic linkage. Third edition.* Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1999.
22. Cheek JM, Buss AH. *Shyness and sociability.* J. Pers. Soc. Psych. 1981; 41 (2): 330–339.
23. Jetha MK, Zheng X, Schmidt LA, Segalowitz SJ. *Shyness and the first 100 ms of emotional face processing.* Soc. Neurosci. 2012; 7 (1): 74–89.
24. Johnson MH. *Subcortical face processing.* Nat. Rev. Neurosci. 2005; 6 (10): 766–774.
25. 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.
26. Rizzi TS, Beunders G, Rizzu P, Stermans E, Twisk JWR, van Mechelen W i in. *Supporting the generalist genes hypothesis for intellectual ability/disability: the case of SNAP25.* Genes Brain Behav. 2012; 11 (7): 767–771.
27. Sderqvist S, McNab F, Peyrard-Janvid M, Matsson H, Humphreys K, Kere J i in. *The SNAP25 gene is linked to working memory capacity and maturation of the posterior cingulate cortex during childhood.* Biol. Psychiatry 2010; 68 (12): 1120–1125.
28. Crozier WR, Hostettler K. *The influence of shyness on children's test performance.* Br. J. Educ. Psychol. 2003; 73 (3): 317–328.
29. Kagan J, Snidman N, McManis M, Woodward S, Hardway C. *One measure, one meaning: Multiple measures, clearer meaning.* Dev. Psychopathol. 2002; 14 (3): 463–475.

Adres: Wojciech Ł. Dragan
Wydział Psychologii UW
00-183 Warszawa, ul. Stawki 5/7

Otrzymano: 16.08.2012
Zrecenzowano: 13.09.2012
Otrzymano po poprawie: 11.10.2012
Przyjęto do druku: 18.02.2013
Adiustacja: A. K.