Influencia de la transmisión serotoninérgica en la respuesta a olanzapina

I. Mata-Pastor^{a,b}, M. J. Arranz-Calderón^c, M. Beperet-Urmeneta^a, F. Pérez-Nievas^a, P. Sham^d, y R. Kerwin^c.

^a Fundación Argibide, Pamplona. ^b Division of Psychological Medicine, Institute of Psychiatry, London. ^c Section of Clinical Neuropharmacology, Institute of Psychiatry, London. ^d Division of Psychological Medicine and SGDP Research Centre, Institute of Psychiatry, London.

Influence of serotonergic transmission on response to olanzapine

Resumen

Introducción. El objetivo de este trabajo fue estudiar posibles asociaciones entre la respuesta a la olanzapina y variaciones genotípicas (polimorfismos) en genes implicados en la transmisión serotoninérgica, en una muestra de pacientes esquizofrénicos en tratamiento con este fármaco estudiados prospectivamente.

Metodología. Un total de 51 pacientes sin relación familiar, con un diagnóstico de esquizofrenia (DSM-IV) fueron tratados con olanzapina (dosis media: 12 mg/día, rango: 5-25) y seguidos durante un período de al menos tres meses. La respuesta a la olanzapina se midió mediante las diferencias entre las puntuaciones basales y post-tratamiento en la escala PANSS y GAS. Se estudiaron los siguientes polimorfismos: receptor de serotonina 5-HT_{2A} (102-T/C, His452Tyr), receptor de serotonina 5-HT_{2C} (Cys23Ser, -330-GT/-244-CT), y transportador de serotonina (VNTR, 5-HTTLPR).

Resultados. Se observó una mejoría clínica global medida tanto con la escala GAS como con la PANSS. La distribución de frecuencias genotípicas y alélicas de cada polimorfismo al diferenciar los pacientes entre respondedores y no respondedores fue similar a la observada en estudios previos con clozapina. En los análisis de regresión, el polimorfismo -330-GT/-244-CT de la 5-HT_{2C} y el 5-HTTLPR del transportador de serotonina mostraron una tendencia hacia la asociación con la respuesta a la olanzapina.

Conclusiones. En nuestro estudio, se observaron indicios para creer que las variaciones en los genes relacionados con la transmisión serotoninérgica pueden desempeñar un papel importante en la determinación de la respuesta clínica a la olanzapina. Considerando estudios previos, también podemos concluir que la olanzapina y la clozapina pueden tener afinidades similares por los receptores serotoninérgicos.

Palabras clave: farmacogenética, olanzapina, antipsicóticos, esquizofrenia, transmisión serotoninérgica.

Summary

Introduction. This study aimed to investigate associations between the response to olanzapine and genetic variations (polymorphisms) in serotonergic transmission related genes in a sample of prospectively studied schizophrenic patients treated with this drug.

Methodology. A total of 51 non-related patients with a DSM-IV diagnosis of schizophrenia were treated with olanzapine (mean dose: 12 mg/day; range: 5-25 mg) and followed-up for at least three months. Response to olanzapine was measured by the difference between baseline and post-treatment scores on the PANSS and GAS scales. The following polymorphisms were studied: serotonin receptor 5-HT_{2A} (102-T/C, His452Tyr), serotonin receptor 5-HT_{2C} (Cys23Ser, -330-GT/-244-CT), and serotonin transporter (VNTR, 5-HTTLPR).

Results. Global clinical improvement, measured with both the GAS and PANSS total scores, was observed. When patients were divided into responders and non-responders, the distribution of genotypic and allelic frequencies was similar to the one observed in previous studies with clozapine. When regression analyses were undertaken, polymorphism -330-GT/-244-CT of the 5-HT_{2C} serotonin receptor and 5-HTTLPR of the serotonin transporter showed a tendency towards the association to olanzapine response.

Conclusions. The present study provides preliminary evidence of the important role of variations in serotonergic transmission related genes in determining clinical response to olanzapine. Considering previous studies, it can also be concluded that olanzapine and clozapine may have similar affinities to serotonin receptors.

Key words: pharmacogenetics, olanzapine, antipsychotics, schizophrenia, serotonergic transmission.

CORRESPONDENCIA:

I. Mata
Fundación Argibide.
C/Iturrana, 7, entr. izdo.
31007 Pamplona (Navarra)
Correo electrónico: fundacionargibide.com

INTRODUCCIÓN

Los efectos secundarios y el fracaso del tratamiento farmacológico han sido objeto de una extensa investigación dentro del campo del desarrollo farmacológico a lo largo de las últimas décadas. En ese contexto surgió la

farmacogenética, como la ciencia que trata de establecer vínculos entre la aparición de diferentes respuestas farmacológicas y las variaciones genotípicas asociadas. Su origen debería remontarse a los años 50, con el estudio de las alteraciones en las enzimas metabolizadoras de fármacos. La utilidad de conocer el nivel individual de metabolización de un fármaco, aunque no sea practicado de forma rutinaria por la mayor parte de los médicos, está hoy en día ampliamente reconocida, e implica la aplicación de sencillas técnicas genéticas antes de administrar el fármaco a un paciente, de cara a ajustar la dosis reduciendo así la posibilidad de aparición de reacciones tóxicas posiblemente causadas por enzimas metabólicas deficientes. Sin embargo, las variaciones genotípicas en las enzimas metabolizadoras no pueden explicar toda la variabilidad en la respuesta individual a un determinado fármaco. Por ese motivo, la investigación farmacogenética pasó a incluir el lugar de acción del fármaco (receptores) como una fuente más de variabilidad en la respuesta^{1,2}. Si nos referimos a la farmacogenética de los medicamentos antipsicóticos, la investigación debería centrarse en los receptores de los diferentes neurotransmisores, reconocidos como pieza clave en el tratamiento de la mayor parte de los trastornos psicóticos. El hallazgo de mutaciones genéticas relacionadas con la diferente respuesta a un determinado fármaco podría permitirnos predecir la respuesta al tratamiento que iba a presentar un paciente. Si nos planteamos unos objetivos más modestos, el estudio genético de un paciente nos podría permitir, al menos, seleccionar el fármaco y la dosis adecuada para maximizar la respuesta y reducir los efectos secundarios.

El tratamiento farmacológico de la esquizofrenia se basa fundamental y casi exclusivamente en los fármacos antipsicóticos, los cuales han mostrado de forma consistente que aportan un beneficio clínico a estos pacientes. Sin embargo, no todos los antipsicóticos presentan el mismo perfil clínico de acción sobre los síntomas esquizofrénicos, ni el mismo perfil de efectos secundarios sobre los pacientes. Este hecho hace que en la práctica clínica habitual se prescriban de un modo diferente en función de una serie de variables que dependen más del «criterio clínico» del psiquiatra que de «datos objetivos», tal como pruebas de neuroimagen, analíticas, etc.

Los estudios de neuroimagen funcional han aportado recientemente muchos datos acerca de los neurotransmisores implicados en los diferentes síntomas de la esquizofrenia, y así, se sabe hoy en día que los síntomas positivos se deben fundamentalmente a una hiperactividad dopaminérgica mesolímbica, y los negativos a una hipoadividad dopaminérgica en córtex prefrontal dorsolateral y a una hiperactividad de los receptores serotoninérgicos³⁻⁵.

Los neurolépticos convencionales ejercen su acción mediante el bloqueo de los receptores postsinápticos dopaminérgicos de tipo D2, con una disminución global de dicho sistema dopaminérgico. Por este motivo, estos fármacos resultan efectivos para controlar los síntomas positivos, pero tienen escasa eficacia para el control de los

síntomas negativos, teniendo el inconveniente añadido de producir importantes y molestos efectos secundarios, sobre todo de tipo extrapiramidal, pero también anticolinérgicos, endocrinológicos, etc.⁶.

Con el objetivo fundamental de mejorar los síntomas negativos sin perder efectividad sobre los positivos, y produciendo el menor número de efectos secundarios, se comenzó a comercializar en los años 80 la clozapina, el primer antipsicótico atípico, denominado «atípico» por ejercer su acción sobre receptores diferentes a los utilizados por los convencionales, fundamentalmente sobre los receptores serotoninérgicos. La clozapina presenta una alta afinidad sobre los receptores dopaminérgicos D4, y baja sobre los D1, D2 y D3, y también es alta su afinidad sobre los receptores 5-HT2A, 5-HT2C, histaminérgicos y acetilcolinérgicos⁷. Sin embargo, el principal problema clínico que presenta la clozapina es el riesgo de agranulocitosis, lo que obliga a realizar recuentos regulares de leucocitos con la consiguiente molestia para los pacientes⁸. A pesar de ello, la clozapina sigue siendo hoy en día el tratamiento de elección para la esquizofrenia resistente en la mayor parte de los países del mundo.

La búsqueda por parte de las compañías farmacéuticas de un medicamento que presente un perfil clínico al menos similar al de la clozapina, pero con un mejor perfil de seguridad hematológica ha sido imparable durante los últimos años. De esta investigación se ha derivado la comercialización de varios antipsicóticos atípicos que, si bien han demostrado en estudios randomizados su efectividad sobre los síntomas esquizofrénicos con un bajo perfil de efectos secundarios, no han demostrado hasta el momento una mayor eficacia que la clozapina en el tratamiento de la esquizofrenia resistente. Uno de estos antipsicóticos atípicos, la olanzapina, es una tienobenzodiazepina que bloquea los receptores muscarínicos colinérgicos, serotoninérgicos del tipo 5HT2, y dopaminérgicos D1-5, pero también los receptores adrenérgicos alfa-1, e histaminérgicos H1⁹.

Teniendo en cuenta todo lo anteriormente expuesto sobre los mecanismos neuroquímicos posiblemente implicados en la respuesta a los antipsicóticos, resulta interesante dar un paso adelante y estudiar no ya sólo los receptores, sino también los genes que codifican para estos receptores. Éste es el papel de la farmacogenética, la ciencia que estudia nexos de unión entre variaciones genotípicas y respuesta farmacológica. Los estudios farmacogenéticos con antipsicóticos atípicos se centran fundamentalmente en el estudio de la relación entre la respuesta clínica de los pacientes y los polimorfismos (variaciones genéticas) en receptores y transportadores de los distintos neurotransmisores, con especial hincapié en la transmisión serotoninérgica, ya que este tipo de antipsicóticos utiliza fundamentalmente este sistema de neurotransmisión para ejercer su acción terapéutica.

De los siete subtipos de receptores serotoninérgicos (5-HT1-7), los subtipos 5-HT2 son quizás los más potentemente ligados a la respuesta a los antipsicóticos atípicos. Así, varios estudios han encontrado una asociación entre la respuesta a la clozapina y polimorfismos en el

TABLA 1. Polimorfismos estudiados y método de detección

<i>Gen</i>	<i>Polimorfismo</i>	<i>Método de detección</i>
Receptor serotonina 2A	102-T/C	Msp I + 2% agarosa
Receptor serotonina 2A	His452Tyr	Bbv I + 3% agarosa
Receptor serotonina 2C	Cys23Ser	Hinf I + 4% agarosa
Receptor serotonina 2C	-330-GT/-244-CT	10% PAGE
Transportador serotonina	VNTR	4% agarosa
Transportador serotonina (reg. promotora)	5-HTTLPR	4% agarosa

5-HT2A¹⁰⁻¹². Pese a que otros grupos de investigación no pudieron replicar esta asociación¹³⁻¹⁶, un metaanálisis demostró que dos polimorfismos en el 5-HT2A (102-T/C, y His452Tyr) desempeñan un papel muy importante en la determinación de la respuesta a la clozapina¹⁷. Es importante reseñar en este punto, que el primero de los dos polimorfismos a que nos hemos referido (102-T/C) ha sido también asociado a la respuesta a los antipsicóticos convencionales¹⁸ y a la esquizofrenia en general¹⁹. Todos estos datos apuntan hacia la implicación de los receptores 5-HT2A en la respuesta a los antipsicóticos atípicos. Con relación al receptor 5-HT2C, un estudio encontró una asociación entre un polimorfismo de este receptor (Cys23Ser) y respuesta a clozapina²⁰, aunque otros estudios no han logrado replicar este resultado^{12,21,22}.

Otro tipo de receptores serotoninérgicos investigados farmacogenéticamente incluyen el 5-HT1A, 5-HT3A, 5-HT4, 5-HT5, 5-HT6, y 5-HT7, aunque hasta el momento no se ha encontrado ningún tipo de asociación entre polimorfismos en estos receptores y respuesta a antipsicóticos, a excepción de una ligera asociación con un polimorfismo en el receptor 5-HT6²³.

La investigación de otros genes relacionados con la transmisión serotoninérgica también puede ser importante. Éste es el caso del transportador de la serotonina (5-HTT), ya que regula la disponibilidad de serotonina en la sinapsis neuronal, ejerciendo por tanto una acción indirecta aunque importante en la transmisión serotoninérgica. Un polimorfismo en la región promotora de este gen (5-HTTLPR) ha sido el más estudiado con relación a los trastornos psicóticos y a la respuesta a los antipsicóticos. Aunque un estudio no encontró asociación entre este polimorfismo y la esquizofrenia²⁴, otro posterior encontró una asociación con la dimensión psicótica²⁵. En relación con la respuesta a los antipsicóticos, los resultados son también contradictorios. Mientras algunos estudios no encuentran asociación entre polimorfismos en el gen de este transportador y respuesta a los antipsicóticos en general²⁶ o a la clozapina²⁷, otro estudio reciente encontró una tendencia hacia la asociación ($p = 0,08$) entre el polimorfismo en la región promotora anteriormente citado y respuesta a la clozapina²⁸. Este mismo polimorfismo ha sido también asociado con la respuesta al anti-depresivo fluvoxamina²⁹.

El objetivo del presente estudio es estudiar posibles asociaciones entre la respuesta a la olanzapina y las variaciones genotípicas (polimorfismos) en los genes de la

mayor parte de los receptores y transportadores (dopamina y serotonina) implicados en la respuesta a los fármacos antipsicóticos. En este artículo vamos a exponer los resultados obtenidos en relación con los polimorfismos en los genes que codifican para los receptores 5-HT2A, 5-HT2C, y para el transportador de la serotonina (5-HTT) en la primera muestra de pacientes esquizofrénicos en tratamiento con olanzapina que hemos estudiado prospectivamente.

METODOLOGÍA

Dado que buscábamos una muestra que representara del mejor modo posible a los pacientes esquizofrénicos tratados habitualmente en la comunidad, el modo que utilizamos para seleccionarla fue, tras obtener permiso del Comité Ético de Investigación Clínica de Navarra, el de solicitar a los psiquiatras de dos centros de salud mental en Navarra (uno público y otro privado) que se pusieran en contacto con nosotros cuando iniciaran un tratamiento nuevo con olanzapina en un paciente esquizofrénico. Cada vez que éramos informados de un nuevo paciente incluido, uno de los autores (M.B.) evaluaba su estado clínico mediante la escala PANSS³⁰ y la GAS³¹, además de recoger una serie de datos sociodemográficos. Con posterioridad, si los pacientes firmaban el consentimiento informado se procedía a extraerles una muestra de sangre para el análisis genético. Para medir la respuesta al fármaco, la misma persona que había evaluado al paciente a nivel basal (como máximo a los tres días de tratamiento) volvía a evaluar al paciente en el momento en que el psiquiatra responsable consideraba, bajo criterios estrictamente clínicos, que o bien se había producido una respuesta a la olanzapina o bien ésta había resultado ineficaz, y por tanto se iba a producir un cambio de medicación. El plazo entre la evaluación basal y la de seguimiento se estableció en un mínimo de tres meses.

Las muestras de sangre fueron congeladas hasta que se realizó la extracción del ADN, y posteriormente se estudió la presencia de los siguientes polimorfismos (tabla 1).

El análisis estadístico se centró en el estudio de la relación entre la mejoría obtenida por los pacientes (medida por las escalas PANSS y GAS) y la presencia de los siguientes polimorfismos: 5-HT2A 102-T/C y His452Tyr; 5-HT2C Cys23Ser y -330-GT/-244-CT; 5-HTT VNTR y LPR.

TABLA 2. Valores de la PANSS y GAS en el momento basal (al inicio del tratamiento con olanzapina) y tras el tratamiento

	Basal	Postratamiento	Diferencia
PANSS total	85,8 (15,8)	59,5 (21,3)	26,3 (16,5)*
PANSS positiva	18,8 (6,8)	11,4 (5,6)	7,4 (6,3)*
PANSS negativa	26,5 (8,0)	20,0 (8,0)	6,5 (5,6)*
PANSS PG	40,5 (8,7)	27,9 (10,3)	12,6 (8,1)*
GAS	44,1 (13,1)	64,3 (17,0)	20,2 (16,9)*

* p<0,001.

Siguiendo la metodología empleada en estudios farmacogenéticos previos con clozapina, y para hacer más comparables los resultados, se plantearon dos tipos de análisis:

1. Comparación de los porcentajes de cada uno de los polimorfismos estudiados tras dividir la muestra entre respondedores y no respondedores tomando como criterio de respuesta un aumento en la puntuación de la GAS de al menos 20 puntos. Se utilizó la prueba del Chi cuadrado.

2. Análisis de regresión lineal considerando como variable dependiente la diferencia entre la puntuación total de la PANSS antes y después del tratamiento, y como variables independientes cada uno de los polimorfismos estudiados.

RESULTADOS

Para el presente estudio un total de 51 pacientes sin relación familiar entre sí fueron evaluados clínicamente y genotipados. Como hemos señalado anteriormente, todos los pacientes tenían un diagnóstico de esquizofrenia según criterios del DSM-IV. De los 51 pacientes, 31 (60,8%) eran varones, y la edad media en el momento de la evaluación basal era de 38,5 años (rango: 18-73; DE: 13,9). Todos los pacientes tomaban olanzapina como único antipsicótico (dosis media: 12 mg/día; rango: 5-25 mg), aunque dado el diseño naturalista del estudio algunos de ellos (18%) tomaban otras medicaciones no antipsicóticas. Los datos clínicos de los pacientes vienen resumidos en la tabla 2. Se observó una mejoría clínica global, que alcanzó significación estadística ($p < 0,001$), medida tanto con la escala GAS como con la PANSS, tanto en su puntuación total como en cada una de sus subescalas (síndrome positivo, negativo, y psicopatología general).

En la comparación de las frecuencias genotípicas y alélicas de cada polimorfismo según el criterio de respondedor/no respondedor anteriormente referido (diferencia en la escala GAS > 20) no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas debido al pequeño tamaño de la muestra. Sin embargo, es de destacar que la distribución de frecuencias observadas era similar a las distribuciones obtenidas en estudios previos con clozapina (tabla 3).

En los análisis de regresión, considerando la respuesta a la olanzapina como una variable continua (tomando la diferencia de valores en la PANSS antes y después del tratamiento como referencia) tampoco se observó ninguna asociación estadísticamente significativa, aunque tanto los valores genotípicos del polimorfismo -330-GT/-244-CT de la 5-HT2C como el 5-HTTLPR mostraron tendencia hacia la asociación ($p = 0,051$ y $0,083$, respectivamente).

CONCLUSIONES

El sistema de neurotransmisión serotoninérgico tiene una enorme complejidad por verse involucrados un gran número de mecanismos neuroquímicos y receptores diferentes, existen numerosos estudios que han implicado a variaciones en este sistema en la patogénesis de muchos trastornos psiquiátricos³². Mientras que los antipsicóticos convencionales actúan fundamentalmente a través de los receptores dopaminérgicos, y especialmente del receptor D2, los antipsicóticos atípicos presentan una afinidad preferente sobre los receptores serotoninérgicos. Otros tipos de receptores, como los histaminérgicos, muscarínicos y adrenérgicos también podrían tener su papel en la respuesta a los antipsicóticos, aunque su influencia parece más limitada⁶.

De los siete subtipos de receptores serotoninérgicos (5-HT1-7), los 5-HT2 son quizás los más implicados en la respuesta a los antipsicóticos atípicos. Así, un metaanálisis de los estudios sobre variaciones genotípicas en el receptor de la serotonina 5-HT2A y respuesta a la clozapina¹⁷ encontró que dos polimorfismos en el gen que codifica el receptor 5-HT2A, un polimorfismo silente 102-T/C y una sustitución estructural His452Tyr estaban significativamente asociados con la respuesta a la clozapina. Con respecto al receptor 5-HT2C, aunque existen resultados contradictorios, un estudio ha encontrado una asociación entre la sustitución estructural Cys23Ser y la respuesta a clozapina²⁰.

El transportador de la serotonina (5-HTT) también podría estar implicado en la respuesta a los antipsicóticos atípicos. Aunque sólo se ha encontrado una tendencia hacia la asociación entre un polimorfismo en el gen de este transportador y respuesta a clozapina²⁸, el único estudio farmacogenético de predicción de la respuesta a la clozapina publicado hasta el momento³³ encontró que este mismo polimorfismo era uno de los que más influían en la respuesta a este antipsicótico.

Centrándonos en nuestro estudio podemos afirmar que la principal limitación es el pequeño tamaño de la muestra. Sin embargo, nos parece importante comunicar nuestros resultados en este momento por ser los primeros que se obtienen sobre predicción farmacogenética de respuesta a un antipsicótico atípico distinto a la clozapina, y concretamente a la olanzapina.

Otra limitación que se podría argumentar es el hecho de que el criterio elegido para diferenciar respondedores de no respondedores se haya establecido en función de la

TABLA 3. Distribución de las frecuencias de los polimorfismos entre respondedores y no respondedores

	<i>Respondedores</i>	<i>No respondedores</i>	<i>Total</i>
5-HT2A 102-T/C			
T/T	6 (21,4%)	3 (13,0%)	9 (17,6%)
T/C	12 (42,9%)	16 (69,6%)	28 (54,9%)
C/C	10 (35,7%)	4 (17,4%)	14 (27,5%)
5-HT2A His452Tyr			
His/His	24 (88,9%)	18 (78,3%)	42 (84,0%)
His/Tyr	3 (11,1%)	5 (21,7%)	8 (16,0%)
5-HT2C Cys23Ser			
Cys homo/hemicigoto	18 (94,7%)	11 (91,7%)	29 (93,5%)
Cys/Ser	1 (5,3%)	1 (8,3%)	2 (6,5%)
5-HT2C PR (Lesch)			
1/1 245 bp	12 (42,9%)	12 (52,2%)	24 (47,1%)
1/s 245/239 bp	7 (25,0%)	3 (13,0%)	10 (19,6%)
s/s 239 bp	8 (28,6%)	8 (34,8%)	16 (31,4%)
>245 bp homocigoto	1 (3,6%)	0	1 (2,0%)
5-HTT VNTR			
12/12 homocigoto	12 (44,4%)	7 (33,3%)	19 (39,6%)
10/10 homocigoto	1 (3,7%)	2 (9,6%)	3 (6,3%)
10/12 heterocigoto	14 (51,9%)	12 (57,1%)	26 (54,2%)
5-HTT LPR			
480/480 bp	5 (19,2%)	4 (17,4%)	9 (18,4%)
480/520 bp	16 (51,5%)	14 (60,9%)	30 (61,2%)
520/520 bp	5 (19,2%)	5 (21,7%)	10 (20,4%)

Los valores entre paréntesis reflejan el porcentaje de pacientes con cada uno de los polimorfismos en función de la respuesta o no a la olanzapina.

mejoría en la escala GAS, que como se sabe establece puntuaciones de sintomatología global para cada paciente sin diferenciar tipos de síntomas. Al disponer de puntuaciones de la escala PANSS, que aporta datos tanto sobre síntomas específicos como sobre subescalas de síntomas positivos, negativos y de psicopatología general, puede causar extrañeza en el lector el hecho de que la diferenciación anteriormente referida se hiciera en función de una escala mucho más limitada como es la GAS. Sin embargo, hemos actuado de este modo para, al tratarse de un estudio «preliminar» (por el pequeño tamaño muestral), hacer más comparables nuestros resultados a los obtenidos en estudios previos con clozapina, ya que estos estudios han empleado mayoritariamente la diferencia de puntuaciones en la escala GAS como criterio de respuesta.

Respecto a los polimorfismos estudiados en nuestra muestra, aunque no pudimos detectar diferencias estadísticamente significativas, lo realmente interesante es que en estos mismos genes las frecuencias observadas en función de la respuesta fueron similares a las publicadas con clozapina siguiendo criterios de respuesta comparables. En los estudios con clozapina sí que se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas con esta misma distribución de frecuencias, aunque hay que tener en cuenta que se contaba con muestras mucho mayores que la nuestra. En el análisis de regresión obtuvimos claras tendencias hacia la significación estadística en dos polimorfismos, uno en el receptor de la serotonina 5-HT2C (-330-GT/-244-CT), con una $p=0,051$, y otro en el transportador de la serotonina 5-HTT LPR, con una $p=0,083$. Así como la investigación de las causas genéticas de es-

quizofrenia busca hoy en día combinaciones de genes más que un gen único que pueda explicar la patogénesis del trastorno, la investigación farmacogenética con antipsicóticos también busca combinaciones de genes que puedan explicar la variabilidad entre pacientes en cuanto a la respuesta al tratamiento farmacológico. En este sentido tiene especial interés el trabajo recientemente publicado por Arranz et al³³ por ser el primero en utilizar la farmacogenética para individualizar el tratamiento psiquiátrico. Estos investigadores realizaron un análisis de regresión logística sobre 19 polimorfismos de genes implicados en la respuesta a los antipsicóticos atípicos en una muestra de 200 pacientes esquizofrénicos en tratamiento con clozapina. Como resultado, encontraron que una combinación de seis polimorfismos localizados en cuatro genes de distintos receptores predecía en casi un 80% de los casos la respuesta a la clozapina. Estos seis polimorfismos incluían los dos que nosotros hemos estudiado en la 5-HT_{2A} (102-T/C y His452Tyr), los dos de la 5-HT_{2C} (Cys23Ser y -330-GT/-244-CT), uno de los que hemos estudiado en el 5-HTT (LPR), además de uno en el receptor histaminérgico H₂ (-1018-G/A).

También en este sentido nuestro estudio guarda una gran semejanza con los resultados arriba mencionados. En nuestra muestra, las frecuencias relativas de los cinco polimorfismos de genes serotoninérgicos que hemos citado son similares a las obtenidas por Arranz et al en el trabajo anteriormente señalado. Nada podemos decir del polimorfismo en el receptor histaminérgico H₂, porque no se estudió para el presente trabajo.

Teniendo en cuenta todo lo anteriormente expuesto, y con las reservas lógicas por el pequeño tamaño de la muestra, podemos concluir que hay indicios para creer que las variaciones en los genes de los receptores implicados en la transmisión serotoninérgica desempeñan un importante papel en la determinación de la respuesta clínica a la olanzapina. También podemos concluir, teniendo en cuenta los hallazgos previos con clozapina, que los estudios genéticos reflejan la similar afinidad por los receptores de serotonina que ambos fármacos, clozapina y olanzapina, pueden tener.

De todos modos, se necesitarán nuevos estudios de este tipo para confirmar los resultados, así como el análisis de genes implicados en otros sistemas de neurotransmisión. De este modo se podría llegar a conseguir la individualización del tratamiento farmacológico de muchos trastornos psiquiátricos, evitando de ese modo administrar fármacos menos útiles para un determinado paciente, a dosis inadecuadas, reduciendo la posibilidad de aparición de efectos adversos.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio ha sido financiado en parte por una ayuda de investigación de Lilly-España.

BIBLIOGRAFÍA

- Gothert M, Propping P, Bonisch H, Bruss M, Nöthen MM. Genetic variation in human 5-HT receptors: potential pathogenetic and pharmacological role. *Ann N Y Acad Sci* 1998;861:26-30.
- Cravchik A, Ssibley DR, Gejman PV. Analysis of neuroleptic binding affinities and potencies for the different human D2 dopamine receptor missense variants. *Pharmacogenetics* 1999;9:17-23.
- Walker EF, Gale S. Neurodevelopmental processes in schizophrenia and schizotypal personality disorder. En: Raine A, Lencz T, Mednick SA, editores. *Schizotypal Personality*. Cambridge: Cambridge University Press; 1996. p. 56-75.
- Kahn RS, Davis KL. New developments in dopamine and schizophrenia. En: Bloom FE, Kupfer J, editores. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York: Raven Press; 1996. p. 1193-203.
- Knable MB, Kleinman JE, Weinberger DR. Neurobiology of schizophrenia. En: Schatzberg AF, Nemeroff CB, editores. *Textbook of Psychopharmacology*, 2nd ed. Washington DC: American Psychiatric Press; 1998. p. 589-608.
- Janicak PG, Davis JM, Preskorn SH, Ayd FJ. *Principles and Practice of Psychopharmacotherapy*. Baltimore: Williams and Wilkins Press; 1997.
- Meltzer HY. An overview of the mechanism of action of clozapine. *J Clin Psychiatry* 1994;55:47-52.
- Grohmann R, Schmidt LG, Spiess-Kiefer C, Ruther E. Agranulocytosis and significant leucopenia with neuroleptic drugs: results from the AMUP program. *Psychopharmacology* 1989;99Suppl:109-12.
- Bymaster FP, Calligaro DO, Falcone JF, Marsh RD, Moore NA, Tye NC, et al. Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine. *Neuropsychopharmacology* 1996;14:87-96.
- Arranz MJ, Collier D, Sodhi M, Ball D, Roberts G, Price J, et al. Association between clozapine response and allelic variation in the 5-HT_{2A} receptor gene. *Lancet* 1995;346:281-2.
- Arranz MJ, Collier DA, Munro J, Sham P, Kirov G, Sodhi M, et al. Analysis of a structural polymorphism in the 5-HT_{2A} receptor and clinical response to clozapine. *Neurosci Lett* 1997;217:177-8.
- Masellis M, Basile V, Meltzer HY, Lieberman JA, Sevy S, Macciardi FM, et al. Serotonin subtype 2 receptor genes and clinical response to clozapine in schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology* 1998;19:123-32.
- Masellis M, Paterson AD, Badri F, Lieberman JA, Meltzer HY, Cavazzoni P, et al. Genetic variation of 5-HT_{2A} receptor and response to clozapine. *Lancet* 1995;345:1108.
- Nothen MM, Rietschel M, Erdmann J, Oberlander H, Moller HH, Nöber D, et al. Genetic variation of 5-HT_{2A} receptor and response to clozapine. *Lancet* 1995;345:908-9.
- Nimgaonkar VL, Zhang XR, Brar JS, DeLeo M, Ganguli R. 5-HT₂ receptor gene locus: association with schizophrenia or treatment response not detected. *Psychiatr Genet* 1995;6:23-7.

16. Malhotra AK, Goldman D, Ozaki N, Breier A, Buchanan R, Pickar D. Lack of association between polymorphisms in the 5-HT_{2A} receptor gene and antipsychotic response to clozapine. *Am J Psychiatry* 1996;153:1092-4.
17. Arranz MJ, Munro J, Sham P, Kirov G, Murray RM, Collier DA, et al. Meta-analysis of studies on genetic variation in 5-HT_{2A} receptors and clozapine response. *Schizophr Res* 1998;32:93-9.
18. Joobor R, Benkelfat C, Brisebois K, Toulouse A, Turecki G, Lal S, et al. T102C polymorphism in the 5-HT_{2A} gene and schizophrenia: relation to phenotype and drug response variability. *J Psychiatry Neurosci* 1999;24:141-6.
19. Williams J, McGuffin P, Nothen MM, Owen MJ. Meta-analysis of association between the 5-HT_{2A} receptor T102C polymorphism and schizophrenia. EMAS Collaborative Group. European Multicentre Association Study of Schizophrenia. *Lancet* 1997;349:1221.
20. Sodhi MS, Arranz MJ, Curtis D, Ball DM, Sham P, Roberts GW, et al. Association between clozapine response and allelic variation in the 5-HT_{2C} receptor gene. *Neuroreport* 1995;7:169-72.
21. Malhotra AK, Goldman D, Ozaki N, Rooney W, Clifton A, Buchanan RW, et al. Clozapine response and the 5-HT_{2C} Cys23Ser polymorphism. *Neuroreport* 1996;7:2100-2.
22. Rietschel M, Nöber DD, Fimmers R, Moller HJ, Propping P, Nothen MM. Efficacy and side-effects of clozapine not associated with variation in the 5-HT_{2C} receptor. *Neuroreport* 1997;8:1999-2003.
23. Yu YWY, Tsai SJ, Lin CH, Hsu CP, Yang KH, Hong CJ. Serotonin-6 receptor variant (C267T) and clinical response to clozapine. *Neuroreport* 1999;10:1231-3.
24. Rao D, Jonsson EG, Paus S, Ganguli R, Nothen M, Nimgaonkar VL. Schizophrenia and the serotonin transporter gene. *Psychiatr Genet* 1998;8:207-12.
25. Malhotra AK, Goldman D, Mazzanti D, Clifton A, Breier A, Pickar D. A functional serotonin transporter (5-HTT) polymorphism is associated with psychosis in neuroleptic-free schizophrenics. *Mol Psychiatry* 1998;3:328-32.
26. Kaiser R, Tremblay PB, Schmider J, Henneken M, Dettling M, Muller-Oerlinghauser B, et al. Serotonin transporter polymorphisms: no association with response to antipsychotic treatment, but associations with the schizoparanoïd and residual subtypes of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2001;6:179-85.
27. Tsai SJ, Hong CJ, Yu YW, Lin CH, Song HL, Lai HC, et al. Association study of a functional serotonin transporter gene polymorphism with schizophrenia, psychopathology and clozapine response. *Schizophr Res* 2000;44:177-81.
28. Arranz MJ, Bolonna AA, Munro J, Curtis CJ, Collier DA, Kerwin RW. The serotonin transporter and clozapine response. *Mol Psychiatry* 2000;5:124-5.
29. Smeraldi E, Zanardi R, Benedetti F, Di Bella D, Pérez J, Catalano M. Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine. *Mol Psychiatry* 1998;3:508-11.
30. Peralta V, Cuesta MJ. Validación de la escala de los síndromes positivo y negativo (PANSS) en una muestra de esquizofrénicos españoles. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr* 1994;4:44-50.
31. Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J. The Global Assessment Scale: A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch Gen Psychiatry* 1976;33:766-71.
32. Arranz B, Rosel P, Ramirez N, San L. Genetic dysfunction of the serotonin receptor 5-HT_{2A} in psychiatric disorders. *Actas Esp Psiquiatr* 2001;29:131-8.
33. Arranz MJ, Munro J, Birkett J, Bolonna A, Mancama D, Sodhi M, et al. Pharmacogenetic prediction of clozapine response. *Lancet* 2000;355:1615-6.